

• 综 述 •

2 型糖尿病合并血脂异常患者的胆固醇代谢标志物检测新进展*

陈盼盼^{1,2}, 匡泽民¹, 江 龙¹, 唐 玲¹, 王 伟¹, 马丽萍³综述, 王绿娅^{1△}审校

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院 100029; 2. 南华大学, 湖南衡阳 421001;

3. 首都医科大学附属北京安贞医院全科糖尿病科 100029)

关键词: 2 型糖尿病; 胆固醇; 血脂; 冠心病**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.056 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)02-0291-03

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是动脉粥样硬化最重要的危险因素,英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)已证明,2 型糖尿病患者大血管并发症的危险因素较为复杂,按照其相关危险因素分析,其中最为密切的是 LDL-C,且研究结果显示,2 型糖尿病患者 LDL-C 每升高 1 mmol/L,冠心病风险升高 57%^[1-2]。体内胆固醇的来源有合成和吸收 2 个途径,多方面证据已表明 2 型糖尿病患者体内胆固醇的升高与吸收关系更为密切。因此,对于该部分人群,了解其胆固醇吸收合成标志物代谢特点,指导临床糖尿病患者的降脂治疗已逐渐成为了新的焦点。目前对于糖尿病患者胆固醇代谢标志物研究文献较少,本文就糖尿病患者胆固醇代谢标志物以及如何指导该类患者临床降脂作一综述。

1 糖尿病患者的 LDL-C 达标现状及目标推荐

中国多省市心血管前瞻性队列研究曾对 11 个省市 35~64 岁的自然人群共 28 594 人进行了心血管因素调查,结果显示,糖尿病合并血脂异常的患者明显增加了其冠状动脉事件的风险^[3],最新欧洲心脏病协会和欧洲动脉硬化学会(ESC/EAS)指南也提出应高度重视糖代谢异常患者 LDL-C 达标率^[4]。但据国外最近一项对 2 674 例糖尿病患者的调查显示 LDL-C 达标率仅为 13.5%^[5],同样,我国糖尿病患者中也存在着血脂紊乱知晓率、治疗率、达标率低的情况^[6]。因此,应重视糖尿病合并脂代谢异常患者的 LDL-C 达标情况。

中国 2007 年成人血脂异常防治指南曾提出对于有急性冠状动脉综合征或缺血性心血管疾病合并糖尿病患者要求 LDL-C<2.07 mmol/L。2011 年 ESC 和 EAS 联合发布的血脂防治指南提出,对于极高危患者,即明确诊断的脑血管疾病(CVD)或糖尿病合并靶器官损害(如微量清蛋白尿)或中重度慢性肾脏病(CKD)[肾小球滤过率(GFR)<60 mL/(min·1.73 m²)]或 10 年心血管风险 SCORE 评分大于 10%者要求 LDL-C<1.8 mmol/L 或 LDL-C 降幅大于或等于 50%,其他人群则要求 LDL-C<2.5 mmol/L^[7]。美国糖尿病学会(ADA)制订的糖尿病指南则推荐:合并心血管疾病的糖尿病患者要求 LDL-C<1.8 mmol/L 或低于基线 LDL-C 水平的 30%~40%,不合并有靶器官损害者要求 LDL-C<2.6 mmol/L^[8]。

2 胆固醇代谢标志物分析表明糖尿病患者 LDL-C 主要与胆固醇吸收相关

糖尿病的胆固醇代谢特点目前在国外已开展相关研究。

Ooi 等^[9]对 140 例合并或未合并糖尿病的代谢综合征患者进行了胆固醇吸收合成标志物检测发现,其中 82 例未合并糖尿病的患者胆固醇吸收合成负相关,而这种关系在 58 例合并糖尿病的患者中消失,提示糖尿病患者的胆固醇吸收合成状态失衡,并发现无论合并或不合并糖尿病的代谢综合征患者其胆固醇代谢特点均是胆固醇合成升高而吸收降低,推测可能与胰岛素抵抗对胆固醇吸收合成的影响有关。2015 年芬兰糖尿病预防研究(DPS)对 340 名糖耐量异常患者平均随访 4 年观察新发糖尿病与胆固醇代谢标志物的关系,结果显示,干预组 β -谷甾醇、菜油甾醇水平逐年升高且糖尿病发生风险低于对照组^[10],说明胆固醇吸收合成标志物与糖尿病发生风险密切相关。而对合并 LDL-C 升高的 2 型糖尿病患者的胆固醇代谢特点,相关研究结果显示该类患者的 LDL-C 水平可能与胆固醇的吸收关系更密切,此结果为该类患者降 LDL-C 的个体化治疗提供了新依据。

有学者研究发现在糖尿病患者中,有利于小肠吸收的尼曼匹克样蛋白(NPC1L1)表达增加,而使胆固醇回到小肠腔与肠上皮细胞的三磷酸腺苷结合盒转运体家族成员(ABC) G5/G8 表达降低,二者共同促进了 2 型糖尿病患者胆固醇的吸收,而导致这一人群低密度脂蛋白增加^[11],Katsura 等^[12]对 96 例血脂异常的 2 型糖尿病患者进行研究发现,该类人群的血浆 LDL-C 升高与胆固醇吸收标志物呈正相关,而与胆固醇合成标志物无关。Grenier 等^[13]在高糖环境中培养极化细胞,影响胆固醇吸收的 NPC1L1 表达显著升高。以上胆固醇代谢标志物特点分析及基础实验结果共同提示:糖尿病合并血脂紊乱的患者其 LDL-C 升高主要原因在于肠道对胆固醇的吸收增高。

3 糖尿病患者胆固醇吸收合成标志物的检测方法

血清胆固醇水平来源于胆固醇吸收与合成 2 个环节,因此,胆固醇的吸收合成状态直接决定了血清中的胆固醇水平。将血浆中胆固醇合成的前体物质(角鲨烯、7-烯胆烷醇、脱氢胆固醇)作为胆固醇合成标志物,以反应机体内源性胆固醇合成效率;植物固醇(β -谷甾醇、菜油甾醇、豆固醇等)则可用于反映肠道对胆固醇的吸收情况^[14],见表 1。

目前国内外已相继开展了胆固醇代谢标志物的检测,检测由最初的口服放射性同位素示踪的方法到气相色谱或质谱方法的改进,促进了该标志物在血脂代谢异常的流行病学研究、临床降脂药物疗效评价及胆固醇代谢实验研究中的广泛应用。

* 基金项目:北京市中医管理局重点学科建设项目资助。

△ 通信作者, E-mail: wangluya@126.com。

北京安贞医院研究团队建立了气相色谱分析方法^[15],用于同时测定人血清中角鲨烯及 2,4-脱氢胆烷醇、7-烯胆固醇、菜油固醇、豆固醇和谷固醇 5 种非胆固醇类固醇。此方法的建立为探讨我国人群胆固醇吸收、合成标志物基线水平对降脂治疗的影响提供了最佳手段,也为胆固醇血症的分子病理机制研究拓宽了思路。

表 1 胆固醇吸收合成标志物种类	
胆固醇合成标志物	胆固醇吸收标志物
角鲨烯(squalene)	菜油固醇(campesterol)
二脱氢胆固醇(desmosterol)	谷固醇(sitosterol)
7-烯胆烷醇(lathosterol)	胆甾烷醇(cholestanol)
胆固醇(cholesterol)	豆固醇(stigmasterol)

4 通过抑制肠道胆固醇吸收可促进 2 型糖尿病患者 LDL-C 的达标

动态观察 2 型糖尿病合并血脂异常患者服用降脂药物前后胆固醇代谢标志物变化,有利于为该类患者寻求最佳治疗方案,实现个体化的治疗。他汀类药物作为 3-羟基 3-甲基戊二酸单酰辅酶(HMG-CoA)还原酶抑制剂,主要靠抑制胆固醇的合成降低 LDL-C,长期处于降脂药物的一线地位。体内胆固醇的来源除肝脏合成外还来源于胆固醇的吸收,包括 PROVE-IT 等临床试验都表明随着他汀类药物治疗时间的延长,其降 LDL-C 的力度逐渐削弱,这就是所谓的“他汀逃逸现象”^[16],正如 Federici^[17]研究显示,他汀类药物可降低胆固醇合成标志物,但却使胆固醇吸收标志物增加,与他汀长期抑制胆固醇合成而反馈性增加了肠道对胆固醇吸收有关。此外,糖代谢伴血脂异常的患者其胰岛素抵抗对 LDL 代谢的影响又进一步削弱了他汀对该部分患者的降脂作用,因此,单纯他汀治疗可能不能够使这部分患者持续受益。

依折麦布是胆固醇吸收抑制剂,作用于小肠的绒毛刷状缘,选择性抑制食物和胆汁中的胆固醇吸收。已有多项类似的研究认为,对于胆固醇代谢低合成、高吸收特点的患者,联合依折麦布治疗可进一步降低 LDL-C 水平^[18-21]。Kusters 等^[22]对 96 例糖尿病合并高脂血症的患者给予依折麦布治疗 12 周,结果发现胆固醇吸收标志物和 LDL-C 的水平均下降,并且依折麦布与他汀联合应用组比单用依折麦布组的效果好(−31.4% vs. −18.4%, $P<0.001$)。因此,依折麦布可有效降低胆固醇吸收率,改善糖尿病患者的血脂水平;Kishimoto 等^[23]对 50 例伴或不伴有糖尿病的高脂血症患者给予 10 mg 依折麦布或联用其他降脂药治疗,结果发现,单用依折麦布使该部分患者 LDL-C 及胆固醇吸收标志物显著降低,且对试验对象的血糖无任何影响。提示依折麦布对糖代谢没有任何不良影响。Okada 等^[18]给予 42 例糖尿病合并高脂血症患者及 21 例不合并糖尿病的高脂血症患者每天 10 mg 依折麦布进行为期 12 周的治疗发现,糖尿病合并高脂血症组的 LDL-C、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)降幅均大于高脂血症组(−25.1%±13.6% vs. −20.5%±7.8%, −20.5%±11.2% vs. −17.4%±7.6%),提示糖尿病合并高脂血症组 LDL-C 及 non-HDL-C 对依折麦布的反应更佳,以上临床试验的证据均表明,通过单用或联合胆固醇吸收抑制剂可促使糖尿病患者的 LDL-

C 达标。

5 小 结

目前,大量临床研究已证实胆固醇高吸收率增加了冠状动脉发生及再发生风险^[24-26]。因此,抑制胆固醇的吸收对降低冠心病发生或再发生率大有裨益,尤其对于以胆固醇高吸收为显著特点的 2 型糖尿病伴血脂异常患者,在抑制胆固醇吸收率方面寻求更有效更全面的降 LDL-C 新策略显得尤为重要。了解糖尿病患者的胆固醇代谢特点,进而针对性地进行降脂治疗,可以进一步促进该类患者的 LDL-C 达标,进而实现该类患者的冠心病预防。

参考文献

[1] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report. The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285: 2486-2497.

[2] 曾龙驿. 英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)解读[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(7): 639-640.

[3] 刘静, 赵冬, 王薇, 等. 中国多省市心血管病危险因素队列研究与美国弗莱明翰心脏研究结果的比较[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(2): 167-172.

[4] Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, et al. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1): 62-68.

[5] Barkas F, Liberopoulos E, Klouras E, et al. Attainment of multifactorial treatment targets among the elderly in a lipid clinic[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(3): 239-245.

[6] Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women[J]. Circulation, 2012, 125(18): 2212-2221.

[7] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. Eur Heart J, 2011, 32(14): 1769.

[8] American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes; 2014 [J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S5-13.

[9] Ooi EM, Ng TW, Chan DC, et al. Plasma markers of cholesterol homeostasis in metabolic syndrome subjects with or without type-2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 85(3): 310-316.

[10] Mello VDFD, Lindström J, Eriksson JG, et al. Markers of cholesterol metabolism as biomarkers in predicting diabetes in the finnish diabetes prevention study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(7): 635-642.

- [11] Lally S, Tan CY, Owens D, et al. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of niemann-pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein[J]. Diabetologia, 2006, 49(5): 1008-1016.
- [12] Katsura T, Katakami N, Irie Y, et al. The usefulness of a cholesterol absorption inhibitor in Japanese type 2 diabetes patients with dyslipidemia[J]. Diabetes Technol Ther, 2015, 17(6): 427-434.
- [13] Grenier E, Mailhot G, Dion D. Role of the apical and basolateral domains of the enterocyte in the regulation of cholesterol transport by a high glucose concentration[J]. Biochem Cell Biol, 2013, 91(6): 476-486.
- [14] Mignarri A, Magni A, Puppo M, et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis [J]. J Inherit Metab Dis, 2006, 39(1): 75-83.
- [15] Wu WF, Wang QH, Zhang T, et al. Gas chromatography analysis of serum cholesterol synthesis and absorption markers used to predict the efficacy of simvastatin in patients with coronary heart disease [J]. Clin Biochem, 2013, 46(12): 993-998.
- [16] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2004; 350(15): 1495-1504.
- [17] Federici M. Effect of ezetimibe on cholesterol absorption and lipoprotein composition in diabetes and metabolic syndrome[J]. Atheroscler Suppl, 2015, 17(17): 17-22.
- [18] Okada K, Yagyu H, Kotani K, et al. Lipid-lowering effects of ezetimibe for hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes mellitus [J]. Endocr J, 2010, 57(10): 903-908.
- [19] Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients; results of the GRAVITY randomized study[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1): 86-93.
- [20] Watanabe E, Yamaguchi J, Arashi H, et al. Effects of statin versus the combination of ezetimibe plus statin on serum lipid absorption markers in patients with acute coronary syndrome[J]. J Lipids, 2015, 2015: 109158.
- [21] Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes[J]. Diab Vasc Dis Res, 2011, 8(2): 160-172.
- [22] Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia [J]. J Pediatr, 2015, 166(6): 1377-1384.
- [23] Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, et al. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes [J]. J Med Invest, 2011, 58(1/2): 86-94.
- [24] Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 291-299.
- [25] Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkala KH, et al. Cholesterol and glucose metabolism and recurrent cardiovascular events among the elderly: a prospective study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 15; 48(4): 708-714.
- [26] Kleber ME, Renner W, Grammer TB, et al. Association of the singlenucleotide polymorphism rs599839 in the vicinity of the sortilin 1 gene with LDL and triglyceride metabolism, coronary heart disease and myocardial infarction. The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. Atherosclerosis, 2010, 209(2): 492-497.

(收稿日期: 2016-08-02 修回日期: 2016-10-08)

• 综 述 •

关于氯吡格雷 CYP2C19 基因多态性的综述

周 红 综述, 白文伟[△]审校

(昆明医科大学第二附属医院心内科一病区 650000)

关键词: 氯吡格雷; CYP2C19 基因多态性; 抗血小板

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.057 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)02-0293-05

随着人们生活水平的不断提高, 心血管疾病成为威胁现代中老年人健康最常见的一类疾病, 其中冠状动脉粥样硬化性心

脏病是心血管病中最为常见的一种, 其发生是由于冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞导致血流不畅, 使得相应心肌供血

[△] 通信作者, E-mail: bwwzhanghui@126.com。