

不同类型高脂血症患者脂蛋白残粒胆固醇水平的检测及意义

蒋兴亮¹, 周京国², 唐中¹

(1. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000;

2. 川北医学院附属医院风湿免疫研究所, 四川南充 637000)

摘要:目的 检测不同类型高脂血症患者脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)水平并探讨其临床意义。方法 采用免疫分离法分别测定 62 例高胆固醇(HTC)血症患者、91 例高三酰甘油(HTG)血症患者、59 例混合型高脂血症(MHL)患者和 61 名血脂正常的健康对照组血浆 RLP-C 的水平,并比较 RLP-C 与其他血脂指标的相关性。结果 HTG 血症和 MHL 患者血浆 RLP-C 浓度分别为(0.43 ± 0.29)mmol/L 和(0.30 ± 0.21)mmol/L,明显高于对照组[(0.19 ± 0.12)mmol/L, $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$],而 HTC 血症患者血浆 RLP-C 浓度[(0.21 ± 0.13)mmol/L]与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。RLP-C 与 TG 和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)呈正相关($r = 0.78$ 、 0.68 , P 均 < 0.01)。结论 HTG 和 MHL 患者血浆 RLP-C 水平显著升高。

关键词:脂蛋白残粒胆固醇;高脂血症;胆固醇;三酰甘油

The significance of plasma remnant lipoprotein cholesterol determination in different type of hyperlipidemia
JIANG Xingliang¹, ZHOU Jingguo², TANG Zhong¹. (1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2. Research Institute of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

Abstract: Objective To determine the level of plasma remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C) in different type of hyperlipidemia and evaluate its clinical significance. **Methods** The plasma RLP-C levels in 62 hypercholesterolemic (HTC), 91 hypertriglyceridemic (HTG), 59 mixed hyperlipidemic (MHL) patients and 61 controls with normal serum lipid level were assayed by immunoseparation method. The correlation between RLP-C and other lipid parameters was also analyzed. **Results** The plasma RLP-C concentration in patients with HTG and MHL ([0.43 ± 0.29] mmol/L and [0.30 ± 0.21] mmol/L) was significantly higher than that in the controls ([0.19 ± 0.12] mmol/L, $P < 0.01$, $P < 0.05$). The plasma RLP-C concentration in HTC patients ([0.21 ± 0.13] mmol/L) was not significantly different than that in the controls ([0.19 ± 0.12] mmol/L, $P > 0.05$). The plasma RLP-C concentration was significantly correlated with triglyceride (TG) and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) ($r = 0.78, 0.68, P < 0.01$). **Conclusions** The plasma RLP-C level increases significantly in HTG and MHL patients.

Key words: Remnant lipoprotein cholesterol; Hyperlipidemia; Cholesterol; Triglyceride

脂蛋白残粒(remnant lipoprotein, RLP)是指富含三酰甘油(TG)的脂蛋白[如乳糜微粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)]通过脂蛋白脂酶(LPL)和胆固醇酯转运蛋白(CEPT)等作用后,脂蛋白成分和脂质成分发生改变的脂蛋白^[1]。循环中 RLP 性质或数量的异常都可能与动脉粥样硬化及冠心病的发生和发展有关,RLP 是动脉粥样硬化的重要危险因子^[1]。近几十年来,尽管对各种高脂血症的脂质及脂蛋白代谢已有大量研究,但有关不同高脂血症患者血浆脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)水平变化的研究较少报道。我们对

不同类型高脂血症患者血浆 RLP-C 水平进行了比较分析,旨在探讨不同类型高脂血症患者血浆 RLP-C 水平的差异,为进一步阐明不同类型高脂血症患者发生动脉粥样硬化的机制提供分子水平的依据。

材料和方法

一、对象

1. 高脂血症组 212 例高脂血症患者选自我院健康体检者,临床和心电图检查正常,其中男 145 例,年龄 33 ~ 70 岁;女 67 例,年龄 32 ~ 68 岁。

高胆固醇 (HTC) 组 [胆固醇 (TC) ≥ 5.70 mmol/L, TG < 1.70 mmol/L] 62 例, 其中男 43 例, 女 19 例, 年龄 35 ~ 69 岁。高 TG (HTG) 组 (TG ≥ 1.70 mmol/L, TC < 5.70 mmol/L) 91 例, 其中男 64 例, 女 27 例, 年龄 32 ~ 70 岁。混合型高脂血症 (MHL) 组 (TC ≥ 5.70 mmol/L, TG ≥ 1.70 mmol/L) 59 例, 其中男 38 例, 女 21 例, 年龄 34 ~ 67 岁。

2. 正常对照组 (TG < 1.70 mmol/L, TC < 5.70 mmol/L) 共 61 名, 其中男 39 名, 女 22 名, 年龄 36 ~ 65 岁。

以上所有对象经询问病史, 排除心、肺、肝、肾、内分泌及其他脂代谢相关的疾病。采集空腹 12 h 以上的血液标本, 肝素抗凝, -20°C 保存。

二、方法

RLP-C 免疫分离法试剂盒由日本 Immunoresearch Laboratories 提供, 该方法的测定原理为抗人载脂蛋白 B (apo B₁₀₀) 和抗人载脂蛋白 A-I (apo A-I) 单克隆抗体与标本中 apo B₁₀₀ 和 apo A-I 结合成免疫复合物, 剩余与抗体未结合的部分是 CM 残粒和 VLDL 残粒, 总称为 RLP, 用酶法测定未结合部分 RLP 中 TC 的量即 RLP-C 浓

度^[2]。具体参数参见试剂盒说明书。采用氧化酶法测定 TG、TC; 清除法 (一步法) 测定高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); 透射免疫浊度法测定脂蛋白 (a) [Lp(a)], apo A-I 和 apo B, 试剂由浙江东瓯生物工程公司提供。所有生化项目均在日立 7170S 生化分析仪上完成。极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) = TC - (HDL-C + LDL-C)。

三、统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, 数据间相关性采用相关分析。所有数据用 SPSS 10.0 软件包进行统计学分析。

结 果

一、不同类型高脂血症患者 RLP-C 水平

HTG 血症和 MHL 患者血浆 RLP-C 浓度明显高于对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 而 HTC 血症患者血浆 RLP-C 浓度与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 不同高脂血症患者血脂和 RLP-C 水平

($\bar{x} \pm s$)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	VLDL-C (mmol/L)
HTG 组	4.61 \pm 3.42 **	4.71 \pm 0.90	1.21 \pm 0.31	2.45 \pm 0.67	1.78 \pm 0.79 **
HTC 组	1.34 \pm 0.51 **	6.87 \pm 1.22 ****	1.25 \pm 0.33 #	3.65 \pm 0.91 ****	0.57 \pm 0.22 **
MHL 组	4.85 \pm 3.98 **	6.45 \pm 0.98 ****	1.18 \pm 0.30 *	3.36 \pm 0.87 ****	1.82 \pm 0.81 **
对照组	1.30 \pm 0.40	4.54 \pm 0.55	1.26 \pm 0.34	2.55 \pm 0.70	0.49 \pm 0.19

组别	apo A-I (g/L)	apo B (g/L)	Lp (a) (mg/L)	RLP-C (mmol/L)
HTG 组	1.11 \pm 0.22	0.84 \pm 0.35	89.20 \pm 65.50 *	0.43 \pm 0.29 **
HTC 组	1.14 \pm 0.23	1.08 \pm 0.39 **	189.60 \pm 122.10 **	0.21 \pm 0.13
MHL 组	1.20 \pm 0.25	1.22 \pm 0.41 ****	132.60 \pm 111.20 #	0.30 \pm 0.21 **
对照组	1.19 \pm 0.20	0.80 \pm 0.30	158.20 \pm 101.30	0.19 \pm 0.12

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 HTG 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

二、高脂血症患者血浆 RLP-C 与其他血脂指标的相关性比较

高脂血症患者血浆 RLP-C 水平与 TG、VLDL-

C 呈正相关 (P 均 < 0.01), 与 TC、LDL-C、HDL-C、apo A-I、apo B 和 Lp(a) 相关不显著 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 高脂血症患者血浆 RLP-C 浓度与血脂的相关性分析

参数	TG	TC	VLDL-C	LDL-C	HDL-C	apo A-I	apo B	Lp(a)
<i>r</i> 值	0.78	0.13	0.68	0.20	-0.27	-0.25	0.22	0.18
<i>P</i> 值	< 0.01	0.15	< 0.01	0.11	0.14	0.12	0.12	0.14

讨 论

血浆中 TG 主要分布于富含 TG 的脂蛋白中, 主要包括 CM、VLDL 以及 CM 和 VLDL 的分解代谢产物 RLP。由于富含 TG 的脂蛋白是一组不同来源、不同代谢阶段的脂蛋白颗粒, 由大小和密度不同的脂质与载脂蛋白组成, 其组分的致病性完全不同。CM 和大 VLDL [漂浮率 (S_f) 60 ~ 400] 为非致病性, 而小 VLDL (S_f 20 ~ 60) 和中间密度脂蛋白 (IDL) (S_f 12 ~ 20) 具有较强的致动脉粥样硬化作用。一般认为小 VLDL 和 IDL 部分的脂蛋白为 RLP, RLP 在血浆中迅速分解代谢, 他们的分子大小、脂质和脂蛋白、代谢产物和代谢途径各不相同, 难于用一般方法测定, 限制了临床应用^[1]。日本学者报道了一种基于 RLP 中载脂蛋白成分的免疫特异性分离 RLP 后结合酶法进行测定, 被广泛应用, 已证实 RLP 是冠心病^[2]、2 型糖尿病^[3] 和代谢综合征^[4] 等与动脉粥样硬化相关性疾病的危险因素。

已有研究显示家族性 HTC 血症及 HTG 血症患者血浆 RLP-C 水平较对照组显著升高, 提示脂质代谢异常可能会影响 RLP-C 水平, 不同类型的高脂血症 RLP-C 水平是否存在差别, 临床上尚少见报道。因此本研究就不同类型的高脂血症 RLP-C 水平进行了比较。本研究中, HTG 血症及 MHL 患者血浆 RLP-C 水平较对照组显著增高, 与 TG 及 VLDL-C 具有显著相关性, 与 TC、LDL-C、HDL-C、apo A-I、apo B 和 Lp (a) 相关不显著, 提示高脂血症 TG 水平的测定主要反映致动脉粥样硬化的 RLP (如 CM 和 VLDL 残粒)。与本组研究相似, Marcoux 等^[5] 的研究显示, II b 及 IV 型高脂血症患者 RLP-C 的水平显著高于正常对照组及 II a 型高脂血症患者。血浆 RLP 的积聚是由于产生和清除的不平衡所致, 多种因素影响 RLP 的代谢: (1) HTG 血症及 MHL 患者血浆脂蛋白脂酶活性显著低于正常人和 HTC 血症患者, 导致 TG 分解缓慢, TRL 代谢缓慢, 使血中 RLP 增多^[6]; (2) apo E 是富含 TG 的脂蛋白在肝细胞表面受体的配体, 可通过与肝细胞表面的 apo E 受体结合, 在 RLP 的代谢中起重要的作用, 且由于不同 apo E 异构体与受体结合能力不同, 在 RLP 的代谢中起不同的作用, 如 apo E4 增加肝脏对富含 TG 的脂蛋白及其残粒的摄取, 而 apo E2 与受体结合能力弱, 肝脏摄取处理 CM 及 VLDL 残粒发

生障碍, 血中 RLP 升高^[7]; (3) apo C III 在富含 TG 的脂蛋白的分解代谢中具有重要的调节作用, 是脂蛋白脂肪酶 (LPL) 的天然抑制剂, 阻碍肝脏对 CM 及 VLDL 残粒的摄取, 使血中 RLP 升高^[7]。

RLP 致动脉粥样硬化的机制比较复杂, 目前还不完全清楚, 一般认为: (1) VLDL 和 CM 残粒损伤内皮细胞的结构和功能, 其原因可能是 RLP 抑制一氧化氮合成酶 (eNOS) 的活性而降低细胞内一氧化氮 (NO) 的产生^[8]; (2) 诱导单核细胞粘附到血管内皮^[9]; (3) 上调内皮细胞表达细胞粘附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 和组织因子 (TF), 促进血栓的形成^[10]; (4) 增强血小板的活化^[11]; (5) 刺激血管平滑肌细胞增生^[12]。

因此测定不同类型高脂血症患者血浆 RLP-C, 对详细了解其致病机制, 采取相应的预防和治理措施有重要价值。

参 考 文 献

- [1] Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype [J]. *Circulation*, 2004, 109 (16): 1918-1925.
- [2] Imke C, Rodriguez BL, Grove JS, et al. Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu heart study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (8): 1718-1722.
- [3] Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, et al. Prognostic value of remnant-like lipoprotein particle levels in patients with coronary artery disease and type II diabetes mellitus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (12): 2219-2224.
- [4] Satoh A, Adachi H, Tsuruta M, et al. High plasma level of remnant-like particle cholesterol in the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (10): 2514-2518.
- [5] Marcoux C, Tremblay M, Fredenrich A, et al. Plasma remnant-like particle lipid and apolipoprotein levels in normolipidemic and hyperlipidemic subjects [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 139 (1): 161-171.
- [6] Saidi Y, Sich D, Camproux A, et al. Interrelationships between postprandial lipoprotein B: C III particle changes and high-density lipoprotein subpopulation profiles in mixed hyperlipoproteinemia [J]. *Metabo-*

- lism, 1999,48(1):60-67.
- [7] Luc G, Fievet C, Arveiler D, et al. Apolipoproteins CIII and E in apo B and non-apo B-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction; the ECTIM study. Etude cas temoins sur' infarctus du myocarde [J]. Lipid Res, 1996,37(3):508-517.
- [8] Ohara N, Takeichi S, Naito Y, et al. Remnant-like particles from subjects who died of coronary artery disease suppress NO synthase activity and attenuate endothelium-dependent vasorelaxation [J]. Clin Chem Acta, 2003,338(1-2):151-156.
- [9] Kawakami A, Tanaka A, Nakajima K, et al. Atorvastatin attenuates remnant lipoprotein-induced monocyte adhesion to vascular endothelium under flow conditions [J]. Circ Res, 2002, 91(3):263-271.
- [10] Doi H, Kugiyama K, Oka H, et al. Remnant lipoprotein induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox sensitive mechanism [J]. Circulation, 2000,102(6):670-676.
- [11] Yamazaki M, Uchiyama S, Xiong Y, et al. Effect of remnant-like particle on shear-induced platelet activation and its inhibition by antiplatelet agents [J]. Thromb Res, 2005,115(3):211-218.
- [12] Kawakami A, Tanaka A, Chiba T, et al. Remnant lipoprotein-induced smooth muscle cell proliferation involves epidermal growth factor receptor transactivation [J]. Circulation, 2003, 108(21):2679-2688.
- (收稿日期:2006-10-30)
(本文编辑:龚晓霖)

《检验医学》开设“检验医学新技术和新进展”继续教育的通知

参加者将获继续教育 I 类学分 12.5 分

为满足全国检验医学工作者对继续教育的需求,充实基础理论知识、促进检验医学水平、提高教学和科研质量,节省有关检验医学工作者接受继续教育的费用和时间,在本刊编委专家们的积极支持下,经国家继续教育委员会批准,本刊将举办 2007 年度继续教育项目“检验医学新技术和新进展”[项目代码:0307501100001,由上海市临床检验中心主办],参加者将获继续教育 I 类学分 12.5 分。具体实施方案如下:

1. 学员对象 具有中级或中级以上专业技术职称、正在从事医学检验或其他相关专业技术工作的卫生技术人员均可参加。

2. 继续教育内容 临床检验、血液学检验、免疫学检验、微生物学检验、生物化学检验、分子生物学检验、实验室管理等检验医学领域的新技术、新进展。每期以讲座或试题等形式刊登于本刊杂志上。

3. 学员报名步骤 欲参加此继续教育项目者,请将回执复印(见本刊第 538 页)、填写后寄回(回执请务必填写完整,信封上注明“参加继续教育”)。编辑部以收到学员报名和继续教育报名费的次序作登记注册和编号,并及时将注册编号函告学员。

4. 考试方法 编辑部将每期试卷寄给注册过的学员(试卷复印无效)。学分证书将在 2007 年 12 月 25 日前寄给考试合格的学员。全部试卷的正确答案将刊印在 2007 年第 6 期杂志上,供各位学员核阅。

5. 学分授予方法 参加书面考试合格者参照国家《继续教育学分授予方法》授予继续教育 I 类学分证书。编辑部将依据学员报名登记、注册编号、交费记录和考试成绩寄发学分证书。

6. 收费标准 每位参加者需交费用共计 200 元。

读者如有疑问,请咨询本刊编辑部。

地址:上海市洪山路 528 号《检验医学》编辑部 邮编:200126

汇款地址:上海市浦东新区洪山路 528 号《检验医学》编辑部 邮编:200126

电话:021-68316211 传真:021-68315766

E-mail:shyy@chinajournal.net.cn。