

# 高密度脂蛋白胆固醇流出能力在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的作用

冯硕 张瑞岩

**【摘要】** 高密度脂蛋白是心血管保护因子,与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病和预后密切相关。高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的主要机制是介导胆固醇逆向转移,其逆向转移功能可能受糖代谢、炎症状态等多种因素影响,并成为潜在的脂代谢紊乱治疗及监测靶点。

**【关键词】** 高密度脂蛋白;胆固醇流出能力;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.002

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的降脂治疗以降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为首要目标<sup>[1]</sup>,但仍有部分人群在 LDL-C 达标甚至低于目标值时存在较高的心血管风险,对冠心病的脂代谢治疗提出了新的挑战。

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是心血管保护因子。多项指南推荐具有动脉粥样硬化高危风险的患者在降低 LDL-C 的同时,应保持较高水平的 HDL-C<sup>[2]</sup>。临床常用于升高 HDL-C 的药物如烟酸、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂等,虽然能够有效提高血清 HDL-C 水平达 20%~25%<sup>[3]</sup>,但是在临床研究中并没有观察到降低心血管事件的作用<sup>[4]</sup>,提示 HDL-C 水平的提高不等于 HDL 功能的提升。

HDL 的主要功能有介导胆固醇流出和逆向转运、抗氧化和抗炎<sup>[5]</sup>,其中胆固醇流出能力是指 HDL 介导 ATP 结合盒转运子 A-1(ABCA-1)和清道夫受体 B1(SR-B1)等受体,将胆固醇从巨噬细胞转移出来的能力,是 HDL 抗脂质沉积和动脉粥样硬化的主要功能和机制<sup>[6]</sup>。测定胆固醇流出能力的方法是在体外将核素或荧光标记的胆固醇载入巨噬细胞内后,加入患者血清,测定由 HDL 介导细胞内胆固醇转移至细胞外液的比例<sup>[7]</sup>。

## 1 胆固醇流出能力与心血管疾病风险的关系

### 1.1 胆固醇流出能力与动脉粥样硬化

在心血管疾病风险低危的年轻人中,胆固醇

流出能力与颈动脉内中膜厚度(CIMT)呈负相关,并且该相关性独立于 HDL-C 和载脂蛋白 A-I(ApoA-I)水平<sup>[8]</sup>。近期有学者在 1 项纳入 2 282 例健康青年人群的队列研究中发现,较高的胆固醇流出能力与较好的血流介导的动脉扩张功能(FMD)、颈动脉顺应性和动脉弹性相关,提示胆固醇流出能力强对于动脉硬化的发生具有保护作用<sup>[9]</sup>。

### 1.2 胆固醇流出能力对远期心血管风险的预测价值

胆固醇流出能力对于无心血管疾病人群远期心血管风险预测价值已经被证实。Rohatgi 等<sup>[10]</sup>在一项纳入 2 924 例无心血管疾病人群的队列中发现,基线 HDL-C 水平与心肌梗死、卒中、冠状动脉再血管化和心源性死亡的复合终点发生率无显著相关性,但胆固醇流出能力与冠心病的发生呈显著负相关(HR = 0.33, 95%CI: 0.19~0.55),其中胆固醇流出能力与 HDL-C 水平无显著相关性。EPIC-Norfolk 前瞻性队列研究对 1 749 例无冠状动脉疾病的患者的胆固醇流出能力水平进行了检测,发现了该队列人群的胆固醇流出能力每升高 1 个标准差(0.09),冠心病的发病风险降低 20%<sup>[11]</sup>。

### 1.3 胆固醇流出能力在冠心病中的应用价值

对于有心血管疾病高危因素和患有冠心病的患者来说,胆固醇流出能力的应用价值尚存在争议。Ritsch 等<sup>[12]</sup>在一项纳入 2 468 例行冠状动脉造影患者的队列研究中发现,胆固醇流出能力独立于 HDL,与心血管事件死亡率呈显著的负相关性。

Guerin 等<sup>[13]</sup>发现,基线胆固醇流出能力是急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者生存率的强预测因子,具有较高胆固醇流出能力的患者在发生 STEMI 后 6 年的随访中全因死亡率较胆固醇流出能力最低的患者降低 46%。然而,也有研究得出相反结果。Li 等<sup>[14]</sup>在进行了冠状动脉造影或冠状动脉 CTA 的稳定性冠心病人群中发现,胆固醇流出能力在经过危险因素校正后,与 CAD 的发生率无显著相关性;不仅如此,该研究中胆固醇流出能力增加与随访 3 年的心肌梗死、卒中和心血管事件的死亡率增加显著相关(HR = 1.85, 95% CI: 1.11 ~ 3.06)。但需要指出的是,这些研究中应用了不同的测量胆固醇流出能力的方法,对研究结论可能有一定的影响。

此外,有研究报道了胆固醇流出能力与冠状动脉病变严重程度相关性的相关性。Khera 等<sup>[8]</sup>发现,胆固醇流出能力独立于 HDL-C 和 ApoA-I 水平,与冠状动脉造影下的病变严重程度呈负相关。有学者在银屑病患者中发现,胆固醇流出能力较低的患者冠状动脉 CTA 评估的冠状动脉非钙化斑块负荷更高,且这一结果同样独立于传统心血管危险因素和 HDL-C 水平<sup>[15]</sup>。

以上研究结果提示,在用传统方法评估的心血管疾病风险低危人群中,胆固醇流出能力基线水平低对于动脉粥样硬化和远期心血管疾病的发生,相较于 HDL-C 等指标,具有更强预测价值,可用于低危人群心血管疾病的早期筛查和识别。对于已经确诊冠心病,或需要进行冠状动脉造影的人群来说,胆固醇流出能力与冠状动脉病变严重程度相关,但其与冠心病和急性心肌梗死后心血管事件发生率的相关性仍存在争议。

## 2 胆固醇流出能力的影响因素

糖尿病、全身炎症状态、肥胖等诸多病理状态会促进冠心病的发生和发展,而这些因素造成的 HDL 功能异常可能是参与这一过程的机制之一。Badeau 等<sup>[16]</sup>发现,绝经前女性不仅平均 HDL-C 水平高于男性,其胆固醇流出能力也更高,且这一结果独立于 HDL-C 水平。此外,Ding 等<sup>[17]</sup>发现肥胖患者胆固醇流出能力明显降低,可能与胆固醇逆向转运受体 ABCA1 的表达减少有关。急慢性炎症状态也会导致胆固醇流出能力降低<sup>[18]</sup>。事实上,研究发现胆固醇流出能力与白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)等炎症指

标呈负相关<sup>[12]</sup>。此外,还发现胆固醇流出能力与总胆固醇水平、酒精摄入、体育锻炼呈正相关,与年龄、吸烟、饱和脂肪酸摄入呈负相关<sup>[19]</sup>。

糖代谢对 HDL 胆固醇流出能力的影响受到广泛关注。研究表明,高血糖使 HDL-C 和 ApoA-I 过度糖基化,还影响巨噬细胞 ABCA-1 和 SR-BI 的表达<sup>[20]</sup>,导致胆固醇转移能力受损,促进动脉粥样硬化斑块的发展<sup>[21]</sup>。体外研究表明,HDL-C 糖基化伴有 HDL-C 氧化,也是胆固醇流出能力下降的机制之一<sup>[22]</sup>。多项临床研究表明,糖尿病患者的胆固醇流出能力明显降低,并且与冠心病的发病和预后相关<sup>[23]</sup>。然而,也有研究报道糖尿病患者的胆固醇流出能力升高<sup>[24]</sup>。因此,糖代谢与胆固醇流出能力的关系尚需进一步研究。

## 3 治疗靶点的研究进展

如前所述,“更多即为更好”的观点在 HDL-C 血脂异常中并不适用,因此,相关药物研究除了观察 HDL-C 水平的变化,对胆固醇流出能力的评价也至关重要。

胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂是针对 HDL-C 脂代谢紊乱的治疗药物。然而 DAL-OUTCOMES 等临床研究提示,虽然该类药物能够有效升高患者的 HDL-C 水平,但是对心血管事件或冠状动脉病变进展并无改善,也没有改善胆固醇流出能力的明确证据<sup>[25-26]</sup>。此外,烟酸能够提高 HDL-C 的胆固醇流出能力,已有研究证实其能够使患者获益<sup>[27]</sup>。然而,荟萃分析提示烟酸并不能改善临床事件<sup>[4]</sup>,而且不良反应较大,影响患者血糖控制,这限制了其使用<sup>[28]</sup>。

激活过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)通路的药物可能能够提高胆固醇流出能力。有研究表明,PPAR- $\gamma$  激动剂吡格列酮能够上调 ABCA-1 胆固醇转移受体,增加巨噬细胞胆固醇转移能力<sup>[29]</sup>。接受吡格列酮治疗的代谢综合征患者,12 周后胆固醇流出能力平均升高 11.3%,显著高于安慰剂组<sup>[8]</sup>。然而,由于噻唑烷二酮类药物有潜在加重心力衰竭、导致体质量增加等不良反应,其在冠心病合并糖尿病中的应用可能受限<sup>[30]</sup>。经 PPAR- $\alpha$  激动剂非诺贝特治疗 8 周,患者 HDL-C 水平升高且 ABCA1 介导的胆固醇转移能力增强<sup>[31]</sup>;也有研究得出相反结论,发现经非诺贝特治疗虽然能够升高 HDL-C,但是并不能提高胆固醇流出能力<sup>[32]</sup>。然而,上述研究样本量较小,且未能够对心

血管事件进行分析,证据不充分,这类药物是否能通过提高胆固醇流出能力使患者获益仍不确定。

#### 4 小结

性别、年龄、肥胖、炎性状态和糖尿病等多种因素均可能导致胆固醇流出能力受损,参与冠心病的发生和发展。临床上,胆固醇流出能力独立于 HDL-C 水平,对于心血管疾病低危人群的远期风险预测以及对于冠心病的预后判断具有潜在价值。现有的药物治疗虽然能提高 HDL-C,但不能有效改善胆固醇流出能力。未来可进行更深入的亚组分析,探索胆固醇流出能力在冠心病疗效监测和危险因素控制中的临床价值,研究新的药物靶点以干预胆固醇流出能力,改善冠心病患者的临床预后。

#### 参 考 文 献

- [1] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2019, 140(11):e596-e646.
- [2] Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Atherosclerosis, 2019, 290:140-205.
- [3] Group HTC, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. N Engl J Med, 2014, 371(3):203-212.
- [4] Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors; meta-analysis of randomised controlled trials including 117, 411 patients[J]. BMJ, 2014, 349:g4379.
- [5] Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes; causes and possible treatments[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012, 10(3):353-361.
- [6] Anastasius M, Kockx M, Jessup W, et al. Cholesterol efflux capacity: an introduction for clinicians [J]. Am Heart J, 2016, 180:54-63.
- [7] Sankaranarayanan S, Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M, et al. A sensitive assay for ABCA1-mediated cholesterol efflux using BODIPY-cholesterol [J]. J Lipid Res, 2011, 52(12):2332-2340.
- [8] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis [J]. N Engl J Med, 2011, 364(2):127-135.
- [9] Hunjaji M, Lamina C, Kahler P, et al. HDL cholesterol efflux capacity is inversely associated with subclinical cardiovascular risk markers in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns study[J]. Sci Rep, 2020,

- 10(1):19223.
- [10] Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2014, 371(25):2383-2393.
- [11] Saleheen D, Scott R, Javad S, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events; a prospective case-control study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(7):507-513.
- [12] Ritsch A, Duerr A, Kahler P, et al. Cholesterol efflux capacity and cardiovascular disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study [J]. Biomedicine, 2020, 8(11):524.
- [13] Guerin M, Silvain J, Gall J, et al. Association of serum cholesterol efflux capacity with mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(25):3259-3269.
- [14] Li XM, Tang WH, Mosior MK, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(7):1696-1705.
- [15] Salahuddin T, Natarajan B, Playford MP, et al. Cholesterol efflux capacity in humans with psoriasis is inversely related to non-calcified burden of coronary atherosclerosis [J]. Eur Heart J, 2015, 36(39):2662-2665.
- [16] Badeau RM, Metso J, Wahala K, et al. Human macrophage cholesterol efflux potential is enhanced by HDL-associated 17beta-estradiol fatty acyl esters[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009, 116(1-2):44-49.
- [17] Ding J, Reynolds LM, Zeller T, et al. Alterations of a cellular cholesterol metabolism network are a molecular feature of obesity-related type 2 diabetes and cardiovascular disease[J]. Diabetes, 2015, 64(10):3464-3474.
- [18] Ronsein GE, Vaisar T. Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux [J]. Curr Opin Lipidol, 2017, 28(1):52-59.
- [19] Talbot CPJ, Plat J, Ritsch A, et al. Determinants of cholesterol efflux capacity in humans[J]. Prog Lipid Res, 2018, 69: 21-32.
- [20] Passarelli M, Tang C, McDonald TO, et al. Advanced glycation end product precursors impair ABCA1-dependent cholesterol removal from cells[J]. Diabetes, 2005, 54(7):2198-205.
- [21] Femlak M, Gluba-Brzozka A, Cialkowska-Rysz A, et al. The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):207.
- [22] Sun JT, Shen Y, Lu AK, et al. Glycation of high-density lipoprotein in type 2 diabetes mellitus [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(21):4162-4165.

- Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 32(3):416-423.
- [23] Amer M, Al Jawad MA, Omar A, et al. Safety and haemodynamic outcomes of currently available suture-less aortic valves in patients with aortic stenosis: a meta-analysis [J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(9):1301-1309.
- [24] Shinn SH, Altarabsheh SE, Deo SV, et al. A systemic review and meta-analysis of sutureless aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(3):924-929.
- [25] Hosoba S, Ito T, Zaikokuji K. A novel 'two-window' technique to facilitate totally 3D-endoscopic mitral valve repair[J]. Surg Today, 2020, 50(8):941-943.
- [26] Kim J, Yoo JS. Totally endoscopic mitral valve repair using a three-dimensional endoscope system: initial clinical experience in Korea [J]. J Thorac Dis, 2020, 12(3):705-711.
- [27] Zang X, Huang HL, Xie B, et al. A comparative study of three-dimensional high-definition and two-dimensional high-definition video systems in totally endoscopic mitral valve replacement[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(3):788-794.
- [28] Liu J, Li J, Wei W, et al. Potential of the glasses-free three-dimensional display system in shortening the learning curve of video-assisted endoscopic surgery: a self-controlled ex-vivo study[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20):521.

(收稿:2020-09-30 修回:2021-02-12)

(本文编辑:胡晓静)

~~~~~

(上接第 199 页)

- [23] Kubota M, Nakanishi S, Hirano M, et al. Relationship between serum cholesterol efflux capacity and glucose intolerance in Japanese-Americans [J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(10):1087-1097.
- [24] Yassine HN, Belopolskaya A, Schall C, et al. Enhanced cholesterol efflux to HDL through the ABCA1 transporter in hypertriglyceridemia of type 2 diabetes [J]. Metabolism, 2014, 63(5):727-734.
- [25] Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(13):1304-1316.
- [26] Salahuddin T, Kittelson J, Tardif JC, et al. Association of high-density lipoprotein particle concentration with cardiovascular risk following acute coronary syndrome: a case-cohort analysis of the dal-outcomes trial[J]. Am Heart J, 2020, 221:60-66.
- [27] Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol[J]. Anatol J Cardiol, 2017, 18(2):149-154.
- [28] DAndrea E, Hey SP, Ramirez CL, et al. Assessment of the role of niacin in managing cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(4):e192224.
- [29] Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, et al. Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPARGgamma/LXRalpha pathway: findings from in vitro and ex vivo studies [J]. Atherosclerosis, 2011, 219(1):141-150.
- [30] Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(12):151.
- [31] Franceschini G, Calabresi L, Colombo C, et al. Effects of fenofibrate and simvastatin on HDL-related biomarkers in low-HDL patients [J]. Atherosclerosis, 2007, 195(2):385-391.
- [32] Franceschini G, Favari E, Calabresi L, et al. Differential effects of fenofibrate and extended-release niacin on high-density lipoprotein particle size distribution and cholesterol efflux capacity in dyslipidemic patients[J]. J Clin Lipidol, 2013, 7(5):414-422.

(收稿:2021-01-15 修回:2021-04-29)

(本文编辑:丁媛媛)