

降血脂药物对小颗粒致密低密度脂蛋白水平的影响

赵振泽 韩琴琴

(上海市中山医院 上海市心血管病研究所, 上海 200032)

摘要 低密度脂蛋白亚组中小颗粒致密低密度脂蛋白具有较强的致动脉粥样硬化作用,而血浆中甘油三酯水平的升高可促进低密度脂蛋白从大颗粒疏松低密度脂蛋白向小颗粒致密低密度脂蛋白转变。通过降血脂药物烟酸类、苯氧乙酸类或联用他汀类药物可较好地促使低密度脂蛋白亚组分向大颗粒疏松低密度脂蛋白转变,从而在一定程度上降低了血浆中小颗粒致密低密度脂蛋白水平。

关键词 低密度脂蛋白,小颗粒致密; 调血脂药

随着分离鉴定脂蛋白方法的发展,可以将低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)分为若干个亚组份^[1]。其中小颗粒致密 LDL (small dense LDL, sLDL)含量增高可显著增加冠心病发生的危险性^[2,3]。尽管目前对 sLDL 致冠心病的具体作用机制尚不十分清楚,但能否通过降血脂药物调整其在血浆中的含量,是临床研究工作者们密切关注的问题。本文就近年来这一方面的研究进展作一综述。

1 低密度脂蛋白亚组份的分类与特点

采用梯度凝胶电泳或密度梯度超速离心法可人为地将 LDL 划分为多种亚组份^[1]。从临床实用角度一般将其分成两类:即 sLDL 和大颗粒疏松 LDL (large buoyant LDL, lLDL)。前者除了颗粒较小、密度较大、含甘油三酯(triglyceride, TG)相对较多之外,还有以下特点^[4]: ①经肝细胞 LDL 受体清除缓慢,因而在血液循环中的滞留时间延长;②易通过血管内皮细胞;③含较少的抗氧化物,易在动脉壁内被氧化;④容易被巨噬细胞摄取,变成泡沫细胞。而 lLDL 无以上类似 sLDL 的特点,因而 sLDL 比 lLDL 有更强的致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作用。

2 血浆甘油三酯水平对低密度脂蛋白亚组份分布的影响

少数患者的 sLDL 生成有遗传学基础,但大多数与脂蛋白代谢状态有关^[5],其中血浆 TG 水平起着极为重

要的作用。血浆中的各种脂蛋白之间进行着十分活跃的脂质交换,此过程主要由胆固醇酯转运蛋白(CETP)催化^[6]。乳糜微粒残粒和极低密度脂蛋白(very LDL, VLDL)富含 TG,这些脂蛋白中的 TG 同 LDL 与高密度脂蛋白中的胆固醇酯(CE)进行交换。随着脂质交换反应的进行,LDL 颗粒大小发生变化,从而改变 LDL 亚组份的分布模式。例如:正常情况下血浆中 LDL 主要为 lLDL,而 sLDL 仅占一小部分,呈以 lLDL 占优势的 A 型分布。当血浆 TG 水平升高时,VLDL 中的 TG 与 LDL 的 CE 交换增加,使得 LDL 中 CE 减少,TG 增加;后者可被肝脂酶水解,转变为 sLDL。家族性高脂血症患者血浆 VLDL 与 LDL 清除障碍^[8],以致这些脂蛋白在血液中滞留时间延长,CETP 介导充分的脂质交换,从而促进 sLDL 的形成。sLDL 含量增多使 LDL 亚组份分布模式从 A 型转变为以 sLDL 占优势的 B 型。

3 调血脂药物对小颗粒致密低密度脂蛋白水平的影响

3.1 烟酸类药物

烟酸类药物是最早在临床上使用的有效调血脂药物。Superke 等^[7]使用中等剂量的烟酸(nicotinic acid)对两种类型 LDL 的高脂血症患者进行 3~6 个月的治疗。A 型 LDL 组(LDL 颗粒峰直径大于 255 埃)9 例及 B 型 LDL 组(LDL 颗粒峰直径小于 255 埃)17 例。治疗后,两组 LDL 颗粒均明显变太,且 B 组大于 A 组($P < 0.05$);所有 TG 小于 1.58 mmol/L 的 B 型 LDL 分布的病例经治疗后均转变为 A 型。Franceschini 等^[8]对 11 例 IV 型高脂血症患者用乐脂平(acipimox, 25 mg, tid)治疗三个月与安慰剂治疗一个半月,比较发现药物治疗组治疗后 lLDL 颗粒含量相对增多,体外实验表明,血浆 LDL 与人成纤维细胞 LDL 受体的亲合力提高至正常水平。

由此可见,烟酸类药物能够明显地促进 LDL 亚组份的转变,使原来以 sLDL 占优势的强致 As 作用的 B 型 LDL 分布转向以 lLDL 占优势的较弱致 As 作用的 A 型 LDL 分布;并能提高 LDL 与其受体的亲合力,促

进其在血浆中的清除。此作用可能与烟酸类药物有明显地降低 TG 水平作用有密切的联系,但其具体机制尚不明确。

3.2 苯氧乙酸类药物

研究表明,此类药物能够很好地促进 LDL 的亚组份转变。Caslake 等^[9]对此进行了一项比较深入的研究,利用有机化学和放射示踪法研究快和慢清除 LDL 的变化。分离高胆固醇血症患者的血浆 LDL,将其分为两部分:一部分用¹²⁵I 标记,另一部分以¹³¹I 标记并用环己二酮处理 LDL,稍改变 LDL 结构使之不能与 LDL 受体结合。据此可分别追踪快、慢清除池中的 LDL 含量。结果发现非诺贝特(fenofibrate)能使 LDL 的结构改变,使慢清除的 sLDL 颗粒转变为快清除的 ILDL 颗粒。此作用可能是非诺贝特影响了 LDL 的合成过程,使生产出来的 LDL 大小和对 LDL 受体的亲和力正常化。

但对高 TG 血症患者的报道存在双向性差异^[10,11]。对此差异有一种解释:苯氧乙酸类药物在降低高 TG 血症患者 TG 水平的同时,使部分患者的 LDLC 水平升高;高浓度的 LDLC 若不能及时经肝脏代谢清除,会使得 LDL 颗粒在血液循环中的滞留时间延长,生成较多的小颗粒致密 LDL;因此高 TG 血症患者经苯氧乙酸类药物治疗后有时会出现 sLDL 的浓度并不减低的现象,以上解释尚待进一步证实。对于混合型高脂血症的治疗结果更为复杂^[12,13],对此除考虑同高 TG 血症类似的可能原因外,还应考虑引起混合型高脂血症的内在因素,尤其是家族性的混合型高脂血症的易变性。

苯氧乙酸类药物促进 LDL 亚组份转变的机制可能为:药物在体内的代谢产物刺激生成肝细胞内的过氧化物酶增殖因子,后者能够进入细胞核内与过氧化物酶增殖因子激活受体结合形成复合物,该复合物再与染色体 DNA 上的相应位点结合,上调脂蛋白脂酶基因的转录及下调载脂蛋白 CⅢ基因的转录,结果脂蛋白脂酶合成增加、载脂蛋白 CⅢ合成减少^[14];后二者均能大大增加 VLDL 的降解,使 TG 水平降低。因 TG 水平下降,经由 CETP 作用的 VLDL-TG 与 LDL-CE 交换减少,造成 LDL 中富含 CE 的 LDL 经肝脂酶水解后,形成密度减低的 LDL 颗粒,即易被清除的 ILDL。

3.3 他汀类药物

他汀类药物的主要作用在于减少肝细胞的胆固醇合成,通过上调作用增加肝细胞膜 LDL 受体水平,从而使之通过受体摄取循环血浆中的 LDL 而降低 LDL 水平,其作用对 LDL 颗粒大小无选择性。虽然他汀类

药物可能对 ILDL 颗粒有稍优先的作用,但在 LDL 升高而 TG 正常的患者这点并不重要,因为此类患者血浆中的 LDL 大部分为 ILDL,比较容易被清除。但在伴有 TG 水平升高的患者,其 sLDL 的含量较高,仅给予他汀类药物可能达不到既降低血脂又降低 As 危险性的最大疗效。临床研究证实了以上观点^[16,17]。然而, Baumstark 等^[18]对 13 例高胆固醇血症患者用普伐他汀(pravastatin)治疗 12 周后发现,血浆中相当于 ILDL 颗粒中的载脂蛋白 B 下降幅度大于血浆总载脂蛋白 B 的下降幅度,由此推测普伐他汀能够降低 sLDL 数量。由于以上研究的样本量较小,所得结论有待于进一步证实。

尽管目前对他汀类药物能否显著转变 LDL 亚组份没有一致的意见,在考察它的促 LDL 亚组份转变的机制时,以下因素应考虑:他汀类药物抑制胆固醇内源性合成后,肝脏合成分泌的 VLDL 中的 TG 比例相对增高,经 CETP 介导的 VLDL-TG 与 LDL-CE 交换加快,使后者含有较多的 TG^[19];虽然由于胆固醇的内源性合成受到抑制,使得 LDL 经受体途径的清除加快,但由于 LDL 中的 TG 水平升高,肝脂酶对 LDL-TG 的水解作用也加快,LDL 转变为富含 TG、少含 CE 的 sLDL 增多^[20],因此 LDL 颗粒分布有可能向 B 型转变。此方面的研究有待进一步深入。

3.4 联合用药

对于混合性高脂血症或严重的高胆固醇血症需要考虑通过联合应用调血脂药物来提高疗效和减少 As 的危险性。Kontopoulos 等^[16]报道联合应用舒降之(simvastatin)和环丙贝特(ciprofibrate)治疗混合型高脂血症患者三个月后,患者血浆胆固醇、TG 及 LDL 均明显下降,LDL 颗粒也明显变大。以上作用体现了降胆固醇药物和降 TG 药物的互补性,能够达到既降血脂又降低 As 危险性的最大疗效。

4 小结

近年来的研究已经表明 sLDL 升高是冠心病发生的重要危险因素之一。各类调血脂药物在降低总胆固醇和/或 TG 的同时,由于作用机理和应用对象的不同,引起不同的 LDL 亚组份转变。烟酸、苯氧乙酸类药物及联合应用苯氧乙酸类药物和他汀类药物能够较好地使 LDL 颗粒转向以 ILDL 占优的分布。另外,在这方面还存在一些问题,如:①目前进行的调血脂药物促 LDL 亚组份转变的研究规模较小,尚无较大规模的临床观察来证实以上观察结果;②各种药物促 LDL 亚组份转变后的较长期临床效果如何?③临床观察到的苯氧乙

酸类药物促 LDL 亚组份转变的双向性差异的原因何在? ④他汀类药物是否能够真正使 LDL 颗粒变大? 这些问题均有待进一步的研究探讨。

参考文献

- 1 Dreon DM, Femstrom HA, Williams PT, et al. LDL subclass patterns and lipoprotein response to a low-fat, high-carbohydrate diet in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** : 7 007~014.
- 2 Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*, 1997, **95** : 69~75.
- 3 Rajman I, Kendall MJ, Cramb R, et al. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men. *Atherosclerosis*, 1996, **125** : 231~242.
- 4 Belle ML, Blanche PJ, Krauss RM. Charge properties of low density lipoprotein subclasses. *J Lipid Res*, 1997, **38** : 690~700.
- 5 Rotter JJ, Bu X, Cantor RM, et al. Multilocus genetic determinants of LDL particle size in coronary artery disease families. *Am J Hum Genet*, 1996, **58** : 585~594.
- 6 Lassel TS, Guerin M, Auboiron S, et al. Preferential cholesterol ester acceptors among triglyceride-rich lipoproteins during alimentary lipemia in normolipidemia subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** : 65~74.
- 7 Superko H, Krauss RM. Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns. *Atherosclerosis*, 1992, **95** : 69~76.
- 8 Franceschini G, Bernini F, Michelagnoli S, et al. Lipoprotein changes and increased affinity of LDL for their receptors after acipimox treatment in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 1990, **81** : 41~49.
- 9 Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolaemia. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13** : 702~711.
- 10 Dacet C, Cavallero E, Martin C, et al. Effect of gemfibrozil on the concentration and composition of very low density and low density lipoprotein subfractions in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis*, 1995, **113** : 1~9.
- 11 Yuan J, Tsai MY, Hunninghake DB. Changes in composition and distribution of LDL subspecies in hypertriglyceridemic and hypercholesterolemic patients during gemfibrozil therapy. *Atherosclerosis*, 1994, **110** : 1~11.
- 12 Chapman MJ, Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy. *Atherosclerosis*, 1996, **124**(Suppl): S21~S28.
- 13 Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, et al. Fenofibrate reduces plasma cholesterol ester transfer from HDL to VLDL and normalized the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16** : 763~772.
- 14 Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res*, 1996, **37** : 907~925.
- 15 Naoumova R, Dunn S, Rallidis L, et al. Prolonged inhibitor of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res*, 1997, **38** : 1 496~500.
- 16 Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, et al. Effects of simvastatin and ciprofibrate alone and in combination on lipid profile, plasma fibrinogen and low density lipoprotein particle structure and distribution in patients with familial combined hyperlipidaemia and coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 1996, **7** : 843~850.
- 17 Franceschini G, Cassinotti M, Vecchio G, et al. Pravastatin effectively lowers LDL cholesterol in familial combined hyperlipidemia without changing LDL subclass pattern. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14** : 1 569~575.
- 18 Baumstark MW, Halle M, Kong D, et al. Pravastatin lowers the number of small dense LDL particles and reduces cholesterol in large LDL. *Atherosclerosis*, 1997, **134** : 53.
- 19 Rice P, Colombo C, Galli C. Effects of simvastatin on the metabolism of polyunsaturated fatty acids and on glycerolipid cholesterol, and de novo lipid synthesis in THP-1 cells. *J Lipid Res*, 1997, **38** : 1 299~307.
- 20 Hokanson JE, Zambon A, Capell WH, et al. Small, dense LDL is associated with low lipoprotein lipase and high hepatic lipase activities and alterations in LDL and VLDL composition. *Atherosclerosis*, 1997, **134** : 25.

(1998-01-17 收到, 1998-05-04 修回)