

## 第 4 章 脂蛋白亚型及颗粒浓度与心血管疾病危险

Peter W. F. Wilson, Gary L. Myers, Gerald R. Cooper, Scott M. Grundy, Darwin R. Labarthe

### 对 LDL 亚型及颗粒大小的建议

根据对已发表文献全面综述,提出以下 LDL 亚型及颗粒浓度在 CHD 和卒中评估一级预防危险的临床应用和建议。

#### 建议 1

脂蛋白亚型,特别是 sdLDL 颗粒的数量或浓度与 CHD 事件的发生发展相关。现有的研究数据结果还不足以体现 sdLDL 检测在一级预防中对标准危险评估有获益。

建议分类: III (不推荐脂蛋白亚型的检测)

证据权重: A

#### 建议 2

没有充分数据显示脂蛋白亚型检测对评估疗效有用。

建议分类: III

证据权重: C

#### 建议 3

已有不少方法可用于脂蛋白亚型鉴定,但这些技术需要标准化。

建议分类: IIa

证据权重: C

### 支持的证据

#### 引言

人们积极探讨脂蛋白亚型功能的时间可追溯到 20 世纪 60 年代中期,当时科学家们描述了超速离心法是如何分离极低密度脂蛋白(VLDL)、LDL、中间密度脂蛋白(IDL)和 HDL<sup>[1]</sup>。这种仅分离这些主要脂蛋白亚型的方法相对来说比较主观。目前已知很多其他的亚型可被鉴别。其可根据脂蛋白的密度、电荷以及所含磷脂、胆固醇、TG 和特异蛋白质的浓度进行分离鉴定。本章主要关注根据密度、电荷和其他颗粒理化方面特性比如核磁共振特性等分类的脂蛋白亚型在 CHD 预测中的应用。

#### 方法学

脂蛋白亚型的最初检测方法是基于 LDL 本身及其亚型 A 或 B。这一技术是随着评价 VLDL、IDL、LDL 和 HDL 范围内脂蛋白颗粒的检测方法的发展而发展起来的<sup>[2]</sup>。现已有一些商品化的试剂盒用于 LDL 亚组分及其颗粒浓度检测。最先建立的方法之一是梯度凝胶电泳<sup>[3]</sup>。这项技术是 Berkeley Heart Lab 分离 LDL 方法的基础<sup>[4-5]</sup>。垂直式全自动谱型分析(vertical automated profile, VAP)分离技术是由 Atherotech Diagnostics 公司<sup>[6-7]</sup>根据密度梯度超速离心法发展而来的。管式凝胶电泳方法应用于 Quantimetrix 公司的 Lipoprint LDL 系统中<sup>[8]</sup>。LipoScience 公司则运用核磁共振(NMR)技术检测脂蛋白颗粒浓度<sup>[9]</sup>。然而,测定脂蛋白亚型的标准或基准方法依然是分析型超速离心法<sup>[10]</sup>。

#### 临床论据/证据

##### 横断面与病例对照研究

早期应用脂蛋白亚型分析技术的临床研究显示, sdLDL 颗粒与 CHD 的发生存在极高的相关性<sup>[2, 11]</sup>。这一报道来自波士顿健康调查研究(Boston Area Health Study),结果显示

sdLDL 颗粒在病例组中很容易被检出。科学家们所用的实验方法通常可将人群所携带的 LDL 分为两型: A 型(含有大而轻 LDL 颗粒)或者 B 型(含有 sdLDL 颗粒)。作者得出的结论是“新陈代谢的特性决定着 LDL 亚型的分类,使脂蛋白成分发生了一系列相关的变化,最终导致 CHD 的发生危险增高”<sup>[2]</sup>。这一结论具有预见性,从那以后报道了很多类似的结论,即 As 性血管疾病与 sdLDL 颗粒有极大的相关性,而这种颗粒在 TG 增高和 HDL-C 降低的时候更容易被检出。

在 Campos 和 Sherrard 进行的横断面与病例对照研究中也报道了类似的结果,他们同样发现小 LDL 颗粒与 CHD 的相关性<sup>[11-12]</sup>;同时指出 TG 增高时 sdLDL 颗粒浓度也随之升高,饮食可能会影响颗粒的组成,而家族性高胆固醇血症患者并不一定合成 sdLDL 颗粒<sup>[12]</sup>。

##### 亚临床疾病

亚临床 As 性疾病的评价已经启动了十多年,并且应用了诸如颈动脉中层内膜厚度分析、冠脉造影术以及各种动脉血管钙化程度分析等一系列技术。许多病例对照研究比较了冠脉造影术确诊的 CHD 患者和非 CHD 患者之间 LDL 颗粒大小。Campos 报道冠脉造影结果阳性的 CHD 男性患者中,血脂正常者多含有大 LDL 颗粒。Rajman 在冠脉造影结果阳性的英国男性 CHD 患者血中检测到较小的 LDL 颗粒。Freedman 指出小 LDL 颗粒更容易在冠脉造影阳性的患者中检测到,但这一差别在包括经传统 CHD 危险因素一起进行的多元分析后并不具有统计学意义。Bogalusa 研究表明,颈动脉内膜增加的厚度与小 LDL 颗粒浓度具有相关性<sup>[16]</sup>。妇女健康启动计划表明, LDL 体积的减小与冠状动脉钙化的增多有相关性<sup>[17]</sup>。

##### 纵向研究

来自魁北克心脏研究(Quebec Heart Study)<sup>[18]</sup>,美国退伍军人管理局 HDL 干预研究(Veterans Administration HDL Intervention Trial, VAHIT)<sup>[19]</sup>,心血管健康研究(Cardiovascular Health Study, CHS)<sup>[20]</sup>,妇女健康研究(Women's Health Study)<sup>[21]</sup>,社区 As 危险(Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC)<sup>[22]</sup>以及 Framingham 研究<sup>[23]</sup>的诸多纵向研究表明, sdLDL 颗粒浓度的增高与冠脉疾病发病率的升高相关。然而另一些纵向研究,如强心研究(Strong Heart Study, SHS)<sup>[24]</sup>以及胆固醇与复发事件研究(Cholesterol and Recurrent Events, CARE),并没有显示出 sdLDL 颗粒浓度与 CHD 发病率的正相关性<sup>[25]</sup>。研究数据更倾向于支持 LDL 的颗粒数目与 LDL 颗粒的大小相比,其与 CHD 的相关性更强。在包括传统 CHD 的危险评估因素的多元回归模型中, LDL 检测经多变量校准后不具有统计学意义。关于 IDL 和 HDL 浓度与 CHD 发病率关系的研究报道相对较少,但是多认为这些脂蛋白成分中较小体积的颗粒通常和冠脉事件发生危险增高相关<sup>[19, 22, 25-26]</sup>。

##### 讨论

脂蛋白的纯化与分析研究已取得了很大的进步,这些检

测也帮助我们了解 As 的形成过程。但人们还没有很好地理解这些检测作为辅助指标用于冠脉疾病高危人群筛查或者调脂药物疗效监测的综合应用。特别是我们还不清楚这些脂蛋白亚型检测的信息是否会帮助卫生主管部门,更加精细和准确地识别那些将发展成为临床型或亚临床型冠脉疾病的患者。许多脂蛋白亚型测定的纵向研究必定有助于我们提高认识。但遗憾的是,我们缺乏脂蛋白亚型测定的参考标准,也缺乏电泳法和核磁共振法不同脂蛋白亚型检测方法比

对研究的相关信息<sup>[27-28]</sup>。

## 参考文献

- [1] Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders[J]. *N Engl J Med* 1967, 276(5): 94-103.
- [2] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction[J]. *JAMA* 1988, 260(13): 1917-1921.
- [3] Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans[J]. *J Lipid Res* 1982, 23(1): 97-104.
- [4] Nichols AV, Krauss RM, Musliner TA. Nondenaturing polyacrylamide-gradient gel electrophoresis[J]. *Methods Enzymol* 1986, 128: 417-431.
- [5] Lee DM, Downs D. A quick and large-scale density gradient subfractionation method for low density lipoproteins[J]. *J Lipid Res* 1982, 23(1): 14-27.
- [6] Chung BH, Segrest JP, Ray MJ, et al. Single vertical spin density gradient ultracentrifugation[J]. *Methods Enzymol* 1986, 128: 181-209.
- [7] Kulkarni KR, Garber DW, Schmidt CF, et al. Analysis of cholesterol in all lipoprotein classes by single vertical ultracentrifugation of fingerstick blood and controlled-dispersion flow analysis[J]. *Clin Chem* 1992, 38(9): 1898-1905.
- [8] Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System[J]. *Clin Chem* 2001, 47(2): 266-274.
- [9] Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, et al. Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from a single, rapid measurement[J]. *Clin Chem* 1992, 38(9): 1632-1638.
- [10] Krauss RM, Blanche PJ. Detection and quantitation of LDL subfractions[J]. *Curr Opin Lipidol* 1992, 3: 377-383.
- [11] Campos H, McNamara JR, Wilson PWF, et al. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and post-menopausal women[J]. *Clin Endo Metab* 1988, 67(1): 30-35.
- [12] Campos H, Genest JJ Jr, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb* 1992, 12(2): 187-195.
- [13] Sherrard B, Simpson H, Cameron J, et al. LDL particle size in subjects with previously unsuspected coronary heart disease: relationship with other cardiovascular risk markers[J]. *Atherosclerosis* 1996, 126(2): 277-287.
- [14] Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, et al. Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic men with coronary-artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15(8): 1043-1048.
- [15] Rajman I, Kendall MJ, Cramb R, et al. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men[J]. *Atherosclerosis* 1996, 125(2): 231-242.
- [16] Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Advanced lipoprotein testing does not improve identification of subclinical atherosclerosis in young adults: the Bogalusa Heart Study[J]. *Ann Intern Med* 2005, 142(9): 742-750.
- [17] Mackey RH, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, et al. Hormone therapy, lipoprotein subclasses, and coronary calcification: the Healthy Women Study[J]. *Arch Intern Med* 2005, 165(5): 510-515.
- [18] Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study) [J]. *Am J Cardiol* 1995, 75(17): 1189-1195.
- [19] Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial[J]. *Circulation* 2006, 113(12): 1556-1563.
- [20] Kuller L, Arnold A, Tracy R, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22(7): 1175-1180.
- [21] Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, et al. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women [J]. *Circulation* 2002, 106(15): 1930-1937.
- [22] Hallman DM, Brown SA, Ballantyne CM, et al. Relationship between low-density lipoprotein subclasses and asymptomatic atherosclerosis in subjects from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. *Biomarkers* 2004, 9(2): 190-202.
- [23] Cromwell W, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study—Implications for LDL management[J]. *J Clin Lipidol* 2007, 1(6): 583-592.
- [24] Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20(3): 830-835.
- [25] Campos H, Moye LA, Glasser SP, et al. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events[J]. *JAMA* 2001, 286: 1268-1474.
- [26] St Pierre AC, Bergeron J, Pirro M, et al. Effect of plasma C-reactive protein levels in modulating the risk of coronary heart disease associated with small, dense, low-density lipoproteins in men (The Quebec Cardiovascular Study) [J]. *Am J Cardiol* 2003, 91: 555-558.
- [27] Stein EA. Are measurements of LDL particles ready for primetime? [J]. *Clin Chem* 2006, 52(9): 1643-1644.
- [28] Ensign W, Hill N, Heward CB. Disparate LDL phenotypic classification among 4 different methods assessing LDL particle characteristics [J]. *Clin Chem* 2006, 52(9): 1722-1727.

(翻译: 郑芳, 李江, 审核: 郝盛恺)