

# 高密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病

陈长源 张 钲

**【摘要】** 血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发生、发展相关,然而提高患者血浆 HDL-C 水平的药物未能降低 ASCVD 风险。研究发现,HDL-C 亚类 HDL3-C 以及 HDL-C 的胆固醇外排能力(CEC)在 ASCVD 发生、发展过程中对心脏起重要保护作用,这为预测心血管事件风险及指导调脂治疗策略提供了新思路。

**【关键词】** 高密度脂蛋白胆固醇;胆固醇外排能力;动脉粥样硬化性心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.009

流行病学研究表明,血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发生、发展的独立危险因素<sup>[1]</sup>。HDL-C 水平与 ASCVD 风险呈负相关。然而,患者应用提高血浆 HDL-C 水平的药物,如尼克酸、胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)抑制剂并不能降低 ASCVD 风险<sup>[2-3]</sup>。Jensen 等<sup>[4]</sup>认为 HDL-C 功能、HDL-C 亚类(按照 HDL-C 颗粒大小分类)及 HDL-C 亚型(按照 HDL-C 结合脂蛋白不同分类)与 ASCVD 风险相关。在评价冠心病患者心血管事件危险分层时,HDL-C 亚类——HDL3-C 可能是比 HDL-C 更好的评价指标<sup>[5-6]</sup>;Rohatgi 等<sup>[7]</sup>研究表明,HDL-C 的重要功能——胆固醇外排能力(CEC),可作为新的生物指标,与心血管事件发生呈负相关。本文主要介绍 HDL-C 亚类及 CEC 在 ASCVD 研究中的最新进展。

## 1 HDL-C 亚类与 ASCVD

HDL-C 是由数百种蛋白质和脂质组成的具有高度异质性的聚合物<sup>[7]</sup>。主要的蛋白为载脂蛋白(Apolipoprotein, Apo)A I 和 A II,分别约占 HDL-C 蛋白量的 65%和 15%,其次还包括一些酶类,如 CETP 以及卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)。脂类主要包括磷脂、胆固醇酯、三酰甘油和游离胆固醇。不同比例及种类的蛋白和脂质组成了不同的 HDL-C 亚类,各亚类的颗粒大小、密度、凝胶电泳迁移速率、

载脂蛋白含量差异较大,与疾病发生、发展的相关风险也明显不同<sup>[8]</sup>。

分离 HDL-C 亚类的主要方法为梯度凝胶电泳技术、密度梯度超速离心技术以及核磁共振波谱技术,不同分离技术分离的 HDL-C 亚类组成也有差异<sup>[9]</sup>。其中密度梯度超速离心技术使用较多,可将 HDL-C 分为 HDL2-C 和 HDL3-C 两种亚类。HDL3-C 是由肝脏合成、肠道吸收的未成熟颗粒,胆固醇含量较少,经过 LCAT 及脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LL)的作用,HDL3-C 中胆固醇成分增加,密度降低,体积增大,成为成熟的 HDL2-C 颗粒<sup>[10]</sup>。

Superko 等<sup>[11]</sup>对 HDL-C 亚类与冠心病风险相关性的 8 项前瞻性研究进行了分析,发现其中 4 项研究结果提示高水平 HDL2-C 和 HDL3-C 都与冠心病发病低风险相关;一项研究提示 HDL2-C 能够降低冠心病发病风险,而非 HDL3-C;另外 3 项研究则提示 HDL3-C 降低冠心病的发病风险,而非 HDL2-C。HDL-C 亚类与冠心病风险相关性存在争议。为了明确 HDL2-C 或 HDL3-C 是否能够预测冠心病患者再发心血管事件风险,Martin 等<sup>[6]</sup>分析了两个互补的前瞻性队列研究——TRIUMPH 研究及 ICHS 研究,TRIUMPH 研究随访了 2 465 例急性心肌梗死患者 2 年内心源性猝死发生率,ICHS 研究随访了 2 414 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者 5 年内心肌梗死或心源性猝死的发生率。TRIUMPH 及 ICHS 研究发现,HDL-C 及 HDL2-C 不同水平分组间心源性猝死发生率无统计学差异;而低水平 HDL3-C 组心源性猝死及急性心肌梗死等不良心血管事件发生率是中等水平及高

水平 HDL3-C 组的近 2 倍。在冠心病二级预防中,低 HDL3-C 水平与 ASCVD 不良预后(如急性心肌梗死或心源性猝死)的风险增加有关,而未观察到 HDL2-C 或 HDL-C 有类似的相关性。针对上述两项研究,Landmesser 等<sup>[5]</sup>认为,高水平 HDL-C 减少冠心病患者心血管事件风险的认知需要改变,HDL-C 水平并不是冠心病患者风险评估的可靠指标,通过提高 HDL-C 水平以减少不良心血管事件的方法可能并非治疗 ASCVD 的有效手段,HDL3-C 可能是评估冠心病患者心血管事件风险更好的指标。

## 2 CEC 与 ASCVD

细胞内胆固醇稳态主要是通过调节胆固醇的生物合成及其内流、外流的方式来维持<sup>[12]</sup>。高密度脂蛋白通过运送外周组织中的胆固醇(如动脉血管壁细胞中的胆固醇)到肝脏分解后,合成为胆汁酸、类固醇激素、脂溶性维生素或载脂蛋白的组分等多种途径,发挥抗动脉粥样硬化能力。高密度脂蛋白的这种诱导外周组织细胞胆固醇至肝脏分解的能力与心血管事件风险相关<sup>[13]</sup>。

一项针对 CEC 的流行病学调查——Dallas 心脏研究,纳入 2 924 名非 ASCVD 成年人,随访中位时间为 9.4 年,结果显示,在校正多种传统危险因素后,基线 HDL-C 水平与 ASCVD 事件无相关性;而与最低 25% CEC 区间的患者相比,最高 25% CEC 区间的患者 ASCVD 风险降低了 67%,CEC 与 ASCVD 发生风险呈负相关<sup>[7]</sup>。这表明 CEC 对 ASCVD 风险评估的价值明显优于传统危险因素。Khera 等<sup>[14]</sup>纳入 203 名健康志愿者、442 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者(冠状动脉管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ )及 351 例经冠状动脉造影排除冠心病的患者(冠状动脉管腔直径狭窄 $< 50\%$ ),检测所有研究对象的 CEC。结果发现,高水平 CEC 与亚临床动脉粥样硬化(颈动脉内膜-中膜增厚)及冠心病的发生和严重程度呈负相关,在校正了传统的心血管危险因素如 HDL-C 及 ApoA I 水平后,这种负相关仍然存在,表明了 CEC 代表的 HDL-C 抗动脉粥样硬化心血管保护作用。然而,Li 等<sup>[15]</sup>对 1 150 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者及 577 例对照的横断面研究发现,高水平 CEC 与随访 3 年期间心肌梗死、卒中及心源性猝死发生率呈正相关。此外,体外实验还发现 CEC 受损会增加血小板反应性,从而诱导血栓形成<sup>[16]</sup>。

## 3 HDL-C 相关药物研究

大规模随机对照试验显示,CETP 抑制剂可明显提高血浆 HDL-C 水平,但并不能增加逆向胆固醇运输能力<sup>[17]</sup>。Martin 等<sup>[18]</sup>认为,由于一定时间内肝脏摄取胆固醇的能力有限,虽然 CETP 抑制剂提高了 HDL-C 水平,HDL-C 亚类 HDL2-C 可以携带更多的饱和胆固醇,但是其携带的饱和胆固醇无法运至肝脏有效卸载,导致胆固醇由外周组织向肝脏逆向运输的过程受到抑制。

尼克酸又称为维生素 B3,作为一种古老的调脂药物已经使用超过半个世纪。既往研究发现,尼克酸能够通过提高血浆 HDL-C 水平,从而降低 ASCVD 风险;尼克酸主要通过增加血浆 HDL2-C 水平,最终提高血浆 HDL-C 水平。Zambon 等<sup>[19]</sup>研究表明,尼克酸联合辛伐他汀治疗能显著升高血浆 HDL-C 水平,但未能发现心血管事件风险降低与 HDL-C 水平升高相关。

贝特类药物不仅能够降低三酰甘油水平,还能特异性增加 HDL3-C 水平。VA-HIT 研究发现,吉非贝齐可明显增加 HDL3-C 水平,而对 HDL2-C 水平无影响,减少了冠心病的发生<sup>[20]</sup>。Rosenblat 等<sup>[21]</sup>在体内及体外分别研究了 HDL-C 对血清及巨噬细胞中对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON1)抗动脉粥样硬化作用的影响,发现 HDL3-C 通过增强 PON1 的催化活性,促进其抗动脉粥样硬化作用;在此基础上加用辛伐他汀可以进一步提高 PON1 活性及诱导巨噬细胞的胆固醇外排增加,从而增强 PON1 的抗动脉粥样硬化作用。

CETP 抑制剂及尼克酸可能由于增加了 HDL2-C 水平而非 HDL3-C 水平导致无法有效降低心血管事件发生风险。Kingwell 等<sup>[22]</sup>认为对 HDL-C 的研究有众多不同结果,这表明了其生物学功能的复杂性,未来 HDL-C 靶向治疗研究的重点可能是结构-功能的相关联系,而不是单纯的血浆 HDL-C 水平。

HDL3-C 及 CEC 可能是评价冠心病患者心血管事件发生风险的有效指标,也将是调脂治疗的研究靶点,但还需要更多试验进一步证实高水平 HDL3-C 及 CEC 在 ASCVD 病程中的保护作用。

## 参 考 文 献

- [1] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 129 (25 Suppl 2): S1-S45.
- [2] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [3] HPS2-THRIVE Collaborative Group, 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] Jensen MK, Bertoia ML, Cahill LE, et al. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(11):659-672.
- [5] Landmesser U. Coronary artery disease: HDL and coronary heart disease-novel insights[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11 (10): 559-560.
- [6] Martin SS, Khokhar AA, May HT, et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention; the lipoprotein investigators collaborative [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(1): 22-30.
- [7] 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.
- [8] Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, et al. Subfractions and subpopulations of HDL: an update[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(25): 2881-2891.
- [9] Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(10): 594-603.
- [10] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(3): 392-410.
- [11] Superko HR, Pendyala L, Williams PT, et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(6): 496-523.
- [12] 胡泽波, 马坤岭. 亚细胞器在胆固醇代谢紊乱中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(6): 362-364.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Murphy AJ, Bijl N, Yvan-Charvet L, et al. Cholesterol efflux in megakaryocyte progenitors suppresses platelet production and thrombocytosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 586-594.
- [17] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2089-2099.
- [18] Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions; current views and clinical practice applications [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(7): 329-336.
- [19] Zambon A, Zhao XQ, Brown BG, et al. Effects of niacin combination therapy with statin or bile acid resin on lipoproteins and cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(9): 1494-1498.
- [20] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (6): 410-418.
- [21] Rosenblat M, Volkova N, Aviram M. HDL3 stimulates paraoxonase 1 antiatherogenic catalytic and biological activities in a macrophage model system; In vivo and in vitro studies[J]. *Biofactors*, 2014, 40(5): 536-545.
- [22] Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, et al. HDL-targeted therapies progress failures and future[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(6): 445-464.

(收稿;2015-01-26 修回;2015-06-04)

(本文编辑:梁英超)