

内源性高甘油三酯血症发病机制探讨^①

(1985年以来研究工作综述)

华西医科大学生物化学与分子生物研究所、生物化学教研室 刘秉文

摘要 自1985年以来,我们从我国人民膳食糖高脂低的特点出发,在膳食、血脂、脂蛋白、载脂蛋白、脂蛋白受体以及 apoA I、C I 和 C II 基因表达的水平上探讨了我国发病率较高,与冠心病、脑动脉粥样硬化关系密切的内源性高甘油三酯血症的发病机制。根据所得结果提出了发病机制的设想。本文是1985年以来我们研究工作的综述。

关键词 内源性高甘油三酯血症; 血脂、脂蛋白、载脂蛋白; 肝脂蛋白受体; apoA I、C I、C II 基因表达; 发病机制设想

我国人民膳食以高糖低脂为特点。我们1973年对成都地区的调查表明,糖占总热量76%~79%,脂肪仅占8.4%~10.6%,而高脂血症的发生率达11.0%,以内源性高甘油三酯血症(HTG)为最多^{①②}。进一步研究发现,近半数高脂血症及冠心病患者耐糖及耐脂能力下降,胰岛素分泌增强,峰值延后,出现高胰岛素血症^{③~⑤}。因此,1982年我们设想摄取高糖膳食可能是我国HTG、冠心病及成年型糖尿病等发病的重要原因^{⑥⑦}。1985年我们在大鼠的实验证明高淀粉膳食(占总热量80%)确可引起高胰岛素血症及HTG^{⑧⑨}。

在国家“七五”重点科技攻关课题的资助下,1986年起利用我们建立的 apoA I、A II、B₁₀₀、C I、C II 及 E 免疫测定法、肝实质与非实质细胞 VLDL、HDL、LDL 及 apoC II 受体放射及酚联分析法以及以人肝 cDNA 库制备的 apoC II、cDNA 探针和 apoA I 及 C I、cDNA 探针和分子杂交技术,从我国人民膳食糖高脂低的特点出发,在膳食、血脂、载脂蛋白、脂蛋白、脂蛋白受体以及 apoA I、C I、C II 基因表达的水平上,进一步探讨了我国发病率较高,与冠心病、脑动脉粥样硬化等疾病关系密切的 HTG 的发病机制。

1. 正常人及 HTG 者摄取高糖膳食(占总热量 80%)五天内,可顺序引起空腹血糖、胰岛素、甘油

三酯(TG)显著升高,胆固醇(TG)及 HDL-C 显著下降。摄取高脂膳食(占总热量 45%)后,血糖及胰岛素无改变,TG 及 HDL-C 下降,而 TC 显著升高^⑩。在人体证实了我们的设想。

2. HTG 者血脂及 apo 改变的特点是血清 VLDL 及 TG 显著升高,HDL-C 及 LDL-C 显著下降,LDL-TG 升高,血清 apoA I 含量下降,apoC II 及 E 成倍升高(P<0.01),apoB₁₀₀ 及 apoC I 略有升高^⑪。

3. HTG 者血浆 LDL、VLDL、HDL₂ 及 HDL₃ 的脂质及载脂蛋白组成异常^⑫,与肝非实质细胞 VLDL、HDL 及 LDL 受体的反应活性改变^⑬。HTG-VLDL 与 VLDL 受体结合活性下降,而 HTG-HDL 与 HDL 受体结合活性增加。

4. 高淀粉膳食可使大鼠肝非实质细胞 VLDL 受体数显著减少(P<0.01),LDL 受体及 apoC II 受体数明显增加(P<0.05),但亲和力无改变^⑭。

5. 发现大鼠肝非实质细胞存在“apoC II 受体”,其 Kd 值为 0.1~0.55 μmol/L, Bmax 为 18.1~40.2 ng/mg 细胞蛋白质,相当于每个细胞有 10~45 万个¹²⁵I-apoC II 结合位点,其功能可能与抑制血浆 HDL 及 VLDL 从肝脏的清除有关^{⑮⑯}。

6. 我们还发现,大鼠摄取高淀粉膳食 6 天后,在引起血浆胰岛素及 TG 显著升高及 cAMP 明显

^① 国家“七五”医学科技攻关、国家教委博士点科学基金、卫生部科学基金及纽约中华医学基金会资助课题。参加本研究工作的有张林华、彭腾、傅明德、张荣爵、吴兆锋、吴兆丰、张祖辉、范萍、方立志等

下降的同时,其肝脏的 apoA I mRNA, apoC I mRNA 及 apoC II mRNA 含量均下降,而小肠 apoC I、mRNA 则明显升高^[3,4]。注射胰岛素后,大鼠肝脏与小肠 apoA I、C I 及 C II 基因表达与高糖膳食引起的改变相似^[5],说明高糖膳食可通过胰岛素影响 apoA I、C I 及 C II 基因的表达。

基于我们的研究结果,我们对我国发病率较高的 HTG 的发病机制有如下的设想:

1. 进食糖量比例过高,引起血糖升高,刺激胰岛素分泌增加,出现高胰岛素血症。后者促进肝脏 TG 及 VLDL 的合成及释放增加,导致血浆 VLDL 及 TG 升高。

2. 血浆 VLDL 升高,一方面通过“下降调节”使肝脏 VLDL 受体数目减少;另一方面在脂质转运蛋白的作用下,使 HDL 中的胆固醇酯、磷脂及 apoC I、C II 向 VLDL 转移,而 VLDL 中的 TG 向 HDL 及 LDL 转移,导致 VLDL、HDL 及 LDL 在组成上异于正常。

3. 异常的 VLDL 中 apoC I,尤其是 apoC II 明显增加,而 HDL 中的 apoC I 则明显减少。由于 apoC I 有抑制脂蛋白与其受体结合的功能,因此异常的 VLDL 因 apoC I 增加而使其结合受体的活性降低,而异常的 HDL 则因 apoC I 减少使其与肝受体结合的活性增加,导致血 VLDL 清除减慢,HDL 的清除加快,最终使血浆 VLDL 升高,HDL 减少。高糖膳食刺激肝 LDL 受体数增加,使血 LDL 清除加快,导致血 TC 及 LDL-C 降低。

4. 高糖膳食诱发的血胰岛素升高 cAMP 下降可使肝 apoA I、C I 基因表达减少,肠 apoC I 基因表达增加,从而引起血浆中相应 apo 的改变,apoC I 及 C II 含量的改变又可通过抑制脂蛋白脂酶活性和/或肝脂蛋白受体功能抑制 VLDL 的降解,促进 HTG 的形成。

5. HTG 时,血 VLDL 及 TG 升高,HDL-C 下降,胰岛素升高,耐糖降低等均是促进动脉粥样硬化形成的重要因素,也可能是导致我国 HTG、冠心病及成年型糖尿病发病的重要原因。

6. 综上所述我们认为,为防治我国人民以高糖低脂膳食为特点的高脂血症、冠心病、成年型糖尿病等,应适当降低糖占总热量的比例,不能沿用西欧北美以降低血胆固醇为主要目标的防治措施。糖

占总热量以 60% 为宜,此时脂肪约占 25%,蛋白质约占 15%。

参考文献

- 1 四川医学院生化教研室(刘秉文,等). 正常人及冠心病患者血脂及脂蛋白的研究. 中华医学杂志 1976;56: 88
- 2 四川医学院生化教研室(刘秉文,等). 无症状高脂血症 60 例的血脂分析. 新医学 1975;6: 11
- 3 Department of Biochemistry and Cardiovascular Group (刘秉文,等). Szechuan Medical College. A study on carbohydrate and lipid metabolism in cases of hyperlipidemia and coronary heart disease I. Glucose tolerance test and lipid tolerance test. Chinese Med J 1978;91(6): 465
- 4 刘秉文,刘婉珍,吴兆锋,等. Study of carbohydrate and lipid metabolism in cases of hyperlipidemia and coronary heart disease I. Preliminary observations on plasma lecithin cholesterol acyl transferase. Chinese Med J 1979;92(12): 822~826
- 5 刘秉文,张荣爵,付明德,等. 高脂血症及冠心病患者糖、脂代谢的研究 I. 糖餐对血浆胰岛素含量的影响. 四川医学院学报 1982;13(3): 239~247
- 6 吴兆锋,王德恭,刘秉文,等. 高脂血症及冠心病患者糖、脂代谢的研究 II. 糖餐后血浆 cAMP 含量改变及其与血浆胰岛素的关系. 四川医学院学报 1983;14(1): 14
- 7 刘秉文,付明德,吴兆丰,等. 肥胖者的代谢改变及胰岛素的作用. 四川医学院学报 1981;12(4): 266
- 8 刘秉文,吴兆锋,张荣爵,等. 糖餐对高脂血症冠心病患者血糖及血脂的影响. 中华医学杂志 1982;62(9): 531~535
- 9 刘秉文,张荣爵,吴兆锋,等. Insulin secretion and metabolic changes in maturity onset diabetes mellitus and glucose intolerance. Chinese Med J 1982;95(11): 829~838
- 10 张林华,刘秉文,吴兆锋,等. 高淀粉膳食对血浆胰岛素、cAMP 含量及组织 cAMP 代谢的影响. 生物化学杂志 1986;2(6): 19~25
- 11 刘秉文,张林华,严孝强,等. 高淀粉膳食对大鼠血脂、胰岛素、cAMP 代谢及肝细胞膜胰岛素受体的影响. 第一届中日友好糖尿病交流会发表论文摘录集. 中 157 页,日 76 页,1987 年 5 月,北京/上海.

(下转第 23 页)

(上接第 68 页)

- 12 刘秉文,何毓颖,张荣爵,等.高糖及高脂膳食对血糖、胰岛素及血脂的影响.华西医科大学学报 1990;21(2):145~149
- 13 刘秉文,吴兆丰,张祖辉,等.高糖及高脂膳食对血浆载脂蛋白 A I、A II、B₁₀₀、C I、C II、C III 及 E 的影响.华西医科大学学报 1990;21(4):349~353
- 14 张林华,刘秉文.内源性高甘油三酯血症患者血浆脂蛋白中脂质及载脂蛋白分析.中华医学杂志 1991;71(10):600
- 15 张林华,刘秉文.内源性高甘油三酯血症患者血浆脂蛋白中脂质和载脂蛋白组成及分布的初步研究.华西医科大学学报 1992;23(2):117~121
- 16 张林华,刘秉文.高糖膳食对大鼠肝实质及非实质细胞 VLDL、HDL 及载脂蛋白 C II 受体的影响.华西医科大学学报 1993;24(2):131~134
- 17 张林华,刘秉文.大鼠肝非实质细胞 apoC III 结合位点(受体)的研究.华西医科大学学报 1991;23(3):233~236
- 18 方定志,刘秉文.人及小鼠肝细胞膜 apoC III 结合位点(受体)的研究.生物化学与生物物理进展 1993;20(3):199~203
- 19 方定志,刘秉文.apoC III 结合位点(受体)的分布及细胞定位研究.生物化学与生物物理学报 1993;25(4):399~402
- 20 彭腾,刘秉文,蓝天鹤.载脂蛋白 C III cDNA 克隆的筛选、鉴定及其探针的制备.华西医科大学学报 1990;21(4):345~348
- 21 彭腾,刘秉文,蓝天鹤.载脂蛋白 A I、C II 和 C III mRNA 在大鼠组织中的分布.华西医科大学学报 1991;22(3):235
- 22 彭腾,刘秉文,蓝天鹤.高糖膳食对大鼠载脂蛋白 A I、C II 及 C III 基因表达的影响.生物化学杂志 1992;8(3):239
- 23 彭腾,刘秉文,蓝天鹤.胰岛素对大鼠载脂蛋白 A I、C II 及 C III 基因表达的影响.生物化学与生物物理进展 1992;19(3):199~202