

血浆胆固醇含量对代谢综合征患者 HDL 亚类分布的影响

肖梨花¹, 李娜¹, 丁岚¹, 陈浩¹, 陈武哲², 龙怀城¹, 段理人¹, 龙石银¹, 田英¹

(1. 南华大学生物技术系, 湖南省衡阳市 421001; 2. 永州职业技术学院生物化学教研室, 湖南省永州市 425100)

[关键词] 代谢综合征; HDL 亚类; 血浆胆固醇; 双向电泳-免疫印记法

[摘要] **目的** 探讨代谢综合征 (MS) 患者血浆胆固醇水平对高密度脂蛋白 (HDL) 亚类分布的影响。**方法** 采用全自动生化分析仪测定 MS 患者血浆血脂含量及载脂蛋白浓度, 用双向电泳-免疫印记法测定血浆 HDL 亚类的含量。并根据中国成人血脂异常防治指南, 将 MS 患者按血浆总胆固醇 (TC) 浓度分为 3 组, 即 TC 正常范围组: TC < 5.17 mmol/L, TC 临界升高组: 5.17 mmol/L ≤ TC < 6.21 mmol/L, TC 升高组: TC ≥ 6.21 mmol/L。**结果** 与对照组相比, MS 患者血浆空腹血糖 (FPG)、TC、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC)、载脂蛋白 B₁₀₀ (apoB₁₀₀)、preβ₁-HDL、HDL_{3b} 含量及 apoB₁₀₀/AI 和 LDLC/HDLc 比值均显著性增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$), HDLC、apoAI、HDL_{2a}、HDL_{2b} 显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$); 并且随着血浆 TC 水平的升高, 小颗粒的 preβ₁-HDL 和 HDL_{3b} 含量升高, 而大颗粒的 HDL_{2a} 和 HDL_{2b} 含量降低。MS 患者 HDLC 的含量降低和 (或) LDLC 含量升高都存在不同程度的血浆 HDL 亚类分布异常, 而且 HDLC 含量异常时存在 HDL 各亚类分布异常的程度较 LDLC 含量异常时更显著; 当二者同时异常时, 小颗粒的 preβ₁-HDL 增加, 大颗粒的 HDL_{2b} 减少更加明显。直线相关和多元回归分析中发现, 血浆 TC、HDLC 和 LDLC 含量紊乱与 HDL 亚类异常分布存在关联。**结论** MS 患者胆固醇含量与 HDL 亚类分布异常有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Plasma Cholesterol Concentration and the Distribution of HDL Subclasses in Patients with Metabolic Syndrome

XIAO Li-Hua¹, LI Na¹, DING Lan¹, CHEN Hao¹, CHEN Wu-Zhe², LONG Huai-Cheng¹, DUAN Li-Ren¹, LONG Shi-Yin¹, and TIAN Ying¹

(1. Department of Biotechnology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Biochemistry, Yongzhou Vocational Technical College, Yongzhou, Hunan 425100, China)

[KEY WORDS] Metabolic Syndrome; High Density Lipoprotein Subclasses; Cholesterol; Two Dimensional Gelelectrophoresis-Immunodetection

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between high density lipoprotein (HDL) subclasses and plasma cholesterol concentration in metabolic syndrome (MS). **Methods** Concentrations of plasma lipids and the apolipoproteins were detected by automated biochemical analyzer, HDL subclasses were determined by two-dimensional gel electrophoresis associated with immunodetection. According to the Chinese Adult Dyslipidemia Prevention Guide, the MS subjects were divided into three groups of total cholesterol (TC) < 5.17 mmol/L, 5.17 mmol/L ≤ TC < 6.21 mmol/L, TC ≥ 6.21 mmol/L. **Results** Compared with their counterparts of the control, the levels of plasma fasting plasma glucose (FPG), TC, TG, low density lipoprotein cholesterol (LDLC), apolipoprotein B₁₀₀ (apoB₁₀₀), preβ₁-HDL, HDL_{3b}, apoB₁₀₀/AI and LDLC/HDLc were significantly increased in MS ($P < 0.05$ or $P < 0.001$), the concentrations of high density lipoprotein cholesterol (HDLC), apolipoprotein AI (apoAI), HDL_{2a} and HDL_{2b} were significantly decreased in MS

[收稿日期] 2015-01-27

[修回日期] 2015-03-29

[基金项目] 湖南省卫生计生委项目 (B2015-49); 湖南省自然科学基金项目 (2014JJ3104); 湖南省教育厅项目 (12C1246); 湖南省高层次卫生人才“225”工程项目基金; 南华大学研究生科研创新项目 (2013XCX20); 南华大学“十二五”科技创新团队基金; 南华大学留学回国人员启动基金 (2013XQD52); 南华大学大学生创新项目资助

[作者简介] 肖梨花, 硕士研究生, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化。通讯作者田英, 博士, 教授, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail 为 uscty@163.com。通讯作者龙石银, 博士, 教授, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail 为 longshiyin@126.com。

($P < 0.05$ or $P < 0.001$). The content of $\text{pre}\beta_1$ -HDL and HDL_{3b} were increased, while the HDL_{2a} and HDL_{2b} were decreased significantly, with the increasing of plasma TC levels in MS. The decreasing of HDLC levels and (or) the increasing of LDLC levels make the plasma HDL subclass abnormal, what's more, the abnormal HDLC content played a stronger role; when both of them are abnormal, the content of small particles $\text{pre}\beta_1$ -HDL have increasing trend and the content of HDL_{2b} have decreasing trend. The levels of plasma TC, HDLC and LDLC were positively correlated with the abnormal HDL subclass distribution analyzed by linear correlation and multiple regression analysis. **Conclusion** The plasma TC level may be related to HDL subclasses distribution abnormality in MS.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 已成为全球威胁人类健康的重大卫生问题^[1],它是多种代谢成分异常聚集的病理状态,表现为血脂紊乱、血糖异常、高血压、肥胖等症状,直接导致严重心血管疾病的发生。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 是一种密度组成、颗粒大小与功能极不均一的脂蛋白,采用双向电泳免疫印迹法可将 HDL 颗粒分为 $\text{pre}\beta_1$ -HDL、 $\text{pre}\beta_2$ -HDL、 HDL_{3c} 、 HDL_{3b} 、 HDL_{3a} 、 HDL_{2a} 及 HDL_{2b} 等亚类,主要通过参与胆固醇逆向转运而具有显著的抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 作用^[2],课题组前期研究发现 MS 患者 HDL 亚类分布异常,而胆固醇代谢异常又是 MS 的一个主要指标, HDL 亚类分布与胆固醇含量是否存在关联有待进一步研究。本研究拟通过分析 MS 患者血浆 HDL 亚类组成与血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的关系,探讨血浆胆固醇含量对 MS 患者 HDL 亚类分布的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取在南华大学附属第一医院就诊的代谢综合征患者 204 例,其中男性 110 例,女性 94 例,年龄 61 ± 11 岁。根据 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》的 MS 诊断标准^[3],具备以下 3 项或更多入选为 MS 患者组:(1) 中心性肥胖:男性腰围 > 90 cm, 女性腰围 > 85 cm;(2) 甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平升高: $\text{TG} \geq 1.7$ mmol/L;(3) 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 降低: $\text{HDLC} < 1.04$ mmol/L;(4) 血压异常: $\text{BP} \geq 130/85$ mmHg;(5) 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 升高: $\text{FPG} \geq 6.1$ mmol/L,或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L,或有糖尿病史。取门诊体检的血脂、血糖正常对照组 87 例,男性 39 例,女性 48 例,年龄 61 ± 13 岁,即血糖 < 6.1 mmol/L、甘油三酯 $<$

1.7 mmol/L、 $\text{TC} < 5.17$ mmol/L。所有受试者均排除患有恶性肿瘤、严重肝肾功能异常、既往颅脑外伤、脑卒中及其他神经系统疾病或者伴发房颤、急性心肌梗死的疾病,两组人群的年龄、性别无统计学差异。本研究获得了南华大学伦理委员会批准,严格遵守中国临床实验注册中心相关伦理学准则,与所有受试者签订知情同意书。

1.2 血浆样品

受试者空腹 12 h 后,采集 EDTA 抗凝血 3 mL,分离血浆,并将血浆样品分为两份,一份用于血脂及载脂蛋白的测定,另一份 -80°C 保存,用于检测 HDL 亚类。

1.3 血脂及载脂蛋白的测定

血浆 FPG、TG、TC、HDLC、LDLC 含量、载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, apoAI)、载脂蛋白 B₁₀₀ (apolipoprotein B₁₀₀, apoB₁₀₀) 含量均采用全自动生化分析仪 (Olympus AU 400, Japan) 进行测定。

1.4 HDL 亚类检测

采用双向电泳-免疫印迹法检测 HDL 各亚类的相对百分含量^[4],将测得的 HDL 各亚类的相对百分含量乘以血浆样品中 apoAI 含量,即为 HDL 各亚类的含量。

1.5 统计学处理

应用 SPSS18.0 软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用单因素方差分析:LSD-t 检验,两个变量间相关关系采用直线相关分析,多元逐步回归方程的差异采用方差分析,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 代谢综合征患者血浆总胆固醇含量与 HDL 亚类、载脂蛋白及血脂的关系

与对照组相比,MS 患者血浆 FPG、TC、TG、LDLC、apoB₁₀₀ 及小颗粒的 $\text{pre}\beta_1$ -HDL、 $\text{pre}\beta_2$ -HDL、 HDL_{3b} 含量均显著性增高 ($P < 0.001$), HDLC、apoAI 和大颗粒的 HDL_{2a} 、 HDL_{2b} 显著降低 ($P <$

0.001)。为了分析 TC 含量对 MS 患者 HDL 亚类、载脂蛋白及血脂含量的影响,将 MS 患者血浆的 TC 浓度按中国成人血脂异常防治指南分为三组^[3],即 TC 正常范围组: TC < 5.17 mmol/L、TC 临界升高组: 5.17 mmol/L ≤ TC < 6.21 mmol/L、TC 升高组: TC ≥ 6.21 mmol/L。结果发现,与对照组相比,随着血浆 TC 水平的升高,MS 患者 HDLC、LDLC 含量逐渐升高,差异均有统计学意义。与 TC 合适范围组

相比,TC 临界升高组 MS 患者 FPG、TC、TG、LDLC、apoB₁₀₀ 及 preβ₁-HDL、HDL_{3c}、HDL_{3b} 和 HDL_{3a} 含量升高 (P < 0.05), HDLC、apoAI、HDL_{2b} 和 HDL_{2a} 含量降低 (P < 0.05); 与 TC 临界升高组相比,TC 升高组 MS 患者 FPG、TC、LDLC、preβ₁-HDL、HDL_{3b} 含量升高 (P < 0.05), apoAI 含量降低 (P < 0.05)。提示 MS 患者血浆 TC 浓度升高与脂质代谢紊乱以及血浆 HDL 亚类颗粒减小密切相关 (表 1)。

表 1. 代谢综合征患者血浆总胆固醇含量与 HDL 亚类、载脂蛋白及血脂含量 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Concentrations of TC, HDL subclasses, apolipoproteins and lipids in MS ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组 (n = 87)	代谢综合征组			
		总人群 (n = 204)	TC < 5.17 (n = 139)	5.17 ≤ TC < 6.21 (n = 42)	TC ≥ 6.21 (n = 23)
preβ ₁ -HDL (mg/L)	86.2 ± 21.8	101.5 ± 31.2 ^c	96.3 ± 29.8 ^b	117.7 ± 29.8 ^{cf}	103.5 ± 33.2 ^{bg}
preβ ₂ -HDL (mg/L)	77.8 ± 24.1	64.8 ± 22.8 ^c	63.8 ± 22.3 ^c	68.8 ± 21.9 ^a	64.0 ± 27.6
HDL _{3c} (mg/L)	86.4 ± 28.8	90.4 ± 43.1	85.6 ± 38.9	109.9 ± 53.1 ^{cf}	84.4 ± 38.8 ^b
HDL _{3b} (mg/L)	143.6 ± 40.1	171.5 ± 55.2 ^c	165.9 ± 52.2 ^c	194.1 ± 59.9 ^{ce}	164.2 ± 55.2 ^h
HDL _{3a} (mg/L)	256.8 ± 77.6	249.5 ± 68.8	244.8 ± 70.3	276.7 ± 66.1 ^d	228.8 ± 50.7 ^h
HDL _{2a} (mg/L)	287.9 ± 60.4	232.3 ± 61.4 ^c	228.3 ± 57.2 ^c	248.8 ± 73.7 ^c	226.6 ± 59.2 ^c
HDL _{2b} (mg/L)	386.4 ± 81.1	215.5 ± 70.5 ^c	216.0 ± 75.0 ^c	216.2 ± 58.3 ^c	211.0 ± 65.4 ^c
FPG (mmol/L)	5.61 ± 1.97	9.17 ± 4.18 ^c	8.94 ± 3.81 ^c	11.00 ± 5.17 ^{ef}	7.18 ± 3.07 ^{di}
TC (mmol/L)	4.05 ± 0.64	4.73 ± 1.14 ^c	4.14 ± 0.69	5.54 ± 0.28 ^{ef}	6.85 ± 0.81 ^{efi}
TG (mmol/L)	1.00 ± 0.41	3.11 ± 1.64 ^c	2.90 ± 1.43 ^c	3.78 ± 2.04 ^{ef}	3.18 ± 1.78 ^c
HDLC (mmol/L)	1.34 ± 0.22	0.90 ± 0.23 ^c	0.85 ± 0.21 ^c	0.94 ± 0.13 ^{cd}	1.09 ± 0.37 ^{ech}
LDLC (mmol/L)	2.50 ± 0.61	3.16 ± 0.97 ^c	2.70 ± 0.63 ^a	3.87 ± 0.42 ^{ef}	4.60 ± 1.17 ^{efi}
LDLC/HDL-C	1.92 ± 0.56	3.61 ± 1.03 ^c	3.29 ± 0.90 ^c	4.20 ± 0.72 ^{ef}	4.46 ± 1.27 ^{ef}
apoAI (g/L)	1.34 ± 0.22	1.13 ± 0.25 ^c	1.10 ± 0.24 ^c	1.23 ± 0.29 ^{ae}	1.10 ± 0.21 ^{ej}
apoB ₁₀₀ (g/L)	0.61 ± 0.18	0.77 ± 0.31 ^c	0.73 ± 0.25 ^c	0.90 ± 0.46 ^{ef}	0.78 ± 0.20 ^b
apoB ₁₀₀ /apoAI	0.46 ± 0.16	0.79 ± 1.02 ^b	0.79 ± 1.15 ^b	0.83 ± 0.80 ^b	0.73 ± 0.23

a 为 P < 0.05, b 为 P < 0.01, c 为 P < 0.001, 与对照组比较; d 为 P < 0.05, e 为 P < 0.01, f 为 P < 0.001, 与代谢综合征组中 TC < 5.17 mmol/L 组比较; g 为 P < 0.05, h 为 P < 0.01, i 为 P < 0.001, 与代谢综合征组中 5.17 ≤ TC < 6.21 mmol/L 组比较。

2.2 不同 HDLC 浓度下代谢综合征患者血浆 HDL 亚类组成及含量的变化

由表 1 可知,MS 患者脂质紊乱,TC 含量较对照组显著升高,HDLC 含量降低,为进一步分析 MS 患者 HDLC 含量与 HDL 亚类组成及含量变化的关系,本研究将 MS 患者按 HDLC 含量分为两组,HDLC 降低组 (HDLC < 1.04 mmol/L), HDLC 正常组 (HDLC ≥ 1.04 mmol/L)。结果发现,与对照组相比,MS 患者降低组的 preβ₁-HDL、HDL_{3b} 含量升高 (P < 0.01), preβ₂-HDL、HDL_{2a} 和 HDL_{2b} 含量降低 (P < 0.01); MS 患者 HDLC 正常组 HDL_{3b} 含量升高, HDL_{2b} 含量降低 (P < 0.01)。与 HDLC 降低组相比,MS 患者 HDLC 正常组 HDL_{2a} 和 HDL_{2b} 含量升高 (P < 0.05 或 P < 0.01; 表 2)。以上结果表明,在 MS 患者中 HDLC 水平越低, HDL 亚类的分布异常越显著。

表 2. 不同 HDLC 浓度下代谢综合征患者血浆 HDL 亚类相对含量的比较 (mg/L)

Table 2. The concentrations of plasma HDL subclasses according to HDLC levels in MS (mg/L)

HDL 亚类	对照组 (n = 87)	代谢综合征组	
		HDLC < 1.04 (mmol/L) (n = 177)	HDLC ≥ 1.04 (mmol/L) (n = 27)
preβ ₁ -HDL (mg/L)	86.2 ± 21.8	102.4 ± 30.9 ^a	95.8 ± 33.2
preβ ₂ -HDL (mg/L)	77.8 ± 24.1	63.8 ± 22.5 ^a	71.6 ± 24.0
HDL _{3c} (mg/L)	86.4 ± 28.8	89.6 ± 43.4	96.1 ± 41.3
HDL _{3b} (mg/L)	143.6 ± 40.1	170.0 ± 55.1 ^a	181.4 ± 55.7 ^a
HDL _{3a} (mg/L)	256.8 ± 77.6	249.0 ± 70.7	253.1 ± 55.6
HDL _{2a} (mg/L)	287.9 ± 60.4	226.5 ± 58.7 ^a	270.1 ± 66.7 ^c
HDL _{2b} (mg/L)	386.4 ± 81.1	211.0 ± 68.6 ^a	244.9 ± 76.8 ^{ab}

a 为 P < 0.01, 与对照组比较; b 为 P < 0.05, c 为 P < 0.01, 与代谢综合征组中 HDL-C < 1.04 mmol/L 组比较。

2.3 不同 LDLC 浓度下代谢综合征患者血浆 HDL 亚类组成及含量的变化

为探讨 MS 患者 LDLC 含量与 HDL 亚类分布的关系,本研究根据中国成人血脂异常防治指南^[3],将 MS 患者按血浆 LDLC 浓度分为两组:LDLC 正常范围组 (LDLC < 3.37 mmol/L),LDLC 升高组 (LDLC ≥ 3.37 mmol/L)。经统计分析发现,与对照组相比,MS 患者 preβ₁-HDL、HDL_{3b} 含量均升高 ($P < 0.01$),preβ₂-HDL、HDL_{2a} 和 HDL_{2b} 含量降低 ($P < 0.01$);与 MS 患者 LDLC 正常范围组相比,LDLC 升高组 preβ₁-HDL、HDL_{3b} 含量升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$;表 3)

表 3. 不同 LDLC 浓度下代谢综合征患者血浆 HDL 亚类相对含量的比较 (mg/L)

Table 3. The concentrations of plasma HDL subclasses according to LDLC levels in MS (mg/L)

HDL 亚类	对照组 (n = 87)	代谢综合征组 (mmol/L)	
		LDLC < 3.37 (n = 124)	LDLC ≥ 3.37 (n = 80)
preβ ₁ -HDL (mg/L)	86.2 ± 21.8	96.6 ± 28.6 ^a	109.1 ± 33.7 ^{ac}
preβ ₂ -HDL (mg/L)	77.8 ± 24.1	62.9 ± 20.1 ^a	67.8 ± 26.3 ^a
HDL _{3c} (mg/L)	86.4 ± 28.8	86.6 ± 38.9	96.4 ± 48.6
HDL _{3b} (mg/L)	143.6 ± 40.1	165.2 ± 48.4 ^a	181.4 ± 63.3 ^{ab}
HDL _{3a} (mg/L)	256.8 ± 77.6	244.5 ± 66.3	257.3 ± 72.3
HDL _{2a} (mg/L)	287.9 ± 60.4	229.1 ± 54.1 ^a	237.2 ± 71.4 ^a
HDL _{2b} (mg/L)	386.4 ± 81.1	214.9 ± 75.7 ^a	216.4 ± 62.0 ^a

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$,与代谢综合征组中 LDLC ≥ 3.37 mmol/L 组比较。

2.4 MS 患者 HDLC 与 LDLC 含量的变化对 preβ₁-HDL 及 HDL_{2b} 的影响

由图 1 可知,在相同的 HDLC 水平下,随着 LDLC 水平的升高,MS 患者 preβ₁-HDL 含量呈现增加的趋势;在相同 LDLC 水平下,HDLC 降低组的 MS 患者 preβ₁-HDL 含量高于 HDLC 正常组含量,但没有统计学差异。提示 MS 患者低水平的 HDLC 和高水平的 LDLC 都能影响血浆 preβ₁-HDL 的含量,并且当二者同时异常时,小颗粒的 preβ₁-HDL 增加更加明显。

图 2 可知,与 LDLC 和 HDLC 均正常的 MS 患者相比,HDLC 降低组无论 LDLC 含量是否异常,HDLC_{2b} 含量均显著减少 ($P < 0.01$)。MS 患者在相同的 LDLC 水平下,随着 HDLC 水平的降低,大颗粒的 HDL_{2b} 呈现降低的趋势 ($P < 0.01$)。

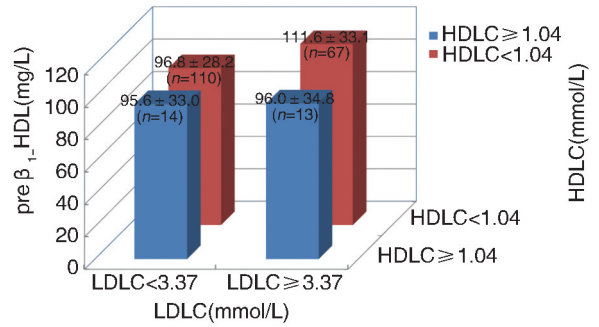


图 1. 代谢综合征患者 LDLC 与 HDLC 含量的变化对 preβ₁-HDL 的影响

Figure 1. The contents of preβ₁-HDL according to LDLC together with HDLC levels in MS

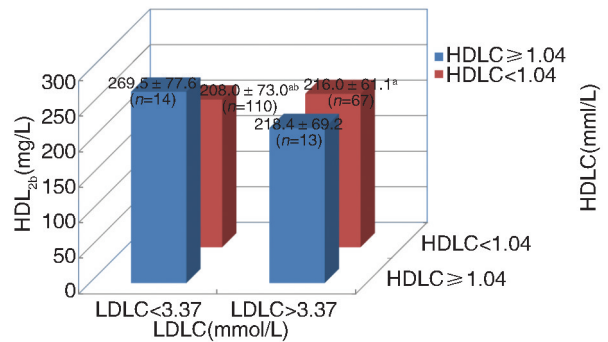


图 2. 代谢综合征患者 LDLC 与 HDLC 含量的变化对 HDL_{2b} 的影响 a 为 $P < 0.01$,与 LDLC < 3.37 mmol/L 且 HDLC ≥ 1.04 mmol/L 组比较; b 为 $P < 0.01$,不同 LDLC 水平下 HDLC 各组间比较

Figure 2. The contents of HDL_{2b} according to LDLC together with HDLC levels in MS

2.5 代谢综合征患者 HDL 亚类与血脂及其他参数的相关性分析

在控制性别、年龄下,相关性分析发现 MS 患者 FPG、TG 含量与 HDL_{2b} 含量呈负相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);血浆 TC 含量与 preβ₁-HDL、HDL_{3b} 呈正相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);血浆 HDLC 含量与 HDL_{2a}、HDL_{2b} 水平呈正相关 ($P < 0.01$);血浆 LDLC 含量与 preβ₁-HDL、HDL_{3c}、HDL_{3b} 呈正相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。血浆 apoAI 含量与所有的亚类呈正相关 ($P < 0.01$)。血浆 apoB₁₀₀ 含量与 preβ₁-HDL、preβ₂-HDL、HDL_{3b}、HDL_{3a}、HDL_{2a}、HDL_{2b} 水平呈负相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。以上结果分析表明,MS 患者血浆 TC、TG、HDLC、LDLC 含量与 HDL 亚类分布均密切相关(表 4)。

表 4. 代谢综合征患者 HDL 亚类相对含量与血脂及其他参数的相关性分析

Table 4. Correlation coefficients between the relative contents of HDL subclasses and lipids and apolipoproteins in MS

参数	pre β_1 -HDL	pre β_2 -HDL	HDL _{3c}	HDL _{3b}	HDL _{3a}	HDL _{2a}	HDL _{2b}
FPG (mmol/L)	-0.100	0.034	0.012	-0.029	-0.057	-0.015	-0.159 ^a
TC (mmol/L)	0.219 ^b	0.102	0.124	0.173 ^a	0.085	0.079	-0.012
TG (mmol/L)	0.108	-0.071	0.051	0.097	0.091	-0.046	-0.250 ^b
HDLC (mmol/L)	0.040	0.122	0.010	0.045	0.063	0.251 ^b	0.290 ^b
LDLC (mmol/L)	0.188 ^b	0.129	0.143 ^a	0.168 ^a	0.077	0.064	0.014
apoA1 (g/L)	0.605 ^b	0.682 ^b	0.460 ^b	0.654 ^b	0.725 ^b	0.710 ^b	0.587 ^b
apoB ₁₀₀ (g/L)	-0.148 ^a	-0.242 ^b	-0.029	-0.168 ^a	-0.245 ^b	-0.240 ^b	-0.247 ^b

a 表示 $P < 0.05$, b 表示 $P < 0.01$ 。

2.6 代谢综合征患者 TC、HDLC、LDLC 分别与血浆 HDL 亚类的多元线性回归分析

以 TC、HDLC、LDLC 含量分为应变量 (Y), HDL 七个亚类为自变量 (X) 建立回归方程, 以回归系数达显著水平为选取变量的标准, 经过前进法选择, 以 TC 为应变量 (Y), pre β_1 -HDL 进入方程, 所得多元线性回归方程为 $Y = 3.920 + 0.008X_1$, 回归方程的相关系数 $R = 0.219$, 决定系数 $R^2 = 0.048$, 回归方程的显著性检验: $F = 10.200$, $P = 0.002$; 以 HDLC 为应变量 (Y), HDL_{2a}、HDL_{2b} 进入

方程, 所得多元线性回归方程为 $Y = 0.626 + 0.001X_6 + 0.001X_7$, 回归方程的相关系数 $R = 0.311$, 决定系数 $R^2 = 0.097$, 回归方程的显著性检验: $F = 10.743$, $P = 0.000$; 以 LDLC 为应变量 (Y), pre β_1 -HDL 进入方程, 所得多元线性回归方程为 $Y = 2.567 + 0.006X_1$, 回归方程的相关系数 $R = 0.188$, 决定系数 $R^2 = 0.035$, 回归方程的显著性检验: $F = 7.429$, $P = 0.007$ 。结合直线相关和多元线性回归分析表明, TC、HDLC、LDLC 对血浆 HDL 亚类含量改变均有相关性(表 5)。

表 5. MS 患者 TC、HDLC、LDLC 分别与血浆 HDL 亚类参数的多元线性回归分析

Table 5. Multiple linear regression analysis of TC, HDLC and LDLC compared with the plasma HDL subclasses parameters in MS

应变量	自变量	编号	偏回归系数	回归系数的标准误	标准化偏回归系数	t 值	P
TC	常数项	-	3.920	0.266	-	14.726	0.000
	pre β_1 -HDL	X1	0.008	0.003	0.219	3.194	0.002
HDLC	常数项	-	0.626	0.064	-	9.809	0.000
	HDL _{2a}	X6	0.001	0.000	0.218	2.742	0.007
	HDL _{2b}	X7	0.001	0.000	0.133	1.665	0.098
LDLC	常数项	-	2.567	0.227	-	11.304	0.000
	pre β_1 -HDL	X1	0.006	0.002	0.188	2.726	0.007

3 讨论

MS 异常的临床表现被认为是 As 的危险因素^[5], 也是心血管疾病和糖尿病的临床前期状态^[6], 它的核心病变是胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[7], IR 可以引起血脂紊乱, 如 TG、TC、LDL 水平升高, HDL 水平下降。有研究指出, 血清 TC 测定是 As 疾病治疗的有效参考指标, LDLC 是血脂异常防治的重要指标。而且 HDL 在胆固醇代谢中具有重要作用, HDL 亚类分布异常可能直接影响 As 的发生、发展^[8]。为了明确 MS 患者 TC、HDLC、LDLC 含量与 HDL 亚类组成的关系, 本研究

采用双向电泳-免疫印迹法对 204 例 MS 患者血浆 HDL 亚类进行比较分析, 结果发现, MS 患者小颗粒的 pre β_1 -HDL 浓度显著增加, 而大颗粒的 HDL_{2a}、HDL_{2b} 浓度显著减少。此结果与肥胖^[9]、急性冠状动脉综合征^[10]、高甘油三酯血症^[11]、脑卒中^[12] 等患者血清 HDL 亚类的变化趋势基本一致。提示 MS 患者 HDL 颗粒有变小趋势, HDL 成熟代谢过程可能受阻。MS 患者随着血浆 TC 水平的升高, FPG、TG、LDLC、apoB₁₀₀、apoB₁₀₀/AI 和 LDLC/HDLC 比值及小颗粒的 pre β_1 -HDL 和 HDL_{3b} 含量水平呈增加趋势; 血浆 HDLC、apoAI 和大颗粒的 HDL_{2b} 和 HDL_{2a} 含量呈减少趋势; 提示 MS 患者血浆 TC 浓度升高与脂

质代谢紊乱以及血浆 HDL 亚类颗粒减小密切相关。其原因可能是总胆固醇 TC 水平升高时会造成胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 活性的增加,而 CETP 可促进大颗粒的 HDL 和富含 TG 脂蛋白之间胆固醇和 TG 的交换同时生成小颗粒的 HDLC^[13]。

为进一步探讨 MS 患者血浆 HDLC、LDLC 含量与 HDL 亚类分布的关系,将 MS 患者按 HDLC 含量分为 HDLC 合适范围组和 HDLC 降低组,按 LDLC 含量分为 LDLC 合适范围组和 LDLC 升高两组,研究结果显示,当 HDLC 降低和 (或) LDLC 升高时,MS 患者的 HDL 亚类存在不同程度的异常,而且 MS 患者中 HDLC 水平越低, HDL 亚类的分布异常越显著。当二者同时异常时,也就是 LDLC 水平的增加和 HDLC 水平的降低时,MS 患者血浆中小颗粒的 pre β_1 -HDL 增加更加明显,而大颗粒的 HDL_{2b} 有减少的趋势,这一现象表明 pre β_1 -HDL \rightarrow HDL₃ \rightarrow HDL₂ 成熟代谢的过程受阻,就必然导致 HDL 胆固醇逆向转运作用减弱,过剩的胆固醇在血管内皮细胞堆积,从而加速泡沫细胞的形成,导致 As 性心血管疾病的发生发展。

对 HDL 的深入研究发现, HDL 的功能对 As 的进展也显得极其重要。在急性应激或慢性炎症状态下, HDL 抗 As 的作用减弱,甚至会导致 As 的发生发展^[14]。 HDLC 水平与冠心病^[15]、缺血性脑卒中^[16]等的发病率呈负相关。直线相关和多元回归分析结果发现,血浆 TC 水平与 pre β_1 -HDL 浓度呈正相关,也就是说高水平的 pre β_1 -HDL 与 MS 的风险密切相关,这与 Guey 等^[17]研究相一致; MS 患者血浆 HDL 亚类代谢异常,不仅与高 TC 有关,也与低水平的 HDLC 及高水平的 LDLC 有关,各种脂质紊乱从而共同导致 As 的发生发展。这些结果提示 MS 这种心血管多种代谢危险因素集结在个体的现象可能具有更为复杂或多元的病理基础,究竟哪一种成份更能直接影响 HDL 亚类的分布异常还有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(5): 469-480.
 [2] Cavigliolo G, Shao B, Geier EG, et al. The interplay between size, morphology, stability, and functionality of high-density lipoprotein subclasses [J]. *Biochemistry*, 2008, 47: 4 770-779.

[3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 5(5): 390-419.
 [4] Tian L, Fu M. The relationship between high density lipoprotein subclass profile and plasma lipids concentrations[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1): 118.
 [5] Ninomiya JK, L' Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Circulation*, 2004, 109(1): 42-46.
 [6] Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, et al. The metabolism syndrome[J]. *Lancet*, 2010, 375(9 710): 181-183.
 [7] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implication of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines[J]. *Circulation*, 2004, 110(6): 227-239.
 [8] Beslar C, Lüscher TF, Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of high-density lipoprotein; alterations in cardiovascular disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(4): 251-268.
 [9] Rosenbaum D, Hansel B, Bonnefont-Rousselot D, et al. Waist circumference is a strong and independent determinant of the distribution of HDL subfractions in overweight patients with cardiovascular risk factors [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(2): 153-159.
 [10] Tian L, Li C, Liu Y, et al. The Value and Distribution of High-Density Lipoprotein Subclass in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e85 114.
 [11] Long S, Chen Z, Han Y, et al. Relationship between the distribution of plasma HDL subclasses and the polymorphisms of APOA5 in hypertriglyceridemia[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(9): 733-799.
 [12] 丁岚, 田英, 乔新惠, 等. 脑卒中患者血浆 HDL 亚类组成及与血压的相关性研究[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2012, 20(5): 455-459.
 [13] Maclean PS, Bower JF, Vadlamudi S, et al. Lipoprotein subpopulation distributions in lean, obese and type 2 diabetic women; a comparison of African and white Americans [J]. *Obes Res*, 2000, 8: 62-70.
 [14] Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al. High-density lipoprotein function recent advances [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10): 1 792-798.
 [15] Gotto AM Jr and Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5): 717-724.
 [16] Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke; the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *Stroke*, 2003, 34: 623-631.
 [17] Guey LT, Pullinger CR, Ishida BY, et al. Relation of increased prebeta-1 High-density lipoprotein levels to risk of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(3): 360-366.

(此文编辑 李小红)