

64 例血脂正常人胆固醇吸收与合成标志物检测

李志昭^{1,2}, 王启辉³, 刘洋³, 武文峰¹, 余振球¹, 王绿娅¹

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院 北京市心肺血管疾病研究所, 北京市 100029;

2. 北京昌平区医院心内科, 北京市 102200; 3. 北京市理化分析测试中心, 北京市 100089)

[关键词] 胆固醇; 吸收与合成; 角鲨烯; 豆固醇

[摘要] 目的 了解健康成人胆固醇吸收与合成标志物的均值及分布情况。方法 入选北京安贞医院体检中心 64 例健康成人, 常规测定肝肾功能、血清总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、空腹血糖等指标; 采用气相色谱法测定胆固醇吸收与合成标志物。结果 5 种非胆固醇类固醇总和平均值为 1.02 mg/dL, 约为胆固醇总量的 0.72%, 且存在个体差异; 与女性比较, 男性血清中 7-烯胆固醇水平升高 ($P < 0.05$), 而豆固醇水平较女性低 ($P < 0.01$); 合成标志物角鲨烯随着年龄的增长而降低, 吸收标志物豆固醇随着年龄的增长而升高。结论 通过检测胆固醇吸收与合成标志物, 了解健康个体间胆固醇吸收、合成标志物分布情况。

[中图分类号] R446.11

[文献标识码] A

Detecting Cholesterol Absorption and Synthesis Markers in 64 Healthy Persons

LI Zhi-Zhao^{1,2}, WANG Qi-Hui³, LIU Yang³, WU Wen-Feng¹, YU Zhen-Qiu¹, and WANG Lv-Ya¹

(1. Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University & Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China; 2. Department of Cardiology, Beijing Changping District Hospital, Beijing 102200, China; 3. Beijing Center for Physical & Chemical Analysis, Beijing 100089, China)

[KEY WORDS] Cholesterol; Absorption and Synthesis; Squalene; Stigmasterol

[ABSTRACT] **Aim** To know means and distribution of cholesterol synthesis and absorption markers in healthy persons. **Methods** 64 healthy adults were selected in medical examination center of Anzhen hospital and conventional determination of liver and kidney function, serum total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), triglyceride (TG), fasting plasma glucose (FPG). Serum markers of cholesterol synthesis and absorption were determined with gas chromatogram. **Results** The sum of the average of five kinds of non-cholesterol steroids was 1.02 mg/dL, approximately 0.72% of total cholesterol, and there were individual differences. Serum lathosterol level in male was significantly higher than women ($P < 0.05$), while serum stigmasterol in male were significantly lower than women ($P < 0.01$). Synthesis markers of squalene decreased with the age increasing and absorption markers of stigmasterol increased with the age increasing. **Conclusions** It is through the detection of cholesterol absorption and synthesis markers to learn the distribution of cholesterol metabolism markers in healthy individuals.

血清胆固醇水平受到机体对胆固醇吸收与合成的双重调节, 检测胆固醇吸收与合成效率对于了解胆固醇代谢个体差异、指导临床用药至关重要。血清中与胆固醇结构相似而含量较低的胆固醇前体和植物固醇, 可作为胆固醇代谢血清标志物, 分别反映机体胆固醇内源性合成和外源性吸收的效

率, 用以客观评价患者代谢状态^[1-4]。目前国内未见对健康人各种胆固醇吸收、合成标志物水平的报道, 人群中胆固醇吸收、合成标志物的分布情况尚不清楚。本研究于 2008 年在北京安贞医院收集北京地区 64 例健康成人, 采用气相色谱法测定胆固醇吸收、合成标志物^[5], 旨在了解健康个体间胆固醇

[收稿日期] 2012-06-06

[基金项目] 北京市科委基金项目 (D0906006040191, PXM2007-015101-048046-FCG-A) 资助

[作者简介] 李志昭, 硕士, 医师, 主要研究方向为血脂异常与冠心病防治, E-mail 为 zhizhaoli@126.com。通讯作者王绿娅, 研究员, 主要研究方向为动脉粥样硬化和家族性高脂血症, E-mail 为 wanglvya@126.com。王启辉, 硕士, 主要研究方向为现代食品检测技术, E-mail 为 wqihui001@163.com。

吸收及合成标志物分布情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 1 月至 12 月在北京安贞医院体检血脂正常的健康成人[总胆固醇 (total cholesterol, TC) < 5.7 mmol/L, 同时甘油三酯 (triglyceride, TG) < 1.7 mmol/L], 排除影响血脂代谢的肝肾及内分泌疾病, 共 64 例, 其中男 16 例, 女 48 例, 年龄 30 ~ 65 岁, 平均 49.58 ± 7.18 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) 25.03 ± 3.82 kg/m²。

1.2 血脂测定

清晨采集空腹 12 h 后静脉血 5 mL, 4000 r/min 离心 10 min 后取上层血浆置于 -80℃ 冰箱中储存。常规测定 TC、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL C)、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 和空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)。

1.3 胆固醇合成与吸收标志物检测

采用前期建立的气相色谱法^[5], 检测胆固醇合成 (角鲨烯、7-烯胆甾烷醇和 2,4-去氢胆固醇) 和反映吸收 (菜油固醇、豆固醇和谷固醇) 的标志物。

1.4 统计学处理

数据处理采用 SPSS17.0 软件包, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 性别间比较用 *t* 检验, 各年龄段间比较采用方差分析, 以 *P* < 0.05 认为差异有显著性。

2 结 果

2.1 一般临床资料

男性与女性在年龄、血糖、血压、血脂和 BMI 等方面比较差异均无显著性 (表 1)。

表 1. 健康人的一般临床资料

Table1. General clinical data of the healthy people

项 目	总体 (<i>n</i> = 64)	男性 (<i>n</i> = 16)	女性 (<i>n</i> = 48)
年龄 (岁)	49.58 ± 7.18	50.94 ± 7.55	49.03 ± 7.08
BMI (kg/m ²)	25.03 ± 3.82	26.21 ± 3.01	24.62 ± 4.00
收缩压 (mmHg)	116.60 ± 14.08	123.56 ± 10.02	114.27 ± 14.55
舒张压 (mmHg)	77.16 ± 9.82	83.00 ± 6.05	75.21 ± 10.10
TC (mmol/L)	4.75 ± 0.65	4.77 ± 0.55	4.74 ± 0.69
TG (mmol/L)	1.14 ± 0.36	1.43 ± 0.24	1.04 ± 0.34
HDL C (mmol/L)	1.58 ± 0.67	1.36 ± 0.26	1.66 ± 0.75
LDLC (mmol/L)	3.03 ± 0.53	3.12 ± 0.73	3.00 ± 0.58
FPG (mmol/L)	5.05 ± 0.76	4.85 ± 0.41	4.93 ± 0.33

2.2 血清中角鲨烯及 5 种非胆固醇类固醇含量

血清角鲨烯和 5 种非胆固醇类固醇总和平均值为 1.02 mg/dL, 约为胆固醇总量的 0.72% (表 2)。

表 2. 健康人血清样品中胆固醇吸收及合成标志物测定结果
Table 2. Results of cholesterol absorption and synthesis markers in healthy person

项 目	绝对值 (mg/dL)	相对值 (mg/100 mg)
胆固醇	142.57 ± 25.15	—
角鲨烯	0.16 ± 0.03	0.22 ± 0.03
2,4-去氢胆固醇	0.02 ± 0.01	0.17 ± 0.01
7-烯胆甾烷醇	0.22 ± 0.09	0.15 ± 0.06
菜油固醇	0.24 ± 0.14	0.17 ± 0.09
豆固醇	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.02
β-谷固醇	0.32 ± 0.14	0.23 ± 0.11

2.3 性别对血清样品中角鲨烯和 5 种非胆固醇类固醇水平的影响

男性血清 7-烯胆甾烷醇水平显著高于女性, 而豆固醇水平显著低于女性 (*P* < 0.05; 表 3)。

表 3. 健康人血清样品中角鲨烯和 5 种非胆固醇类固醇测定结果男女比较 (mg/dL)
Table 3. Results of squalene and five kinds of non-cholesterol steroids in healthy person of men and women (mg/dL)

项 目	男性	女性
角鲨烯	0.13 ± 0.07	0.16 ± 0.09
2,4-去氢胆固醇	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01
7-烯胆甾烷醇	0.25 ± 0.10	0.20 ± 0.07 ^a
菜油固醇	0.21 ± 0.12	0.26 ± 0.14
豆固醇	0.04 ± 0.02	0.06 ± 0.01 ^b
谷固醇	0.29 ± 0.12	0.33 ± 0.14

a 为 *P* < 0.05, b 为 *P* < 0.01, 与男性比较。

2.4 不同年龄段血清样品中角鲨烯和 5 种非胆固醇类固醇水平

合成标志物角鲨烯随着年龄的增长而降低 (*P* < 0.05), 吸收标志物豆固醇在 50 ~ 65 岁年龄组高于其他两个年龄组 (*P* < 0.05; 表 4)。

3 讨 论

在人类血清中含有微量并与胆固醇结构相似的非胆固醇类固醇, 包括自身合成的胆固醇前体和来自膳食的植物固醇, 可分别作为胆固醇合成与吸收的标志物。目前, 国外已将胆固醇代谢血清标志物用于血脂代谢异常的流行病学研究、临床降脂药物疗效评价及胆固醇代谢的实验研究, 并取得良好

表 4. 健康人血清样品中角鲨烯和 5 种非胆固醇类固醇测定结果各年龄段比较 (mg/dL)

Table 4. Results of squalene and five kinds of non-cholesterol steroids in healthy person of all age sections (mg/dL)

项 目	30 岁≤年龄<40 岁	40 岁≤年龄<50 岁	50 岁≤年龄<65 岁
角鲨烯	1. 89 ± 0. 80	1. 16 ± 0. 39 ^a	0. 18 ± 0. 07 ^b
2,4-去氢胆固醇	0. 02 ± 0. 01	0. 02 ± 0. 01	0. 02 ± 0. 01
7-烯胆甾烷醇	0. 22 ± 0. 11	0. 22 ± 0. 08	0. 21 ± 0. 07
菜油固醇	0. 25 ± 0. 17	0. 22 ± 0. 12	0. 24 ± 0. 13
豆固醇	0. 05 ± 0. 01	0. 04 ± 0. 02	0. 08 ± 0. 03 ^{ab}
谷固醇	0. 35 ± 0. 22	0. 30 ± 0. 12	0. 32 ± 0. 12

a 为 $P < 0.05$, 与 30 岁 ≤ 年龄 < 40 岁比较; b 为 $P < 0.05$, 与 40 岁 ≤ 年龄 < 50 岁比较。

效果。胆固醇吸收与合成标志物检测的可靠性已经在各种胰岛素抵抗、糖尿病患者、肥胖、健康人等实验中得到证实^[6]。胆固醇吸收标志物胆甾烷醇在体内随胆固醇少量存在,通过胆固醇的接触被还原,是胆固醇分解产物,含量极少。植物甾醇与胆固醇一样在小肠吸收,但植物甾醇难于酯化,肠黏膜细胞摄取的植物甾醇又重新分泌到肠腔,其吸收率远远低于胆固醇,而在胆汁排泄速率又快于胆固醇,所以体内的植物甾醇浓度远远低于胆固醇。而胆固醇合成标志物是胆固醇合成的前体物质,不断地进行生物转化,浓度亦低。因此血清中非胆固醇甾醇结构与胆固醇相似,但含量却比胆固醇低得多,本研究结果与国内报道一致^[7,8],5 种非胆固醇类固醇总和平均值为 1.02 mg/dL,约为胆固醇总量的 0.72%。64 例正常人油菜甾醇高出正常人均值的有 21 例(约占 33%),7-烯胆甾烷醇高出正常人均值的有 20 例(约占 31%),均正常的 16 例(约占 25%),均升高的 7 例(约占 11%)。这说明胆固醇代谢的高度个体化。有研究表明个体的饮食习惯对胆固醇的吸收呈现高度个体化影响^[9]。

本研究发现女性 7-烯胆甾烷醇水平较男性低,而豆固醇水平较男性高,分析其原因可能是入选女性多是绝经后人群,雌激素水平相对较低,失去保护作用所致。Gylling 等^[10]研究表明,在相同的血脂水平下,冠心病女性患者胆固醇吸收标志物与对照组比较偏高,但胆固醇合成标志物偏低。

胆固醇与吸收标志物正相关,与合成标志物负相关,是由于体内胆固醇吸收稳态所致,当胆固醇吸收较低时,肝脏胆固醇池减少了对 SCAP-SREBP 途径的触发,提升胆固醇合成酶和 LDL 受体的表达,血中 TC、LDLC 浓度降低。本实验发现合成标志物角鲨烯随着年龄的增长而降低,吸收标志物豆固

醇随着年龄的增长而升高。而国外研究表明^[11]随着年龄的增长胆固醇吸收下降,合成上升。分析其原因为国外为长期随访跟踪个人得出年龄增长胆固醇吸收下降,合成上升;且入选人群为青少年,与本文年龄相差大,可能为结论相反的原因。本实验发现胆固醇吸收标志物角鲨烯在 50 ~ 65 岁年龄段明显低于其他两个年龄段,与国内未见年龄段间不同的报道有差异^[8],可能原因为本实验入选人群年龄高于陈文祥研究入选人群,且男女比例不同所致。

胆固醇吸收、合成在不同的人呈现出高度的个体差异,了解这些个体差异可为合理选择降脂药物,为冠心病的调脂治疗防治冠心病提供新的思路 and 实验依据。

[参考文献]

[1] Miettinen TA, Gylling H, Nissinen MJ. The role of serum non-cholesterol sterols as surrogate markers of absolute cholesterol synthesis and absorption[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21 (10): 765-769.

[2] Pathmaja P, Robert HK, Steven EK, et al. Plasma sterol evidence for decreased absorption and increased synthesis of cholesterol in insulin resistance and obesity[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94: 1 182-188.

[3] Gylling H, Hallikainen M, Nissinen MJ, et al. Very high plant stanol intake and serum plant stanols and non-cholesterol sterols[J]. Eur J Nutr, 2010, 49 (2): 111-117.

[4] Kyrill S, Rogacev, Tobias P, et al. Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7 (6): 743-748.

[5] 王启辉, 刘 洋, 张经华, 等. 气相色谱法同时测定人血清中角鲨烯和 5 种非胆固醇类固醇的报告[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9 (4): 721-725.

[6] 王绿斌, 刘 洋. 以代谢差异的视角看待胆固醇合成吸收标志物检测的必要性[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33 (3): 201-204.

[7] 苏雁华, 王兆钺, 曹丽娟. 植物固醇定量分析对植物固醇血症诊断的意义[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30: 175-176.

[8] 陈文祥, 李培瑛, 王 抒, 等. 高效液相色谱法测定血清中的非胆固醇甾醇[J]. 生物化学与生物物理学报, 1994, 26: 37-42.

[9] Nissinen MJ, Gylling H, Miettinen TA. Effects of dietary cholesterol and fat on serum non-cholesterol sterols according to different apolipoprotein E subgroups among healthy men[J]. Br J Nutr, 2008, 18: 1-7.

[10] Gylling H, Hallikainen M, Rajaratnam RA, et al. The metabolism of plant sterols is disturbed in postmenopausal women with coronary artery disease[J]. Metabolism, 2009, 58 (3): 401-407.

[11] Miettinen TA, Hallikainen M, Raitakari OT, et al. Twenty-one year tracking of serum non-cholesterol sterols. The cardiovascular risk in young finns study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19 (8): 525-531.

(此文编辑 许雪梅)