

内源性高甘油三酯血症存在胰岛素抵抗

范萍 刘秉文 方定志 张荣爵 刘宇 傅明德

(华西医科大学生物化学与分子生物学研究所载脂蛋白研究室, 成都 610041)

Insulin Resistance is Associated with Lipid and Apolipoprotein Abnormalities in Endogenous Hypertriglyceridemia

FAN Ping, LIU Bing-Wen, FANG Ding-Zhi, ZHANG Rong-Jue, LIU Yu and FU Ming-De

(Apolipoprotein Research Unit, Institute of Biochemistry and Molecular Biology, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT

Aim To understand whether abnormality of lipoprotein in endogenous hypertriglyceridemia (HTG) is associated with insulin resistance, we studied oral glucose tolerance test, insulin secretion, plasma triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), apolipoprotein (apo) A I, A II, B100, C II, C III and E levels in 53 endogenous HTG patients whose plasma TG levels were ≥ 2.26 mmol/L, TC < 6.21 mmol/L, and in 33 normal subjects whose plasma lipid levels were normal (TG < 2.26 mmol/L, TC < 6.21 mmol/L).

Methods Oral glucose tolerance test and insulin release test were performed by routine methods. Plasma glucose and lipids were determined by enzyme method. Plasma apolipoproteins and insulin were determined respectively by radial immunodiffusion (RID) assay and radio-immunoassay (RIA). Insulin resistance and β -cell function were analysed according to patient's fasting plasma insulin and glucose concentration by Mathews's method.

Results The results indicated that the fasting plas-

ma TG, apo C II, C III and E levels were significantly higher and HDL level was lower in the endogenous HTG group than those in the control group ($P < 0.01$). The fasting plasma insulin and glucose levels were normal, but the plasma glucose and insulin levels after glucose loading were increased ($P < 0.05$) and the plasma glucose level at 120 minutes after oral glucose was > 7.22 mmol/L, and the plasma insulin level at 180 minutes after oral glucose was much higher than that in the fasting state ($P < 0.001$) in the endogenous HTG, while the plasma glucose, the plasma insulin area, the ratio of insulin area to glucose area and the insulin resistance were also increased in the endogenous HTG group ($P < 0.05$).

Conclusions The results above suggest that the glucose intolerance, the insulin resistance and the hyperinsulinemia existed in the endogenous HTG.

KEY WORDS Endogenous hypertriglyceridemia; Insulin resistance; Hyperinsulinemia; Plasma apolipoproteins

摘要 为探讨内源性高甘油三酯血症是否存在胰岛素抵抗, 本文对 53 例内源性高甘油三酯血症患者及 33 例年龄及性别相匹配的正常人的耐糖试验、胰岛素分泌试验、空腹血脂及血浆载脂蛋白进行了分析。结果发现, 内源性高甘油三酯血症患者口服 100 g 葡萄糖后血糖及血浆胰岛素水平明显增加, 服糖后 2 h 血糖大于 7.22 mmol/L, 服糖后 3 h 血浆胰岛素仍未恢复至空腹水平; 且血浆胰岛素面积和葡萄糖面积、血浆胰岛素面积与葡萄糖面积的百分比及胰岛素抵抗指数均明显高于正常对照组, 说明内源性高甘油三酯血症患者存在胰岛素抵抗, 出现高胰岛素血症及葡萄糖耐量降低。

关键词 内源性高甘油三酯血症; 胰岛素抵抗; 高胰岛素血症; 血浆载脂蛋白

内源性高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)又称N型高脂血症,是我国最常见的一类高脂血症。据我室1973年的调查,成都地区30岁以上成年人中高脂血症患病率为11%,而HTG患病率为9.6%^[1]。最近,大量流行病学研究表明:HTG是冠心病的独立危险因素。我们以往的研究显示,近半数的高脂血症患者耐糖耐脂能力下降,出现高胰岛素血症^[1]。Wayne等^[2]亦报道,HTG患者常伴有高胰岛素血症及糖耐量降低。高胰岛素血症也是导致动脉粥样硬化的重要原因。为了探讨内源性HTG是否存在胰岛素抵抗,我们对33例健康成人及53例内源性HTG患者进行了耐糖试验及胰岛素分泌试验,同时还对血脂、血浆载脂蛋白及血浆纤维蛋白原作了全面分析。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 内源性HTG组 选择空腹血清甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 2.26 mmol/L (2.0 g/L), 总胆固醇(total cholesterol, TC) < 6.21 mmol/L (2.4 g/L)的患者53例(男46例,女7例),年龄41~66(平均53.1 $\pm$ 5.9)岁,体重指数24.9 $\pm$ 2.5,多为教师、干部,经询问病史及体格检查排除肺、肝、肾等疾病。

1.1.2 对照组 选择空腹血清TG < 2.26 mmol/L, TC < 6.21 mmol/L的健康成人33例(男24例,女9例),年龄39~63(平均52.5 $\pm$ 5.8)岁,体重指数24.2 $\pm$ 3.8,大多数为干部教师,经询问病史及体格检查排除心、肺、肝、肾及内分泌疾病。

1.2 方法

1.2.1 耐糖试验及胰岛素释放试验 抽取空腹12~14 h静脉血,100 g葡萄糖溶于300~400 ml开水中口服,于服糖后60、120、180 min分别抽取静脉血,采用酶法(北京中生物生物工程高技术公司试剂盒)测定血糖浓度,用本校附属第一医院放射免疫中心的放射免疫试剂盒测定血浆胰岛素浓度。

1.2.2 血浆脂质、载脂蛋白及纤维蛋白原的测定

血浆TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)均采用酶法(北京中生物生物工程高技术公司试剂盒)测定。载脂蛋白AI、AII、B100、CII、CIII及E采用本室研制的单向

免疫扩散试剂盒测定,血浆纤维蛋白原用本室建立的免疫浊度法测定。

1.2.3 血浆葡萄糖面积、胰岛素面积及胰岛素抵抗指数计算 按刘秉文等^[3]法计算血浆葡萄糖面积及胰岛素面积,胰岛素抵抗(insulin resistance)指数与胰岛 β 细胞分泌功能(β -cell function%)按Mathews等^[4]法计算,方法如下:

$$\text{insulin resistance} = [\text{insulin}] / 22.5e^{-\ln[\text{glucose}]}$$

$$\beta\text{-cell function}(\%) = 20 \times [\text{insulin}] / ([\text{glucose}] - 3.5)$$

[glucose]: 空腹血糖浓度(mmol/L)

[insulin]: 空腹血浆胰岛素浓度(mU/L)

2 结果

2.1 内源性高甘油三酯血症组及对照组脂质、载脂蛋白及纤维蛋白原含量的比较

从Table 1可见,与对照组比较,内源性高甘油三酯血症组患者空腹血清TG、载脂蛋白CII、CIII、E显著增加($P < 0.001$), HDLC显著降低($P < 0.01$), TC、LDLC、载脂蛋白AI、AII、B100及血浆纤维蛋白原的改变无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 1. Comparison of plasma lipid (mmol/L), apolipoprotein and fibrinogen (mg/L) levels in control and endogenous HTG groups ($\bar{x} \pm s$).

	Control (n=33)	HTG (n=53)
Lipids		
TG	1.50 $\pm$ 0.38	4.31 $\pm$ 3.27 * *
TC	4.67 $\pm$ 0.87	4.81 $\pm$ 0.75
HDLC	1.34 $\pm$ 0.31	1.16 $\pm$ 0.23 *
LDLC	2.95 $\pm$ 0.77	2.78 $\pm$ 0.79
Apolipoproteins		
AI	1 338 $\pm$ 228	1 255 $\pm$ 141
AII	307 $\pm$ 50	313 $\pm$ 34
B100	999 $\pm$ 237	1 040 $\pm$ 220
CII	49 $\pm$ 16	75 $\pm$ 20 * *
CIII	119 $\pm$ 25	198 $\pm$ 58 * *
E	42 $\pm$ 7	57 $\pm$ 17 *
Fibrinogen	3 021 $\pm$ 713	3 349 $\pm$ 45

Compared with control group, * $P < 0.01$; * * $P < 0.001$.

2.2 耐糖试验

从 Table 2 可见,与对照组比较,内源性 HTG 组空腹血糖无明显改变($P>0.05$),但口服 100 g 葡萄糖后 60、120、180 min 血糖明显高于对照组($P<0.05$),分别增加 27.1%、37.8%及 27.9%,2 h 血糖大于 7.22 mmol/L (1.3 g/L),说明内源性 HTG 患者餐后葡萄糖耐量降低。

Table 2. Oral glucose tolerance test (mmol/L, $\bar{x}\pm s$).

Time(min)	Control($n=33$)	HTG($n=53$)
0	4.96 $\pm$ 0.52	5.16 $\pm$ 0.81
60	6.90 $\pm$ 1.96	8.77 $\pm$ 2.77**
120	5.24 $\pm$ 1.07	7.23 $\pm$ 2.65**
180	4.09 $\pm$ 0.74	5.23 $\pm$ 2.17*

Compared with control group; * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

2.3 胰岛素释放试验

由 Table 3 可知,与对照组比较,内源性 HTG 组空腹血浆胰岛素无明显改变($P>0.05$),但口服 100 g 葡萄糖后 60、120、180 min 的血浆胰岛素水平明显增加($P<0.05$),分别增加 36.1%、64.4%及 86.4%,且服糖后 180 min 仍未能恢复至空腹水平($P<0.01$),可见,内源性 HTG 患者存在糖餐后高胰岛素血症。

Table 3. Insulin release test (mU/L, $\bar{x}\pm s$).

Time(min)	control($n=33$)	HTG($n=53$)
0	7.19 $\pm$ 2.52	9.62 $\pm$ 3.95
60	42.09 $\pm$ 25.40	57.25 $\pm$ 29.14*
120	25.16 $\pm$ 13.59	41.37 $\pm$ 24.77**
180	8.59 $\pm$ 4.78	16.01 $\pm$ 10.14**

Compared with control group; * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

2.4 血浆葡萄糖面积、血浆胰岛素面积、胰岛素抵抗指数及胰岛 β -细胞分泌功能

由 Table 4 可见,服糖后 180 min 内,内源性 HTG 组的血浆葡萄糖面积及血浆胰岛素面积均明显高于对照组($P<0.01$),分别增加 30.3%与 56.6%,胰岛素面积与葡萄糖面积的

百分比也明显高于对照组($P<0.05$),HTG 组的胰岛素抵抗指数明显增加($P<0.01$),较正常对照组增加 40.9%。胰岛 β -细胞功能有增加的趋势,但不显著($P>0.05$)。

Table 4. Plasma glucose and insulin area, insulin resistance and β -cell function in endogenous HTG($\bar{x}\pm s$).

	control ($n=33$)	HTG ($n=53$)
GA ^①	294 $\pm$ 52	382 $\pm$ 110 ^b
IA ^②	72 $\pm$ 40	111 $\pm$ 49 ^b
IA/GA(%)	24 $\pm$ 11	31 $\pm$ 14*
β cell function(%)	110 $\pm$ 57	138 $\pm$ 86
insulin resistance	1.60 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 1.1 ^b

Compared with control group; a. $P<0.05$; b. $P<0.01$.

①GA: glucose area; ②IA: insulin area.

3 讨论

本研究结果表明,除了内源性 HTG 特有的脂质与载脂蛋白的改变外,与对照组比较:①内源性 HTG 组有葡萄糖耐量降低。表现在患者餐后血糖峰值增高,且服糖后 2 h 血糖大于 7.22 mmol/L。血浆葡萄糖面积明显增加。②内源性 HTG 患者存在餐后高胰岛素血症。患者餐后胰岛素分泌曲线峰值增高,且 3 h 仍不能恢复至空腹水平,餐后血浆胰岛素面积明显增加。③内源性 HTG 患者存在胰岛素抵抗。患者胰岛素抵抗指数明显增加,胰岛素面积与葡萄糖面积的比值增高,胰岛 β -细胞功能较对照组有增加的趋势,但差别不显著($P>0.05$)。这些结果不仅证实了以往的研究,而且进一步明确内源性 HTG 存在胰岛素抵抗。

研究表明,血浆胰岛素浓度升高可使胰岛素靶细胞上的胰岛素受体数目减少,这种调节称为下降调节。我室以往的研究证实,Ⅳ型高脂血症患者胰岛素与红细胞的结合量明显改变,正常人每个红细胞胰岛素受体数为 1 838 $\pm$ 574 个,而Ⅳ型高脂血症患者仅为 523 $\pm$ 506 个^[5]。胰岛素受体数的下降是产生胰岛素抵抗的主要原因。我国人民以高糖、低脂膳食为特点,因此我们认为食糖比例过高,可引起高胰

胰岛素血症,通过下降调节使组织细胞膜上的胰岛素受体数目减少,于是靶细胞对胰岛素的敏感性降低,即产生胰岛素抵抗,从而引起糖耐量降低,并可形成恶性循环。

胰岛素抵抗与血浆脂质及载脂蛋白的异常密切相关,Laakso^[6]和 Howard^[7]报道,胰岛素抵抗与 TG,尤其是极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)中的 TG 呈正相关,与 HDLC 呈负相关,其机制可能是:①餐后血糖和胰岛素持续增加,可促进肝脏合成 TG 及 VLDL 增加,使患者血浆 TG 增加。②胰岛素抵抗时,脂肪组织脂蛋白脂酶活性下降^[7],使 VLDL 清除相对减少,导致血 TG 增加。③患者血浆 VLDL 增加,一方面在脂质转运蛋白的作用下,HDL 中的胆固醇酯、磷脂、载脂蛋白 C I、C II、E 向 VLDL 转移,VLDL 中的 TG 向 HDL 与 LDL 转移,从而引起脂蛋白中的载脂蛋白与脂质组成的异常及血浆载脂蛋白水平的改变^[8];另一方面可使胰岛素促进的葡萄糖转运系统受到抑制^[9],从而使细胞对葡萄糖的摄取减少,血糖增加。④HTG 患者 VLDL 中载脂蛋白 E 增加^[8]及餐后血糖持续增加,可以增加载脂蛋白 E 的糖化作用^[7],从而影响载脂蛋白 E 与肝细胞载脂蛋白 E 受体的结合,使 VLDL 残核与乳糜微粒残核的清除受到影响,血 TG 增加。

总之,本研究结果进一步提示,内源性 HTG 患者常伴发和继发糖代谢障碍,这可能增加内源性 HTG 患者发生冠心病及动脉粥样硬化的危险性,因此对内源性 HTG 患者,除控制和治疗 HTG 外,同时防治糖代谢的障碍是

十分必要的。

致谢 本室吴兆丰、王洪敏和朱红参与了本研究的部分实验工作。

参考文献

- 1 刘秉文.内源性高甘油三酯血症发病机制探讨.中国动脉硬化杂志,1993,1(1):67~68.
- 2 Wayne HHS, Shieh SM, Martin MTF, et al. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13(3):367~370.
- 3 Liu Bing-Wen, Zhang Rong-Jue, Wu Zhao-Feng, et al. Insulin secretion and metabolic changes in maturity onset diabetes mellitus and glucose intolerance. *Chin Med J*, 1982, 95(11):829~838.
- 4 Mathews DR, Hosker JP, Rudenski BA, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, 1985, 28:412~419.
- 5 陈曼玲,王德恭,杜泽丽,等.高脂血症患者红细胞胰岛素受体的研究.中华医学杂志,1985,65(6):65~66.
- 6 Laakso M, Sarlund H, Mykkanen. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degree of glucose tolerance. *Arteriosclerosis*, 1990, 10(2):233~231.
- 7 Howard BV, Howard WJ. Dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, 1994, 15(3):263~274.
- 8 范萍,刘秉文.内源性高甘油三酯血症患者血浆 VLDL、LDL 及 HDL 脂质与载脂蛋白组成的研究.华西医科大学学报,1995,26(1):6~10.
- 9 Yki-Jarvinen H, Taskinen MR. Interrelationships among insulin's antilipolytic and glucoregulatory effect and plasma triglycerides in nondiabetic and diabetic patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes*, 1988, 37:1271~278.

(1996-03-11 收到,1996-05-30 修回)

作者注意(I)

作者在向《中国动脉硬化杂志》投稿时请注意,投稿前,请仔细阅读此刊的投稿须知,了解此刊对稿件的要求,尤其是一些特殊要求,如对英文摘要格式的要求、对名词术语的外文缩写的要求、对图表的要求、对参考文献表的要求等。尽量做到自己撰写的文稿符合《中国动脉硬化杂志》的要求,以减少退稿机率与返修次数。

编辑部