

sdLDL-C与2型糖尿病合并高血压疾病的研究进展

付阳阳¹, 毛 骞^{2*}

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林

²北华大学附属医院内分泌科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月24日

摘 要

临床观察表明, 同时罹患2型糖尿病(T2DM)和高血压的个体普遍存在脂质代谢紊乱及血管内皮功能障碍, 进一步可进展为动脉粥样硬化, 小而密低密度脂蛋白(sdLDL-C)亚型在预测动脉粥样硬化进程和评估心血管事件风险方面具有重要的临床价值。因此, 加强对这类患者sdLDL-C水平的监测, 有助于更早实施干预措施, 实现早期预防和治疗。

关键词

小而密低密度脂蛋白, 2型糖尿病, 高血压病

Research Progress on sdLDL-C and Type 2 Diabetes Combined with Hypertension Disease

Yangyang Fu¹, Qian Mao^{2*}

¹Clinical Medical College of Beihua University, Jilin Jilin

²Endocrinology Department, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Jun. 24th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 24th, 2025

Abstract

Clinical observations indicate that lipid metabolism disorders and vascular endothelial dysfunction

*通讯作者。

文章引用: 付阳阳, 毛骞. sdLDL-C 与 2 型糖尿病合并高血压疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1474-1481.
DOI: 10.12677/acm.2025.1572150

are prevalent in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension, which can further progress to atherosclerosis. Small and dense low-density lipoprotein (sdLDL-C) subtypes have important clinical value in predicting the progression of atherosclerosis and assessing the risk of cardiovascular events. Therefore, strengthening the monitoring of sdLDL-C levels in such patients will help to implement interventions earlier and achieve early prevention and treatment.

Keywords

Small and Dense Low-Density Lipoprotein, Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertension

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. sdLDL-C 基本概述

1.1. sdLDL-C 的本质特征

低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)具有显著的异质性特征。为解析其亚组组成,可采用非变性凝胶电泳技术,依据颗粒峰直径(peak particle diameter, PPD)进行系统分类;当 PPD ≥ 25.5 nm 且密度约 1.02 g/mL 时称为 A 型 LDL-C。PPD ≤ 25.2 nm 且密度约 1.06 g/mL 时称为 B 型 LDL-C(即小而密低密度脂蛋白胆固醇, sdLDL-C),其颗粒直径显著更小,具有高密度特性,脂质核心压缩致密,载脂蛋白 B 包裹结构更紧密,相较于 A 型 LDL-C, sLDL-C 的典型理化特征表现为低流体动力学直径与高浮力密度,其致密分子构象导致增强的氧化易感性,其 sdLDL-L 因独特的理化性质:血管内皮穿透能力增强、氧化应激敏感性提升、清道夫受体结合亲和力增高,即构成其促成动脉粥样硬化的生物物理基础。理化参数介于上述两类之间的为中间型 LDL-C (IDL-C)。动脉粥样硬化患者体内 sdLDL-C 水平显著升高,而健康人则以 A 型和中间型为主导亚型。通过超速离心法[1]可进一步将 LDL-C 分离为 7 个亚组分,其中密度范围 1.045~1.060 g/mL 的 LDL-C-5 至 7 被确认为典型的 sdLDL-C 的组分。

目前普遍认为 sdLDL-C 的生成主要通过两种机制,且与血浆甘油三酯(TG)水平对 sdLDL-C 生成有影响[2]。第一种途径是当肝脏中 TG 含量高时,肝脏主要分泌富含 TG 的大颗粒极低密度脂蛋白-1(VLDL-1)和低 TG 含量的极低密度脂蛋白-2(VLDL-2),当肝细胞合成的 TG 含量减少时,则主要分泌 VLDL-1 和低含量的中间密度脂蛋白-2(IDL-2)。其中, TG 含量较低的脂蛋白可进一步转化为较大 LDL 颗粒(如 LDL I 和 LDL II),而富含 TG 的脂蛋白则经脂蛋白脂肪酶(LPL)和肝脂肪酶(HL)作用,脱去 TG 后转变为 sdLDL-C(如 LDL III 和 LDL IV) [3] [4]。第二种途径则是涉及血浆中各种脂蛋白之间的动态脂质交换,并处于一种动态平衡中,主要原因是由胆固醇脂质转运蛋白参与催化造成。LDL 的总胆固醇(TC)转移到 VLDL 中,而 VLDL 中的 TG 则转移至 LDL,但 LDL 的总量和合成保持不变。当 LDL 中的 TG 积累到一定程度时,LDL 会被肝脂肪酶水解去除 TG,使 LDL 颗粒变小,TC 含量降低,从而促进形成 sdLDL-C,当血浆 TG 水平超过 1.5 mmol/L 时,较高的 TG 水平加速了 VLDL 与 LDL 间的脂质交换,进一步促进 sdLDL-C 的生成[5]。

1.2. sdLDL-C 的代谢路径

sdLDL-C 代谢源于极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)经胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)和肝酯酶(HL)渐进行水解修饰转化形成,其低 LDL 受

体(LDLR)亲和性与延长血浆滞留时间构成促动脉粥样硬化基础。VLDL-C 作为一种富含三酰甘油(triglyceride, TG)的脂蛋白颗粒,在 CETP 的介导下逐步转化为 LDL-C,随后这些 LDL-C 颗粒在肝酯酶的催化作用下发生水解反应,最终形成具有更小体积和更高密度特性的 sdLDL-C。Zheng 等[6][7]研究表明,血浆 TG 水平在 sdLDL-C 生成过程中起着关键调控作用。当肝脏内 TG 合成增加(血浆 TG > 1.5 mmol/L)时,在 CETP 的催化作用下,富含 TG 的脂蛋白颗粒中的 TG 会与胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)发生交换反应,这一过程显著提高了 LDL-C 颗粒内部的 TG 含量,随后,这些经过修饰的 LDL-C 颗粒被转运至肝脏,在肝酯酶的作用下发生水解反应,导致 LDL-C 中胆固醇与蛋白质比例下降,颗粒体积变小,密度增加,最终转化为 sdLDL-C。脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein Lipase, LPL)的活性状态构成调控 sdLDL-C 代谢平衡的关键分子开关。当 LPL 活性显著降低时,将触发以下级联病理效应:大颗粒 LDL 清除障碍:富含 TG 的 A 型低密度脂蛋白在内皮表面的降解效率急剧下降,导致血浆中大而轻的 LDL 亚型滞留时间延长,在 CETP 的介导脂质重编程增强,滞留的 A 型 LDL 成为 CETP 的优先作用底物,加速 TG 与胆固醇酯(CE)的跨颗粒交换,即 LDL 内核 TG 富集化。密度迁移加速:高 TG 负载的 LDL 颗粒体积收缩且密度梯度升高,最终使向 sdLDL-C 的转化率提升大于 40%。

1.3. sdLDL-C 的影响因素

在遗传基因影响方面。Musunuru 等[8]通过采用双重基因干预策略,小干扰 RNA (siRNA)介导的 Sortilin 基因沉默和腺毒载体过表达,证实 Sortilin 蛋白通过调控肝脏 VLDL 前体颗粒组装后显著改变 VLDL-C 和 LDL-C 浓度及粒径分布,这揭示 Sortilin 作为分选受体,决定 VLDL 分泌囊泡与高尔基体对接效率。在单基因遗传效应, Van Craeyveld 等[9]对家族性高脂血症患者 17q21 染色体测序发现, PCSK9 基因启动子区变异(rs247616),双重病理效应,血浆供给、TG/LDL-C 水平升高且 LDL-C 颗粒直径缩减,因该区域含 LDLR 增强子元件故有清除障碍。在核心受体基因的作用下, LDLR 基因突变导致肝细胞表面受体密度下降,从而 sdLDL-C 清除半衰期延长 2.3 倍,此外,载脂蛋白 B (ApoB)基因剪接变异产生截短型 ApoB 阻碍 LDL 与受体结合。

Hoogeveen 等[10]的一项全基因组关联研究结果显示,14 个基因簇的 127 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与血浆 sdLDL-C 水平存在显著相关性,在 PCSK7 效应中,基因的 rs508487 位点存在差异,其中 TT 基因型携带者的 sdLDL-C 水平显著高于 CT 和 CC 基因型携带者。进一步的分子遗传学分析发现,通过外显子非同义突变携带者的 sdLDL-C 水平呈升高趋势。Tsuzaki 等[11]的研究则聚焦于时钟基因(circadian locomote or output cycles protein kaput, Clock)的 3111T/C 位点,通过基因型分析发现该位点与血浆 sdLDL-C 水平存在相关性,其中 T/T 纯合子基因型携带者的血浆 sdLDL-C 水平(以 sdLDL-C 占总脂蛋白的百分比表示)显著高于 C 等位基因携带者(CT 或 CC 基因型)。上述研究证实 sdLDL-C 代谢受多层次遗传网络调控,Sortilin、PCSK7、Clock 等作为关键靶点为精准降脂治疗提供新的方向。

1.4. sdLDL-C 与 T2DM 的关系

T2DM 所导致的脂质代谢紊乱是引发心血管疾病发病率显著升高的关键病理因素之一。在 T2DM 患者体内,通常可以观察到 sdLDL-C 和载脂蛋白 B 的异常优势表达模式, Biadgo 等[7]研究显示,揭示了 LDL-C 颗粒体积与糖尿病病理状态之间存在显著相关性,具体表现为 T2DM 患者的 LDL-C 颗粒直径明显缩小,通过对相关脂蛋白的代谢机制的深入分析,脂蛋白脂肪酶(LPL)作为脂蛋白分解的代谢过程中的关键酶限速酶,其活性水平直接受胰岛素活性的调控。CEPT 的活性异常升高是糖尿病脂质重构的核心驱动力,当血浆 TG 浓度 > 1.5 mmol/L 时,可直接上调 CEPT 的转录活性。在糖尿病病理状态下,CEPT 活

性调控失衡, 高胰岛素血症通过 SCAP-SREBP2 通路增强 CETP 基因表达[12] [13]。当 LPL 受体亲和力降低, VLDL-C 残留颗粒清除延迟, 提供更多 CTEP 作用底物, 也可使肝酯酶激活阈值下降, 从而加速 LDL 致密化进程, 其降低亦可血管内皮滞留时间延长增加氧化修饰概率, 最终促使 sdLDL-C 生成增加。这一发现为深入理解 T2DM 与脂质代谢异常之间的分子机制提供新的视角, 也为开发针对性治疗提供新的视角, 也为开发针对性的治疗策略奠定了理论基础。

Berneis 等[14]的研究发现, 在新确诊的 T2DM 患者群体中, 即使这些患者 LDL-C 水平处于正常范围或接近最佳标准, 但其 sdLDL-C 的浓度却可能升高, 这一发现提示我们仅靠反映传统的 LDL-C 水平评估可能无法全面反映这类患者真实的心血管疾病风险, 因为升高的 sdLDL-C 水平会显著增加粥样硬化和心血管疾病的发病风险[13]。sdLDL-C 水平的异常升高实际上是胰岛素抵抗和全身性炎症反应, 这可能会导致葡萄糖代谢紊乱和动脉粥样硬化(AS)进展[15]-[18], sdLDL-C 具有独特的致动脉粥样硬化特性, 首先, 由于其体积较小, 能够更容易地穿过血管内皮屏障, 与动脉壁上的糖蛋白结合形成稳定的脂质沉积, 其次, sdLDL-C 所携带的载脂蛋白 B28 存在结构异常, 导致其与血浆 LDL 受体的结合能力降低, 从而大大延缓 LDL 的清除率[19]; 另一方面, sdLDL-C 具有更强的氧化易感性, 容易转化为氧化型 LDL-C, 这种氧化修饰会触发一系列病理反应, 其促进粘附分子和趋化因子的聚集, 还可以诱导单核细胞转化为巨噬细胞。巨噬细胞吞噬氧化的 LDL-C 逐渐转变为泡沫细胞, 这些泡沫细胞最终会发生融合和分解, 释放大量胆固醇结晶, 从而形成典型的动脉粥样硬化斑块[20]。Hirano 研究团队的重要发现进一步证实了 sdLDL-C 水平与 c 肽浓度呈显著正相关, 而空腹 c 肽水平升高正是反映内源性高胰岛素血症(由胰岛素抵抗引起)的敏感指标[21]。值得注意的是, 该研究还观察经过胰岛素强化治疗后, 患者的 sdLDL-C 水平出现明显下降, 这为临床干预提供了重要依据。这些研究共同表明, 胰岛素抵抗是调控 sdLDL-C 水平的关键因素, 也为 T2DM 患者心血管并发症高发的机制提供了新的视角。赵丽娜等[22]的研究发现, LDL-C 水平正常的老年人颈动脉粥样硬化斑块, sdLDL-C 可作为 LDL-C 水平正常老年人动脉硬化斑块内新生血管和斑块不稳定的危险因素, 表明当 LDL-C 水平控制良好时仍需关注 sdLDL-C 水平。

1.5. sdLDL-C 与高血压的关系

临床观察发现, 高血压患者普遍存在不同程度的血脂代谢紊乱, 王德生[23]针对 80 例 61~82 岁高血压患者开展的横断面研究揭示了血脂异常与血压升高的密切关联, 研究数据 LDL-C 水平对老年人群血压调控具有显著影响。载脂蛋白 B 的浓度变化与 sdLDL-C 水平呈现显著的相关性, 由此推测高血压患者群体可能存在血清 sdLDL-C 水平升高。潘逸茹等[24]对 123 例老年高血压患者的前瞻性队列研究, 首次证实血清 sdLDL-C 水平是男性高血压发病的独立危险因素, 这一发现为高血压发病的早期风险评估提供了新的生物标志物。从病理生理机制来看, 长期持续的高血压状态会对血管内皮细胞造成渐进性损伤, 主要表现为血管内皮通透性增加和屏障功能受损, 这种血管内皮功能障碍会进一步引发脂质代谢紊乱, 而 sdLDL-C 凭借其较小的颗粒直径和特殊的理化性质, 具有更强的血管壁穿透能力, 首先在血管内膜沉积形成脂质核心, 继而通过氧化应激反应导致内皮细胞损伤, 随着病程进展最终促进动脉粥样硬化斑块的形成和发展。

1.6. sdLDL-C 与代谢性疾病

异常升高的 sdLDL-C 是代谢性疾病的共性脂毒性媒介。在正常生理状态下, 胰岛素通过多重机制维持脂质代谢平衡: 一方面通过抑制脂肪分解, 有效控制脂肪组织中的脂肪分解, 减少游离脂肪酸向血液循环的释放。另一方面通过促进脂蛋白水解, 胰岛素增强脂蛋白脂肪酶(LPL)的合成与活性, 促进富含 TG 的 VLDL 的水解代谢, 同时, 胰岛素激活肝酯酶(HL), 进一步促进 LDL 的代谢, 维持血脂平衡。然而在

胰岛素抵抗(IR)状态下,上述调控严重失调,LPL和HL的活性受到抑制,LPL表达减少,VLDL水解效率下降,导致循环中的VLDL水平异常升高;HL活性降低进一步加剧LDL代谢障碍,促进sdLDL-C的蓄积,激素敏感性脂肪酶(HSL)抑制减弱,游离脂肪酸(FFA)释放增加,过量的FFA进入肝脏,在二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)催化下重新酯化为TG,促使VLDL过度合成。刺激肝脏合成的恶性循环最终促进sdLDL的异常生成[25][26]。这一系列病理改变不仅解释了代谢性疾病患者血脂异常的分子机制,也为临床干预提供了潜在的治疗靶点。

2. T2DM 合并高血压

2.1. 流行病学特点

高血压和T2DM的全球流行趋势持续攀升,已成为威胁人类健康的重大问题。根据国际糖尿病联合会发布报告显示,2019年全球患糖尿病总数已达4.63亿例,按照当前的增长趋势预测,到2045年将增加到7亿。2010年,约有13.9亿高血压确诊病例[27]。这两种疾病之间存在复杂的双向影响关系。研究数据表明,即使接受规范降压治疗,但血压控制不佳的患者,其糖尿病发病的风险显著增加。收缩压升高可能是T2DM发病的独立预测因子,在40至49岁中年人群中这一关联尤为显著,且不受肥胖或外周血管疾病等混杂因素的影响[28]。另一方面,流行病学调查显示T2DM患者的中高血压患病率约是健康人群的3倍[29]。高血压与糖尿病往往并存并相互促进,形成恶性循环。高血压和糖尿病是临床上多见的2种慢性疾病,约50%的糖尿病患者同时罹患高血压,而20%的高血压患者合并有糖尿病[30][31]。这种高共患率凸显了两者在病理机制上的密切联系。

2.2. T2DM 合并高血压共存机制

高血压与T2DM的共病现象源于多种共同的病理生理机制,其二者的共病本质是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)-胰岛素轴双向紊乱。肥胖作为两者共同的重要危险因素,脂肪组织功能紊乱启动RAAS-代谢性循环,炎症-氧化应激轴激活使血管紧张素II增加,致使RAAS系统持续活化。AngII可通过多重途径促进代谢紊乱:一方面通过减少骨骼肌血流灌注和干扰胰岛素信号转导诱发胰岛素抵抗,另一方面通过诱发内质网应激和促炎细胞因子过度表达损害胰腺 β 细胞功能,共同导致T2DM的发生发展[32][33]。高胰岛素血症在高血压的发病中也扮演重要角色。胰岛素可通过上调钠转运体的表达增强远端小管对钠的重吸收,导致钠潴留和血容量增加。此外,高胰岛素状态还会损害血管内皮依赖性舒张功能,这些改变共同促进血压升高。这种复杂的交互作用形成了高血压与糖尿病相互促进的恶性循环。

2.3. T2DM 合并高血压与脂质代谢的关系

T2DM合并高血压患者普遍存在胰岛素抵抗状态,表现为外周组织对胰岛素的敏感性降低和糖代谢紊乱。胰岛素抵抗会激活脂肪细胞内HSL,促进甘油三酯分解,导致循环游离脂肪酸水平升高,这种脂代谢异常既是胰岛素抵抗的结果,又会进一步加重胰岛素敏感性受损[34],形成代谢紊乱的恶性循环。长期未控制的高血糖和高血压可协同损害血管功能。高血糖通过诱导晚期糖基化终末产物形成和氧化应激损伤血管内皮,促进胆固醇沉积和动脉粥样硬化斑块形成,高血压通过机械应力增加加速血管重构和内皮功能障碍。两者共同促进心血管事件链的启动和发展。糖脂代谢紊乱存在密切的交互影响:糖代谢异常导致的高胰岛素血症可增强肾小管对钠重吸收,从而引起钠潴留[35][36]。苏俊[36]等研究表明,高血压病程与T2DM患者的糖代谢紊乱程度呈正相关,且随着病程延长,患者心功能损害逐渐加重。这种代谢紊乱涉及多重机制,包括内皮功能障碍、血压调节异常和脂质代谢紊乱等[37][38]。在分子层面,肾脏葡萄糖代谢增强刺激胰岛素过度分泌,导致慢性胰岛素血症。胰岛素通过激活固醇调节元件结合蛋白

等转录因子促进脂质合成, 同时抑制脂肪酸 β 氧化, 导致肝内脂质沉积和非酯化脂肪酸增多。这些异常脂质代谢产物通过诱发炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍等机制。参与糖尿病相关靶器官损害的发病过程。

3. sdLDL-C 与降脂治疗措施

临床治疗血脂异常的主要药物包括他汀类, 其作用机制是通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶来减少胆固醇合成[39]。另有研究证实, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂阿利西尤单抗在 II 期临床试验中也能显著降低 sdLDL-C 水平。除药物治疗外, 生活方式干预如限制热量摄入、规律运动、减重, 以及增加乳制品、鳄梨、开心果、玉米油、膳食纤维及 ω -3 脂肪酸的摄入, 均有助于降低 sdLDL-C 水平[40]。因此, 临床应多提倡在药物治疗基础上结合饮食调整和运动干预, 以更全面地控制 sdLDL-C 水平, 从而降低相关疾病患病风险。

综上所述, 随着人口老龄化和生活方式改变, T2DM 合并高血压的发病率持续上升, 两者共同促进颈动脉粥样硬化和肾损伤的发生, 严重威胁老年人群健康。血脂异常通过驱动动脉粥样硬化影响机体健康。当血管内皮受损时, 脂质渗透至内膜下层经清道夫受体吞噬氧化脂质形成泡沫细胞, 最终发展为动脉粥样硬化斑块, 导致血管狭窄和靶器官缺血。研究表明, sdLDL-C 不仅能与 T2DM 和高血压病的发生发展密切相关性, 还参与其病理进程。然而, 目前 sdLDL-C 检测方法尚未标准化, 不同的检测技术可能得出存在差异的结果, 即便是采用同一种检测方法, 其测量结果也可能存在一定程度的变异。这种检测标准化程度的不足在一定程度上限制了 sdLDL-C 在临床研究和实践中的应用价值。因此, 需要开展更多的研究以建立标准化的检测流程, 并制定适用于临床实践的 sdLDL-C 评估规范, 明确针对不同风险人群的干预阈值。这些工作的推进将对 T2DM 合并高血压的早期筛查、风险分层和精准防控具有重大的临床价值和社会意义。

参考文献

- [1] Hirayama, S. and Miida, T. (2012) Small Dense LDL: An Emerging Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Clinica Chimica Acta*, **414**, 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.010>
- [2] Ivanova, E.A., Myasoedova, V.A., Melnichenko, A.A., Grechko, A.V. and Orekhov, A.N. (2017) Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, Article ID: 1273042. <https://doi.org/10.1155/2017/1273042>
- [3] Masuda, D., Miyata, Y., Matsui, S. and Yamashita, S. (2020) Omega-3 Fatty Acid Ethyl Esters Improve Low-Density Lipoprotein Subclasses without Increasing Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Levels: A Phase 4, Randomized Study. *Atherosclerosis*, **292**, 163-170. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.014>
- [4] Berneis, K.K. and Krauss, R.M. (2002) Metabolic Origins and Clinical Significance of LDL Heterogeneity. *Journal of Lipid Research*, **43**, 1363-1379. <https://doi.org/10.1194/jlr.r200004-jlr200>
- [5] Jin, X., Yang, S., Lu, J. and Wu, M. (2022) Small, Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Atherosclerosis: Relationship and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 804214. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.804214>
- [6] Zheng, C., Khoo, C., Furtado, J. and Sacks, F.M. (2010) Apolipoprotein C-III and the Metabolic Basis for Hypertriglyceridemia and the Dense Low-Density Lipoprotein Phenotype. *Circulation*, **121**, 1722-1734. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.875807>
- [7] Biadgo, B., Abebe, S.M., Baynes, H.W., Yesuf, M., Alemu, A. and Abebe, M. (2017) Correlation between Serum Lipid Profile with Anthropometric and Clinical Variables in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, **27**, 215-226. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v27i3.3>
- [8] Musunuru, K., Strong, A., Frank-Kamenetsky, M., Lee, N.E., Ahfeldt, T., Sachs, K.V., et al. (2010) From Noncoding Variant to Phenotype via SORT1 at the 1p13 Cholesterol Locus. *Nature*, **466**, 714-719. <https://doi.org/10.1038/nature09266>
- [9] Van Craeyveld, E., Gordts, S.C., Nefyodova, E., Jacobs, F. and De Geest, B. (2011) Regression and Stabilization of

- Advanced Murine Atherosclerotic Lesions: A Comparison of LDL Lowering and HDL Raising Gene Transfer Strategies. *Journal of Molecular Medicine*, **89**, 555-567. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0722-x>
- [10] Hoogeveen, R.C., Gaubatz, J.W., Sun, W., Dodge, R.C., Crosby, J.R., Jiang, J., *et al.* (2014) Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.303284>
- [11] Tsuzaki, K., Kotani, K., Sano, Y., Fujiwara, S., Takahashi, K. and Sakane, N. (2010) The Association of the Clock 3111 T/C SNP with Lipids and Lipoproteins Including Small Dense Low-Density Lipoprotein: Results from the Mima Study. *BMC Medical Genetics*, **11**, Article No. 150. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-150>
- [12] 张杨, 梁伟. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与老年动脉粥样硬化性疾病关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(20): 3721-3723.
- [13] Siewert, S., Gonzalez, I.I., Lucero, R.O. and Ojeda, M.S. (2014) Association of Cholesteryl Ester Transfer Protein Genotypes with Paraoxonase-1 Activity, Lipid Profile and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus: A Study in San Luis, Argentina. *Journal of Diabetes Investigation*, **6**, 67-77. <https://doi.org/10.1111/jdi.12256>
- [14] Berneis, K., Jeanneret, C., Muser, J., Felix, B. and Miserez, A.R. (2005) Low-Density Lipoprotein Size and Subclasses Are Markers of Clinically Apparent and Non-Apparent Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Metabolism*, **54**, 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.08.017>
- [15] Higashioka, M., Sakata, S., Honda, T., Hata, J., Yoshida, D., Hirakawa, Y., *et al.* (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Coronary Heart Disease in a Japanese Community. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 669-682. <https://doi.org/10.5551/jat.51961>
- [16] 陈桂金, 万友利. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与冠心病的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 1925-1928.
- [17] Wu, D., Yang, Q., Su, B., Hao, J., Ma, H., Yuan, W., *et al.* (2021) Low-Density Lipoprotein Cholesterol 4: The Notable Risk Factor of Coronary Artery Disease Development. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 619386. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.619386>
- [18] 陈芊, 谢菲, 李庆, 等. 2 型糖尿病患者血浆致动脉硬化指数相关因素的研究[J]. 现代实用医学, 2018, 30(2): 211-213.
- [19] Kim, S.H., Cho, Y.K., Kim, Y., Jung, C.H., Lee, W.J., Park, J., *et al.* (2022) Association of the Atherogenic Index of Plasma with Cardiovascular Risk Beyond the Traditional Risk Factors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01522-8>
- [20] Ikezaki, H., Furusyo, N., Yokota, Y., Ai, M., Asztalos, B.F., Murata, M., *et al.* (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Carotid Intimal Medial Thickness Progression. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 1108-1122. <https://doi.org/10.5551/jat.54130>
- [21] Hirano, T., Kadera, R., Hirashima, T., Suzuki, N., Aoki, E., Hosoya, M., *et al.* (2022) Metabolic Properties of Low-density Lipoprotein (LDL) Triglycerides in Patients with Type 2 Diabetes, Comparison with Small Dense LDL-Cholesterol. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **29**, 762-774. <https://doi.org/10.5551/jat.62789>
- [22] 赵丽娜, 石光煜, 郭喆, 等. LDL-C 水平正常的老年人颈动脉硬化斑块形成及其稳定分型与 TG/HDL-C 比值、sdLDL-C 指标的相关性[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 994-1000.
- [23] 王德生. 老年高血压人群中血脂、尿酸水平的检验结果分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(29): 109-110.
- [24] 潘逸茹, 喻红之, 曹悦, 等. 老年人群血清小而密低密度脂蛋白胆固醇分布及其与高血压的相关性[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(4): 367-371.
- [25] Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z. and Spasojevic-Kalimanovska, V. (2019) Obesity and Dyslipidemia. *Metabolism*, **92**, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>
- [26] Hirano, T. (2018) Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 771-782. <https://doi.org/10.5551/jat.rv17023>
- [27] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [28] Izzo, R., de Simone, G., Chinali, M., Iaccarino, G., Trimarco, V., Rozza, F., *et al.* (2009) Insufficient Control of Blood Pressure and Incident Diabetes. *Diabetes Care*, **32**, 845-850. <https://doi.org/10.2337/dc08-1881>
- [29] Sowers, J.R. (2013) Diabetes Mellitus and Vascular Disease. *Hypertension*, **61**, 943-947. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00612>

-
- [30] Tatsumi, Y. and Ohkubo, T. (2017) Hypertension with Diabetes Mellitus: Significance from an Epidemiological Perspective for Japanese. *Hypertension Research*, **40**, 795-806. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.67>
- [31] Wei, G.S., Coady, S.A., Goff, D.C., Brancati, F.L., Levy, D., Selvin, E., *et al.* (2011) Blood Pressure and the Risk of Developing Diabetes in African Americans and Whites: ARIC, CARDIA, and the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*, **34**, 873-879. <https://doi.org/10.2337/dc10-1786>
- [32] Fève, B. and Bastard, J. (2009) The Role of Interleukins in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 305-311. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.62>
- [33] Hu, F.B., Meigs, J.B., Li, T.Y., Rifai, N. and Manson, J.E. (2004) Inflammatory Markers and Risk of Developing Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes*, **53**, 693-700. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.693>
- [34] 陈涛, 涂梅, 黄建青, 等. 福建非沿海地区初诊 2 型糖尿病合并原发性高血压老年患者血清尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(1): 62-67.
- [35] Jia, G. and Sowers, J.R. (2021) Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*, **78**, 1197-1205. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17981>
- [36] 苏俊, 许宏, 杨军强. 2 型糖尿病合并高血压患者血脂、血糖代谢情况及其与高血压病程的关系[J]. 贵州医药, 2019, 43(10): 1564-1565.
- [37] 郑帅印, 李砥, 李丽丹, 等. 高血压合并 2 型糖尿病线图预测模型建立[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(2): 121-127.
- [38] 石红梅, 邢丽丽, 汪静. 北京市东城区糖尿病患者治疗和控制现状及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(7): 1161-1165.
- [39] Santos, H.O., Earnest, C.P., Tinsley, G.M., Izidoro, L.F.M. and Macedo, R.C.O. (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (sdLDL-C): Analysis, Effects on Cardiovascular Endpoints and Dietary Strategies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **63**, 503-509. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.009>
- [40] 木那瓦尔·克热木, 迪拉热·阿迪, 魏娴, 等. 小而密低密度脂蛋白与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(6): 583-587.