

高甘油三酯血症发生的分子机制

方定志

(四川大学华西基础医学与法医学院生物化学与分子生物学教研室, 四川省成都市 610041)

[关键词] 病理学与病理生理学; 高甘油三酯血症; 动脉粥样硬化

高甘油三酯血症(hypertriglycerolemia, HTG)在动脉粥样硬化的发生发展中起着十分重要的作用,是心血管病的独立危险因素,还与代谢综合症、糖尿病等相联系。HTG的发生机制尚未完全阐明。研究表明,HTG是典型的多基因、多因素疾病,其发生既有遗传因素作用,也有环境因素的作用,前者如甘油三酯代谢相关基因的变异,后者如膳食的结构及量的影响。近年来,人们又把更多的注意力集中在遗传因素与环境因素的相互作用在HTG发生的意义上。由于心血管病多发生在中老年人,人们在研究遗传因素和/或遗传因素在HTG发生中的作用时,更多地关注中老年人,在青年人中的研究较少。而遗传因素和/或

遗传因素在青年人HTG发生中的作用研究,可能会给HTG发生机制的探讨提供新的线索、启迪新的思维。我们对高糖膳食对青年大学生糖脂代谢的影响进行了研究,发现在给予56名健康志愿者(22.9±1.8岁)7天平衡膳食(脂肪31%、糖54%)及6天低脂高糖膳食(脂肪15%、糖70%)后,志愿者体重、腰围、体脂含量(BF%)均较该膳食前降低($P < 0.05$)。血清TG升高13.63% ($P < 0.01$),TC及LDLC分别降低6.95%、17.69% ($P < 0.001$),HDLc及载脂蛋白AI升高($P < 0.05$)。分别按体质指数、腰围及BF%将志愿者分高、中、低三组,6天低脂高糖膳食后,各组志愿者中都出现了TC和LDLC降低($P < 0.05$),及不同程度的TG、胰岛素和HDLc升高(部分组变化不显著)。以腰围及体质指数进行分组分析,血清TG升高只在体质指数和腰围中等及低组中出现($P < 0.05$),HDLc和载脂蛋白AI升高只在体质指数和腰围偏高组中出现($P < 0.05$)。以BF%进行分组分析,HDLc升高只在BF%中等组出现($P < 0.05$),TG升高只在BF%中等和低组中出现($P < 0.05$)。进一步分析发现,高糖膳食后的血脂改变受一些基因变异的影响,如载脂蛋白A V基因、载脂蛋白C_Ⅲ基因、肝脂酶基因、脂蛋白脂肪酶基因、卵磷脂:胆固醇酯酰转移酶基因等。为探讨可能的新基因在HTG发生中的作用,我们建立了HTG大鼠模型,从其肝脏筛选到一些差异EST。用这些差异EST筛选人肝脏cDNA文库,发现一些差异表达基因,其中一条为新基因。用不同浓度葡萄糖(2.8 mmol/L(G2.8), 5.6 mmol/L(G5.6), 11.1 mmol/L(G11.1), 22 mmol/L(G22)和33.3 mmol/L(G33.3))。以相同浓度的甘露醇做渗透压对照)、胰岛素(0 mol/L, 10^{-10} mol/L, 10^{-9} mol/L, 10^{-8} mol/L, 10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L)、胰高血糖素(0 mol/L, 10^{-11} mol/L, 10^{-10} mol/L, 10^{-9} mol/L, 10^{-8} mol/L, 10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L)刺激人肝癌细胞株HepG2细胞48 h,用实时荧光定量PCR检测该新基因的表达。发现G22和G33.3组HepG2细胞该新基因表达明显增加,G5.6和G11.1组间表达无显著差异,甘露醇对该新基因的表达无显著影响; 10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L胰岛素组HepG2细胞该新基因表达明显减少;胰高血糖素对该新基因表达无显著影响。HepG2细胞该新基因表达的改变同时伴有细胞内和培养基中甘油三酯含量的变化。表明该新基因可能在肝细胞的葡萄糖、甘油三酯代谢及其调节的某个环节起作用。

(此文编辑 胡必利)