

述评

血脂异常与动脉粥样硬化关系的现代观念

李建军

关键词 血脂异常; 动脉粥样硬化; “融合”理论; 残粒胆固醇

动脉粥样硬化及随之引起的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是影响人类健康及导致人口死亡的首要病因。血脂异常特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高被视为ASCVD的致病性危险因素。近几十年来,人类对血脂异常与动脉粥样硬化发生与发展的关系及其机制进行了广泛而深入的研究,取得了长足的进步。但由于动脉粥样硬化是一种多因性疾病,涉及到基因、环境、代谢等多种因素,尽管人类就该疾病进行了卓有成效的探索,但人们对ASCVD的病因学方面的认识仍显不足^[1]。新近大量基础与临床研究结果提示,动脉粥样硬化的发生尚与诸多新的危险因素有关,本文综合最新文献,特就血脂异常与ASCVD关系的现代认识小结如下,以飨读者。

1 LDL-C 与炎症“融合”是动脉粥样硬化发生的基本条件

众所周知,LDL-C 作为ASCVD血脂干预的首要靶标已为人们所熟知,循证医学证据也推动LDL-C靶点不断下调。但新近研究表明,炎症在动脉粥样硬化发生、发展和演变过程中起着必不可少的关键作用,炎症与LDL-C共同存在,即所谓的“融合”是动脉粥样硬化发生的必备条件^[2]。事实上,既往大量的研究表明,在冠心病的不同临床表型中,炎症与其发生和发展的所有阶段有关,且参与了ASCVD不同表现形式的发生与发展,包括急性冠状动脉综合征(ACS)、稳定型心绞痛、变异型心绞痛、心脏X综合征、冠状动脉钙化、无再流现象、慢血流综合征、冠状动脉瘤样扩张、冠心病介入治疗并发症等均有炎症机制参与^[3-4]。

“融合”理论的核心内容包含胆固醇是动脉粥样硬化的致病因子,炎症也是,缺一不可。只有在二者共存的临床背景下,动脉粥样硬化才能启动与发展^[2]。炎症不仅可部分替代(supplant)或降级(demote)脂质危险因素,炎症反应尚可激活一系列的信号通路,将脂类和其它传统动脉粥样硬化危险因素“融合”起来,如动脉粥样硬化患者富含甘油三酯(TG)的残余脂蛋白水平与C-反应蛋白(CRP)密切相关。炎症与免疫失常促进动脉粥样硬化斑块的形成,炎症是斑块“侵蚀”的核心机制,新型调脂靶点—前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)除主要管控人体的脂质代谢外,也参与机体的炎症调节^[5]。新的证据提示,炎症标志物与ASCVD患者的心血管事件相关,且独立于传统危险因素包括脂代谢异常的指标;炎症标志物的水平异常不仅可定性地与心血管风险关联,还可定量性地预测心血管风险;提示炎症现象在ASCVD的发生与发展中必不可少。简言之,动脉粥样硬化的发生与发展中,炎症具有重要作用,胆固醇与炎症成为动脉粥样硬化发生必不可少的病理生理机制。名言道,没有胆固醇就没有动脉粥样硬化。同理,没有血管壁的炎症发生也难以启动动脉粥样硬化。

现代观点认为,动脉粥样硬化发病的胆固醇与炎症“融合”概念的提出具有重要的临床意义,降低胆固醇与减轻炎症反应被视为当今ASCVD防治的二大基本策略。降低LDL-C人类具有强大的武器—他汀类药物,胆固醇吸收抑制剂和PCSK9抑制剂。但有效降低LDL-C后,仍存在心血管残余风险。究其原因,炎症机制首当其冲,即炎症残余风险。秋水仙碱预防心肌梗死患者的心血管事件研究^[6],卡那单抗抗炎抗栓减少心血管事件研究^[7]均为“融合”理论开创了良好的开端。基于胆固醇与炎症“融合”概念的提出,更多的降LDL-C与抗炎治疗的“融合”性大型随机对照研究值得期待。

2 富含TG脂蛋白及其残粒也是动脉粥样硬化的独立危险因素

众所周知,胆固醇存在于机体血液中的脂蛋白颗粒之中。既往认为除LDL颗粒中的胆固醇具有致动脉

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管代谢中心

通信作者:李建军 Email:lijianjun938@126.com

中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2022)03-0212-03 DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2022.03.002

粥样硬化作用外, 血液中其它脂蛋白颗粒包括乳糜微粒 (CM), 极低密度脂蛋白 (VLDL) 及残粒和中密度脂蛋白 (LDL) 中的胆固醇因其“荷载”的脂蛋白颗粒较大不具备“穿入”内皮下诱发动脉粥样硬化的能力^[8]。但新近研究包括遗传学, 人群观察及部分干预研究发现, 富含 TG 脂蛋白及其残粒胆固醇也是 ASCVD 的独立危险因素。值得指出的是, 这些颗粒中因 TG 含量高, 也被称之为富含 TG 脂蛋白^[9]。一项相关研究共入选了 73 513 位哥本哈根研究的受试者, 其中 11 984 位在 1976 年至 2010 年间被诊断为缺血性心脏病。研究采取孟德尔随机设计, 选取了 15 个基因片段, 观察四项血脂指标的基因型与缺血性心脏病关系, 以 LDL-C 基因型作为对照, 发现基因学上残粒胆固醇每上升 1 mmol/L, 患缺血性心脏病的风险增加 182%^[10]。另一项丹麦人口前瞻队列研究, 纳入 11 万受试者中 2 973 位 20~80 岁的心肌梗死/脑卒中患者, 5 年随访发现, 较低的残粒胆固醇水平 (0.8 mmol/L) 可以减少 20% 复发性心血管事件^[11]。一项中国患者研究, 纳入 2011 年至 2017 年连续入组的 4 871 例因急性胸痛入院且冠状动脉造影诊断为冠心病的患者, 测定其基线血脂、血糖等指标, 并根据血糖水平, 将受试者分为正常血糖 ($n=776$)、糖尿病前期 ($n=1\ 163$) 和糖尿病 ($n=2\ 932$) 3 组, 并进行平均 5.1 年随访, 发现残粒胆固醇可显著预测冠心病并糖尿病前期/糖尿病患者的血管事件^[12]。此外, 尚有诸多研究证实, 富含 TG 脂蛋白及其残粒也是动脉粥样硬化的独立危险因素。

现代观点认为, 残粒胆固醇具有致动脉粥样硬化能力, 与其荷载的脂蛋白颗粒特征有关, 准确的说是这些颗粒也含有载脂蛋白 B (ApoB)。新近研究发现, 凡含有 ApoB 的脂蛋白颗粒均具有“穿入”血管内皮的能力, 从而在内皮下沉积并被巨噬细胞吞噬, 后者发生细胞表型变化, 形成斑块的主要成分泡沫细胞与脂质核心。临床上残粒胆固醇的水平可以通过检测血 TG 水平间接反映, 也可直接测定或通过计算的方法获得, 目前大多数通过检测血 TG 水平间接反映或计算方法获得^[9]。治疗上以贝特类药物, 高纯度鱼油等显著降低 TG 水平的药物为主要干预措施, 其它降胆固醇药物包括他汀类药物和依折麦布均有一定程度的降残粒胆固醇作用。

3 脂蛋白 a [Lp(a)] 水平升高增加动脉粥样硬化风险

Lp(a) 约在 60 年前即被人类发现并命名^[13]。随后的小样本临床观察性研究提示, 血浆 Lp(a) 水平升高可能与心血管疾病特别是冠心病相关。直到 2009 年孟德尔随机研究结果提示, Lp(a) 与心肌梗死风险升高具有相关性^[4], Lp(a) 的意义才得到重视。近年来, 基于 Lp(a) 的病理生理学、流行病学、孟德尔随机、全基因组分析、随机对照临床研究的事后分析、特殊人群如家族性高胆固醇血症 (FH) 和 Meta 分析等多维度的研究结果, 趋同性地发现 Lp(a) 极可能是独立于 LDL-C 以外 ASCVD 的致病性危险因素, 再次激发了学术界对 Lp(a) 的关注^[14]。

Lp(a) 由 LDL 样颗粒和载脂蛋白 a [(Apo(a)) 组成, 两者以二硫键共价结合。LDL 样颗粒约含有 30%~46% 的胆固醇及载脂蛋白 B100 (ApoB100) 和氧化磷脂 (OxPL)^[15]。有学者推测, Lp(a) 可能具有比 LDL-C 更强的致动脉粥样硬化特性。首先, Lp(a) 可以渗透到动脉内膜, 结合细胞外基质的成分, 促进巨噬细胞浸润和平滑肌细胞增殖。其次, Lp(a) 具有独特的 Apo(a) 结构, 而 Apo(a) 正是 Lp(a) 发挥其独特致动脉粥样硬化作用的关键结构之一^[15]。最后, 在所有脂蛋白中, Lp(a) 是氧化磷脂的最大结合力载体, 氧化磷脂具有重要的促炎、促动脉粥样硬化作用, 通过诱导内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的促炎信号激活, 引发动脉壁的炎症反应^[16]。

Lp(a) 的现代认识, 尚存在诸多困惑。Lp(a) 有何种生理功能尚不清楚? Lp(a) 的致动脉粥样硬化作用与 LDL-C 相比谁强谁弱? 如何解决 Lp(a) 检测的准确性和实现 Lp(a) 检测标准化? 因人群的血 Lp(a) 水平呈偏态分布, 且存在明显的种族差异, 其致动脉粥样硬化及心血管疾病风险增加和干预切点如何确定? Lp(a) 水平降低多少可带来心血管获益? 诸如此类问题尚需集中人类智慧不断探索解答。

4 斑块侵蚀已成为 ACS 发病的重要病理生理学机制

对于 ACS 的发生机制, 长期以来人类根据既往证据沿用了斑块形成—斑块不稳定—斑块破裂—血栓形成的基本理论解释并防治, 收到了一定的成效。随着调脂药物如他汀类药物的广泛应用和冠状动脉腔内影像学进步, 发现一种新的病理生理学现象是当今 ACS 发生的最常见机制即斑块侵蚀^[2]。

斑块侵蚀又称斑块糜烂, 于 1994 年 van der Wal 等^[17]首次发现, 表现为血栓可在斑块纤维帽不破裂的情况下形成, 这类斑块被称为侵蚀斑块。之后, 1996 年 Farb 等^[18]发现, 在冠状动脉血栓形成导致猝死事件的患者中, 约 44% 具有侵蚀斑块。因此, 2003 年 Naghavi 等^[19]更新并扩大了易损斑块的定义, 认为易于

形成血栓或有迅速进展成肇事斑块风险且能独立触发 ACS 的斑块均为易损斑块。源于尸检结果显示, 导致 ACS 血栓形成的三种常见机制为斑块破裂(60%~75%)、斑块侵蚀(30%~35%)及钙化结节(3%~7%)。

斑块侵蚀与斑块破裂在病理学特征上存在显著差别。斑块破裂病理特征为: 破裂的薄纤维帽, 大量巨噬细胞浸润, 大脂质核心, 阻塞性血栓。斑块侵蚀具有厚而完整的纤维帽, 内皮下透明质酸和平滑肌细胞, 脂质核心小或无, 部分阻塞的血栓。了解斑块侵蚀的病理学特征有助于临床进行个体化防治。

斑块侵蚀的现代认识包括^[20-21]:(1) 由于他汀类药物的广泛应用, 斑块侵蚀已替代斑块破裂成为 ACS 发生的最常见的病理生理学机制;(2) 斑块侵蚀是完全不同于斑块破裂的一种特殊病变, 发生机制可能更为复杂, 患者人群更为年轻, 管腔面积较大, 尸检结果多呈现内皮细胞大面积脱落而非狭窄。(3) ST 段抬高型心肌梗死多数是由斑块破裂造成的, 非 ST 段抬高型 ACS 绝大多数是由斑块侵蚀引发。(4) 从影像学上看, 斑块侵蚀多数都是白色血栓, 血栓负荷较小; 破裂斑块则多数是红色血栓, 血栓负荷较大;(5) 光学相干断层扫描(OCT)是在体识别血栓和血栓相关病变的最佳手段, 在诊断 ACS 患者侵蚀斑块上具有的重要价值;(6) ACS 患者的个体化治疗十分重要, 传统的抗斑块破裂的治疗均可用于斑块侵蚀, 但由斑块侵蚀引起的 ACS 更倾向于保守药物治疗而非血运重建, β 受体阻滞剂、他汀类药物、依折麦布和 PCSK9 抑制剂治疗显示出更好的前景。

利益冲突: 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874. DOI: 10. 1038/nature01323.
- [2] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533. DOI: 10. 1038/s41586-021-03392-8.
- [3] Li JJ, Fang CH. Atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis[J]. *Med Hypotheses*, 2004, 63: 100-102. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2004. 01. 029.
- [4] Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases[J]. *Med Hypotheses*, 2004, 62(4): 499-506. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2003. 12. 014.
- [5] Wu NQ, Shi HW, Li JJ. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and Inflammation: an updated review[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 763518. DOI: 10. 3389/fcvm. 2022. 763516.
- [6] Nidorf SM, Eikelborn JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 404-410. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2012. 10. 027.
- [7] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131. DOI: 10. 1056/NEJMoa1707914.
- [8] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1345-1361. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehr112.
- [9] Cao YX, Zhang HW, Jin JL, et al. Prognostic utility of triglyceride-rich lipoprotein-related markers in patients with coronary artery disease[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(9): 1254-1261. DOI: 10. 1194/jlr. RA120000746.
- [10] Varbo AM, Benn A, Tybjaerg-Hansen AB, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2012. 08. 1026.
- [11] Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1): 116-127. DOI: 10. 1111/joim. 13059.
- [12] Cao YX, Zhang HW, Jin JL, et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and pre-diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 104. DOI: 10. 1186/s12933-020-01076-7.
- [13] Berg K. A new serum type system in man--the lp system[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1963, 59: 369-382. DOI: 10. 1111/j. 1699-0463. 1963. tb01808. x.
- [14] 北京心脏学会. 脂蛋白(a)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(12): 1158-1168. DOI: 10-3969/j. issn. 1000-3614. 2021. 12. 002.
- [15] Cegla J, Neely RDG, France M, et al. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): a call to action[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 291: 26-70. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2019. 10. 011.
- [16] Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, et al. Lipoprotein(a): the revenant[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20): 1553-1560. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehx033.
- [17] van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology[J]. *Circulation*, 1994, 89(1): 36-44. DOI: 10. 1161/01. cir. 89. 1. 36.
- [18] Farb A, Burkert AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death[J]. *Circulation*, 1996, 93(7): 1354-1363. DOI: 10. 1161/01. cir. 93. 7. 1354.
- [19] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patients: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I[J]. *Circulation*, 2003, 108(14): 1664-1672. DOI: 10. 1161/01. CIR. 0000087480. 94275. 97.
- [20] Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(6): 718-730. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2016. 2049.
- [21] Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 724-734. DOI: 10. 1038/s41569-021-00542-3.

(收稿日期: 2022-03-02)

(编辑: 汪碧蓉)