

脂源性激素促酰化蛋白在冠心病患者中的变化及意义

卢慧玲¹, 王宏伟², 赵华月², 林汉华

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 儿科, 2. 心血管内科; 湖北省武汉市 430032)

[关键词] 分子生物学; 冠心病患者血浆促酰化蛋白浓度的变化; 酶联免疫吸附法; 促酰化蛋白; 冠状动脉疾病; 血脂

[摘要] 为探讨冠心病患者血浆中脂源性激素促酰化蛋白浓度的变化, 并进一步研究促酰化蛋白与冠心病患者血脂变化的相关性, 收集冠心病患者 62 例, 正常健康者 47 例, 记录临床资料, 包括身高、体重、性别、年龄和血压, 采用酶联免疫吸附法检测血浆促酰化蛋白浓度, 并用酶法检测总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B100 水平。结果发现, 冠心病患者促酰化蛋白浓度明显高于正常对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。冠心病组体重指数、血压及血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及载脂蛋白 B100 水平与正常对照组相比均存在显著性差异 ($P < 0.05$)。冠心病患者血浆促酰化蛋白与体重指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B100 呈显著正相关 (分别为 $r = 0.42, P < 0.01; r = 0.36, P < 0.01; r = 0.20, P < 0.05; r = 0.31, P < 0.05; r = 0.45, P < 0.01$)。结果提示, 促酰化蛋白参与了冠心病患者脂质代谢紊乱的发生, 血浆促酰化蛋白水平可作为评估冠心病发病危险因素的一项新指标。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

Plasma Acylation-Stimulating Protein in Coronary Heart Disease Patients

LU Hui-Ling, WANG Hong-Wei, ZHAO Hua-Yue, and LIN Han-Hua

(The Department of Pediatric, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430032, China)

[KEY WORDS] Acylation-Stimulating Protein; Coronary Heart Disease; Blood Lipids; Blood Pressure

[ABSTRACT] **Aim** To estimate the plasma acylation-stimulating protein (ASP) level in coronary heart disease patients, and to investigate the correlation of plasma ASP with blood lipids. **Methods** 109 subjects were involved in this study, including 62 coronary heart disease patients and 47 health controls. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) technique was used to determine the plasma ASP concentration. Blood lipid levels were detected by immune turbidimetry. **Results** The levels of plasma ASP were increased significantly in coronary heart disease group compared with control group ($P < 0.05$). Body mass index (BMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol (TC), triglyceride, low density lipoprotein (LDL) and apolipoprotein B100 (apo B100) of coronary heart disease group are significantly different from the control group ($P < 0.05$). Plasma ASP correlated positively with BMI, TC, triglyceride, LDL and apo B100 (respectively $r = 0.42, P < 0.01; r = 0.36, P < 0.01; r = 0.20, P < 0.05; r = 0.31, P < 0.05; r = 0.45, P < 0.01$). **Conclusion** Plasma ASP takes part in the generation of the disorder of lipid metabolism in coronary heart disease. ASP could be used as a new indicator to evaluate the risk to develop cardiovascular disease.

促酰化蛋白 (acylation stimulating protein, ASP) 是促进脂肪酸酯化和甘油三酯合成的强刺激因子, 与人类脂肪代谢密切相关。促酰化蛋白代谢途径的功能失调, 会引起一系列脂质代谢紊乱, 与肥胖症、糖尿病和心血管疾病的发生密切相关。本研究比较冠心病患者血浆促酰化蛋白和血脂的变化, 并分析它们之间的相关关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

冠心病患者, 包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和心肌梗死患者共 62 例, 男性 37 例, 女性 25 例, 年龄 60 ± 9 岁。所有入选的患者符合 1979 年 WHO 制定的冠心病诊断标准。正常对照组 47 例, 男性 24 例, 女性 23 例, 平均年龄 59 ± 6 岁, 均为门诊健康体检者。上述所有入选对象均无肝、肾、肿瘤和内分泌代谢等疾病, 未服用降脂药。每例研究对象详细记录年龄、性别、身高、体重和血压, 体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²)。

1.2 标本的采集

取受检者空腹静脉血 8 mL, 分别置于两个试管

[收稿日期] 2003-05-30 **[修回日期]** 2003-11-05

[基金项目] 国家自然科学基金 (30170442) 资助

[作者简介] 卢慧玲, 女, 1974 年 8 月出生, 山东省枣庄市人, 在读博士, 研究方向为脂肪细胞的分化、脂源性激素与肥胖症、2 型糖尿病和心血管疾病。王宏伟, 男, 1954 年 12 月出生, 河南人, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为缺血性心脏病的发病机制和脂肪细胞的分化。林汉华, 男, 1954 年 12 月出生, 湖北省武汉市人, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为儿童遗传代谢、内分泌疾病。

中:3 mL置于EDTA抗凝试管中,3 500 r/min离心10 min,分离血浆,低温冰箱-80℃保存备测促酰化蛋白、载脂蛋白A1和载脂蛋白B100;另外5 mL置于不含抗凝剂的试管中,室温下静置30 min后分离血清,低温冰箱-80℃保存备测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)等。

1.3 血浆促酰化蛋白的检测

采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定血浆促酰化蛋白浓度,试剂盒由加拿大麦吉尔大学医学中心皇家维多利亚医院心血管研究室提供。基本步骤如下:在96孔板中每孔加入100 μL单抗包被ELISA测定板,封板后,在湿化盒中4℃孵化过夜,用洗涤液冲洗测定板3次后用于实验;加入一抗,在37℃湿化盒中孵育90 min,然后再洗板3次;再加入二抗(多克隆兔抗人促酰化蛋白抗体),在37℃湿化盒中孵育90 min,洗板3次;然后加入二抗-酶结合物,在37℃湿化盒中孵育90 min,洗板5次;加入显色底物,室温下孵化3~5 min后,中止反应。最后在ELISA酶标仪495 nm处读数。

1.4 血脂检测

甘油三酯(TG)采用氧化酶法;TC采用CHOD PAP法;HDL和LDL均用一步酶法;载脂蛋白A1和载脂蛋白B100采用免疫透射比浊法,试剂盒由太阳医学生物技术公司提供,所有测定均在7170A全自动生化分析仪上进行,由专人负责校准和质控。

1.5 统计学方法

用SPSS 10.0软件进行统计分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;参数间进行直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组临床特征的比较

两组研究对象的年龄、性别无显著性差异;冠心病组体重指数、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)与正常对照组相比有显著性差异($P < 0.05$;表1, Table 1)。

2.2 冠心病患者血浆促酰化蛋白浓度的变化

冠心病组血浆促酰化蛋白浓度明显高于正常对照组,差异有显著性($P < 0.05$;表1, Table 1)。

2.3 冠心病患者血脂的变化

冠心病组血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋

白、载脂蛋白B100高于正常对照组,高密度脂蛋白低于正常对照组,差异均有显著性($P < 0.05$;表1, Table 1)。

表1. 两组临床特征、血浆促酰化蛋白和血脂水平的比较

Table 2. Comparison of clinical character, ASP and blood lipid levels in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组 (n=47)	冠心病组 (n=62)
男/女	24/23	37/25
年龄(year)	59±6	60±9
体重指数(kg/m ²)	23.3±1.4	25.3±1.6 ^a
收缩压(mm Hg)	136±12	150±16 ^a
舒张压(mm Hg)	82±5	93±9 ^a
促酰化蛋白(nmol/L)	26.51±11.11	35.76±13.14 ^a
总胆固醇(mmol/L)	3.80±0.69	4.27±1.18 ^a
甘油三酯(mmol/L)	1.48±1.34	3.05±1.22 ^a
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.01±0.58	2.63±1.16 ^a
载脂蛋白B100(mg/dL)	70±17	92±21 ^a
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.34±0.44	0.96±0.35 ^a
载脂蛋白A1(mg/dL)	121±20	121±17

a: $P < 0.05$, 与正常对照组相比。

2.4 冠心病组血浆促酰化蛋白浓度与体重指数和血脂间的相关分析

促酰化蛋白与体重指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及载脂蛋白B100呈显著正相关(表2, Table 2)。

表2. 冠心病患者血浆促酰化蛋白浓度与体重指数和血脂的相关分析

Table 2. The correlation between ASP and BMI, blood lipid in coronary heart disease patients

指标	相关系数	P
体重指数	0.42	< 0.01
总胆固醇	0.36	< 0.01
甘油三酯	0.20	< 0.05
低密度脂蛋白	0.31	< 0.05
载脂蛋白B100	0.45	< 0.01
高密度脂蛋白	0.05	> 0.05
载脂蛋白A1	0.02	> 0.05

3 讨论

促酰化蛋白是国外学者 Cialfone 等^[1]于1989年

从人血浆中分离出的一种小分子蛋白质,与人类脂肪代谢密切相关,是除胰岛素以外的唯一能促进脂肪细胞甘油三酯合成的生物活性物质。促酰化蛋白通过调控细胞内甘油三酯合成的关键酶—二酰基甘油转酰酶的活性,控制脂肪细胞及其他人体细胞内甘油三酯的合成,并对清除摄入的脂肪及阻止脂肪在组织中的累积方面发挥重要作用^[2,3]。

不同类型的冠心病患者均存在不同程度的血脂紊乱^[4]。本研究发现,冠心病患者存在明显的脂质代谢紊乱,总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B100 均显著高于正常对照组,而高密度脂蛋白明显低于正常对照组。另外,冠心病患者升高的血浆促酰化蛋白水平与异常的血脂之间有密切的联系,其中与载脂蛋白 B100 和体重指数相关性最突出。已知促酰化蛋白代谢途径功能障碍,将会导致一系列脂质代谢紊乱,最终导致肥胖症、糖尿病和心血管疾病^[5]。促酰化蛋白主要来源于脂肪细胞^[2],体重指数高的个体,总体脂增多,升高的促酰化蛋白可能直接来源于增多的脂肪组织。目前已证实在冠心病患者中存在促酰化蛋白受体的功能障碍^[6],使促酰化蛋白与受体的结合减少,因而脂肪细胞对促酰化蛋白的反应性下降,这样促酰化蛋白功能不足,从而导致促酰化蛋白代偿性的分泌合成增加;另外,促酰化蛋白的功能异常使脂肪细胞的甘油三酯合成减少,大部分的游离脂肪酸和甘油三酯丰富的胆固醇微粒仍停留在循环中,然后被肝脏摄取,肝脏则针对增加的脂肪酸转运而增加合成和释放富含载脂蛋

白 B100 的极低密度脂蛋白微粒^[7],从而进一步引起一系列的脂代谢紊乱。

目前认为促酰化蛋白与肥胖的发生发展关系密切^[8],而肥胖又是高血压、糖尿病、胰岛素抵抗以及动脉粥样硬化的共同的危险因素^[9],促酰化蛋白与脂代谢的密切关系,决定了它在肥胖和心血管疾病发病中的重要地位。深入研究促酰化蛋白的生物学功能及其在机体内代谢途径,将有助于阐明冠心病患者发生脂质代谢紊乱的机制,为心血管疾病的防治提供新视野。

[参考文献]

- [1] Ciaffone K, Sniderman AD, Walsh MJ, et al. Purification and characterization of acylation stimulating protein. *J Biol Chem*, 1989, 264 (1): 426-43
- [2] Ciaffone K, Maslowka M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein, an adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol*, 1999, 10 (1): 31-41
- [3] 胡秀芬,王宏伟,赵华月. 促酰化蛋白的生理及病理生理意义. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7 (3): 280-282
- [4] 夏舜英,秦光明,程玲. 不同类型冠心病与脂蛋白及载脂蛋白异常. 中国动脉硬化杂志, 1998, 6 (4): 329-331
- [5] Walsh MJ, Sniderman AD, Ciaffone K, et al. The effect of ASP on the adipocyte of the morbidly obese. *J Surg Res*, 1998, 46: 470-473
- [6] Sniderman AD, Ciaffone K, Amer P, et al. The adipocyte, fatty acid trapping, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (2): 147-151
- [7] Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27 (3): 503-519
- [8] Maslowka M, Vu H, Phelis S, et al. Plasma acylation stimulating protein, adiposin and lipids in non-obese and obese populations. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29 (8): 679-686
- [9] Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*, 2000, 404 (6): 632-634

(此文编辑 文玉珊)

·资料·

《中国动脉硬化杂志》第一届编辑委员会

(1993 年 9 月 28 日)

注:1、两人以上栏目均按姓氏笔划排列;2、姓名右上角标*者为常务编委

顾问: 王德修,伍贻经,余国膺,余铭鹏

名誉主编: 蔡海江

主编: 杨永宗

副主编: 徐也鲁,孙仁俊

编委:

丁翠芬*	王宗立	邓仲端*	孙仁俊*	阮婉玉*	刘秉文*	刘德文
汪钟	陈瑗*	陈保生*	陈铁镇	吴满平*	杨小毅*	杨永宗*
杨和平	张英珊	张筠庭	范乐明*	周宏研*	胡维诚	胡必利
徐也鲁*	徐玉林*	黄土通	谢金魁	楼定安	蔡海江*	

编辑部主任:胡必利