

残余胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病

曹岩¹ 颜培实^{1,2}

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044; 2. 大连医科大学附属大连市中心医院心血管内科, 辽宁 大连 116033)

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是全球公共健康的最大威胁之一,呈高发病率、年轻化的趋势,血脂代谢异常是其主要危险因素。残余胆固醇(RC)是空腹状态下极低密度脂蛋白残粒和中间密度脂蛋白残粒的胆固醇,餐后状态还包括乳糜微粒残粒的胆固醇。越来越多的证据表明,RC的水平与ASCVD的发生有关,特别是当低密度脂蛋白胆固醇在合适水平时,被认为是动脉粥样硬化脂蛋白谱的又一特征。现总结RC的定义、定量评价,并通过流行病学、遗传学证据及治疗等方面探讨RC与ASCVD之间的关系。

【关键词】 残余胆固醇;动脉粥样硬化性心血管疾病;动脉粥样硬化;脂质代谢

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.014

Remnant Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

CAO Yan¹, YAN Peishi^{1,2}

(1. *Dalian Medical University Graduate School, Dalian 116044, Liaoning, China*; 2. *Department of Cardiology, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116033, Liaoning, China*)

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease(ASCVD) is one of the biggest threats to public health worldwide. It is a trend of high incidence rate and younger age. Abnormal lipid metabolism is the main risk factor. Remnant cholesterol(RC) is the cholesterol of very low density lipoprotein and intermediate density lipoprotein in fasting state, and the cholesterol of chylomicrons in postprandial state. More and more evidence shows that the level of RC is related to the occurrence of ASCVD, especially when low density lipoprotein cholesterol is at the appropriate level, it is considered to be another feature of atherosclerotic lipoprotein profile. This review summarizes the definition and quantitative evaluation of RC, and demonstrates the relationship between RC and ASCVD through and epidemiology evidence, genetic evidence and treatment.

【Key words】 Remnant cholesterol; Atherosclerotic heart disease; Atherosclerosis; Lipid metabolism

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)重要的危险因素之一,其中低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是ASCVD发生和发展中最主要的致病危险因素,是降胆固醇治疗的首要干预靶点。但即使他汀类药物和新型调血脂药将LDL-C降至合适水平且控制其他危险因素(如高血压)后,仍有罹患ASCVD的风险^[1]。当LDL-C处于合适水平(LDL-C<2.6 mmol/L)时,致动脉粥样硬化的血脂异常特点是:高水平的甘油三酯(triglyceride, TG)(TG≥1.70 mmol/L)、低水平的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)(女性<

1.29 mmol/L,男性<1.03 mmol/L),常见于糖尿病、肥胖、代谢综合征和肾功能衰竭合并的慢性心脏代谢性疾病中^[2]。血浆中升高的TG水平标志着乳糜微粒(chylomicron, CM)和/或极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)颗粒的增多,后者又被称为富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL),代谢后的TRL被称为富含甘油三酯的残粒脂蛋白颗粒(remnant lipoprotein particle, RLP)。目前已有证据表明增加ASCVD风险的是RLP中的胆固醇成分,即残余胆固醇(remnant cholesterol, RC),而非TG本身^[3],但空腹还是非空腹状态下测得的RC对ASCVD发病风险预测价值更大尚存争议。现通过查

阅近年相关文献,围绕 RC 与 ASCVD 的关系进行阐述,以期指导临床。

1 RC 的定义和定量评价方法

RC 是全部非低密度脂蛋白和非高密度脂蛋白的胆固醇含量,包括空腹状态下 VLDL 残粒和中间密度脂蛋白残粒的胆固醇,餐后状态还包括 CM 残粒的胆固醇^[4]。

RC 定量评价方法大体上分为两种,一种是算法,即 $RC = TC - HDL-C - LDL-C$ 。该方法无需特殊检测设备,可直接通过临床上一般血脂检测计算而得,方便、简单易行,是目前应用较多的方法。但值得注意的是,对于公式中的 LDL-C,国外当 $TG < 5.6 \text{ mmol/L}$ 时多采用 Friedewald 方程计算,当 $TG \geq 5.6 \text{ mmol/L}$ 时采用直接检测 LDL-C 的方法^[5],而国内无论 TG 在何种水平均直接检测 LDL-C。除算法外,RC 还有多种直接测定的方法,包括直接自动分析法、免疫分离法和超速离心法。直接自动分析法是通过使用酶和表面活性剂来检测 CM 和 VLDL 残留物中的胆固醇含量,却仅测量出约 13% 的 RC^[6]。免疫分离法是检测 TRL 上一个亚基的胆固醇含量,借助抗体清除载脂蛋白(apolipoprotein, Apo) A1 和 ApoB100 后测量富含 ApoE 的 CM 残粒及 VLDL 残粒的胆固醇含量,但无法吸收某些亚组分。此外,还可经超速离心分离脂蛋白后的垂直自动剖面法测定中间密度脂蛋白与 VLDL3 的胆固醇含量之和。因此法较复杂且检测价格相对昂贵,故限制了临床大规模使用^[7]。目前为止,仅 Jepsen 等^[6]比较了计算和直接检测的 RC 与缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)患者全因死亡率的相关性,认为二者均与全因死亡风险的增加有关,计算的 RC 显示出更强的相关性。但这并不代表 RC 的标准测量,共识性方法有待于进一步研究。

2 RC 致动脉粥样硬化的机制

动脉粥样硬化起始于内膜的损伤和炎症。血液中 RLP 的升高可增加对动脉壁的渗透,经内皮层后在动脉壁内聚集,被巨噬细胞和平滑肌细胞吸收,演化为泡沫细胞,成为动脉粥样硬化斑块的一部分。因比 LDL 数量更多、体积更大、携带更多的胆固醇且无需氧化修饰,故 RC 致动脉粥样硬化能力更强^[8]。同时,RLP 可增加活性氧自由基的产生,引发内皮细胞功能障碍^[9]。脂蛋白脂肪酶在水解 TRL 的过程中释放游离脂肪酸和单酰基甘油,后二者对组织有毒性作用,触发局部炎症,影响动脉粥样硬化的形成和进展。ApoC3 是一类编码 ApoC3 的基因,抑制脂蛋白脂肪酶的活性,通过诱导促炎介质的表达、刺激单核细胞活

化等机制促进动脉粥样硬化的进展^[10]。另外,RLP 还可通过促进凝血酶原复合物生成和上调纤溶酶原激活物抑制物-1 及其抗原表达的方式促进血小板聚集和微血栓的形成^[11]。

3 RC 与 ASCVD

3.1 流行病学证据

3.1.1 非空腹 RC 与 ASCVD

目前为止,已有前瞻性临床研究表明非空腹 RC 水平升高可增加心血管事件等风险,是较 LDL-C 更好的风险预测指标^[3,12],被认为是心血管事件的致病危险因素。一项来自哥本哈根 73 513 例人群的前瞻性研究^[3]经 34 年随访,终点事件为 IHD,发现非空腹 RC 每升高 1 mmol/L, IHD 风险升高 40%,而对于 LDL-C 来说,每升高 1 mmol/L, IHD 风险升高 10%,这表明较 LDL-C 而言,非空腹 RC 致病风险更高。而在最近的一项涉及 2 973 例急性心肌梗死或缺血性卒中患者的前瞻性研究^[12]发现, $RC < 0.8 \text{ mmol/L}$ 的患者可减少 20% 复发性心血管事件的发生。

3.1.2 空腹 RC 与 ASCVD

近年来,几项对一级和二级预防的队列研究均研究了空腹 RC 水平与 ASCVD 之间的联系^[6,13-16]。Jepsen 等^[6]对来自哥本哈根 IHD 研究中心的 5 414 例 IHD 患者进行长达 12 年的随访发现,较高的 RC 水平与全因死亡率相关。除此之外, Bittencourt 等^[13]在来自巴西纵向队列研究的 3 845 例人群中发现,在既往无心血管疾病史的人群中,RC 升高与冠状动脉钙化评分相关,RC 每增加一个标准差,冠状动脉钙化评分 > 0 的风险升高 20% ($OR = 1.20, 95\% CI 1.08 \sim 1.32, P = 0.001$),揭示了 RC 作为亚临床动脉粥样硬化预测因子的作用。Elshazly 等^[14]分析了 5 754 例接受冠状动脉内超声检查的冠心病患者的数据,比较了不同 RC 水平下动脉粥样硬化体积百分比的变化和 2 年主要不良心血管事件,研究表明,在他汀类药物治疗的 ASCVD 患者中,无论常规脂质参数、C 反应蛋白或临床危险因素如何,RC 与冠状动脉粥样硬化体积进展成正相关。最近, Castañer 等^[15]分析了心血管病高危群体 PREDIMED 队列的血脂水平和主要不良心血管事件(心肌梗死、卒中或心血管死亡)之间的关系,发现 RC 每增加 0.26 mmol/L, 心血管事件风险增加 21%。经多变量调整分析后得出在心血管风险较高的超重或肥胖人群中, TG 和 RC 的水平而非 LDL-C 的水平与心血管事件的发生相关,且独立于生活方式和其他危险因素。当 $RC > 0.65 \text{ mmol/L}$ 时,动脉粥样硬化斑块体积开始逐渐增大;当 $RC > 0.78 \text{ mmol/L}$ 时为高

危界限, ASCVD 风险较高^[14-15]。

如上所述, 非空腹与空腹状态下的 RC 均与 ASCVD 的发生有关。与空腹状态不同的是, 非空腹状态下的 RC 还包含 CM 残粒中的胆固醇。有研究^[16]表明, 非空腹状态下受试者体内 RC 的水平较空腹时升高 0.2 mmol/L。这是因为 TG 在胃和近端小肠被水解成游离脂肪酸和甘油二酯, 与 ApoB48 一起形成 CM 进入淋巴循环和血液循环中, 形成游离脂肪酸和富含胆固醇的 CM 残粒, 其中游离脂肪酸可被肌细胞及脂肪细胞摄取, 而富含胆固醇的 CM 残粒则需通过肝脏 ApoE 和硫酸类肝素多糖蛋白通道与 LDL 受体或 LDL 受体相关蛋白-1 结合后被清除^[6]。但目前为止, 对于 CM 残粒与 ASCVD 之间关系的循证学依据尚不足。国外大多数研究检测的是非空腹状态下的 RC, 但空腹状态对于准确地判断遗传性脂蛋白代谢异常极为重要。因此, 笔者认为应该分别测量空腹和非空腹状态下的 RC 和 TG, 以准确诊断脂质紊乱并全面评估 ASCVD 的风险。

3.2 遗传学证据

在流行病学病因推断中, 基因多效性可能会反向因果关联, 故常用孟德尔随机化的研究方法排除混杂因素。目前为止, 遗传学证据已证实 RC 是 ASCVD 的危险因素。Varbo 等^[3]筛选出 15 种影响血脂水平的基因并对哥本哈根的 73 413 例人群进行基因分型, 观察每种基因类型 IHD 的发病情况。结果表明, 非空腹 RC 每增加 1 mmol/L, 对应 IHD 的风险增加 2.8 倍。HDL-C 每增加 1 mmol/L, 可使 IHD 的风险降低 70%。这表明, 对于 IHD 而言, 非空腹 RC 是独立于低水平 HDL-C 的一个危险因素。最近, Nordestgaard 等^[17]分析了包含 ApoA5、GCKR、LPL 和 TRIB1 在内的 4 个特异性影响 RC 的基因突变, 并比较患者暴露不同基因突变后的因果优势比与观察风险比, 结果发现, RC 每增加 1 mmol/L, 心肌梗死的因果优势比增加 1.7 倍而观察风险比增加 1.4 倍。这提示终生暴露于基因异常所致 RC 水平升高可带来更大的心血管疾病风险。

4 治疗

对于心血管疾病高危(如糖尿病)或 ASCVD 的患者, 改变既往生活方式可有效降低 RC 水平, 包括减轻体重、减少酒精及饱和脂肪饮食的摄入量、戒烟和适当增加体力活动等。这主要是通过减少肝脏分泌和增加肝脏对 VLDL 颗粒的清除作用来实现的^[18]。

在药物治疗方面, 尚无相关指南或专家共识推荐降 RC 的特定药物。目前, 他汀类、贝特类、烟酸类、高纯度鱼油制剂和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等

降胆固醇或 TG 药物均可降低 RC 的水平。一项对他汀类药物使用者和非使用者进行代谢组学分析的研究^[19]发现, 他汀类药物均显著降低 RC 的水平(相当于 LDL-C 降幅的 80%), 但仅能轻度降低 TG(相当于 LDL-C 降幅的 25%), 其中普伐他汀降 RC 的效果比 LDL-C 更为明显^[20]。在降低 RLP 方面, 各类他汀均可使其有效降低, 其中以匹伐他汀的效果最为显著^[21]。贝特类药物也能降低 RC, 最近的一项研究^[22]表明, 非诺贝特与安慰剂相比, 不仅能降低 TG, 还可降低 2 型糖尿病患者的 RC 水平。一项正在进行的研究^[23]使用一种新的选择性过氧化物酶体增殖物激活受体 α 调节剂来治疗已接受他汀类药物但仍有 TG 中度升高和低 HDL-C 的 2 型糖尿病患者, 以确定这种药物是否可降低残余心血管风险。一项涉及 77 000 例人群的 10 项试验的荟萃分析^[24]结果表明, 补充低剂量的 Omega-3 脂肪酸与心血管益处无关。但 REDUCE-IT 试验^[25]改变了这一观点, 既往有心血管疾病史或糖尿病史及存在其他危险因素的患者经他汀类药物治疗后, TG 的水平为 1.52~5.63 mmol/L, LDL-C 水平为 1.06~2.59 mmol/L, 在他汀类药物基础上加大剂量(4 g/d)的二十碳五烯酸乙酯, 经 4.9 年的随访后观察到 ASCVD 的风险显著降低, 相对风险降低 25%。但目前为止, 对于观察到的益处究竟是来源于他汀类药物联合 Omega-3 类药物的搭配还是他汀类药物日剂量的增加尚未清楚。在最近一项 II 期试验的研究^[26]中, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂依洛尤单抗与安慰剂相比, 不仅降低 LDL-C, 还降低 42%~52% 的 RC。除此之外, 遗传学研究在降低高甘油三酯血症方面的新型靶向降脂治疗药物正在研究中, 如血管生成素样蛋白 4 抗体、ApoC3 抑制剂和 ApoB 反义疗法等, 结果值得期待。

5 结语

血脂代谢异常被认为是 ASCVD 的主要危险因素及病因。从致病机制、流行病学及遗传学证据均表明, RC 在预测 ASCVD 的发生中起着重要作用。作为反映动脉粥样硬化的新指标, 特别是在 LDL-C 已达到合适水平的情况下, RC 被认为应该是 ASCVD 高风险人群的优先治疗目标。但目前针对 RC 治疗的研究较少, 且 RC 的标准化检测尚存争议, 未来需对 RC 的检测和针对性治疗的机制、效果及安全性进行更深入的研究。

参考文献

- [1] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a

- systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12):1289-1297.
- [2] Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, et al. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes; therapeutic options beyond statins[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2006, 5:20.
- [3] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4):427-436.
- [4] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women[J]. *JAMA*, 2007, 298(3):299-308.
- [5] Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(8):732-739.
- [6] Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, et al. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(4):593-604.
- [7] Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: the Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(1):72-81. e1.
- [8] Miller YI, Choi SH, Fang L, et al. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis[J]. *Subcell Biochem*, 2010, 51:229-251.
- [9] Wang L, Gill R, Pedersen TL, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(2):204-213.
- [10] Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, et al. Apolipoprotein C III induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells[J]. *Circulation*, 2006, 114(7):681-687.
- [11] Olufadi R, Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006, 35(3-4):281-291.
- [12] Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1):116-127.
- [13] Bittencourt MS, Santos RD, Staniak H, et al. Relation of fasting triglyceride-rich lipoprotein cholesterol to coronary artery calcium score (from the ELSA-Brasil Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(9):1352-1358.
- [14] Elshazly MB, Mani P, Nissen S, et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(10):1091-1100.
- [15] Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23):2712-2724.
- [16] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25):1944-1958.
- [17] Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, et al. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(5):261-272.
- [18] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11):1345-1361.
- [19] Würtz P, Wang Q, Soininen P, et al. Metabolomic profiling of statin use and genetic inhibition of HMG-CoA reductase[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10):1200-1210.
- [20] Kofink D, Eppinga RN, van Gilst WH, et al. Statin effects on metabolic profiles: data from the PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial)[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(6):e001759.
- [21] Miller PE, Martin SS, Joshi PH, et al. Pitavastatin 4 mg provides significantly greater reduction in remnant lipoprotein cholesterol compared with pravastatin 40 mg: results from the short-term phase IV PREVAIL US trial in patients with primary hyperlipidemia or mixed dyslipidemia[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(3):603-609.
- [22] Tsunoda F, Asztalos IB, Horvath KV, et al. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: the DAIS trial[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247:35-39.
- [23] Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential; a consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):71.
- [24] Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(3):225-234.
- [25] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1):11-22.
- [26] Toth PP, Hamon SC, Jones SR, et al. Effect of alirocumab on specific lipoprotein non-high-density lipoprotein cholesterol and subfractions as measured by the vertical auto profile method: analysis of 3 randomized trials versus placebo[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:28.

收稿日期:2021-04-19