

血浆载脂蛋白 B 与冠状动脉粥样硬化相关性研究进展

黄志斐¹ 张秀兰²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院, 山西 太原 030001)

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是威胁人类生命健康的常见疾病,其中血脂代谢异常是 CHD 最主要的危险因素,与冠状动脉粥样硬化的发生和发展密切相关。血浆载脂蛋白 B(ApoB)是血浆脂蛋白的主要成分之一,通过介导脂蛋白的滞留,诱导免疫炎症和细胞凋亡等参与动脉粥样硬化的发生和发展。研究表明血浆 ApoB 是 CHD 的重要危险因素,现就血浆 ApoB 的分子结构、代谢途径、致动脉粥样硬化机制以及在 CHD 的临床应用价值综述如下。

【关键词】 血浆载脂蛋白 B;动脉粥样硬化;冠状动脉粥样硬化性心脏病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.015

The Correlation Between Plasma Apolipoprotein B and Coronary Atherosclerosis

HUANG Zhifei¹, ZHANG Xiulan²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】 Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is a common disease that threatens human life and health. Among them, dyslipidemia is the most important risk factor for CHD, which is closely related to the occurrence and development of coronary atherosclerosis. Plasma apolipoprotein B (ApoB) is one of the main components of plasma lipoprotein, which participates in the occurrence and development of atherosclerosis by mediating lipoprotein retention, inducing immune inflammation and cell apoptosis. Studies have shown that plasma ApoB is an important risk factor for CHD. In this paper, the molecular structure, metabolic pathway, atherogenic mechanism and clinical application value of plasma ApoB in CHD are reviewed as follows.

【Key words】 Plasma apolipoprotein B; Atherosclerosis; Coronary atherosclerotic heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 是威胁人类生命健康的主要疾病之一,针对低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的他汀类药物治疗已成为 CHD 一、二级预防的主要方案,但他汀类药物降低 LDL 水平治疗 CHD 仍存在心血管残留风险。血浆载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 是存在于致动脉粥样硬化脂蛋白中的结构蛋白,能精确地反映循环中包括 LDL 在内的致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒数,通过滞留于动脉壁,诱导免疫炎症,引起细胞凋亡等作用,参与动脉粥样硬化病变的发生及动脉管壁的破坏^[1-2],此外血浆 ApoB 还可通过引起血管内皮功能障碍导致缺血性心血管疾病的发生^[3]。研究^[4-5]表明血浆 ApoB 与 CHD 的发生相关,高血浆 ApoB 水平患者更容易发生心血管事件,《2019 ESC/EAS 血脂异常管理指南》^[6]推荐血浆 ApoB 用于动脉粥样硬化性心血管疾病的风险评

估,现就血浆 ApoB 与冠状动脉粥样硬化的研究进展综述如下。

1 血浆 ApoB 概述

1.1 血浆 ApoB 的结构与合成代谢

血浆 ApoB 是一类在分子量和代谢上具有多态性的蛋白质,依其分子量及所占百分比分为 ApoB-100、ApoB-48、ApoB-74、ApoB-26 和少量 ApoB-50,其中 ApoB-100 和 ApoB-48 较为重要。ApoB-100 是在肝内生成,分子结构尚不明确,全长包括 4 536 个氨基酸残基,分子量约 550 000,主要分布于血浆极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白和 LDL,由于血液循环中 LDL 颗粒数最多,故血液中 90% 的血浆 ApoB 分布在 LDL 中。与其他载脂蛋白不同,血浆 ApoB 不能在脂蛋白颗粒之间交换,每一分子 LDL 颗粒只含有一分子 ApoB-100,颗粒中的胆固醇含量在个体之间可能有很大差异,因此,血浆 ApoB 较低密度脂蛋白胆固醇 (low-

density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 相比更能精确地反映循环中 LDL 水平。ApoB-48 由 ApoB-100 同一基因提供的信使 RNA 在肠道编辑合成,为乳糜微粒合成和分泌所必需,参与外源性脂质的消化、吸收和运输^[7]。胞质内血浆 ApoB 水平受内质网相关降解(ERAD)和内质网分泌前蛋白水解(PERPP)两种途径调节。ERAD 途径是一种质量控制途径,血浆 ApoB 是一种 ERAD 途径独特的底物,它的水平不仅受错误折叠的蛋白质结构域存在的调节,也受脂蛋白组装原料脂质的调节,当脂质短缺或微粒体甘油三酯转移蛋白活性不足,极低密度脂蛋白前体装配不需要血浆 ApoB 的存在,原始 ApoB 没有了脂质稳定它的构象,开始错误折叠并暴露出肽链环,被逆转位通过 Sec61 易位通道,进入蛋白酶体进行降解;PERPP 途径,是一种特殊的自噬形式,当含有 ApoB 的原始极低密度脂蛋白颗粒无法成熟或者滞留于内皮的脂蛋白聚集物太大而不能作为蛋白酶体降解的目标,这些颗粒就被隔离在自噬小泡中,后转运至溶酶体降解^[8]。血浆 ApoB 的实际水平是多个相互联系和相互作用的代谢过程的最终结果,包括脂蛋白颗粒分泌和清除的速率、甘油三酯水解的速率以及脂质转移的速率^[9]。

1.2 血浆 ApoB 的基因多态性

血浆 ApoB 基因位于人类第 2 号染色体短臂上,由 28 个内含子及 29 个外显子组成,全长 4 kb。在已知的基因中,ApoB 基因具有最明显的多态性,共 75 处核苷酸变异,其中导致氨基酸改变有 54 处,碱基的部分缺失或插入是导致基因多态性的基础。研究^[10]发现 ApoB 基因上某一个或多个位点突变均会引起血脂代谢异常,其中启动子区的 rs934197 位点(-516C/T),外显子区的 rs1724041 (Ins/Del)、rs1042031 (EcoRI)、rs693 (XbaI) 和 rs1801701 (MspI) 位点及 3' 段可变数目串联重复序列的基因多态性与脂质代谢及 CHD 的发生和发展相关性较强,ApoB 基因突变可引起多种血浆脂蛋白代谢异常,导致相关疾病的发生,如家族性低 β 脂蛋白血症。

1.3 血浆 ApoB 的测定

目前血浆 ApoB 可在常规临床实验室中,首选免疫透射比浊法进行测定,空腹和非空腹血清样本均可。由于血浆 ApoB 不能以纯化形式溶解,测定血浆 ApoB 方法的标准化比较困难,国际临床化学联合会(IFCC)和各种诊断公司在 1980 年代末和 1990 年代初的一项合作中倡议,通过开发和采用 WHO/IFCC SP3-07(最近的 SP3-08),一种液体稳定形式的人血清制剂,用于分析校准从而避免不同试剂体系间校准物的混用所带来的测定结果的系统偏差,实现了血浆

ApoB 测定方法的国际标准化^[11]。

2 血浆 ApoB 致动脉粥样硬化机制

血浆 ApoB 主要通过以下机制参与动脉粥样硬化病变的发生和发展过程:(1) ApoB 上带正电荷的氨基酸残基与细胞外基质中带负电荷的蛋白多糖通过静电作用结合,在辅助分子(脂蛋白脂酶、分泌型鞘磷脂酶和分泌型磷脂酶 A2)的作用下被氧化修饰标记,使脂蛋白黏附于动脉基质,此过程是动脉粥样硬化病变的病理起始环节^[12];(2) 动脉壁中含血浆 ApoB 的脂蛋白聚集后尺寸较大,血浆 ApoB 上暴露的额外正电荷区域的构象变化导致与动脉基质的亲和力明显增强,进一步引起脂蛋白的滞留^[13];(3) 血浆 ApoB 上具有特异性序列的生物活性肽,如血浆 ApoB-100 危险相关信号 1(ApoBDS-1),可通过启动丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和钙依赖性信号通路诱导炎症反应,驱动动脉壁的破坏性过程^[2,14];(4) 血浆 ApoB 本身具有诱导细胞凋亡的能力,巨噬细胞吞噬含 ApoB 脂蛋白后,变性 ApoB 在动脉粥样硬化病变中积累可能导致细胞凋亡,在动脉粥样硬化病变的发展中起着至关重要的作用^[3];(5) 血浆 ApoB 在血管内皮功能障碍中起主要作用,使内皮依赖性血管舒张减少和受体介导的血管收缩增加,从而导致缺血性心脏病的发生^[4]。

3 血浆 ApoB 的临床意义

3.1 血浆 ApoB 与 CHD 的诊断及评估

血浆 ApoB 对 CHD 患病风险的预测价值在多项研究中被证实,与冠状动脉粥样硬化病变严重程度相关,是冠状动脉粥样硬化严重程度的重要预测指标。Ling 等^[15]纳入 1 363 例 CHD 患者和 578 例非 CHD 患者对比研究发现,两组患者血浆 ApoB 浓度存在显著差异,血浆 ApoB 水平较高患者患 CHD 风险高。罗群华等^[16]研究分析了血浆 ApoB 与 CHD 的发生以及冠状动脉病变严重程度的相关性,结果表明血浆 ApoB 与 CHD 的发病呈正相关,应用 Gensini 评分作为冠状动脉病变严重程度的指标时,血浆 ApoB 与 Gensini 评分呈显著正相关,提示血浆 ApoB 水平越高,冠状动脉狭窄程度越严重。Ohwada 等^[17]研究发现血浆 ApoB 水平与 CHD 患者冠状动脉病变的斑块内坏死核心体积相关,血浆 ApoB 水平较高(>0.91 g/L)患者冠状动脉病变长度、斑块体积和血管支数百分比更高,血浆 ApoB 诱导斑块进展,尤其是斑块内坏死核心体积的进展。

3.2 血浆 ApoB 在特殊人群中的应用

CHD 既往被认为是老年疾病,但半数男性患者和 1/3 的女性患者心血管事件发生在 65 岁之前,其中 40~50 岁的人群占心血管事件发生总数的主要部

分^[18],因此必须更加重视年轻患者的筛查。INTERHEART 研究^[19]测定 11 760 例无心血管疾病和 8 998 例心肌梗死不同年龄段患者的甘油三酯、LDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇和 ApoB 等血脂指标与心肌梗死的关系,通过逻辑回归分析年龄<40 岁到>70 岁不同年龄段 10 年间的比值比(odds ratio, OR),结果发现血浆 ApoB 致动脉粥样硬化的风险在每个年龄段的 OR 值均大于 LDL-C 和非高密度脂蛋白胆固醇,与上述血脂指标相关的心血管风险在不同年龄段有所不同,与老年患者相比,血浆 ApoB 与年轻患者发生心血管事件风险的相关性更大。CARDIA 研究^[20]纳入 5 115 例年龄在 18~30 岁的研究对象,在第 2、5、7、10、15、20 和 25 年进行了 7 次随访检查,发现高水平 ApoB 的人群在中年患 CHD 的风险最高,表明血浆 ApoB 作为动脉粥样硬化风险相关的血脂指标,有助于识别在传统危险因素出现之前有中年 CHD 风险的年轻患者。上述研究提示血浆 ApoB 水平是评估年轻患者未来心血管风险的较好指标,血脂异常年轻患者尽早接受降脂治疗将获益更大。

另外,心血管疾病人群中存在 20%~25% 的患者 ApoB 与 LDL-C 不一致,在代谢综合征或 2 型糖尿病、轻度至中度高甘油三酯血症(2.0~10.0 mmol/L)、终末期肾病以及部分接受他汀类药物治疗的患者中尤其普遍,仅 LDL-C 测量可能不足以估计心血管风险^[21]。Sniderman 等^[22]研究表明,反映 LDL 颗粒中胆固醇质量指标的 LDL-C 与反映 LDL 颗粒数指标的血脂 ApoB 呈正相关,但每个 LDL 颗粒中胆固醇质量的差异会导致 LDL-C 和 ApoB 之间关系的差异,从而导致二者与心血管疾病风险之间关系的差异,心血管风险与血脂 ApoB 的相关性比与 LDL-C 更密切。Kim 等^[23]对 14 205 例无心血管疾病患者,其中包括 2 773 例冠状动脉轻度病变患者,随访 5 年发现,高 ApoB 且低 LDL-C 水平患者冠状动脉病变风险是高 ApoB 且高 LDL-C 水平患者的 1.51 倍(95%CI 0.98~2.32),是低 ApoB 且低 LDL-C 水平患者的 2.70 倍(95%CI 2.19~3.33);高血脂 ApoB 且低 LDL-C 水平患者发生冠状动脉病变进展是高血脂 ApoB 且高 LDL-C 水平患者的 1.26 倍(95%CI 1.02~1.56),是低血脂 ApoB 且低 LDL-C 水平患者的 1.49 倍(95%CI 1.34~1.66),表明高血脂 ApoB 水平与 CHD 的患病率和进展密切相关,且不依赖于 LDL-C。上述研究证实血脂 ApoB 是 LDL-C 在目标范围内的心血管疾病的预测指标,有助于识别出更多 CHD 风险的患者,为早期生活方式干预或药物治疗提供依据。

3.3 血脂 ApoB 与预后及获益

Balling 等^[4]在一项针对哥本哈根普通人群的研究中,

对 25 480 例未接受降脂治疗的人群随访 11 年,最终 1 816 例诊断为心肌梗死,矫正相关危险因素后发现,血脂 ApoB 每升高 1 g/L,患心肌梗死风险增加 2.21 倍。Thanassoulis 等^[24]研究表明降低至同等目标水平的 LDL-C(从 3.2 mmol/L 降至 1.8 mmol/L,降低 42%)和 ApoB(从 1.12 g/L 降至 0.65 g/L,降低 42%),CHD 患病风险分别降低 30% 和 39%。一项荟萃分析^[25]纳入 29 项随机对照试验,随访接受 1 年以上降脂治疗的 332 912 例患者,结果显示血脂 ApoB 每减少 0.1 g/L,心血管死亡率的相对风险为 0.93(95%CI 0.88~0.98),主要不良心血管事件的相对风险为 0.93(95%CI 0.90~0.97),血脂 ApoB 水平的绝对降低显著降低心血管疾病死亡率和主要不良心血管事件的发生率。Ference 等^[26]进行了一项基因组关联研究脂蛋白水平的变化与心血管事件风险之间的联系,从基因角度证明了 LDL-C 降低带来的心血管益处可能是由脂蛋白颗粒数即血脂 ApoB 的绝对降低,而不是这些脂蛋白的胆固醇含量。以上研究可看出,降低血脂 ApoB 与降低心血管风险的关系更为密切,可作为长期监测,用于指导降脂治疗的指标。

4 降低 ApoB 的方法

直接降低血脂 ApoB 水平,就基因水平干预可通过与编码血脂 ApoB 合成的信使 RNA 结合来抑制血脂 ApoB 的产生,从而降低血脂 LDL-C 和脂蛋白 a 等,2013 年第一个作用于血脂 ApoB 基因的反义寡核苷酸米泊美生钠(mipomersen)被批准用于人类,Reeskamp 等^[27]临床随机试验发现给予患者 mipomersen 200 mg 每周 1 次或 70 mg 每周 3 次,治疗 60 周后血脂 ApoB 水平降低了 22.1% 和 21.7%,血脂 LDL-C 水平显著降低 21.0% 和 18.8%,目前在美国被批准用于临床。其次通过干预血脂 ApoB 代谢过程中选择性抑制微粒体甘油三酯转移蛋白,阻断脂质转移到血脂 ApoB,如洛美他派(lomitapide),目前以上药物暂批准用于纯合子家族性高胆固醇血症或高危动脉硬化患者,其有效性尚待临床研究证实^[28]。此外,针对血脂 ApoB 肽段相关疫苗,如 p210、p2 和 p45 等,动物实验表明免疫小鼠后可显著降低动脉粥样硬化的发生,减少斑块产生^[29]。血脂 ApoB 可通过 ERAD 和 PERPP 途径降解,二者均受到多种因素的调节,如脂质、泛素化修饰、分子伴侣和激素等,也可作为调节血脂 ApoB 水平新的治疗靶点。

5 小结

综上所述,血脂 ApoB 是更为精确地反映循环中致动脉粥样硬化颗粒数的指标,可作为评估 CHD 患病风险和冠状动脉病变严重程度的预测指标,尤其对于

年轻患者、代谢综合征、糖尿病、轻度至中度高甘油三酯血症、终末期肾病、LDL-C<1.8 mmol/L 以及接受他汀类药物降脂治疗的患者。血浆 ApoB 水平的降低显著降低心血管事件的发生率及死亡率,对 CHD 患者的预后具有较好的预测价值。另外,血浆 ApoB 致动脉粥样硬化过程涉及多方面机制,可用于调节血浆 ApoB 水平靶点较多,但作为直接降低血浆 ApoB 水平的药物临床应用较少,其有效性有待进一步观察和研究。

参 考 文 献

- [1] Singh K, Thanassoulis G, Dufresne L, et al. A comparison of lipids and apoB in Asian Indians and Americans[J]. *Glob Heart*, 2021, 16(1):7.
- [2] Marchini T, Hansen S, Wolf D. ApoB-specific CD4+T cells in mouse and human atherosclerosis[J]. *Cells*, 2021, 10(2):446.
- [3] Yu Q, Zhang Y, Xu CB. Apolipoprotein B, the villain in the drama?[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 748:166-169.
- [4] Balling M, Afzal S, Varbo A, et al. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23):2725-2735.
- [5] Lawler PR, Akinkuolie AO, Ridker PM, et al. Discordance between circulating atherogenic cholesterol mass and lipoprotein particle concentration in relation to future coronary events in women[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(4):870-879.
- [6] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [7] Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment[J]. *Pathology*, 2019, 51(2):148-154.
- [8] Doonan LM, Fisher EA, Brodsky JL. Can modulators of apolipoprotein B biogenesis serve as an alternate target for cholesterol-lowering drugs?[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(7):762-771.
- [9] Sniderman AD, Pencina M, Thanassoulis G. ApoB[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1425-1427.
- [10] Zhang F, Yin R, Yao L, et al. Correlation between the APOB rs1042034 SNP and blood lipid characteristics of 2 ethnic groups in China[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25:1076029619892088.
- [11] Contois JH, Delatour V. Apolipoprotein B measurement; need for standardization[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2):264-265.
- [12] He PP, Jiang T, OuYang XP, et al. Lipoprotein lipase: biosynthesis, regulatory factors, and its role in atherosclerosis and other diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480:126-137.
- [13] Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(12):1287-1295.
- [14] Ketelhuth DF, Rios FJ, Wang Y, et al. Identification of a danger-associated peptide from apolipoprotein B100(ApoBDS-1) that triggers innate proatherogenic responses[J]. *Circulation*, 2011, 124(22):2433-2443, 1-7.
- [15] Ling Y, Jiang J, Wu B, et al. Serum triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and coronary heart disease in a Chinese population undergoing coronary angiography[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(3):646-656.
- [16] 罗群华, 黎明江, 王鑫, 等. 首诊胸痛患者血清载脂蛋白 B 与冠状动脉病变的相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(11):1081-1085.
- [17] Ohwada T, Sakamoto T, Kanno Y, et al. Apolipoprotein B correlates with intra-plaque necrotic core volume in stable coronary artery disease[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0212539.
- [18] Sniderman AD, Thanassoulis G, Williams K, et al. Risk of premature cardiovascular disease vs the number of premature cardiovascular events[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(4):492-494.
- [19] Sniderman AD, Islam S, McQueen M, et al. Age and cardiovascular risk attributable to apolipoprotein B, low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10):e003665.
- [20] Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification; the CARDIA study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2):193-201.
- [21] Paredes S, Fonseca L, Ribeiro L, et al. Novel and traditional lipid profiles in Metabolic Syndrome reveal a high atherogenicity[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):11792.
- [22] Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(12):1287-1295.
- [23] Kim CW, Hong S, Chang Y, et al. Discordance between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and progression of coronary artery calcification in middle age[J]. *Circ J*, 2021, 85(6):900-907.
- [24] Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and ApoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2):e000759.
- [25] Khan SU, Khan MU, Valavoor S, et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: systematic review and meta-analysis of trials[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(12):1255-1268.
- [26] Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease[J]. *JAMA*, 2019, 321(4):364-373.
- [27] Reeskamp LF, Kastelein JJP, Moriarty PM, et al. Safety and efficacy of mipomersen in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280:109-117.
- [28] Doggrell SA. Will evinacumab become the standard treatment for homozygous familial hypercholesterolemia?[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(3):299-302.
- [29] Yi X, Wang Y, Jia Z, et al. Retinoic acid-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticle formulation of apoB-100-derived peptide 210 attenuates atherosclerosis[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2020, 16(4):467-480.

收稿日期:2021-03-10