

• 综述 •

三酰甘油与冠心病发病关系的研究进展

胡永仓¹ 文小平¹ 李荣成¹

[摘要] 大量的临床和流行病学研究已经证实了高胆固醇血症(尤其是低密度脂蛋白胆固醇)是冠心病发病的一个独立危险因素,调脂治疗可以显著降低冠心病的死亡率和患病率。然而,血浆三酰甘油(TG)对冠心病的致病作用还不甚明确。本文就目前 TG 与冠心病发病关系的一些研究热点作一综述,以对冠心病患者高 TG 血症的治疗提供帮助。

[关键词] 三酰甘油;冠心病;危险因素;致病关系

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.003

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Research progress of pathogenic relationship between triglycerides and coronary heart disease

HU Yongcang WEN Xiaoping LI Rongcheng

(Department of Cardiology, Liuan Municipal Hospital in Anhui Province, Liuan, 237000, China)

Corresponding author: HU Yongcang, E-mail: 247362194@qq.com

Summary Many clinical and epidemiological studies have certified that hyperlipoidemia (especially the low density lipoprotein cholesterol) is an independent risk factor of coronary heart disease(CHD), and lipid lowering therapy could reduce mortality and morbidity of cardiovascular disease significantly. However, the relation between plasma triglyceride and cardiovascular disease is still uncertain. We made a review about the relation of triglyceride and CHD, in order to supply some suggestions on the treatment of hypertriglyceridemia in CHD patients.

Key words triglyceride; coronary heart disease; risk factor; pathogenic relationship

1 三酰甘油存在形式及其代谢

人体三酰甘油(TG)主要分布在富含 TG 的脂蛋白(TRL)颗粒中,而 TRL 根据颗粒大小和密度分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白(VLDL)及其代谢残粒。肠道吸收来的 TG 与载脂蛋白 apoB48 结合形成乳糜微粒,进入循环后经位于骨骼肌、脂肪等组织毛细血管内皮表面的脂蛋白脂酶分解为乳糜颗粒残粒,在 LDL 受体、LDL 受体相关蛋白(LRP)介导下,其残粒最终被肝脏摄取分解,因此,正常人空腹血中并不存在乳糜微粒。而肝脏合成的内源性 TG 则主要以 VLDL 的形式存在,在脂蛋白脂酶和脂肪肝酶联合作用下转化成中间密度脂蛋白(IDL)后再形成 LDL,也可直接通过 LDL 受体和 LRP 介导而被肝脏摄取分解。由此说明,仅测定血清或血浆 TG 浓度(尤其是空腹状态下的 TG 浓度)不足以全面反映 TRL 的内在组成及含量。

2 高 TG 血症形成原因

遗传和环境因素均在高 TG 血症的病因学中起重要作用。常见的遗传病因包括脂蛋白脂酶

(LPL)、apoC- II 和 apoA5 基因突变^[1],而环境因素则包括热量摄入过多、长期大量饮酒、代谢综合征及某些药物的作用^[2]。

2.1 遗传因素

LPL、apoC2 和 apoA5 基因突变被认为与家族性高 TG 血症关系密切,主要表现形式有:家族性 LPL 缺乏、家族性 apoC- II 缺乏、家族性 LPL 抑制。apoC- II 缺乏可导致 LPL 活性明显降低,其结果与 LPL 缺乏一致,这表明在 TG 代谢过程中 apoC- II 起的是 LPL 激动剂的作用。Claudio 等^[3]发现 apoA5 基因突变可导致血浆中载脂蛋白 apoA-V 缺乏,血浆 TG 会显著升高,但程度较 LPL 缺乏时轻。而 Schaap 等研究^[4]发现 apoA-V 过表达时可降低 VLDL 中的 TG 水平(-70%),但不影响 VLDL 的合成,这可能与其影响载脂蛋白或脂蛋白酶有关。Schaap 将 apoA5 基因转染给小鼠后, TG 代谢将加强;在 apoC- II 存在的情况下, apoA-V 使 LPL 活性升高 2~3 倍,这表明 apoA-V 是 LPL 激动剂 apoC- II 的调节因子。

2.2 脂蛋白脂酶缺乏或活性降低

LPL 是 TG 代谢过程中的关键酶,通过葡糖胺聚糖附着在毛细血管和动脉内皮细胞的管腔面,可水解富含 TG 的脂蛋白。LPL 在骨骼肌、心肌和脂

¹安徽六安市立医院心内科(安徽六安,237000)
通信作者:胡永仓, E-mail: 247362194@qq.com

肪组织合成率最高,也可由巨噬细胞表达和分泌。研究观察发现 LPL 转基因鼠血浆中 TG、VLDL 和 TC 显著减少, HDL 增加,富含 TG 脂蛋白的清除和 VLDL 向 LDL 的转化明显加快,不易产生血脂异常^[5];而敲除 LPL 基因的小鼠却发生严重的高 TG 和低 HDLC^[6]。由上可知,当 LPL 基因缺陷或 LPL 辅因子缺乏时, LPL 缺乏或活性降低, TG 代谢或转化减少,导致循环中的乳糜微粒和 VLDL 升高,最终累及血管内皮及脏器,导致动脉粥样硬化。

2.3 饮酒过度

现有资料显示,饮酒对人体血脂代谢有显著影响,而其影响程度及表现形式与饮酒量和饮酒时间长短有关。绝大多数研究显示,大量饮酒的主要不良作用之一是 TG 升高,与国外研究报道的结果一致^[7-8]。过量饮酒除提供更多热量外,还可以刺激高脂食物的摄入,使脂肪组织释放大量脂肪酸,导致肝脏合成 TG 和 VLDL 增加,并减慢血中 VLDL 及乳糜微粒的清除速度,最终结果是 TG 的合成大于分解,表现为高 TG 血症。

2.4 其他因素

许多代谢性疾病、激素和药物等都可引起高 TG 血症,一般称为继发性高 TG 血症。这些因素主要包括糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾病综合征、甲状腺功能减退症和 HIV 相关的脂肪代谢障碍,其他如脂肪营养不良、高尿酸血症、糖元累积症(I型)、异型蛋白血症甚至种族差异也可伴随 TG 升高^[9]。

3 TG 致冠心病的发病机制

由于 VLDL 与 TG 颗粒较大,不易穿过动脉内皮细胞间隙进入动脉内膜层,且无直接检测乳糜微粒、VLDL 残粒中 TG 的方法,故就现有对 TG 的认识深度而言,更加倾向于 TG 致动脉粥样化是间接的作用^[10]。

3.1 改变脂蛋白的结构及组分

随着对脂蛋白代谢研究的深入发现,在高 TG 血症时,TRL 及其残粒与 HDL、LDL 之间存在复杂的脂质交换,从而改变 LDL、HDL 的组成及代谢^[11]。在胆固醇酯转移蛋白的作用下,脂蛋白乳糜微粒、VLDL 中的 TG 与脂蛋白 LDL、HDL 中的胆固醇发生脂质交换,且 TG 水平越高、交换越活跃,导致小而致密的 LDL(sLDL)浓度升高, HDL 水平降低,TRL 残粒水平增加、胆固醇含量增多,最终使致动脉粥样硬化的因素增多,而抗动脉粥样硬化的因素减少,人体大中型弹性动脉粥样硬化。

脂质交换的结果之一是形成了含 TG 较多及 CE 较少的 LDL,当其中的 TG 被肝脂酶或脂蛋白酯酶脂解后,形成了大量的小而致密的 LDL(sLDL)。由于 sLDL 在血中不易被 LDL 受体和 LDL 受体相关蛋白识别而被肝脏摄取分解,且停留时间较长,故有较多机会被巨噬细胞吞噬进入内皮

下而被氧化为 ox-LDL,而大量研究已证明 sLDL 及 ox-LDL 对内皮细胞均有较强的细胞毒作用,可进一步加速动脉内膜下脂质池的形成,所以 sLDL 引起动脉粥样硬化的危险性更大^[12]。

研究表明餐后高脂血症可以使 HDL 浓度下降 10%,其原因主要与餐后高脂导致的脂蛋白间脂质交换增加有关,高脂餐后含有高浓度 TG 的 TRL 不仅将 TG 转移给 LDL,也可与 HDL 发生脂蛋白交换;即将 TG 转移给 HDL2, HDL2 将其中的 CE 转运给 TRL,其结果是形成含 TG 较多、CE 较少的 HDL2。在肝脂酶作用下水解其中的 TG,本身变为密度小、易清除的 HDL2,这使得 HDL2 浓度下降, HDL2 为体内胆固醇由循环向肝脏逆向转运的载体,是主要反映 HDL 功能的亚型。所以餐后高 TG 使 HDL 浓度下降,削弱了体内抗动脉粥样硬化的因素^[13]。

3.2 TG 致凝血/纤溶系统失衡

高 TG 血症可影响 FⅦ的数量和活性。研究发现,餐后高 TG 血症者 FⅦ可被活化,使外源性凝血系统激活。TRL 残粒中含有大量富含负电荷的游离脂肪酸(FFA),为血小板聚集提供载体,可通过内源性凝血途径和被活化的 FⅦ活化 FⅦ,活化的 FⅦ分子触发外源性凝血系统,Ⅶ分子浓度增高,在过多组织因子的作用下容易产生凝血,是冠心病发病的独立危险因素^[14]。这一研究结论同样在 Northwich Park Heart Study 中得到证实,且 TG 水平与凝血因子Ⅺ和纤维蛋白原呈显著正相关。

血栓形成是冠心病病理生理过程中的一个重要环节,其发生除了与机体凝血功能增强外,纤溶系统活性下降也是一个重要的因素。黄秋霞等^[15]研究显示,相对于正常 TG 患者,高 TG 血症患者 PAI-I 活性明显升高, t-PA 活性下降,导致机体高凝状态,有利于血栓的形成,这种作用在冠心病合并高 TG 血症患者中更加明显。且血浆 TG 水平与 PAI-I 活性呈正相关,与 t-PA 活性呈负相关,其机理可能与 TG 在转录水平调控 PAI-I 的表达有关。VLDL 通过作用于 PAI-I 启动子区域,诱导 PAI-I 启动子的活性加速其转录水平而刺激内皮细胞产生较多的 PAI-I^[16];另外,血清 TG 升高可增加血浆脂蛋白 a 浓度,而脂蛋白 a 能选择性增加血管内皮细胞 PAI-I mRNA 水平,使 PAI-I 的合成与释放增加,活性增强。而增加的高活性的 PAI-I 可抑制生理状态下被激活的 t-PA,导致局部血栓或血凝块的形成。所以,高 TG 血症时,血浆 PAI-I 水平及活性上升、t-PA 活性下降,血液处于高凝状态,导致凝血功能亢进和纤溶功能下降,促进血栓的形成和发展,最终导致或加重冠心病。

4 临床研究现状

自 1959 年以来,大量的流行病学研究均报道

了血浆 TG 浓度与冠心病之间是有关联的,但由于流行病学研究得出的结果并非完全一致,导致它们之间的关系充满争议。1996 年,一项包括 17 个前瞻性研究的关于西方人群的回顾性分析结果被发布,其显示血浆 TG 浓度与冠心病的主要终点事件高度相关,这种关系在女性冠心病患者中尤为强烈^[17]。2004 年一项包括 26 个关于亚太人群的前瞻性研究的荟萃分析结果更是支持将 TG 作为冠心病的一个独立危险因素来对待^[18]。然而,来自 68 个前瞻性研究包括 302 430 例患者的分析表明,经过非 HDL-C 和 HDL-C 校正后的 TG 与冠心病主要终点事件的相关性大大被减弱,甚至无统计学意义^[19]。所以 TG 是否是冠心病的独立危险因素,尚有待更多临床研究尤其是大型随机对照干预研究的证实,这进一步激发了全世界医疗工作者对 TG 与冠心病关系的研究热情。

经过近 20 多年的临床研究和流行病学研究的实践,人们逐步接受了 TG 是冠心病危险因素的这个观点,但争议仍存在,比如经过 HDL-C 校正后, TG 与冠心病之间的关系为什么会明显减弱?对冠心病患者高 TG 血症干预治疗能否获益?是否有明确的控制目标?这都是需要一一解答的难题。

PROVE IT-TIMI 22 试验表明,即使经过 TC 和 HDL 校正后, TG 与冠心病仍存在显著正相关,而这个结论与 Faergeman 等的试验结果是相悖的^[20-21]。经对比发现:两个研究样本血浆 TG 升高的程度是不一样的,这可能是同经 TC 和 HDL 校正而得出两种截然不同结论的原因,同时,也提示 TG 升高的程度可能会影响 TC、HDL 等校正因子的效果。而高 TG 血症常常伴随高 TC、低 HDL,且这种组合致冠心病的危险性最高,故升高的 TG 水平可能是冠心病预后不良的一个重要预测因子^[22]。

SIHDPS(stockholm ischemic heart disease prevention study)试验显示,氯贝特和烟酸联合降 TG 治疗可使冠心病患者的死亡率明显下降($P < 0.01$),而且死亡率下降与 TG 水平下降成显著正相关,与胆固醇无明显相关;尤其在 TG 水平 > 1.28 mmol/L(133 mg/dl)者受益最大,死亡率下降了 44% 以上。BECAIT 试验表明,5 年苯扎贝特治疗后,血 TG 降低 31%,VLDL-C 降低 36%,而降 TG 治疗后与降胆固醇治疗后的冠脉造影研究(如 MAAS、REGRESS)结果相同^[23]。Helsinki 试验亦表明^[24],5 年吉非贝齐治疗后,相对于安慰剂组,治疗组 TG 下降了 35%,而冠心病事件的发生率下降 34%,结果降低 TG 不伴有 LDL 降低时,冠脉病变进展延缓,冠脉事件减少,进一步证明了 TG 是冠心病的独立危险因素。进一步研究显示 TRL 与富含胆固醇脂蛋白在冠脉病变 $< 50%$ 组和 $\geq 50%$ 组中作用不同,TRL 对冠脉病变 $< 50%$ 者起主要致病作用,而胆固醇脂蛋白是冠

脉病变 $\geq 50%$ 者的重要致病因子。上述结果提示在冠心病的进程中占主导地位的危险因素不是一成不变的,故在冠心病的不同时期,选择的药物治疗方案不尽相同。LRCFUS 研究发现, TG 浓度 > 2.26 mmol/L(200 mg/dl)是女性心血管病死亡的一个强预测因子, TG 处于上 1/5 者冠心病死亡风险是下 1/5 者的 2.5 倍,当伴随有低 HDL 时,这种风险提高到 3.8 倍^[25]。然而, JELIS 研究结果显示^[26],他汀类药物联合 EPA(ω -3 脂肪酸)治疗较单独他汀治疗对冠心病风险的降低并无统计学差异。但在 HDL > 3.89 mmol/L(150 mg/dl), HDL < 1.04 mmol/L(40 mg/dl)的亚组分析中,他汀联合 EPA 治疗使冠心病风险降低了 53%。然而,上调 EPA 剂量发现, TG 下降程度并无明显变化,因此推断在本研究中心血管获益并不仅仅是因为 TG 的降低,可能有因 LDL 降低的获益成分;另一项关于 ω -3 脂肪酸联合他汀药物降 TG 治疗的研究表明其减少心血管事件的原因与 TG 降低无关,而归因于其抗心律失常作用。控制糖尿病患者心血管风险行动(ACCORD)研究显示,与辛伐他汀单药治疗比较,联合非诺贝特治疗未能减少主要不良心血管事件^[27]。但不可否认的事实是,血浆高 TG 血症是冠心病发生和发展过程中的一个重要危险因素,可能对其预后的评估具有十分重要的价值,故对高 TG 血症的控制目标上达成了相关共识,即在不同 TG 水平采取不同的治疗方案:1.70~2.26 mmol/L(150~199 mg/dl)者,主要采取非药物治疗措施,如减轻体重,增加体力活动;2.26~5.65 mmol/L(200~499 mg/dl)者,需药物治疗以达到非 HDL-C 的目标值(LDL-C 的目标值 + 0.78 mmol/L),如加用烟酸类或贝特类; TG ≥ 5.65 mmol/L(500 mg/dl)者,主要通过降 TG 药物来预防急性胰腺炎的发生。

总之,虽然目前尚缺乏大型临床试验证据支持高 TG 血症是冠心病的一个独立危险因素,但从流行病学研究还是从病理生理学的研究进展来看,其不仅与冠心病的发生、发展关系密切,且对冠心病的预后及风险评估具有重要的价值^[28-29]。而随着大规模随机对照临床试验结果的揭晓, TG 在冠心病一级和二级预防治疗中的价值越来越明了,将更有助于对冠心病患者高 TG 血症的治疗。

参考文献

- [1] JOHANSEN C T, KATHIRESAN S, HEGELE R A. Genetic determinants of plasma triglycerides[J]. J Lipid Res, 2011, 52:189-206.
- [2] BLOM D. Hypertriglyceridemia: aetiology, Complication and management; review article[J]. JEMDSA, 2010, 15:11-17.
- [3] CLAUDIO P O, LIVIA P, GIOVANNI L V, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia[J]. JAMA, 2005, 33:410-417.

- [4] SCHAAP F G, RENSEN P N, VOSHOL P J, et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 27941-27947.
- [5] SHIMADA M, ISHIBASHI S, GOTODA T, et al. Over expression of human lipoprotein lipase protects diabetic transgenic mice from diabetic hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15:1688-1694.
- [6] WEINSTOCK P H, BISGAIER C L, AALTO-SETALA K, et al. Severe hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein and neonatal death in lipoprotein lipase knockout mice[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96: 2555-2568.
- [7] SOZIO M, CRABB D W. Alcohol and lipid metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295:E10-E16.
- [8] OGUNRO P S, OLOGUNAGBA P O. Plasma level of atherogenic and anti-atherogenic factors among palm wine drinkers of rural southwest Nigeria[J]. *Afr J Med Med Sci*, 2012, 41:337-347.
- [9] TILLIN T, HUGHES A D, MAYET J, et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) — a prospective population-based study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61:1777-1786.
- [10] 赵水平. 高甘油三酯与冠心病风险的相关性[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(9):789-790.
- [11] CUSTODIS F, LAUFS U. Hypertriglyceridemia: prognostic impact and treatment options[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011, 136:1533-1542.
- [12] 杨沛, 段雷波, 陈伟. 高甘油三酯血脂与冠心病的关系[J]. *中国误诊学杂志*, 2002, 2(3):373-374.
- [13] ATAR I A, ATAR I, AYDINALP A, et al. Is there any relationship between coronary artery disease and postprandial triglyceride levels? [J]. *Anadolu Kardiyol Derq*, 2011, 11:201-206.
- [14] ONAT A, SANSOY V, YILDIRIN B. Which fasting triglyceride levels best reflect coronary risk? Evidence from the Turkish Adult Risk Factor Study[J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24:9-14.
- [15] 黄秋霞, 姜德谦. 冠心病患者血清甘油三酯水平与纤溶激活系统的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9(4):316-320.
- [16] PUCETTI L, BRUNI F, PASQUI A L, et al. Dyslipidemias and fibrinolysis[J]. *Ital Heart J*, 2002, 3: 579-86.
- [17] HOKANSON J E, AUSTIN M A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1996, 3:213-219.
- [18] Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region [J]. *Circulation*, 2004, 110:2678-2686.
- [19] DI ANGELANTONIO E, SARWAR N, PERRY P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. *JAMA*, 2009; 302:1993-2000.
- [20] MILLER M, CANNON C P, MURPHY S A, 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, 51:724-730.
- [21] FAERGEMAN O, HOLME I, FAYYAD R, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104:459-463.
- [22] WATTS G F, KARPE F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient [J]. *Heart*, 2011, 97:350-356.
- [23] ERICSSON C G, HAMSTEN A, NILSSON J, et al. An angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients[J]. *Lancet*, 1996, 347:849-853.
- [24] MANNINEN V, TENKANEN L, KOSKINEN P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment[J]. *Circulation*, 1992, 70:733-737.
- [25] MOSCA L, BENJAMIN E J, BERRA K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123:1243-1262.
- [26] YOKOYAMA M, ORIGASA H, MATSUZAKI M, et al. Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369:1090-1098.
- [27] The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:1563-1574.
- [28] KASAI T, MIYAUCHI K, YANAGISAWA N, et al. Mortality risk of triglyceride levels in patients with coronary artery disease[J]. *Heart*, 2013, 99:22-29.
- [29] KANNEL W B, VASAN R S. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24:345-350.