

# 甘油三酯对心血管疾病的影响

赵水平

(中南大学湘雅二医院心内科,长沙 410011)

**关键词:**甘油三酯;高甘油三酯血症;心血管病;胆固醇;脂蛋白类

**中图分类号:**R589.2

**文献标志码:**A

**文章编号:**1007-9688(2013)01-0001-03

**专家简介:**赵水平,男,教授,主任医师。现任中南大学湘雅二医院心血管内科主任。主要研究方向是血脂与心血管疾病。

甘油三酯对心血管疾病的影响备受关注。甘油三酯主要存在于血液中的乳糜微粒和极低密度脂蛋白(VLDL)颗粒中,这两种颗粒统称为富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins,TRL)。所以,血浆甘油三酯浓度增高主要反映了TRL水平增高。高甘油三酯血症对心血管疾病的影响,主要反映在TRL是否具有致动脉粥样硬化的作用<sup>[1,2]</sup>。

## 1 甘油三酯水平增高与心血管疾病相伴随

纳入 68 项前瞻性队列研究结果的荟萃分析表明,校正年龄、性别后,甘油三酯与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)及缺血性脑卒中存在显著正相关;但经确立性冠心病危险因素、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和非 HDL-C 校正后,甘油三酯与心脑血管疾病的关联强度明显变小,因此,甘油三酯不能被视为冠心病的独立危险因素。哥本哈根心脏研究在 1976~1978 年随机入选了 13 981 位受试者进行随访,研究直至 2004 年初结束,结果表明,经其他心血管疾病危险因素,如年龄、体质量指数、原发性高血压(高血压)、吸烟等校正后,餐后甘油三酯水平可用于预测心肌梗死、缺血性心脏病及死亡的风险,特别是对于女性。对 26 509 名 45 岁以上的体检健康的美国妇女进行了 11.4 年的随访,发现餐后高甘油三酯水平与冠心病密切相关,且这种相关性独立于总胆固醇、HDL-C、糖尿病、体质量指数等传统冠心病危险因素;而空腹甘油三酯水平与主要心血管事件的关联性却非常小,提示餐后甘油三酯水平可用于评估动脉粥样硬化

早期的风险。由于餐后甘油三酯水平与血浆脂蛋白残粒浓度间存在更为密切的关系,所以餐后甘油三酯水平在普通人群中预测冠心病风险的效力较空腹甘油三酯更有优势。

强化降脂的临床试验汇总分析显示,血浆甘油三酯水平降低者的冠心病风险也随之减小,尽管经 HDL-C 和载脂蛋白 B/载脂蛋白 AI 比值校正后这种关联有所减弱。近年有研究还发现,即使在接受降脂治疗的人群中,甘油三酯水平变化与冠心病风险之间也存在关联性。大规模临床试验观察到,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) 的急性冠脉综合征患者若治疗中的甘油三酯水平 < 1.7 mmol/L (150 mg/dL), 则其冠状动脉事件复发率降低。

血浆甘油三酯水平升高与冠心病的关系难有定论,在很大程度上与其生物学的特性有关。例如,血浆甘油三酯水平在人群中呈偏态分布;同一个体的血浆甘油三酯水平波动大(即生物学变异性高),且甘油三酯水平越高,其波动越大;甘油三酯与 HDL-C 及载脂蛋白 AI 呈明显负相关,三者间的关联复杂性可使分析时难以确定其因果关系。此外,高甘油三酯血症常与某些疾病(如 2 型糖尿病和代谢综合征等)相伴随。至少有 25% 的高甘油三酯血症患者同时患有 2 型糖尿病而未被诊断出来;也有许多高甘油三酯血症患者相继发生 2 型糖尿病;如果未能在多因素分析中被校正,则难以判定甘油三酯水平升高是否仅仅是因胰岛素抵抗或代谢综合征所致。

## 2 甘油三酯水平增高致动脉粥样硬化的可能机制

在研究甘油三酯致动脉粥样硬化的机制时,主要的注意力是放在 TRL 能否引起动脉粥样硬化,此外,也关注 TRL 致动脉粥样硬化的间接机制<sup>[1]</sup>。

由于乳糜微粒和极低密度脂蛋白颗粒较大,过去认为其无法穿过动脉内皮进入动脉壁,但乳糜微粒、极低密度脂蛋白经分解代谢后可生成残粒脂蛋白,后者不仅可以穿过动脉内皮,还可滞留于血管内皮下层组织基质中。在人体和兔的动脉粥样斑块中均发现有乳糜微粒、极低密度脂蛋白残粒。这些残粒可被动脉壁巨噬细胞表面受体识别而摄取,形成泡沫细胞。故此类脂蛋白被认为与冠脉疾病的发生、发展及颈动脉斑块的形成有关,并可直接促进斑块的形成和发展(图 1)。



图 1 TRL 残粒可直接致动脉粥样硬化

注:LRP 为 LDL 受体相关蛋白;LPL 为脂蛋白酯酶;FFAs 为游离脂肪酸

以兔和鼠为实验模型的研究也发现高乳糜微粒残粒及高极低密度脂蛋白残粒水平可促进动脉粥样硬化的进程。此外,有体外实验证实,极低密度脂蛋白与巨噬细胞孵育后,可使巨噬细胞中甘油三酯及胆固醇酯堆积转变成泡沫细胞,巨噬细胞通过其极低密度脂蛋白受体及分泌脂蛋白酯酶而摄取极低密度脂蛋白的脂质。极低密度脂蛋白还可被血管内皮细胞、平滑肌细胞氧化成氧化型极低密度脂蛋白,后者能损伤内皮,吸引单核细胞,促进泡沫细胞形成,促进平滑肌细胞增殖、迁移,有更强的致粥样硬化作用。

在胆固醇酯转移蛋白(CETP)的作用下,TRL,如乳糜微粒、极低密度脂蛋白,向富含胆固醇的脂蛋白即低密度脂蛋白、高密度脂蛋白转移,而后的胆固醇酯反向转移给乳糜微粒、极低密度脂蛋白,因而乳糜微粒、极低密度脂蛋白中的胆固醇酯水平增高。转移至低密度脂蛋白、高密度脂蛋白的甘油三酯水平增加到一定程度,被肝脂酶水解除去,结果胆固醇水平降低,颗粒变小,密度增大,形

成小颗粒的高密度脂蛋白及小而致密的低密度脂蛋白(sLDL)。高密度脂蛋白颗粒变小时其表面的载脂蛋白 AI 易脱落,被肾脏清除,最终高密度脂蛋白颗粒减少。甘油三酯水平越高,脂质交换越活跃。脂质交换结果为:小而致密的低密度脂蛋白水平升高及 HDL-C 水平降低(图 2)<sup>[1]</sup>。

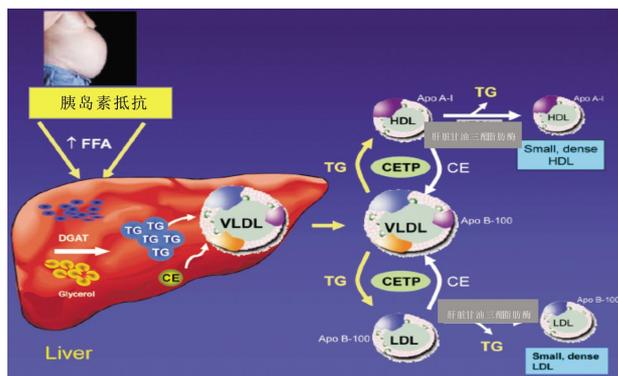


图 2 高甘油三酯对脂蛋白颗粒大小的影响

注:DGAT 为甘油二酯酰基转移酶;CETP 为胆固醇转移蛋白;Glycerol 为甘油

高密度脂蛋白在维持内皮的血管反应性、抗氧化应激、抑制内皮细胞凋亡、促进损伤内皮的修复、抑制单核细胞的激活、减少黏附因子和细胞因子的表达中起关键作用,而以上作用可减缓动脉粥样斑块的形成。高甘油三酯血症可引起 HDL-C 水平降低、小而致密的低密度脂蛋白水平升高,三者代谢上联系密切,称为致粥样硬化性脂蛋白谱或脂质三联征。其次,脂质交换结果是乳糜微粒、极低密度脂蛋白中的胆固醇酯增加,在脂蛋白酯酶(LPL)的作用下,生成富含胆固醇酯的残粒,具有很强的致动脉粥样硬化作用。

虽然,目前尚不能确定高甘油三酯血症是否可作为冠心病的致病性危险因素,但无论是从流行病学的资料还是从病理生理学的研究进展来看,甘油三酯不仅与冠心病发生和发展有密切的相关性,且其在心血管疾病的风险评估中具有重要价值。就现有对甘油三酯的认识深度而言,可将其视为冠心病的条件性危险因素。所以,提高对高甘油三酯血症的认识,将有助于更好地控制心血管危险因素,可更大程度地降低冠心病发病的风险。

### 3 针对甘油三酯的干预

很少有直接针对单纯高甘油三酯血症患者干预的随机对照临床试验结果报道。但多项临床试验亚

组或事后分析提示, 贝特类药物单药或联合他汀类药物能够显著降低甘油三酯水平升高患者的大血管与微血管事件。非诺贝特干预降低糖尿病事件研究(FIELD)结果表明, 接受非诺贝特治疗的高甘油三酯( $\geq 2.3$  mmol/L)亚组患者总心血管事件率降低了 27%。控制糖尿病患者心血管风险行动(ACCORD)-脂质分支试验表明, 非诺贝特联合他汀类药物与单纯他汀类药物相比, 同样显著降低了高甘油三酯伴低 HDL-C( $\leq 0.88$  mmol/L)亚组患者的主要终点事件发生率。冠状动脉药物计划研究(CDP)结果显示, 速释烟酸(3 g/d)治疗可使男性心肌梗死后患者 5 年冠心病死亡或非致死性心肌梗死发生率降低 14%。荟萃分析表明, 有或无高甘油三酯血症、糖尿病或代谢综合征的患者在烟酸治疗中的获益相似。刚刚提前终止的一项临床试验(AIM-HIGH 研究)却报告, 对伴有甘油三酯增高、HDL-C 降低的心血管病患者, 在他汀类药物治疗基础上加用大剂量缓释烟酸却未能有更多的获益。有研究显示, 小剂量  $\omega$ -3 脂肪酸加入地中海饮食或联合小剂量他汀类药物中可减少主要冠状动脉事件和心源性猝死, 这种益处可能主要归于其抗心律失常作用, 而与甘油三酯的改变无关。

当前虽然明确了甘油三酯的正常值范围, 但并没有提出降低甘油三酯时应达到的目标值, 这是因为目前尚缺乏大规模临床试验的证据支持降低甘油三酯水平确能使伴有冠心病事件的危险性减少。所以, 在目前的临床实践中我们应采取的策略是: 对于严重高甘油三酯血症患者, 需积极治疗以预防急性胰腺炎发生; 对于轻、中度高甘油三酯血症患者, 若其伴冠心病或属心血管高危, 可考虑在他汀类药物的基础上联合应用降低甘油三酯水平的药物。

改变饮食结构, 改善生活方式, 必要时采用适当的药物治疗, 是目前处理高甘油三酯血症的基本原则。总脂肪摄入量每减少 5%, 甘油三酯水平可降低 6%。中等脂肪饮食(脂肪供热量占 32.5%~50%)比低脂饮食(脂肪供热量占 18%~30%)更能降低血浆甘油三酯的水平, 且下降的程度在糖尿病患者中表现得更为显著。低胆固醇饮食比低脂饮食更能降低血浆甘油三酯水平。碳水化合物的供热量不应超过 60%。膳食纤维可降低 2 型糖尿病患者的血浆甘油三酯水平。体质量下降的程度可直接影响血浆甘油三酯水平。体质量每下降 5%~10%, 可使血浆甘油三酯水平下降 20%。对于甘

油三酯基线水平较高( $>150$  mg/dL)、每日运动强度大且总热量摄入减少的患者, 运动可产生显著的降低甘油三酯水平作用。

从心血管疾病防治的角度出发, 降低甘油三酯水平的治疗旨在降低主要心血管事件发生的危险。所以, 降低甘油三酯水平治疗的策略, 首先要确定个体的心血管危险程度, 心血管病高危患者可从降低甘油三酯水平治疗中获益。因此, 对于所有甘油三酯水平边缘升高或升高的患者, 其治疗的首要目标均是使 LDL-C 水平达标 [ $<2.6$  mmol/L (100 mg/dL)]。而对于甘油三酯水平临界升高 [ $1.70\sim 2.26$  mmol/L (150~199 mg/dL)], 治疗重点是减轻体质量和增加体力活动; 当甘油三酯水平升高 [ $2.26\sim 5.56$  mmol/L (200~499 mg/dL)] 时, 除了上述非药物治疗措施外, 对高危患者应考虑使用药物(较大剂量的降 LDL-C 药物或加用烟酸或贝特类药物), 使非 HDL-C 达标。极高的甘油三酯水平 [ $>5.56$  mmol/L (500 mg/dL)] 罕见, 这些患者的首要治疗目标是降低甘油三酯水平, 预防急性胰腺炎发生。待甘油三酯水平下降至  $<5.56$  mmol/L (500 mg/dL) 后, 才能关注 LDL-C 水平的达标。改变饮食结构、优化生活方式是治疗甘油三酯升高的基本措施, 必要时可考虑加用降脂药物, 以减少心、脑血管事件发生的风险<sup>[9]</sup>。

中华医学会心血管病分会循证医学评论专家组会同中国老年学学会心脑血管病专业委员会组织相关领域的专家已制定“甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识”<sup>[3]</sup>。这将会使广大临床医生对甘油三酯更加关注, 并在临床实践中对高甘油三酯血症患者进行规范的管理。

#### 参考文献:

- [1] MILLER M, STONE N J, BALLANTYNE C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2011, 123(20): 2292-2333.
- [2] CHAPMAN M J, GINSBERG H N, 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.
- [3] 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组. 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识 [J]. *中国心血管病研究*, 2011, 9(9): 641-646.

(收稿日期: 2012-11-19)