

• 综 述 •

致动脉粥样硬化载脂蛋白 B 脂蛋白血症的研究进展

印 丹 综述, 李 蓉 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

关键词: 载脂蛋白 B 类; 动脉硬化; 脂蛋白血症

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 03. 031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)03-0353-03

载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 是血浆脂蛋白的蛋白质组分, ApoB 在动脉内皮下滞留沉积是启动动脉粥样硬化的关键步骤, 血浆中 ApoB 水平增高的异常脂蛋白血症有发生动脉硬化的风险。大量的临床试验及流行病学研究证实, 在预测动脉硬化风险方面, ApoB 水平优于低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 等风险预测指标。最近, 有学者提出了基于 ApoB、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和三酰甘油 (triacylglycerol, TG) 的新异常脂蛋白血症的分类方法, 能更有效地对不同脂蛋白血症的动脉硬化风险进行分类, 为临床治疗提供依据, 现综述如下。

1 ApoB 与动脉粥样硬化

ApoB 是血浆脂蛋白的蛋白质组分, 主要分布于血浆极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、中密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 及乳糜微粒 (chylomicra, CM) 中。VLDL、IDL 和 LDL 是重要的致动脉粥样硬化因子, 是动脉硬化病灶中胆固醇的主要来源。其中 LDL 是血浆中数目最多的 ApoB, 在致动脉硬化中发挥主要作用。动脉硬化与血中 ApoB 浓度及颗粒大小均有关系, 与大颗粒脂蛋白相比, 小颗粒脂蛋白更容易在动脉内壁沉积。大颗粒 LDL 分子中的胆固醇含量高于小颗粒 LDL 分子, 测定血清中 LDL-C 水平并不能准确反映 LDL 颗粒的数目。由于每个脂蛋白颗粒中仅包含有 1 分子 ApoB, 因此测量血浆中 ApoB 浓度能有效反映出致动脉硬化颗粒的总数。

动脉硬化的“滞留反应”假说指出, ApoB 胆固醇滞留于动脉内皮下是发生动脉粥样硬化的关键起始环节。Tabas 等^[1]也指出, 持续增高的 ApoB 对动脉内膜产生功能性损伤, 并在动脉内皮下滞留沉积。T 细胞、肥大细胞及其他炎症细胞一起在病变部位发生炎性反应。随着脂蛋白在病变部位的沉积, 此过程不断发展, 随后发生坏死, 病变部位充满细胞碎片、胆固醇结晶、蛋白酶及促血栓形成物质。平滑肌细胞移行、增生并产生大量胶原纤维等基质成分, 使血管内膜增厚并硬化。随病变进展, 斑块形成并可发生破裂, 导致血栓形成及引发一系列心血管事件。动脉粥样硬化发生的始动因素是 ApoB 沉积于动脉壁。

2 ApoB 异常脂蛋白血症的常见病因

2.1 代谢综合征及 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 代谢综合征和 2 型糖尿病患者常合并多种类型的血脂异常, 这些患者多伴有不同程度的胰岛素抵抗。胰岛素抵抗时, 脂肪动员加强, 大量游离脂肪酸入血, 被肝脏摄取合成 VLDL。同时, 胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer

protein, CETP) 和肝脂酶 (hepatic lipase, HL) 活性升高, 前者加强了富含 TG 的脂蛋白与 LDL 和 HDL 之间 TG 和胆固醇酯的交换, 并被肝脂酶水解形成小而密 LDL 和小而密的 HDL。此外, 胰岛素抵抗使肝细胞 ApoC III 合成增加, ApoC III 能抑制脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活性, 进而抑制 LPL 对 VLDL 和 CM 中 TG 的脂解, 使 VLDL 和 CM 在血循环中的清除减慢, HDL 合成原料不足, HDL 水平下降。因此, 这些患者血脂异常的特点主要表现为 TG 增高、LDL-C 水平正常或轻度升高、LDL 颗粒细小而致密、HDL-C 水平下降。不同患者 LDL、VLDL 的含量和颗粒数并不相同, ApoB 水平可增高, 亦可正常。国内亦有相关报道证实这一结论^[2]。

2.2 家族性混合型高脂血症 (familial combined hyperlipidemia, FCH) 是最常见的具有遗传倾向的血脂代谢紊乱, 受累者可表现为不同的异常脂蛋白表型, TG 及胆固醇水平也呈多样化, 但血浆 ApoB100 水平显著升高及小而密 LDL 增加是 FCH 不同脂蛋白表型的共同特征^[3]。ApoB 合成过多导致 VLDL 合成增加可能是 FCH 的主要发病机制之一, 也有研究认为 ApoB 过多产生与肝细胞内的 ApoB 调节机制障碍有关。

2.3 家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 为常染色体显性遗传性疾病, 早期可发生较为严重的冠心病。其发病基础是 LDL 受体基因突变, 使 LDL 受体缺如或结构功能异常, 导致 LDL 清除障碍, 同时肝脏会产生过多的含 ApoB100 的脂蛋白^[4], 血浆中 ApoB 水平升高。

2.4 家族性 Apo 100 缺乏症 (familial defective ApoB 100, FDB) FDB 是由于 ApoB100 第 3500 位密码子由 CGC 转变为 CAG, 结果 ApoB 第 3500 位氨基酸由 Arg 变为 Gln, 此种突变产生异常 ApoB, LDL 清除受抑, 血浆中 LDL-C 含量增高。与家族性高胆固醇血症比较, FDB 患者血浆 TC 水平及 LDL-C 水平相对较低, 但仍有发生早期动脉硬化的风险。

2.5 常染色体隐性遗传的高胆固醇血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH) 该病与 FH 的临床表现相似, 但以常染色体隐性遗传方式传递。由于衔接子蛋白基因突变, 造成 LDL 受体内化缺陷且无法再循环利用, LDL 的降解速率明显降低, 从而使血浆胆固醇水平增高, ApoB 高于正常水平^[5]。

2.6 低 α -脂蛋白血症 (hypoalphalipoproteinemia) 该病也是能早期发生冠心病的一类脂蛋白血症, 其 HDL 及 ApoA1 水平均降低。有研究表明, 在 TG 水平正常的家族性低 α -脂蛋白血症患者中 ApoB 水平明显增高。

此外, 其他多种因素如肝病、甲状腺功能减退症、肾脏疾病、吸收不良、乙醇中毒或某些影响因素 (如糖皮质激素、性激素等) 也可合并 ApoB 水平增高的脂蛋白血症。

3 ApoB 作为动脉硬化风险预测指标的流行病学证据

测定血浆中 ApoB 水平能更有效反映致动脉硬化颗粒总数。就检测方法而言, ApoB 测定简便、快捷并已标准化, 不需要空腹血液样本; 而准确测量 LDL-C 水平需要超速离心, 在常规的临床检验中难以实现。目前, 临床获得的 LDL-C 水平是根据 Friedewald 公式计算得来。该公式有明显的局限性, 不仅要求空腹血液样本, 且血液样本中不能含有 CM 颗粒, TG 浓度也必须小于 4.52 mmol/L。合并高 TG 血症的患者计算得来的 LDL-C 比实际偏低。

近年来, 已有大量研究提示 ApoB 在预测心血管疾病风险时明显优于 LDL-C 和 HDL-C^[6-13]。Walldius 等^[7] 对 175 553 例健康个体进行前瞻性研究, 结果显示, 在多因素分析中, ApoB 的血管风险预测作用强于 LDL-C。McQueen 等^[13] 对全球 52 个国家的 2 万多例患者开展的标准化病例-对照研究指出 ApoB/apoA1 在不同性别、年龄的多个种族都具有最高的人群归因危险度(population attributable risks, PAR)。这些数据证明, 在世界上大部分的种族人群中, ApoB 作为评估心血管风险的指标均优于 LDL-C、HDL-C 等参数。有研究则认为 LDL-C 的预测价值优于 ApoB。该研究是对 5 790 例 40~60 岁之间无心血管疾病的男性进行的前瞻性研究, 对 10 年来受调查者发生心肌梗死的危险度进行分析, 结果显示 LDL-C 是预测心肌梗死的关键指标。

也有个别报道认为 HDL-C 预测血管风险的价值等同于 ApoB。Kastelein 等^[14] 报道对冠心病患者随机给予高剂量及常规剂量的他汀类药物治疗, 发现经他汀类药物治疗的患者, HDL-C 水平同 ApoB 水平一样与心血管事件密切相关。

4 基于 ApoB 水平的异常脂蛋白血症的分类

经典的血脂异常诊断常用 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 等指标, 其中 LDL-C 是判断动脉粥样硬化风险的主要标志。但 LDL-C 的测量并不精确, 且其水平并不能有效反映 LDL 颗粒的多少。ApoB 能反映多种致动脉粥样硬化脂蛋白(包括 LDL、VLDL 和 IDL)的含量, 也能反映脂蛋白颗粒的数量。最近, de Graaf 等^[15] 提出了脂蛋白血症的 1 种新分类方法, 该方法以 ApoB、TG 及 TC 水平为基础, 能更明确地界定不同血脂异常患者脂蛋白的构成, 并对不同的动脉硬化风险进行鉴别。

新的分类首先根据 ApoB 水平分为 ApoB 水平增高(≥ 1.2 g/L)与 ApoB 水平正常(<1.2 g/L)两大类, 与 ApoB 水平正常的患者相比, ApoB 水平增高者动脉硬化的风险显著增高。再以血浆中 TG 浓度 1.5 mmol/L 为界, 将两大类分别分为 2 类。对于 ApoB 水平正常(<1.2 g/L)而 TG 水平增高(≥ 1.5 mmol/L)的脂蛋白血症再根据 TG/ApoB、TC/ApoB 及 ApoB 血浆浓度进一步分类。当 TG/ApoB ≥ 10 而 ApoB <0.75 g/L 时, 提示血浆中的 CM 增多; 而当 TG/ApoB ≥ 10 、ApoB ≥ 0.75 g/L, 提示 VLDL 与 CM 均增多。当 TG/ApoB <10 时, 再以 TC/ApoB 的值再分类, TC/ApoB <6.2 时, VLDL 增多, 反之 VLDL 及 CM 残粒增多。

临床上, 单纯以 TC 和 TG 分类具有一定的局限性, 如 TG 水平增高不能区别是由于 CM 的增多还是 CM 与 VLDL 均增多, 而 VLDL 具有更强的致动脉硬化作用。家族性高 TG 血症的患者也难以与表现为高 TG 血症的家族混合型高脂血症患者相区别, 而后者致动脉硬化的风险显著增加。新的分类方法则可较为简单地区别各类异常脂蛋白血症的致动脉硬化风险。新的分类方法中, 动脉硬化风险明显增高的异常脂蛋白血症,

其血浆 ApoB 水平均有显著增高。

ApoB 水平是新分类方法的基本依据, 但该方法又不单纯依赖于 ApoB 水平推测动脉硬化风险。尽管 ApoB 是关键指标, 常规临床试验仍要依靠 TG、TG/ApoB、TC/ApoB 才能作出精确诊断。但由于血浆中 ApoB、TG、HDL-C 及 ApoA1 之间的代谢关系极其复杂, 是否在新分类中加入 HDL 还有待于进一步研究。不同的脂蛋白血症致动脉硬化的风险及程度并不尽相同, 需要治疗的程度也不同。新的分类方法正是根据 ApoB 水平将这些具有不同程度动脉硬化风险的脂蛋白血症分别归类, 从而能获得更加适当、有效的治疗。

ApoB 异常脂蛋白血症也常常继发于其他疾病, 如 T2DM、代谢综合征等; 但相同疾病如 T2DM 在不同的个体可以出现不同的血脂异常类型, 既能表现为 ApoB 水平增高亚型, 也可表现为 ApoB 水平正常亚型, 因此, 合并不同血脂异常的糖尿病患者也具有不同的致动脉硬化风险。

5 结 语

ApoB 水平与动脉粥样硬化相关, 是预测血管风险的良好指标。基于 ApoB、TC 和 TG 的分类方案能判断血脂异常是否具有动脉硬化风险, 为临床诊断提供较为准确的依据, 使患者获得更为适当、有效的治疗。

参考文献

- [1] Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications[J]. *Circulation*, 2007, 116(16): 1832-1844.
- [2] 刘辉, 程中应, 左芳, 等. 糖尿病肥胖患者血脂含量测定分析[J]. *检验医学与临床*, 2007, 4(2): 154.
- [3] Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, et al. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(7): 1289-1294.
- [4] Tremblay AJ, Lamarche B, Ruel IL, et al. Increased production of VLDL ApoB-100 in subjects with familial hypercholesterolemia carrying the same null LDL receptor gene mutation[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(5): 866-872.
- [5] Grelle CK, Wilund K, Arca M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein[J]. *Science*, 2001, 292(5520): 1394-1398.
- [6] Holme I, Cater NB, Faergeman O, et al. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in end-points through aggressive lipidlowering trial (IDEAL)[J]. *Ann Med*, 2008, 40(6): 456-464.
- [7] Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9298): 2026-2033.
- [8] Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy treatment[J]. *Lancet*, 2003, 361(9359): 777-780.
- [9] Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the casale monferrato study[J]. *Diabetolo-*

gia, 2006, 49(5): 937-944.

[10] Chien KL, Hsu HC, Su TC, et al. Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese[J]. J Lipid Res, 2007, 48(11): 2499-2505.

[11] Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men[J]. Circulation, 2005, 112(22): 3375-3383.

[12] Hsia SH, Pan D, Berookim P, et al. A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(8): 1047-1052.

[13] McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and

• 综 述 •

apolipoproteins as risk markers associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart Study): a case-control study [J]. Lancet, 2008, 372(9634): 224-233.

[14] Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment[J]. Circulation, 2008, 117(23): 3002-3009.

[15] de Graaf J, Couture P, Sniderman A. A diagnostic algorithm for the atherogenic apolipoprotein B dyslipoproteinemias[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(11): 608-618.

(收稿日期: 2010-04-02)

微小 RNA 在结直肠癌中的研究进展

姜昌丽 综述, 王惠莹 审校

(成都军区昆明总医院检验科, 昆明 650032)

关键词: 微 RNAs; 结直肠肿瘤; 研究

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 03. 032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)03-0355-03

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,随着中国生活条件和饮食习惯的改变, CRC 发病率呈明显上升趋势。因此,对 CRC 发生、发展的机制以及早期诊断标志物的研究是目前 CRC 研究的重点。自研究者在秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)中发现了第 1 个定时调控胚胎后期发育的微小 RNA(microRNA, miRNA)(lin-4)以来,与人类疾病相关 miRNA 的研究相继被报道,使得对基因表达调控有了新的认识。miRNA 是 1 类长度约 22 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA,这类小分子 RNA 通过调节基因表达,在细胞增殖、凋亡、生长发育、细胞分化、代谢等过程中发挥重要作用,并且广泛参与肿瘤的发生和发展。

1 miRNA 的产生及其作用机制

在 RNA 聚合酶 II 或 III 的作用下,基因组 DNA 的部分区域被转录成初级 miRNA 分子(primary miRNA, pri-miRNA), pri-miRNA 进一步被核内切酶 III-Drosha 及其辅助因子 DGCR8 剪切并加工成长度约 70 个核苷酸并具有茎环结构的前体 miRNA(pre-miRNA)。pre-miRNA 被输出蛋白 5 (exportin-5)从细胞核运输至细胞质中,在 Dicer 酶的作用下, pre-miRNA 的茎环结构被剪切成为 miRNA 双链体。然后双链体降解成为单链的成熟 miRNA,结合到 RNA 诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)发挥生物功能。目前认为 miRNA 主要通过以下 2 方面的机制介导转录后基因调节: mRNA 的降解和翻译抑制。具体选择哪种作用方式取决于 miRNA 和靶 mRNA 互补配对的程度。完全或接近完全互补配对时导致 mRNA 剪切,随后 RNA 降解,这种机制多见于植物中;不完全互补配对时 miRNA 就会通过特异性识别靶 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR),并与之结合,从而抑制靶 mRNA 的翻译,这种机制多见于动物中,正是由于这种不完全互补配对模式,1 个 miRNA 可以有多个作用靶点。关于 miRNA 对靶 mRNA 翻译抑制的作用机制现在已成为研究的一大热点,研究者们推测抑制可能发生在翻译的起始和延伸阶段。

2 结直肠癌相关的 miRNA

人类基因组中大约有 1 000 个 miRNA,这些 miRNA 的表达具有时间及空间特异性。miRNA 既可能是致癌基因又可能是抑癌基因,与正常组织相比较在肿瘤组织中表达下调即为抑癌基因,表达上调即为致癌基因。miRNA 在不同谱系来源及不同病理分期的肿瘤中具有特定的表达模式,这为肿瘤基因诊断开拓了 1 条新思路。研究表明,miRNA 表达谱分析不仅可以反映肿瘤的组织来源,而且还能反映肿瘤的分化状态,通过它们的来源和分化背景可以成功划分肿瘤亚型,与常用的 mRNA 表达谱相比较,miRNA 表达谱可能是划分肿瘤亚型更为精确的方法。不但肿瘤组织中存在 miRNA 表达的异常,而且有文献报道肿瘤患者的血清或血浆中也存在 miRNA 表达量的异常。所以,这些 miRNA 在多种疾病特别是在肿瘤中扮演着生物标志物的角色。迄今为止,研究发现有多种 miRNA 与 CRC 的发生、发展以及病理分期具有相关性,部分高表达扮演着原癌基因的角色,促进 CRC 的发展;另一部分低表达扮演着抑癌基因的角色,抑制 CRC 的发展。

2.1 发挥原癌基因功能的 miRNA (1)miR-92、miR-92a 和 miR-20: miR-92、miR-92a 和 miR-20 均是 miR-17-92 家族的成员,miR-17-92 家族是定位于人类染色体 13q31 的多顺反子 miRNA。作为原癌基因 miRNA,miR-17-92 家族具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,从而诱导肿瘤的生成并加速其恶化的作用。miR-92 在 CRC 患者血清中显著升高,手术后明显下降^[1]。miR-92a 在 CRC、肺癌、肝细胞癌、B 细胞淋巴瘤、甲状腺癌、卵巢癌以及鼻咽癌中均呈高表达。有学者首次报道血浆 miR-92a 的检测是 CRC 诊断的 1 个很好的分子标志,具有 89% 的敏感性和 70% 的特异性。研究者发现 miR-17-92 家族在微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)和高频率微卫星不稳定不同病理特征和临床疗效的 CRC 中的表达不同,在 MSS CRC 中明显上调,从而可更准确区分 MSS 和高频率微卫星不稳定 CRC 组织。(2)miR-18a: miR-18a 也是 miR-17-92 家族的成员,在人类染色体上定位于 13q31. 3。关于 miR-18a 究