

瑞舒伐他汀对冠心病患者血清载脂蛋白 A5 水平的影响

刘 欢,马小峰,罗湘俊

(南华大学附属南华医院心内科,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 探讨瑞舒伐他汀对冠心病患者载脂蛋白 A5(ApoA5)及血脂水平的影响,研究 ApoA5 与血脂谱之间的关系。 **方法** 将入选 153 例冠心病住院患者回顾性分为对照组 75 例与治疗组 78 例。对照组给予阿司匹林+氯吡格雷+ β 受体阻滞剂+ACEI,治疗组在对照组治疗基础上加用瑞舒伐他汀 10 mg/天治疗 8 周,分别检测两组患者治疗前后血清 ApoA5 及甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。比较两组治疗前后的 ApoA5 和血脂水平,并分析 ApoA5 和血脂的相关性。 **结果** ApoA5 与 TG 呈负相关($r = -0.268, P < 0.05$),与 TC、HDL-C 和 LDL-C 无明显相关($P > 0.05$)。用药后治疗组 ApoA5 水平(369.6 ± 28.76 ng/mL)明显高于对照组(195.83 ± 20.10 ng/mL),差异有显著性($P < 0.05$)。 **结论** 瑞舒伐他汀能显著升高冠心病患者血清 ApoA5 水平,降低血清甘油三酯水平。

关键词: 瑞舒伐他汀; 载脂蛋白 A5; 血脂

中图分类号:R541.4 文献标识码:A

Effect of Rosuvastatin on the Serum Level of Apolipoprotein A5 in Patients With Coronary Heart Disease

LIU Huan, MA Xiaofeng, LUO Xiangjun

(Department of Cardiology, the Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of rosuvastatin on the serum level of apolipoprotein A5(ApoA5) in patients with coronary heart disease, and to study the relationships between ApoA5 and serum lipids. **Methods** 153 patients with coronary heart disease were randomized into two groups: control group($n = 75$), with treatment of aspirin, Clopidogrel, β -receptor blocker and ACEI; therapy group($n = 78$), in addition to aspirin, Clopidogrel, β -receptor blocker and ACEI, treated with rosuvastatin for 8 weeks. The serum ApoA5 levels were measured by ELISA in both groups, while triglyceride(TG), total cholesterol(TC), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) were also measured. **Results** ApoA5 was negatively correlated with TG($r = -0.268, P < 0.05$), but no significant relationships were found between ApoA5 and TC, HDL-C and LDL-C. Compared with control group(195.83 ± 20.10 ng/mL), serum ApoA5 level was significantly increased in therapy group(369.6 ± 28.76 ng/mL) after treatment with rosuvastatin($P < 0.05$). **Conclusions** Rosuvastatin can significantly increase serum ApoA5 level, while reduce serum TG level.

Key words: Rosuvastatin; Apolipoprotein A5; serum lipids

血脂代谢异常在冠心病患者中常见,且明显影响其预后。他汀类药物是目前应用最广泛的降血脂药物,不但可以显著降低血浆胆固醇(TC)水平,而且还能中度降低甘油三酯(TG)水平^[1]。瑞舒伐他

汀作为新型的他汀类药物,具有比其他他汀类药物更强的降脂疗效和达标率^[2]。

载脂蛋白 A5(ApoA5)是 2001 年发现的载脂蛋白家族新成员,其编码基因位于染色体 11q23,属于 ApoA1/C3/A4 基因簇。有证据显示, ApoA5 是体内 TG 代谢的负性调节因子,并可以影响高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的

代谢^[3-4]。但有关瑞舒伐他汀对 ApoA5 水平的影响目前尚不十分清楚。因此,本研究将探讨瑞舒伐他汀治疗前后,ApoA5 及血脂水平的变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选择 2011 年 1 月~2011 年 8 月在本院心内科住院的冠心病患者 153 例,所有入选对象均经本院伦理协会批准并签署知情同意书。将其分为对照组和治疗组,一般资料如表 1 所示。所有患者均符合冠心病诊断标准:有明确的冠心病病史,典型的缺血性胸痛症状,冠状动脉造影显示冠状动脉主干和(或)主要分支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。排除标准为:(1)严重的肝肾功能衰竭;(2)NYHA 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级;(3)急性感染、创伤、免疫性疾病、妊娠、甲状腺疾病、癌症和近期手术史;(4)2 个月内服用了降脂药物、抗生素和各种免疫抑制剂。两组一般资料比较,差异均无显著性,具有可比性。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general date between two groups

项目	对照组(<i>n</i> = 75)	治疗组(<i>n</i> = 78)
性别(男/女)	36/39	41/37
年龄(岁)	63 ± 12	65 ± 14
吸烟(%)	43	45
BMI(kg/m ²)	22.8 ± 3.6	23.4 ± 4.1
血糖(mmol/L)	6.47 ± 2.43	6.89 ± 2.14
收缩压(mmHg)	158 ± 26	160 ± 31
舒张压(mmHg)	95 ± 20	89 ± 23
TG(mmol/L)	2.53 ± 0.79	2.34 ± 0.26
TC(mmol/L)	6.82 ± 2.15	7.04 ± 3.14
HDL-C(mmol/L)	0.96 ± 0.14	1.02 ± 0.28
LDL-C(mmol/L)	2.88 ± 0.56	2.79 ± 0.31
ApoA5(ng/mL)	223.37 ± 48.12	245.3 ± 31.68
用药史(%)		
阿司匹林	72	75
氯吡格雷	58	60
β受体阻滞剂	20	19
ACEI或ARB	64	60
硝酸酯类	21	17

BMI:体重指数;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

1.2 方法

1.2.1 标本采集及指标测定 所有研究对象于入

院后次日清晨空腹采肘静脉血 8 mL,注入含有 10% 的乙二胺四乙酸二钠(Na₂-EDTA)50 μL 的试管中混匀,4 ℃下 3 000 r/min,离心 15 min,分离血清,存于 -80 ℃冰箱待测。TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 均采用酶学比色法,通过日立 7600 全自动生化分析仪由本院检验科专人质控检验。

1.2.2 ApoA5 浓度的测定 用 ELISA 方法检测,试剂盒由中南大学湘雅二医院心血管研究室提供。人血清标本以 PBST-1%BSA 按 1:10 稀释,分别向各孔加入血清稀释样品及标准品 100 μL。37 ℃温育 1 h 后,PBST 洗板 6 次。每孔加入 100 μL 辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体,温育 1 h 后,再以 PBST 洗板 6 次。各孔加入 100 μL 底物 TMB,37 ℃温育 15 min 后,加入 2 mol/L H₂SO₄ 50 μL 以终止反应。测定 450 nm 的 OD 值,减去空白孔。用 OD 值对已知浓度的标准品作图,测定样品浓度。样品 ApoA5 浓度乘上样品的稀释倍数 10。

1.3 统计学分析

采用 SPSS15.0 软件分析,计量资料用均数 ± 标准差表示,两组间比较采用 *t* 检验,各组间计数资料采用 χ^2 检验,数据相关性分析采用皮尔逊相关分析,并以皮尔逊相关系数(*r*)表示。*P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 用药前后两组 ApoA5 及血脂水平的变化

对照组在治疗前后 ApoA5 及血脂水平间差异均无显著性(*P* > 0.05);治疗组在使用瑞舒伐他汀后 ApoA5 和 HDL-C 水平显著高于用药前(*P* < 0.05),而 TG、TC、LDL-C 显著低于用药前(表 2,*P* < 0.05)。

2.2 ApoA5 与血脂的相关关系

ApoA5 与 TG 呈负相关(*r* = -0.268, *P* < 0.05),与 TC、HDL-C 和 LDL-C 无明显相关(*P* > 0.05)(表 3,图 1)。

3 讨 论

血脂异常是冠心病的独立危险因素。ApoA5 与血脂代谢尤其是与 TG 关系密切。血浆 TG 的代谢受过氧化物酶体增殖型受体-α(PPAR-α)基因调控。在对人类肝脏 Hep3B 细胞进行体外培养研究发现,ApoA5 是 PPAR-α 的一个目标基因,PPAR-α 通过调

表 2 两组患者治疗前后 ApoA5 及血脂水平变化

Table 2 Levels of ApoA5 and serum lipids in both groups before and after therapy

指标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ApoA5 (ng/mL)	223.37 ± 48.12	195.83 ± 20.10	245.3 ± 31.68	369.6 ± 28.76 ^a
TG (mmol/L)	2.53 ± 0.79	1.98 ± 0.33	2.34 ± 0.26	1.35 ± 0.37 ^a
TC (mmol/L)	6.82 ± 2.15	5.97 ± 3.48	7.04 ± 3.14	5.13 ± 1.69 ^a
HDL-C (mmol/L)	0.96 ± 0.14	1.07 ± 0.53	1.02 ± 0.28	1.53 ± 0.86 ^a
LDL-C (mmol/L)	2.88 ± 0.56	2.74 ± 0.69	2.79 ± 0.31	1.98 ± 0.66 ^a

与对照组比较,a:P<0.05

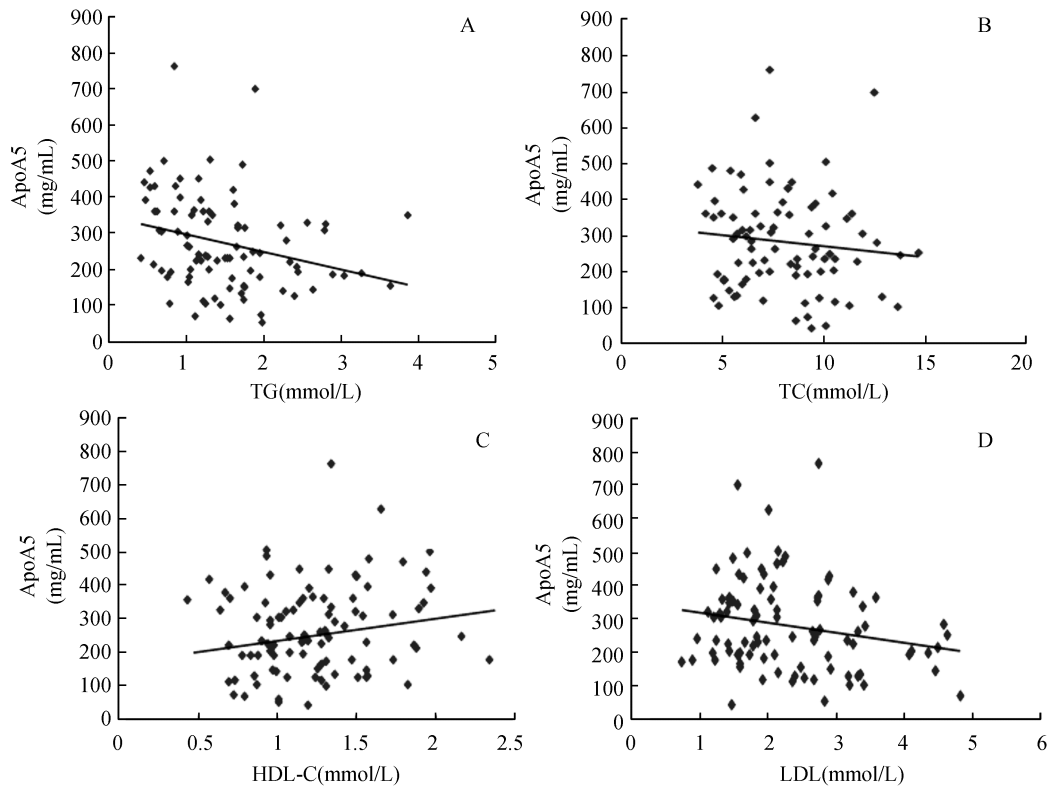


图 1 ApoA5 与血脂的直线相关及散点图 A、B、C、D: ApoA5 水平分别与 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平的直线相关及散点图

Fig.1 The linear correlations and scatter diagrams of ApoA5 and serum lipids

表 3 ApoA5 与血脂的相关系数(r)

Table 3 Correlation coefficients of ApoA5 and serum lipids(r)

指 标	相关系数(r)	P 值
TG	-0.268	0.01
TC	-0.172	0.14
HDL-C	0.163	0.16
LDL-C	-0.134	0.26

节 ApoA5 的表达来降低血浆 TG 水平^[5]。因此,多数学者认为 ApoA5 是 TG 的负性调节因子,通过以下途径降低 TG^[6-8]:(1)抑制肝脏极低密度脂蛋白

(VLDL)的产生和分泌;(2)激活脂蛋白脂酶,加快 TG 水解;(3)促进肝脏细胞摄取富含 TG 脂蛋白,加速 TG 分解代谢。本研究通过对冠心病患者 ApoA5 与血脂的相关分析发现,ApoA5 与 TG 呈显著负相关。但本研究发现 ApoA5 与 TC、HDL-C 和 LDL-C 无显著相关,提示 ApoA5 不是冠心病患者体内胆固醇代谢的关键调节因子,原因可能为:ApoA5 并非 LDL 颗粒的组成成分,所以不参与 LDL 代谢^[9]。

他汀由于其强有力的降 LDL-C 和中度的降 TG 作用而使大多数冠心病患者获益。近来研究较多的瑞舒伐他汀,与其他他汀类相比,能使更多患者达到

美国成人胆固醇治疗专家委员会第三次报告(简称 ATP III)目标值。他汀通过抑制胆固醇合成的限速酶(HMG-CoA 还原酶)活性减少肝脏胆固醇合成。但目前对于他汀降低 TG 的作用机制尚不完全清楚。有学者认为^[10],他汀通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性减少胆固醇合成,继而通过负反馈机制上调肝细胞表面的低密度脂蛋白受体(LDLR)密度及其活性,LDLR 能帮助肝细胞摄取 LDL 颗粒(降低 LDL-C),也能够结合富含 TG 的 VLDL 颗粒(降低 TG)。

本文显示瑞舒伐他汀能显著升高 ApoA5 水平,降低 TG 水平,提示他汀可能具有一条潜在的降低 TG 的作用通路,国内有学者报道^[11],他汀可能通过上调 PPAR- α 表达,进而上调 ApoA5 的表达,最终降低 TG。然而,他汀对 ApoA5 的影响及其确切的作用机制还有待更多的临床研究和基础研究来证实。

参考文献:

- [1] 吴杰,韦兵.阿托伐他汀对高胆固醇血症兔脂肪肝形成及血清肿瘤坏死因子- α 的影响[J].南华大学学报(医学版),2010,38(3):311-314.
- [2] Abbas A,Milles J,Ramachandran S. Rosuvastatin and atorvastatin: comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes,2012,5(1):13-30.
- [3] Liu ZK, Hu M, Baum L, et al. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with familial combined hyperlipidaemia in Hong Kong Chinese[J]. Atherosclerosis,2010,208(2):427-432.
- [4] Vaessen SF, Sierts JA, Kuivenhoven JA, et al. Efficient lowering of triglyceride levels in mice by human apoAV pro-

- tein variants associated with hypertriglyceridemia[J]. Biochem Biophys Res Commun,2009,379(2):542-546.
- [5] Prieur X, Coste H, Rodriguez JC, et al. The human apolipoprotein AV gene is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- α and contains a novel farnesoid X-activated receptor response element[J]. J Biol Chem, 2003,278(28):25468-25480.
- [6] Schaap FG, Rensen PC, Vshol PJ, et al. Apo AV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis[J]. Biol Chem,2004,279(27):27941-27947.
- [7] Huang YJ, Lin YL, Chiang CI, et al. Functional importance of apolipoprotein A5 185G in the activation of lipoprotein lipase[J]. Clin Chim Acta,2012,413(1-2):246-250.
- [8] Nilsson SK, Lookene A, Beckstedt JA, et al. Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family[J]. Biochemistry, 2007,46(12):3896-3904.
- [9] O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, et al. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins[J]. Clin Chem,2005,51(2):351-359.
- [10] Klop B, Wouter Jukema J, Rabelink TJ, et al. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: the etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy[J]. Panminerva Med. 2012,54(2):91-103.
- [11] 黄贤圣,赵水平,柏林,等.他汀类药物通过激活 PPAR α 和升高大鼠载脂蛋白 A5 降低甘油三酯[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(11):981-984.