

# NIDDM 患者肝素后血浆 LPL 和 HEL 活性变化

钟海新\* 严 棠 陈玉驹

(孙逸仙纪念医院内科内分泌室)

**提 要** 本文研究 91 例非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 患者(合并冠心病者 30 例), 肝素后血浆脂蛋白脂酶(LPL)和肝内皮细胞脂酶 (HEL) 活性变化及其与血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDLch) 水平的相关性, 并对其可能在冠心病 (CHD) 中的作用进行初步探讨。以 71 例性别、年龄、体重指数 (BMI) 相匹配而无 CHD 的非糖尿病人作为对照组。结果表明: 病人 LPL 活性低于对照组, HEL 活性高于对照组 (LPL:  $1.20 \pm 0.65$  VS  $2.20 \pm 0.68 \mu$  MFFA/mL/h,  $P < 0.001$ ; HEL:  $4.46 \pm 1.94$  VS  $2.36 \pm 1.09 \mu$  MFFA/mL/h,  $P < 0.001$ ). LPL 活性与 HDLch 水平呈正相关 ( $r = 0.278$ ,  $P < 0.01$ ), 而 HEL 活性与 HDLch 水平呈负相关 ( $r = -0.521$ ,  $P < 0.001$ ). 此外, 男、女性病人合并有 CHD 组的 HEL 活性明显高于无 CHD 组; 女性病人合并 CHD 组的 LPL 活性显著低于无 CHD 组, 但男性病人合并 CHD 组的 LPL 活性无显著性降低。结合有关文献讨论 LPL 和 HEL 在脂蛋白代谢方面的作用。

**关键词** 脂蛋白脂酶; 肝内皮细胞脂酶; 高密度脂蛋白胆固醇; 非胰岛素依赖型糖尿病

**中图分类号** R 587.102

虽然冠心病 (CHD) 的发病有多因素参与, 但血脂水平异常尤其是高密度脂蛋白胆固醇 (HDLch) 水平降低与动脉粥样硬化密切相关<sup>[1]</sup>。脂蛋白脂酶 (LPL) 及肝内皮细胞脂酶 (HEL) 在高密度脂蛋白 (HDL) 代谢方面起重要作用, LPL 及 HEL 活性变化将影响血循环 HDL 水平的动态平衡<sup>[2]</sup>。本文通过测定非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 患者肝素后血浆 LPL 和 HEL 活性, HDLch 及其亚组分 (HDL<sub>2</sub>ch 及 HDL<sub>3</sub>ch) 水平, 横向研究 LPL 及 HEL 活性变化与 HDLch 水平的关系, 并对其可能在 CHD 中的作用进行初步探讨。

## 对象及方法

**对 象** 94 例 NIDDM 患者均为本院糖尿病专科门诊病人, 符合 WHO 糖尿病诊断及分型标准<sup>[3]</sup>。男性 42 例、女性 52 例, 年龄范

围 47~77 岁, 平均年龄 60.7 岁; 冠心病 (本组病人合并 CHD 30 例) 诊断按 WHO 糖尿病多国家研究方案的诊断标准<sup>[4]</sup>, 采用 1982 年修订的明尼苏达心电图编码<sup>[5]</sup>。71 例无糖尿病和冠心病病人作为对照组 (空腹血糖  $< 5.6$  mmol/L, 餐后 2 h 血糖  $< 7.8$  mmol/L)<sup>[3]</sup>, 男性 33 例, 女性 38 例, 年龄范围 49~72 岁, 平均年龄 60.5 岁; 性别、年龄、体重指数 (BMI) 与糖尿病组相匹配。

**方 法** 血糖 (葡萄糖氧化酶法, 批内、批间 CV  $< 3\%$ , 回收率  $95\% \sim 103\%$ ); 血清高密度脂蛋白胆固醇及其亚组分 (硫酸葡聚糖/氯化镁两步沉淀法<sup>[6]</sup>, 批内、批间 CV 均  $< 3\%$ , 回收率  $96\% \sim 100\%$ ); 肝素后血浆 LPL 和 HEL 活性 (空腹状态下于肘前静脉注射 50 U/kg 肝素钠后 15 min<sup>[7]</sup> 抽血, 立即于 4℃ 低温离心机中分离肝素后血浆, 置于 -20℃ 低温冰箱保存, 吴氏改良法<sup>[8]</sup> 测定活性, 批内 CV  $< 2\%$ ; 批间 CV  $< 4.5\%$ )。采用 Student's *t* 检验、 $\chi^2$  检验及直线相关分析统计资料。

\* 现在广州市暨南大学华侨医院内科。

## 结 果

## NIDDM 患者 HDLch 及其亚组分水平、脂酶活性的比较

糖尿病组 HDLch、HDL<sub>2</sub>ch 显著低于对照

组 ( $P$  均  $<0.001$ ), HDL<sub>3</sub>ch 无明显差别, LPL 活性低于对照组, HEL 活性高于对照组, 均有非常显著性意义 ( $P$  均  $<0.001$ ) 见表 1。

表 1 NIDDM病人和对照组HDLch及脂酶活性比较

	糖尿病组 (n=94)	对照组 (n=71)	t	P
年 龄 (岁)	60.7 ± 6.9	59.9 ± 6.5	0.756	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.85 ± 3.09	22.24 ± 2.92	1.285	NS
HDLch (mmol/L)	1.15 ± 0.25	1.39 ± 0.29	5.701	<0.001
HDL <sub>2</sub> ch (mmol/L)	0.32 ± 0.18	0.53 ± 0.21	6.908	<0.001
HDL <sub>3</sub> ch (mmol/L)	0.83 ± 0.14	0.86 ± 0.16	1.282	NS
LPL活性 (μMFFA/mL/h)	1.20 ± 0.65	2.20 ± 0.68	9.588	<0.001
HEL活性 (μMFFA/mL/h)	4.46 ± 1.94	2.36 ± 1.09	8.194	<0.001

NS =  $P > 0.05$

## NIDDM 患者合并 CHD 时 HDLch 及其亚组分水平、脂酶活性

1. 男、女性病人有、无 CHD 组与对照组比较 男、女性病人 HDLch、HDL<sub>2</sub>ch 及 LPL

活性低于对照组, HEL 活性高于对照组, 尤以合并 CHD 组差别为明显, 有显著或非常显著性意义 ( $P < 0.05$ 、 $< 0.01$ 、 $< 0.001$ ), 但 HDL<sub>3</sub>ch 无明显差别, 见表 2、3。

表 2 男性NIDDM病人有、无冠心病时HDLch及脂酶活性比较

	冠心病组 (n=8)	无冠心病组 (n=34)	对照组 (n=33)
年 龄 (岁)	63.5 ± 5.4	61.1 ± 8.0	59.7 ± 5.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.89 ± 5.07* <sub>&amp;</sub>	22.60 ± 3.07	22.38 ± 3.00
HDLch (mmol/L)	1.11 ± 0.31*	1.20 ± 0.31*	1.40 ± 0.32
HDL <sub>2</sub> ch (mmol/L)	0.32 ± 0.17*	0.36 ± 0.23*	0.49 ± 0.21
HDL <sub>3</sub> ch (mmol/L)	0.79 ± 0.17	0.84 ± 0.14	0.90 ± 0.19
LPL活性 (μMFFA/mL/h)	0.79 ± 0.63***	1.14 ± 0.71***	1.94 ± 0.56
HEL活性 (μMFFA/mL/h)	6.13 ± 2.26* <sub>&amp;</sub>	4.37 ± 2.03***	2.48 ± 1.02

2. 男、女性病人有、无 CHD 组之间比较 男性病人合并 CHD 组仅 HEL 活性高于无 CHD 组, 有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 而 HDLch、HDL<sub>2</sub>ch、HDL<sub>3</sub>ch 及 LPL 活性低于无 CHD 组, 但无显著性。女性病人合并 CHD 组 HDLch、HDL<sub>2</sub>ch 显著低于无 CHD ( $P < 0.05$ ),

HDL<sub>3</sub>ch 无明显差别, LPL 活性低于无 CHD 组, HEL 活性高于无 CHD 组, 差别有显著性意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2、3。

NIDDM 患者 LPL、HEL 活性与 HDLch 及其亚组分水平的相关性

LPL 活性与 HDLch、HDL<sub>2</sub>ch 水平呈正相

表3 女性NIDDM病人有、无冠心病时HDLch及脂酶活性比较

	冠心病组 (n = 22)	无冠心病组 (n = 30)	对照组 (n = 38)
年龄 (岁)	59.9 ± 7.1	60.2 ± 5.6	60.1 ± 7.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.68 ± 2.29	22.44 ± 2.64	22.12 ± 2.88
HDLch (mmol/L)	1.06 ± 0.19 <sup>***&amp;</sup>	1.17 ± 0.20 <sup>**</sup>	1.38 ± 0.26
HDL <sub>2</sub> ch (mmol/L)	0.25 ± 0.12 <sup>***&amp;</sup>	0.33 ± 0.12 <sup>**</sup>	0.57 ± 0.20
HDL <sub>3</sub> ch (mmol/L)	0.81 ± 0.13	0.86 ± 0.13	0.82 ± 0.11
LPL活性 (μMFFA/mL/h)	1.04 ± 0.61 <sup>***&amp;&amp;</sup>	1.49 ± 0.50 <sup>***</sup>	2.25 ± 0.70
HEL活性 (μMFFA/mL/h)	5.01 ± 1.95 <sup>***&amp;&amp;</sup>	3.66 ± 1.39 <sup>***</sup>	2.25 ± 1.15

\* P < 0.05; \*\* P < 0.01; \*\*\* P < 0.001;  
& && &&&

\* 表示糖尿病及有、无冠心病组与对照组之间的比较; & 表示糖尿病及有、无冠心病组之间的比较

关(γ 分别为 0.278、0.382, P 分别 < 0.01, < 0.001), 与 HDL<sub>3</sub>ch 水平无相关; HDL 活性与 HDLch、HDL<sub>2</sub>ch 及 HDL<sub>3</sub>ch 水平呈负相

关(γ 分别为 -0.521、-0.526、-0.295, P 分别 < 0.001、< 0.001、< 0.01), 见表 4。

表4 NIDDM病人LPL、HEL活性与HDLch的关系 (n = 94)

	LPL		HEL	
	r	P	r	P
HDLch (mmol/L)	0.278	<0.01	-0.521	<0.001
HDL <sub>2</sub> ch (mmol/L)	0.382	<0.001	-0.526	<0.001
HDL <sub>3</sub> ch (mmol/L)	0.026	NS	-0.295	<0.01

NS = P > 0.05

**NIDDM 患者 HDLch 及其亚组分水平、脂酶活性与 CHD 易发病的关系**

HDLch、HDL<sub>2</sub>ch 水平降低及 HEL 活性升高与糖尿病 CHD 患病率增高有关 (P < 0.05); HDL<sub>3</sub>ch 水平及 LPL 活性与糖尿病 CHD 患病率无关, 见表 5。

**讨 论**

**NIDDM 病人 LPL 和 HEL 活性变化与 HDLch 及其亚组分水平的关系**

80 年代初, Nikkilä 等<sup>[2]</sup>首先提出 HDL

及其亚组分的代谢循环转化假说: 极低密度脂蛋白和乳糜微粒在 LPL 的作用下, 水解甘油三酯, 其表面成分 (胆固醇酯、磷脂及载脂蛋白等) 向 HDL 主要是 HDL<sub>2</sub>转化, 促进 HDL 的形成; 相反, HEL 通过水解 HDL 主要是 HDL<sub>2</sub>的磷脂, 促进 HDL 的分解代谢; 因此, 在 LPL 和 HEL 相互作用、相互调节下使体内 HDL 水平处于动态平衡中。

基于 LPL 和 HEL 在 HDL 代谢方面起重要作用, 且 NIDDM 病人常有 HDLch 尤其 HDL<sub>2</sub>ch 水平下降<sup>[1,9]</sup>, 故糖尿病人 LPL 和

表5 NIDDM病人HDLch及脂酶活性与冠心病患病率的关系

	*分 组	总例数	CHD		$\chi^2$	P
			n	%		
HDLch (mmol/L)	$\geq 1.15$	39	7	17.95	5.99	<0.05
	<1.15	55	23	41.82		
HDL <sub>2</sub> ch (mmol/L)	$\geq 0.32$	36	7	19.44	4.18	<0.05
	<0.32	58	23	39.66		
HDL <sub>3</sub> ch (mmol/L)	$\geq 0.83$	50	12	24.00	3.08	NS
	<0.83	44	18	40.91		
LPL活性 ( $\mu$ MFFA/mL/h)	$\geq 1.20$	47	12	25.53	1.77	NS
	<1.20	47	18	38.30		
HEL活性 ( $\mu$ MFFA/mL/h)	$\geq 4.46$	43	19	44.19	5.50	<0.05
	<4.46	51	11	21.57		

\* 按总例数 ( $n=94$ ) 的均值分组; NS =  $P>0.05$

HEL 活性变化可能也引起 HDL 代谢变化。本文不但观察到 NIDDM 病人 LPL 活性降低、HEL 活性升高, 与国外文献报道一致<sup>[10]</sup>, 且还表明, LPL 活性与 HDLch 和 HDL<sub>2</sub>ch 水平呈正相关, HEL 活性与 HDLch 和 HDL<sub>2</sub>ch 水平呈负相关, 与 Nikkilä 的假说相吻合。

#### NIDDM 病人 HDLch 及其亚组分水平、LPL 和 HEL 活性与冠心病易发病的关系

目前普遍认为, 参与动脉粥样硬化的发病机制是多因素的, 但血脂水平异常与之密切相关已确信无疑。本文研究结果显示, NIDDM 病人 HDLch 特别是 HDL<sub>2</sub>ch 水平明显降低, HDL<sub>3</sub>ch 水平无改变, 且前者与 CHD 患病率密切相关, 后者则与之无关。此外, 女性病人合并 CHD 者 HDLch 和 HDL<sub>2</sub>ch 水平显著低于无 CHD 者; 男性病人合无 CHD 者 HDLch 和 HDL<sub>2</sub>ch 水平低于无 CHD 者; 差别无显著性(可能与男性病人合并 CHD 者的例数较少有关), 但男、女性病人合并 CHD 者 HDLch 和 HDL<sub>2</sub>ch 水平降低尤为明显; 均肯定糖尿病病人 HDLch 尤其是 HDL<sub>2</sub>ch 水平与糖尿病大血管病变有密切关系, 并提示 NIDDM 病人 HDLch 水平降低可能是易发生动脉粥样硬化的一个重要危险因素。

至于 LPL 和 HEL 活性改变与动脉粥样硬

化的关系, 目前研究得尚少。本组资料显示女性 NIDDM 病人合并 CHD 者, LPL 活性低于无 CHD 者, 而 HEL 活性高于无 CHD 者, 差别有显著性意义; 男性病人合并 CHD 者仅 HEL 活性高于无 CHD 者, 差别有显著性, 而 LPL 活性低于无 CHD 者, 但差别无显著性(这也可能是由于例数较少所致)。当 HEL 活性  $\geq 4.40 \mu$ MFFA/mL/h 时, CHD 患病率明显增加, 提示 NIDDM 病人脂酶活性改变尤其是 HEL 活性可能与糖尿病大血管病变有关。

由于这方面的研究资料尚不多, 糖尿病病人 LPL 和 HEL 活性变化与糖尿病大血管病变是否相关或者是互相伴随的间接关系, 有待进一步的研究探讨。

#### 参 考 文 献

1. Uusitupa M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985;23:653
2. Nikkilä EA, et al. Role of lipoprotein lipase and hepatic endothelial lipase in the metabolism of high density lipoproteins: A novel concept on cholesterol transport in HDL cycle. In: Carlson LA, et al. eds. *Metabolic risk factors in ischaemic*

- mic cardiovascular disease. New York: Raven press 1982; 205
3. World Health Organization: WHO expert committee on diabetes mellitus. Second report. Technical Report Series 1980; 646:8
  4. World Health Organization: WHO expert committee on diabetes mellitus. Second report. Technical Report Series 646.1980; 38,78
  5. 徐勋志翻译. 明尼苏达号码介绍. 医学情报资料(国际医学学术交流) 1983;20:24
  6. 李丹宇, 等. 血清高密度脂蛋白亚组分的分离及其胆固醇含量的测定. 上海第一医学院学报 1984;11:241
  7. Krauss RM, et al. Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. J Clin Invest 1974;54:1107
  8. 吴满平, 等. 胰岛素对大鼠肝内皮细胞脂酶的影响. 生物化学与生物物理学报 1984; 16:691
  9. 王中权, 等. 糖尿病人血清高密度脂蛋白胆固醇及其亚组分水平和临床意义. 中华内科杂志 1985;24:200
  10. Pfeifer MA, et al. The response of plasma triglyceride, cholesterol and lipoprotein lipase to treatment in noninsulin dependent diabetes subjects without familial hypertriglyceridemia. Diabetes 1983;32: 525
- (1992-07-04 收稿 1993-04-30 修回)

## THE CHANGES OF POSTHEPARIN PLASMA LIPOPROTEIN LIPASE AND HEPATIC ENDOTHELIAL LIPASE ACTIVITIES IN PATIENTS WITH NIDDM

Zhong Haixin    Yan Tang    Chen Yuju

(Department of Endocrinology, Sun Yat-sen Memorial Hospital)

This is a crosssectional study on changes of postheparin plasma lipoprotein lipase (LPL) and hepatic endothelial lipase (HEL) activities, its correlation with serum high density lipoprotein cholesterol (HDLch) levels, and possible relationship with CHD in a group of 94 NIDDM patients in whom 30 were found to be complicated with CHD. 71 cases apparently healthy nondiabetic subjects matched for sex and age and BMI and without CHD were taken for control. It was found that plasma LPL activity was much lower and HEL activity higher in the diabetic group than in the non-diabetic control (LPL:  $1.20 \pm 0.65$  vs  $2.20 \pm 0.68 \mu\text{MFFA/ml/h}$ ,  $P < 0.001$ ); HEL:  $4.46 \pm 1.94$  vs  $2.36 \pm 1.09 \mu\text{MFFA/ml/h}$ ,  $P < 0.001$ ). Plasma LPL activity showed a positive correlation with serum levels of HDLch ( $r = 0.278$ ,  $P < 0.01$ ), whereas plasma HEL activity was negatively correlated with serum levels of HDLch ( $r = -0.521$ ,  $P < 0.001$ ). Furthermore, the increase of plasma HEL activity was more pronounced in both male and female diabetics complicated with CHD than in those patients without. The decrease of plasma LPL activity was more marked in female diabetics complicated with CHD than in those without, while in male patients the decrease of plasma LPL activity was less significant. Together with a review of relevant literature, the role of LPL and HEL in the metabolism of lipoproteins was discussed.

**Key words** Lipoprotein lipase; hepatic endothelial lipase; high density lipoprotein cholesterol; Non-insulin dependent diabetes mellitus