

残余脂蛋白胆固醇与冠心病相关性的研究进展

金 波

哈尔滨职业技术学院 黑龙江哈尔滨

【摘要】冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary Heart Disease, CHD)对人类生命健康存在严重威胁。在我国最常见的心血管疾病就是冠心病^[1,2], CHD 的潜伏期比较长,但是发病率、死亡率均较高,防控形式严峻。随着对 CHD 的规范化健康管理,以及他汀类药物的广泛使用,LDL-C 达标率日益增加。然而,部分患者即使 LDL-C 水平达标,仍有心血管事件发生。深入研究 CHD 风险因素发现,残余脂蛋白胆固醇(RLP-C)对 CHD 有着非常重要的预测价值。有研究表明,RLP-C 是冠心病的危险因子^[3,4],为探讨 RLP-C 与 CHD 的相关性,本文综述如下。

【关键词】残余脂蛋白胆固醇;冠心病;危险因子

【收稿日期】2024 年 4 月 17 日 **【出刊日期】**2024 年 6 月 25 日 **【DOI】**10.12208/j.ijim.20240001

Research progress of correlation between residual lipoprotein cholesterol and coronary heart disease

Bo Jin

Harbin Polytechnic, Harbin, Heilongjiang

【Abstract】 Coronary Heart Disease (CHD) poses a serious threat to human life and health. The most common cardiovascular disease in China is coronary heart disease^[1,2]. The incubation period of CHD is relatively long, but the morbidity and mortality are high, and the prevention and control forms are severe. With the standardized health management of CHD and the widespread use of statins, LDL-C compliance is increasing. However, some patients still have cardiovascular events even if LDL-C levels are up to standard. In-depth study of CHD risk factors found that residual lipoprotein cholesterol (RLP-C) has a very important predictive value for CHD. Studies have shown that RLP-C is a risk factor for coronary heart disease^[3,4]. In order to explore the correlation between RLP-C and CHD, this paper summarizes as follows.

【Keywords】 Residual lipoprotein cholesterol; Coronary heart disease; Risk factor

1 概述

目前国际上主流观点将 RLP-C^[5]定义为人体代谢过程中携带大量三酰甘油的胆固醇。禁食时包括:极低密度脂蛋白胆固醇(Very Low Density Lipoprotein Cholesterol, VLDL-C)、中间密度脂蛋白胆固醇(Intermediate Density Lipoprotein Cholesterol, IDL-C)。非禁食时包括:VLDL-C、IDL-C 和乳糜微粒(Chylomicron, CM)的残余物。CM 是人体血液中面积最大的脂蛋白颗粒,故其密度较低,外源性甘油三酯(Triglycerides, TG)被含有 apoB-48 的 CM 运输,而肝脏合成的 TG 由极低密度脂蛋白(Very intermediate density lipoprotein, VLDL)进行血液运输。正常禁食 12h

后不应该存在 CM^[6]。CM 和 VLDL 都含有丰富的 TG 的大分子,一到血浆中,就会被脂蛋白脂肪酶所降解,逐渐丧失 TG、磷脂、apoA 等成分;经 apoC 处理后,生成更高密度、更小分子的 CM 及 VLDL 残留粒子,最后被肝脏摄取。如果富含 TG 的脂蛋白和其残留物蓄积于全身循环,就会产生血脂异常,造成动脉粥样硬化性心血管疾病风险增加。

2 残余脂蛋白胆固醇与冠心病

2.1 冠心病临床分类及严重程度判定

目前冠心病分为两大类:慢性冠脉疾病,包括稳定性心绞痛、缺血性心肌病和隐匿性冠心病等;急性冠状动脉综合征,包括不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死^[7]。目前

针对冠脉疾病严重程度的判断,以及用于心血管问题的明显症状的诊断技术,是通过导管获得的血管造影术。这种方法被推荐用于高概率冠心病患者。心脏病专家分析血管造影图像,建立疾病的诊断,甚至通过冠状动脉疾病的严重程度和范围预测其预后。在处理冠状动脉血管造影的领域中,分割算法必须解决非常复杂的问题,例如血管造影捕获设备记录的噪声、患者及其内脏的自发运动、分叉、不同水平的血管交叉、狭窄病变等^[8]。近年来急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)的发病率正在持续上升,患者病变发展趋向复杂病变情况发展。冠脉动脉造影和 Gensini 评分在临床复杂病变的评估得到了很好的应用。但是冠状动脉造影为有创检查,操作过程对患者身体有部分损伤,而 Gensini 评分复杂且对评分者要求比较高,对于患者的冠状动脉病变严重程度判断应用具有一定限制^[9-10]。如果能寻找到合适的、无创的观察指标,避免介入后再进行危险程度的判定所产生的滞后性,对 AMI 的治疗具有决定性意义。

2.2 冠心病与脂质代谢紊乱

脂质代谢异常是导致 CHD 的重要病因之一,根本原因是引起动脉粥样硬化^[11](Atherosclerosis, AS)。当脂肪斑块形成于中大型动脉壁上,发炎的炎症斑块增殖占据空间过大,或者破裂形成血栓,就会发生不良血管事件。脂质代谢异常的患者往往会出现高总胆固醇血症、高低密度脂蛋白血症和低高密度脂蛋白血症,上述症状可以单一出现,也可以混杂出现,对冠心病的发病的预测价值很高^[12]。然而由于个体差异性、复杂性、遗传性,LDL-C 清除缺陷性,传统血脂指标作为冠心病的评估风险预测指标存在一定的局限性^[13]。在 AS 作用较强的混合型血脂代谢异常患者中,血脂异常主要表现为血清 TG 升高,高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低以及小而密胆固醇(sLDL)占比增加^[14]。sLDL 分属于 LDL 的亚组成分,较大的密度利于沉积于血管内膜上,更小的形态更易钻入动脉壁,其形态特点方便于巨噬细胞的吞噬,而形成泡沫细胞,致 AS 作用更强,敏感性突出。但 sLDL 含量的检测方法繁琐,试剂费用昂对,目前仅仅用于科研,临床很少应用。最近有研究提示在人血浆中检测到一种可溶性 LDL-受

体(sLDL-R),它参与循环 LDL-C 和促进慢性炎症的过程,可以作为心肌梗死的独立预测因子。

2.3 残余脂蛋白胆固醇与冠心病相关性

CHD 的发病发展过程中,脂质代谢紊乱和相关炎症细胞共同促进疾病的进展。研究发现,较高水平的 LDL-C 往往提示 AS 的发生发展。但在 LDL-C 控制达标后,仍有心血管不良事件的发生^[15]。可见传统血脂检测内容在预测和诊断动脉硬化存在盲点。尤其是在依赖 LDL-C 度低,无法确定不良心血管事件的高危人群中。RLP-C 是 TRL 群体的胆固醇含量。有研究人员提出 RLP-C 可以作为 AS 独立于 LDL-C 的风险预测因子,并已在流行病学和孟德尔随机化研究以及降脂药物临床试验分析中得到证实,在血脂管理中日益受到重视,并被列为潜在 CHD 的病因。残余脂蛋白在不需氧化修饰的情况下就可以携带胆固醇,直接被巨噬细胞摄取吸收成为泡沫细胞。这种反应往往优先于 LDL,由于残余脂蛋白体积大于 LDL,其携带胆固醇能力是 LDL 的 4 倍,因此更易导致粥样斑块形成,同样也会在血管内皮表面和动脉粥样硬化部位引起局部炎症,持续的炎症刺激导致血管内皮通透性增加进一步加重动脉粥样硬化。RLP-C 在促进动脉粥样硬化的进程中是一项值得深入研究的危险因素。RLP-C 与心血管疾病风险关系密切^[16,17]。且在很多研究中已经证实这种关系。Varbo 选取了数量为 73413 名患者,分析了 15 种可能影响血脂水平的基因型。研究结果显示,RLP-C 浓度每提升 1mmol/L,正关联的提高 2.8 倍的心血管疾病风险^[18]。哥本哈根一项包含 82890 例的调查研究结果显示,患者血浆中胆固醇酯化异构物(RLP-C)水平为 1.5mmol/L 的情况下,其全因死亡风险是 RLP-C 水平低于 0.5mmol/L 的患者的 1.4 倍^[19]。冯丹^[15]等的研究结果表明 LDL-C 及 RLP-C 为 AMI 的独立危险因素,且 RLP-C 较 LDL-C 对 AMI 的作用更大,RLP-C 每升高 1mmol/L,AMI 发生的风险约增加 1.8 倍。巨名飞等^[20]的研究结果也证实了 RLP-C、TC、LDL-C 为 AMI 的独立危险因素,表明与 AMI 发病有相关性,可以准确地预测 AMI 风险。

3 残余脂蛋白胆固醇与冠心病危险因素的相关性

3.1 残余脂蛋白胆固醇与高血压

高血压病既有遗传因素,又有环境因素参与其中,持续的高血压会增加心室壁的负荷,受影响最大的就是左心室后壁,长期的压力致使心肌纤维增粗,心脏在经历过向心性肥厚后,最后发展成为离心性肥厚。有研究表明 RLP-C 与高血压的患病率和发病率高度相关^[21]。单核细胞、T 细胞的增多,巨噬细胞功能的亢进反映出 RLP-C 入侵动脉内膜伴发炎症的发生,造成血管屏蔽通透性增加,细胞因子和粘附因子上调,最终导致高血压。另外,内环境在 RLP-C 的作用下可以产生更多的醛固酮,这种反应造成病理性水钠潴留现象的发生,同时, RLP-C 可能与胰岛素抵抗有一定关联,调控血压的交感神经系统被连同肾素-血管紧张素系统均被激活,从而促使高血压的发生^[22]。

3.2 残余脂蛋白胆固醇与斑块

RLP-C 参与心血管斑块形成的过程,高 RLP-C 水平提示高风险的斑块形成,同时 RLP-C 还可以参与颈部斑块的形成,为缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)的发生提供隐患因素。2024 年一项关于 RLP-C 与 IS 相关性的研究中,发现 RLP-C 与 IS 存在正相关的关系,RLP-C 水平越高,发病风险也随之变高^[23]。在 AS 的患者中,超声常规性检测颈动脉内膜中层厚度,因为这项检查能反映斑块形成的厚度。诸多的结果发现 IS 患者群中 RLP-C 水平越高超声检测的厚度值越大。即使在 LDL-C 达理想水平的患者中仍存在这种相关性^[24]。

3.3 残余脂蛋白胆固醇与糖尿病

胰岛素抵抗是糖尿病发病的机制之一,这种机制会影响血清甘油三酸酯的浓度,内源性的游离脂肪酸生成变多。这种过多的产物通常会被肝脏摄入,表现为 VLDL-C 产出增加。而富含甘油三脂的脂蛋白也会因为胰岛素抵抗的影响从体内代谢清除的时间变长。以上途径使血清中 RLP-C 水平升高,导致 AS,促进 ASCVD^[25]。CHD 患者常常会合并具有较高风险的糖代谢状态(如糖尿病和糖耐量受损),在这类患者中 RLP-C 是不良心血管事件再发的独立危险因素,对于合并糖尿病的患者,不良心血管事件的发生率处在更高的水平^[26]。以上研究表明,RLP-C 作为一种血液指标在糖尿病合并 CHD 患者中,水平较高的 RLP-C 往往提示 CHD 预后较差。在糖代谢过程中,RLP-C 可能参与其中并对过程进

行了影响。2021 年的关于 2 型糖尿病的间质性餐后高脂血症和残余脂蛋白的研究中,2 型糖尿病患者的 RLP-C 水平高于健康对照组。而且病例组中 RLP-C 相关性同样被证实^[27]。人体体内的 CM 值及其代谢所产生的残余值往往与特定的标志物相关,apoB-48 就是重要的一种。在 1 型糖尿病患者中发现了 apoB-48 的受损,由此推测 RLP-C 可能与 1 型糖尿病的进展有关^[28,29]。

4 总结

冠状动脉血管造影是目前针对冠脉疾病常用的诊断技术,应用 Gensini 评分评估临床复杂病变。但是冠状动脉造影为有创检查,而 Gensini 评分复杂且对评分者要求比较高。寻找合适的、无创的观察指标,避免介入后再进行危险程度的判定所产生的滞后性,对 AMI 的治疗具有决定性意义。越来越多的证据表明 RLP-C 参与了心血管疾病的多个进程。诸多的证据提示 RLP-C 在特定的患者中与心血管结局独立相关。因此,在 LDL-C 达标的患者中,RLP-C 的重要性值得重视和进一步研究,尤其在 AMI 患者行冠状动脉血管造影前更有研究价值。

参考文献

- [1] Association B. H., Prevention B. D., Association T., et al. 基层心血管病综合管理实践指南 2020 [J] 中国医学前沿杂志(电子版).2020;12(08): 1-73.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告》2021(冠心病部分内容) [J] 心肺血管病杂志.2023;42(11): 1093-6.
- [3] Xuemei Z., Yifei W., Wei L., et al. Cumulative Remnant Cholesterol as a causal risk factor for Ischemic Heart Disease: A Prospective Cohort Study. [J] Current problems in cardiology.2023;49(2): 102215-.
- [4] Lim G. B. Inclusion of remnant cholesterol improves risk prediction for ischaemic heart disease. Nature reviews Cardiology.2022;19(8): 504.
- [5] Zhao Y., Zhuang Z., Li Y., et al. Elevated blood remnant cholesterol and triglycerides are causally related to the risks of cardiometabolic multimorbidity. Nat Commun. 2024;15(1): 2451.
- [6] Chait A. Multifactorial chylomicronemia syndrome. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. 2024; 31(2): 78-83.
- [7] 卜晓丹,卜晓翠. 不同分型冠心病患者血清指标的变化

- 水平研究.菏泽医学专科学校学报.2023;35(03): 5-8+32.
- [8] Zhang Y., Gao Y., Zhou G., et al. Centerline-supervision multi-task learning network for coronary angiography segmentation. *Biomed Signal Process Control*.2023;82 (104510).
- [9] Feng R., Lin Q., Wei D., et al. Tongxinluo capsule in combination with conventional therapies for stable angina pectoris: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*. 2023;102(41):
- [10] Shao H., Huang Y., Xu D., et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Puerarin Injection as Adjunctive Therapy for Unstable Angina Pectoris. *Frontiers in cardiovascular medicine*.2022;9 (2297-055X (Print)):
- [11] 白潇萱, 贾海波. 坏死性凋亡在动脉粥样硬化及相关疾病中的作用. *心血管康复医学杂志*.2023;32(02): 134-8.
- [12] Kopin L., Lowenstein C. J. Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*.2017;167(11):
- [13] 任妹, 夏洪娇, 刘剑荣, et al. 冠心病发生及脂代谢紊乱与血浆致动脉硬化指数的相关性研究. *当代医学*.2021; 27(13): 8-10.
- [14] Erica F., Sarah J., Renee S., et al. Biological Variability of Small Dense LDL, HDL3, and Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol [J] *American Journal of Clinical Pathology*. 2021;156(Supplement1): S4-S.
- [15] 冯丹, 李娜, 侯东燕. 血清残粒脂蛋白胆固醇浓度与急性心肌梗死相关性分析. *首都医科大学学报*.2023;44(05): 872-6.
- [16] Kunimura A., Miura K. Is remnant cholesterol a new therapeutic target for preventing hypertension? *Hypertension Research*. 2024;47(5): 1227-8.
- [17] Wang K., Wang R., Yang J., et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: Metabolism, mechanism, evidence, and treatment. *Frontiers in cardiovascular medicine*.2022;9(913869).
- [18] Filtz A., Parihar S., Greenberg G. S., et al. New approaches to triglyceride reduction: Is there any hope left? *American Journal of Preventive Cardiology*.2024; 18(2666-6677 (Electronic)):
- [19] Nordestgaard B. G., Freiberg J. J., Varbo A. Extreme nonfasting remnant cholesterol versus extreme low-density lipoprotein cholesterol as contributors of cardiovascular disease and all-cause mortality in 90,000 individuals from the general population. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):
- [20] 巨名飞, 刘超, 于健, et al. 急性心肌梗死患者残余胆固醇及血常规参数变化的意义. *国际老年医学杂志*.2020; 41(06): 364-6.
- [21] Guo D. C., Gao J. W., Wang X., et al. Remnant cholesterol and risk of incident hypertension: a population-based prospective cohort study. *LID- 10.1038/s41440-023-01558-7*
- [22] 孙楷文, 王虹艳. 残粒胆固醇在动脉粥样硬化相关疾病中的研究进展. *中华高血压杂志*.2023;31(05): 419-24.
- [23] Xiong C.-C., Gao F., Zhang J.-H., et al. Investigating the impact of remnant cholesterol on new-onset stroke across diverse inflammation levels: Insights from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *International Journal of Cardiology*. 2024;405(1874-1754 (Electronic)):
- [24] Qian S., You S., Sun Y., et al. Remnant Cholesterol and Common Carotid Artery Intima-Media Thickness in Patients With Ischemic Stroke. *Circulation Cardiovascular imaging*.2021;14(4): e010953.
- [25] Cheng Q., Li Z., Wang X., et al. Relation Between New York Heart Association Functional Class and Remnant Cholesterol, and Non-high Density Lipoprotein Cholesterol in Coronary Heart Disease Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology*.2022;74(1): 39-46.
- [26] Wu X., Qiu W., He H., et al. Associations of the triglyceride-glucose index and remnant cholesterol with coronary artery disease: a retrospective study. *%J Lipids in health and disease*.2024;23(1): 45-.
- [27] J. H., P. B., B. A., et al. Interstitial postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins in type 2 diabetes mellitus [J] *Atherosclerosis*.2021;331(e7-e).
- [28] Vergès B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: AMaskedDanger [J] *Trends in Endocrinology & Metabolism*.2020;31(6): 422-34.
- [29] 王钰哲, 孔璐璐, 葛丹, et al. 残余胆固醇与糖尿病视网膜病变相关性的研究. *中国糖尿病杂志*.2023;31(10): 741-4.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS