

• 论 著 •

2 型糖尿病患者血脂代谢特征和进一步脂质检测价值分析*

王 益¹, 干 伟¹, 张 禾¹, 梁珊珊¹, 兰培相², 杨舒羽¹, 赵艳华¹, 马 莹^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 自贡市第四人民医院, 四川自贡 643099

摘 要:目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)患者在不同病程阶段以及降糖治疗前后的脂代谢特征和进一步脂质检测的价值, 为临床评估提供客观依据。方法 选取 2021 年 4—10 月于内分泌科就诊的 T2DM 患者 208 例作为研究对象(T2DM 组), 根据是否治疗分为初诊组(105 例)和治疗组(103 例)。筛选同一时期体检人群中无心脑血管疾病、糖尿病等表现健康成年人 216 例作为对照组。比较 3 组临床资料和糖脂代谢等生化指标。将初诊 T2DM 患者根据是否伴有并发症分为单纯性 T2DM 组(64 例)和 T2DM 伴并发症组(40 例), 比较两组糖脂代谢等生化指标。分析 T2DM 组和对照组小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平与其他脂代谢指标的相关性。结果 除低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)外, T2DM 组较对照组糖、脂代谢指标均异常($P<0.05$)。与初诊组相比, 治疗组体质量指数(BMI)、LDL-C、sdLDL-C、糖化血红蛋白(HbA1c)水平均明显降低($P<0.05$), 载脂蛋白 B(ApoB)/LDL-C 明显升高($P<0.05$)。与单纯性 T2DM 组相比, T2DM 伴并发症组血糖(GLU)、ApoB/LDL-C 水平更高($P<0.05$), 而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平更低($P<0.05$)。T2DM 组和对照组的 sdLDL-C 水平均与甘油三酯(TG)、LDL-C、ApoB 和 TG/HDL-C 呈正相关($P<0.05$)。结论 T2DM 患者普遍存在脂代谢紊乱, 主要表现为 TG、ApoB、非高密度脂蛋白胆固醇(nonHDL-C)以及 sdLDL-C 水平升高, HDL-C 和载脂蛋白 A-I (ApoA-I) 水平降低, 而 LDL-C 无明显变化, 常规降糖治疗即可给血脂代谢带来益处。建议在对 T2DM 患者进行动脉粥样硬化性心血管疾病风险评估时, 增加 ApoB、nonHDL-C 以及 sdLDL-C 等进一步脂质检测指标。

关键词: 2 型糖尿病; 脂代谢; 进一步脂质检测; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.021

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1638-07

文献标志码:A

Features of lipid metabolism and values of advanced lipid testing in type 2 diabetes mellitus*

WANG Yi¹, GAN Wei¹, ZHANG He¹, LIANG Shanshan¹, LAN Peixiang²,
YANG Shuyu¹, ZHAO Yanhua¹, MA Ying^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. the Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan 643099, China

Abstract: **Objective** To analyze the features of lipid metabolism and values of advanced lipid testing in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients at different stages of disease and before and after hypoglycemic treatment, in order to provide evidences for clinical evaluation. **Methods** A total of 208 T2DM patients (T2DM group) admitted to the department of endocrinology from April to October 2021 were enrolled as the research subjects, and were divided into newly diagnosed T2DM group (105 cases) and hypoglycemic treatment group (103 cases) according to the treatment. A total of 216 apparently healthy adults without cardiovascular disease and diabetes were enrolled as the control group. General clinical characteristics and biochemical indices of glucose and lipid metabolism were compared among the three groups. The newly diagnosed T2DM patients were divided into simple T2DM group (64 cases) and T2DM with complications group (40 cases) according to whether they were accompanied by complications, and the biochemical indicators such as glucose and lipid metabolism were compared between small the two groups. The correlation between dense low density lipoprotein cholesterol(sdLDL-C) level and other lipid indicators in T2DM group and control group was analyzed. **Results** The indicators of glucose and lipid metabolism were abnormal in T2DM group compared with control group($P<0.05$) except for LDL-C level. Compared with the newly diagnosed group, BMI, LDL-C, sdLDL-C and HbA1c in the hypoglycemic treatment group significantly decreased ($P<0.05$), while

* 基金项目: 成都市科技项目(2021-YF05-01382-SN)。

作者简介: 王益, 女, 主管技师, 主要从事脂代谢方面的研究。△ 通信作者, E-mail: majiying72@hotmail.com。

ApoB/LDL-C significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the simple T2DM group, the complications group had higher GLU and ApoB/LDL-C ($P < 0.05$), but lower HDL-C. The level of sdLDL-C in the T2DM group and the control group were positively correlated with TG, LDL-C, ApoB and TG/HDL-C ($P < 0.05$).

Conclusion Dyslipidemia is common in patients with T2DM, which is mainly manifested as increased TG, ApoB, nonHDL-C and sdLDL-C, and decreased HDL-C and ApoA-I, but there is no difference in LDL-C, conventional hypoglycemic treatment can bring lipid benefits. It is recommended to add advanced lipid testing such as ApoB, nonHDL-C and sdLDL-C when assessing the risk of ASCVD in patients with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; lipid metabolism; advanced lipid testing; small dense low density lipoprotein cholesterol; correlation

糖尿病(DM)是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立危险因素,与健康个体相比,2型糖尿病(T2DM)患者的心血管疾病风险增加了2~4倍^[1],且此类患者常因伴有高血压、脂代谢紊乱等使其并发ASCVD的风险更高^[1-2]。因此,对糖尿病患者定期进行ASCVD危险因素筛查,特别是对脂代谢紊乱进行筛查尤为重要。目前,对T2DM患者血脂代谢特点的研究结论仍存在争议。有研究认为T2DM患者的脂代谢紊乱主要表现为动脉粥样硬化性血脂异常,即甘油三酯(TG)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低,小而密低密度脂蛋白(LDL)颗粒数增多,伴或不伴低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高^[2-3]。而另有研究指出T2DM患者中,高密度脂蛋白胆固醇血症患病率最高,其次是高胆固醇(TC)血症^[4-5]。2018年美国AHA/ACC胆固醇管理指南提出,10年动脉粥样硬化性心血管疾病风险为中危以上的患者可能从进一步脂质检测中受益^[6]。进一步脂质检测主要涉及以下指标:非高密度脂蛋白胆固醇(nonHDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)、低密度脂蛋白颗粒数、脂蛋白a[Lp(a)]、载脂蛋白A-I(ApoA-I)、高密度脂蛋白颗粒数以及高密度脂蛋白亚组分^[7]。然而,进一步脂质检测常因需要额外的测试,检测方法标准化程度不高,指标变异度较高等原因^[8],在心血管疾病风险管理中是否应该广泛检测尚需进一步探讨。因此,本文拟分析T2DM患者在不同病程阶段以及降糖治疗前后的脂代谢特征和进一步脂质检测的价值,以期临床评估提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年4—10月于四川大学华西医院和自贡市第四人民医院内分泌科就诊的T2DM患者208例作为研究对象(T2DM组),其中包括105例初诊T2DM患者(初诊组,46例来自于四川大学华西医院,59例来自于自贡市第四人民医院)和103例经过降糖治疗的非初诊T2DM患者(治疗组,均来自于自贡市第四人民医院)。T2DM和相关并发症的诊断参照1999年WHO推荐的诊断标准。排除使用降脂药物及激素、T2DM急性并发症、严重肝肾疾病、恶性肿瘤、白血病、甲状腺功能异常、自身免疫性疾病、严重贫血、严重感染等患者。筛选同一时期

体检人群中无心脑血管疾病、糖尿病等表现健康成年人216例作为对照组(均来自四川大学华西医院)。根据患者是否经过治疗,将T2DM组分为初诊组和降糖治疗组,通过简单随机抽样,匹配各组年龄和性别,以排除年龄性别对血脂指标的干扰。

1.2 仪器与试剂 所有病例的ApoA-I、ApoB和小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)均在自贡市第四人民医院统一测定。自贡市第四人民医院:检测仪器为西门子生化分析仪ADVIA 2400;TG、TC、HDL-C、LDL-C、血糖(GLU)的检测采用北京利德曼试剂,英国朗道质控品;ApoA-I和ApoB的检测采用北京利德曼试剂及配套质控品;糖化血红蛋白(HbA1c)的检测采用日本积水试剂及配套质控品;sdLDL-C的检测采用深圳迈瑞试剂及配套质控品。四川大学华西医院:HbA1c的检测采用日本东曹G8糖化血红蛋白仪及配套试剂和质控品;其他指标的检测仪器为罗氏生化分析仪Cobas c702,采用配套试剂和伯乐质控品。

1.3 方法 抽取患者过夜空腹8 h以上,入院24 h以内的静脉血两管:一管用EDTA-K₂抗凝测定HbA1c;另外一管为血清管,以3 500 r/min离心8 min后分离血清,取300 μL血清于-20℃保存,用于测定ApoA-I、ApoB和sdLDL-C时使用,其余指标在4 h内完成检测。TG、TC、sdLDL-C和GLU的检测采用酶法,HDL-C和LDL-C的检测采用直接法,ApoA-I和ApoB的检测采用免疫比浊法,HbA1c采用酶法进行检测。

各项目均按SOP要求操作,室内质控在控,除sdLDL-C未参加国家卫生健康委员会临床检验中心室间质评外,其余项目均参加国家卫生健康委员会临床检验中心室间质评评价且成绩均合格。TG、TC、GLU为四川省检验结果互认项目,实验前期已分别选取20份标本在两家医院的实验室对以上指标进行比对,结果均在各项的总允许误差/2范围内,具有可比性。

1.4 统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计分析。病例分组采用简单随机抽样。正态性检验采用Shapiro-Wilk检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组以上的组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组以上

的组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析评价各指标间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 T2DM 患者的糖、脂代谢及临床特征 3 组的一般资料和实验室指标检测结果见表 1。T2DM 组患者无论是否经过降糖治疗,其吸烟和高血压比例、TG、sdLDL-C、GLU、HbA1c、ApoB、nonHDL-C、TG/HDL-C、ApoB/LDL-C、sdLDL-C/LDL-C 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$),而 HDL-C、ApoA-I、ApoB/nonHDL-C 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),但 LDL-C 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 T2DM 患者中,与初诊组相比,治疗组的病程更长,高

血压和合并多个并发症的比例更高,ApoB/LDL-C 明显升高 ($P < 0.05$),体质量指数 (BMI)、LDL-C、sdLDL-C、HbA1c 水平均明显降低 ($P < 0.05$)。

2.2 单纯性 T2DM 和 T2DM 伴并发症患者的糖、脂代谢特征 将初诊 T2DM 患者根据是否伴有并发症分为单纯性 T2DM 组和 T2DM 伴并发症组,为了排除年龄性别对血脂指标的干扰,仅研究糖尿病本身引起的血脂改变,本研究采用简单随机抽样的方法来匹配各组年龄和性别,故仅纳入 104 例初诊 T2DM 患者进行分析。3 组的一般临床资料和糖、脂代谢指标结果如表 2 所示。相比于单纯性 T2DM 组,T2DM 伴并发症组 HDL-C 水平更低 ($P < 0.05$),而 GLU、ApoB/LDL-C 水平更高 ($P < 0.05$),其余指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 对照组、初诊组和治疗组一般资料和糖、脂代谢指标比较

参数	对照组($n=216$)	T2DM 组($n=208$)	
		初诊组($n=105$)	治疗组($n=103$)
男性[$n(\%)$]	117(54.2)	61(58.1)	60(58.3)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.20 $\pm$ 9.62	55.14 $\pm$ 11.65	58.04 $\pm$ 10.09
吸烟[$n(\%)$]	30(13.9)	32(30.5)*	47(45.6)*
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.70 $\pm$ 2.60	24.60 $\pm$ 4.25*	23.33 $\pm$ 3.11 [#]
高血压[$n(\%)$]	25(11.6)	24(22.9)*	44(42.7)* [#]
病程[$n(\%)$]			
<1 年	—	70(66.7)	4(3.9) [#]
1~<10 年	—	30(28.6)	46(44.7) [#]
10~20 年	—	4(3.8)	46(44.7) [#]
>20 年	—	1(1.0)	7(6.8) [#]
降糖治疗[$n(\%)$]			
未治疗	—	105(100.0)	0(0) [#]
口服	—	0(0)	73(70.9) [#]
胰岛素	—	0(0)	7(6.8) [#]
二者联用	—	0(0)	23(22.3) [#]
并发症类型[$n(\%)$]			
无并发症	—	59(56.2)	17(16.5) [#]
大血管	—	21(20.0)	21(20.4)
微血管	—	12(11.4)	20(19.4)
两者合并	—	13(12.4)	45(43.7) [#]
TG[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.11(0.87, 1.37)	1.88(1.12, 2.81)*	1.63(1.24, 2.87)*
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.65 $\pm$ 0.68	5.13 $\pm$ 1.22*	4.85 $\pm$ 1.17
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.38	1.08 $\pm$ 0.30*	1.11 $\pm$ 0.51*
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.82 $\pm$ 0.66	2.97 $\pm$ 0.90	2.72 $\pm$ 0.94 [#]
sdLDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.59 $\pm$ 0.12	0.87 $\pm$ 0.14*	0.71 $\pm$ 0.13* [#]
GLU($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.02 $\pm$ 0.37	11.02 $\pm$ 4.85*	11.07 $\pm$ 4.63*
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	5.50 $\pm$ 0.29	9.22 $\pm$ 2.09*	8.49 $\pm$ 1.65* [#]
ApoA-I ($\bar{x} \pm s$, mg/mL)	1.51 $\pm$ 0.24	1.35 $\pm$ 0.29*	1.32 $\pm$ 0.33*

续表 1 对照组、初诊组和治疗组一般资料和糖、脂代谢指标比较

参数	对照组(<i>n</i> = 216)	T2DM 组(<i>n</i> = 208)	
		初诊组(<i>n</i> = 105)	治疗组(<i>n</i> = 103)
ApoB($\bar{x} \pm s$, mg/mL)	0.83 ± 0.15	0.97 ± 0.25 *	0.91 ± 0.24 *
nonHDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.20 ± 0.65	4.04 ± 1.25 *	3.74 ± 1.08 *
TG/HDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.80(0.51, 1.13)	2.03(0.86, 2.90) *	1.62(1.06, 2.92) *
ApoB/LDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.30(0.28, 0.31)	0.33(0.28, 0.35) *	0.34(0.31, 0.37) * #
ApoB/nonHDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.26(0.25, 0.27)	0.25(0.24, 0.26) *	0.25(0.23, 0.26) *
sdLDL-C/LDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.20(0.17, 0.24)	0.27(0.19, 0.35) *	0.23(0.19, 0.33) *

注：—表示无数据；与对照组比较，* *P* < 0.05；与初诊组比较，# *P* < 0.05。

表 2 对照组、单纯性 T2DM 组和 T2DM 伴并发症组临床资料和实验室指标比较

参数	对照组(<i>n</i> = 216)	初诊 T2DM 组(<i>n</i> = 104)	
		单纯性 T2DM 组(<i>n</i> = 64)	T2DM 伴并发症组(<i>n</i> = 40)
男性[<i>n</i> (%)]	117(54.2)	32(50.0)	28(70.0)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.20 ± 9.62	53.63 ± 10.64	58.08 ± 12.49
吸烟[<i>n</i> (%)]	30(13.9)	17(26.6)	13(32.5) *
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.70 ± 2.60	24.52 ± 3.02 *	24.61 ± 5.68 *
高血压[<i>n</i> (%)]	25(11.6)	13(20.3)	12(30) *
病程[<i>n</i> (%)]			
<1 年	—	46(71.9)	22(55)
1 ~ <10 年	—	16(25.0)	15(37.5)
10 ~ 20 年	—	2(3.1)	2(5.0)
>20 年	—	0(0.0)	1(2.5)
TG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	1.11(0.87, 1.37)	1.83(1.13, 2.73) *	1.95(1.10, 2.81) *
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.65 ± 0.68	5.11 ± 1.18 *	5.23 ± 1.34 *
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.45 ± 0.38	1.13 ± 0.32 *	1.02 ± 0.23 * #
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.82 ± 0.66	3.01 ± 0.96	2.91 ± 0.85
sdLDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.59 ± 0.21	0.89 ± 0.24 *	0.84 ± 0.22 *
GLU($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.02 ± 0.37	9.83 ± 4.74 *	12.86 ± 4.52 * #
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	5.50 ± 0.29	9.07 ± 2.35 *	9.46 ± 1.65 *
ApoA- I ($\bar{x} \pm s$, mg/mL)	1.51 ± 0.24	1.40 ± 0.29 *	1.31 ± 0.27 *
ApoB($\bar{x} \pm s$, mg/mL)	0.83 ± 0.15	0.96 ± 0.27 *	0.96 ± 0.23 *
nonHDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.20 ± 0.65	3.98 ± 1.22 *	4.21 ± 1.36 *
TG/HDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.80(0.51, 1.13)	1.94(0.73, 2.83) *	2.08(1.10, 2.82) *
ApoB/LDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.30(0.28, 0.31)	0.31(0.27, 0.34)	0.34(0.31, 0.35) * #
ApoB/nonHDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.26(0.25, 0.27)	0.25(0.24, 0.26) *	0.25(0.23, 0.26) *
sdLDL-C/LDL-C[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.20(0.17, 0.24)	0.26(0.19, 0.35) *	0.29(0.18, 0.35) *

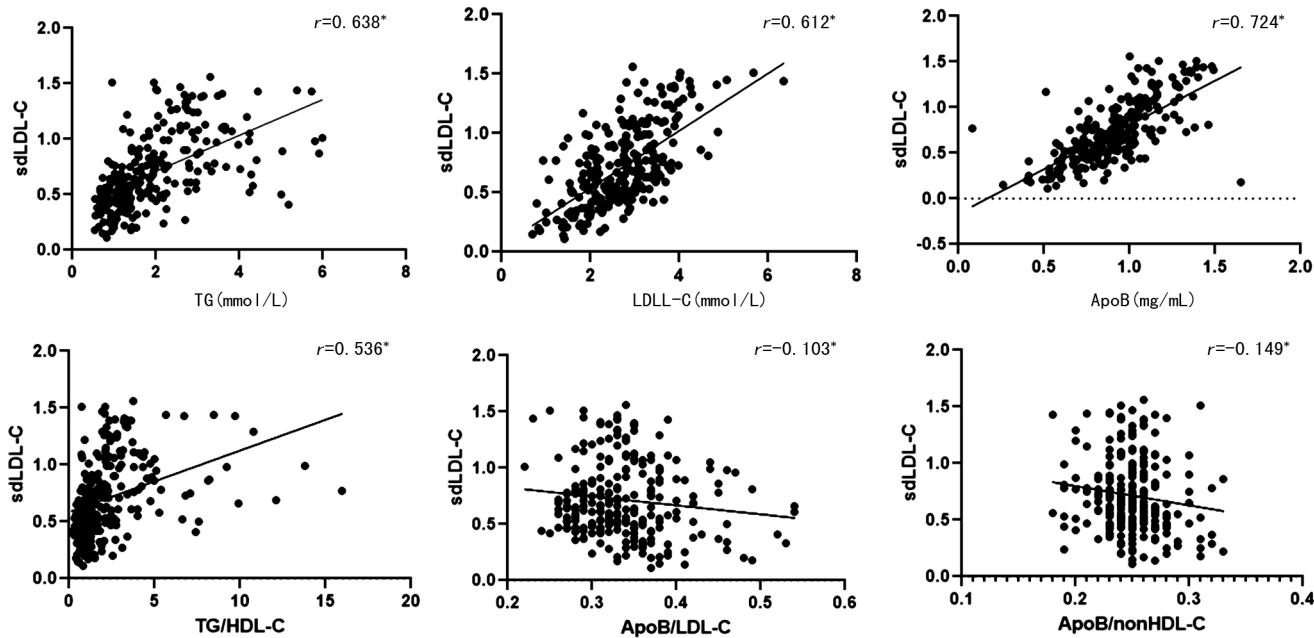
注：—表示无数据；与对照组比较，* *P* < 0.05；与单纯性 T2DM 组比较，# *P* < 0.05。

2.3 sdLDL-C 水平与其他脂代谢指标的相关性

2.3.1 T2DM 组 sdLDL-C 水平与其他脂代谢指标的相关性 T2DM 组 sdLDL-C 水平与 TG、LDL-C、ApoB、TG/HDL-C、ApoB/LDL-C、ApoB/nonHDL-C 的相关性分析结果见图 1(其相关系数 *r* 分别为 0.638、0.612、0.724、0.536、-0.103、-0.149)。sdLDL-C 水平与 TG、LDL-C 和 ApoB 呈强正相关，与 TG/HDL-C 呈中等强度正相关，与 ApoB/nonHDL-C 存在较弱的负相关关系(*P* < 0.05, *r* 绝对值在 0 ~ <0.3 为弱相关, 0.3 ~ 0.6 为中等相关, >

0.6 ~ 1.0 为强相关)；sdLDL-C 水平与 ApoB/LDL-C 无明显相关性(*P* > 0.05)。

2.3.2 对照组 sdLDL-C 水平与其他脂类指标的相关性 对照组 sdLDL-C 水平与 TG、LDL-C、ApoB、TG/HDL-C、ApoB/LDL-C、ApoB/nonHDL-C 相关性分析的相关系数 *r* 分别为 0.526、0.645、0.804、0.493、-0.087、-0.100。sdLDL-C 与上述指标中除 ApoB/LDL-C 和 ApoB/nonHDL-C 外的脂代谢指标均存在正相关关系(*P* < 0.05)，与 ApoB/LDL-C 和 ApoB/nonHDL-C 无明显相关性(*P* > 0.05)。



注：* 表示 $P<0.05$ 。

图 1 T2DM 组 sdLDL-C 水平与其他脂代谢指标的相关性

3 讨 论

糖尿病心血管病是糖尿病最主要和最严重的并发症。调查显示大约 2/3 的糖尿病患者最终死于心血管疾病,其中 40%为缺血性心脏病,15%为其他类型心脏病,10%为脑卒中^[9]。如何在糖尿病尚未出现并发症之前筛选出心血管病高危人群并加以干预,是临床关注的重点。目前认为 LDL-C 是心血管疾病最主要的危险因素,但有研究发现糖尿病患者 LDL-C 水平不高,对于此类患者^[10],什么指标才能评估其心血管病风险是值得研究的重点。本研究全面分析了 T2DM 患者降糖治疗前后以及自然病程进展过程中的脂质指标改变情况,探讨了进一步脂质检测在 T2DM 患者中的价值。

本研究发现,T2DM 患者存在明显的脂代谢紊乱。初诊 T2DM 组患者和对照组相比,其 TG、TC、sdLDL-C、GLU、HbA1c、ApoB、nonHDL-C 和 sdLDL-C/LDL-C 水平明显增高($P<0.05$),HDL-C、ApoA-I 水平显著降低($P<0.05$),而 LDL-C 差异无统计学意义($P>0.05$)。TG 升高可降低胰岛素敏感性,而胰岛素抵抗会进一步加重脂代谢紊乱,特别是跟 sdLDL 的产生相关^[10-11]。胰岛素抵抗使脂蛋白脂肪酶(LPL)活性增加,释放过量游离脂肪酸(FFA)^[12],TG 产生增加,进而刺激 ApoB 和极低密度脂蛋白(VLDL)的分泌增多。在胆固醇酯转移蛋白(CETP)的作用下,VLDL 携带的 TG 与高密度脂蛋白(HDL)或 LDL 转运的胆固醇酯(CE)交换,形成 VLDL 残粒和富含 TG 的 HDL 或 LDL 颗粒,后者中的 TG 随即被肝脂酶水解,从而出现小而密 LDL 颗粒^[11]。T2DM 患者 LDL-C 水平不高而 nonHDL-C 升高,说明其体内产生了较多的除 LDL-C 以外的其

他 nonHDL-C,即富含甘油三酯的脂蛋白(TRLs)中的胆固醇增多^[8]。糖尿病患者 LDL-C 并未增高($P>0.05$),但 ApoB 明显增高($P<0.05$),因一分子 LDL-C 内只含一分子 ApoB,ApoB 能更准确地反映血液中致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的数量^[13],本研究结果表明糖尿病患者体内存在较多小而密的 LDL。这提示对于 T2DM 患者,仅使用 LDL-C 作为风险评估指标可能会低估其心血管疾病风险,而联合 sdLDL-C、ApoB 和 nonHDL-C 综合评估具有补充价值。

本研究发现经过降糖治疗,T2DM 患者的 LDL-C、sdLDL-C、HbA1c 水平均明显降低($P<0.05$)。林杰等^[14]发现与胰岛素治疗前相比,治疗后 T2DM 患者 TG、TC、LDL-C、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 水平显著降低,与本研究的发现一致。因此,T2DM 患者经降糖治疗,不仅能控制其长期血糖水平,还可改善血脂代谢的紊乱程度,其机制可能与减轻胰岛素抵抗有关。同时,治疗组患者的 sdLDL-C 水平明显降低说明降糖治疗可改善其 LDL 亚组分的组成,可能的机制是降糖治疗的同时患者体内的 TG 也同步下降。另有研究表明,胰岛素治疗可诱导细胞表面 LDL 受体表达增多,促使部分 LDL 分解代谢正常化^[15]。尽管 T2DM 患者治疗后其 LDL-C 与对照组差异无统计学意义($P>0.05$),但根据《中国成人血脂异常防治指南》建议(2016 年修订版),LDL-C 和 nonHDL-C 仍未达标^[16],仍存在一定程度的脂代谢紊乱和残余心血管风险(RCVR)^[17],因此,有必要对此类患者进行调脂治疗^[16]。

本研究结果还显示,T2DM 组的 TG/HDL-C 和 ApoB/LDL-C 水平明显升高($P<0.05$),ApoB/nonHDL-C 水平明显降低($P<0.05$)。本课题组前期研

究也发现 TG/HDL-C 可作为 T2DM 发生发展的新型标志物。HE 等^[18] 在一项前瞻性研究中对 687 人进行 15 年的随访发现, TG/HDL-C 可预测 DM 的发生, 是 DM 的独立危险因素。MELLOR 等^[19] 的前瞻性研究表明, ApoB/LDL-C 每增加 1 个单位, 10 年内 T2DM 发病风险就增加 4 倍。nonHDL-C 包含除 HDL-C 以外的所有可导致动脉粥样硬化的脂蛋白, 与 LDL-C 相比, 能更好地评估糖尿病患者的 ASCVD 风险^[20]。在本研究中, T2DM 组 ApoB/nonHDL-C 水平明显低于对照组, 可能是 TC 升高和 HDL-C 下降进而导致 nonHDL-C 明显升高所致。研究发现, nonHDL-C 在不同并发症的糖尿病患者脂质代谢过程中比 LDL-C 更能预示病情的发展程度^[21]。而 2018 年 AHA/ACC 指南推荐 nonHDL-C 作为肥胖、DM 的筛查指标^[6]。因此, TG/HDL-C、ApoB/LDL-C 和 ApoB/nonHDL-C 可能与 T2DM 的发生发展密切相关, 以上指标均为计算值, 不需要额外检测, 在 DM 的筛查和病情进展评估中应加以推广运用。

此外, 本研究还发现初诊单纯性 T2DM 患者 TG、TC、sdLDL-C、ApoB 水平明显升高 ($P < 0.05$), HDL-C、ApoA-I 水平明显降低 ($P < 0.05$), 而 T2DM 伴并发症组与单纯性组相比, 除 HDL-C 进一步降低, GLU、ApoB/LDL-C 更高外 ($P < 0.05$), 其余脂代谢指标无明显变化。糖尿病在病情进展中, 胰岛素抵抗促使脂肪组织分解增加, 进而 TG、TC、sdLDL-C、ApoB 产生增加, 脂肪组织因持续分解而含量减少, 患者逐渐消瘦, 表现为 TG、TC、sdLDL-C、ApoB 不再进行性升高。马亮等^[22] 研究发现, T2DM 患者和 T2DM 伴心肌梗死的患者相比, TG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 本文的发现与其一致。

鉴于 sdLDL-C 在糖尿病患者中的重要意义, 本课题组研究了 sdLDL-C 水平与其他脂质指标的相关性。结果显示, T2DM 组和对照组的 sdLDL-C 水平均与 TG、LDL-C、ApoB 和 TG/HDL-C 呈正相关 ($P < 0.05$)。KING 等^[23] 研究发现, 在 T2DM 患者中, 采用梯度凝胶电泳测定的 B 型 LDL-C 的峰顶颗粒大小与 TG 和 ApoB 呈负相关, 用 TG 和 TG/HDL-C 预测 B 型 LDL-C 的受试者工作曲线 (ROC) 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.84 和 0.87, 而 B 型 LDL-C 的特征是以与 ASCVD 强烈相关的 sdLDL-C 为主^[24], 提示 TG、ApoB 和 TG/HDL-C 可以作为 sdLDL-C 的预测指标。因此, 在人群血脂筛查中, TG、LDL-C、ApoB、TG/HDL-C 水平越高, 提示 sdLDL-C 升高的可能性越大, 伴发动脉粥样硬化性疾病的风险越大。

因本研究中单纯性 T2DM 组和 T2DM 伴并发症组标本量较小, 两组间部分脂代谢指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 还需进一步扩大标本量或进行前瞻性研究以验证本研究的结论。同时, 本研究为横断面

研究, 不能得出任何因果关系的结论, 指标的应用受到限制。

综上所述, 本研究显示, T2DM 患者普遍存在脂代谢紊乱, 主要表现为 TG、ApoB、nonHDL-C 以及 sdLDL-C 水平升高, HDL-C 和 ApoA-I 水平降低, 而 LDL-C 无明显差异, 提示仅使用 LDL-C 作为风险评估指标可能会低估 T2DM 患者的心血管疾病风险, 因此建议在对 T2DM 患者进行 ASCVD 风险评估时, 增加 ApoB、nonHDL-C 和 sdLDL-C 等进一步脂质检测指标。同时, 常规降糖治疗即可带来适度的血脂益处, 但总体 LDL-C 和 nonHDL-C 达标率仍低, 需联合降脂治疗。在人群血脂筛查中, TG、LDL-C、ApoB、TG/HDL-C 水平越高, 提示 sdLDL-C 水平升高的可能性越大。

参考文献

- [1] LI Y, ZHAO L, YU D, et al. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China [J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205709.
- [2] MATSUZAKA T, SHIMANO H. New perspective on type 2 diabetes, dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(3): 532-534.
- [3] NELSON A J, ROCHEL AU S K, NICHOLLS S J. Managing dyslipidemia in type 2 diabetes [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(1): 153-173.
- [4] 陈敏, 李凌, 赵香曦, 等. 贵州省 18 岁以上成人 2 型糖尿病和血脂异常的关系分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(1): 15-18.
- [5] 郝青, 王书彩, 李琛琮, 等. 体检人群中 2 型糖尿病病人血脂异常情况分析 [J]. 护理研究, 2017, 31(13): 1634-1636.
- [6] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [7] GERMAN C A, SHAPIRO M D. Assessing atherosclerotic cardiovascular disease risk with advanced lipid testing: state of the science [J]. Eur Cardiol, 2020, 15: e56.
- [8] 彭及雅, 李欣颖, 张大庆. LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB100 的临床应用价值评价 [J]. 临床检验杂志, 2021, 39(7): 521-524.
- [9] LOW WANG C C, HESS C N, HIATT W R, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus: mechanisms, management, and clinical considerations [J]. Circulation, 2016, 133(24): 2459-2502.
- [10] 姚伟列, 颜雅青, 欧典强, 等. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值与糖尿病并发症的关系研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(17): 2224-2229. (下转第 1647 页)

- PL induces cervical intraepithelial neoplasia modulated with estrogen signaling without HPV E6/E7[J]. *Oncogene*, 2021, 40(21):1-12.
 - [2] BIRON V L, MORRIS K, ANDRE I, et al. Detection of human papillomavirus type 16 in oropharyngeal squamous cell carcinoma using droplet digital polymerase chain reaction[J]. *Cancer*, 2019, 122(10):1544-1551.
 - [3] RATAJ O, HAEDICKE-JARBOUI J, STUBENRAUCH F, et al. Brd4 inhibition suppresses HPV16 E6 expression and enhances chemoresponse; a potential new target in cervical cancer therapy[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9):2330-2338.
 - [4] 颢佳,王彩云,杨秀梅,等. 聚焦超声对宫颈高级别鳞状上皮内病变患者宫颈局部微环境的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(2):187-190.
 - [5] BEATY B T, COSPER P F, BERIWAL S, et al. Why de-intensification is not possible in HPV-associated cervical cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2021, 31(4):339-348.
 - [6] SHI L, ZHANG D, TAM S, et al. Novel HPV-E7 immune modulators to activate HPV-specific T cells to eliminate cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15):e18027.
 - [7] 王蕊. TCT 与阴道镜下宫颈活检在宫颈癌诊断中的应用研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(7):975-977.
 - [8] ILISIU M B, HASHIM D, ANDREASSEN T, et al. HPV testing for cervical cancer in Romania: high-risk HPV prevalence among ethnic subpopulations and regions[J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1):89.
 - [9] LEUNG T, TANG H, SIU M, et al. CD71⁺ population enriched by HPV-E6 protein promotes cancer aggressiveness and radioresistance in cervical cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(9):1867-1880.
 - [10] JRADI H, BAWAZIR A. Knowledge, attitudes, and practices among Saudi women regarding cervical cancer, human papillomavirus (HPV) and corresponding vaccine[J]. *Vaccine*, 2019, 37(3):530-537.
 - [11] 白乘源, 单国平, 程晓龙, 等. 宫颈鳞癌术后放疗保留卵巢功能的剂量评估[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(4):406-409.
 - [12] REES C P, BRHLIKOVA P, POLLOCK A M. Will HPV vaccination prevent cervical cancer[J]. *J R Soc Med*, 2020, 113(2):930.
 - [13] MADHIVANAN P, BOKULICH N A, COUDRAY M, et al. Composition of the vaginal microbiome associated with high risk HPV infection and increased risk for cervical cancer[J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2020, 29(3):696.
 - [14] KLOPP A H, HEDGE V, COURT K, et al. Immunoreactivity to HPV antigens during radiation therapy in cervical cancers[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(3):e548.
 - [15] ROJO-LEON V, GARCIA C, VALENCIA C, et al. The E6/E7 oncogenes of human papilloma virus and estradiol regulate hedgehog signaling activity in a murine model of cervical cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 381(2):311-322.
-
- (收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-19)
- (上接第 1643 页)
- [11] FISHER W R. Heterogeneity of plasma low density lipoproteins manifestations of the physiologic phenomenon in man[J]. *Metabolism*, 1983, 32(3):283-291.
 - [12] MOORADIAN A D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009, 5(3):150-159.
 - [13] LIM Y, YOO S, LEE S A, et al. Apolipoprotein B is related to metabolic syndrome independently of low density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015, 30(2):208-215.
 - [14] 林杰, 陈力平, 孔维菊, 等. 2 型糖尿病患者血清小而密 LDL 胆固醇水平、脂类代谢紊乱情况以及胰岛素治疗对脂类代谢的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(12):1021-1025.
 - [15] DUVILLARD L, FLORENTIN E, LIZARD G, et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5):1540-1544.
 - [16] 《中国成人血脂异常防治指南》修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-953.
 - [17] 李建军. 全面强化血脂管理可进一步减少心血管残余风险[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(7):673-674.
 - [18] HE S, WANG S, CHEN X, et al. Higher ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol may predispose to diabetes mellitus; 15-year prospective study in a general population[J]. *Metabolism*, 2012, 61(1):30-36.
 - [19] MELLOR D D, GEORGIOUSPOULOU E N, D'CU NHA N M, et al. Association between lipids and apolipoproteins on type 2 diabetes risk; moderating effects of gender and polymorphisms; the ATTICA study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(5):788-795.
 - [20] KILGORE M, MUNTNER P, WOOLLEY J M, et al. Discordance between high non-HDL cholesterol and high LDL-cholesterol among US adults[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1):86-93.
 - [21] 丁丽, 郭炫, 张志峰, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇与 2 型糖尿病的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2011, 32(2):261-263.
 - [22] 马亮, 袁源, 姜永玮, 等. 2 型糖尿病患者载脂蛋白 E 基因多态性与心肌梗死的相关性[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(10):926-930.
 - [23] KING R I, FLORKOWSKI C M, YEO J, et al. What is the best predictor of the atherogenic LDL subclass phenotype 'pattern B' in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(Pt 2):166-169.
 - [24] 张甜甜, 安军, 李伟, 等. 2 型糖尿病患者小而密低密度脂蛋白与其冠状动脉病变严重程度相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(5):470-475.
- (收稿日期:2021-10-26 修回日期:2022-03-18)