

sdLDL-C、PL、RLP-C 与动脉粥样硬化

sdLDL-C, PL, RLP-C and atherosclerosis

于佳玉 马玉琴 马烨 孟爱国*

YU Jiayu MA Yuqin MA Ye MENG Aiguo*

(华北理工大学附属医院 河北唐山 063000)

(Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000 China)

摘要: 一般来说, LDL-C 被认为是导致动脉粥样硬化的最重要的危险因素之一。然而, 越来越多的临床结果发现, 传统的危险因素只能部分预测 AS 发展的风险, 仍有相当一部分人群的发病风险不能得到准确预测, 因此, 我们迫切需要寻找新的指标来准确预测心脑血管疾病的发生, 本文就目前发现的一些新的血清标志物 (sdLDL-C、PL、RLP-C) 与动脉粥样硬化的关系进行了总结。

Abstract: Generally speaking, LDL-C is considered to be one of the most important risk factors leading to Atherosclerosis. However, more and more clinical results have found that the traditional risk factors can only partially predict the risk of AS development, and there are still a considerable number of people whose risk cannot be accurately predicted. Therefore, we urgently need to find new indicators to accurately predict the occurrence of cardiovascular disease. This article summarizes the relationship between some new serum markers (sdLDL-C, PL, RLP-C) and Atherosclerosis.

关键词: 动脉粥样硬化; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 磷脂; 残粒脂蛋白胆固醇

Key words: Atherosclerosis; Small and dense low-density lipoprotein cholesterol; Phospholipids; Residual lipoprotein cholesterol

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种病理状况, 其特征是在大、中动脉深处形成丰富的脂质和免疫细胞。它是心脏病发作、缺血性心肌病、心肌梗死和一些外周动脉疾病等心血管疾病的常见病理基础^[1], 是心血管疾病死亡的主要原因。众多研究表明减少动脉粥样硬化发生是预防未来心脑血管事件发生的关键性因素。根据中国最近的流行病学调查统计, 2021 年缺血性心脏病发作的发病率为 2022/100000, 每年有 219 万人死亡。根据《2021 年中国健康与心血管疾病报告》, 在中国, 每当有 5 例因为某种疾病死亡, 其中就会有 2 例死于心血管疾病。众所周知, 脂质代谢异常是 AS 的重要致病因素, 总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白 (LDL-C) 胆固醇等常用指标已成为预防和治疗 AS 高危人群的有效方法。近年来, 人们发现一些非传统血脂指标, 如小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)、磷脂 (Phospholipid, PL) 和残粒脂蛋白胆固醇 (Remnant lipoprotein particle Cholesterol, RLP-C) 与 AS 密切相关。他们可能为预测 AS 的发生提供新的诊断思路。

目前, 人们普遍认为血脂异常在 AS 的发生和发展中起着重要作用。大多数血脂指南优先将低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 作为心脑血管疾病风险评估和治疗的主要目标^[2], 最近的研究表明, 小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 作为 LDL-C 的亚组分, 具有比 LDL-C 具有更强的引起动脉粥样硬化的能力。美国胆固醇教育规划委员会的成人治疗小组将其列为新发现的心血管疾病危险因素之一^[3]。LDL-C (如 sdLDL-C、oxLDL-C) 颗粒表面存在有 700 余种磷脂分子, 是一种富含氧化磷脂 (OxPLs) 的载体, 而 OxPLs 是加速动脉壁炎症反应的重要成分。众所周知, 随着甘油三酯水平升高, 脑血管疾病发病风险明显升高。在一项欧洲动脉粥样硬化学会的共识声明中提示增加脑血管疾病风险的是富含甘油三酯脂蛋白的胆固醇, 而非甘油三酯本身^[4]。残粒脂蛋白-胆固醇, 空腹时主要包括 VLDL 和 IDL 中的胆固醇, 餐后还涵盖 CM 中的胆固醇^[2], 被称为富含甘油三酯脂蛋白的胆固醇。下面将逐一介绍小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C)、磷脂 (PL)、残粒脂蛋白胆固醇 (RLP-C) 与 AS 的关系。

1. 小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 与 AS

目前, 常见的 LDL-C 具有异质性, 可分为胆固醇含量高、密度大、体积大的 LDL-C A 和胆固醇含量低、密度高、体积小、LDL-B 即小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C)。sdLDL-C 引起动脉粥样硬化的能力比 LDL-C 更强。sdLDL-C 诱导动脉粥样硬化的机制主要有以下几个方面。(一) 脂质代谢: sdLDL-C 降低 ATF3 和 EGR2 的表达, ATF3 通过与 p53 和 4 α 相互作用降低 SR-BI 的能力, 促进 CYP8B1 抑制胆固醇反向转运; EGR2 导致胆固醇酯 (CE) 产量和游离胆固醇 (FC) 流出的增加, 从而提高 sdLDL-C 的氧化敏感性。另一方面, apoB-100 在 LDL-C 受体和 sdLDL-C 表面的低亲和力使得受体难以识别 sdLDL-C, 更容易被吞噬细胞吸收形成泡沫细胞, 促进 AS 的发生和发展。(二) 氧化应激: sdLDL-C 水平升高会降低超长链脂肪酸 (VLCFA) 和 miR-126 的产生, 影响脂质代谢和脂肪酸 β 氧化; miR-126 影响 HDL 摄取, 并增强信号转导, 导致 AS。此外, ox-sdLDL 还可以增加粘附分子的表达, 诱导 ROS 和活性氮种类 (RNS) 的过量产生, 导致氧化应激增强引起 AS。(三) 炎症: sdLDL-C 水平降低 IDO, 通过影响 Kyn 通路导致血管耐受性降低; LP-PLA2 增加激活 TRPC1/TRPC3 通道、钙内流、Bax 和半胱天冬酶-3 途径引起细胞凋亡; 炎症细胞因子的表达增加和泡沫细胞的形成, 提示炎症反应。

一些研究证实, LDL-C 诱导 AS 的能力随密度的不同而变化, 并且 sdLDL-C 与 AS 斑块的稳定性之间更具有相关性^[5,6]。一项对 2030 名男性和女性进行了五年的跟踪调查中发现, 与 LDL-C 相比, sdLDL-C 与 cIMT 进展的相关性更强。大量实验数据表明 sdLDL-C 与 AS 的发生密切相关, 因此有必要在临床上监测并降低 sdLDL-C 的浓度以减少 AS 的发生。

2. 磷脂 (PL) 与 AS

PL 是许多含磷脂类的统称, 它是生物膜、脂蛋白的主要组成成分, 部分 PL 亚组分在生物信息传递、信号转导中还起着信使的作用。脂蛋白是一种由亲水性的外壳和疏水性内核组成的球状颗粒, 其中亲水性的外壳的组成中就包括各类磷脂成分, 各磷脂组分、比例、构型的不同影响了细胞外脂质的运输。脂质的酯化或未酯化, 磷脂的饱和与否会改变如 HDL-C 等血脂的功能, 进而影响血脂代谢。目前, 国内外对于 PL 与 AS 关系的研究多从磷脂酰胆碱、氧

化磷脂、磷脂转运蛋白等方面进行,巨噬细胞在动脉粥样硬化中起着核心作用。有研究发现,溶血磷脂酰胆碱转移酶 3 (LPCAT3)除了起着转运蛋白的作用,可以调节巨噬细胞的极化,介导巨噬细胞对花生四烯酸类物质的释放,亦可增加含多不饱和脂肪酸磷脂的含量,使磷脂容易被氧化产生氧化磷脂,从而促进动脉粥样硬化的发生。氧化磷脂能够直接激活半胱天冬酶 11,随后激活树突状细胞中的 NLRP3 炎症小体,亦可间接诱导巨噬细胞中 NLRP3 的激活,触发和增强 AS 的形成。纯化的磷脂转运蛋白促进 HDL-C 转移到 VLDL-C,过度表达导致血浆 HDL-C 显著降低,从而促进 AS 的形成。

早在 1958 年, PL 在 AS 斑块中的存在及其在动脉壁中的合成已被 LE SCHAEFER 等人^[5]证实,且磷脂水平更高,胆固醇/磷脂比率也更高,但至今 PL 与 AS 斑块稳定性的关系尚未被深入探索。

3. 残粒脂蛋白胆固醇 (RLP-C) 与 AS

残粒脂蛋白-胆固醇 (RLP-C) = TC - HDL-C - LDL-C, 空腹时主要包括 VLDL 及 IDL 中的胆固醇,餐后时还包括 CM 中的胆固醇^[6],被称为富含甘油三酯脂蛋白的胆固醇。

RLP-C 引起动脉粥样硬化的必要条件之一是侵入动脉内膜的能力,而脂蛋白的大小能够直接影响其侵入动脉内膜的能力。直径大于 75 nm 的脂蛋白不容易通过内膜进入动脉壁,而直径为 20~60 nm 的脂蛋白则容易进入动脉内膜。中等大小的富含甘油三酯的脂蛋白可以进入动脉内膜,尽管其速度略慢于小的低密度脂蛋白颗粒。但是,一旦这些脂蛋白进入内部,它们就可以在低密度脂蛋白之前结合于动脉壁蛋白多糖,由于拥有更大的分子尺寸,使得在血压梯度下比部分低密度脂蛋白颗粒更难进入动脉腔。TRL 可不加以修饰的通过 VLDL 受体而被外周血巨噬细胞吞噬;此外,一些其他受体,如 apoB48 受体和与 LDL 受体相关的蛋白质,也可促进 TRL 被巨噬细胞摄取。随着巨噬细胞残留物的降解,巨噬细胞中出现了大量难以降解的胆固醇滴,即泡沫细胞巨噬细胞含有丰富难以被消化吸收的胆固醇酯,而甘油三酯、蛋白质和磷脂则可以被降解。同时,脂蛋白脂肪酶降解内皮表面或动脉内膜中的甘油三酯,导致游离脂肪酸和单酰基甘油被释放,这两种物质对组织都有毒性作用,因此它们可以产生局部炎症,最终导致动脉粥样硬化的发生和发展。

临床研究发现残粒脂蛋白胆固醇水平与心血管疾病发病密切相关。我国科研工作者王建丽等在对青年家族聚集性急性脑卒中人群研究发现,伴随 RLP-C 水平升高青年家族聚集性急性脑卒中的发病风险也明显增加^[5]。刘静等研究发现,在血脂达标的情况下 RLP-C 水平与急性脑梗死的发生呈正相关,提示,RLP-C 可能是一种潜在的预测急性脑梗死的有效生物标记物^[6]。Lin 等人发现,即使 LDL-C 达到最佳水平,较高的 RLP-C 浓度也与冠状动脉粥样硬化负荷显著相关^[7]。以上研究显示,RLP-C 与心脑血管疾病的发生密切相关,而心脑血管疾病的病理基础主要是 AS,但目前关于 RLP-C 与 AS 以及 AS 稳定性方面的文章较少。

综上, sdLDL-C、PL、RLP-C 水平均与动脉粥样硬化具有一定的关联,但对于目前三种血清学标志物与动脉粥样硬化的相关性强弱方面尚未见文献报道,且临床实践中也未将 sdLDL-C、PL、RLP-C 作为心脑血管疾病患者的常规监测指标。

参考文献:

- [1]LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
 - [2]Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Consensus Panel Eur Heart J. 2020 Jun 21; 41(24): 2313–2330.
 - [3]Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486–2497.
 - [4]Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021 Dec 14; 42(47): 4791–4806.
 - [5]Liu F, Wang Z, Cao X, Pan Y, Zhang E, Zhou J, et al. Relationship between small dense low-density lipoprotein cholesterol with carotid plaque in Chinese individuals with abnormal carotid artery intima-media thickness. BMC Cardiovasc Disord. (2021) 21:216. 10.1186/s12872-021-02023-4.
 - [6]Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. (2020) 75:2122–35. 10.1016/j.jacc.2020.02.059.
 - [7]SCHAEFER LE, ADLERSBERG D, STEINBERG AG. Serum phospholipids: genetic and environmental influences [J]. Circulation. 1958 Sep; 18(3): 341–347.
 - [8]Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021 Dec 14; 42(47): 4791–4806.
 - [9]王建丽, 吴明华. 非高密度与残粒脂蛋白胆固醇对青年家族聚集性急性脑卒中预后的预测评价 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(12): 1086–1090.
 - [10]刘静, 朱来运, 黄小雨, 肖成华. 残粒脂蛋白胆固醇与急性脑梗死的相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(09): 133–137.
 - [11]Lin A, Nerlekar N, Rajagopalan A, et al. Remnant cholesterol and coronary atherosclerotic plaque burden assessed by computed tomography coronary angiography. Atherosclerosis. 2019 May; 284: 24–30.
- 作者简介: 姓名: 于佳玉, 性别: 女, 民族: 满族, 出生年月: 1998 年 1 月, 籍贯: 河北秦皇岛, 学历: 本科生, 专业: 临床检验诊断学