

小而密低密度脂蛋白胆固醇临床研究进展

王刚林¹综述,张淑香^{2△}审校,潘能科³,罗 琴³(1. 重庆医疗器械质量检验中心无源室 401147; 2. 黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040; 3. 重庆中元生物技术有限公司研发部 400039)

【关键词】 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 研究进展; 临床应用; 动脉粥样硬化

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 12. 063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)12-1804-03

胆固醇是人体不可或缺的脂类物质之一,其不仅参与组织细胞膜的形,而且是合成维生素 D、胆汁酸及甾体激素的重要物质^[1]。人体内的胆固醇主要与脂蛋白结合而存在,多数是与脂肪酸结合的胆固醇酯,游离态的胆固醇仅 10% 左右,而脂蛋白主要起运输作用将胆固醇传递到机体各组织器官发挥其相应的生理功能^[2]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是目前血脂异常诊疗中的常规检测项目,是低密度脂蛋白和胆固醇的结合体,其主要成分是胆固醇,LDL 将 LDL-C 从肝脏运输到周围组织。Austin 等将 LDL-C 分为 2 种亚型,颗粒较大、密度接近 1.02 g/mL 为 A 型;颗粒较小、密度接近 1.06 g/mL 为 B 型,即小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)。相关研究表明,不同亚型的 LDL-C 与动脉粥样硬化(AS)间的相关性存在一定的差异。有研究报道 LDL-C 亚型中 sdLDL-C 占优势或血清 sdLDL-C 水平较高的个体,其心脑血管事件的发生率更大^[3]。Nishikura 等^[4]实验显示 sdLDL-C 可作为冠心病的独立危险性因子,其风险评估水平甚至优于传统的危险因素指标,如三酰甘油(TG)、LDL-C 及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等。本研究主要从 sdLDL-C 的生成、致动脉硬化机制及调控因素、与冠心病相关性及应用研究现状等几个方面作一综述。

1 sdLDL-C 的生成、致动脉硬化机制及其调控因素

1.1 sdLDL-C 的生成 根据内芯胆固醇的含量,LDL-C 可分为胆固醇含量多、颗粒大的 LDL-C (LDL-C A)和胆固醇含量少、颗粒小的 LDL-C (LDL-C B),每个 LDL-C 都含有载脂蛋白 B(ApoB)。sdLDL-C 主要产生于极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)→中间密度脂蛋白(IDL)→LDL 途径。乳糜微粒和 VLDL-C 富含 TG, TG 可经胆固醇酯转移蛋白(CEPT)作用,到达 LDL-C,经肝脂酶水解,产生 sdLDL-C。当发生胰岛素抵抗性代谢综合征、糖尿病等,机体产生游离脂肪酸(FFA)的能力增强,肝脏中 FFA 含量升高进而促进 TG 的生成,使肝内 ApoB 分解减少而生成富含 TG 的 VLDL-C 颗粒;通过 CEPT 作用,VLDL-C 吸收 LDL-C 及 HDL-C 中的胆固醇酯,产生胆固醇酯缺乏的 LDL-C 和 HDL-C,并将携带的 TG 转给它们;在肝脂酶的作用下,LDL-C 和 HDL-C 接受 TG 分解,体积变小,产生小而致密的 LDL-C 与 HDL-C; HDL-C 颗粒小,可从肾脏中排除,造成 HDL-C 减少,进而产生高 TG、低 HDL-C、高 sdLDL-C; sdLDL-C 是小而密低密度脂蛋白与胆固醇的结合体,主要成分为胆固醇,1 个分子的 sdLDL-C 约含 2 100 个分子的胆固醇^[5]。

1.2 sdLDL-C 致动脉硬化的机制 大量的动物体内及离体实验表明 sdLDL-C 比 LDL-C 具有更强的致 AS 作用^[6]。sdLDL-C 是 LDL-C 促 AS 发生和发展的主要分型,近年来国内外很多研究也相继证实了 sdLDL-C 致 AS 的作用强于 LDL-C^[7]。基于 sdLDL-C 的功能特点,其作用机制及原因^[8]:(1) sdLDL-C 分子中的 Apo B 空间构象结构与 LDL-C 亲和力低,

在血液中清除缓慢,不易被肝脏分解。(2) sdLDL-C 颗粒小,数量多,具有较大的比表面积,更容易穿过血管内皮。(3) sdLDL-C 中唾液酸含量少,表面更易暴露,有利于与血管壁上阴离子蛋白多糖(如糖胺聚多糖等)的结合,易进入血管内皮细胞,促使脂质逐渐沉积从而转变为泡沫细胞。(4) 易发生过氧化, sdLDL-C 可增加 LDL-C 氧化应激反应,减少抗氧化物维生素 E 和辅酶 Q 的生成,氧化型 LDL(OX-LDL)产生一定的细胞毒性导致血管内皮损伤,致使血管平滑肌细胞增殖及向内膜迁移,且 sdLDL-C 中维生素 E 含量低,不能有效阻止机体中铁、铜离子介导的氧化作用,也会促进 LDL 的氧化易感性; OX-LDL 造成趋化因子、黏附分子聚集,诱导单核细胞吸附于血管内皮从而转化为巨噬细胞,胆固醇在细胞内聚集产生大量的泡沫细胞,诱发 AS。(5) 易引起血管内皮细胞功能障碍,产生纤溶酶原激活剂抑制 1 与血栓素 A₂,导致一系列的促 AS 行为。因此,与普通 LDL-C 比较, sdLDL-C 具有更强的致 AS 作用,对血管壁的损伤也更持久。

1.3 sdLDL-C 的调控因素 有研究发现不同亚型的 LDL-C 与动脉粥样硬化过程的相关性有一定的差异,调控 sdLDL-C 颗粒大小也成为研究者的关注热点。sdLDL-C 的调控在一定程度上取决于 LDL-C,大量的研究表明, LDL-C 可受遗传基因的影响。Tao 等^[9]报道了可通过叉头框蛋白 O3(FOXO3)转录因子和 SIRT6 去乙酰化酶调节控制 LDL-C 的颗粒大小及体内平衡,这种调控是通过控制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)基因表达实现的。van Craeyveld 等^[10]研究发现在家族遗传性高脂血症患者中,17q21 染色体变异不仅使血清总胆固醇(TC)、LDL-C 和 TG 含量异常,且使 LDL-C 颗粒直径缩小。Inamori 等^[11]研究表明 CEPT 也是影响 sdLDL-C 生成的重要因素;而 CEPT 基因变异对 LDL 颗粒大小也有影响^[12]。ApoB 基因等可调控 LDL-C 的清除效率而影响 sdLDL-C 的代谢,因此 sdLDL-C 的生成和代谢可能受多个基因调控。此外有研究显示,他汀类药物能调控 LDL-C 颗粒大小,大剂量他汀类药物可以减少 VLDL-C,将 sdLDL-C 转化为大的 LDL-C;烟酸与贝特类药物也可以将 sdLDL-C 转为大颗粒 LDL-C^[13]。但目前尚不清楚通过调控改变 LDL-C 颗粒大小是否能减轻冠心病,退伍军人管理局的 HDL-C 干预试验(VA-HIT)用吉非贝齐治疗 HDL-C 低水平、LDL-C 健康者,结果表明冠心病发生率明显减少,而 LDL-C 的含量无改变, MRI 检测证实吉非贝齐使 sdLDL-C 水平下降,而 LDL-C、HDL-C 颗粒增大。糖尿病动脉粥样硬化干预研究(DAIS)表明采用非诺贝特治疗冠心病可使冠脉造影斑块缩小, LDL-C 颗粒增大。有关调控 sdLDL-C 颗粒大小与心血管疾病发生的相关性及其机制研究还有待进一步发展。

2 sdLDL-C 与冠心病的相关性及临床应用

2.1 sdLDL-C 与冠状动脉心脏疾病(CHD) 近年来大量的研究报道 sdLDL-C 与冠心病的发生密切相关,并相继有研究

△ 通讯作者, E-mail: pannengke_zy@163. com.

者提出可将 sdLDL-C 作为冠心病的新的独立危险因素。Matsumi 等^[14]采用直接定量测定法对比 173 例男性患者、74 例女性患者与健康者 sdLDL-C 水平的差异,探讨 sdLDL-C 与冠心病的相关性,实验表明绝经后女性冠心病患者比男性冠心病患者有较高的 sdLDL-C 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。冠心病患者实验组与对照组比较(46.8%和男性 11.4%,35.1%和女性 8.8%),差异也有统计学意义($P<0.05$),且独立于 LDL-C、TG、HDL-C 等常规监测指标。Liansheng 等^[15]使用肝素-镁沉淀法定量检测 sdLDL-C 水平,探究 sdLDL-C 监测 CHD 的临床应用。建立 146 例 CHD 患者与 2 型糖尿病(T2DM),46 例心律失常患者疾病组和 161 例无冠心病相关疾病的健康对照组,采用 SPSS 软件分析 sdLDL-C 水平及其他血脂异常项目在不同疾病组和健康对照组的差异,结果显示 sdLDL-C 水平较高的患者,TC、TG 在 CHD 中的含量高于健康对照组及其他无相关疾病对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHD 患者的 HDL-C 的水平显著低于健康对照组及其他无关疾病对照组,差异也有统计学意义($P<0.05$),表明血清 sdLDL-C 定量检测对 CHD 具有临床重要价值,尤其是有 CHD 和糖尿病并发的患者。

2.2 sdLDL-C 与稳定性心绞痛(SAP) 有学者研究表明,大多数 SAP 患者通常伴有糖尿病等并发症,血脂多为异常, sdLDL-C 含量也较高。Tsai 等^[16]采用自动化酶法测定经核磁共振动确诊 AS 的 4 387 例 SAP 患者组和健康对照组的 sdLDL-C 及 LDL-C,并通过 Cox 回归分析预估调整了种族、性别、收缩压、高血压药物的使用、HDL-C 和 TG 等因素以后 8.5 年内发生冠心病的风险概率,结果表明高水平 sdLDL-C 是血糖正常个体发生冠心病的重要危险因素。顶部的 sdLDL-C 四分位数显示冠心病事件的风险较高(危险比 2.41, $P=0.0037$),与本底模型比较,LDL-C 的风险较低(危险比 1.75, $P=0.019$)。而 LDL-C < 2.57 mmol/L 的变量模型, sdLDL-C 评估冠心病事件的发生风险仍较高(危险比 2.37, $P=0.012$),与冠心病风险高度相关。Arai 等^[17]建立 30~79 岁确诊无心血管疾病病史的 2 034 例患者(968 例男性,1 066 例女性)作为研究对象,定量测定 LDL-C 和 sdLDL-C 的含量变化,并进行 11.7 年的随访研究。在随访期间 116 例患者发生了心血管疾病, sdLDL-C 水平升高,部分患者出现 SAP 症状;采用比例风险回归模型调整年龄、高血压、糖尿病、使用降脂药物、身体质量指数、吸烟和酗酒等因素后进行计算,发现 sdLDL-C 水平升高四分位数分别与心血管疾病的风险增加显著相关。Florentin 等^[18]检测经冠状动脉造影并予冠状动脉内注射乙酰胆碱确诊为冠状动脉痉挛患者的 sdLDL-C 水平,实验结果显示,冠状动脉痉挛患者 sdLDL-C 水平显著升高,其中 16 例经治疗 6 个月无心绞痛发作的患者 sdLDL-C 显著降低,显示 sdLDL-C 与冠状动脉痉挛相关,其机制可能是由 sdLDL-C 致氧化应激增强导致冠状动脉内皮损伤。

2.3 sdLDL-C 与急性冠状动脉综合征(ACS) 冠状动脉粥样斑块主要由纤维帽(CA-IMT)和脂质核心构成,CA-IMT 的厚度和脂质核心的大小是维持斑块稳定性的重要因素。在斑块周边的 CA-IMT 是潜在凝血系统与脂质核心分开的重要屏障,而被包裹在中央的脂质核心含有大量的强促凝物质,一旦斑块破裂,脂质核心接触血液,释放促凝因子,导致血栓的形成,成为 AS 的重要诱因。Shoji 等^[19]研究了 326 例与血脂异常相关疾病的患者,包括糖尿病、高血压、慢性肾脏疾病、吸烟者。连续定量监测其 sdLDL-C 水平,通过高分辨率 B 超检查斑块外围 CA-IMT 的大小。单因素分析证实 CA-IMT 为显著的 sdLDL-C 定量($R=0.441$, $P<0.001$),其次是 ApoB、LDL-C、非 HDL-C、TG。HDL-C 和载脂蛋白 A1 与 CA-IM 呈

负相关。研究结果表明, sdLDL-C 是颈动脉粥样硬化的血脂指标中最好的标记因子,可作为动脉粥样硬化性疾病的风险因子。

2.4 sdLDL-C 与冠状动脉病变程度 Shen 等^[20]研究了 sdLDL-C 在 CHD 的严重程度的临床意义,大于 65 岁确诊为缺血性脑梗死患者为实验组,以健康者作为健康对照组,所有研究对象进行动脉狭窄超声彩色多普勒和定量测定血清 sdLDL-C 水平,实验结果表明,149 例患者根据动脉狭窄分布情况分为:无($N=61$)或轻度(30 例)、中度(34 例)、重度($N=24$)动脉狭窄,而 sdLDL-C 水平随着狭窄程度分别为(0.54 ± 0.19)、(0.71 ± 0.18)、(0.98 ± 0.19)、(1.32 ± 0.17) mmol/L,可见动脉狭窄越严重,机体 sdLDL-C 水平越高。Spearman 等级相关分析显示, sdLDL-C 水平与动脉狭窄程度呈正相关($r=0.411$, $P<0.001$),Logistic 回归分析显示 sdLDL-C 水平可作为颈内动脉狭窄的独立危险因素($P=0.041$)。

3 小 结

众多研究表明,与传统的血脂监测项目比较, sdLDL-C 具有更强的促血管内皮细胞损伤、机体氧化应激性、诱发人体血栓素的合成从而导致血栓等作用,致 AS 作用更明显,与冠状动脉痉挛、心绞痛、ACS 及冠状动脉狭窄程度等显著相关。作为新发现的致 AS 的危险因素, sdLDL-C 对心血管系统疾病的预测能力备受关注,国内外已有大量的流行病学、回顾性及前瞻性研究 sdLDL-C 与冠心病的相关性。目前有关 sdLDL-C 的临床实践应用仍处于研究阶段, sdLDL-C 检测项目的开发和开展具有较大的应用前景,对实现冠心病的早期发现及预防具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Ye D, Lammers B, Zhao Y, et al. ATP-binding cassette transporters A1 and G1, HDL metabolism, cholesterol efflux, and inflammation: important targets for the treatment of atherosclerosis[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12 (5): 647-660.
- [2] Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis[J]. Science, 2010, 328(59): 1570-1573.
- [3] Hosoyamada K, Uto H, Imamura Y, et al. Fatty liver in men is associated with high serum levels of small dense low-density lipoprotein cholesterol[J]. Diabet Metabol Syndro, 2012, 4(1): 34-35.
- [4] Nishikura T, Koba S, Yokota Y, et al. Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 25(2): 39-41.
- [5] Florentin M, Liberopoulos EN, Moutzouri E, et al. The effect of simvastatin alone versus simvastatin plus ezetimibe on the concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol in subjects with primary hypercholesterolemia[J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(3): 685-692.
- [6] Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, et al. Associations between small dense LDL, HDL subfractions and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 25(3): 34-35.
- [7] Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner[J]. Eur J

Gastroen Hepat, 2014, 26(2): 249-252.

- [8] Vekic J, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, et al. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(2): 496-501.
- [9] Tao R, Xiong X, de Pinho RA, et al. FoxO3 transcription factor and sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9) gene expression[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(41): 29252-29259.
- [10] van Craeyveld E, Gordts SC, Nefyodova E, et al. Regression and stabilization of advanced murine atherosclerotic lesions: a comparison of LDL lowering and HDL raising gene transfer strategies[J]. *J Mol Med*, 2011, 89(6): 555-567.
- [11] Inamori T, Goda T, Kasezawa N, et al. The combined effects of genetic variation in the SIRT1 gene and dietary intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on serum LDL-C and HDL-C levels: a population based study[J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12(4): 4-5.
- [12] Davidson M, Liu SX, Barter P, et al. Measurement of LDL-C after treatment with the CETP inhibitor anacetrapib[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(2): 467-472.
- [13] Thongtang N, Masumi A, Otokoza S, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(3): 387-392.
- [14] Masumi A, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from

the Framingham Offspring Study[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(6): 967-976.

- [15] Liansheng W, Xing Z, Yuqi F, et al. The detection of serum sdLDL-C in the CAD patients and clinical application[J]. *Heart*, 2011, 97(3): A244-A244.
- [16] Tsai MY, Steffen BT, Guan W, et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Arterioscl Thromb Vasc*, 2014, 34(1): 196-201.
- [17] Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(2): 195-203.
- [18] Florentin M, Liberopoulos EN, Moutzouri E, et al. The effect of simvastatin alone versus simvastatin plus ezetimibe on the concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol in subjects with primary hypercholesterolemia[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(3): 685-692.
- [19] Shoji A, Hatsuda S, Tsuchikura S, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(4): 582-588.
- [20] Shen H, Zhou J, Shen G, et al. Correlation between serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid stenosis in cerebral infarction patients > 65 years of age[J]. *Ann Vasc Surg*, 2013, 28(2): 375-380.

(收稿日期: 2014-12-22 修回日期: 2015-02-18)

(上接第 1803 页)

参考文献

- [1] Ortiz H, Marzo J, Ciga MA, et al. Randomized clinical trial of anal fistula plug versus endorectal advancement flap for the treatment of high cryptoglandular fistula in ano[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(6): 608-612.
- [2] Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients[J]. *Anesthesiology*, 2002, 9(61): 135-137.
- [3] Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(10): 1204-1207.
- [4] Sclafani AP. Evaluation of acellular dermalgraft (AlloDerm) sheet for soft tissue augmentation: 1-year follow-up of clinical observations and histological[J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2001, 3(2): 101-103.
- [5] Chan S. Initial experience of treating anal fistula with the Surgisis anal fistula plug[J]. *Tech Coloproctol*, 2012, 16(3): 201-206.
- [6] Steerle SR, Kumar R, Feingold DL, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano[J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(6): 1465-1474.
- [7] 丁义江, 丁曙晴, 孙明明, 等. 肛门功能评估在高位复杂性肛瘘治疗中的价值[J]. *临床外科杂志*, 2007, 15(2): 1487-

1493.

- [8] Johnson EK. Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas[J]. *Dis Colon Rectum*, 2006, 49(3): 371-376.
- [9] 王振军, 宋维亮, 郑毅, 等. AEM 治疗肛瘘 30 例[J]. *中国临床医生*, 2008, 8(1): 56-57.
- [10] Han JG. Study of healing mechanism of acellular dermal matrix in the treatment of anal fistula[J]. *Zhong Hua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2011, 14(12): 964-967.
- [11] 王丽亚, 董彦清, 张鹏举, 等. 应用脱细胞异体真皮基质补片治疗女性婴幼儿直肠前庭瘘 19 例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2011, 19(7): 636-637.
- [12] Heydari A. Bioabsorbable synthetic plug in the treatment of anal fistulas[J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(6): 774-779.
- [13] Ellis CN. Outcomes with the use of bioprosthetic grafts to reinforce the ligation of the intersphincteric fistula tract for the management of complex anal fistulas[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(4): 1361-1364.
- [14] Han JG. Ligation of the intersphincteric fistula tract plus a fistula plug (LIFT-Plug): a new technique for fistula-in-ano[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(5): 582-586.

(收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-15)