

载脂蛋白B预测心血管疾病风险的应用进展

彭少怡 苏国海

【摘要】 血脂代谢异常是动脉粥样硬化的危险因素。载脂蛋白 B (ApoB) 是所有致动脉粥样硬化脂蛋白中的关键蛋白, 是比低密度脂蛋白更好的预测心血管疾病风险的指标。该文介绍 ApoB 的生理特点、预测心血管疾病风险的应用及降低 ApoB 的药物。

【关键词】 载脂蛋白 B; 心血管疾病; 冠状动脉粥样硬化

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.009

心血管疾病是目前世界范围内人类死亡的主要原因之一, 约占全球死亡人数的 1/3, 其中心血管疾病死亡人数最多的是中国^[1]。2 种主要的心血管疾病是冠状动脉疾病和缺血性卒中, 动脉粥样硬化是心血管疾病的主要病因。

动脉粥样硬化是一种发生于肌型动脉的进展性疾病, 主要表现为纤维斑块向血管腔突出并干扰血流。脂质条纹形成并向纤维斑块转变主要依赖于炎性环境中内皮下巨噬细胞对胆固醇的吸收。循环中胆固醇水平升高会促进动脉粥样硬化^[2]。低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 是主要的胆固醇载脂蛋白, 是目前降低动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 风险的主要治疗目标。然而, 仅关注降低 LDL-C 水平带来的临床获益具有局限性^[3]。载脂蛋白 B (ApoB) 反映了 LDL-C、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL) 和脂蛋白 a 颗粒的水平。每 1 分子致动脉粥样硬化脂蛋白中只含有 1 个 ApoB 分子, 因此, ApoB 被认为是评估致动脉粥样硬化脂质状态的有效工具。

1 载脂蛋白的特点

脂蛋白是血脂在血液中存在、转运及代谢的形式, 载脂蛋白 (Apo) 是脂蛋白中的蛋白质成分。Apo 分为 ApoA、ApoB、ApoC、ApoE 等, 每类中又包含若干亚型。在众多的 Apo 中, ApoB 是 VLDL 及其代谢物低密度脂蛋白 (LDL)、IDL 和乳糜微粒 (CM) 的重要组成部分。ApoB 颗粒在维持脂蛋白的结构稳定性方面起着至关重要的作用。

用。

ApoB 是致动脉粥样硬化脂蛋白中的关键结构蛋白, 有 2 种主要的亚型: ApoB48 和 ApoB100。虽然它们来自相同的基因编码, 但其生理作用不同。ApoB48 主要在肠道内合成和表达, 只存在于 CM 及其残留物中; ApoB100 主要在肝脏合成和表达, 是 VLDL、IDL 和 LDL 的组成部分^[4]。ApoB48 调节肠道中 CM 的分泌。CM 残留物被肝脏吸收, 产生的游离脂肪酸由肝脏合成三酰甘油, 这些三酰甘油被并入新生的 VLDL 中。每个 VLDL 颗粒中含有 1 分子 ApoB100, 由肝脏分泌, 携带肝脏合成的内源性三酰甘油。VLDL 颗粒收缩, 表面成分流失转变为高密度脂蛋白 (HDL), 并被脂蛋白脂酶分解为 IDL。随后, IDL 被转换成 LDL。LDL 携带了循环中的大部分胆固醇。LDL 可被巨噬细胞氧化修饰和摄取, 过度堆积于巨噬细胞内, 促进泡沫细胞的形成^[5]。血液中 ApoB48 极少, 约为 ApoB100 的 0.1%, ApoB100 在测定循环系统中致动脉粥样硬化脂蛋白水平方面更具有临床意义。

2 ApoB作为心血管疾病风险标记物

LDL-C 是 ASCVD 风险标记物, 然而, LDL-C 并不是完美的预测因子, LDL-C 水平正常也会发生 ASCVD。有研究表明即使 LDL-C 降低到 1.4 mmol/L, 仍然有 32.7% 的患者在 6 年内发生心血管事件^[6]。LDL 通常由密度为 1.006~1.063 g/mL 的各种脂蛋白中所含胆固醇组合而成, 颗粒大小、组成和密度各不相同。LDL 的平均直径为 18~25 nm, 约有 3 000 个脂质分子。每个 LDL 颗粒含有 1 个

ApoB100 分子。LDL-C 在动脉粥样硬化形成和风险评估中起着核心作用,但 LDL-C 水平并不能反映 LDL 颗粒的水平,因为脂质的代谢过程会影响脂质的大小和组成^[7]。然而,风险评估时往往假设每分子 LDL 的胆固醇水平是恒定的,因此,LDL-C 不足以作为评估心血管健康的指标。

此外,糖尿病和代谢综合征患者具有高三酰甘油和低 HDL-C 的特点,尽管 LDL-C 水平正常,脂质水平仍可促动脉粥样硬化。糖尿病和代谢综合征患者小而致密的 LDL 颗粒显著增加,可促动脉粥样硬化。这些独特的脂质异常增加了心血管事件的风险,但患者正常的 LDL-C 水平可能会误导临床医生,医生可能不会对患者进行降脂治疗^[8]。新的生物标记物可能更准确地反映这些患者的心血管风险,改善治疗方案。临床证据表明在他汀类药物治疗以及糖尿病、慢性肾功能不全、代谢综合征患者中,ApoB 具有更佳的预测 ASCVD 风险的价值^[9]。

多项研究证明 ApoB 在预测急性冠脉综合征风险方面优于 LDL-C。1 项日本研究发现,冠状动脉狭窄超过 75% 的冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者罪犯病变的虚拟组织学血管内超声显示,与血浆低 ApoB 水平患者相比,高 ApoB 水平患者的病变长度更长,斑块体积更大,坏死核心体积百分比更高^[10]。在这类人群中,相比 LDL-C, ApoB 水平是评估坏死核心体积的优良指标,也是反映潜在不稳定斑块的生物标记物。董松武等^[11]发现 ApoB 与冠状动脉狭窄程度相关,冠状动脉狭窄程度越重, ApoB 水平越高。1 项英国的队列研究表明在一级预防队列中, ApoB、非 HDL-C (非高密度脂蛋白胆固醇,计算公式为:非 HDL-C=总胆固醇-HDL-C)和三酰甘油分别与心肌梗死事件相关,然而,当调整所有临床和血脂参数时,只有 ApoB 与之相关。同样,在二级预防队列中,只有 ApoB 与心肌梗死事件相关。因此,心肌梗死的风险可通过含 ApoB 的脂蛋白的数量来衡量,而与脂质含量(胆固醇或三酰甘油)或脂蛋白类型(富含 LDL 或三酰甘油)无关^[12]。

ApoB 是所有致动脉粥样硬化颗粒的主要转运体,而 ApoA1 是抗动脉粥样硬化的脂蛋白,在 HDL-C 内转运胆固醇。ApoB 与 ApoA 的比值(ApoB/A1)反映了 2 者的平衡,是 ASCVD 风险的准确指标, ApoB/A1 比值越大,血浆中循环

并沉积到动脉壁中的胆固醇越多^[13]。ApoB/A1 比值的增高与 ASCVD 风险增加呈正相关,也与冠状动脉狭窄的存在和严重程度高度相关^[13-14]。国内的 1 项前瞻性研究发现,中国部分地区中年人群中 ApoB/A1 增高可增加心血管疾病事件的发生风险, ApoB/A1 增高和高血压对冠心病事件具有正相加交互作用,同时存在时心血管疾病事件的发生风险明显增加^[15]。瑞典的 1 项队列研究表明, ApoB/A1 比值比单独的 ApoB 更能覆盖血脂异常高危人群^[16], ApoB/A1 比值升高,主要不良心血管事件发生得更早。ApoB/A1 比值较高的患者比较低的患者早发生心血管事件^[16]。Deng 等^[17]对 ASCVD 患者行血管内光学相干断层扫描分析罪犯斑块的形态,结果表明急性冠脉综合征患者 ApoB/A1 比值高于稳定性心绞痛患者,斑块破裂、糜烂或血栓患者的 ApoB/A1 比值也高于无罪犯斑块的患者。

3 降低 ApoB 的方法

目前国内外指南均强调降低 LDL-C 的重要性。《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[18]推荐降低血清 LDL-C 水平以防控 ASCVD,将 LDL-C 作为首要干预靶点,并建议将非 HDL-C 作为次要干预靶点,未推荐将 ApoB 作为干预靶点。在实现降 LDL-C 目标后,对于心血管疾病风险非常高的患者,可以考虑将 ApoB 作为次要干预靶点调整降脂治疗,对 ASCVD 风险评估为极高危、高危和中危的患者, ApoB 的目标值分别为<0.65 g/L、<0.80 g/L 和<1.00 g/L^[9]。

常用的降脂药物主要通过减少含有 ApoB 的脂蛋白 LDL 和 VLDL 入血,降低 ApoB 水平。他汀类药物能够抑制胆固醇合成限速酶 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶,减少胆固醇合成,继而上调细胞表面 LDL 受体,加速血清 LDL 分解代谢,还可抑制 VLDL 合成。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 可提高 LDL 受体的清除率,我国目前已上市的 PCSK9 抑制剂如依洛尤单抗可降低 PCSK9 降解 LDL 受体的速度,从而促进受体介导的肝脏对 LDL 的摄取,减少 LDL 和 ApoB 颗粒的数量。烟酸类药物可抑制脂肪组织中激素敏感脂酶活性,减少游离脂肪酸进入肝脏,降低 VLDL 分泌。贝特类药物可通过抑制肝脏合成降低血浆三酰甘油,也可将 ApoB 水平降低。

米泊美生是单链反义寡核苷酸,其通过抑制 ApoB 的转录减少 ApoB100 的合成,阻止含有

ApoB100 的 LDL、VLDL 等脂蛋白的合成,然而,米泊美具有肝毒性、注射部位反应等不良反应^[19]。洛美他派是微粒体三酰甘油转运蛋白(MTTP)的抑制剂,通过结合 MTTP 抑制 ApoB 的合成和分泌,阻止 VLDL 的产生,提高 LDL-C 的清除率。洛美他派不良反应发生率较高,主要表现为转氨酶升高或脂肪肝^[20]。

达比加群是小分子口服抗凝剂,可竞争性和选择性与凝血酶的催化位点结合,预防心房颤动时的血栓栓塞。Joseph 等^[21]研究发现,达比加群可以将 ApoB 水平降低 7%,这种多效性的确切原因尚未阐明,可能与微粒体羧酸酯酶的竞争活性有关。这种 ApoB 的意外降低有可能解释达比加群在减少血栓栓塞方面的效果。

ApoB 可能是降低心血管疾病相关风险的适用目标。有研究表明,患者血浆中抗 ApoB100 抗体水平较高的患者心血管疾病的发病率较低,心肌梗死的风险降低^[22]。使用人类 ApoB100 的多肽抗原,可以减少各种小鼠模型的动脉粥样硬化,尽管多肽疫苗在动物模型中产生良好效果的确切机制尚不完全清楚,但与其对体液应答、CD4⁺T 细胞应答的抑制以及对树突状细胞和 CD8⁺T 细胞应答的调节可能有关^[23]。

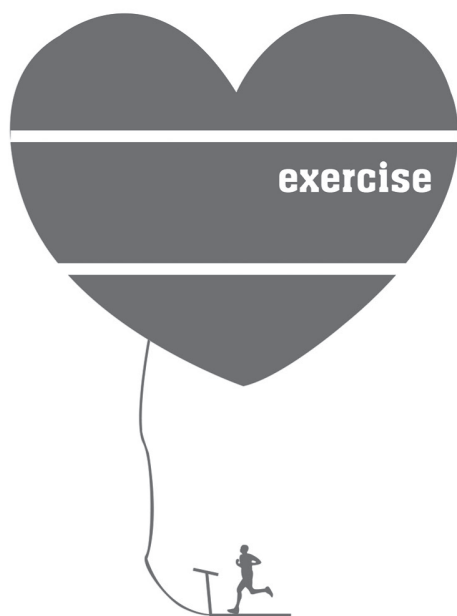
4 小结

动脉粥样硬化是 ASCVD 的主要病因。脂质沉积于内皮细胞是导致动脉粥样硬化的机制之一,因此降脂治疗是改善及预防 ASCVD 的治疗基石。国内外血脂管理指南侧重于将 LDL-C 作为主要干预靶目标,然而 LDL-C 正常的人群也会出现 ASCVD,有大量数据支持 ApoB 在心血管风险预测中的作用,在糖尿病、代谢综合征、慢性肾功能不全患者中,ApoB 较 LDL-C 具有更好的 ASCVD 风险预测价值。目前直接降低血浆 ApoB 水平的药物临床应用较少,其安全性及有效性均有待进一步研究和观察。针对 ApoB 的免疫疗法或许在未来能扮演更重要的角色。

参 考 文 献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25):2980-2981.
- [2] Maguire EM, Pearce SWA, Xiao QZ. Foam cell formation: a new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. Vascul Pharmacol, 2019, 112:54-71.
- [3] Fonseca L, Paredes S, Ramos H, et al. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1):127.
- [4] 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.
- [5] Ding M, Zheng L, Li QF, et al. Exercise-Training regulates apolipoprotein B in drosophila to improve HFD-mediated cardiac function damage and low exercise capacity[J]. Front Physiol, 2021, 12:650959.
- [6] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(25):2387-2397.
- [7] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study[J]. Eur Heart J, 2021, 42(42):4324-4332.
- [8] 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.
- [9] 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):111-88.
- [10] 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.
- [11] 董松武, 张静, 孙峰, 等. NT-proBNP ApoB等指标对冠心病患者冠状动脉狭窄程度的影响[J]. 安徽医学, 2020, 41(8):914-916.
- [12] Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, et al. Association of apolipoprotein B-containing lipoproteins and risk of myocardial infarction in individuals with and without atherosclerosis: distinguishing between particle concentration, type, and content[J]. JAMA cardiology, 2022, 7(3):250-256.
- [13] Tian M, Li R, Shan ZL, et al. Comparison of apolipoprotein B/A1 ratio, framingham risk score and TC/HDL-C for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1):202.
- [14] Hua R, Li YJ, Li WY, et al. Apolipoprotein B/A1 ratio is associated with severity of coronary artery stenosis in CAD patients but not in Non-CAD patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Dis Markers, 2021, 2021:8959019.
- [15] 董莹, 王馨, 陈祚, 等. 我国中年人群载脂蛋白B与载脂蛋白A-1比值对冠心病事件预测作用的研究[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(11):1077-1082.
- [16] Walldius G, de Faire U, Alfredsson L, et al. Long-term risk of a major cardiovascular event by apoB, apoA-1, and the apoB/

- apoA-1 ratio-Experience from the Swedish AMORIS cohort: a cohort study[J]. PLoS Med, 2021, 18(12):e1003853.
- [17] Deng F, Li D, Lei L, et al. Association between apolipoprotein B/A1 ratio and coronary plaque vulnerability in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: an intravascular optical coherence tomography study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):188.
- [18] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(1):7-28.
- [19] Fogacci F, Ferri N, Toth PP, et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Drugs, 2019, 79(7):751-766.
- [20] Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability[J]. Core Evid, 2019, 14:19-30.
- [21] Joseph P, Pare G, Wallentin L, et al. Dabigatran etexilate and reduction in serum apolipoprotein B[J]. Heart, 2016, 102(1):57-62.
- [22] Imai M, Kawamura M, Kochi I, et al. Anti-Apo B-100 autoantibody is a marker of unstable coronary plaque[J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28(10):1025-1034.
- [23] Chyu KY, Shah PK. In pursuit of an atherosclerosis vaccine[J]. Circ Res, 2018, 123(10):1121-1123.
- (收稿:2022-01-23 修回:2023-07-12)
(本文编辑:王雨婷)



运动演绎精彩

健康成就未来