

冠心病患者血浆胆固醇酯转运蛋白水平与高密度脂蛋白亚类组成的关系

丁岚¹, 田英¹, 乔新惠¹, 周永强¹, 陈浩², 王小鸥², 刘英¹, 龙石银¹

(南华大学 1. 生物化学与分子生物学教研室, 2. 附属第一医院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 高密度脂蛋白亚类; 胆固醇酯转运蛋白; 动脉粥样硬化; 冠心病

[摘要] **目的** 探讨冠心病患者胆固醇酯转运蛋白(CETP)水平与血浆高密度脂蛋白(HDL)亚类组成的关系。**方法** 收集冠心病患者血浆 116 例和健康对照组血浆 87 例,采用双向电泳-免疫印迹检测法分析其 HDL 亚类浓度,用酶联免疫法测定 CETP 浓度。按 CETP 浓度均值加或减去一个标准差作为分割点,将冠心病患者分为 3 组:低 CETP 组(CETP \leq 0.69 mg/L)、中 CETP 组(0.69 < CETP < 1.59 mg/L)、高 CETP 组(CETP \geq 1.59 mg/L)。**结果** 随着 CETP 浓度的升高,冠心病患者血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平呈增加趋势,高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A1 水平和载脂蛋白 A1/B100 比值呈减少趋势。与低 CETP 组相比,中 CETP 组和高 CETP 组 pre β_1 -HDL 及 HDL_{3c} 含量增加,而 HDL_{2b} 含量降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。直线相关和多元回归分析中发现,血浆 CETP 水平与 pre β_1 -HDL 浓度呈正相关,与 HDL_{2b} 浓度呈负相关。**结论** 随着血浆 CETP 水平的升高 HDL 颗粒有变小的趋势,CETP 可能阻碍了 HDL 的成熟代谢。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Levels of CETP and Distribution of Plasma HDL Subclasses in Patients with Coronary Heart Disease

DING Lan¹, TIAN Ying¹, QIAO Xin-Hui¹, ZHOU Yong-Qiang¹, CHEN Hao², WANG Xiao-Ou², LIU Ying¹, and LONG Shi-Yin¹

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, 2. The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] HDL Subclasses; Cholesteryl Ester Transfer Protein; Atherosclerosis; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between the levels of cholesteryl ester transfer protein (CETP) and the contents of plasma high density lipoprotein (HDL) subclasses in patients with coronary heart disease (CHD).

Methods The contents of plasma HDL subclasses in healthy controls ($n = 116$) and the CHD subjects ($n = 87$) were determined by two-dimensional gel electrophoresis associated with immunodetection method. The levels of CETP were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. According to the plasma CETP levels, the CHD subjects were divided into three layers amount [low CETP group (CETP \leq 0.69 mg/L), middle CETP group (0.69 < CETP < 1.59 mg/L), high CETP group (CETP \geq 1.59 mg/L)]. **Results** With the increase of CETP concentration, the contents of total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol were increased significantly, while that of high density lipoprotein cholesterol, ApoA1 and ApoA1/B100 were decreased significantly. Compared with the low CETP group, pre β_1 -HDL and HDL_{3c} were significantly increased, but HDL_{2b} was significantly decreased in middle CETP group and high CETP group ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). The plasma CETP was positively correlated with the contents of pre β_1 -HDL and negatively correlated with the contents of HDL_{2b}. **Conclusions** With elevated plasma CETP levels, the particle size of HDL in CHD subjects showed a shift toward smaller size, CETP may hinder mature metabolism of HDL.

[收稿日期] 2013-04-02

[基金项目] 国家自然科学基金(30800474)资助;湖南省科技厅项目(2010SK3037);湖南省教育厅重点项目(11A104);湖南省研究生创新项目(CX2010B385, CX2011B378)资助;湖南省重点学科建设项目;南华大学“十二五”科技创新团队项目资助

[作者简介] 丁岚, 硕士, 助理实验师, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化。通讯作者龙石银, 博士, 教授, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail 为 longshiyin@126.com。

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是当今世界成人发病和死亡的主要原因, 其死亡率在各种疾病中占首位^[1]。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 被认为是一种抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的血浆脂蛋白, 其颗粒极不均一, 利用双相电泳-免疫印迹法可将其分为 pre β_1 -HDL、pre β_2 -HDL、HDL_{3c}、HDL_{3b}、HDL_{3a}、HDL_{2a}、HDL_{2b} 七个亚类^[2]。胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 是脂代谢的重要转运蛋白之一, 通过其磷脂转运活性和载脂蛋白在脂蛋白间分布及代谢的影响从而改变 HDL 中磷脂和载脂蛋白含量及成分, 参与 HDL 代谢及调整 HDL 颗粒大小的转变^[3]。本课题组前期研究发现冠心病患者血浆 HDL 亚类有变小的趋势^[4], 但机制未明。冠心病患者 CETP 水平与其血浆 HDL 亚类组成之间的关系尚未见报道。本研究拟采用双向电泳-免疫印迹法检测冠心病患者血浆 HDL 亚类组成, 并分析其与载脂蛋白、CETP 的关系, 对于阐释冠心病发病机制及预示冠心病的危险程度有着重要的意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

冠心病患者 116 例, 其中男 71 例, 女 45 例, 来自南华大学附属医院心内科, 冠状动脉造影阳性, 并根据 1979 年 WHO 标准诊断为冠心病的患者。其中 21 例冠心病患者已接受 2 周 20 mg/d 阿托伐他汀治疗, 另 16 例冠心病患者已接受 1 周 40 mg/d 辛伐他汀治疗。对照组 87 例, 其中男 49 例, 女 38 例, 为南华大学附属医院门诊健康体检人群, 经询问病史及体检, 排除心、肺、肝、肾、内分泌及其他脂代谢相关的疾病。两组受试者年龄、性别比、既往病史、吸烟及饮酒情况无统计学意义。

1.2 血浆样品

受试者空腹 12 ~ 14 h, 取血, 分离血浆, 并将血浆样品分为两份, 一份用于血脂及载脂蛋白含量测定, 另一份 -80℃ 冻存, 用于 HDL 亚类检测。

1.3 血脂及载脂蛋白含量测定

血浆甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) A1、B100 含量采用全自动生化分析仪 (Olympus AU400, 日本) 进行测定。CETP 血浆浓度采用酶联免疫吸附法测定, 试剂为

武汉华美生物工程有限公司提供。

1.4 高密度脂蛋白亚类免疫印迹试验

用人血清 HDL 亚类免疫印迹法^[2]进行测定, 琼脂糖凝胶电泳将脂蛋白分为 α -脂蛋白、 β -脂蛋白两区, 梯度混合器制备 2% ~ 30% 的梯度聚丙烯酰胺凝胶将 α -脂蛋白、 β -脂蛋白进一步分为 pre β_1 -HDL、pre β_2 -HDL、HDL_{3c}、HDL_{3b}、HDL_{3a}、HDL_{2a}、HDL_{2b} 七个亚类, 并通过免疫印迹法测得 HDL 各亚类的相对百分含量, 将样品中 ApoA1 含量和所测得的 HDL 各亚类相对百分含量相乘计算各亚类含量。

1.5 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两个变量间的相关关系用直线相关分析, 多元线性回归分析选入标准定为 $\alpha = 0.05$, 回归方程的显著性检验采用方差分析。

2 结果

2.1 受试者血浆 CETP 含量

冠心病组血浆 CETP 浓度高于对照组 (1.14 ± 0.45 mg/L 比 0.83 ± 0.38 mg/L; $P < 0.05$); 且两组血浆 CETP 浓度均呈正态分布 ($P = 0.200$; 图 1)。

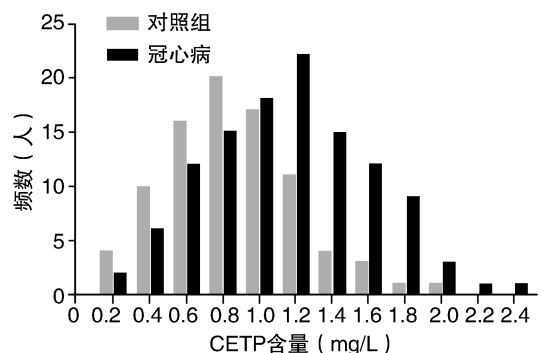


图 1. 受试者血浆 CETP 含量的频数分布

Figure 1. Frequency distribution of plasma CETP content in the subjects

2.2 不同 CETP 水平的冠心病患者血脂及载脂蛋白含量

冠心病患者血浆 CETP 浓度符合正态分布, 按 CETP 浓度均值加或减去一个标准差作为分割点, 将受试者分为 3 组: 低 CETP 组 ($\text{CETP} \leq 0.69$ mg/L)、中 CETP 组 ($0.69 < \text{CETP} < 1.59$ mg/L)、高 CETP 组 ($\text{CETP} \geq 1.59$ mg/L)。随着 CETP 浓度的升高, 冠心病患者血浆 TC、TG、LDLC 水平呈增加趋势; 与低 CETP 组相比, 中 CETP 组 TC、LDLC 水平显著增加 ($P < 0.05$), 高 CETP 组 TC、TG、LDLC 水平显著增加 ($P < 0.05$)。与此相反, 血浆 HDLC、ApoA1 水平和

ApoA1/B100 比值呈减少趋势;与低 CETP 组相比,中 CETP 组 ApoA1 水平和 ApoA1/B100 比值显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),高 CETP 组 HDLC、ApoA1 水平和 ApoA1/B100 比值显著降低 ($P < 0.01$)。与对照组相比,冠心病患者和中、高 CETP 组血浆 TC、TG、LDLC、ApoB100 水平显著增高,HDLC、ApoA1 水平和 ApoA1/B100 比值显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。提示冠心病患者血浆 CETP 浓度升高与脂质代谢紊乱关系密切(表 1)。

表 1. 不同 CETP 水平的冠心病患者血脂及载脂蛋白含量($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Contents of lipids and apolipoproteins according to plasma CETP levels in CHD subjects

| 项 目 | 冠心病组 | | | | 对照组 ($n = 87$) |
|---------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|
| | 低 CETP 组 ($n = 22$) | 中 CETP 组 ($n = 73$) | 高 CETP 组 ($n = 21$) | 总人群 ($n = 116$) | |
| 年龄 (岁) | 62.36 ± 11.79 | 65.14 ± 10.54 | 62.86 ± 11.74 | 64.20 ± 10.97 | 62.78 ± 12.72 |
| CETP (mg/L) | 0.53 ± 0.13 ^c | 1.13 ± 0.25 ^{cf} | 1.80 ± 0.20 ^{cf} | 1.14 ± 0.45 ^c | 0.83 ± 0.38 |
| TC (mmol/L) | 4.53 ± 1.06 ^b | 5.19 ± 1.10 ^{cd} | 5.45 ± 1.47 ^{cd} | 5.11 ± 1.20 ^c | 4.02 ± 0.64 |
| TG (mmol/L) | 2.20 ± 1.66 ^c | 2.44 ± 1.43 ^c | 3.23 ± 1.60 ^{cdg} | 2.54 ± 1.64 ^c | 1.05 ± 0.49 |
| HDLC (mmol/L) | 1.04 ± 0.45 | 0.91 ± 0.24 ^c | 0.73 ± 0.19 ^{ceh} | 0.90 ± 0.30 ^c | 1.17 ± 0.31 |
| LDLC (mmol/L) | 2.91 ± 0.97 | 3.40 ± 0.74 ^{cd} | 3.49 ± 0.40 ^{cd} | 3.32 ± 0.77 ^c | 2.61 ± 0.62 |
| ApoA1 (g/L) | 1.23 ± 0.25 | 1.08 ± 0.29 ^{cd} | 0.98 ± 0.30 ^{ce} | 1.09 ± 0.29 ^c | 1.36 ± 0.39 |
| ApoB100 (g/L) | 0.61 ± 0.11 | 0.68 ± 0.15 ^c | 0.68 ± 0.18 ^c | 0.67 ± 0.15 ^c | 0.56 ± 0.14 |
| ApoA1/B100 | 2.08 ± 0.59 ^a | 1.68 ± 0.62 ^{ce} | 1.54 ± 0.65 ^{ce} | 1.74 ± 0.64 ^c | 2.58 ± 0.88 |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.001$, 与对照组相比; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.01$, f 为 $P < 0.001$, 与低 CETP 组相比; g 为 $P < 0.05$, h 为 $P < 0.01$, i 为 $P < 0.001$, 与中 CETP 组相比。

表 2. 不同 CETP 水平的冠心病患者血浆 HDL 亚类含量($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Table 2. The ApoA1 contents of plasma HDL subclasses according to plasma CETP levels in CHD subjects

| 项 目 | 冠心病组 | | | | 对照组 ($n = 87$) |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------|
| | 低 CETP 组 ($n = 22$) | 中 CETP 组 ($n = 73$) | 高 CETP 组 ($n = 21$) | 总人群 ($n = 116$) | |
| pre β_1 -HDL | 88.40 ± 33.84 | 107.13 ± 32.63 ^{cd} | 129.68 ± 32.97 ^{ch} | 107.66 ± 34.99 ^c | 87.75 ± 31.14 |
| pre β_2 -HDL | 91.35 ± 46.04 | 79.53 ± 32.61 ^b | 74.46 ± 26.77 ^a | 80.85 ± 34.74 ^c | 102.40 ± 52.46 |
| HDL _{3c} | 68.22 ± 28.57 | 85.39 ± 31.89 ^d | 102.89 ± 31.60 ^{fg} | 85.30 ± 32.74 | 86.13 ± 42.31 |
| HDL _{3b} | 171.17 ± 65.83 | 164.02 ± 61.39 | 193.87 ± 78.40 ^b | 170.78 ± 65.93 ^a | 148.98 ± 57.21 |
| HDL _{3a} | 229.40 ± 76.76 | 238.98 ± 89.00 | 279.67 ± 94.00 | 244.53 ± 88.66 | 256.08 ± 118.55 |
| HDL _{2a} | 225.80 ± 78.17 ^b | 228.03 ± 74.53 ^c | 229.82 ± 59.05 ^b | 227.93 ± 72.13 ^c | 293.04 ± 89.62 |
| HDL _{2b} | 280.24 ± 90.12 ^c | 222.24 ± 67.08 ^{ce} | 194.51 ± 42.50 ^{cf} | 228.22 ± 72.23 ^c | 385.64 ± 108.25 |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.001$, 与对照组相比; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.01$, f 为 $P < 0.001$, 与低 CETP 组相比; g 为 $P < 0.05$, h 为 $P < 0.01$, 与中 CETP 组相比。

2.4 冠心病患者血浆 HDL 亚类与血脂及其他参数的相关性分析

在控制性别、年龄下,相关性分析发现,CETP 含量与 pre β_1 -HDL、HDL_{3c} 和 HDL_{3a} 呈显著正相关,而与 HDL_{2b} 呈显著负相关。TG 含量与 pre β_1 -HDL、HDL_{3b}、HDL_{3a} 呈正相关,而与 HDL_{2b} 呈显著负相关。TC 和 LDLC 含量与 pre β_1 -HDL 呈正相关,ApoA1 含量和 ApoA1/B100 比值与 HDL 各亚类呈正相关(表 3)。

2.3 不同 CETP 水平的冠心病患者血浆 HDL 亚类含量

与低 CETP 组相比,中 CETP 组和高 CETP 组 pre β_1 -HDL、HDL_{3c} 含量增加,HDL_{2b} 含量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$; 表 2)。与对照组相比,冠心病患者和不同 CETP 水平亚组血浆 pre β_1 -HDL 水平显著增加(低 CETP 组除外, $P < 0.001$),而 HDL_{2a}、HDL_{2b} 水平显著减少 ($P < 0.001$),表明冠心病患者血浆 HDL 颗粒具有明显变小的趋势(表 2)。

2.5 冠心病患者 CETP 与血浆 HDL 亚类及其他参数的多元线性回归分析

经多元线性回归分析,pre β_1 -HDL、HDL_{3c}、HDL_{2b}、TG、HDLC、ApoA1 共 6 项因素进入回归方程。所得多元线性回归方程为 $Y = 1.236 + 0.003X1 + 0.004X3 - 0.001X7 - 0.052X9 - 0.273X10 - 0.775X12$,其中 Y 为 CETP 浓度,X1、X3、X7、X9、X10、X12 为进入回归方程的自变量。回归方程的

复相关系数 $R = 0.670$, 决定系数 $R^2 = 0.449$ 。回归方程的显著性检验: $F = 5.886$, $P < 0.001$ 。回归方程线性关系显著, CETP 与 $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ 、 HDL_{3c} 呈显著正相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 与 HDL_{2b} 、TG、

HDL_C 、 ApoA1 呈负相关 ($P < 0.05$)。结合直线相关和多元线性回归分析表明, CETP 对血浆 HDL 亚类含量改变有较大的影响(表 4)。

表 3. 冠心病患者血浆 HDL 亚类与血脂等参数的相关性分析

Table 3. Correlation coefficients between the contents of plasma HDL subclasses and biochemical parameters in CHD subjects

| 指标 | $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ | $\text{pre}\beta_2\text{-HDL}$ | HDL_{3c} | HDL_{3b} | HDL_{3a} | HDL_{2a} | HDL_{2b} |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| CETP | 0.311 ^b | -0.203 ^a | 0.294 ^b | 0.142 | 0.184 ^a | -0.018 | -0.339 ^b |
| TC | 0.383 ^b | 0.160 | 0.291 ^b | 0.044 | 0.090 | 0.122 | 0.048 |
| TG | 0.388 ^b | -0.109 | 0.117 | 0.202 ^a | 0.248 ^b | -0.002 | -0.232 ^a |
| HDLC | -0.166 | 0.034 | -0.085 | 0.067 | 0.064 | 0.053 | 0.121 |
| LDLC | 0.388 ^b | 0.132 | 0.185 ^a | 0.078 | 0.197 ^a | 0.134 | -0.050 |
| ApoA1 | 0.144 | 0.494 ^b | 0.309 ^b | 0.276 ^b | 0.351 ^b | 0.449 ^b | 0.446 ^b |
| ApoB100 | 0.105 | -0.127 | 0.190 ^a | 0.018 | 0.027 | 0.015 | -0.084 |
| ApoA1/B100 | 0.039 | 0.418 ^b | 0.144 | 0.219 ^a | 0.254 ^b | 0.357 ^b | 0.398 ^b |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$

表 4. 冠心病患者 CETP 与血浆 HDL 亚类、血脂等参数的多元线性回归分析

Table 4. Multiple linear regression analysis among CETP and the contents of plasma HDL subclasses and biochemical parameters in CHD subjects

| 自变量 | 编号 | 偏回归系数 | 回归系数的标准误 | 标准化偏回归系数 | t 值 | P |
|--------------------------------|-----|--------|----------|----------|--------|-------|
| 常数项 | - | 1.236 | 0.425 | - | 2.906 | 0.005 |
| $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ | X1 | 0.003 | 0.001 | 0.207 | 2.011 | 0.047 |
| HDL_{3c} | X3 | 0.004 | 0.001 | 0.291 | 3.034 | 0.003 |
| HDL_{2b} | X7 | -0.001 | 0.001 | -0.242 | -2.085 | 0.040 |
| TG | X9 | -0.052 | 0.025 | -0.190 | -2.102 | 0.038 |
| HDLC | X10 | -0.273 | 0.124 | -0.181 | -2.207 | 0.030 |
| ApoA1 | X12 | -0.775 | 0.363 | -0.507 | -2.136 | 0.035 |

3 讨论

流行病学研究表明, 血浆 HDLC 水平与心血管风险成负相关, HDL 主要通过促进胆固醇逆向转运而具有抗 As 作用^[5]。Asztalos 等^[6]发现与低 HDLC 水平相比, HDL 颗粒大小与 As 相关性更强, 其亚类分布异常可能直接影响 As 的发生、发展。有研究表明临床上 HDL_2 亚类浓度降低, 冠心病危险增大^[7]。

本研究采用双向电泳-免疫印迹法对 116 例冠心病患者血浆 HDL 亚类进行比较分析, 结果发现, 冠心病患者小颗粒的 $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ 浓度显著增加, 而大颗粒的 HDL_{2b} 浓度显著减少, 提示冠心病患者 HDL 颗粒有变小趋势, HDL 成熟代谢过程可能受阻。且冠心病患者 CETP 浓度明显高于对照组, 在相关性比较中发现 CETP 浓度与 $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ 浓度呈正相关, 而与 HDL_{2b} 浓度呈负相关。其原因可能是当 CETP 水平高时胆固醇酯(cholesterol ester, CE)由 HDL 转运至 LDL 和 VLDL 增多, 大量 CE 在 LDL 上富集, 小而密 LDL 增加, 大颗粒的 HDL 减少, 富含 CE 的 LDL 和

VLDL 流出细胞, 将可能导致 As 形成^[8]。程京华等^[9]发现冠心病组 CETP 水平明显高于健康对照组, 且 CETP 水平与冠状动脉病变的严重程度呈一定相关性, 我们的研究与之一致。Okamura 等^[10]在研究中日本男子 CETP 水平与颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)的关系时发现, 随着 CETP 浓度升高, LDLC 水平增加而 HDLC 水平降低, CETP 水平与 CAC、IMT 成正相关。在 TG 正常组 CETP 每增加 1 mg/L, CAC 积分增加 2.35, 高 TG 组 CETP 每增加 1 mg/L, CAC 积分增加 4.05; 即 CETP 水平的升高, 将可能增加冠心病的风险。

将冠心病患者按照 CETP 水平分组结果显示, 随 CETP 水平升高, 小颗粒的 $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ 含量逐渐增加, 而大颗粒的 HDL_{2b} 含量逐渐减少, 并且各组 TG 含量也是随 CETP 水平升高而增加; 多元线性回归分析发现冠心病患者 HDL 亚类颗粒大小不仅与 CETP 浓度有关, 也与血脂水平(TG、HDLC)有关。研究表明, 当血浆 TG 含量增加时, CETP 的活性增

强,催化 HDL₂-CE 转移至富含载脂蛋白 B 的脂蛋白 (VLDLC、IDL 及 LDLC),形成富含 CE 并与肝 LDL 受体的结合力较低的 VLDL 和 LDL 产物大量流至周围细胞,具有致 As 作用^[11]。同时 VLDL 和 LDL 中的 TG 转运至 HDL₂,产生富含 TG 的 HDL 作为肝脂酶的基质,水解产生可被肝摄取的游离胆固醇、胆固醇酯和 ApoA1,并使 HDL₃ 大量堆积、HDL₂ 含量减少,并促进新生 pre β ₁-HDL 形成。大量研究发现,与 As 密切相关的糖尿病^[12]、高胆固醇血症^[13]、肥胖^[14] 等患者血清 CETP 浓度均有升高,并且 CETP 活性与 CETP 浓度之间呈正相关。Tatò 等^[15] 测定 50 例高低不同 CETP 水平的血浆,CETP 活性与 CETP 浓度之间相关系数为 0.85。

对冠心病来说,低水平的 HDLC 是一个重要的危险因素,近年来把升高 HDLC 作为减少冠心病发生的重要途径之一。CETP 抑制剂则能有效地升高 HDLC,因而 CETP 抑制剂已成为治疗冠心病的靶标。新型 CETP 抑制剂如 dalcetrapib 和 anacetrapib,靶位点是标化 HDL/ApoA1 水平和 HDL 抗动脉硬化部分的活性,能更加安全有效地减少冠心病的风险^[16,17]。但近年流行病学调查资料显示,单纯的 HDLC 水平升高并不能全面反应 HDL 抗 As 作用,HDL 亚类组成及含量变化可能是导致心血管疾病发生的重要原因之一^[18]。Tian 等^[4] 研究 85 例他汀类药物治疗的冠心病患者,发现其药物治疗后血脂水平恢复正常,但 HDL 亚类分布仍然异常。HDL 亚类组成及其代谢通过酶和蛋白因子的作用维持其在机体内的平衡状态。本研究发现随 CETP 水平的升高,冠心病患者血浆 HDL 颗粒变小的趋势更加明显;线性相关与多元回归分析结果显示,冠心病患者 HDL 亚类代谢异常不仅与较高水平的血浆 CETP 有关,也与血脂改变有关,从而共同导致冠心病的发生发展。因此对冠心病患者的防治措施要从血脂、CETP 等多角度进行,改善或促进胆固醇逆向转运过程,调整血浆 HDL 亚类的组成。

[参考文献]

[1] Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2012, 125 (8): 1 043-052.

[2] 吴新伟,傅明德,刘秉文,等. 人血清 HDL 亚类免疫印迹检测法[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1999, 7 (3): 253-255.

[3] Lee M, Kim JQ, Kim J, et al. Studies on the plasma lipid profiles, and LCAT and CETP activities according to hyperlipoproteinemia phenotypes (HLP)[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 159 (2): 381-389.

[4] Tian L, Chen Y, Li C, et al. Statin treatment improves plasma lipid levels but not HDL subclass distribution in patients undergoing percu-

taneous coronary intervention[J]. *Lipids*, 2013, 48 (2): 127-137.

[5] 张慧平,孙福成,王抒. 高密度脂蛋白与动脉粥样硬化和冠心病[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12 (6): 733-736.

[6] Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ, et al. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22 (3): 176-185.

[7] Williams PT. Fifty-three year follow-up of coronary heart disease versus HDL₂ and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53 (2): 266-272.

[8] Tosheska K, Labudovic D, Jovanova S, et al. Cholesteryl ester transfer protein, low density lipoprotein particle size and intima media thickness in patients with coronary heart disease[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2011, 11 (3): 169-173.

[9] 程京华,宫剑滨,张春妮,等. 不同程度冠状动脉病变男性患者胆固醇酯转运蛋白水平及临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2009, 9 (1): 47-49.

[10] Okamura T, Sekikawa A, Kadowaki T, et al. Cholesteryl ester transfer protein, coronary calcium and intima-media thickness of the carotid artery in middle-aged Japanese men[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104 (6): 818-822.

[11] Barkowski RS, Frishman WH. HDL metabolism and CETP inhibition[J]. *Cardiol Rev*, 2008, 16 (3): 154-162.

[12] Coniglio RI, Meroño T, Montiel H, et al. HOMA-IR and non-HDL as predictors of high cholesteryl ester transfer protein activity in patients at risk for type 2 diabetes[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45 (7-8): 566-570.

[13] Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, et al. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL particles[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (1): 189-197.

[14] Hirschler V, Meroño T, Maccallini G, et al. Impact of unhealthy lifestyle behaviors and obesity on cholesteryl ester transfer protein among adolescent males[J]. *Arch Med Res*, 2011, 42 (1): 53-59.

[15] Tatò F, Vega GL, Tall AR, et al. Relation between cholesterol ester transfer protein activities and lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15 (1): 112-120.

[16] Derks M, Anzures-Cabrera J, Turnbull L, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of dalcetrapib following single and multiple ascending doses in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31 (5): 325-335.

[17] Cao G, Beyer TP, Zhang Y, et al. Evacetrapib is a novel, potent and selective inhibitor of cholesteryl ester transfer protein that elevates high-density lipoprotein cholesterol without inducing aldosterone or increasing blood pressure[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52 (12): 2 169-176.

[18] Asztalos BF, Collins D, Horvath KV, et al. Relation of gem brozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial[J]. *Metabolism*, 2008, 57 (1): 77-83.