

# 糖尿病患者血清低密度脂蛋白组成异常及氧化修饰水平升高

张丽萍<sup>①</sup> 汪俊军 庄一义

(南京军区南京总医院全军医学检验中心, 南京 210002)

## Abnormal Composition and Increased Oxidative Modification of Serum Low Density Lipoproteins in Diabetic Patients

ZHANG Li-Ping, WANG Jun-Jun and ZHUANG Yi-Yi

(Department of Medical Examination, Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

### ABSTRACT

**Aim** To study the abnormal composition of serum low density lipoprotein (LDL) and its level of oxidative modification in patients with diabetes mellitus.

**Methods** The serum lipids, apolipoprotein concentrations, triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) level of LDL, oxidative LDL in patients with diabetes mellitus (DM) and control group were analyzed.

**Results** The DM patients had abnormal lipid metabolism, significantly higher level of total TG, TG in LDL, and TG/TC. The level of oxidatively modified LDL was significantly higher and the oxidatively modified LDL to total LDL ratio was positively correlated with TG/TC ratio in patients ( $r=0.36, P<0.01$ ) and control ( $r=0.29, P<0.05$ ).

**Conclusion** The compositional abnormalities of LDL are related to its oxidative modification in DM patients, and may be associated with increased risk for coronary artery disease.

**KEY WORDS** Low density lipoprotein; Composition; Oxidative modification; Diabetes mellitus

**摘要** 为探讨糖尿病患者动脉粥样硬化的高发机制,检测了44例糖尿病患者和50例健康者血脂、载脂蛋白、低密度脂蛋白中甘油三酯、总胆固醇和氧化型低密度脂蛋白水平。结果发现低密度脂蛋白中甘油三酯及甘油三酯/胆固醇比值升高为糖尿病患者脂质异常的显著特征。血清氧化型低密度脂蛋白水平及氧化程度显著升高,其氧化程度同低密度脂蛋白脂质组成相关。提示糖尿病患者动脉粥样硬化的高发生率同其低密度脂蛋白组成异常及氧化修饰水平相关联。

**关键词** 糖尿病; 低密度脂蛋白; 氧化修饰

氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, 氧化型 LDL)在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)形成中起着重要作用,氧化型 LDL 易被清道夫受体识别和摄取,导致细胞内胆固醇酯的蓄积,促进泡沫细胞的形成,参与 As 的发生。近年来国外十分关注甘油三酯(triglyceride, TG)在 As 中的作用,认为血浆 TG 与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的组成相关联,富含 TG 的 LDL 易于被氧化和被巨噬细胞摄取,是独立的致 As 高危因素,且其水平高低同冠心病严重程度相关<sup>[1,2]</sup>。糖尿病的两个主要并发症—动脉粥样硬化和酮症酸中毒均与脂代谢异常有关,其脂质异常特征常表现为高 TG 血症,而低密度脂蛋白胆固醇(LDL cholesterol, LDLC)水平正常或轻度升高。为探讨糖尿病患者的高 As 发生机制,本文测定和分析了糖尿病患者血清 LDL 的组成及氧化修饰水平。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验对象

实验组为44例Ⅱ型糖尿病患者,其中男性29例。

江苏省应用基础研究课题 BJ 97111

①进修医师,铜陵市有色职工总医院检验科,安徽 244000

女性 15 例,平均年龄 50±13 岁;正常对照组为无糖尿病、心脑血管疾病的健康者 50 例,其中男性 33 例,女性 17 例,平均年龄 48±15 岁。采禁食 12 h 以上血液标本。

1.2 方法

高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)用自动化分析一步直接测定法,酶法测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)和 TG。LDL、极低密度脂蛋白 (very LDL, VLDL)胆固醇用 Friedewald 公式计算。脂蛋白(a)测定采用 ELISA 检测法,载脂蛋白 AI 和 B 采用免疫比浊法测定。氧化型 LDL 测定采用单抗戊二醛氧化 LDL(同天然 LDL 无交叉反应)建立的双抗夹心 ELISA 检测法。各脂蛋白组分中 TG 用参照文献[3]建立的琼脂糖电泳将脂蛋白分为 HDL、LDL 和 VLDL 成分,再行酶显色法定量分析。

1.3 统计学处理

所有数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验及相关分析。

2 结果

2.1 糖尿病患者血脂及载脂蛋白水平

从表 1 (Table 1)可见,糖尿病患者与对照组比较 TC 升高 ( $P<0.05$ ),总 TG、载脂蛋白 B 和脂蛋白(a)水平显著升高,HDLC 及载脂蛋白 AI 水平下降 ( $P<0.01$ )。

Table 1. Serum lipids and apolipoprotein level in patients with diabetes mellitus ( $\bar{x} \pm s$ ).

Index	Control (n=50)	DM (n=44)
TC (mmol/L)	4.96±0.89	5.51±1.35 <sup>a</sup>
HDLC (mmol/L)	1.49±0.31	1.29±0.35 <sup>b</sup>
TG (mmol/L)	1.16±0.41	1.77±1.22 <sup>b</sup>
Lipoprotein(a) (mg/L)	154±138	267±248 <sup>b</sup>
ApolipoproteinAI (g/L)	1.43±0.13	1.27±0.14 <sup>b</sup>
ApolipoproteinB (g/L)	0.82±0.22	1.18±0.36 <sup>b</sup>

a:  $P<0.05$ , b:  $P<0.01$ , compared with control group.

2.2 糖尿病患者低密度脂蛋白脂质组成变化

从表 2 (Table 2)可见,糖尿病患者 LDLC 升高 ( $P<0.05$ ), LDL-TG、LDL-TG/TG、LDL-TG/LDLC 及 LDL-TG/载脂蛋白 B 比值均显著升高 ( $P<0.01$ ),说明糖尿病患者 LDL

组成发生了变化。

Table 2. Lipid components of LDL in patients with diabetes mellitus ( $\bar{x} \pm s$ ).

Index	Control (n=50)	DM (n=44)
LDLC (mmol/L)	3.04±0.75	3.42±0.98 <sup>a</sup>
LDL-TG (mmol/L)	0.28±0.09	0.48±0.25 <sup>b</sup>
LDL-TG/TG	0.25±0.08	0.30±0.13 <sup>b</sup>
LDL-TG/LDLC	0.10±0.03	0.17±0.13 <sup>a</sup>
LDL-TG/apolipoproteinB	0.21±0.08	0.42±0.15 <sup>b</sup>

a:  $P<0.05$ , b:  $P<0.01$ , compared with control group.

2.3 糖尿病患者氧化型低密度脂蛋白水平

表 3 (Table 3)显示糖尿病患者氧化型 LDL 水平显著升高,氧化型 LDL/LDLC 和氧化型 LDL/载脂蛋白 B 比值显著升高 ( $P<0.01$ ),表明糖尿病患者体内 LDL 被氧化程度增高。

Table 3. Serum oxidatively modified LDL level in patients with diabetes mellitus ( $\bar{x} \pm s$ ).

Index	Control (n=50)	DM (n=44)
ox-LDL (μg/L)	318±160	789±312 <sup>b</sup>
ox-LDL/LDLC	128±102	242±163 <sup>b</sup>
ox-LDL/apolipoproteinB	356±188	716±347 <sup>b</sup>

a:  $P<0.05$ , b:  $P<0.01$ , compared with control group.

2.4 低密度脂蛋白氧化程度与其组成关系

氧化型 LDL/LDLC 比值同 LDL-TG/LDLC 比值相关系数在冠心病和对照组分别为 0.36 ( $P<0.01$ )和 0.29 ( $P<0.05$ ),说明 LDL 氧化程度同 LDL 组成正相关。

3 讨论

糖尿病患者由于肝脏过度合成极低密度脂蛋白引起高 TG 血症,而Ⅱ型糖尿病患者肝脏游离脂肪酸酯化增强及肥胖等因素使高 TG 血症加重。Ⅱ型糖尿病患者血脂中的主要致病因子为一种小颗粒致密 LDL<sup>[4]</sup>,即 B 型 LDL,它是公认的冠心病的强危险因素<sup>[5,6]</sup>。Tornvall 等<sup>[7]</sup>研究表明心肌梗塞存活者 LDL 分布向密

度高的范围倾移。

本文资料显示 TG、LDL-TG 和 LDL-TG/LDL-C、LDL-TG/载脂蛋白 B 比值升高是糖尿病患者最为显著的脂质异常特征。Tilly-Kiesi 等<sup>[8]</sup>分别分析了 LDL-C 及 TG 正常的 I 型糖尿病合并冠心病、单纯 I 型糖尿病、单纯冠心病和正常对照组的 LDL 颗粒大小及组成特征, 各組间 LDL 亚组份颗粒大小分布无差别, 但 LDL-TG/TG、LDL-TG/载脂蛋白 B 在两组间均具显著差别, 表明正常脂质的冠心病患者及 I 型糖尿病合并冠心病患者在 LDL 组成上存在显著的脂质异常。

血浆 LDL 绝大部分来自于 VLDL 在血浆中的代谢, 而糖尿病患者来自于含 TG 丰富的 VLDL 的那部分 LDL 增加; 另外, 正常情况下 LDL 可通过胆固醇酯转移蛋白的作用交换出胆固醇酯而积累 TG, 过量的 TG 被脂蛋白脂酶和肝脂酶分解, 糖尿病患者低活性的脂蛋白脂酶和肝脂酶导致 LDL 中 TG 积累, 同时高 VLDL-TG 可促进 LDL 中胆固醇酯同 VLDL 中 TG 的交换, 导致糖尿病患者 LDL 富含 TG<sup>[9]</sup>。

本文中糖尿病患者氧化型 LDL 及氧化程度显著升高, 氧化型 LDL/LDL-C 比值同 LDL-TG/LDL-C 比值高度相关。文献<sup>[2,10]</sup>报道 LDL 氧化易感性同 As 发展程度相关, 富含 TG 的 B 型 LDL 易于被氧化; 且不易于通过 LDL 受体介导的途径从循环中清除, 在血浆中停留时间长, 更易于被氧化和被巨噬细胞摄取, 促进了 As 的发生、发展。糖尿病患者较对照人群 LDL 易于被氧化<sup>[11]</sup>。我们推测富含 TG 的 LDL 是糖尿病患者 LDL 被高度氧化的重要因素。可见糖尿病患者动脉粥样硬化的高发生率同其 LDL 组成异常及氧化修饰相关联。

#### 参考文献

- 1 Austin MA, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low density lipoprotein subclasses; Methodologic approaches and clinical relevance. *Curr Opin Lipidol*, 1994, 5 : 395~403.
- 2 Regnstrom J, Nilsson J, Tomvall P, et al. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet*, 1992, 339 : 1 183~186.
- 3 Winkler K, Nauck M, Siekmeier R, et al. Determination of triglycerides in lipoprotein separated by agarose gel electrophoresis. *J Lipid Res*, 1995, 36 : 1 839~847.
- 4 蔡海江(主编). 脂蛋白代谢与高脂血症. 动脉粥样硬化基础与临床. 江苏科学技术出版社, 1996; 77~78.
- 5 Miller BD, Alderman EL, Haskell WL, et al. Predominance of dense low density lipoprotein particles predicts angiographic benefit therapy in stanford coronary risk intervention project. *Circulation*, 1996, 24 : 2 146~153.
- 6 Lamarche B, Tchemof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in man-prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation*, 1997, 95 : 69~75.
- 7 Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, et al. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1991, 90 : 67~80.
- 8 Tilly-Kiesi M, Syvanne M, Lahdenpera TK, et al. Abnormalities of LDL in normolipidemic type I diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *J Lipid Res*, 1992, 33 : 33~60.
- 9 Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma LDL subfractions; relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*, 1994, 116 : 241~253.
- 10 Kinoshita M, Krul ES, Schonfeld G. Modification of the core lipids of low density lipoproteins produces selective alterations in the expression of apoB-100 epitopes. *J Lipid Res*, 1990, 31 : 710~708.
- 11 Beaudeux JL, Guillausseau PJ, Peynet J, et al. Enhanced susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation in type I and type II diabetic patients. *Clin Chem Acta*, 1995, 239 : 131~141.

(1998-03-31 收到, 1998-05-20 修回)