

几种用于评价高脂血症疗效的新型指标

王佳楠¹, 刘悦², 钱盈莹¹, 刘仕利², 张哲¹, 杨关林¹

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁省沈阳市 110032)

[关键词] 高脂血症; 心血管疾病; 致动脉粥样硬化指数; 瘦素

[摘要] 高脂血症是冠心病、脑梗死等慢性心脑血管疾病的重要危险因素。预防和治疗血脂异常已经成为目前冠心病预防的重要方法之一。目前用于评价高脂血症疗效的指标多是总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白, 以及体质量等。致动脉粥样硬化指数、瘦素、脂联素和粪便总胆汁酸是用于评价高脂血症疗效的新型指标, 本文对这四个指标在评价高脂血症治疗疗效方面进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Several new indicators for evaluating the effectiveness of hyperlipidemia treatment

WANG Jianan¹, LIU Yue², QIAN Yingying¹, LIU Shili², ZHANG Zhe¹, YANG Guanlin¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China)

[KEY WORDS] hyperlipidemia; cardiovascular diseases; atherosclerosis index; leptin

[ABSTRACT] Hyperlipidemia is an important risk factor for chronic cardiovascular and cerebrovascular diseases such as coronary heart disease and cerebral infarction, and the prevention and treatment of dyslipidemia has become one of the important methods for the prevention of coronary heart disease. At present, most of the indicators used to evaluate the efficacy of hyperlipidemia are total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein, high density lipoprotein and body weight. Atherosclerosis index, leptin, adiponectin, and total fecal bile acid are four new indicators used to evaluate the efficacy of hyperlipidemia. This paper reviews the four indicators for the evaluation in the treatment of hyperlipidemia.

随着人类生活方式的改变,人们生活工作压力大,长期久坐少动且饮食结构越来越偏于高脂高盐高糖,导致高血脂人群不断增加。根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》数据显示中国成年人高甘油三酯血症发病率为13.1%,高胆固醇血症发病率为4.9%^[1]。据估计,在发达国家和发展中国家,高胆固醇血症的患病率显著升高,特别是在高收入国家,其患病率是低收入国家的2倍。众所周知,高脂血症和心血管疾病的风险增加有关,特别是高胆固醇血症是心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的重要危险因素,而CVD是全世界死亡的主要原因^[2]。因此,血脂异常的预防和治疗是现代CVD治疗的重要手段,做好血脂异常的预防和治疗工作具有重大意义^[3-4]。大量

文献报道目前评价治疗高脂血症有效的指标多为甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)以及体质量等,本文综述了用于评价高脂血症疗效的新型指标,为以后研究高脂血症治疗疗效选用指标时提供思路和依据。

1 致动脉粥样硬化指数

致动脉粥样硬化指数(atherosclerosis index, AI)是由Dobiasova等^[5]在2001年通过大样本数据研究提出的,因其与LDL颗粒大小呈负相关,可以反映血管承受的压力和可扩张性,即动脉粥样硬化程

[收稿日期] 2020-05-22

[修回日期] 2021-04-06

[基金项目] 岐黄学者-国家中医药领军人才支持计划(国中医药人教发[2018]12号);国家自然科学基金资助项目(81703970)

[作者简介] 王佳楠,硕士研究生,研究方向为中西医结合防治心血管疾病,E-mail为250486757@qq.com。通信作者杨关林,教授、主任医师,博士研究生导师,研究方向为中西医结合防治心脑血管疾病,E-mail为yangguanlin945@163.com。通信作者刘悦,博士研究生,主治医师,硕士研究生导师,研究方向为中西医结合防治心脑血管疾病,E-mail为lnzyliuyue@126.com。

度,故将 AI 作为一个衡量动脉粥样硬化程度的可靠指标。血脂异常是指脂蛋白代谢异常,是引起心脑血管疾病的重要危险因素之一,因此 AI 不仅可以反映血脂水平,也可以反应引发 CVD 的危险度。AI 计算公式为 $(TC-HDL)/HDL$,若 $AI < 4$ 则代表正常,若 $AI \geq 4$ 则代表存在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As),且硬化程度与 AI 值成正比(图 1)^[6]。孙琛琛等^[7]通过对 40 例健康人、60 例血脂异常患者的研究发现血脂异常组 AI 明显高于健康组,且 AI 与 TC、TG、LDL 呈正相关,与 HDL 呈负相关,间接表明了动脉粥样硬化的发生与 AI 相关,这一结果也与国外许多研究结果相一致^[8-9]。因此, AI 可以作为评价高脂血症疗效的指标之一。

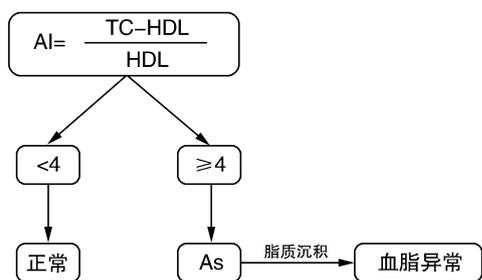


图 1. AI 的应用意义示意图

Figure 1. Schematic diagram of the application significance of AI

2 瘦素

瘦素 (leptin) 是一种由 167 个氨基酸组成的肽,主要由白色脂肪细胞产生和释放^[10],是反映体内脂肪储存的重要指标^[11-12]。瘦素主要参与调节全身能量的稳态和代谢,使体内脂肪的储存保持恒定水平^[13-14]。瘦素通过作用于瘦素受体发挥作用,可诱导内皮功能障碍,刺激全身性炎症,升高氧化应激并诱发血管平滑肌肥大^[15-16],且研究表明瘦素可以参与动脉粥样硬化、血栓形成和血管生成^[17-20]。其机制如下:首先,瘦素可上调诱导型一氧化氮合酶,产生大量一氧化氮,通过诱导氧化应激损害内皮功能^[21];其次,证据表明,由于血小板过度活跃以及凝血与纤维蛋白溶解之间的失衡,导致血栓形成^[21];第三,通过增加细胞因子和生长因子来上调炎症性免疫反应,进一步诱发内皮功能障碍^[22]。另外,也有研究显示瘦素与脂肪代谢之间的联系涉及多种因子,如线粒体解偶联蛋白 3 (uncoupling protein-3, UCP3)、过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR γ) 等^[23-25],其机制可能是通过抑制能量摄取、促进能量消耗以减少体内脂肪的储存^[26]。瘦素促进 As 发生发展机制具体如图 2 所示。

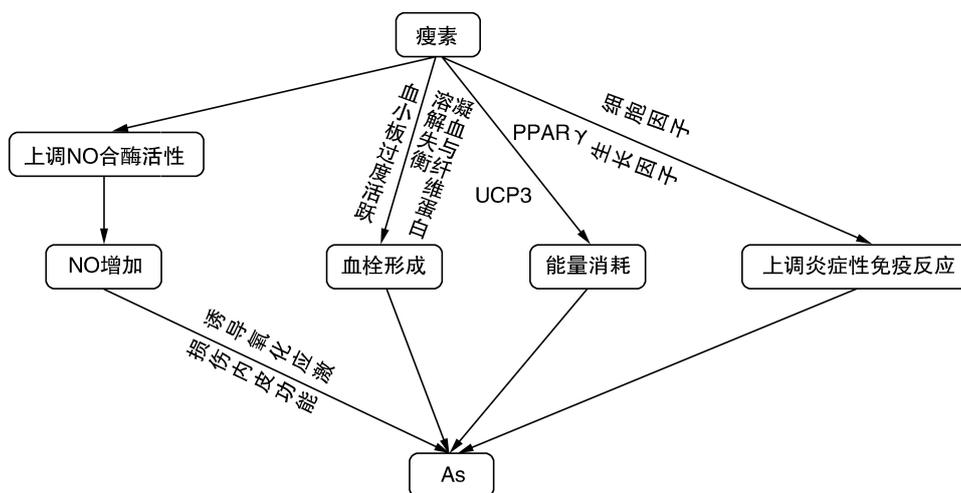


图 2. 瘦素致 As 的机制示意图

Figure 2. Schematic diagram of the mechanism of As induced by leptin

目前有大量实验研究显示高脂血症时瘦素水平升高,通过降脂治疗后瘦素水平降低。吴丽红等^[27]通过对 30 只 SD 大鼠研究结果显示瘦素可促进脂肪在皮下、腹部和肝脏的蓄积,并能上调脂肪代谢相关的 PPAR γ 和固醇调节元件结合蛋白 1

(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) 基因表达水平。周昕等^[28]通过建立 SD 大鼠高脂血症模型研究发现黄连吴茱萸配伍干预后能明显降低高脂模型大鼠血清瘦素含量。这些研究表明,瘦素可以作为评价高脂血症治疗疗效的指标之一。

3 脂联素

脂联素 (adiponectin) 是一类由白色脂肪组织分泌的脂肪因子, 它参与能量代谢并表现出抗炎作用和胰岛素增敏作用^[29-30]。肥胖个体中脂联素水平低, 与胰岛素抵抗、糖尿病和 CVD 均有关^[31-32]。较早有研究发现高 TG 和低 HDLC 水平与血浆脂联素水平低有关^[33], 它在高脂血症的发生发展中伴有重要角色^[34-35]。目前对脂联素的研究主要集中于肥胖、脂代谢异常及糖尿病, 在这些疾病中均可见血清脂联素浓度降低, 可能是通过“胰岛素-脂联素”调节环等自身适应性调节, 使患者保持大致正常的血压、血脂和血糖^[36-37], 因此脂联素具有抗炎、调脂、降糖及胰岛素增敏作用^[38]。

目前, 研究显示高脂血症时脂联素水平降低, 通过降脂治疗后脂联素水平升高。曹辉等^[39]研究发现在高脂血症小鼠模型中, 小檗碱干预后可使脂联素水平升高, 这与 Yoshida 等研究结果一致^[40]。洪军等^[41]研究结果显示泽泻丹明饮可调节血脂、脂联素水平。刘婷等^[42]通过对 100 例冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症患者研究显示调脂汤能够升高脂联素水平, 降低血脂水平, 减少冠心病的发生发展。张国桃等^[43]通过临床研究显示脑心通胶囊能升高冠心病高脂血症患者脂联素水平, 抑制炎症反应。由此可知, 脂联素与高脂血症相关, 且可以作为评价高脂血症疗效的指标之一。

4 粪便总胆汁酸

众所周知, 胆汁酸主要是在肝脏内合成, 其作用主要是调节胆固醇, 因此, 一旦胆汁酸合成减少就会影响血脂水平^[44]。近几年人们对人类肠道菌群在心血管疾病和代谢紊乱中的作用引起了极大关注^[45]。据报道, 动脉粥样硬化患者的肠道菌群发生明显变化, 并与血浆胆固醇密切相关^[46]。胆汁酸参与调节了微生物群的组成, 也调节了胆固醇代谢^[47]。据报道, 肠道中的酶激活可诱导成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF-15) 的表达, 从而进一步抑制肝脏中胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 的表达, 这是影响胆汁酸池大小的重要肝酶^[48]。这些表明胆汁酸通过干预肠道菌群在 As 发生发展中起着至关重要的作用。

国内外有研究显示在高脂血症的治疗过程中胆汁酸可以作为疗效评价指标之一。Bao 等^[49]通

过饲养大鼠, 并通过胡椒碱喂养后, 发现胡椒碱可提高 HDLC 水平并降低胆固醇水平, 进而起到调脂的作用。Hoang 等^[50]研究发现硫酸多糖可通过使低密度脂蛋白受体表达增强、抑制胆汁酸吸收来降低胆固醇水平, 从而达到调脂的功效。邹莉芳^[51]发现桑叶水提物可通过促进胆汁酸排泄和降低肝脏酶的活性来降低胆固醇水平。蒋锐等^[52]研究发现参七合剂可以通过增加粪便中胆汁酸的排泄量进而对血脂水平起到控制作用。因此, 粪便总胆汁酸可以作为评价高脂血症疗效的指标之一。

5 小结

血脂异常是 As 的危险因素之一, As 导致的血管疾病, 对人类的身心健康和生活质量带来了严重的威胁和挑战。本文阐述的 4 个评价治疗高脂血症疗效的新型指标, 其具体机制还有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (10): 937-953.
- [2] 张月, 徐瑞霞, 张彦, 等. 血脂康对高脂血症患者低密度脂蛋白颗粒和氧化型低密度脂蛋白的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28 (3): 229-232.
- [3] 王晓君. 中国 40 岁及以上人群颈动脉粥样硬化流行病学特征及其与心血管疾病关系研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [4] 毛莲, 黄伶俐, 潘露, 等. 2009 至 2019 年中国人群血脂研究热点分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28 (7): 616-622.
- [5] DOBIÁSOVÁ M, FROHLICH J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index; correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER (HDL)) [J]. Clin Biochem, 2001, 34 (7): 583-588.
- [6] DOBIÁSOVÁ M. Atherogenic index of plasma [log (triglycerides/HDL-cholesterol)]; theoretical and practical implications [J]. Clin Chem, 2004, 50 (7): 1113-1115.
- [7] 孙琛琛, 杨惠民, 朱陵群, 等. 血脂异常 (痰浊阻遏证) 与致动脉粥样硬化指数、血小板参数的相关性研究 [J]. 中医药导报, 2017, 23 (16): 22-25.
- [8] NAGASHREE S, ARCHANA K K, SRINIVAS P, et al. Anti-hypercholesterolemic influence of the spice cardamom (Elettaria cardamomum) in experimental rats [J]. J Sci Food Agric, 2017, 97 (10): 3204-3210.
- [9] CHEONG A M, JESSICA K J, PATRICK N O, et al. Hypocholesterolemic effects of kenaf seed oil, macroemulsion, and nanoemulsion in high-cholesterol diet induced rats [J]. J Food Sci, 2018, 83 (3): 854-863.
- [10] 胡冰林. 电针对胰岛素抵抗肥胖大鼠白色脂肪组织 ApN/Leptin/Resistin 表达的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [11] LEE S, KWEON O K, KIM W H. Associations between serum leptin levels, hyperlipidemia, and cholelithiasis in dogs [J]. PLoS One, 2017, 12 (10): e0187315.

- [12] ROSENBAUM M, LEIBEL R L. 20 years of leptin; role of leptin in energy homeostasis in humans [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(1): T83-T96.
- [13] ZHANG R, JIAO J, ZHANG W, et al. Effects of cereal fiber on leptin resistance and sensitivity in C57BL/6J mice fed a high-fat/cholesterol diet [J]. *Food Nutr Res*, 2016, 60(1): 31690.
- [14] 金颖. 基于脂肪能量代谢探讨背俞穴埋线对 OVX 大鼠肥胖的作用机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [15] WANG H, LUO W, EITZMAN D T. Leptin in thrombosis and atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(4): 641-645.
- [16] 熊文昊. 血管周围脂肪功能改变及其在动脉粥样硬化中的作用 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [17] 宋巍. 同型半胱氨酸和硫化氢与静脉血栓形成的相关性及其机制的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [18] SABBATINI A R, FARIA A P, BARBARO N R, et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(6): 388-392.
- [19] 柴三葆, 辛思旭, 袁宁, 等. 瘦素与 2 型糖尿病患者合并下肢动脉粥样硬化的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 658-661.
- [20] 李静媛. HuR 在动脉粥样硬化和肥胖中的作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [21] KOH K K, PARK S M, QUON M J. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions [J]. *Circulation*, 2008, 117(25): 3238-3249.
- [22] 潘浩. 胡椒碱通过调控 mTORC1 信号增强巨噬细胞固有免疫功能的机制研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2017.
- [23] WANG C, GONG J, WU H. Development of gene polymorphisms in mediators of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(2): 95-104.
- [24] ZHANG Y, DALLNER O S, NAKADAI T, et al. A noncanonical PPAR γ /RXR α -binding sequence regulates leptin expression in response to changes in adipose tissue mass [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(26): E6039-E6047.
- [25] RUIZ R, JIDEONWO V, AHN M, et al. Sterol regulatory element-binding protein-1 (SRBP-1) is required to regulate glycogen synthesis and gluconeogenic gene expression in mouse liver [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 5510-5517.
- [26] 周继红. EGCG 对高脂饮食诱导肥胖小鼠棕色脂肪活性及下丘脑炎症通路的调控作用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [27] 吴丽红, 李洪涛, 管红兵, 等. 免疫瘦素促进大鼠脂肪沉积和 PPAR γ /SREBP-1 基因表达 [J]. *实验动物与比较医学*, 2019, 39(4): 287-293.
- [28] 周昕, 王静, 林晶晶, 等. 黄连吴茱萸组分配伍对高脂血症大鼠 JAK2/STAT3 通路的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(8): 1793-1796.
- [29] 隋森. 葛根芩连汤通过 miR-146b/SIRT1 改善肝脏胰岛素抵抗的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [30] 贾爱梅, 陈开, 宋永砚. 脂联素基因多态性与冠心病研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(7): 627-633.
- [31] 刘美娟. 新型脂肪细胞因子锌-- α 2--糖蛋白与肥胖关系的研究 [D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2019.
- [32] 杨曼. 脂联素及其基因多态性与不同代谢类型肥胖的相关性研究 [D]. 南京: 东南大学, 2019.
- [33] 李湘. 冠心病人群代谢综合征伴情况调查及其对预后影响与脂联素基因单核苷酸多态性相关研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2007.
- [34] 郝艳霞. 糖耐量减低合并高脂血症患者血清脂联素水平及二甲双胍干预的效果分析 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2019.
- [35] FUELOEP P, SERES I, LORINCZ H, et al. Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(7): 1313-1320.
- [36] 兰彩莲, 萨喆燕, 董亚琴, 等. 电针对高脂血症新西兰兔脂肪组织脂联素 mRNA 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(20): 4958-4960.
- [37] 孙立峰. 脂代谢相关分子 Col6a5 和 Gpr1 在高雄激素化小鼠中的作用及其机理 [D]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院深圳先进技术研究院), 2019.
- [38] VIONNET N, HANI E H, DUPONT S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qtter and Independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24 [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(6): 1470-1480.
- [39] 曹辉, 裴蓓, 徐文, 等. 小檗碱对高脂血症鼠脂联素的调控作用及其对血脂指标和斑块形成的影响 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(5): 561-564.
- [40] YOSHIDA S, FUSTER J J, WALSH K. Adiponectin attenuates abdominal aortic aneurysm formation in hyperlipidemic mice [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 339-346.
- [41] 洪军, 赵明芬, 汪建萍, 等. 泽泻丹明饮对高脂血症大鼠血脂、脂联素水平的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(24): 300-303.
- [42] 刘婷, 张士荣, 李培培. 调脂汤治疗冠心病稳定型心绞痛合并高脂血症临床研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(1): 35-39.
- [43] 张国桃, 张慧, 杨光. 脑心通胶囊对冠心病高脂血症患者脂联素及血管内皮功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(22): 295-298.
- [44] 潘文干. 生物化学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 274-278.
- [45] TANG W H, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease [J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1183-1196.
- [46] 关乐. 益脉颗粒抗动脉粥样硬化的疗效机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [47] 夏雪娟. 青稞全谷物对高脂膳食大鼠胆固醇肝肠代谢的影响机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2018.
- [48] JIA W, XIE G, JIA W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [49] BAO L, BAI S, BORIJIHAN G. Hypolipidemic effects of a new piperine derivative GB-N from Piper longum in high-fat diet-fed rats [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(8): 962-967.
- [50] HOANG M H, JY K, LEE J H, et al. Antioxidative, hypolipidemic, and anti-inflammatory activities of sulfated polysaccharides from *Monostromanidium* [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2015, 24(1): 199-205.
- [51] 邹莉芳. 桑叶水提物对小鼠胆固醇代谢的影响与机理研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [52] 蒋锐, 姜海斌, 刘柏炎, 等. 参七合剂对高脂血症大鼠 sLOX-1, SOD, NO 和胆汁酸代谢的影响 [J]. *中成药*, 2016, 38(6): 1376-1379.