

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00904

• 学术园地 •

# 原发性胆汁性肝硬化伴高脂血症患者低动脉粥样硬化危险性的原因分析

熊怡淞, 仲人前\*

第二军医大学长征医院实验诊断科, 上海 200003

**[摘要]** 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种原因不明的自身免疫性肝病, 多伴有血脂代谢异常, 以低密度脂蛋白胆固醇增高为主要特点。大量的临床观察和前期实验研究发现 PBC 患者发生动脉粥样硬化事件的危险性和病死率并未增加, 本文复习相关文献, 就此现象的可能原因及潜在机制进行分析。

**[关键词]** 原发性胆汁性肝硬化; 高脂血症; 动脉粥样硬化

**[中图分类号]** R 575.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)08-0904-03

## Non-elevated cardiovascular risk in patients with primary biliary cirrhosis and hypercholesterolemia

XIONG Yi-song, ZHONG Ren-qian\*

Department of Laboratory Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** Primary biliary cirrhosis (PBC) is an autoimmune disease with unknown causes. Most PBC patients have abnormal lipid metabolism characterized by hypercholesterolemia. Paradoxically, clinical observations and pre-experimental studies showed that the risk of hyperlipidemia associated cardiovascular event and the mortality of PBC patients were not increased. In this review we summarize the possible reasons and the underlying mechanisms.

**[Key words]** primary biliary cirrhosis; hypercholesterolemia; cardiovascular risk

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(8):904-906]

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种原因不明的自身免疫性肝病, 病理表现为非化脓性肝内胆管慢性炎症和汇管区淋巴细胞浸润, 典型症状为黄疸、慢性瘙痒和皮肤黄色瘤。实验室检查以抗线粒体抗体阳性为特征, 血脂、结合胆红素, 碱性磷酸酶(ALP)及谷氨酰转氨酶(GGT)明显升高, 丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)正常或轻、中度升高, IgM 升高, 凝血酶原时间延长<sup>[1]</sup>。80%左右的 PBC 患者都有不同程度的血脂代谢异常, 以 LDL 明显增高为特点<sup>[2]</sup>。但大量研究发现, 虽然 PBC 患者血脂水平很高, 但是他们发生冠心病、脑梗死等动脉粥样硬化事件的危险性并未增加, 与正常人没有显著性差异<sup>[2-6]</sup>, 临床上一般也不将降脂治疗作为一线治疗。因此, 本文就此现象的可能原因及潜在机制进行分析。

### 1 PBC 患者胆固醇增高的原因

早期研究发现, PBC 早中期, 血清 VLDL 和 LDL 轻度增高, HDL 显著增高; 而晚期患者表现为 LDL 和脂蛋白 X (LpX)明显增高, HDL 下降<sup>[7]</sup>。目前, 对引起这种现象的原因还不明确, 可能是由于 PBC 早期肝脏脂肪酶被抑制, 而晚

期胆固醇酯化被抑制所导致<sup>[7]</sup>。其他原因包括肝脏对胆固醇的代谢障碍和 PBC 引起甲状腺功能低下<sup>[1]</sup>, 导致继发性高脂血症。

### 2 高 LDL 伴低危险因子的原因分析

PBC 患者晚期一般伴随 LDL 显著增高, 众所周知, LDL 是动脉粥样硬化发病的独立危险因素。但大规模的临床研究发现 PBC 患者发生动脉粥样硬化的危险性并未增加, 可能是体内存在大量抗氧化物质(如 LpX、胆红素、脂联素等)对抗 LDL 氧化形成 ox-LDL(氧化型低密度脂蛋白)、Ac-LDL(乙酰化低密度脂蛋白)等具有更强致动脉粥样硬化的物质, 抑制 ox-LDL 等介导的巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞炎症反应, 降低动脉粥样硬化危险性。

2.1 LpX PBC 患者常伴有血清胆固醇水平升高, 且以 LDL 增高明显, HDL 一般无明显变化。LpX 是一种罕见的脂蛋白, 在各种胆汁淤积性疾病如 PBC、肝内胆管阻塞等疾病中有明显增高, 其合成与卵磷脂有关, 并可作为胆汁淤积的特异性诊断指标, 比常用的肝酶(ALP、GGT)具有更好的特异性, 一般可达 90%以上。但灵敏度欠佳, 约 50%<sup>[8-9]</sup>。

**[收稿日期]** 2010-01-01 **[接受日期]** 2010-04-02

**[基金项目]** 国家高技术研究发展计划(“863”计划, 2006AA02Z496), 上海市科学技术委员会优秀学科带头人基金(07XD14013). Supported by National High-tech R&D Program(“863” Program, 2006AA02Z496) and Foundation for Leading Scientists of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (07XD14013).

**[作者简介]** 熊怡淞, 博士生. E-mail: xys10@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81886071, E-mail: rqzhong@yahoo.com

PBC患者中,虽然血清胆固醇水平明显升高,但其主要成分并不完全是常见的LDL或VLDL,脂蛋白LpX也占有很高的比例<sup>[10-11]</sup>。在血脂常规检测中,通常测量的是总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和HDL(以Roche公司为例),而LDL是通过计算得到 $[LDL = TC - (HDL + 1/5TG)]$ ,因而无法检出LpX<sup>[10]</sup>;大量LpX的存在还可干扰LDL、Lp(a)和HDL的测量结果,使LDL和Lp(a)测量结果假性增高,HDL测量结果偏高或偏低(根据不同测定方法)<sup>[12-13]</sup>。而通过超速离心,可以根据各成分密度不同将血脂分成乳糜微粒(CM)、VLDL、IDL、LDL、HDL等层;通过琼脂糖凝胶电泳,可以将脂蛋白更加细分,一般可分为CM、 $\beta$ 脂蛋白、前 $\beta$ 脂蛋白、Lp(a)、 $\alpha$ 脂蛋白等,而且还可直观地看到各组分的比例,也便于发现异常的脂蛋白,如PBC患者常见的LpX将出现在点样孔和 $\beta$ 脂蛋白带之间,呈片状聚集<sup>[10]</sup>;还有研究发现PBC患者在前 $\beta$ 脂蛋白和 $\alpha$ 脂蛋白带间出现慢 $\alpha$ 带<sup>[14]</sup>。通过灵敏度更高的聚丙烯酰胺凝胶电泳可以将各区带更加细分,便于发现疾病特异的脂蛋白和载脂蛋白等。对于高度怀疑有LpX的患者,应通过电泳确诊。

LpX是Seidel等<sup>[15]</sup>于1969年发现,以前也被称作Lp“ $d < 1.063$ ”或阻塞性Lp。LpX是由30~70 nm的脂质双分子层构成的具有多孔结构的球体,中间包含大量未酯化胆固醇、磷脂、apoC、apoE、apoA-1、白蛋白等,与LDL不同的是,它不含有apoB。LpX的形成机制尚不明确,可能与高卵磷脂有关。除PBC外,高LpX血症还可见于卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏症(lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency, LCAT-deficiency)<sup>[16]</sup>。与LDL导致心血管事件危险性增加不同,LpX不但不增加冠心病的危险性,反而可能有抗动脉粥样硬化和降低冠心病发病危险性的作用<sup>[17]</sup>。这也可以部分解释PBC患者虽然血清胆固醇浓度很高,但冠心病发病危险性并不增加。

目前关于LpX为什么能降低动脉粥样硬化事件的机制研究还很少,主要集中在临床现象的观察。Chang等<sup>[17]</sup>研究发现,PBC患者的LDL成分(PBC-LDL)或LpX能以剂量依赖性阻止对照LDL的氧化,PBC-LDL还能和抗ox-LDL单抗竞争结合ox-LDL。Ox-LDL可通过抑制FGF2的产生,损伤动脉内皮细胞,而预先加入LpX,则可阻止此过程。此研究表明LpX有抗氧化和促进动脉内皮细胞完整的作用。当PBC患者接受肝移植后,PBC-LDL的抗氧化作用消失。

### 2.2 胆红素(Bilirubin)

众所周知,PBC患者常出现血清胆红素水平的增高,特别是直接胆红素水平明显增高。但研究发现,高胆红素血症常与冠心病发病明显负相关,胆红素水平越高,发生冠心病的可能性就越低,具有统计学意义<sup>[18-19]</sup>。相反,血清胆红素水平降低将会增加动脉粥样硬化和冠状动脉缺血事件的发生<sup>[20]</sup>。多因素Logistic回归分析发现<sup>[19]</sup>,胆红素还可以作为一个独立的负性危险因子(保护因子),预测冠心病的发病和发生心血管事件的可能性。可见,PBC患者血清高胆红素可以作为冠心病发病的保护因子,这也可以部分解释虽然PBC患者通常伴有高脂血症,但其冠心病发病危险性并不增加。

确,可能为:(1)胆红素通过其自身的抗氧化作用,防止低密度脂蛋白胆固醇的氧化修饰,抑制免疫反应和炎症过程;(2)生理状态下胆红素的升高伴有细胞微粒体血红素加氧酶活性升高,而血红素加氧酶具有抗动脉粥样硬化功能;(3)胆红素还可能通过增加胆固醇的溶解,促进胆固醇从胆汁中排出而降低血浆中胆固醇的水平。据此血清胆红素有防止冠状动脉粥样硬化的作用。

Dudnik等<sup>[21]</sup>研究发现,PBC患者高胆红素血症同时还伴随脂质过氧化产物(lipid peroxidation, LPO)降低,血清抗氧化活性增加,抗氧化产物(antioxidants)在阻止动脉粥样硬化发生过程中起主要作用。据此推断,PBC患者通过抗氧化剂胆红素阻止脂质过氧化,产生LPO减少,从而抑制动脉粥样硬化的发生发展。但这一作用尚需通过进一步的实验证实。

### 2.3 脂联素(adiponectin)

脂联素是脂肪组织表达最丰富的蛋白质之一,人体内循环血浆浓度约为3~30  $\mu\text{g/ml}$ 。脂联素的单聚体和三聚体是其生物活性形式,可以特异性结合骨骼肌或肝脏细胞膜上的G蛋白偶联受体1型或2型脂联素受体,进而调节脂肪酸氧化和糖代谢<sup>[22]</sup>。脂联素作为一种胰岛素超敏化激素,可以促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收,明显加强胰岛素的糖原生作用。在实验性动脉粥样硬化模型中,血浆脂联素水平与TG和LDL负相关,与HDL正相关。给予脂联素治疗,可明显降低血液TG和LDL含量,增加HDL含量,减轻动脉粥样硬化病变<sup>[23]</sup>。

Ouchi等<sup>[24]</sup>发现脂联素可以降低单核细胞的黏附作用,还可以降低多种黏附分子(VCAM-1、ICAM-1、选择素E)在内皮细胞的表达,此作用可能是通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路而完成。脂联素还具有一定的抗炎作用,可以抑制TNF的生成与释放,对酒精性肝损伤有重要的细胞保护作用。Floresani等<sup>[25]</sup>研究发现,PBC患者血清中脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、瘦素(leptin)等水平明显高于非酒精性脂肪肝患者和正常对照;并且脂联素水平与病理分级明显正相关,和体质量指数(BMI)明显负相关。Logistic回归分析发现脂联素水平与年龄、BMI、Mayo积分、GGT明显相关,说明脂联素可能作为动脉粥样硬化的独立保护因子。但其保护动脉粥样硬化发生的具体机制还有待进一步探讨。

### 2.4 其他

Koga等<sup>[14]</sup>研究发现,PBC患者血清脂蛋白电泳中,除可见LpX外,在前 $\beta$ 脂蛋白和 $\alpha$ 脂蛋白带之间出现慢 $\alpha$ 带,并且apoE含量明显增加。这条异常的慢 $\alpha$ 带具体成分及其作用目前还未知。

## 3 总结及展望

综上所述,PBC患者常出现血清胆固醇增高,特别是LDL和LpX的增加,同时由于肝内胆管阻塞,常出现血清直接胆红素、ALP和GGT的增加。但是大量的临床观察和部分前瞻性研究发现,PBC患者发生心脑血管疾病和因其死亡的危险性并未增加,目前关于这种现象的机制研究还比较少,对此类患者伴随的高脂血症是否需要常规降血脂治疗也尚存在争议<sup>[26-27]</sup>。因此需要进一步的大样本随机对照临床实验研究证实这一现象,为临床诊治提供一定参考。同时,

对于这一现象的分子机制研究有待进一步深入。主要研究方向包括:(1)利用系统生物学,通过大规模的蛋白芯片、基因芯片等筛查促进及抑制动脉粥样硬化的相关基因和蛋白在PBC患者组织和血清中的表达,找出有意义的相关分子进行功能研究;(2)建立动脉粥样硬化动物模型,采取相应干预措施,观察相关分子在动脉粥样斑块形成中的作用;(3)通过体外细胞培养证实相关分子及其通路在动脉粥样硬化形成中的作用,是否会改变血管内皮细胞功能以及参与炎症反应等,以及干预这些通路后的情况,为临床治疗提供一定的思路。

#### [参考文献]

- [1] Kaplan M M, Gershwin M E. Primary biliary cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1261-1273.
- [2] Longo M, Crosignani A, Battezzati P M, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis[J]. *Gut*, 2002, 51: 265-269.
- [3] Crippin J S, Lindor K D, Jorgensen R, Kottke B A, Harrison J M, Murtaugh P A, et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk[J]? *Hepatology*, 1992, 15: 858-862.
- [4] Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis [J]. *Gut*, 2006, 55: 1795-800.
- [5] Sorokin A, Brown J L, Thompson P D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194: 293-299.
- [6] Solaymani-Dodaran M, Aithal G P, Card T, West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 2784-2788.
- [7] Jahn C E, Schaefer E J, Taam L A, Hoofnagle J H, Lindgren F T, Albers J J, et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification[J]. *Gastroenterology*, 1985, 89: 1266-1278.
- [8] Fellin R, Manzato E, Zotti S, Baggio G, Briani G, Ruge M. Lipoprotein-X and diagnosis of cholestasis: comparison with other biochemical parameters and liver biopsy[J]. *Clin Chim Acta*, 1978, 85: 41-47.
- [9] Sörös P, Böttcher J, Maschek H, Selberg O, Müller M J. Lipoprotein-X in patients with cirrhosis: its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia[J]. *Hepatology*, 1998, 28: 1199-1205.
- [10] Foley K F, Silveira M G, Hornseth J M, Lindor K D, McConnell J P. A patient with primary biliary cirrhosis and elevated LDL cholesterol[J]. *Clin Chem*, 2009, 55: 187-191.
- [11] Su T C, Hwang J J, Kao J H. Hypercholesterolemia in primary biliary cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1561-1562.
- [12] Fei H, Maeda S, Kirii H, Fujigaki S, Maekawa N, Fujii H, et al. Evaluation of two different homogeneous assays for LDL-cholesterol in lipoprotein-X-positive serum[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 1351-1356.
- [13] Herzum I, Giehl C, Soufi M, Junclas H, Wahl H G. Interference in a homogeneous assay for low-density lipoprotein cholesterol by lipoprotein X[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45: 667-671.
- [14] Koga S, Miyata Y, Ibayashi H. Plasma lipoproteins and apoproteins in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1985, 5: 286-292.
- [15] Seidel D, Alaupovic P, Furman R H. A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects[J]. *J Clin Invest*, 1969, 48: 1211-1223.
- [16] Zhu X, Herzenberg A M, Eskandarian M, Maguire G F, Scholey J W, Connelly P W, et al. A novel *in vivo* lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT)-deficient mouse expressing predominantly LpX is associated with spontaneous glomerulopathy[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165: 1269-1278.
- [17] Chang P Y, Lu S C, Su T C, Chou S F, Huang W H, Morrisett J D, et al. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45: 2116-2122.
- [18] Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 1723-1727.
- [19] Hopkins P N, Wu L L, Hunt S C, James B C, Vincent G M, Williams R R. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16: 250-255.
- [20] Schwertner H A, Jackson W G, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease[J]. *Clin Chem*, 1994, 40: 18-23.
- [21] Dudnik L B, Azyzova O A, Solovyova N P, Savchenkova A P, Pokrovskaya M A. Primary biliary cirrhosis and coronary atherosclerosis: protective antioxidant effect of bilirubin[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2008, 145: 18-22.
- [22] Goldstein B J, Scalia R G, Ma X L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2009, 6: 27-35.
- [23] Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2002, 106: 2767-2770.
- [24] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin [J]. *Circulation*, 1999, 100: 2473-2476.
- [25] Floreani A, Variola A, Niro G, Premoli A, Baldo V, Gambino R, et al. Plasma adiponectin levels in primary biliary cirrhosis: a novel perspective for link between hypercholesterolemia and protection against atherosclerosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1959-1965.
- [26] Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C, Fauler G, Scharnagl H, Wagner M, et al. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209: 178-183.
- [27] Balmer M L, Dufour J F. Treatment of hypercholesterolemia in patients with primary biliary cirrhosis might be more beneficial than indicated [J]. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138(29-30): 415-419.