

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-05-0490-05

从胆固醇代谢标志物视角分析高脂血症患者血脂异常的影响因素

李志昭^{1,3}, 陈盼盼², 王启辉⁴, 刘洋⁴, 余振球¹, 王绿娅¹

(1.首都医科大学附属北京安贞医院 北京市心肺血管疾病研究所, 北京市 100029; 2.南华大学, 湖南省衡阳市 421001; 3.北京昌平区医院, 北京市 102200; 4.北京市理化分析测试中心, 北京市 100089)

[关键词] 胆固醇; 代谢标志物; 高脂血症

[摘要] **目的** 分析胆固醇吸收与合成标志物及其它相关指标对高脂血症患者血脂成份的影响,探讨高脂血症患者胆固醇代谢特点。**方法** 选取高脂血症患者($n=53$)和健康对照者($n=50$),常规检测肝肾功能及血脂水平,应用气相色谱法检测胆固醇吸收与合成标志物水平。**结果** 高脂血症组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)显著高于健康对照组($P<0.05$);高脂血症组角鲨烯、7-烯胆固醇的合成率均高于健康对照组($P<0.05$),而胆固醇吸收率低于健康对照组($P<0.05$)。多元线性逐步回归分析显示,高脂血症组影响 TC 的独立影响因素为 LDL-C 和菜油固醇,影响 TG 的独立影响因素为脱氢胆固醇和 LDL-C,影响健康对照组 TC 和 TG 的独立影响因素均为 LDL-C 和 7-烯胆固醇。**结论** 高脂血症患者胆固醇代谢标志物特点是角鲨烯、7-烯胆固醇合成率显著增高,植物固醇中胆固醇吸收率显著降低;高脂血症组影响 TC 和 TG 的独立影响因素除 LDL-C 外,还与胆固醇合成标志物(脱氢胆固醇)、胆固醇吸收标志物(菜油固醇)有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of Influencing Factors of Dyslipidemia in Hyperlipidemia Patients From the Perspective of Cholesterol Metabolism Markers

LI Zhi-Zhao^{1,3}, CHEN Pan-Pan², WANG Qi-Hui⁴, LIU Yang⁴, YU Zhen-Qiu¹, and WANG Lv-Ya¹

(1. Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University & Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China; 2. University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Cardiology, Beijing Changping District Hospital, Beijing 102200; 4. Beijing Center for Physical and Chemical Analysis, Beijing 100089, China)

[KEY WORDS] Cholesterol; Cholesterol Metabolism Markers; Hyperlipidemia

[ABSTRACT] **Aim** By testing cholesterol absorption and synthesis markers of hyperlipidemia patients reveals cholesterol metabolism traits and correlation between the blood lipids and other risk factors. **Methods** 53 hyperlipidemia patients and 50 healthy persons were enlisted to detect liver and kidney function, serum total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), fasting plasma glucose (FPG) and other indicators, and serum markers of cholesterol synthesis and absorption were determined by gas chromatogram. **Results** Squalene, lathosterol synthesis rate in patients with hyperlipidemia were higher than those in healthy control group ($P<0.05$). Stigmasterol absorption markers were higher than those in healthy control group ($P<0.05$). Multiple linear stepwise regression analysis showed the independent influencing factors of TG were LDL-C and campesterol, the independent influencing factors of TC were LDL-C and desmosterol, independent factors of TC and TG in health control group were LDL-C and lathosterol. **Conclusions** Cholesterol metabolism markers in patients with hyperlipidemia were significantly higher than those in healthy control group in squalene, lathosterol, and the decreased rate of stigmasterol cholesterol absorption that results in increasing absorption of cholesterol was lower than healthy control group. The independent risk factors affecting TC and TG of hyperlipidemia group were cholesterol synthesis (dehydrogenation cholesterol) and cholesterol absorption markers (campesterol) except LDL-C.

[收稿日期] 2015-10-12

[修回日期] 2016-02-18

[基金项目] 北京市中医管理局重点学科建设项目

[作者简介] 李志昭, 硕士, 医师, 主要研究方向为血脂异常与冠心病防治, E-mail 为 zhizhaoli@126.com。陈盼盼, 硕士, 主要研究方向为血脂异常与冠心病防治, E-mail 为 13021110539@163.com。通讯作者王绿娅, 研究员, 主要研究方向为动脉粥样硬化和家族性血脂异常, E-mail 为 wangluya@126.com。

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要危险因素。体内胆固醇来源于吸收与合成两个途径,检测胆固醇吸收与合成效率对于了解胆固醇代谢个体差异、指导临床用药至关重要^[1]。目前国内有关血脂异常患者胆固醇吸收、合成标志物水平的报道极少,本研究对 53 例血脂异常患者采用气相色谱法测定胆固醇吸收与合成标志物,旨在了解并分析血脂异常患者胆固醇的代谢特点,并与其它相关危险因素分析与血脂成分的相关性,为高脂血症患者的个体化治疗提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

高脂血症患者 53 例,男 20 例,女 33 例,均选自首都医科大学附属北京安贞医院门诊,年龄 50.3±5.9 岁,总胆固醇(total cholesterol,TC)>5.7 mmol/L 和(或)甘油三酯(triglyceride,TG)>1.7 mmol/L,排除影响血脂代谢的肝肾及内分泌代谢疾病。健康对照组为体检合格且血脂正常的健康人,共 50 例,男 13 例,女 37 例,年龄 49.6±7.2 岁,体检排除了其他疾病,且肝肾功能正常。

1.2 生物化学指标测定

空腹 12 h,清晨采集静脉血 4 mL,4000 r/min 离心 10 min 后取上层血浆,-80℃ 保存。常规检测 TC、TG、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)、空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)。

1.3 胆固醇吸收与合成标志物检测

采用我们前期建立的气相色谱法^[2],检测胆固醇合成标志物(角鲨烯、7-烯胆烷醇和脱氢胆固醇)与吸收标志物(菜油固醇、豆固醇、谷固醇)。为消除胆固醇不断转化带来的影响,以植物固醇/胆固醇来代表吸收率,以胆固醇合成前体物质浓度/胆固醇来代表合成率,单位:μmol/mmol。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,基线资料和胆固醇代谢标志物比较采用独立样本 *t* 检验,相关性分析符合正态分布者采用 Pearson 相关分析,不完全符合正态分布者采用 Spearman 相关分析;采用多元线性逐步回归分析筛选影响 TC、TG 的独立影响因子,两组之间的差异比较采用独立样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床基线资料比较

两组年龄、身高、体重、体质指数(body mass index,BMI)、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)均无统计学差异(*P*>0.05),而高脂血症组 LDLC、TG、TC、FPG 显著高于健康对照组,HDLC 显著低于健康对照组(*P*<0.05;表 1)。

表 1. 血脂异常患者、健康人基线资料比较
Table 1. Comparison of general data between the two groups

项目	健康对照组 (<i>n</i> = 50)	高脂血症组 (<i>n</i> = 53)	<i>P</i> 值
男/女(例)	13/37	20/33	0.004
年龄(岁)	49.6±7.2	50.3±5.9	0.198
身高(m)	1.63±0.07	1.66±0.08	0.838
体重(kg)	66.55±12.54	70.96±14.40	0.275
BMI(kg/m ²)	24.93±3.99	25.62±5.01	0.937
SBP(mmHg)	116.60±14.08	121.01±14.55	0.585
DBP(mmHg)	77.16±9.82	79.88±10.37	0.585
HDLC(mmol/L)	1.53±0.73	1.45±0.32	0.026
LDLC(mmol/L)	2.89±0.48	3.72±0.62	0.032
TG(mmol/L)	1.13±0.37	2.70±1.79	0.00
TC(mmol/L)	4.57±0.58	5.72±0.72	0.05
FPG(mmol/L)	5.02±0.077	5.93±1.74	0.026

2.2 血清中胆固醇吸收率、合成率比较

高脂血症组胆固醇合成标志物中除脱氢胆固醇外,角鲨烯、7-烯胆烷醇的合成率均高于健康对照组(*P*<0.05),而胆固醇吸收标志物中只有豆固醇吸收率显著低于健康对照组(*P*<0.05),余代谢产物(7-烯胆固醇、菜油固醇、谷固醇)在两组之间均无统计学差异(表 2)。

表 2. 高脂血症组与健康对照组胆固醇吸收率、合成率比较
Table 2. Comparison of cholesterol absorption and synthesis between dyslipidemia patients and healthy persons

代谢标志物 (μmol/mmol)	健康对照组 (<i>n</i> = 50)	高脂血症组 (<i>n</i> = 53)	<i>P</i> 值
角鲨烯	1.560±0.600	2.110±0.544	0.021
脱氢胆固醇	0.167±0.051	0.169±0.044	0.461
7-烯胆烷醇	1.560±0.601	1.835±0.772	0.039
豆固醇	0.364±0.114	0.284±0.069	0.011
谷固醇	2.064±0.717	2.028±0.910	0.632
菜油固醇	1.597±0.794	1.404±0.849	0.847

2.3 高脂血症组 TC 与 6 种胆固醇代谢标志物及 BMI、FPG、LDLC 的相关性分析

TC 与 LDLC、菜油固醇、谷固醇正相关,与豆固醇、角鲨烯、脱氢胆固醇、7-烯胆烷醇、FPG 负相关,相关分析显示影响 TC 变化最明显的前四位为 LDLC>豆固醇>7-烯胆烷醇>菜油固醇;逐步回归分析显示,LDLC、菜油固醇是 TC 的独立影响因素,多元线性回归方程为 $TC = 1.808 + 0.997 \times LDLC + 0.145 \times (\text{菜油固醇}/\text{胆固醇})$,决定系数 $R^2 = 0.837$,逐步拟合的多元线性回归的自变量能解释因变量(TC)的百分比为 83.7%,经 F 检验 ($F = 134.361, P = 0.00$),拟合的回归方程有意义(表 3 和 4)。

表 3. 高脂血症组 TC 与有关指标的相关性分析
Table 3. Correlation analysis between TC and observation indexes

指标	r 值	P 值
角鲨烯	-0.402	0.003
脱氢胆固醇	-0.462	0.000
7-烯胆烷醇	-0.448	0.001
菜油固醇	0.446	0.001
豆固醇	-0.508	0.000
谷固醇	0.387	0.004
体质指数	-0.175	0.210
FPG	-0.272	0.049
LDLC	0.903	0.000

表 4. 以高脂血症组 TC 为因变量的多元线性逐步回归分析
Table 4. Multiple linear regression and multiple stepwise regression with TC of hyperlipidemia group as the dependent variable

模型	非标准化系数			95%可信区间		P 值
	B	标准误	t	下限	上限	
1 常量	1.805	0.263	6.856	1.276	2.333	0.000
LDLC	1.052	0.070	15.046	0.912	1.192	0.000
2 常量	1.808	0.246	7.360	1.314	2.301	0.000
LDLC	0.997	0.068	14.682	0.860	1.133	0.000
菜油固醇	0.145	0.049	2.933	0.046	0.244	0.005

2.4 高脂血症组 TG 与 6 种胆固醇代谢标志物及 BMI、FPG、LDLC 的相关性分析

TG 与角鲨烯、脱氢胆固醇、7-烯胆烷醇、豆固醇、FPG、BMI 正相关,与 LDLC、菜油固醇、谷固醇负相关,相关分析显示影响高脂血症患者 TG 的前四

位相关指标依次为脱氢胆固醇>LDLC>FPG>7-烯胆烷醇;逐步回归分析显示,TG 的独立影响因素为脱氢胆固醇和 LDLC,TG 的多元线性回归方程为 $TG = 2.858 + 19.818 \times (\text{脱氢胆固醇}/\text{胆固醇}) - 0.944 \times LDLC$,决定系数 $R^2 = 0.462$,逐步拟合的多元线性回归方程的自变量能解释因变量(TG)的百分比为 46.2%。经 F 检验 ($F = 23.315, P = 0.000 < 0.001$),拟合的回归方程有意义(表 5 和 6)。

表 5. 高脂血症组 TG 与有关指标的相关性分析
Table 5. Correlation analysis between TG and observation indexes

指标	r 值	P 值
角鲨烯	0.597	0.000
脱氢胆固醇	0.631	0.000
7-烯胆烷醇	0.467	0.000
菜油固醇	-0.408	0.002
豆固醇	0.225	0.106
谷固醇	-0.355	0.009
BMI	0.106	0.449
FPG	0.490	0.000
LDLC	-0.556	0.000

表 6. 以高脂血症组 TG 为因变量的多元线性逐步回归分析
Table 6. Multiple linear regression and multiple stepwise regression with TG of hyperlipidemia group as the dependent variable

模型	非标准化系数			95%可信区间		P 值
	B	标准误	t	下限	上限	
1 常量	-1.766	0.794	-2.225	-3.360	-0.173	0.031
脱氢胆固醇	26.402	4.540	5.815	17.287	35.517	0.000
2 常量	2.858	1.786	1.600	-0.731	6.446	0.116
脱氢胆固醇	19.818	4.842	4.093	10.093	29.543	0.000
LDLC	-0.944	0.332	-2.847	-1.610	-0.278	0.006

2.5 健康对照组 TC、TG 与相关指标的多元线性逐步回归分析

分别以 6 种胆固醇代谢产物及 LDLC、FPG、BMI 为自变量,健康对照组 TC、TG 为因变量进行多元线性逐步回归分析,结果显示,影响 TG 的独立影响因素为 7-烯胆烷醇和 LDLC,且非标准化系数 7-烯胆烷醇>LDLC,但两者解释因变量(TG)的百分比仅为 25.2%(调整 $R^2 = 0.252$);影响 TC 的独立危险因素为 LDLC、7-烯胆烷醇,且非标准化系数 LDLC>7-烯胆烷醇,两者能解释因变量(TC)的百分比为 75.9%(调整 $R^2 = 0.759$;表 7 和 8)。

表 7. 以健康对照组 TG 为因变量的多元线性逐步回归分析
Table 7. Multiple linear regression and multiple stepwise regression with TG of healthy control group as the dependent variable

模型		非标准化系数		t	P 值
		B	标准误		
1	常量	0.719	0.133	5.415	0.000
	7-烯胆烷醇	0.267	0.080	3.363	0.002
2	常量	0.007	0.317	0.022	0.983
	7-烯胆烷醇	0.287	0.076	3.768	0.000
	LDLC	0.236	0.096	2.452	0.018

表 8. 以健康对照组 TC 为因变量的多元线性逐步回归分析
Table 8. Multiple linear regression and multiple stepwise regression with TC of healthy control group as the dependent variable

模型		非标准化系数		t	P 值
		B	标准误		
1	常量	1.578	0.265	5.959	0.000
	LDLC	1.039	0.090	11.480	0.000
2	常量	1.932	0.281	6.876	0.000
	LDLC	1.015	0.085	11.871	0.000
	7-烯胆烷醇	-0.183	0.068	-2.713	0.009

3 讨 论

血脂代谢异常是心脑血管疾病的高危因素^[3],目前临床上对胆固醇水平的判定多采用传统血脂指标,而这些指标体现的只是胆固醇代谢的最终结果。由于受到遗传和环境因素的影响,机体胆固醇吸收和合成呈现高度个体化,因此传统血脂指标并不能明确反映体内胆固醇的代谢特点。人类血清中的胆固醇除肝脏合成外还来自肠道的吸收,血清中与胆固醇合成的前体物质(脱氢胆固醇、7-烯胆烷醇、角鲨烯)可作为胆固醇合成标志物,由于植物固醇(菜油固醇、豆固醇、谷固醇)吸收率与胆固醇吸收成反比可间接作为胆固醇吸收标志物^[4-7]。Slibernage 等^[8]对 6 项研究共 4362 例受试者进行 Meta 分析发现,心血管疾病患者体内胆固醇吸收明显升高,从而认为高胆固醇吸收与心血管疾病相关。在 4S 研究中,将辛伐他汀治疗 1 年后患者胆甾烷醇/胆固醇比值按照基线水平分为四等分,发现随着该比值的上升,胆固醇合成增加,随之辛伐他汀治疗患者再发冠心病事件的危险增加,而在传统血脂指标中却未发现明显差异^[9]。Kleber 等^[10]观察了胆固醇代谢物与冠状动脉病变严重程度的关

系,结果发现,随着油菜固醇、谷固醇吸收率的降低,冠状动脉病变加重,进而提示,植物固醇吸收低而反馈性增高胆固醇吸收与冠状动脉病变程度密切相关,因此我们可以得出:胆固醇代谢标志物的基线水平不仅反映体内胆固醇的代谢特点,而且是比普通血脂指标更强的冠心病预测因子^[11]。目前,国外已将胆固醇代谢血清标志物用于血脂代谢异常的流行病学研究、临床降脂药物疗效评价及胆固醇代谢的实验室研究,并且取得一定成果。

在正常人体,胆固醇吸收、合成维持着动态平衡,吸收升高,合成降低;吸收降低,则合成升高,共同维持着内环境的稳态。任一环节出现问题后这种动态平衡便被打破^[12],已有实验证实正常人 5 种非胆固醇类固醇总和平均值为 1.18 mg/dL,约为胆固醇总量的 0.82%^[13-14]。本研究中血脂异常患者胆固醇合成标志物除 7-烯胆固醇外均高于健康对照者,而吸收标志物豆固醇、谷固醇、菜油固醇均低于健康对照者,但只有豆固醇有统计学意义,而植物固醇的低吸收会增加肠道所谓坏胆固醇的吸收,由此说明高脂血症患者血清胆固醇水平高于正常人的根本原因是胆固醇的合成与吸收增加,因此研究高脂血症患者胆固醇的生物代谢特点,通过抑制胆固醇合成,降低肠道胆固醇的吸收对于防治动脉粥样硬化、心脑血管疾病来说意义重大^[15]。

本研究中 53 例血脂异常患者中影响 TC、TG 的独立危险因素除 LDLC 外胆固醇代谢标志物影响不容忽视,提示胆固醇的代谢个体化差异显著,与国外有关报道结果一致^[16],其原因可能与环境、遗传及饮食习惯有关。此外,本研究中高脂血症组 FPG 水平比健康对照组高,且高脂血症组 TG 受 FPG 影响仅次于脱氢胆固醇和 LDLC 的影响,这也可能是造成两组研究对象出现胆固醇代谢差异的其中一个原因,但总的来说影响较微弱。Katsura 等^[17]研究表明血脂异常的 2 型糖尿病患者血浆 LDLC 的升高与胆固醇吸收标志物正相关,而与胆固醇合成标志物无关,这可能与糖脂代谢交互影响了胆固醇代谢动态平衡有关。

总之,胆固醇合成与吸收标志物与各种血脂紊乱密切相关,检测胆固醇吸收与合成标志物,对维持胆固醇代谢的内稳态,最终为防治冠心病提供了新的思路和实验室依据。

[参考文献]
[1] 任高, 陆再英. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004; 272.

- [2] Wu WF, Wang QH, Wang LY. Gas chromatography analysis of serum cholesterol synthesis and absorption markers used to predict the efficacy of simvastatin in patients with coronary heart disease[J]. Clin Biochem, 2013, 46 (12): 993-998.
- [3] 蒋萍, 顾斌. NAD(P)H 氧化酶基因多态性与血脂代谢及心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41 (6): 71-74.
- [4] Miettinen TA, Gylling H, Nissinen MJ, et al. The role of serum non-cholesterol sterols as surrogate markers of absolute cholesterol synthesis and absorption[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21 (10): 765-769.
- [5] Pathmaja P, Robert HK, Steven EK, et al. Plasma sterol evidence for decreased absorption and increased synthesis of cholesterol in insulin resistance and obesity[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94 (4): 1182-1188.
- [6] Gylling H, Hallikainen M, Nissinen MJ, et al. Very high plant stanol intake and serum plant stanols and non-cholesterol sterols[J]. Eur J Nutr, 2010, 49 (2): 111-117.
- [7] Rogacev KS, Pinsdorf T, Weingartner O, et al. Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients[J]. Clin Am Soc Nephrol, 2012, 7 (6): 743-748.
- [8] Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and APOB; evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (4): 291-299.
- [9] 白娜, 任杰. 胆固醇吸收合成标志物研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36 (3): 315-319.
- [10] Kleber ME, Renner W, Grammer TB, et al. Association of the single nucleotide polymorphism rs599839 in the vicinity of the sortilin 1 gene with LDL and triglyceride metabolism, coronary heart disease and myocardial infarction. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study[J]. Atherosclerosis, 2010, 209 (2): 492-497.
- [11] 张涛, 米树华. 冠心病患者调脂治疗中胆固醇代谢标志物动态变化的研究[D]. 南华大学, 2010.
- [12] Miettinen TA, Gylling H, Viikari J, et al. Synthesis and absorption of cholesterol in Finnish boys by serum non-cholesterol sterols. The cardiovascular risk in young Finns study[J]. Atherosclerosis, 2008, 200 (1): 177-183.
- [13] 陈文祥, 李培瑛, 王抒, 等. 高效液相色谱法测定血清中的非胆固醇甾醇[J]. 生物化学与生物物理学报, 1994, 26 (1): 37-42.
- [14] 李志昭, 王启辉, 刘洋, 等. 64例血脂正常人胆固醇吸收与合成标志物检测[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21 (2): 159-161.
- [15] 李天平, 轩贵平. 胆固醇代谢调控的研究进展[J]. 临床与药理杂志, 2014, 34(1): 71-75.
- [16] Nissinen MJ, Gylling H, Miettinen TA, et al. Effects of dietary cholesterol and fat on serum non-cholesterol sterols according to different apolipoprotein E subgroups among healthy men[J]. Br J Nutr, 2008, 100: 373-379.
- [17] Katsura T, Katakami N, Irie Y, et al. The usefulness of a cholesterol absorption inhibitor in Japanese type 2 diabetes patients with dyslipidemia[J]. Diabetes Technol Ther, 2015, 17 (6): 427-434.

(此文编辑 文玉珊)