

40 岁以上中老年人糖耐量异常者血清脂质及载脂蛋白含量分析

方定志 刘秉文 范萍 张荣爵 刘宇 王洪敏 傅明德

(华西医科大学生物化学与分子生物学研究所, 生物化学教研室, 成都 610041)

The Changes of Plasma Lipid and Apolipoprotein Levels in Subjects Aged over 40 with Impaired Glucose Tolerance

FANG Ding-Zhi, LIU Bing-Wen, FAN Ping, ZHANG Rong-Jue, LIU Yu, WANG Hong-Min and FU Ming-De

(Institute of Biochemistry and Molecular Biology and Department of Biochemistry, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT

Aim To observe the changes of plasma lipid and apolipoprotein levels in subjects aged over 40 with impaired glucose tolerance.

Methods 53 subjects whose fasting blood sugar (FBS) < 6.11 mmol/L and 2 h postprandial BS ≥ 6.66 mmol/L were selected as the impaired glucose tolerance (IGT) group; 27 subjects whose FBS < 6.11 mmol/L and 2 h postprandial BS < 6.66 mmol/L were selected as control group. Oral glucose tolerance test and insulin release test were performed by routine methods. Plasma glucose and lipids such as triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and high density lipoprotein cholesterol (HDL) were measured by enzyme methods. The plasma low density lipoprotein cholesterol (LDL) was determined by calculation. Plasma insulin was measured by radioimmunoassay. Plasma apolipoproteins were measured by radial immunodiffusion methods.

Results The body mass index (BMI), FBS and

fasting plasma insulin of the two groups were statistically the same ($P > 0.05$). 2 h postprandial BS of IGT group was 47.9%, and 2 h postprandial insulin was 69.8% higher than those of the control group ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). The serum levels of TG and TC of IGT group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). To some extent but not statistically, HDL was lower, LDL was higher than those of the control group. The serum apo CII, CIII and E levels of IGT group were statistically higher than those of the control group ($P < 0.01$, $P < 0.001$ and $P < 0.005$). To some extent but not statistically, apo B was higher and apo AI was lower than those of the control group.

Conclusion Plasma lipid changes of subjects aged over 40 with impaired glucose tolerance are similar to diabetic dyslipoproteinemia and these changes may be related to the changes of plasma insulin.

KEY WORDS Impaired glucose tolerance; Plasma lipids; Plasma lipoproteins; Apolipoprotein

摘要 为了探讨糖尿病脂蛋白异常血症的发生机理,研究了53例糖耐量异常者(糖耐量异常组)和27例糖耐量正常者(对照组)的血脂和血浆载脂蛋白水平,以及进行了葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验。结果发现,糖耐量异常组空腹及口服葡萄糖后60 min血糖和血浆胰岛素水平与对照组无显著差异($P > 0.05$),而口服葡萄糖后120 min血糖($P < 0.05$)、血浆胰岛素水平($P < 0.01$)和口服葡萄糖后180 min血糖($P < 0.01$)、血浆胰岛素水平($P < 0.05$)均比对照组显著升高。糖耐量异常组血浆甘油三酯和总胆固醇显著升高($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),同时伴有一定程度的低密度脂蛋白胆固醇升高和高密度脂蛋白胆固醇降低,以及载脂蛋白CII、CIII及E显著增高($P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ 和 $P < 0.005$),这些血脂改变与糖尿病脂蛋白异常血症类似。此结果表明,胰岛素抵抗、高胰岛素血症在糖尿病脂蛋白异常血症的发生中起着重要的作用。同时也提示对

一些空腹血糖正常,糖耐量异常,但还没有临床诊断为糖尿病患者,应进行常规血脂检查,筛选出脂蛋白异常者,并采取相应的措施予以纠正。

关键词 糖耐量异常; 血脂; 血浆脂蛋白; 载脂蛋白

由于胰岛素的广泛使用,酮症酸中毒和昏迷已不再是糖尿病患者死亡的主要原因,在50岁以上死亡的糖尿病患者中,约80%死于动脉粥样硬化所致的心脑血管或外周血管疾病^[1]。Ⅱ型糖尿病患者的一种典型脂蛋白异常血症被称作“糖尿病脂蛋白异常血症”,其特征为甘油三酯(triglyceride, TG)升高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低,还可能伴有总胆固醇(total cholesterol, TC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)轻度升高,而血脂异常正是动脉粥样硬化发生的危险因素^[2,3]。

近年来,对糖尿病患者的脂蛋白代谢进行了较深入的研究,但对糖耐量异常者血脂、血浆脂蛋白及载脂蛋白改变的报道则较少,糖尿病脂蛋白异常血症的发生机制也不清楚。我室曾报道糖耐量下降及糖尿病患者血浆TG、TC含量升高,严重的糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)及糖尿病患者血浆HDLC降低^[4]。为进一步探讨糖尿病脂蛋白异常血症发生的机理,本文对糖耐量异常者血脂和血浆载脂蛋白进行了分析。

1 对象和方法

1.1 对象及分组

按刘秉文等^[4]的分组方法,选择12 h空腹血糖

(fasting blood sugar, FBS)正常、糖耐量异常者为糖耐量异常组(IGT),共53例,其中男性39例,女性14例,平均年龄 53.1 ± 5.7 岁。选择12 h空腹血糖正常、糖耐量正常者为对照组(control),共27例,其中男性21例,女性7例,平均年龄 52.0 ± 5.9 岁。两组对象均无特殊既往病史,体格检查无阳性发现。两组对象的性别比例相同,年龄及体重指数(body mass index, BMI)无统计学差异($P>0.05$)。

- ### 1.2 方法
- 1.2.1 葡萄糖耐量试验及胰岛素释放试验 采空腹12 h静脉血,然后将100 g葡萄糖溶于300~400 mL开水中,口服,分别于口服葡萄糖后60 min、120 min、180 min采取静脉血,用酶法测定血糖浓度,用放射免疫法测定血浆胰岛素浓度。
- 1.2.2 血清脂质浓度测定 采空腹12 h静脉血,用酶法测定TG、TC和HDLC,用计算法求得LDLC。
- 1.2.3 血清载脂蛋白浓度测定 采空腹12 h静脉血,分离血清,用本室研制的载脂蛋白单向免疫扩散试剂盒测定载脂蛋白AⅠ、AⅡ、B100、CⅠ、CⅡ及E。
- ### 1.3 统计学处理

数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间的选择性采用 t 检验,由SPSS统计软件包完成。

- ## 2 结果
- ### 2.1 葡萄糖耐量试验
- 由表1(Table 1)可知,IGT组12 h空腹血糖浓度与对照组无显著差异($P>0.05$),但口服葡萄糖后60 min、120 min和180 min血糖浓度分别比对照组高11.7%($P>0.05$)、47.9%($P<0.05$)和69.3%($P<0.01$)。对照组口服葡萄糖后120 min血糖浓度已恢复到空腹水平,而IGT组口服葡萄糖后120 min和180 min血糖浓度远高于空腹血糖浓度。

Table 1. Oral glucose tolerance test (mmol/L, $\bar{x}\pm s$).

Groups	n	Fasting	60 min PP	120 min PP	180 min PP
Control	27	4.90±0.48	7.13±1.59	5.23±0.85	4.21±0.73
IGT	53	4.90±0.54 ^a	7.95±1.40 ^a	7.71±0.90 ^b	7.10±0.87 ^c

a: $P>0.05$, b: $P<0.05$, c: $P<0.01$, compared with control group. PP: postprandial.

2.2 胰岛素释放试验

由表 2(Table 2)可知,IGT 组 12 h 空腹胰岛素水平与对照组没有显著差异($P>0.05$),口服葡萄糖后 60 min 胰岛素水平与对照组也没有显著性差异($P>0.05$),而口服葡萄糖后 120 min 和 180 min 胰岛素水平比对照组分别高 69.8%($P<0.01$)和 65.3%($P<0.05$)。对照组

口服葡萄糖后 180 min 胰岛素水平恢复到空腹水平,而 IGT 组口服葡萄糖后 180 min 血浆胰岛素水平没有恢复到空腹水平,且相应的血糖水平也显著高于对照组(表 1, Table 1),表明 IGT 组对胰岛素的敏感性降低,存在胰岛素抵抗。

Table 2. Insulin release test (mu/L, $\bar{x}\pm s$).

Groups	n	Fasting	60 min PP	120 min PP	180 min PP
Control	27	8.2±3.9	52.6±33.3	28.1±17.0	9.8±6.9
IGT	53	8.4±3.9 ^a	58.1±33.7 ^a	47.7±27.9 ^c	16.2±7.0 ^b

a: $P>0.05$, b: $P<0.05$, c: $P<0.01$, compared with control group. PP: postprandial.

2.3 糖耐量异常者的血脂分析

由表 3(Table 3)可知,IGT 组 TG 和 TC 显著高于对照组,LDLC 有一定幅度升高,而 HDLC 有一定幅度的降低,这种变化类似糖尿病脂蛋白异常血症。

由表 4(Table 4)可知,IGT 组载脂蛋白 C II、C III 及 E 均比对照组显著增高($P<0.01$);载脂蛋白 B 也有一定幅度升高,载脂蛋白 AI 有一定幅度降低,但这种差异无统计学意义。

Table 3. Fasting serum lipid levels in IGT and control groups (mmol/L, $\bar{x}\pm s$).

Index	Control group (n=27)	IGT group (n=53)
TG	1.45±0.37	3.40±1.65 ^c
TC	4.66±0.80	5.09±0.99 ^b
HDLC	1.70±0.56	1.33±1.19 ^a
LDLC	2.94±0.78	3.19±0.99 ^a

a: $P>0.05$, b: $P<0.05$, c: $P<0.01$, compared with control group.

Table 4. Fasting serum apolipoprotein levels in IGT and control groups (mg/L, $\bar{x}\pm s$).

Index	Control group (n=27)	IGT group (n=53)
Apo A I	1 367±172	1 315±146 ^a
Apo A II	316±50.6	312±36.9 ^a
Apo B	991±245	1 039±226 ^a
Apo C I	50.9±17.0	65.2±26.8 ^b
Apo C II	121±65.8	176±75.5 ^c
Apo E	42.8±16.4	52.5±21.1 ^d

a: $P>0.05$, b: $P<0.01$, c: $P<0.001$, d: $P<0.005$, compared with control group.

2.4 糖耐量异常者的血清载脂蛋白分析

3 讨论

近年来,对糖尿病患者的脂质代谢进行了较深入的研究,阐明了糖尿病脂质异常特征是 TG 升高,HDLC 降低,还可能伴有 LDLC 或/和 TC 升高^[2,5]。

糖尿病脂蛋白异常血症的发生机理尚未完全弄清。根据我国人民膳食中糖占总热量的比例较高的特点,我们曾设想,进食糖量过高,引起血糖升高,刺激胰岛素分泌增加,出现高胰岛素血症。后者促进肝脏 TG、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的合成及释放增加。升高的 VLDL 在血浆脂质运转蛋白的作用下,使 HDL 中的胆固醇酯、磷脂、载脂蛋白 C II 及 C III 向 VLDL 转移,而 VLDL 中的 TG 向 HDL 及 LDL 转移,导致 VLDL、LDL 及 HDL 的血浆含量和组成异常,最终引起脂蛋白异常血症^[6]。我们对大鼠^[7]及人体^[8]的研究发现,高糖膳食可依次引起空腹血糖、胰岛素和 TG 显著升高,HDLC 显著降低,证实了我们的设想。本文对糖耐量异常者的血脂及血浆脂蛋白变化进行了研究,发现糖耐量异常组 TG、

TC 比对照组显著升高, LDLC 也有一定幅度升高及 HDLC 有一定幅度降低, 这种改变与糖尿病脂蛋白异常血症类似, 与我们以前报道的结果相近^[4], 再一次证实了我们的设想。

冠状动脉粥样硬化性心脏病是糖尿病的严重并发症, 是糖尿病患者死亡的主要原因^[1], 而脂蛋白异常是糖尿病并发冠状动脉粥样硬化性心脏病的重要因素之一, 因此, 发现并纠正脂蛋白异常是治疗糖尿病的重要手段。遗憾的是, 即使在西方发达国家, 糖尿病患者的脂蛋白异常经常被漏诊^[9]。最近的调查发现, 一半的内分泌专家不对糖尿病患者作常规脂质检查, 其中三分之一只测 TC, 另外三分之二根本就不作脂质检查^[10]。本文发现糖耐量异常者伴有糖尿病脂蛋白异常血症样改变, 因此, 不仅对糖尿病患者应作常规脂质检查, 而且对一些空腹血糖正常、糖耐量异常, 还没有临床诊断为糖尿病患者, 也应进行常规血脂检查, 筛选出脂蛋白异常者, 并根据血脂水平, 采取相应的措施予以纠正。

本研究还发现, 糖耐量异常者血清载脂蛋白 CⅡ、CⅢ及 E 显著增高, 载脂蛋白 B 也有一定幅度升高, 载脂蛋白 AI 有一定幅度的降低。这些载脂蛋白水平的改变可能也与高胰岛素血症有关。本室曾报道大鼠在注射胰岛素后 12 h, 其肝脏载脂蛋白 CⅡ及 CⅢ mRNA 的相对含量显著下降^[11], 这可能是胰岛素作用的特点。多项研究发现, 胰岛素的短时作用使培养的肝细胞合成和分泌 VLDL 减少, 而长期(>24 h)作用则使 VLDL 的合成和分泌增加^[12]。虽然载脂蛋白 CⅡ是水解 VLDL-TG 的关键脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的激活剂, 但载脂蛋白 CⅢ能抑制 LPL 的活性。同时载脂蛋白 C 能抑制肝脏对富含 TG 脂蛋白的摄取。所以, 糖耐量异常者血清载脂蛋白 CⅡ及 CⅢ增高, 特别是载脂蛋白 CⅢ/载脂蛋白 CⅡ比值的显著增

高, 可能与 TG 的显著升高有关。

参考文献

- 1 Barrett-Connor E, Orchard T. Diabetes and Heart Disease. In: National Diabetes Data Group(ed). *Diabetes in America: Diabetes Data Compiled* 1984. Washington DC, Department of Health and Human Services, 1985; XVI-141 (NIH pub no. 85-1468).
- 2 Howard BV, Howard WJ. Dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, 1994, 15(3): 263~274.
- 3 Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 1987, 28(6): 613~628.
- 4 Liu BW, Zhang RJ, Wu ZF, et al. Insulin secretion and metabolic changes in maturity onset diabetes mellitus and glucose intolerance. *Chin Med J*, 1982, 95(11): 829~838.
- 5 Stern MP, Haffner SM. Dislipidemia in type I diabetes: implications for therapeutic interventions. *Diabetes Care*, 1991, 14(12): 1144~1159.
- 6 刘秉文. 内源性高甘油三酯血症发病机制探讨. *中国动脉硬化杂志*, 1993, 1(1): 67~68.
- 7 张林华, 刘秉文, 吴兆峰, 等. 高淀粉膳食对血浆胰岛素、cAMP 含量及组织 cAMP 代谢的影响. *生物化学杂志*, 1986, 2(6): 19~24.
- 8 刘秉文, 何毓颖, 张荣爵, 等. 高糖及高脂膳食对血糖、胰岛素及血脂的影响. *华西医科大学学报*, 1990, 21(2): 145~149.
- 9 Stern MP, Paterson JK, Haffner SM, et al. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in Type I diabetes in a community survey. *JAMA*, 1989, 262(3): 360~364.
- 10 Garber AJ, Vinik AI, Crespino SR. Detection and management of lipid disorders in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1992, 15(8): 1068~1074.
- 11 彭腾, 刘秉文. 胰岛素对大鼠载脂蛋白 AI、CⅡ及 CⅢ基因表达的影响. *生物化学与生物物理进展*, 1992, 19(3): 199~201.
- 12 Barakat HA, Vadlamudi S, Maclean P, et al. Lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*, 1996, 7: 586~598.

(1998-05-04 收到, 1998-07-29 修回. 编辑: 文玉珊)