

非胰岛素依赖型糖尿病患者血清中甘油三酯 浓度与高密度脂蛋白的关系

张君邦 妻島昌平^①

(中国医科大学第一临床学院内分泌科, 沈阳 110001)

The Relationship between High Density Lipoprotein and Serum Triglyceride Level in Non-insulin Dependent Diabetic Patients

ZHANG Jun-Bang and Shouhei Metori^①

(Department of Endocrinology, the First Clinical College of China Medical University, Shenyang 110001, China; ^① Department of Gerontology, the Affiliated Hospital of Nippon Medical School, Tokyo 113, Japan)

In order to investigate the mechanism of serum low level of high density lipoprotein cholesterol (HDL_C) under the condition of hypertriglyceridemia (HTG), we studied 93 patients with non-insulin dependent diabetes.

Methods All of patients were divided into a HTG group ($n=24$) and a normotriglyceridemia (NTG) group ($n=69$). The serum lipids and the apolipoprotein levels that were concerned with HDL_C were measured in all of these patients.

Results In HTG group, the level of HDL_C, HDL₂C and the ratio of apolipoprotein AI (apo AI)/apolipoprotein AII (apo AII) and HDL_C/apo AII were all significantly decreased however, apo AII was significantly increased contrasting with NTG group. The multiple regression analysis showed that all above mentioned serum lipids, apolipoprotein and its ratio had a linear regression relationship with triglyceride (TG). But there were not significant difference in the HDL₃C and apo AI levels between this two group. The HDL₃C and apo AI had not also a linear regression relationship with TG.

Conclusions All above results indicated that in

HTG, the main was that the serum HDL₂C level was decreased. According to no apparently changed apo AI level and decreased HDL_C/apo AI ratio in HTG group. When we estimated the HTG, the numbers of the high density lipoprotein (HDL) particles didn't reduce, but the combination of the apolipoprotein with the cholesterol may be influenced. In addition, according to the significant increase of apo AII and the significant decrease of apo AI/apo AII in HTG, we also estimated that the esterifying speed of cholesterol in HDL maybe slow in HTG. Both of above mentioned reasons may lead to the serum HDL₂C level decreasing, therefore, presented a serum low level of HDL_C in patients.

KEY WORDS Non-insulin dependent diabetes; Hypertriglyceridemia; High density lipoprotein.

摘要 为探讨高甘油三酯血症时,低高密度脂蛋白胆固醇血症的发生机理,我们以非胰岛素依赖型糖尿病患者高甘油三酯血症组($n=24$)和正常甘油三酯血症组($n=69$)为对象,测定了与高密度脂蛋白有关的血清脂质和载脂蛋白的浓度。与正常甘油三酯血症组相比,高甘油三酯血症组高密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白2胆固醇、载脂蛋白AI/载脂蛋白AII、高密度脂蛋白胆固醇/载脂蛋白AI均降低,载脂蛋白AII升高。多元回归分析显示:甘油三酯与上述血清脂质、载脂蛋白及其比值之间均存在线性回归关系。以上提示:高甘油三酯血症可能影响载脂蛋白AI与胆固醇的结合及高密度脂蛋白中胆固醇的酯化速度,从而使高密度脂蛋白胆固醇浓度下降。

关键词 非胰岛素依赖型糖尿病; 高甘油三酯血症; 高密度脂蛋白

人的血清中高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有将蓄积在肝外组织中的

^①日本医科大学付属病院老人科

胆固醇转运到肝脏的功能,因此,HDL被视为具有抗动脉粥样硬化作用的脂蛋白。部分非胰岛素依赖型糖尿病患者血中高密度脂蛋白胆固醇(HDL cholesterol, HDLC)常降低,HDLC降低又与甘油三酯(triglyceride, TG)升高并存,HDLC与TG间存在着负相关关系。由此认为低 HDLC血症可能是高 TG血症的继发性改变。为了探讨高 TG血症时,低 HDLC血症的发生机理,我们对非胰岛素依赖型糖尿病患者血中TG浓度与HDL的关系进行了研究。

1 对象与方法

1.1 对象

以日本医科大学附属医院老人科1991~1993年门诊及住院非胰岛素依赖型糖尿病患者93例为对象,糖尿病诊断依据1980年WHO标准。这些患者均无肾病综合征、肾功能不全、肝功能异常、胰腺疾患、胆道梗阻等疾患,无饮酒习惯(相当于日本酒1.5合以下/日),未使用降压利尿剂、 β -受体阻滞剂、高脂血症治疗剂及胰岛素等对血脂代谢有影响的药物。根据血清TG浓度(该院正常值为 $0.34 \sim 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)将研究对象分为高TG血症组($\text{TG} > 1.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $n=24$)和正常TG血症组($\text{TG} < 1.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $n=69$)。

1.2 方法

早晨空腹采血,对所有患者测定了血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、HDLC、载脂蛋白AⅠ、AⅡ的浓度和糖化血红蛋白A_{1c}(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})的含量,47例测定了HDL₂C及HDL₃C的浓度。血清TC、TG浓度测定用酶法,试剂盒由和光纯药公司提供,载脂蛋白AⅠ和AⅡ浓度测定用免疫比浊法,试剂盒由第一化学药品公司提供,HbA_{1c}含量测定用高压液相层析法,试剂盒由东い公司提供,HDLC分离用改良的硫酸多聚葡萄糖-镁沉淀法,HDL₂C、HDL₃C分离用醋酸纤维素膜透析法,试剂盒由日本ケンシロ公司提供。

1.3 统计分析

计量资料用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异用 t 检验,计数资料用百分比表示,组间差异用 χ^2 检验,多变量间关系用多元回归分析。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况

研究对象的基本情况见表1。从中可见,与正常TG血症组相比,高TG血症组的体重指数(body mass index, BMI)和血清TG浓度

升高,而性别、年龄、病程、血清TC浓度、治疗方法、HbA_{1c}等,两组间无显著性差异。

Table 1. General condition of subjects studied.

	HTG ($n=24$)	NTG ($n=69$)
sex (male%)	66.7	46.4
age (years)	66.4 ± 8.0	65.7 ± 8.6
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	$24.6 \pm 3.1^*$	22.6 ± 4.4
duration (years)	11.1 ± 9.4	9.9 ± 7.6
TG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	$22.4 \pm 0.5^{***}$	1.2 ± 0.4
TG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.3 ± 0.8	5.2 ± 0.8
therapy (diet %)	54.2	46.4
HbA _{1c} (%)	8.6 ± 1.8	9.3 ± 1.9

* $P < 0.05$, * * * $P < 0.001$, compared with NTG.

2.2 两组血清脂质和载脂蛋白浓度

测得两组血清脂质和载脂蛋白浓度见表2。与正常TG血症组相比,高TG血症组的HDLC、HDL₂C、载脂蛋白AⅠ/AⅡ、HDLC/载脂蛋白AⅠ的差异不显著。

Table 2. The compared of the serum lipids, apolipoproteins levels and its ratio in hypertriglyceridemia (HTG) group and normotriglyceridemia (NTG) group.

	HTG ($n=24$)	NTG ($n=69$)
HDLC ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.18 ± 0.28	1.46 ± 0.39
HDL ₂ C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) ^①	0.50 ± 0.10	0.80 ± 0.32
HDL ₃ C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) ^①	0.49 ± 0.11	0.53 ± 0.11
apo AⅠ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.19 ± 0.24	1.24 ± 0.27
apo AⅡ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	$0.32 \pm 0.06^*$	0.28 ± 0.06
apo AⅠ / apo AⅡ	$3.80 \pm 0.52^{**}$	4.48 ± 0.95
HDLC / apo AⅠ	$0.39 \pm 0.05^{**}$	0.45 ± 0.05

① The patients numbers measured for HDL₂C and HDL₃C, HTG ($n=10$ of), NTG ($n=37$). ② * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with NTG.

2.3 有关因素与血清脂质和载脂蛋白浓度及其比值的多元回归分析

用性别、年龄、BMI、病程、TG、TC、治疗方法、HbA_{1c}共同对与HDL有关的血清脂质、载脂蛋白及其比值进行多元回归分析。经 F 检验,上述因素共同对HDLC、HDL₂C、HDL₃C、载脂蛋白AⅠ、AⅡ、AⅠ/AⅡ、HDLC/载脂蛋白AⅠ等均存在线性回归关系。从偏回归系数及

其检验看, TG 对 HDLC、HDL₂C、载脂蛋白 A I、AI/AI、HDLC/载脂蛋白 A I 等的线性回归关系均有统计意义。伴随 TG 增加, 除载脂蛋白 A I 上升外, 其它血清脂质和载脂蛋白浓度及其

比值均下降。TG 对 HDL₃C 及载脂蛋白 A I 不存在线性回归关系。BMI 对与 HDL 有关的血清脂质和载脂蛋白及其比值均不存在线性回归关系 (Table 3)。

Table 3. The multiple regression analysis on the relative factors with the serum lipids and apolipoproteins separately

	F value	Partial regression coefficient							
		sex	age	BMI	auration	TG	TC	therapy	HbA _{1c}
HDLC	7.282 ^c	-5.180	-0.036	-0.376	0.091	-0.099 ^c	0.145 ^c	-2404	1.623 ^a
HDL ₂ C	3.751 ^c	-2.524	-0.034	-0.526	0.112	-0.121 ^c	0.035	-2.318	1.838 ^a
HDL ₃ C	3.596 ^b	0.650	-0.093	-0.034	0.036	-0.016	0.007 ^c	-0.852	0.588 ^a
apo A I	6.194 ^c	-12.377 ^a	-0.136	-0.681	0.466	-0.023	0.293 ^c	-13.645	3.522 ^b
apo A II	4.167 ^c	0.116	-0.185 ^b	-0.040	0.040	0.035 ^b	0.059 ^c	-1.789	0.435
apo A I / apo A II	5.311 ^c	-0.592 ^c	0.025 ^a	-0.004	0.007	-0.006 ^c	0.0001	-0.165	0.057
HDLC/apo A I	6.577 ^c	0.0021	-0.0003	-0.001	-0.001	-0.001 ^c	0.0002	0.205	-0.001

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$

3 讨论

根据本文研究结果, 高 TG 血症组的 HDLC、HDL₂C、载脂蛋白 A I / A I、HDLC/载脂蛋白 A I 降低, 载脂蛋白 A II 升高。多元回归分析结果, TG 对上述血清脂质、载脂蛋白及其比值均存在线性回归关系。虽然高 TG 血症组的 BMI 也升高, 但是多元回归分析表明, BMI 对上述血清脂质和载脂蛋白及其比值均不存在线性回归关系。以上结果提示: 高 TG 血症组的 HDLC、HDL₂C、载脂蛋白 A I、A I / A I、HDLC/载脂蛋白 A I 呈现的变化, 可能与高 TG 血症本身有联系。高 TG 血症时, 与 HDL 有关的血清脂质和载脂蛋白的变化主要表现为 HDLC 降低, 特别是 HDL₂C 降低, 以及载脂蛋白 A I 升高。

一般认为, 高 TG 血症伴发 HDLC 降低, 是由于极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 降解障碍的结果, 而高 TG 血症与 HDLC 降低之间并无直接因果关系。VLDL 降解时, 其表面含有的部分游离胆固醇和磷脂会转移到 HDL 上, 促进 HDL₃ 转变成 HDL₂, 这个过程有利于 HDLC 浓度的提高。因此, VLDL 降

解障碍可能与 HDLC 降低有关。但是, HDL 中的胆固醇除来自 VLDL 等富含 TG 的脂蛋白外, HDL 还能摄取肝外组织细胞中的胆固醇。如果 VLDL 降解障碍导致 HDL₃ 向 HDL₂ 转变发生障碍, 那么 HDL₂C 减少的同时, HDL₃C 应该增加。但是, 本文高 TG 血症组 HDL₂C 减少的同时, HDL₃C 并未增加, TG 与 HDL₃C 间不存在线性回归关系。文献[5]也报告 VLDL 与 HDL₃ 间未见相关关系。因此, 用 VLDL 降解障碍尚不能圆满解释 HDLC 降低的原因。

根据高 TG 血症组载脂蛋白 A I 及 HDL₃C 浓度无明显变化, 推测高 TG 血症时, HDL 的总颗粒数及 HDL₃ 的颗粒数并不减少。因此, 虽然 HDL₂C 降低, HDL₂ 的颗粒数也并不一定减少, 可能是 HDL₂ 的颗粒组成发生了变化。高 TG 血症组 HDLC/载脂蛋白 A I 比值降低, 提示高 TG 血症时, 载脂蛋白 A I 与胆固醇的结合可能受阻。由于 TG 也是构成 HDL 核心的脂质成分之一, 高 TG 血症时, TG 可能会取代胆固醇, 占据 HDL 颗粒中与胆固醇结合的位点。这样, HDL₃ 向 HDL₂ 转化过程中, 与 TG 结合增多, 与胆固醇结合减少, 因此出现 HDL₂ 降低, 而 HDL₃C

无明显变化。有报告 TG 与 HDLC 负相关,与 HDL 中的 TG 正相关, HDLC 同 HDL 中的 TG 之间具有显著的负相关关系^[1]。这一结果支持高 TG 血症时, HDL 颗粒核心部位的胆固醇被 TG 置换的推测,这可能是高 TG 血症导致 HDLC 降低的重要原因。

此外,高 TG 血症组载脂蛋白 A_I 升高,载脂蛋白 A_I /A_I 降低,多元回归分析表明, TG 与载脂蛋白 A_I 及 A_I /A_I 间均存在线性回归关系。推测 HDL 中 TG 含量增加,可能影响 HDL 中载脂蛋白 A_I 的代谢速度,使载脂蛋白 A_I 浓度上升,从而影响 HDLC 浓度。目前认为 HDL 颗粒表面的载脂蛋白 A_I 能够促进肝外组织细胞内的胆固醇外流,并能激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶,使游离胆固醇转化为胆固醇酯^[6],促进 HDL 的成熟。载脂蛋白 A_I 升高和载脂蛋白 A_I /A_I 比值降低,可能会影响胆固醇的酯化,导致 HDL 成熟障碍。这也可能是高 TG

血症时, HDL₂C 浓度下降的又一个原因。

参考文献

- 1 中井謝彦. HDL 代謝・測定・臨床. 初版, 東京: 中外醫學社, 1986; 56~61.
- 2 Uusitupa M, Sirttonen O, Voutilainen E, et al. Serum lipids and lipoproteins in newly diagnosed noninsulin-dependent (Type I) diabetic patients, with special reference to factors influencing HDL-cholesterol and triglyceride levels. *Diabetes Care*, 1986, 9: 17~22.
- 3 村勢敏郎. 脂質代謝異常. 日本臨床, 1990, 48(增刊号): 652~658.
- 4 Durrington PN. Serum high density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus; An analysis of factors influence its concentration. *Clin Chim Acta*, 1980, 104: 11~23.
- 5 Lisch H-J, Sailer S. Lipoprotein patterns in diet, sulphonylurea, and insulin treated diabetics. *Diabetologia*, 1981, 20: 118~122.
- 6 刘秉文, 曾成林. 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用. 中国动脉硬化杂志, 1994, 2: 44~50.

(本文 1995-02-18 收到, 1995-08-15 修回)