

【文章编号】 0258-5898(2004)08-0676-03

· 临床研究 ·

脂蛋白残粒 RLP-c 检测的临床意义

吴培红¹, 徐晓萍², 刘 伟¹(上海第二医科大学仁济医院 ¹内分泌科; ²检验科, 上海 200127)

【摘 要】 **目的** 探讨脂蛋白残粒 RLP-c 作为新的脂质指标的临床意义。 **方法** 采用免疫分离法测定正常对照组(NC)、冠心病组(CHD)和2型糖尿病组(T2DM)的 RLP-c 水平,并比较 RLP-c 与其他脂质指标的相关性。 **结果** CHD 组和 T2DM 组 RLP-c 水平明显高于 NC 组($P < 0.01$),其水平与甘油三脂(TG)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-c)高度相关($P < 0.01$)。 **结论** RLP-c 可用于对动脉粥样硬化的危险性评估。

【关键词】 残粒样颗粒; 富含 TG 的脂蛋白; 动脉粥样硬化; 免疫分离法

【中图分类号】 R446.6

【文献标识码】 A

Clinical significance of RLP-c examination

WU Pei-hong¹, XU Xiao-ping², LIU Wei¹(¹Department of Endocrinology, ²Department of Clinical Laboratory, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of RLP-c, which is now considered as a new atherogenic factor. **Methods** The serum levels of RLP-c were detected with immunoseparation assay in normal controls (NC), patients of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes (T2DM), and the correlation between RLP-c and other lipid parameters was also examined. **Results** RLP-c concentrations were significantly higher in CHD and T2DM, comparing to NC respectively ($P < 0.01$), and its level was highly correlated with TG and VLDL ($P < 0.01$). **Conclusion** RLP-c could be considered as a new marker to assess the risk of atherosclerosis.

Key words: remnant-like particle; triglyceride-rich lipoprotein; atherosclerosis; immunoseparation assay

高甘油三脂(triglycerides, TG)血症是导致动脉粥样硬化的独立危险因素,在2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)中, TG 升高和高密度脂蛋白(HDL)降低是预测 T2DM 冠心病(coronary heart disease, CHD)最重要的指标,它可使 CHD 死亡率增加 4 倍, CHD 危险事件增加 2 倍。有证据^[1]提示,富含 TG 的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)残粒,即中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-c)与极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-c)残粒对 CHD 危险的评价优于总 TG 指标。冠状动脉造影研究^[2]表明,TRL 能促进心血管疾病的恶化。此外,研究^[3]还发现,在 T2DM 及其慢性并发症患者中,TRL 残粒水平明显升高。Nakajima 等^[4]发现 TRL 残粒组成为乳糜微粒(chylomicron, CM)和较小的 VLDL 残粒,即残粒样微粒(remnant-like particles, RLP)。本实验以 CHD 和 T2DM 患者为研究对象,以

无脂代谢紊乱的正常人作对照,研究 RLP-c 与其他血脂指标的关系及其对疾病的诊断价值。

对象与方法

研究对象 T2DM 组:2001 年 7 月~2002 年 7 月在我院内分泌科病房住院的 41 例 T2DM 患者,其中男 23 例,女 18 例,平均年龄(57.9 ± 10.7)岁,平均 BMI(25.1 ± 3.4) kg/m²,平均病程(5.3 ± 4.7)年,诊断标准和分型均符合 WHO 1999 年标准。CHD 组:选自同期在我院心内科住院的 CHD 患者 29 例,均接受冠状动脉造影确诊有单支或多支病变,其中男 18 例,女 11 例,平均年龄(63.7 ± 8.4)岁。正常对照(NC)组:选自门诊体检人员,经血常规、空腹血糖、血脂、肝肾功能测定,胸片、心电图、上腹部 B 超检查均正常,共 24 例,其中男 14 例,女 10 例,平均

【作者简介】吴培红(1971-),女,上海人,主治医师,硕士。

年龄(47.4 ± 11.2)岁。

标本采集 各组均于空腹 12 h 后抽取前臂肘静脉血样本 2 mL,于 4 h 以内及时分离血清,分装并置于 -70 ℃ 保存待测。

检测方法 RLP-c 免疫分离试剂由 Japan Immunoresearch Laboratories 提供,特异性 85%~115%,批内 CV 2.5%,批间 CV 11.48%;总胆固醇(TC)及 TG 酶法测定试剂由德国 Centronic GmbH 提供;HDL-c 及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)直接测定试剂由日本第一化学株式会社提供;Lp(a)免疫浊度法测定试剂由日本 Nittobo 化学株式会社提供;ApoA-I 及 ApoB-100 免疫浊度法测定试剂由上海玉兰生物化学试剂公司提供;Lipoprotein 琼脂糖电泳分离试剂由法国 Sebia 公司提供。所有血脂指标的测定都在 Hitachi 7150 生化仪上进行。

统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件进行统计学计算。各计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料两均数间比较采用独立样本非参数 Mann-Whitney U 检验,并采用 Pearson 相关法对 RLP-c 与其他血脂指标进行相关性分析。

结 果

RLP-c 水平和其他血脂情况 与 NC 组相比,CHD 组和 T2DM 组的 RLP-c、RLP-c/TG、TG 和 ApoA 水平均明显升高,而 HDL-c 水平均明显下降($P < 0.01$)。两患病组 Lp(a)水平也较 NC 组显著升高($P < 0.05$)。CHD 组 VLDL-c 较 NC 组明显升高($P < 0.01$),而 TC、LDL-c 和 ApoB 变化无统计学意义;T2DM 组 TC 和 LDL-c 水平均明显高于 NC 组($P < 0.05, P < 0.01$)(附表)。

附表 各组 RLP-c 和其他血脂水平 ($\bar{x} \pm s$)
Tab Serum levels of RLP-c and other lipid parameters in different groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	RLP-c (mg/dL)	RLP-c/TG [#]	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	LDL-c (mmol/L)	VLDL-c (mmol/L)	VLDL-c/%	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)	Lp(a) (mg/L)
NC	10.7 ± 5.44	0.14 ± 0.76	4.57 ± 0.36	0.93 ± 0.38	2.02 ± 0.45	2.49 ± 0.37	0.44 ± 0.16	9.74 ± 3.71	0.96 ± 0.25	0.90 ± 0.12	105.34 ± 85.41
CHD	34.81 ± 11.21**	0.21 ± 0.09**	4.16 ± 0.69*	2.17 ± 0.99**	1.40 ± 0.42**	2.25 ± 0.53	0.76 ± 0.51**	20.76 ± 14.25**	1.26 ± 0.04**	0.83 ± 0.24	187.41 ± 180.85*
T2DM	39.00 ± 32.25**	0.30 ± 0.32**	5.11 ± 1.14*	1.75 ± 1.36**	1.44 ± 0.66**	2.90 ± 0.75**	0.57 ± 0.39	11.30 ± 6.73	1.39 ± 0.20**	0.97 ± 0.27	194.93 ± 190.51*

[#]The unit of TG was transformed to mg/dL in the ratio. Compared with NC group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

RLP-c 与其他血脂指标的相关性比较 在 94 例研究对象中,免疫分离法检测的 RLP-c 与 TG、VLDL-c、RLP-c/TG、TC、VLDL-c% 显著相关性($P < 0.01$),而与年龄、性别无相关性($P > 0.05$)。NC 组 RLP-c 仅与 RLP-c/TG 显著正相关($r = 0.591, P = 0.002$);CHD 组 RLP-c 与 TG($r = 0.675$)、VLDL-c($r = 0.500$)、ApoB($r = 0.548$)显著正相关($P < 0.01$);T2DM 组 RLP-c 与 TG($r = 0.657$)、VLDL-c%($r = 0.409$)、TC($r = 0.346$)、RLP-c/TG($r = 0.385$)、ApoA($r = 0.361$)等指标显著正相关性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)

讨 论

CHD 目前仍然是导致人群死亡的主要原因之一,美国国家胆固醇教育计划(NCEP)将年龄、性别、高血压、吸烟、糖尿病、早发 CHD 家族史、LDL-c 升高、HDL-c 降低作为 CHD 的主要危险因素,其他潜在的危险因素还包括 TG、Lp(a)、小而密的 LDL-c 和

TRL 水平的升高。TG 升高同时也是 T2DM 血脂异常的特点之一。但是高 TG 血症无法始终独立而确切地预测 CHD 事件,这是因为 TRL 包含了一大组不同来源、不同代谢阶段的脂蛋白颗粒,它们由大小和密度不同的脂质与载脂蛋白组成,而现有的 TG 测定方法尚无法将 TRL 中致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)成分从非致 AS 成分中分离出来。由于 TRL 残粒在代谢过程中很快被清除而较难检测,所以 Nakajima 等^[4]创建了一种基于脂蛋白残粒表面载脂蛋白组分的免疫分离法,所获得的颗粒即称为残粒样颗粒(RLP)。富含 ApoE 是 RLP 的特征,ApoE 作为配基,通过巨噬细胞、血小板、内皮细胞和其他表达 LDL 受体或残粒受体的细胞摄取 RLP,对胆固醇和 TG 的清除起重要的作用,同时在摄取富含 ApoE 的 RLP 后,上述细胞的功能发生改变并促进 AS。Leary 等^[5]的研究显示,与超速离心法和非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳相比,RLP-c 与总TRL(VLDL + LDL)的相关性较好,其相关系数(下转封三)

(上接第 677 页)

分别为 0.86 和 0.76,所以免疫分离法检测 RLP-c 可以快速简便地用于评价脂蛋白残粒的水平。

本研究显示,CHD 组和 T2DM 组的 RLP-c、RLP-c/TG 与 NC 组相比均明显升高 ($P < 0.01$),表明在 CHD 和 T2DM 患者中脂蛋白残粒水平及残粒与 TG 的比值比正常人群要明显上升。McNamara 等的研究结果^[6]显示,与无冠状动脉病变的患者相比,CHD 患者的 RLP-c 水平明显高于前者。Takeichi 等^[7]对尸检病例研究后得出结论,心源性猝死者的 RLP-c 水平要显著高于非心源性猝死者。Kugiyama 等^[8]的研究也显示,CHD 患者空腹脂蛋白残粒的水平能独立于其他危险因素而预测未来 CHD 事件,提示 TRL 水平与 CHD 有关。Watanabe 等^[9]对 541 例(男 362 例,女 179 例)常规体检者进行口服葡萄糖耐量试验,根据结果将其分为 NGT、IGT 和 T2DM 三组,在对性别、年龄、BMI 校正后发现,IGT 组和 T2DM 组的 RLP-c 和 TG 明显高于 NC 组 ($P < 0.001$),而各组 TC、LDL-c 水平无显著性差异,提示在 IGT 和 T2DM 中高 RLP-c 可能比 LDL-c 水平升高与 AS 的关系更为密切。

本研究在 CHD 组中,RLP-c 水平与 TG、VLDL-c 和 ApoB 相关;在 T2DM 组中,RLP-c 与 TG、VLDL-c% 和 TC、RLP-c/TG 显著相关。我们前期研究检测了 91 例 CHD 患者的 RLP-c 及其他血脂指标,并将 $TG \geq 1.7$ mmol/L 作为高 TG 组, $TG < 1.7$ mmol/L 作为正常 TG 组,发现前组 RLP-c 为 (30.90 ± 12.86) mg/dL,后组为 (21.82 ± 11.90) mg/dL ($P = 0.001$)。表明伴有高 TG 血症的 CHD 患者,其脂蛋白残粒的水平明显高于正常 TG 水平的 CHD 患者;而若以胆固醇水平来分组比较,脂蛋白残粒水平无明显变化,说明 RLP-c 与胆固醇不相关,同时也提示 RLP-c 是代表 CM 和 VLDL 代谢的脂蛋白残粒,是一个独立的血脂指标。与本组的结果相似,Wang 等^[10]的研究同样显示,RLP-c 与血清 TG 高度相关 ($r = 0.87$),与 TC 和 LDL-c 则相关性较低 (r 分别为 0.36 和 0.18)。Marcoux 等^[11]也报道,RLP-c 与 TG 显著相关,且餐后高于空腹。餐后 RLP-c 堆积导致 AS 的假设已不断被证实,由于餐后 TG 增高主要是 CM 及其残粒增加,因此 RLP 在餐后可持续高水平达 8 h。由于餐后 TG 水平的高度变异影响了其对 CHD 危险性的评估,故选择 TRL 及 RLP-c 更为可靠。

越来越多的证据证明,TRL 残粒水平的增高是

CHD 的独立危险因素,但由于其在代谢过程中被快速清除或转变为 LDL-c 而不易被检测,运用免疫分离法测得的 RLP-c 具有 TRL 残粒的特点,在 CHD 和 T2DM 中其水平均明显升高,且该残粒水平的升高与 TG、小而密的 LDL-c 水平升高,HDL-c 水平下降一样,可独立地作为冠状动脉疾病的危险因素。作为新的致 AS 的脂质指标,RLP-c 的临床意义和价值可能和应该越来越受到重视。

【参考文献】

- [1] Hodis HN. Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles and risk of atherosclerosis[J]. *Circulation*, 1999,99: 2 352 - 2 354.
- [2] Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, *et al.* Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels[J]. *Am Heart J*, 2000,139: 305 - 310.
- [3] Song J, Park H, Hong SH, *et al.* Remnant-like particle cholesterol levels in Korean patients with coronary artery disease and non-insulin dependent diabetes mellitus[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000,38: 427 - 432.
- [4] Nakajima K, Saito T, Tamura A, *et al.* Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels[J]. *Clin Chim Acta*, 1993, 223 (1-2): 53 - 71.
- [5] Leary ET, Wang T, Baker DJ, *et al.* Evaluation of an immunoseparation method for quantitative measurement of remnant-like particle-cholesterol in serum and plasma [J]. *Clin Chem*, 1998,44: 2 490 - 2 498.
- [6] McNamara JR, Shah PK, Nelson SM, *et al.* Lipoprotein remnant cholesterol and triglyceride values in coronary cases and Framingham controls[J]. *Circulation*, 1996,94: 1 - 91.
- [7] Takeichi S, Nakajima Y, Osawa M, *et al.* The possible role of remnant-like particles as a risk factor for sudden cardiac death[J]. *Int J Legal Med*, 1997,110: 213 - 219.
- [8] Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, *et al.* Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 1999,99: 2 858 - 2 860.
- [9] Watanabe N, Taniguchi T, Taketoh H, *et al.* Elevated remnant-like lipoprotein particles in impaired glucose tolerance and type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 1999,22(1): 152 - 156.
- [10] Wang T, Nakajima K, Leary ET, *et al.* Ratio of remnant-like particle-cholesterol to serum total triglycerides is an effective alternative to ultracentrifugal and electrophoretic methods in the diagnosis of familial type III hyperlipoproteinemia [J]. *Clin Chem*, 1999,45(11): 1 981 - 1 987.
- [11] Marcoux C, Hopkins PN, Wang T, *et al.* Remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels of hypertriglyceridemic patients in the fed and fasted state [J]. *J Lipid Res*, 2000,41(9): 1 428 - 1 436.

【收稿日期】2004-03-17