

[文章编号] 1007-3949 (2011) 19-12-1043-04

• 文献综述 •

甘油三酯与冠心病发病关系及机制的研究进展

林旻洁 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 甘油三酯; 冠心病; 富含甘油三酯脂蛋白; 乳糜微粒; 极低密度脂蛋白; 致动脉粥样硬化

[摘要] 血甘油三酯浓度升高与冠心病的关系长期以来备受争议。明确甘油三酯与冠心病之间关系及其致病机制, 已成为目前关注的热点。本文主要从流行病学及病理生理学角度对有关甘油三酯与冠心病关系及其致病机制的国内外最新研究进展进行综述和归纳, 以进一步明确甘油三酯在心血管疾病风险评估中的价值。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Advances in the Relationship between Triglycerides and Coronary Heart Disease

LIN Min-Jie, and ZHAO Shui-Ping

(Cardiovascular Department, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Triglycerides; Coronary Heart Disease; Triglyceride-rich Lipoprotein; Chylomicron; Very Low-density Lipoprotein; Atherogenicity

[ABSTRACT] A long-standing association exists between elevated triglyceride levels and coronary heart disease (CHD). However, the extent to which triglycerides directly promote CHD or represent an independent factor of risk has been debated for decades. This paper aims to review the latest advances in the relationship between triglycerides and coronary heart disease from the aspects of pathophysiology and epidemiology, so as to clarify the role triglycerides play in atherogenicity and CHD.

脂质代谢紊乱与冠心病的发生和发展密切相关; 血胆固醇浓度升高已确认为冠心病的重要危险因素。然而, 血甘油三酯浓度升高与冠心病的关系长期以来备受争议。因此, 明确甘油三酯与冠心病之间关系及其致病机制, 已成为目前关注的热点。血液中甘油三酯主要存在于乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL), 两者统称为富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL), 血浆甘油三酯浓度增高反映了TRL水平增高。所以, 有关高甘油三酯血症与冠心病关系的争论, 实质上就是涉及到CM和VLDL是否具有致动脉粥样硬化的作用。

1 甘油三酯应用于冠心病风险评估中的流行病学资料

血浆甘油三酯水平升高与冠心病的关系难有定

论, 在很大程度上与其生物学的特性有关。例如, 血浆甘油三酯水平在人群中呈偏态分布; 同一个体的血浆甘油三酯浓度波动大(即生物学变异性高), 且甘油三酯水平越高者其波动越大^[1]; 甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC)及载脂蛋白(apolipoprotein, Apo) AI呈明显负相关, 三者间关联复杂性可造成分析时难以确定其因果关系。此外, 高甘油三酯血症常与某些疾病(如2型糖尿病和代谢综合征等)相伴随。至少有25%的高甘油三酯血症患者同时患有2型糖尿病而未被诊断出来^[2]; 也有许多高甘油三酯血症患者相继发生2型糖尿病; 如果未能在多因素分析中被校正, 则难以判定甘油三酯升高是否仅仅是因胰岛素抵抗或代谢综合征所致。

采用病例对照的方法, 多数研究都观察到冠心病患者的血浆甘油三酯浓度高于对照者。Hopkins等^[3]的研究不仅发现家族性异常 β 脂蛋白血症(血

[收稿日期] 2011-05-30

[基金项目] 国家自然科学基金(30971266)

[作者简介] 林旻洁, 硕士研究生, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, 联系电话为 13467550637, E-mail 为 bruce1148@163.com。赵水平, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂及各类心血管疾病。

浆 CM、VLDL 浓度升高) 患者的冠心病患病风险极高, 还观察到 VLDL-C/甘油三酯比值与冠心病风险之间存在强烈且独立的正相关。强化降脂的临床试验(如 TNT 和 IDEAL) 汇总分析^[4] 也显示, 血浆甘油三酯水平降低者的冠心病风险也随之减少, 尽管经 HDLC 和 Apo B/Apo AI 比值校正后这种关联有所减弱。有研究进一步表明, 由于餐后甘油三酯水平与血浆脂蛋白残粒浓度间存在更为密切的关系^[5], 所以餐后甘油三酯水平在普通人群中预测冠心病风险的效力较空腹甘油三酯更有优势。近年有研究还发现, 即使在接受降脂治疗的人群中, 甘油三酯水平变化与冠心病风险之间也存在关联性。PROVE IT-TIMI 22 试验^[6] 观察到, 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 达标 (< 70 g/L) 的急性冠脉综合征的患者, 若治疗中的甘油三酯水平 < 150 g/L, 则其冠脉事件复发率降低。

早期的队列研究进行单变量分析时, 观察到甘油三酯与冠心病间存在正相关, 但经总胆固醇或 LDL-C 校正后, 两者正相关的强度明显减弱。最近的一项荟萃分析^[7] 纳入了 68 个前瞻性队列研究, 结果表明, 校正年龄、性别后, 甘油三酯与冠心病及缺血性脑卒中存在显著正相关; 但经确立性冠心病危险因素、HDLC 和非 HDLC 被校正后, 甘油三酯与心脑血管疾病的关联强度明显变小, 因此甘油三酯不能被视为冠心病的独立危险因素。然而, 近年来发表的一些前瞻性流行病学的研究结果, 却支持甘油三酯是冠心病的独立危险因素。例如, 哥本哈根心脏研究^[8] 在 1976 ~ 1978 年随机入选了 13 981 位受试者进行随访, 直至 2004 年初结束, 结果表明, 经其他冠心病危险因素 [如年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、高血压、吸烟等] 校正后, 餐后甘油三酯水平可用于预测心肌梗死、缺血性心脏病及死亡的风险, 特别是对于女性。Sandeep 等^[9] 人的一项大型前瞻性研究中, 对 26 509 名 45 岁以上的体检健康的美国妇女进行了 11.4 年的随访, 发现餐后高甘油三酯水平与冠心病密切相关, 且这种相关性独立于总胆固醇 (total cholesterol, TC)、HDLC、糖尿病、体重指数等传统冠心病危险因素; 而空腹甘油三酯水平却与心血管事件的关联性非常小。

然而, 在糖尿病人群中进行相关研究后, 未发现餐后甘油三酯水平与冠心病事件之间有联系。随后 Mero 等^[10] 的研究也肯定了这一结论, 他们发现高脂餐后轻度冠心病组 (狭窄 $< 50\%$) 与严重冠心病组 (狭窄 $> 50\%$) 的血浆 TRLs 水平并无明显差异。Reyes-Soffer 等^[11] 最近在糖尿病人群中开展的研究

中, 进食脂肪餐后冠心病组 and 对照组的餐后血浆脂蛋白水平无明显差异。糖尿病人群中患有餐后高甘油三酯血症者的颈动脉内-中膜厚度明显大于餐后甘油三酯水平维持在正常范围者。这提示了餐后甘油三酯水平可用于评估动脉粥样硬化早期的风险。综上所述, 在非糖尿病人群中餐后甘油三酯水平对预测冠心病风险价值很大, 但在糖尿病人群中餐后甘油三酯水平的这种预测价值要小得多。

2 甘油三酯致动脉粥样硬化的机制

近年的流行病学调查研究为明确甘油三酯与冠心病的关系提供了宝贵资料。而在研究甘油三酯致动脉粥样硬化的具体机制时, 主要的注意力集中于富含甘油三酯的脂蛋白能否引起动脉粥样硬化, 此外, 也关注 TRL 致动脉粥样硬化的间接机制。

2.1 主要机制

由于 CM 和 VLDL 颗粒较大, 过去认为无法穿过动脉内皮进入动脉壁, 但 CM、VLDL 经分解代谢后可生成残粒脂蛋白 (remnant lipoprotein particle, RLP), 后者不仅可以穿过动脉内皮, 还可滞留于血管内皮下层组织基质中^[12]。在人体和兔的动脉粥样斑块中均发现有 CM、VLDL 残粒。这些残粒可被动脉壁巨噬细胞表面受体识别而摄取, 形成泡沫细胞。故此类 RLP 被认为与冠脉疾病的发生发展及颈动脉斑块的形成有关, 并可直接促进斑块的形成和发展。另有两项以兔和鼠为实验模型的研究也发现, 高 CM 残粒及高 VLDL 残粒水平可促进动脉粥样硬化的进程^[13]。此外, 有体外实验证实, VLDL 与巨噬细胞孵育后, 可使巨噬细胞中甘油三酯及胆固醇酯堆积转变成泡沫细胞, 巨噬细胞通过其 VLDL 受体及分泌脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 而摄取 VLDL 的脂质。VLDL 还可被血管内皮细胞、平滑肌细胞氧化成氧化 VLDL, 后者能损伤内皮, 吸引单核细胞, 促进泡沫细胞形成, 促进平滑肌细胞增殖、迁移, 有更强的致粥样硬化作用。

有研究观察到, RLP 可加速内皮祖细胞的衰老及影响其功能, 而这些细胞在机体血管壁的损伤修复过程中起重要作用^[14]。餐后 TRL 已被证实可增加炎症因子 (如白细胞介素 6、细胞间粘附因子、血管细胞粘附因子 1 等) 基因的表达, 诱导细胞凋亡, 还可增强体外培养的内皮细胞对肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的炎性反应。另一项研究显示, 较之低脂餐后, 高脂餐后的 TRL 更易引起循环中内皮细胞微粒的水平升高, 从而导致内

皮细胞功能紊乱。最近的一项研究^[15] 结果支持脂肪细胞源性和巨噬细胞源性的脂肪酸结合蛋白在机体炎症反应中的作用可因 RLP 分解产生的高甘油三酯负荷而增强。

载脂蛋白 CⅢ是载脂蛋白 C 族中含量最为丰富的一类,与血浆甘油三酯水平密切相关^[16],在高甘油三酯血症患者主要存在于 TRL,在血脂正常者则主要存在于高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)。最近发现, Apo CⅢ基因突变与低甘油三酯水平、减少冠脉钙化及家族寿命的预测有关^[17]。许多体外实验发现, Apo CⅢ在人工培养的内皮细胞和单核细胞中都有致动脉粥样硬化效应。其中涉及粘附因子和促炎因子表达的激活、损伤内皮中一氧化氮的产生及胰岛素信号途径^[18]。

循环中的脂蛋白脂酶可将 CM 和 VLDL 中甘油三酯水解为脂肪酸,使脂蛋白谱发生改变,可能具有抗动脉粥样硬化的作用。但是,动脉壁内巨噬细胞 LPL 表达增加可能促进低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和 VLDL 颗粒在内皮下基质的滞留;细胞内合成的 LPL 一部分被运输到细胞本身的胞膜上,结合于胞膜成分硫酸乙酰肝素蛋白多糖分子。这种结合的 LPL 对脂蛋白中甘油三酯无水解作用,而在脂蛋白与细胞膜上的脂蛋白受体间起桥梁作用,促进脂蛋白进入细胞内,形成泡沫细胞,从而促进动脉粥样硬化的形成。此外,最近有研究表明动脉壁巨噬细胞 LPL 表达增加可能加速动脉粥样硬化的进程,其作用机制与循环中 TRL 有关。例如,将小鼠腹腔巨噬细胞与 TRL 共培养可使巨噬细胞中甘油三酯和脂肪酯含量增加,还可增加巨噬细胞炎症因子(如 TNF- α 、白介素 1 β 、单核细胞趋化因子 1、细胞间粘附因子 1 等)的表达^[19]。体外实验还发现,TRL 的脂解产物可产生细胞毒性和细胞凋亡效应。巨噬细胞凋亡被认为是影响动脉粥样硬化进展的重要因素。在无巨噬细胞 LPL 表达的小鼠身上可观察到动脉粥样硬化的发生显著减少;然而,在 Apo E 基因敲除鼠模型上发现,人类巨噬细胞 LPL 的表达可加速动脉粥样硬化的进程^[20]。

2.2 脂质交换与胆固醇酯的转移

血浆中各种脂蛋白间不断进行脂质交换,处于动态平衡中。在胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 的作用下,富含甘油三酯的脂蛋白如 CM、VLDL 的甘油三酯向富含胆固醇的脂蛋白即 LDL、HDL 转移,而后的胆固醇酯反向转移给 CM、VLDL,因而 CM、VLDL 中的胆固醇酯含量增高。转移至 LDL、HDL 的甘油三酯增加到一定程度,

被肝脂酶水解除去,结果 LDL、HDL 的胆固醇含量减少,颗粒变小,密度增大,形成小 HDL 及小密 LDL (small and dense LDL, sLDL)。HDL 颗粒变小时其表面的 Apo AI 易脱落,被肾脏清除,最终 HDL 颗粒减少。甘油三酯的浓度越高,脂质交换越活跃。脂质交换结果为:sLDL 浓度升高,HDL 及 HDLC 水平降低。HDL 颗粒和 HDLC 在维持内皮血管反应性、抗氧化应激、抑制内皮细胞凋亡、促进损伤内皮修复、抑制单核细胞激活、减少粘附因子和细胞因子表达中起关键作用,而以上作用可减缓动脉粥样斑块的形成^[21]。高甘油三酯血症可引起 HDLC 降低、sLDL 升高,三者代谢上联系密切,称为致粥样硬化性脂蛋白谱 (atherogenic lipoprotein, ALP) 或脂质三联症。其次,脂质交换结果 CM、VLDL 中胆固醇酯增加,在脂蛋白脂酶作用下,生成富含胆固醇酯的残粒,具有很强的致动脉粥样硬化作用。

2.3 其他机制

富含甘油三酯脂蛋白残粒还可能通过其他机制,如促进血凝和损伤内皮功能来促进动脉粥样硬化,其中涉及 TRL 残粒在动脉壁上的粘附及脂解过程。这种机制与餐后高脂状态加速粥样斑块的形成有关。餐后血浆 TRL 残粒水平升高可损害内皮依赖性血管舒张功能,增加促炎因子的表达,促进炎症反应和单核细胞的激活^[22]。以上病理生理过程可能是内皮功能紊乱的机制之一,而内皮功能紊乱是动脉粥样硬化的重要始动因素。并且 TRL 残粒与内膜断裂及血栓形成有关,而后两者是急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的关键始动因素。TRL 残粒可刺激内皮细胞和单核细胞分泌组织因子,还可促进凝血酶的生成。高甘油三酯血症患者血浆纤维蛋白原、凝血因子 VII、XII 以及纤溶酶原激活剂抑制剂浓度升高,纤溶活性下降,心血管事件发生的危险性增加。

综上所述,尽管高甘油三酯血症是否为冠心病的独立危险因素目前仍有争议,但无论是从流行病学的资料还是从病理生理学的研究进展来看,甘油三酯与冠心病发生和发展有密切相关性,且在心血管疾病的风险评估中具有重要价值。所以提高对高甘油三酯血症的认识,将有助于控制心血管危险因素,更大程度地降低冠心病的发病率。

[参考文献]

- [1] Jacobs DR Jr, Barrett-Connor E. Retest reliability of plasma cholesterol and triglyceride: the lipid research clinics prevalence study [J]. Am J Epidemiol, 1982, 116 (6):

- 878-885.
- [2] American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U. S. in 2007 [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (3): 596-615.
- [3] Hopkins PN, Nanjee MN, Wu LL, et al. Altered composition of triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease in a large case-control study [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207 (2): 559-566.
- [4] Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apo-lipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment [J]. *Circulation*, 2008, 1179 (23): 3 002-009.
- [5] Nakajima K, Nakano T, Moon HD, et al. The correlation between TG vs remnant lipoproteins in the fasting and post-prandial plasma of 23 volunteers [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 404 (2): 124-127.
- [6] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (7): 724-730.
- [7] Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. *JAMA*, 2009, 302 (18): 1 993-2 000.
- [8] Borge GN, Marianne Benn, Peter Schnohr, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women [J]. *JAMA*, 2007, 298 (3): 299-308.
- [9] Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women [J]. *JAMA*, 2007, 298 (3): 309-316.
- [10] Mero N, Malmström R, Steiner G, et al. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 150 (1): 167-177.
- [11] Reves-Soffer G, Holleran S, Karmally W, et al. Measures of postprandial lipoproteins are not associated with coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (9): 1 901-909.
- [12] Vine DF, Takechi R, Russell JC, et al. Impaired post-prandial apolipoprotein-B48 metabolism in the obese, insulin-resistant JCR: LA-cp rat: Increased atherogenicity for the metabolic syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 190 (2): 282-290.
- [13] Weinstein MM, Yin L, Tu Y, et al. Chylomicronemia elicits atherosclerosis in mice—brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (1): 20-23.
- [14] Liu L, Wen T, Zheng XY, et al. Remnant-like particles accelerate endothelial progenitor cells senescence and induce cellular dysfunction via an oxidative mechanism [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202 (2): 405-414.
- [15] Furuhashi M, Fucho R, Gorgun CZ, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118 (7): 2 640-650.
- [16] Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2008, 114 (10): 611-624.
- [17] Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection [J]. *Science*, 2008, 322 (5908): 1 702-705.
- [18] Kawakami A, Osaka M, Tani M, et al. Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction [J]. *Circulation*, 2008, 118 (7): 731-742.
- [19] Saraswathi V, Hasty AH. The role of lipolysis in mediating the proinflammatory effects of very low density lipoproteins in mouse peritoneal macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47 (7): 1 406-415.
- [20] Xie C, Wang ZC, Liu XF, et al. The common biological basis for common complex diseases: evidence from lipoprotein lipase gene [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18 (1): 3-7.
- [21] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events [J]. *Clin Chem*, 2011, 57 (3): 392-410.
- [22] Wang L, Gill R, Pedersen TL, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (2): 204-213.

(此文编辑 曾学清)