

冠心病患者脂蛋白脂酶活性和载脂蛋白 C 的变化及意义

金 炜 陈曙霞^① 郑道声^① 陈铭生^①

(上海市第一人民医院内科, 上海 200080)

Changes and Significance of Post-heparin Lipase Activity and Apolipoprotein C Levels in Patients with Coronary Heart Disease

JIN Wei^①, CHEN Shu-Xia^②, ZHENG Dao-Sheng^②
and CHEN Min-Sheng^②

(^①Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080,

^②Shanghai Renji Hospital, Shanghai 200001, China)

ABSTRACT Serum lipids, apolipoprotein C (apo C) levels and post-heparin lipoprotein lipase (LPL) and hepatic triglyceride lipase (HTGL) activities were measured in 30 patients with coronary heart disease (CHD), 20 hypertriglyceridemic subjects and 20 control subjects. The results showed that the level of serum apo C III in CHD1 patients, with serum triglyceride (TG) $< 1.41 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, had significantly lower level compared to control group, which were reduced 14.8%, while level of serum apo C III in CHD3 patients, with serum TG $> 2.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, were increased significantly. The level of serum apo C III in hypertriglyceridemic patients had significantly higher than that in control group and revealed positive correlation with serum TG ($r = 0.599, P < 0.01$). Compared with controls, LPL activities in CHD groups were decreased markedly ($P < 0.001$). This indicates that it may be important significance clinically to measure serum apo C III levels for CHD1 group. Increasing apo C III levels of hypertriglyceridemic subjects were closely related to the elevated TG levels, the elevation of apo C III levels was likely an important cause of forming hypertriglyceridemia. Low levels markedly of

LPL activity in CHD patients may be the causes of TG elevated and high density lipoprotein (HDL) decreased, measuring LPL activity may be helpful for diagnosing CHD clinically.

KEY WORDS Apolipoprotein C; Lipoprotein lipase; Coronary heart disease; Triglyceride

摘要 观察 30 例冠心病、20 例高脂血症患者的血脂含量、载脂蛋白 C 及血浆脂蛋白脂酶活性的变化。结果显示:高脂血症患者血浆载脂蛋白 C III 水平比正常人高 45.72%, ($P < 0.001$), 且与血甘油三酯值呈明显正相关 ($r = 0.599, P < 0.01$); 冠心病患者血浆脂蛋白脂酶活性显著低于正常人 ($P < 0.01$)。提示:高脂血症患者血浆载脂蛋白 C III 水平升高可能是甘油三酯升高的重要原因, 冠心病患者的血浆脂蛋白脂酶活性降低, 可能是引起高密度脂蛋白下降的重要原因, 测定血浆脂蛋白脂酶活性对冠心病患者有重要的临床意义。

关键词 脂蛋白脂酶; 载脂蛋白 C; 冠心病; 甘油三酯

现已证实血浆脂蛋白代谢紊乱与冠心病密切相关, 而血浆脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 和载脂蛋白 C 参与脂蛋白代谢^[1]。但 LPL 活性与冠心病发病之间的关系尚少报道, 为此我们检测冠心病或高脂血症患者的血脂含量、载脂蛋白 C 水平及血浆 LPL 活性, 旨在探讨 LPL 活性和载脂蛋白 C 对冠心病辅助诊断的临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

1.1.1 选择门诊及自愿人员, 经常规体检、心电图和胸部 X 线透视等检查无异常发现的 20 例健康者为对照组, 男 16 例, 女 4 例, 年龄 50.4 ± 10.5 岁。

1.1.2 冠心病组, 共 30 例。男 27 例、女 3 例, 年龄 54.

① 上海市仁济医院, 上海 200001

4±6.8岁,均符合1979年WHO关于冠心病诊断标准^[2],并经冠状动脉造影证实。根据血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平,凡血浆TG低于1.412 mmol·L⁻¹者为冠心病1组,血浆TG高于2.034 mmol·L⁻¹的为冠心病3组,各12例;血浆TG介于上述两者之间的为冠心病2组,计6例。

1.1.3 高脂血症组,共20例。男18例,女2例,年龄58.2±3.6岁。原有高脂血症,停降脂药一周以上,实验开始时检查血浆TG大于2.034 mmol·L⁻¹。

1.2 检测方法

1.2.1 血标本采集 禁食12小时后清晨,先抽5 ml血液留作测定血脂、载脂蛋白C,继则静脉注入肝素,剂量为60 U·kg⁻¹,15 min后再抽血5 ml,置于含浓度为7.5%柠檬酸钠抗凝剂的水浴试管中,立即分离肝素后血浆,待测LPL活性。

1.2.2 血清TG用甘油磷酸氧化酶法测定,总胆固醇(total cholesterol, TC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)按酶学法测定。载脂蛋白CⅡ和CⅢ测定用单向免疫扩散法。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)由式TC-HDLC-TG/5计算得到。

1.2.3 肝素后血浆脂酶活性测定 总脂酶活性(past-heparin lipase activity, PHLA),在每支保温管(内含0.25 mol·L⁻¹ NH₄OH-NH₄Cl, pH 8.5的缓冲液0.48 ml,10%牛血清白蛋白0.2 ml,1 mol CaCl₂ 0.02 ml,10% TG 0.1 ml)中加入肝素后血浆0.2 ml,于28℃水浴内保温1小时,保温前后分别吸取10 μl混合液,测其甘油含量^[3]。LPL活性测定则先取0.5 ml肝素后血浆与0.5 ml内含100 mmol十二烷基硫酸钠(SDS)的0.25 mol·L⁻¹ NH₄OH-NH₄Cl pH 8.5缓冲液混合后置26℃水浴保温15分钟以抑制肝脂酶活性,再按上述方法测定LPL^[4]。肝脂酶活性由PHLA活性减去LPL活性所得之差计算。本法测定甘油浓度在143 μmol·L⁻¹~4 560 μmol·L⁻¹之间呈线性,LPL活性测定的组内变异为0.19%,PHLA活性测定值的组内变异为2.05%。

1.3 统计方法

各组计算资料采用均数±标准差表示,组间比较用t检验,两个变量间关系用直线相关分析法。

2 结果

2.1 冠心病患者血脂、载脂蛋白C及脂蛋白脂酶活性

如Table 1所示,冠心病组的血清TG水

平较正常对照组显著升高($P<0.01$),平均升高65.1%,TC含量较正常对照组高28.6%,两组差异非常显著($P<0.01$),而LDLC水平较正常对照组明显下降($P<0.01$),平均下降21.0%。冠心病组血清载脂蛋白CⅡ水平与正常对照组比较没有显著差异($P>0.05$),但LPL活性明显低于正常对照组($P<0.001$),降低19.2%。

Table 1. The concentrations of the plasma lipids and apolipoprotein C and the activities of the plasma lipoprotein lipase and the heparin triglyceride lipase in coronary heart disease and control groups ($\bar{x}\pm s$).

	control group	CHD group
TG(mmol·L ⁻¹)	11.6±1.7	19.3±10.2 ^b
TC(mmol·L ⁻¹)	48.4±10.5	62.1±17.7 ^b
HDLC(mmol·L ⁻¹)	13.8±2.7	10.9±3.2 ^b
LDLC(mmol·L ⁻¹)	29.1±2.9	42.3±14.0 ^b
apoCⅡ(mg·L ⁻¹)	38.9±4.6	38.6±7.7
apoCⅢ(mg·L ⁻¹)	122.7±23.1	138.5±37.5 ^a
LPL(μmol gly/(h·L))	38.5±5.1	13.1±6.7 ^c
HTGL(μmol gly/(h·L))	41.3±10.8	42.3±8.4

gly=glycerol. a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, c: $P<0.001$, compared with control group.

2.2 冠心病各组血浆载脂蛋白C与脂蛋白酯酶活性

冠心病1组患者血浆载脂蛋白CⅡ较正常对照组显著减低($P<0.01$),下降14.8%,而冠心病3组血浆载脂蛋白CⅢ水平则显著高于正常对照组($P<0.01$),升高2.5%,同时也高于冠心病1组($P<0.05$),升高29.9%。冠心病组血LPL活性明显低于正常对照组($P<0.001$),降低19.2%,冠心病1组及3组的LPL活生也均明显低于正常人($P<0.001$ 及 $P<0.001$),分别下降17.4%及24.4%,且冠心病3组的LPL活性比冠心病1组降低7%($P<0.01$)(Table 2)。

2.3 高脂血症患者血浆载脂蛋白C水平

高脂血症患者血浆载脂蛋白CⅢ水平比正

Table 2. The plasma level of apolipoprotein C and the activities of lipoprotein lipase and heparin triglyceride lipase in three groups of coronary heart disease and control group ($\bar{x} \pm s$).

Groups	apo C I ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	apo C II ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	LPL ($\mu\text{mol glycerol}/(\text{h} \cdot \text{L})$)	HTGL ($\mu\text{mol glycerol}/(\text{h} \cdot \text{L})$)
control	38.9 \pm 4.6	122.7 \pm 23.1	38.5 \pm 5.1	41.3 \pm 10.8
CHD1	33.9 \pm 4.8**	118.5 \pm 29.7	31.8 \pm 61.2**	41.7 \pm 9.1
CHD2	41.2 \pm 8.3	147.5 \pm 35.1	32.7 \pm 5.0*	39.7 \pm 3.0
CHD3	42.0 \pm 7.8 Δ	154.0 \pm 39.0** Δ	29.7 \pm 8.1*** $\Delta\Delta$	44.2 \pm 7.9

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, compared with control group. $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, compared with CHD1

Table 3. The plasma levels of apolipoproteins in hypertriglyceridemic patients and control group ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$).

Groups	apo C I	apo C II
control	38.9 \pm 4.6	122.7 \pm 23.1
patient	44.6 \pm 7.7 ^b	178.8 \pm 37.2 ^c

b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$, compared with control group.

常人明显升高($P < 0.001$), 升高 45.7%, 其血浆载脂蛋白 C II 水平也比正常人高($P < 0.01$), 增多 14.65% (Table 3).

2.4 冠心病和高脂血症患者血浆载脂蛋白 C 水平与甘油三酯的关系

对照组的血浆载脂蛋白 C I 水平与 TG 值呈正相关($r = 0.516, P < 0.05$), 但血浆载脂蛋白 C II 值与 TG 值不相关($r = 0.165, P > 0.05$), 高脂血症组血浆载脂蛋白 C I 水平与 TG 值呈相关($r = 0.483, P < 0.05$), 而血浆载脂蛋白 C II 水平与 TG 呈显著正相关($r = 0.599, P < 0.01$); 冠心病 3 组血清载脂蛋白 C I 和载脂蛋白 C II 水平与 TG 值增多不相关 (Table 4).

2.5 冠心病患者脂蛋白脂酶活性与高密度脂蛋白水平关系

本研究显示, 正常人的 LPL 与 HTGL 及 HDL 水平均无相关($r = 0.283, r = -0.248; P$ 均 > 0.05), 冠心病组内的 LPL 与 HTGL 活性也无相关性存在($r = 0.286, r = -0.144; P$ 均 > 0.05).

3 讨论

3.1 现已证实, 人血清载脂蛋白 C I 和 C II 是乳糜微粒、极低密度脂蛋白(very low density

Table 4. The relative coefficient of plasma concentration between triglyceride (TG) and apolipoprotein C I or apolipoprotein C II (apo C I or apo C II).

Groups	apo C I	apo C II
control	0.516 ^b	0.165 ^a
HTG ^①	0.483 ^b	0.599 ^c
CHD ^②	-0.037 ^a	-0.088 ^a

① hypertriglyceridemia. ② coronary heart disease. a: $P > 0.05$, b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$.

lipoprotein, VLDL) 和 HDL 的载脂蛋白成份, 当 VLDL 降解时, 有部分载脂蛋白 C 转移到 HDL 上, 另一部分则在代谢中损失。本试验结果显示, 在冠心病患者中随着血浆 TG 升高, 其血浆载脂蛋白 C II 也升高, 尤其是冠心病 3 组, 这说明冠心病患者血浆 VLDL-TG 代谢可能障碍, 影响载脂蛋白 C II 从 VLDL-TG 向 HDL 转移, 从而升高, 此结果与 Murry 等^[6]所报道的结果相似。尽管血浆载脂蛋白 C I 随 TG 水平升高而有上升趋势, 且冠心病 3 组比冠心病 1 组高, 但与正常对照组比较, 差异无统计学意义, 冠心病 1 组患者血清载脂蛋白 C I 明显低于对照组, 对此, 目前尚无满意的解释。但是血清载脂蛋白 C II 水平的降低, 对 $\text{TG} < 1.412 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的冠心病患者的诊断可能有一定价值。

3.2 目前一致认为 LPL 能水解乳糜微粒和 VLDL, 并产生中等密度脂蛋白、LDL 和 HDL 等。本文研究表明, 冠心病各组患者的 LPL 活性均明显低于正常人组, 而血浆 TC、TG 水平则显著高于正常人, HDL 低于正常人, 且冠心

病3组血浆LPL活性明显低于冠心病1组(冠心病3组血浆TG高于1组)。这说明LPL活性降低可能导致乳糜微粒和VLDL代谢障碍,从而引起血浆HDL下降,TC和TG水平升高,促进冠心病的发生^[6,7],故推测LPL活性可能具有抗动脉粥样硬化作用。

Patsh等^[8]研究发现,正常人给予高脂饮食后,其LPL活性与HDL水平呈明显正相关,他认为可能由于高LPL活性促使乳糜微粒和VLDL分解,产生大量HDL₂,从而出现LPL活性与HDL₂呈正相关现象。本组研究在正常人及冠心病患者两组中于禁食、注射肝素后均未得到LPL活性与HDL水平相关性的结果。这可能由于人体内LPL活性偏低时不能产生足够的HDL₂,因而不能辨别其相关性,亦可能与样本大小有关。尽管目前还没有充分的临床实验室资料证实LPL活性是冠心病的重要保护因素,然而本文发现在冠心病患者中不论血脂高低,其肝素后血浆LPL活性均非常显著低于正常人,这说明测定LPL活性对冠心病的诊断具有重要的临床意义。同时,本文发现冠心病各组患者HTGL活性与正常人组比较,均无统计学差异,提示HTGL活性测定对冠心病诊断可能没有特殊意义。

3.3 本文高脂血症患者血清载脂蛋白CⅢ不仅明显升高而且与血浆TG呈明显正相关。这可能是由于高脂血症患者载脂蛋白CⅢ合成过多,从4而使LPL活性下降,VLDL-TG代谢障碍,血浆TG升高并且与载脂蛋白CⅢ水平呈正相关^[9];现已公认血浆载脂蛋白CⅠ能激活LPL,促进血浆TG代谢,使血浆TG下降。本文也发现高脂血症患者血浆载脂蛋白CⅠ值明显高于正常人而且与血浆TG呈正相关,推测系由于血浆TG升高引起载脂蛋白CⅠ生理代偿性增多所致,升高的载脂蛋白CⅠ将促进TG降解^[10]。但是在冠心病3组患者中,其结果与单纯的高脂血症患者不尽相同。尽管冠心病3组患者血浆TG也高于 $2.034 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,使血浆载脂蛋白CⅢ水平与TG不相关,且载脂

蛋白CⅢ与正常人比较也无统计学差异,其机理目前尚不能解释,有待于进一步积累资料予以证实或否定。

参考文献

- 1 Jackson RL, Ponce E, Mclean LR. Comparison of the triacylglycerol hydrolase activity of human post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase. *Biochemistry*, 1986, **65**: 1166~70.
- 2 Elliot. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation*, 1979, **59**: 607~609.
- 3 黄菊人, 张华征. 胰岛素和甲状腺素对家兔脂蛋白酶和肝酯酶活性的影响. *湖北医学季刊*, 1985, **6**(2): 130~134.
- 4 Baginsky ML, Brown WV. A new method for the measurement of lipoprotein lipase in postheparin plasma using sodium doecyl sulfate for the inactivation of hepatic triglyceride lipase. *J Lipid Res*, 1979, **20**: 548~555.
- 5 Murry MW, Figde NH, Brechenridge WE, et al. Metabolism of apolipoprotein C-Ⅲ and B in hypertriglyceridemic men. Changes after heparin-induced lipolysis. *Arteriosclerosis*, 1988, **8**(5): 471~479.
- 6 Leslie L, Katzel, M Janeto Rushy, et al. Reduced adipose tissue lipoprotein lipase response, postprandial lipemia, and low high-density lipoprotein-2 subspecies level in older athletes with silent myocardial ischemia. *Metabolism*, 1994, **43**(2): 190~198.
- 7 Breier CH, Muhlber V, Orel H, et al. Essential role of postheparin lipoprotein lipase activity and of plasma tesosterone in coronary disease. *Lancet J*, 1985, **1**: 1242~44.
- 8 Patsch ZR, Prasad S, Gotte AM, et al. High density lipoprotein 2. Relationship of the plasma levels of this lipoprotein species to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia, and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest*, 1987, **80**: 341~347.
- 9 Malmandier CL, Lontie JF, Delcroix C. Apolipoprotein CⅠ and CⅢ metabolism in hypertriglyceridemic patients. Effect of a drastic triglyceride reduction by combined diet restriction and fenfibrate administration. *Atherosclerosis*, 1989, **77**: 139~149.
- 10 Ishibashi S, Murase T, Takash, et al. Plasma apolipoprotein C-Ⅲ level in hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 1986, **35**(8): 781~785.

(本文1995-09-24收到,1995-11-28修回)