

甘油三酯水平升高与动脉粥样硬化性心血管疾病的 关系的研究新进展

何平平^{1,2}, 欧阳新平^{1,3}, 唐艳艳¹, 李金凤¹, 尹卫东^{1,4}, 唐朝克¹

(1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 2. 南华大学护理学院,

3. 南华大学医学院生理学教研室 认知与神经系统疾病研究所, 4. 南华大学药学与生物科学学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 甘油三酯; 富含甘油三酯的脂蛋白; 动脉粥样硬化性心血管疾病

[摘要] 血浆甘油三酯(TG)主要存在于乳糜微粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)中,并与动脉粥样硬化性心血管疾病(CVD)密切相关。机体内富含甘油三酯的脂蛋白(TRL)含量可以反映血浆TG水平,其代谢过程异常可引起TG水平升高,进而影响CVD的发生发展。研究发现,TRL本身及其残粒通过促进血管内皮功能失调、泡沫细胞形成及诱发炎症反应参与动脉粥样硬化(As)的发生发展过程。因此,本文主要针对TG与CVD的关系及高TG致As机制的最新进展做一综述,以期推动TG在CVD中的研究,为CVD防治提供新的理论依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Advances of Relationship Between Triglyceride Level and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

HE Ping-Ping^{1,2}, OU YANG Xin-Ping^{1,3}, TANG Yan-Yan¹, LI Jin-Feng¹, YIN Wei-Dong^{1,4}, and TANG Chao-Ke¹

(1. Institute of Cardiovascular Research, University of South China & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province;
2. School of Nursing, University of South China; 3. Department of Physiology & Institute of Cognition and Nervous System Disease, Medical College of University of South China; 4. Pharmacy and Biological Science College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Triglyceride; Triglyceride-rich Lipoprotein; Atherosclerotic Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] Plasma triglyceride (TG) exists mainly in chylomicron particles and very low density lipoprotein (VLDL). Triglyceride-rich lipoprotein (TRL) in the body is on behalf of the level of TG in plasma, its metabolic process is affected by some factors such as diet, enzymes, transcription factors, gene mutation and microRNA. Metabolic disorders of TRL will cause high TG level. A large number of epidemiological studies have shown that TG level relates with atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) closely. Therefore, this article focuses on the current views on relationship of TG and CVD and its proatherogenic mechanism, in order to make clear the important function and meaning of TG in the development of atherosclerosis and provide a new theoretical basis for the prevention and cure of CVD with TG-lowering therapy.

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, CVD)严重威胁人类健康,呈高发病率、年轻化的趋势。近十余年来,大量流行病学研究表明,血浆甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高与CVD危险性增加密切相关。TG主要存在于乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白(ver-

y low density lipoprotein, VLDL)中,统称为富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)。机体内TRL的代谢过程主要包括TRL的合成、水解及残粒清除等几个环节^[1],其中任何环节发生异常即可引起机体TG水平升高,TRL水平可反映血浆TG水平。最新临床随机对照试验结果发现,经确立

[收稿日期] 2013-04-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81300158, 81170278, 81270269);湖南省科技厅资助项目(2013FJ3027);湖南省教育厅优秀青年资助项目(13B103)

[作者简介] 何平平,博士研究生,研究方向为动脉粥样硬化防治。欧阳新平,博士研究生,研究方向为动脉粥样硬化防治。通讯作者尹卫东,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为糖尿病及动脉粥样硬化防治。通讯作者唐朝克,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化防治, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

性冠心病危险因素如低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 危险因子校正后, TG 水平上升与患者死亡率、心肌梗死率及冠状动脉事件复发率增高明显相关, 提示 TG 是冠状动脉疾病的独立危险因素^[2,3]。随着全球高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia, HTG) 人群发生 CVD 的情况日益增多, TG 在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发生发展过程中扮演的重要作用及其机制值得深入研究。本文针对 TG 水平升高与 CVD 确切关系及其致 As 机制的最新进展做一综述, 以期进一步明确 TG 在 As 发生发展过程中的重要作用和意义, 为防治 CVD 提供新的理论依据。

1 甘油三酯水平升高对 As 和 CVD 的影响

TG 升高与 As 的发生发展密切相关。Zhang 等^[4]敲除小鼠脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 后, 发现小鼠血浆 TG 明显增高, 主动脉根部出现富含泡沫细胞的 As 斑块, 提示 TG 升高可以促进 As 的发生发展。GPIHBP1 是一种帮助 LPL 定位于内皮细胞的锚定蛋白, 敲除小鼠 GPIHBP1 后阻碍 LPL 对 TRL 的水解作用, 使血浆中 TG 明显升高, 促进小鼠主动脉根部和冠状动脉损伤, 加速 As 形成^[5,6]。我们的研究结果显示, 激活小香猪 LPL 的表达, 可降低 TG 水平, 减少主动脉处 As 斑块面积, 进而抑制 As 病变进程^[7,8]。另有研究显示, 在 LDLR^{-/-} 鼠和 ApoE^{-/-} 鼠的血浆、脂肪组织、心脏及肌肉组织中高表达 LPL, 血浆 TG 水平显著降低, As 损伤面积显著减少, 与我们的研究显示一致, 提示 TG 水平对 As 的发展有重要作用^[5,9]。

As 是 CVD 发生发展的病理学基础, 明确 TG 水平升高与 CVD 发病风险之间的关系对于防治 CVD 具有重要意义。研究显示 TG 水平升高可引起低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 增高和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 减少, 这一脂质三联征称为致 As 脂蛋白谱 (atherogenic lipoprotein profile, ALP), 是 CVD 新的脂质危险因素, 充分肯定了 TG 水平与 CVD 之间的关联。Hopkins 等^[10]对 1170 例冠心病早期患者和 1759 例健康对照者进行血脂检测分析, 发现人群中冠心病发病风险与 VLDL-TG 水平之间存在独立的正相关关系。Atar 等^[11]对 80 例 CVD 患者进行前瞻性队列研究, 结果发现 CVD 患者餐后 TG 水平较对照组显著升高。冠心病患者和存有冠心病高危因素的个体都出现不同程度的餐后 TG 清除能力下降以及血浆 TG 水平升高^[12]。Zhang 等^[13]对

入选 1949 例 As 中老年患者作为研究对象, 结果发现 5 年后患者颈动脉新生斑块检出率随着自身 TG 水平升高而明显上升, 提示 TG 是影响 As 斑块发生发展的重要因素。一项多重回归分析显示 TG 由于可以独立预测 HDLC、CETP 活性和氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL) 水平, 在合并胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的 HTG 患者中, 高水平 TG 是导致 As 的决定性因素^[14]。另一项为期 12 年的随访调查显示, TG ≥ 138 mg/dL 的 CVD 患者死亡率显著上升, 生存率较低^[15]。Sarwar 等^[3]发表了对全球 101 项关于 TG 与 CVD 的流行病学调查进行协同分析的结果, 用 TG 调控基因 ApoAV 代替 TG 水平, 通过孟德尔随机化方法研究 ApoAV - 1131T > C 多态性与 TG 浓度、CVD 的关联, 模拟了 TG 与冠心病的因果联系, 显示 ApoAV - 1131T > C 多态性与 TG 水平、CVD 发病风险显著相关, 提示 TG 水平升高与 CVD 之间的直接关联性。以上研究证据均表明, TG 水平与 CVD 之间存在密切关联, 即 TG 水平升高可增加 CVD 发病风险。

此外, 许多临床治疗试验表明, 利用降脂药单一降低 LDL、升高 HDL 预防 CVD 的方案患者仍然存在 60% ~ 70% 的 CVD 残留风险, 而同时联合靶向降低某些促 As 性脂蛋白颗粒如 TRL 水平可以大大降低肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病等 CVD 易患人群的 CVD 发病风险。对 CVD 患者进行降 TG 治疗, 若将 TG 水平降至 150 mg/dL 以下, 则冠状动脉事件复发率明显下降^[2]。一项 Meta 分析显示贝特类降脂药物可通过降低 TG 水平从而降低心血管事件的发生风险^[16]。Chapman 等^[17]认为烟酸联合贝特类药物可通过降低致 As 颗粒 TRL 的水平降低 CVD 的发病风险。他汀类药物过去是降低 LDL 的一类主要降脂药, 有研究发现他汀类联合贝特类、烟酸等药物可降低糖尿病患者高 TG 水平, 从而降低糖尿病患者 CVD 的发病风险^[18]。由此可见, TG 水平升高对于 As 和 CVD 的发生发展起到重要作用。

2 甘油三酯水平升高致 As 机制

2.1 促使血管内皮功能失调

血管内皮功能失调是 As 病理过程中的重要始动因素。VLDL 和 CM 对血管内皮细胞具有直接细胞毒作用, 可引起内皮细胞通透性增加, 通过内皮屏障进入动脉壁内沉积。Chen 等^[19]在代谢综合征患者中发现增加 VLDL 所带负电荷可诱导内皮细胞中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 表达上调, 促进内皮细胞凋亡, 提示富含负电荷的 VLDL 对血

管内皮有损伤作用。从 HTG 患者血分离出的 VLDL 能够增加体外培养的血管内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的转录和表达,提示 VLDL 可降低血管内皮纤溶活性,增加 As 的形成风险^[20]。另有研究表明,TRL 残粒可增加血管内皮黏附分子表达,降低动脉血管舒张功能,引起血管内皮功能失调^[21]。TRL 残粒还通过抑制端粒酶活性、加强血管内皮氧化应激反应,加速内皮祖细胞衰老,影响内皮祖细胞对血管损伤的修复功能^[22,23]。由此可见,TRL 及其残粒可通过促进血管内皮损伤、抑制内皮修复、抑制内皮舒张,引发内皮功能失调加速 As 形成。

2.2 促进泡沫细胞形成

体外实验证实,VLDL 与巨噬细胞共孵后可使细胞内 TG 及胆固醇酯聚集,促进泡沫细胞形成^[24]。VLDL 可被血管内皮细胞、平滑肌细胞氧化成氧化型 VLDL,通过损伤血管内皮、募集单核细胞,促进泡沫细胞形成。以兔、鼠为实验模型的研究发现,高水平 CM 残粒及 VLDL 残粒透入血管内膜,滞留于血管内皮下层组织基质,被巨噬细胞摄取后形成泡沫细胞,促进 As 的发生发展^[6]。VLDL 在巨噬细胞表面 LPL 水解作用下,其内部的 TG 水解为游离脂肪酸,并由细胞摄取重新酯化成富含胆固醇酯的 TRL 残粒。LPL 水解 VLDL 可激活过氧化物增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR),后者在动脉斑块脂质蓄积和炎症反应中起重要作用^[25]。Lu 等用 VLDL 诱导 THP-1 细胞形成泡沫细胞,对泡沫细胞进行蛋白质组学分析,结果显示相对于 ox-LDL 诱导泡沫细胞形成的作用,该泡沫细胞含有较多以 TG 为主的脂滴,在此过程中有 14 种蛋白表达发生明显变化,其中包括促进脂滴形成的脂肪分化相关蛋白 (adipose differentiation-related protein, ADRP)、氧化应激相关的泛醌细胞色素 C 还原酶核心蛋白 1 (ubiquinol-cytochrome C reductase core protein 1, UQCRC1) 和巨噬细胞分化相关的 S100 钙结合蛋白 A11 (S100 calcium binding protein A11, S100A11) 等蛋白表达明显上调,另有 6 种蛋白表达下调,提示 VLDL 诱导巨噬细胞形成泡沫细胞的过程中,不同蛋白在此过程中起到了重要作用,具体机制有待进一步探讨^[26]。

2.3 诱发炎症反应

炎症在 As 发生发展中起重要作用,从脂质条纹到纤维斑块、粥样斑块,始终都有大量炎症细胞和炎症介质参与。最近多项研究发现,大量 VLDL 可诱导巨噬细胞和血管内皮细胞炎症反应。用 VLDL 孵育

人 THP-1 源性巨噬细胞,巨噬细胞中多种炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 表达明显上调^[27]。Bojic 等^[24]将 THP-1 源性巨噬细胞与 VLDL 共孵,细胞内出现 TG 水平增高,激活蛋白 1 相关的细胞因子 IL- 1β 、巨噬细胞炎症蛋白 1α (macrophage inflammatory protein- 1α , MIP- 1α) 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达上调,这种变化与 VLDL 显著增加细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2) 和 p38 表达及降低 AKT 及其下游效应分子叉头蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 磷酸化相关。从人餐后血清分离 TRL 颗粒后与人主动脉内皮细胞共孵育,在低剂量 TNF- α 刺激下,细胞膜表面炎症因子血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、ICAM-1 和 E-选择素表达上调^[28]。研究进一步表明,CM 残粒可直接激活单核细胞,并通过降低 MCP-1 表达来增加单核细胞迁移^[29]。以上研究均说明,TRL 可通过募集单核细胞、激活炎症反应、增加炎症因子表达促进 As 发生发展。

3 问题与展望

由于饮食和环境等方面的差异,我国人群中 HTG 较单纯的高胆固醇血症更为常见。越来越多的临床试验和流行病学研究显示,TG 水平升高与 As 关系密切,在 CVD 的风险评估中具有极其重要的价值。因此,研究 TG 水平升高引发的脂质代谢紊乱和 As 对我国公民的健康尤为重要。TG 水平升高主要由 TRL 代谢包括 TRL 的合成、水解及残粒清除等几个关键环节异常引起。升高的 TG 通过促进血管内皮功能失调、促进泡沫细胞形成及诱发炎症反应等机制参与 As 发生发展的过程。然而,TG 水平升高致 As 机制至今并未完全阐明;TG 水平升高与 CVD 发生发展的内在联系还有待进一步深入研究;降低 TG 水平防治 CVD 的临床试验还不够充足;寻求降低 TG 的高效药物面临更大的挑战!我们课题组与日本德岛大冢制药厂共同研制开发了 LPL 激动剂 NO-1886,并对 NO-1886 的作用效果及机制进行了长期研究,结果发现 NO-1886 可以显著增加动物脂肪组织、心肌、骨骼肌、肾脏中 LPL 表达及血浆 LPL 活性,从而通过加强 LPL 对 TG 的水解作用降低血浆 TG 水平^[30,31]。总而言之,正确认识 TG 升高是 CVD 发病的重要危险因素,进一步深入研究 TG 升高在 As 发生发展中的机制,对控制心血

管疾病危险因素、降低 CVD 发病率意义重大。

【参考文献】

- [1] Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, et al. Pathophysiology of hypertriglyceridemia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821 (5): 826-832.
- [2] 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.
- [3] Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9726): 1 634-639.
- [4] Zhang X, Qi R, Xian X, et al. Spontaneous atherosclerosis in aged lipoprotein lipase-deficient mice with severe hypertriglyceridemia on a normal chow diet[J]. *Circ Res*, 2008, 102 (2): 250-256.
- [5] Malygina N, Kostomarova I, Vodolagina N, et al. The genes of atherosclerosis and cardiovascular diseases[J]. *Klin Med (Mosk)*, 2011, 89 (3): 14-18.
- [6] 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.
- [7] Zhang C, Yin W, Liao D, et al. NO-1886 upregulates ATP binding cassette transporter A1 and inhibits diet-induced atherosclerosis in Chinese Bama minipigs[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47 (9): 2 055-063.
- [8] 蔡曼波, 李建军, 胡丽, 等. NO-1886 对高脂/高糖/高胆固醇饲养的小型猪组织中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 蛋白表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (9): 741-746.
- [9] Olivecrona G, Olivecrona T. Triglyceride lipases and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21 (5): 409-415.
- [10] 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.
- [11] Atar IA, Atar I, Aydinalp A, et al. Is there any relationship between coronary artery disease and postprandial triglyceride levels [J]? *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11 (3): 201-206.
- [12] Adiels M, Matikainen N, Westerbacka J, et al. Postprandial accumulation of chylomicrons and chylomicron remnants is determined by the clearance capacity[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (1): 222-228.
- [13] Zhang XT, Zhao D, Liu J, et al. Association between both triglyceride level, newly identified carotid plaque and middle-aged and elderly population, Beijing[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2012, 33 (5): 455-459.
- [14] Gomez Rosso L, Merono T, Giunta G, et al. Atherogenic alterations in hypertriglyceridemic patients would not depend on insulin resistance[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413 (5-6): 620-624.
- [15] Akimova EV, Gakova EI, Pushkarev GS, et al. Risk of cardiovascular death in relation to blood lipid composition in male inhabitants of Tyumen: results of a 12-year prospective study[J]. *Ter Arkh*, 2012, 84 (9): 41-46.
- [16] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9729): 1 875-884.
- [17] Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126 (3): 314-345.
- [18] Standl E. Statins and beyond: Concurrent strategies for prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10 (2): 99-114.
- [19] Chen CH, Lu J, Chen SH, et al. Effects of electronegative VLDL on endothelium damage in metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (3): 648-653.
- [20] Zhao R, Ma X, Shen GX. Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells induced by oxidized very low density lipoproteins[J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 317 (1-2): 197-204.
- [21] Kawakami A, Osaka M, Tani M, et al. Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction[J]. *Circulation*, 2008, 118 (7): 731-742.
- [22] 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.
- [23] Yang DG, Liu L, Zhou SH, et al. Remnant-like lipoproteins may accelerate endothelial progenitor cells senescence through inhibiting telomerase activity via the reactive oxygen species-dependent pathway[J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27 (5): 628-634.
- [24] Bojic LA, Sawyez CG, Telford DE, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ inhibits human macrophage foam cell formation and the inflammatory response induced by very low-density lipoprotein[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (12): 2 919-928.
- [25] 欧阳新平, 周寿红, 田绍文, 等. 槟榔碱对泡沫细胞胆固醇流出和 ABCA1 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (4): 289-294.
- [26] Lu Y, Guo J, Di Y, et al. Proteomic analysis of the triglyceride-rich lipoprotein-laden foam cells[J]. *Mol Cells*, 2009, 28 (3): 175-181.
- [27] Jinno Y, Nakakuki M, Kawano H, et al. Eicosapentaenoic acid administration attenuates the pro-inflammatory properties of VLDL by decreasing its susceptibility to lipoprotein lipase in macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219 (2): 566-572.
- [28] Wang YI, Schulze J, Raymond N, et al. Endothelial inflammation correlates with subject triglycerides and waist size after a high-fat meal [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300 (3): H 784-791.
- [29] Bentley C, Hathaway N, Widdows J, et al. Influence of chylomicron remnants on human monocyte activation in vitro [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21 (11): 871-878.
- [30] Ma X, Hu YW, Mo ZC, et al. NO-1886 up-regulates Niemann-Pick C1 protein (NPC1) expression through liver X receptor alpha signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23 (3): 199-206.
- [31] Wang ZB, Zeng HC, Wei HS, et al. NO-1886 ameliorates glyco-gen metabolism in insulin-resistant HepG2 cells by GSK-3 β signalling[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64 (2): 293-301.

(此文编辑 文玉珊)