

Research Progress of Remnant Cholesterol in Cerebral Small Vessel Disease

Yihui Hou Zhijie Dou*

The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Cerebral small vessel disease has a hidden onset and can manifest as lacunar infarction, cognitive impairment, motor disorders, etc. It can lead to neurological loss and cognitive impairment. Remnant cholesterol is the content of all cholesterol rich in triglyceride lipoproteins, which can directly promote the development of atherosclerosis by damaging endothelial cells, promoting inflammation and thrombosis and other mechanisms. The current treatment plan is mainly to adjust lifestyle, use lipid lowering drugs and so on. The paper mainly explores the relationship between remnant cholesterol and cerebral small vessel disease, the definition and evaluation methods of remnant cholesterol, metabolic pathways, pathogenic mechanisms, and influencing factors, in order to provide reference for clinical control of remnant cholesterol.

Keywords

remnant cholesterol; cerebral small vessel disease; therapy; pathogenic mechanism

残余胆固醇在脑小血管病中的研究进展

侯焱辉 窦志杰*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

脑小血管病起病隐匿, 可表现为腔隙性脑梗死、认知障碍、运动障碍等, 可导致神经功能丧失及认知障碍等。残余胆固醇是所有富含甘油三酯脂蛋白的胆固醇的含量, 可以通过损伤内皮细胞、促进炎症和血栓形成等机制直接促进动脉粥样硬化的发展, 目前的治疗方案主要为调整生活方式、使用降脂类药物等。本文主要探讨残余胆固醇与脑小血管病的关系、残余胆固醇的定义及评估方法、代谢途径、致病机制及影响因素等进行描述, 以期为临床控制残余胆固醇提供借鉴。

关键词

残余胆固醇; 脑小血管病; 治疗; 致病机制

1 引言

脑小血管病 (Cerebral Small Vessel Disease, CSVD) 是指由于各种病因影响了脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像及病理综合征^[1-2]。脑小血管病起病隐匿, 容易被忽视, 可以表现为腔隙性脑梗死、脑出血、认知障碍、痴呆、步态异常、运动障碍、尿潴留、情绪及人格障碍等, 最终导致神经功能丧失及认知障碍等, 严重危害身体健康^[3-4]。

血脂异常在动脉粥样硬化及卒中的发生有着重要的影

响, 缺血性卒中的常见病因是动脉粥样硬化。脑血管疾病的一级预防和二级预防都涉及对血脂异常的调控, 目前主要的控制目标是低密度脂蛋白胆固醇 (Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)。然而最近研究表明, 即使 LDL-C 控制在目标范围内, 仍存在脑血管病发生的风险^[5]。有学者对 102,964 个来自哥本哈根的人进行长达 14 年的随访, 证明逐步升高的残余胆固醇浓度与缺血性卒中风险相关, 风险比高达 1.99 (95% 可信区间: 1.49~2.67)^[6]。哥本哈根城市心脏研究 (CCHS) 和哥本哈根普通人群研究 (CGPS) 都是在丹麦进行的前瞻性人群队列研究, 证明在以一级预防为重点的队列中, 计算和直接测量的残余胆固醇水平升高与缺血性卒中之间存在相关性, 计算残余胆固醇水平 $\geq 58\text{mg/dL}$ 的个体 (相对于水平 $< 19\text{mg/dL}$ 的个体) 表现出缺血性卒中的风险比为 2.1 (CCHS) 和 1.8 (CGPS), 心肌梗死 (MI) 的风险比为 2.6 (CCHS) 和 4.2 (CGPS), 外周动脉疾病的风险比为 4.9 (CCHS) 和 4.8 (CGPS)^[7]。有 meta 分析表明无论是在普通人群还是有疾病状态的患者中, 升高的 RC 与卒中的

【作者简介】侯焱辉 (1995-), 女, 中国河北邯郸人, 在读硕士, 从事脑血管病、脑小血管病研究。

【通讯作者】窦志杰 (1969-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 从事脑血管病、帕金森、癫痫、神经电生理研究。

风险增加有关^[8]。有研究表明,在年轻人中残余胆固醇水平升高可能是早期动脉粥样硬化损伤的标志^[9]。在 Bo Liu 等人的研究中证实了与其他常规脂质参数相比,残余胆固醇水平增加与新发颈动脉斑块的独立关联性更好,这表明 RC 水平可以用来评估卒中风险^[10]。CSVD 是一种病理过程,通常与动脉粥样硬化和心血管危险因素如年龄增长、高血压、高脂血症相关,研究证明动脉粥样硬化与 CSVD 相关,且不同亚型的 CSVD 与动脉粥样硬化的相关性不同。动脉粥样硬化在一定程度上可以提示 CSVD 的患病情况^[4]。

2 残余胆固醇的定义及评估方法

残余胆固醇 (Remnant Cholesterol, RC) 的定义是所有富含甘油三酯 (Triglyceride, TG) 脂蛋白的胆固醇含量,又有学者称为残余脂蛋白胆固醇 (Remnant Lipoprotein Cholesterol, RLP-C)。在空腹状态下 RC 包括极低密度脂蛋白胆固醇 (Very Low-density Lipoprotein Cholesterol, VLDL-C) 和中间密度脂蛋白胆固醇 (Intermediate-density Lipoprotein Cholesterol, IDL-C)。在非空腹状态下,RC 是由 VLDL-C、IDL-C 和乳糜微粒残余物构成^[11-12]。

RC 的标准化检测仍存在争议,既往研究中主要应用测量法和算法两种方法来评估。在标准血脂谱中,直接计算法残余胆固醇等于总胆固醇减高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇之和,即 $RC = TC - ((LDL-C) + (HDL-C))$ 。目前测量法主要为免疫分离、超速离心法以及 ELISA 法等^[13]。有学者认为,对于式中 LDL-C 的检测,当 $TG < 5.6 \text{ mmol/L}$ 时,采用 Friedewald 方程,然而当 $TG \geq 5.6 \text{ mmol/L}$ 时,采用直接检测法^[14-15]。直接算法的一个明显优点是能够从标准血脂谱中测量残余胆固醇,不需要额外的成本或特殊的检测设备。

3 残余胆固醇及甘油三酯的代谢

残余脂蛋白的产生有两种途径:内源性途径和外源性途径,内源性途径为肝脏细胞产生 VLDL,外源性途径肠细胞摄入脂肪产生乳糜微粒。

在内源性途径中,肝脏细胞内质网通过微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 合成载脂蛋白 apoB100 并伴随脂化产生 VLDL。用于脂化的游离脂肪酸来源于肝脏的合成以及体内脂肪细胞的释放、乳糜微粒或 VLDL 残留物的再摄取。随后,在新生 VLDL 颗粒分泌过程中,多种载脂蛋白被添加到其表面,包括 ApoC1、apoC2、apoC3 和 apoE。进入血液后,VLDL 和乳糜微粒中的甘油三酯被脂蛋白脂肪酶 (Lipoprotein Lipase, LPL) 部分水解,当 VLDL 释放出游离脂肪酸后,这些富含甘油三酯的脂蛋白会在物理结构上变得更小(通过脱落游离脂肪酸和表面磷脂)以及化学结构上被重塑(变得更加富含胆固醇),从而成为更小、更加致密的 VLDL 和 IDL 颗粒,IDL 颗粒为 VLDL 水解的产物,也是 RC 的一种,可进一步分解代谢生成 LDL,最终被肝脏

吸收^[16]。

在外源性途径中,胃和近端小肠降解甘油三酯水解形成脂肪酸及 2-单酰甘油,其被肠上皮吸收并成为乳糜微粒的一部分,随后进入静脉系统,毛细血管管腔表面的 LPL 将乳糜微粒核心内的甘油三酯水解为游离脂肪酸,并被肌细胞及脂肪细胞所吸收^[17-18]。较小的乳糜微粒残留物通过硫酸肝素蛋白聚糖途径或与 LDL 受体结合途径,从循环中清除^[13,19-20]。

LPL 在清除血浆 TG 中有着关键的作用,其酶的活性受到多种蛋白高度调控,包括 apoC1、apoC2、apoC3、apoA5、apoE 以及血管生成素样蛋白 ANGPTL3、ANGPTL4 和 ANGPTL8^[21]。普遍认为,在完全缺乏 LPL 的情况下,残余脂蛋白是指所有富含甘油三酯的脂蛋白^[22-24]。

4 致病机制

众所周知,HDL-C 可预防炎症和氧化应激,促进胆固醇外排,减少病变形成,血浆 RC 水平与 HDL-C 呈负相关。此前已有研究报道,血管内皮细胞受到损伤可以促进动脉粥样硬化发展。

新生乳糜微粒太大,无法进入动脉壁并停留在血流中,在血液中它们被脂蛋白脂肪酶部分水解变成残留物^[22-24]。而中等大小的残余脂蛋白可以进入动脉壁内膜,无需修饰并可以通过 VLDL 受体、APOB 48 受体或 LDL 受体相关蛋白被外周血巨噬细胞吞噬,其被降解产生的饱和脂肪酸和磷脂可以被实质细胞吸收,并诱导炎症反应^[25]。RC 水平升高可以增加脂质对动脉壁的浸润,RC 进入血管内皮后,巨噬细胞和平滑肌细胞将其捕获形成泡沫细胞,最终形成动脉粥样硬化斑块的一部分。此外,由于不需要氧化修饰,RC 具有更强的动脉粥样硬化能力^[26]。RC 通过产生细胞因子和促动脉粥样硬化因子,引起白细胞迁移,促进炎症,导致动脉粥样硬化的形成。RC 可以使得肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及白细胞介素-1 β 的分泌增加,通过诱导凋亡内皮细胞,最终促进动脉粥样硬化;内皮细胞功能障碍的原因可能为内皮依赖性血管舒张障碍及氧化应激^[27]。RC 可以增加活性氧的产生(包括超氧阴离子、羟基自由基和过氧亚硝酸盐),可能会增加内皮细胞的通透性和毒性,进一步导致内皮细胞功能障碍,从而促进高浓度的白细胞粘附、细胞损伤和死亡^[28]。有研究表明 RC 还可以使得凝血酶原复合物的形成加速,并且可以上调纤溶酶原激活物抑制剂-1 及其抗体的表达,各种因素影响情况下,使得血小板聚集增多及微血栓形成增多^[29-30]。这些机制表明,RC 可以通过促进内皮细胞损伤、炎症和血栓形成直接促进动脉粥样硬化的发展^[31]。

5 RC 的影响因素及治疗

5.1 RC 的影响因素

以往关于中重度高甘油三酯血症的全基因组关联研究 (GWAS) 发现其遗传基础是多基因的,并可与环境因素相

互作用影响 TG 和 VLDL 的产生和清除,然而,目前对独立影响 RC 水平变化的基因位点的研究很少,需要进一步的研究来确定,这为未来通过基因调控减少 RC 提供了新的可能性^[27]。不健康的生活习惯和不良的饮食选择会对血脂水平产生重大影响,如食用高碳水化合物和/或饱和脂肪的饮食、饮酒过量、肥胖和不健康的生活方式。胰岛素抵抗对 RC 代谢有显著影响,肝脏胰岛素抵抗导致低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 从细胞内囊泡到肝细胞质膜的易位受损,可导致 RC 水平升高,也可以通过抑制载脂蛋白 (apo) B 的降解来增加 VLDL 的产生,导致 TG 和 RC 水平升高^[13]。

5.2 控制 RC 水平的治疗

RC 的控制与生活方式息息相关,减肥、锻炼、限酒以及减少果糖或高碳水饮食可以降低 RC 水平。有研究表明他汀类药物可以降低 RC 水平^[32]。Tsunoda 等人证明贝特类药物也可以降低 RC 水平^[33]。有学者认为使用 APOC3 抑制剂、PCSK9 抑制剂和 omega-3 FAs 对于控制 RC 水平可提供长期的益处^[34-35]。目前有一些针对基因的研究有望于靶向药物治疗的研发^[13]。一些新的降脂方法正在研究中,可以通过抑制脂蛋白生成、减少 RC 积累、刺激脂肪分解和增强 RC 清除等机制来实现。为了抑制脂蛋白的产生,反义寡核苷酸抑制剂和微粒体 TG 转移蛋白抑制剂可抑制载脂蛋白 apoB 蛋白组装,促进脂肪酸氧化,或减少 TG 合成以减少细胞内脂质过载;纤维酸衍生物可以通过增加 LPL 活性和减少 apoC 合成来促进脂肪分解,从而提高 VLDL 清除效率^[36-37]。针对 TG 代谢途径蛋白的新疗法,特别是血管生成素样蛋白 3 和载脂蛋白 C-III,通过降低血液中 TG 和残余胆固醇水平,在轻度至中度高甘油三酯血症患者中显示出潜在的优势^[38-40]。

6 结论

RC 是所有富含甘油三酯脂蛋白的胆固醇含量。RC 可以通过促进内皮细胞损伤、炎症及血栓形成直接导致动脉粥样硬化的发展,最终导致脑小血管病的发生。RC 水平的升高可以与基因、饮食及生活方式、胰岛素抵抗相关,目前的治疗措施主要包括调整生活方式如减肥、运动、限酒以及控制饮食。他汀类、贝特类、APOC3 抑制剂、PCSK9 抑制剂和 omega-3 FAs 对降低 RC 水平有重要的临床意义,目前一些新的研究包括基因研究及通过抑制脂蛋白生成、减少 RC 积累、刺激脂肪分解和增强 RC 清除等机制来降低 RC 水平,为进一步调控 RC 水平提供参考。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑小血管病诊治指南2020[J].中华神经科杂志,2022,55(8):807-818.
- [2] 胡文立,杨磊,李譔婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识2021[J].中国卒中杂志,2021,16(7):716-726.
- [3] Ren B, Tan L, Song Y, et al. Cerebral Small Vessel

Disease:Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors,Pathological Mechanism and Treatment[J]. Front Neurol, 2022(13):843953.

- [4] Cannistraro R J, Badi M, Eidelman BH, et al. small vessel disease: a clinical review[J]. Neurology, 2019(92):1146-1156.
- [5] Amarenco P, Kim J S, Labreuche J, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two ldl cholesterol targets after ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2020,382(1): 9.
- [6] Varbo A, Nordestgaard B G. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population[J]. Ann Neurol, 2019,85(4):550-559.
- [7] Wadström B N, Wulff A B, Pedersen KM, et al. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study[J]. Eur Heart J, 2022,43(34):3258-3269.
- [8] Yang X H, Zhang B L, Cheng Y, et al. Association of remnant cholesterol with risk of cardiovascular disease events, stroke, and mortality: A systemic review and meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2023,371:21-31.
- [9] Di Costanzo A, Perla F M, D'Erasmus L, et al. Elevated Serum Concentrations of Remnant Cholesterol Associate with Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents[J]. Pediatr, 2021,232:133-139.e1.
- [10] Liu B, Fan F, Zheng B, et al. Association of remnant cholesterol and lipid parameters with new-onset carotid plaque in Chinese population[J]. Front Cardiovasc Med, 2022(9):903390.
- [11] Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation[J]. Circulation, 2013,128(12):1298-309.
- [12] Wang Z, Li M, Xie J, et al. Association between remnant cholesterol and arterial stiffness: A secondary analysis based on a cross-sectional study[J]. Clin Hypertens, Greenwich, 2022,24(1):26-37.
- [13] Sandesara P B, Virani S S, Fazio S, et al. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk[J]. Endocr Rev, 2019,40(2):537-557.
- [14] 黄本林,王宁,王妮,等.估算法和测量法在血清残余脂蛋白胆固醇评估中的比较[J].临床检验杂志,2022,40(4):257-261.
- [15] Martin S S, Blaha M J, Elshazly M B, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications[J]. Am Coll Cardiol, 2013(62):732
- [16] Gugliucci A. Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism: Key Regulators of Their Flux[J]. Clin Med, 2023,12(13):4399.
- [17] Chin J, Mori T A, Adams L A, et al. Association between remnant

- lipoprotein cholesterol levels and non-alcoholic fatty liver disease in adolescents[J].HEP Rep, 2020,2(6):100150.
- [18] Hoogeveen R C, Ballantyne C M. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation[J]. Clin Chem, 2021,67(1):143-153.
- [19] Feingold K R. Lipid and Lipoprotein Metabolism[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2022,51(3):437-458.
- [20] Center M, Francisco S. Introduction To Lipids and Lipoproteins[J]. [2024-04-01].
- [21] Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase[J]. Biochim Biophys Acta, 2014,1841(7):919-933.
- [22] Varbo A, Nordestgaard B G. Remnant lipoproteins[J]. Curr Opin Lipidol, 2017,28(4):300-307.
- [23] Nordestgaard, Børge, G, et al. Triglycerides and cardiovascular disease[J].Lancet, 2014.
- [24] Nordestgaard B G, Langlois M R, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM[J]. Atherosclerosis, 2020:294.
- [25] Taskinen M R, Björnson E, Packard C J. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia[J]. Nat Rev Cardiol, 2022,19(9):577-592.
- [26] Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins[J]. Atheroscler Thromb, 2017,24(2):95-109.
- [27] Chen X, Li L H. Remnant Cholesterol, a Valuable Biomarker for Assessing Arteriosclerosis and Cardiovascular Risk: A Systematic Review[J]. Cureus, 2023,15(8):e44202.
- [28] Wang L, Gill R, Pedersen T L, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation[J]. Lipid Res, 2009,50(2):204-213.
- [29] Lin A, Nerlekar N, Rajagopalan A, et al. Remnant cholesterol and coronary atherosclerotic plaque burden assessed by computed tomography coronary angiography[J]. Atherosclerosis, 2019.
- [30] 赵鑫,蒋欣,崔佩,等.残余胆固醇与缺血性卒中[J].国际脑血管病杂志,2022,30(4):280-284.
- [31] Gabani M, Shapiro M D, Toth P P. The Role of Triglyceride-rich Lipoproteins and Their Remnants in Atherosclerotic Cardiovascular Disease[J]. Eur Cardiol, 2023(18):e56.
- [32] Visseren F L J, Mach F, Smulders Y M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022,29(1):5-115.
- [33] Tsunoda F, Asztalos I B, Horvath K V, et al. Fenofibrate, HDL, and cardiovascular disease in Type-2 diabetes: the DAIS trial[J]. Atherosclerosis, 2016(247):35-39.
- [34] Wang K, Wang R, Yang J, et al. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: Metabolism, mechanism, evidence, and treatment[J]. Front Cardiovasc Med, 2022(9):913869.
- [35] Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia[J]. Atherosclerosis, 2017(261):144-152.
- [36] Musunuru K, Kathiresan S. Surprises From Genetic Analyses of Lipid Risk Factors for Atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016,118(4):579-585.
- [37] Tall A R, Thomas D G, Gonzalez-Cabodevilla A G, et al. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol[J]. Clin Invest, 2022,132(1):e148559.
- [38] Heo J H, Jo S H. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnant Cholesterol in Cardiovascular Disease[J]. Korean Med Sci, 2023,38(38):e295.
- [39] Rosenson R S, Shaik A, Song W. New Therapies for Lowering Triglyceride-Rich Lipoproteins: JACC Focus Seminar 3/4[J]. Am Coll Cardiol, 2021,78(18):1817-1830.
- [40] Pintó X, Fanlo M, Esteve V, et al. Remnant cholesterol, vascular risk, and prevention of atherosclerosis[J]. Clin Investig Arterioscler, 2023,35(4):206-217.