

非传统血脂指标与心血管疾病

袁蓉曼 邹新昌 张娜 孙亚召 刘东升 孙培 张书研

【摘要】 血脂紊乱是心血管疾病(CVD)的重要危险因素,非传统血脂指标(如脂蛋白 a、载脂蛋白 B、非高密度脂蛋白胆固醇、残余胆固醇、氧化型低密度脂蛋白、小而密低密度脂蛋白)在 CVD 中有较好的预测价值。该文介绍非传统血脂指标与 CVD 的关系。

【关键词】 心血管疾病;载脂蛋白 B;残余胆固醇;氧化型低密度脂蛋白

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.008

心血管疾病(CVD)具有高发病率、高致死率和高致残率的特点,是目前严重威胁人类健康的重大公共卫生问题^[1]。CVD 的危险因素包括年龄、性别、吸烟、肥胖、遗传易感性、血脂异常、高血压、糖尿病及 CVD 家族史等,其中血脂异常在 CVD 中发挥核心作用,可促进动脉粥样硬化的形成^[2]。

临床中常通过监测传统血脂指标如低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)来识别 CVD 高风险人群。然而,即使在传统血脂指标控制达标的前提下,CVD 风险仍然存在,这表明其他血脂指标的异常也会增加 CVD 风险。目前有关非传统血脂指标的研究逐渐增多,通过监测和干预这些新型脂质参数能为 CVD 患者提供更有效的预防和治疗策略。

1 脂蛋白 a

脂蛋白 a [Lp(a)] 是特殊形式的低密度脂蛋白(LDL),其水平受遗传因素的影响^[3]。Lp(a)参与 CVD 发病的多个环节,其致动脉粥样硬化的机制包括诱导炎症细胞因子的分泌、增加内皮细胞表面黏附分子的表达和促进单核细胞趋化等^[4]。研究显示,高水平 Lp(a)是 CVD 的独立危险因素,易导致严重的心血管事件,如冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、主动脉瓣钙化和主动脉夹层等^[5]。Wang 等^[6]的研究表明,高水平 Lp(a)患者患主动脉瘤风险增加 0.5 倍(OR=1.005, 95%CI: 1.001~1.010, P=0.009)。1 项中位随访 11.8 年的研究发现,循环系统中高水平 Lp(a)与心力衰竭发生风险相关(HR=1.15, 95%CI:

1.06~1.25)^[7]。因此,定期监测 Lp(a)水平可识别高风险 CVD 人群并改善其预后。

2 残余胆固醇

残余胆固醇(RC)即富含三酰甘油(TG)的脂蛋白胆固醇,其计算方法是将总胆固醇(TC)减去高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)再减去 LDL-C^[8]。在高水平 RC 作用下,慢性炎症反应、氧化应激和内皮功能障碍共同促进动脉粥样硬化。慢性炎症反应可促使内膜通透性增加,脂质沉积于内膜,导致内皮细胞受损,进而引起斑块的形成和破裂。氧化应激可促进白细胞募集、激活血小板、减少一氧化氮(NO)分泌及增加活性氧(ROS)产生,从而减弱血管抗炎和抗血栓作用,促进血管平滑肌细胞的增殖^[9]。

与 LDL-C 相比,RC 与主要不良心血管事件更为相关,高水平 RC 可预测 CVD 发病和进展的风险。1 项中位随访 8.6 年的研究显示,RC 水平每增加 1 mg/dL,冠状动脉钙化进展风险增加 1.3% (HR=1.013, 95%CI: 1.008~1.017)^[10]。哥本哈根 1 项一般人群研究显示,RC 水平升高与缺血性卒中风险增加相关(HR=1.8, 95%CI: 1.4~2.5)^[11]。1 项平均随访 3 年的研究发现,RC 水平与患心绞痛、心力衰竭的风险均呈正相关^[12]。孙亚召等^[13]的研究表明,RC 是心肌梗死患者的独立危险因素,降低 RC 水平能改善该类患者的预后。有研究证实,随着 RC 水平升高,患者全因死亡风险增加,这与 LDL-C 水平的增加无关。与 RC<0.5 mmol/L 的患者相比,RC>5 mmol/L 的患者全因死亡风险升高 1.4 倍^[14]。因此,除 LDL-C 可作为主要降脂靶点外,专家共识建议将 RC 作为次要降脂靶点,以

作者单位:067050 承德医学院研究生学院(袁蓉曼,张娜);
330008 南昌大学第二附属医院(邹新昌);061002 沧州市人民医院心内科(孙亚召,刘东升,孙培,张书研)
通信作者:刘东升, E-mail: 119d8s3@163.com

便更有效地降低 CVD 风险^[15]。

3 载脂蛋白 B

载脂蛋白 B (apo B) 由极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C)、中间密度脂蛋白 (IDL)、LDL-C 和 Lp (a) 组成, 是预测脂蛋白相关 CVD 风险的标志物。与 LDL-C 相比, apo B 更强调了小而致密的胆固醇颗粒的数量, 可以准确识别 LDL-C 和非高密度脂蛋白胆固醇 (非 HDL-C) 以外的胆固醇小颗粒的增多, 因此 apo B 具有致动脉粥样硬化和抗溶栓特性^[16]。

apo B 被认为是主要不良心血管事件的预测因子。1 项针对服用他汀类药物治疗人群的研究显示, 高水平 apo B 与 CVD 风险和全因死亡率增加相关^[17]。与 LDL-C 或非 HDL-C 相比, apo B 能更准确地预测他汀类药物治疗患者的全因死亡风险^[18]。apo B 被推荐用于评估高三酰甘油血症、糖尿病、肥胖、代谢综合征及 LDL-C 水平极低患者的 CVD 风险, 其可作为 LDL-C 的替代筛查、诊断和管理工具^[19]。1 项队列研究指出, 较高水平的 apoB 可增加患缺血性卒中风险, 该研究证实, 与 apo B 水平处于第一分位数组人群相比, 第五分位数组人群患缺血性卒中的风险增加 (HR=1.37, 95% CI: 1.20~1.56)^[16]。apo B 在预测 CVD 风险方面优于 LDL-C 与非 HDL-C, 且其在一些治疗专家共识中被定为次要的治疗目标^[15]。

4 非HDL-C

非 HDL-C 是指除 HDL-C 外的所有胆固醇的总和, 其计算方法是 TC 减去 HDL-C。与 LDL-C 相比, 非 HDL-C 包含 RC, 且计算不受 TG 变异性的影响^[20]。与 LDL-C 相比, 非 HDL-C 可以更好地预测 CVD 风险^[18]。非 HDL-C 与动脉粥样硬化性血脂异常关系密切, 其被认为是评估 CVD 风险和动脉粥样硬化的较佳指标。1 项中位随访 8 年的研究显示, 非 HDL-C 的全因死亡率风险比和心肌梗死风险比分别为 1.18 (95% CI: 1.02~1.36) 和 1.78 (95% CI: 1.35~2.34), 该研究指出非 HDL-C 是 CVD 的独立危险因素^[16]。基于人群的横断面研究提示, 高水平非 HDL-C 人群患 CVD 的风险增高 58% (95% CI: 1.05~2.39, $P=0.029$)^[21]。

5 氧化型低密度脂蛋白

氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 是 LDL 在血管平滑肌细胞、单核细胞和血管内皮细胞的作用下发生氧化修饰形成的。ox-LDL 在动脉粥样

硬化斑块形成至最终破裂过程中均发挥重要作用。慢性炎症反应和氧化应激被认为是 ox-LDL 诱导 CVD 发生的主要机制^[22-23]。

ox-LDL 是预测 CVD 风险的新型标志物。血浆 ox-LDL 水平与 CVD 的严重程度呈正相关, 高水平 ox-LDL 患者发生动脉粥样硬化斑块破裂的风险更大^[24]。有研究显示, ox-LDL 和氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平呈正相关 ($r=0.284$, $P=0.021$), 且既往无 CVD 的年轻受试者 ox-LDL 水平显著低于有 CVD 的受试者 ($P<0.05$), 高水平 ox-LDL 人群即使在年轻时也有发生心功能不全和心律失常的风险^[25]。1 项荟萃分析显示, ox-LDL 与慢性炎症性疾病患者的 CVD 风险相关, 是该类患者 CVD 风险分层的生物标志物^[26]。ox-LDL 可通过血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (sLOX-1) 增加发生缺血性心脏病的风险, Sheikh^[27] 的研究证实, 与健康对照组相比, 非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 组和 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 组的 sLOX-1 水平分别增加了 5.56 倍和 5.71 倍, 这提示 sLOX-1 可作为诊断心肌梗死的生物标志物。

6 小而密低密度脂蛋白

小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 是 LDL 的亚组, 属于小而致密的胆固醇颗粒。与大而中等密度脂蛋白相比, sdLDL 广泛分布于血液中, 更容易受到氧化修饰, 因此更容易渗透至血管内皮下^[28]。sdLDL 增加 CVD 发生风险的机制包括: 诱导氧化和炎症反应、促进泡沫细胞形成、影响脂质代谢和促进血栓形成^[29-30]。Liou 等^[31] 的研究表明, sdLDL 水平与冠心病呈正相关 (HR=1.36, 95% CI: 1.21~1.52), 提示 sdLDL 可作为评估 CVD 患者预后的可靠指标。另 1 项研究提示 sdLDL 水平与新发高血压呈正相关 (HR=1.09, 95% CI: 1.05~1.13), 高水平小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 能预测高血压的进展^[32]。1 项随访 10 年的研究表明, sdLDL 与缺血性心脏病相关, 是新发缺血性心脏病的预测因子^[33]。

7 小结

Lp (a)、RC、apo B、非 HDL-C、ox-LDL 和 sdLDL 等非传统血脂指标在 CVD 研究中具有重要地位, 其与 CVD 风险相关。未来尚需进一步探讨如何更好地监测和调控这些新型血脂指标, 为 CVD 患者提供新的治疗目标和预防策略。

参 考 文 献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] White-Al Habeeb NMA, Higgins V, Wolska A, et al. The present and future of lipid testing in cardiovascular risk assessment[J]. *Clin Chem*, 2023, 69(5):456-469.
- [3] 王安, 王治平, 宋丽华. 降低脂蛋白a水平的治疗进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2023, 50(3):151-154.
- [4] Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, et al. Novel pharmacological therapies for the management of hyperlipoproteinemia(a)[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13622.
- [5] Farina JM, Pereyra M, Mahmoud AK, et al. Current management and future perspectives in the treatment of Lp(a) with a focus on the prevention of cardiovascular diseases[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(7):919.
- [6] Wang SY, Zha L, Chen J, et al. The relationship between lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):211.
- [7] Wang HP, Zhang N, Liu YJ, et al. Lipoprotein(a), family history of cardiovascular disease, and incidence of heart failure[J]. *J Lipid Res*, 2023, 64(7):100398.
- [8] Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Beyond LDL-C levels, does remnant cholesterol estimation matter?[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(10):1088-1090.
- [9] Torzewski M. The initial human atherosclerotic lesion and lipoprotein modification-a deep connection[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11488.
- [10] Hao QY, Gao JW, Yuan ZM, et al. Remnant cholesterol and the risk of coronary artery calcium progression: insights from the CARDIA and MESA study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(7):e014116.
- [11] Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, et al. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(34):3258-3269.
- [12] Tada H, Kaneko H, Suzuki Y, et al. Association between remnant cholesterol and incident atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure, and atrial fibrillation[J]. *J Clin Lipidol*, 2024, 18(1):3-10.
- [13] 孙亚召, 白春兰, 吴英杰, 等. 残余胆固醇与早发心肌梗死及其临床结局的相关性[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(8):618-623.
- [14] Wang KX, Wang R, Yang JX, et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: metabolism, mechanism, evidence, and treatment[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:913869.
- [15] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(4):405-421.
- [16] Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. ApoB and Non-HDL cholesterol versus LDL cholesterol for ischemic stroke risk[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92(3):379-389.
- [17] Ulloque-Badaracco JR, Al-kassab-Córdova A, Hernandez-Bustamante EA, et al. Association of apolipoproteins and lipoprotein(a) with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1):98.
- [18] Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL cholesterol or apoB: which to prefer as a target for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease?[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(8):67.
- [19] 彭少怡, 苏国海. 载脂蛋白B预测心血管疾病风险的应用进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2023, 50(5):298-301.
- [20] Raja V, Aguiar C, Alsayed N, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: review of the state-of-the-art literature and outlook[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 383:117312.
- [21] Agongo G, Raal F, Nonterah EA, et al. Non-HDL-C and LDL-C/HDL-C are associated with self-reported cardiovascular disease in a rural West African population: analysis of an array of lipid metrics in an AWI-Gen sub-study[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12):e0278375.
- [22] Qiao YN, Zou YL, Guo SD. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:931931.
- [23] Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:5245308.
- [24] Doll J, Bürkle F, Neide A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for determining muscular perfusion after oral intake of L-citrulline, L-arginine, and galloylated epicatechins: a study protocol[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(41):e22318.
- [25] Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, González-Lafuente L, et al. Oxidized low-density lipoprotein associates with ventricular stress in young adults and triggers intracellular Ca^{2+} alterations in adult ventricular cardiomyocytes[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(12):1213.
- [26] Hong CG, Florida E, Li HO, et al. Oxidized low-density lipoprotein associates with cardiovascular disease by a vicious cycle of atherosclerosis and inflammation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9:1023651.
- [27] Sheikh MSA. Plasma soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 acts as a new biomarker for NSTEMI and STEMI patients[J]. *Afr Health Sci*, 2022, 22(3):349-358.
- [28] Sekimoto T, Koba S, Mori H, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol: a residual risk for rapid progression of non-culprit coronary lesion in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(11):1161-1174.
- [29] Jiang H, Zhou YW, Nabavi SM, et al. Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:925923.
- [30] Jin X, Yang S, Lu J, et al. Small, dense low-density lipoprotein-cholesterol and atherosclerosis: relationship and therapeutic strategies[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8:804214.
- [31] Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol

- concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(11):e0241993.
- [32] Tanaka M, Sato T, Endo K, et al. An increase in calculated small dense low-density lipoprotein cholesterol predicts new onset of hypertension in a Japanese cohort[J]. Hypertens Res, 2023, 46(12):2635-2645.
- [33] Inyaku M, Tanaka M, Sato T, et al. Calculated small dense low-density lipoprotein cholesterol level is a predominant predictor for new onset of ischemic heart disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2024, 31(3):232-248.
- (收稿:2023-10-05 修回:2024-05-24)
(本文编辑:王群)

=====

(上接第 219 页)

- [22] Yu LL, Feng ZW. The role of Toll-like receptor signaling in the progression of heart failure[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018:9874109.
- [23] Zaaan MA, Abdelhamid AM. The cardioprotective effect of astaxanthin against isoprenaline-induced myocardial injury in rats: involvement of TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(11):4099-4105.
- [24] Pan X, Zhang K, Shen C, et al. Astaxanthin promotes M2 macrophages and attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction by suppression inflammation in rats[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(15):1786-1797.
- [25] Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF- β mediated SMAD signaling for the prevention of fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:461.
- [26] Shi Y, Lin P, Wang XN, et al. Sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1) mediates the attenuation of myocardial infarction-induced cardiac fibrosis by astaxanthin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2):637-643.
- [27] Zhang J, Wang QZ, Zhao SH, et al. Astaxanthin attenuated pressure overload-induced cardiac dysfunction and myocardial fibrosis: partially by activating SIRT1[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017, 1861(7):1715-1728.
- [28] 沈成, 王龙, 康文, 等. 虾青素对急性心肌梗大鼠心肌细胞凋亡及 caspase-3 表达的影响[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(7):749-753.
- [29] Li H, Yin AW, Cheng ZJ, et al. Attenuation of Na/K-ATPase/Src/ROS amplification signal pathway with pNaktide ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 118(Pt A):1142-1148.
- [30] Gao F, Zhao Y, Zhang B, et al. Mitochondrial targeted astaxanthin liposomes for myocardial ischemia-reperfusion injury based on oxidative stress[J]. J Biomater Appl, 2022, 37(2):303-314.
- [31] Tuzlak S, Kaufmann T, Villunger A. Interrogating the relevance of mitochondrial apoptosis for vertebrate development and postnatal tissue homeostasis[J]. Genes Dev, 2016, 30(19):2133-2151.
- [32] Wang WH, Liu TH, Liu YY, et al. Astaxanthin attenuates alcoholic cardiomyopathy via inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated cardiac apoptosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 412:115378.
- [33] Xie WJ, Hou G, Wang L, et al. Astaxanthin suppresses lipopolysaccharide-induced myocardial injury by regulating MAPK and PI3K/AKT/mTOR/GSK3 β signaling[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4):3338-3346.
- [34] Yang X, Guo AL, Pang YP, et al. Astaxanthin attenuates environmental tobacco smoke-induced cognitive deficits: a critical role of p38 MAPK[J]. Mar Drugs, 2019, 17(1):24.
- [35] Chen L, Liu P, Feng X, et al. Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway in vitro and in vivo[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12):3178-3189.
- [36] U.S. National Library of Medicine. Clinica lTrials[DB/OL]. [2023-09-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01647984?cond=NCT01647984&rank=1>
- [37] U.S. National Library of Medicine. Clinica lTrials[DB/OL]. [2023-09-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02087033?cond=NCT02087033&rank=1>
- [38] 孟豪杰, 潘丽, 刘彦君, 等. 虾青素的运载体系研究进展[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2023, 44(5):125-132.
- [39] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Turck D, Castenmtler J, et al. Safety of astaxanthin for its use as a novel food in food supplements[J]. EFSA J, 2020, 18(2):e05993.
- (收稿:2023-09-26 修回:2024-03-18)
(本文编辑:王雨婷)