

sdLDL-C、sdLDL/LDL-C在慢性冠脉综合征中的研究进展

李姊为¹, 赵东明^{2*}, 秦晓润¹, 姚佳奇¹

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林

²北华大学附属医院心血管内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年8月17日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月19日

摘要

慢性冠脉综合征(CCS)作为动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的慢性阶段, 其防治策略以血脂调控为核心环节。在血脂异常的管理原则方面, 2023版指南重申LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)是防治ASCVD的首要干预靶点。LDL-C作为传统干预靶点已显著降低ASCVD事件发生率, 但临床仍有可观的残余风险未获解决。最新研究提示, LDL-C中颗粒最小、密度最高的亚组分——小低密度脂蛋白(small dense LDL-C, sdLDL-C)——致动脉粥样硬化活性最为突出, 且sdLDL-C与LDL-C的比值(sdLDL-C/LDL-C)对斑块负荷进展及不良心血管结局具有更精确的预测价值。鉴于上述证据, 近年来针对sdLDL-C及其比值在CCS患者中的临床意义逐渐受到关注, 本文拟对相关研究进展进行综述。

关键词

sdLDL-C, sdLDL/LDL-C, 慢性冠脉综合征

Research Progress of sdLDL-C and sdLDL/LDL-C in Chronic Coronary Syndrome

Ziwei Li¹, Dongming Zhao^{2*}, Xiaorun Qin¹, Jiaqi Yao¹

¹Clinical Medical College of Beihua University, Jilin Jilin

²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Aug. 17th, 2025; accepted: Sep. 11th, 2025; published: Sep. 19th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李姊为, 赵东明, 秦晓润, 姚佳奇. sdLDL-C、sdLDL/LDL-C 在慢性冠脉综合征中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1288-1292. DOI: 10.12677/acm.2025.1592622

Abstract

Chronic coronary syndrome is a chronic stage of atherosclerotic cardiovascular disease, and its prevention and treatment strategy takes blood lipid regulation as the core link. In terms of the management principles of dyslipidemia, the 2023 edition of the guidelines reiterates that low-density lipoprotein cholesterol is the primary intervention target for the prevention and treatment of ASCVD. As a traditional intervention target, LDL-C has significantly reduced the incidence of ASCVD events, but there are still considerable residual risks in clinical practice that have not been resolved. Recent studies have suggested that small dense LDL-C (sdLDL-C), the sub-component with the smallest particle size and the highest density in LDL-C, has the most prominent atherogenic activity, and the ratio of sdLDL-C to total LDL-C (sdLDL-C/LDL-C) has a more accurate predictive value for plaque burden progression and adverse cardiovascular outcomes. In view of the above evidence, the clinical significance of sdLDL-C and its ratio in CCS patients has been paid more and more attention in recent years. This article intends to review the relevant research progress.

Keywords

sdLDL-C, sdLDL/LDL-C, Chronic Coronary Syndrome

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. 引言

在全球范围内,动脉粥样硬化已成为最普遍的血管病变,并为冠状动脉病变(CAD)、外周动脉以及脑-颈动脉等多类重症疾病提供病理基础。该病变不仅是心血管疾病(CVD)总体负担的首要来源,亦在很大程度上决定了未来 CVD 的流行趋势[1]。鉴此,系统识别并量化可调控的动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)危险因素,对制定早期干预策略、降低 ASCVD 发生风险及其所致疾病负担具有关键意义。

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的核心病理学特征为富含胆固醇酯的粥样斑块在内膜下沉积并伴随慢性炎症反应。冠状动脉疾病(CAD)则体现了斑块负荷递增及冠脉血流动力学紊乱的连续演变。按临床表现,可将 CAD 划分为两个相继阶段:呈慢性缺血状态的慢性冠脉综合征(CCS)与以急性血栓性闭塞为特征的急性冠脉综合征(ACS) [2]。

2024 年欧洲心脏病学会(ESC)发布了最新的慢性冠脉综合征管理指南,新指南对 CCS 的定义进一步革新,即慢性冠脉综合征指在已知或疑似冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)基础上,出现与心肌缺血相关的慢性、反复发作或持续存在的症状(如胸痛、呼吸困难),或存在心肌缺血客观证据(如负荷试验阳性、影像学显示缺血),但不符合急性冠脉综合征(ACS)诊断标准的一组临床综合征。指南明确“稳定性”具有误导性。即使患者症状稳定,动脉粥样硬化始终处于动态进展中,存在突发急性事件(如心梗)的风险。因此,全程强化血脂被视为延缓动脉粥样硬化演进、降低失稳风险的核心策略。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在动脉粥样硬化的发展中起着关键作用,然而 LDL-C 并不能全面反映动脉粥样硬化的复杂性和异质性,尤其是严格控制 LDL-C 的冠心病患者仍有较高的心血管不良事件发生风险[3] [4]。小而密低密度脂蛋白胆固醇(Small and dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)为低密度脂蛋白胆固醇的异质性颗粒,目前有研究证实, sdLDL-C 与动脉粥样硬化密切相关[5] [6]。现有研究表明 sdLDL-C/LDL-C 比值

升高与 ASCVD 几率增加相关,且该比值对 ASCVD 发生的预测能力超过了单独的 sdLDL-C [7]。近年来, sdLDL-C 及 sdLDL/LDL-C 比值在 CCS 中的研究逐渐受到关注, 本文将对相关研究进展进行综述。

2. sdLDL-C 的生物学特性与致病机制

胆固醇在内皮下沉积并形成脂滴是动脉粥样硬化(AS)发生的起点,也是心血管疾病事件的主要来源。sdLDL 在血液中分布广泛,其显著特征是小体积赋予其更强的动脉内膜穿透性。因此, sdLDL 被认为是一种更易形成动脉粥样硬化的脂蛋白,因为它在动脉壁中的保留率较高,渗透到动脉壁中的能力较好,对氧化应激的抵抗力较低,血浆半衰期较长,并且对糖化和氧化等生化变化敏感。同时对肝脏 LDL 受体的附着力显著降低,进一步强化了其在动脉粥样硬化进程中的作用[8]。这些特性使其成为导致动脉粥样硬化病变的关键亚群之一,对心血管健康构成了重要威胁。

sdLDL 通过多条病理生理途径驱动动脉粥样硬化(AS)进展,其核心机制涉及脂质代谢紊乱、氧化应激、内皮损伤及炎症反应:其微小粒径(<25.5 nm)和高密度特性使其更易穿透血管内皮屏障,在内皮下滞留;因富含多不饱和脂肪酸且抗氧化能力低下, sdLDL 极易被活性氧(ROS)、髓过氧化物酶(MPO)等氧化修饰为 ox-sdLDL,激活内皮细胞表达黏附分子(VCAM-1/ICAM-1)和趋化因子(MCP-1),招募单核细胞浸润。ox-sdLDL 经巨噬细胞清道夫受体(CD36/SR-A1)大量吞噬,且因胆固醇逆向转运受阻(ABCA1/ABCG1 下调),导致泡沫细胞形成及脂质蓄积。持续沉积的 sdLDL 扩大坏死核心,并诱导平滑肌细胞(SMCs)凋亡、刺激基质金属蛋白酶(MMPs)分泌,降解纤维帽胶原,促进斑块不稳定;同时通过上调组织因子(TF)和纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1),建立促血栓状态[9]。

3. sdLDL-C、sdLDL/LDL-C 比值在慢性冠脉综合征中的临床进展

目前有文献报道血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、sdLDL-C/LDL-C 与动脉粥样硬化关系密切[5],是颈动脉增厚和颈动脉斑块的独立危险因素。Ma X.等人行一项基于社区的队列研究表明,较高的 sdLDL-C 与颈动脉斑块的风险增加有关,并且这种关联在 LDL-C 正常的个体中仍然存在。此外,即使在 LDL-C 正常的个体中,较高的 sdLDL-C 与具有脆弱形态的颈动脉斑块的风险增加有关[10]。近期有研究通过对 CSS 患者进行生化评估、血管超声评估及随访,发现 sdLDL-C 升高与冠状动脉斑块进展独立相关,强化控制 sdLDL-C 以及其他危险因素可能会最大限度地抑制斑块进展,从而减少心血管事件[11]。相关研究表明, sdLDL-C 的测定有助于 CCS 患者风险评估和未来心血管事件残余风险的最有效预测指标[12][13]。

如前所述, sdLDL 颗粒体积小、穿透内皮能力强、抗氧化能力弱、易被氧化修饰、与 LDL 受体亲和力低导致清除延迟、易与动脉壁蛋白多糖结合沉积。因此, sdLDL/LDL 比值升高意味着总 LDL 中致动脉粥样硬化能力更强的 sdLDL 亚型占比更高。sdLDL 水平与心血管疾病的预后密切相关, sdLDL/LDL 比值越高,心血管疾病患者的病情可能越严重,且预后越差。如在一些 CAD 患者中, sdLDL 水平显著高于正常人群,且其水平越高,冠状动脉病变程度可能越严重,心血管事件的发生率和死亡率也相应增加。

大量前瞻性队列研究,如具有里程碑意义的魁北克心血管研究[14],通过长达 13 年的随访证实, sdLDL 颗粒浓度是预测男性首次缺血性心脏病事件的独立风险因素,其预测效力甚至超越了传统的 LDL-C 指标。其次,一项病例对照研究[7]纳入 8924 例受试者(1806 例 ASCVD 患者, 7118 例对照),通过自动化生化分析检测血脂谱,采用多因素 Logistic 回归模型分析风险关联,并采用加权分位数和(WQS)回归、受试者工作特征(ROC)曲线等方法评估预测效果。ROC 曲线分析结果显示 sdLDL-C/LDL-C 的 ROC 曲线下面积(AUC = 0.869)显著优于 sdLDL-C (0.863)、LDL-C (0.857)等单一指标($P < 0.001$),最佳截断值为 0.20。sdLDL-C/LDL-C 比值能有效预测 ASCVD 并筛查高关联人群。该研究首次证实 sdLDL-C/LDL-C 比值是

ASCVD 的独立风险因子, 其预测价值超越传统血脂指标。sdLDL-C/LDL-C 比值与 ASCVD 发生率之间的相关性超过了单独的 sdLDL-C, 表明其作为 ASCVD 发展的有效预测因子的潜力。然而, 一个关键的争议在于: sdLDL 是否是一个独立于脂蛋白颗粒总数的致病因子? 近年来, 随着检测技术的进步和大规模研究的开展, 对此的质疑日益增多。最具挑战性的证据来自 Nordestgaard 等人在《JAMA Cardiology》[15]上发表的研究。该研究通过对近 40 万人的数据分析发现, 当统计模型充分调整了载脂蛋白 B (ApoB), 即所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒总数的直接计量单位—之后, sdLDL 与心肌梗死风险的关联被大幅削弱甚至变得不显著。这一发现从根本上动摇了 sdLDL 的独立性地位, 提示其风险可能更多是一种伴随现象。其升高通常存在于 ApoB 颗粒总数增多和富含甘油三酯的脂蛋白(TRL)代谢紊乱的背景下, 后者驱动的脂质交换是形成 sdLDL 的主要途径。因此, 真正的“元凶”或许是以 ApoB 为代表的颗粒总数, 而 sdLDL 只是其数量增多和脂质组成异常的一个“表象”或“副产品”。ApoB 反映了致动脉粥样硬化颗粒的“数量”, 而 sdLDL/LDL 比值则揭示了这些颗粒的“质量”或“类型”。在脂质代谢紊乱的 CCS 患者中, 即便 ApoB 水平相当, sdLDL/LDL 比值更高的个体其心血管风险也显著增加。这表明, 评估颗粒的“质”与“量”相结合, 才能构建最完善的风险评估模型。

4. 小结与展望

sdLDL (小而密低密度脂蛋白)及 sdLDL/LDL 比值在慢性冠脉病的管理中具有重要的核心价值, 尤其在风险精准分层、残余风险评估、指导强化治疗及预测疾病进展方面, 但当前证据主要基于观察性研究, 尚缺乏基于 sdLDL-C 指导治疗的随机对照试验(RCT)证据。未来, 开展前瞻性研究以验证 sdLDL-C/LDL-C 比值在不同 CCS 风险分层患者中的预测价值、设计 RCT 来检验以降低 sdLDL-C 为目标的治疗策略, 必将为 CCS 患者的风险分层与个体化治疗策略制定开辟新的道路。

参考文献

- [1] Schaefer, E.J., Ikezaki, H., Diffenderfer, M.R., Lim, E., Liu, C., Hoogeveen, R.C., *et al.* (2023) Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Men, Women, African Americans and Non-African Americans: The Pooling Project. *Atherosclerosis*, **367**, 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.015>
- [2] Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K.C., *et al.* (2024) 2024 ESC Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes. *European Heart Journal*, **45**, 3415-3537.
- [3] 姜瑞嘉, 程功. 关于动脉粥样硬化性心血管疾病患者低密度脂蛋白胆固醇安全低值的探讨[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(11): 1-5, 10.
- [4] 张海蛟, 董静, 祝万洁, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与冠心病合并 2 型糖尿病患者再发心血管事件的相关性分析[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(6): 532-537.
- [5] 程小兵, 罗娟娟, 陈燕, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与低密度脂蛋白胆固醇之比、同型半胱氨酸对颈动脉粥样硬化的影响[J]. 临床研究, 2020, 36(19): 2684-2689.
- [6] 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>
- [7] Yang, Y., Yan, T., Wang, Y., Zhang, Z., Li, L., Zhang, C., *et al.* (2025) Association of sdLDL-C/LDL-C Ratio with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Case-Control Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **25**, Article No. 430. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04871-w>
- [8] 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>
- [9] 木那瓦尔·克热木, 迪拉热·阿迪, 魏娴, 艾比班木·艾则孜, 马依彤. 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.

-
- [10] Ma, X., Wang, Q., Hu, X., Wang, X., Zhao, Y., Liu, X., *et al.* (2024) Association of sdLDL-C with Incident Carotid Plaques with Stable and Vulnerable Morphology: A Prospective Cohort Study. *Stroke*, **55**, 576-585. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.045601>
- [11] Amuti, A., Li, Y.R., Yuan, H., Feng, S., Tay, G.P., Tang, S.Y., *et al.* (2025) Suboptimal Control of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated with Coronary Plaque Progression: An Intravascular Ultrasound Study. *Journal of the American Heart Association*, **14**, e038580. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.038580>
- [12] Sakai, K., Koba, S., Nakamura, Y., Yokota, Y., Tsunoda, F., Shoji, M., *et al.* (2018) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is a Promising Biomarker for Secondary Prevention in Older Men with Stable Coronary Artery Disease. *Geriatrics & Gerontology International*, **18**, 965-972. <https://doi.org/10.1111/ggi.13287>
- [13] Krauss, R.M. (2022) Small Dense Low-Density Lipoprotein Particles: Clinically Relevant? *Current Opinion in Lipidology*, **33**, 160-166. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000824>
- [14] St-Pierre, A.C., Cantin, B., Dagenais, G.R., Mauriège, P., Bernard, P., Després, J., *et al.* (2005) Low-Density Lipoprotein Subfractions and the Long-Term Risk of Ischemic Heart Disease in Men: 13-Year Follow-Up of the Québec Cardiovascular Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 553-559. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000154144.73236.f4>
- [15] Marston, N.A., Giugliano, R.P., Melloni, G.E.M., Park, J., Morrill, V., Blazing, M.A., *et al.* (2022) Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals with and without Atherosclerosis: Distinguishing between Particle Concentration, Type, and Content. *JAMA Cardiology*, **7**, 250-256. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5083>