

中国健康人血清胆固醇酯转运蛋白水平

庄一义¹, 汪俊军¹, 刘小传¹, 李勇¹, 强红娟¹, 李露言², 陈光辉³

(南京军区南京总医院 1. 全军医学检验中心生化室; 2. 心内科; 3. 神经内科, 南京 210002)

[关键词] 胆固醇酯; 转运蛋白; 人群; 参考值; 血脂; 动脉粥样硬化

[摘要] 为研究中国健康人血清胆固醇酯转运蛋白水平和分布特征, 采用“Sandwich”酶免疫法测定了 1 128 例健康人群血清胆固醇酯转运蛋白水平, 结果为 1.84 ± 1.55 mg/L, 胆固醇酯转运蛋白水平倾向于低浓度的偏态分布, 女性胆固醇酯转运蛋白水平明显高于男性(分别为 2.40 ± 1.65 mg/L 和 1.49 ± 1.37 mg/L, $P < 0.001$)。胆固醇酯转运蛋白水平与年龄之间呈显著的负相关($r = -0.19$, $P < 0.001$), 与其他各项血脂浓度间均无相关性。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Serum Cholesteryl Ester Transfer Protein Levels in Healthy Chinese Subjects

ZHUANG Yi- Yi, WANG Jun- Jun, LIU Xiao- Zhuan, LI Yong, QIANG Hong- Juan, LI Lu- Yan, and CHEN Guang- Hui
(Biochemistry Laboratory, Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

MeSH Cholesteryl Ester; Carrier Proteins; Population; Reference Values; Lipids; Atherosclerosis

ABSTRACT **Aim** To determine the serum CETP concentration in 1 128 healthy Chinese subjects, and to analyze the characteristics of CETP level and distribution in different age and sex groups. **Methods** The CETP concentration was determined using “Sandwich” ELISA. **Results** The CETP level was 1.84 ± 1.55 mg/L. The frequency distribution of CETP in healthy subjects was markedly skewed to low concentration. The frequency distribution of CETP in female was significantly higher than that in male (2.40 ± 1.65 mg/L vs. 1.49 ± 1.37 mg/L, $P < 0.001$). There was a highly inverse correlation between the CETP level and age ($r = -0.19$, $P < 0.001$), while no relation was found between CETP level and lipids concentration. **Conclusion** The regular pattern of serum CETP in 1 128 healthy Chinese subjects has been demonstrated.

血浆高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性心脑血管疾病危险性之间存在很强的反比关系。而胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)是血浆 HDLC 水平最重要的决定因素之一, 它介导胆固醇酯(cholesterol ester, CE)从 HDL 转运到低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、极低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白, 同时交换甘油三酯(triglyceride, TG), 在胆固醇酯逆向转运中起关键作用, 与 As 发生、发展密切相关。本文检测了中国健康人血清胆固醇酯转运蛋白浓度, 详细分析了不同年龄和性别组胆固醇酯转运蛋白分布的特征及其与各项血脂的相关性。

1 材料与方法

1.1 对象

[基金项目] 军队九五科研基金课题(1996D025)

[作者简介] 庄一义, 男, 1940 年出生, 主任医师, 教授, 主要从事脂蛋白与动脉粥样硬化发病的关系研究。

选择 1 128 例不同年龄、性别健康体检者, 其临床、心电图和实验室检查均正常, 其中男性 685 例, 女性 443 例。禁食 12 h 以后采集血液标本, 2 h 内分离血清, -70°C 保存。

1.2 脂质和载脂蛋白测定

胆固醇(total cholesterol, TC)、TG 和 HDLC 测定采用 BM 公司试剂盒, Cfas 校准物。LDLC 用 Friedwald 公式计算。载脂蛋白 AI、载脂蛋白 B 和脂蛋白(a)免疫比浊用上海明华公司试剂盒。测定仪器用日立 7150 生化自动分析仪。

1.3 胆固醇酯转运蛋白浓度测定

采用自制 CETP 单抗建立人血清 CETP ELISA, 参考血清采用法国 Bocage 医院脂蛋白实验室 Lagrost 赠送的 CETP 定值血清, 经 ELISA 多次标定^[1]。

1.4 统计学方法

数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 数据处理采用 t 检验、卡方检验和相关性分析, 非正态分布的胆固醇酯转运蛋白和脂蛋白(a)经对数转换。

2 结果

2.1 不同年龄、性别健康人血清胆固醇酯转运蛋白水平

1 128 例健康人 CETP 平均水平为 1.84 ± 1.55 mg/L。从表 1 (Table 1) 可见, 各年龄段女性血清 CETP 水平均明显高于男性 ($P < 0.01$)。且健康人、男性、女性的 CETP 水平与年龄均呈高度负相关, 分别为 $r = -0.19$ 、 $P < 0.001$, $r = -0.08$ 、 $P < 0.05$ 和 $r = -0.18$ 、 $P < 0.001$ 。

表 1 1 128 例不同年龄、性别健康人血清胆固醇酯转运蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Table 1 Serum CETP (mg/L) level in 1 128 healthy subjects with different age and sex groups

Age(ys)	Male		Female	
	n	CETP	n	CETP
20~	76	1.64 ± 1.40^a	123	2.73 ± 1.62
30~	106	1.73 ± 1.43^a	70	2.64 ± 1.72
40~	168	1.47 ± 1.31^a	86	2.26 ± 1.59
50~	123	1.35 ± 1.17^a	80	2.02 ± 1.64
60~	166	1.48 ± 1.52^a	42	2.07 ± 1.57
70~ 84	46	1.78 ± 1.24	42	2.00 ± 1.53
Total	685	1.49 ± 1.37^a	443	2.40 ± 1.65

a: $P < 0.01$, compared with corresponding female group

2.2 健康人血清胆固醇酯转运蛋白浓度分布

1 128 例健康人血清 CETP 浓度分布于 $0.23 \sim 7.7$ mg/L, 且明显偏向于低浓度, 均数 1.84 mg/L, 中位数或 50% 位数值 1.30 mg/L, 75%、90% 和 95% 位数分别为 2.54 mg/L、 4.20 mg/L 和 5.10 mg/L (图 1, Figure 1)。685 例健康男性血清胆固醇酯转运蛋白分布频率与健康人相似, 分布范围 $0.23 \sim 7.7$ mg/L, 均数 1.40 mg/L, 中位数 1.00 mg/L (图 2, Figure 2)。443 例女性分布频率的倾向不如男性显著, 均数 2.40 mg/L ($0.25 \sim 6.0$ mg/L), 中位数 1.95 mg/L (图 3, Figure 3)。

2.3 胆固醇酯转运蛋白水平与各项血脂浓度相关性

1 128 例健康人血脂水平分别为 TC 4.88 ± 0.83 mmol/L, TG 1.44 ± 0.64 mmol/L, HDLC 1.44 ± 0.30 mmol/L, LDLC 2.79 ± 0.76 mmol/L, 载脂蛋白 AI 1.43 ± 0.25 g/L, 载脂蛋白 B 0.88 ± 0.21 g/L, 脂蛋白(a) 152 ± 106 mg/L。相关分析显示各种血脂浓度与血清胆固醇酯转运蛋白水平无相关性。

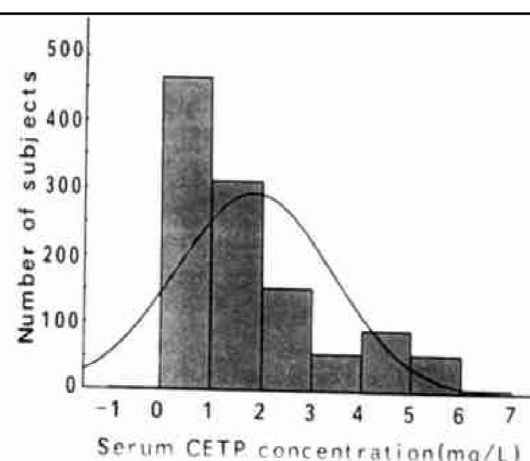


图 1 1 128 例健康人胆固醇酯转运蛋白浓度频率分布

Figure 1 Frequency distribution of CETP concentration in 1 128 healthy subjects

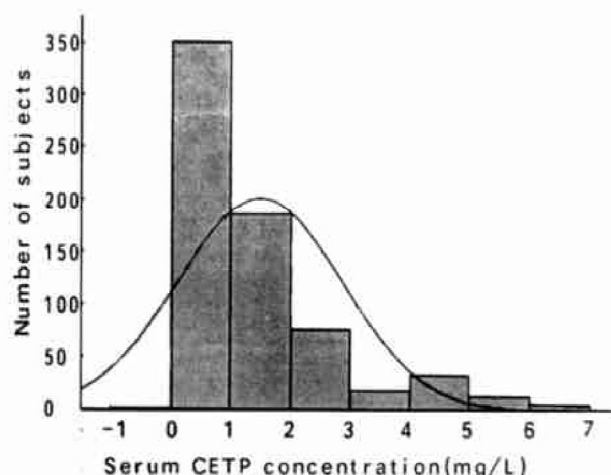


图 2 685 例健康男性胆固醇酯转运蛋白浓度频率分布

Figure 2 Frequency distribution of CETP concentration in 685 healthy male

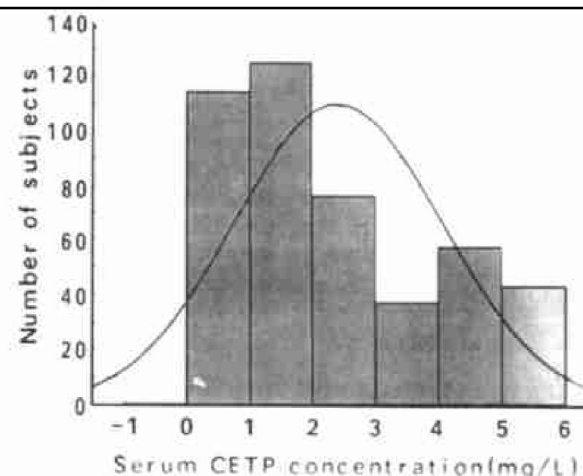


图 3 443 例健康女性胆固醇酯转运蛋白浓度频率分布

Figure 3 Frequency distribution of CETP concentration in 443 healthy female

3 讨论

Marcel 等^[2]测定 50 例血脂正常的健康人, 胆固醇酯转运蛋白均值为 1.70 mg/L, 浓度差别约 4 倍, 女性稍高于男性(1.92 ± 0.52 mg/L 和 1.50 ± 0.26 mg/L), 胆固醇酯转运蛋白水平与 HDLC、载脂蛋白 E 和载脂蛋白 A iv 浓度之间呈正相关。Kiyohara 等^[3]报道 41 例健康男性胆固醇酯转运蛋白水平为 1.80 ± 0.60 mg/L, 37 例女性为 2.0 ± 0.5 mg/L。Dangremont 等^[4]检测 27 例正常血脂健康人胆固醇酯转运蛋白为 2.77 ± 0.59 mg/L。Ritch 等^[5]结果明显低于上述的报道, 30 例正常血脂者胆固醇酯转运蛋白为 1.10 ± 0.22 mg/L, 男性 1.03 ± 0.18 mg/L, 女性 1.18 ± 0.26 mg/L。造成不同作者之间结果差异的原因为所用的方法(放射免疫测定、“Sandwich”ELISA 和竞争性 ELISA)、抗体(单抗和多抗)、胆固醇酯转运蛋白标准(胆固醇酯转运蛋白蛋白质定量用 Lowry 法或氨基酸分析)和选择的人群等各种不同的因素。

本文通过大数量人群调查, 1 128 例健康人血清胆固醇酯转运蛋白水平显示以下特征: 健康人血清胆固醇酯转运蛋白水平向低浓度偏态分布, 男性较女性更显著; ④从总体或各年龄组分析, 女性胆固醇酯转运蛋白水平明显高于男性; ⑤胆固醇酯转运蛋白水平与年龄呈高度负相关; 胆固醇酯转运蛋白水平与各项血脂浓度无相关性。产生上述规律的机制尚不很清楚。类固醇激素和脂多糖可改变胆固醇酯转运蛋白基因的表达, 类固醇激素治疗的人或转基因鼠血清胆固醇酯转运蛋白水平降低^[6]。妊娠晚期妇女血清胆固醇酯转运蛋白和雌激素水平显著升高, 女性胆固醇酯转运蛋白高于男性。从这些现象可以推测性激素影响血清胆固醇酯转运蛋白水平^[7, 8]。

我们另外观察的资料显示心肌梗死和脑卒中患者胆固醇酯转运蛋白水平明显高于健康组, 同时患者伴有 TC、LDL C 和载脂蛋白 B 升高, 而 HDLC、载脂蛋白 A iv 降低, 推测高胆固醇酯转运蛋白水平导致 As 脂蛋白谱的改变, 从而影响胆固醇逆向转运过程和促进 As 形成。Sasai 等^[9]观察 63 例冠状动脉造

影患者, 37 例冠状动脉管腔狭窄 ≥ 50% 的血清胆固醇酯转运蛋白水平与 26 例管腔狭窄 < 50% 患者血无明显差别。在 As 性心脑血管疾病中胆固醇酯转运蛋白如何对血清脂蛋白进行病理生理的调节, 以及胆固醇酯转运蛋白到底是抗 As 还是致 As 作用尚需要更多的临床资料和基础研究来揭示。

参考文献

- [1] 汪俊军, 庄一义, 刘小传, 等. 抗胆固醇酯转运蛋白单克隆抗体的制备及其应用 [J]. 金陵医院学报, 1998, 11: 299-303
- [2] Marcel Y, Mcphercon R, Hogue M, et al. Distribution and concentration of cholesteryl ester transfer protein in plasma of normolipidemic subjects [J]. *J Clin Invest*, 1990, 85: 10-17
- [3] Kiyohara T, Kiriya R, Zamma S, et al. Enzyme immunoassay for cholesteryl ester transfer protein in human serum [J]. *Clin Chim Acta*, 1998, 271: 109-118
- [4] Guyard- Dangremont V, Lagrost L, Gambert P, et al. Competitive enzyme-linked immunosorbent assay of the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) [J]. *Clin Chim Acta*, 1994, 231: 146-160
- [5] Ritsch A, Auer B, Foger B, et al. Polyclonal antibody-based immunoradiometric assay for quantification of cholesteryl ester transfer protein [J]. *J Lipid Res*, 1993, 34: 673-679
- [6] Masucci- Magoulas L, Moulin P, Jiang XC, et al. Decreased cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA and protein and increased high density lipoprotein following lipopolysaccharide administration in human CETP transgenic mice [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95: 1587-594
- [7] Silliman K, Tall AR, Kretchmer N, et al. Unusual high density lipoprotein subclass distribution during late pregnancy [J]. *Metabolism*, 1993, 42: 1592-599
- [8] Iglesias A, Montelongo A, Herrera E, et al. Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum [J]. *Clin Biochem*, 1994, 27: 63-68
- [9] Sasai K, Okumura- Naji K, Hibino T, et al. Human cholesteryl ester transfer protein measurement by enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibodies against rabbit cholesteryl ester transfer protein: plasma cholesteryl ester transfer protein and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients [J]. *Clin Chem*, 1998, 44: 1466-473

(2000- 03- 28 收到, 2000- 11- 14 修回)

(此文编辑 朱雯霞)