

肥胖患者载脂蛋白 M 水平及其与炎症因子的关系研究

李 铁¹ 杨 柳^{2△}

(1 湖南长沙市中心医院心血管内科 湖南 长沙 410000; 2 中南大学湘雅医院 湖南 长沙 410000)

摘要 目的: 观察肥胖患者载脂蛋白 M 水平并探讨其与炎症因子的关系。方法: 58 例体重正常者和 36 例肥胖患者常规测量体重、身高, 计算体重指数, 抽取空腹静脉血检测血脂、血浆载脂蛋白 M (apoM)、白细胞介素 -6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。结果: 肥胖患者血浆 apoM、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低 ($P < 0.05$), IL-6、TNF- α 、CRP 水平升高 ($P < 0.05$), 肥胖患者血浆 apoM 与 HDL-C 正相关, 血浆 apoM 与 IL-6、TNF- α 、CRP 水平负相关。结论: 肥胖患者血浆 apoM 显著降低, apoM 水平与 CRP、TNF- α 、IL-6 水平密切相关, apoM 可能受到这些炎症因子的调控。

关键词: 肥胖; 载脂蛋白 M; 炎症因子

中图分类号: R589.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273 (2011) 21-4072-03

Apolipoprotein M Levels and its Relationship with Inflammatory Factors in Obesity

LI Tie¹, YANG Liu^{2△}

(1 Department of Cardiology, the Changsha Central Hospital, Changsha, 410000;

2 Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the level of apoM in obesity and explore the relationship between apoM and inflammatory factor.

Methods: Obese patients (n=36) and healthy volunteers (n=58) were included, and their weight and height were measured. The Plasma apoM, fasting plasma lipids, Interleukin -6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured. **Results:** Obesity had lower plasma apoM, lower HDL-C ($P < 0.05$). Conversely, IL-6, TNF- α , CRP increased markedly in obesity group ($P < 0.05$). In obesity, apoM was positively related to HDL-C level and negatively related to IL-6, TNF- α and CRP. **Conclusions:** Obese patients had lower apoM plasma. ApoM levels was closely related to CRP, TNF- α and IL-6 levels in obese patients. apoM may be regulated by these inflammatory factors.

Key Words: Obesity; Apolipoprotein M; Inflammatory factors

Chinese Library Classification (CLC): R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)21-4072-03

前言

现今随着肥胖发生率上升, 与肥胖有关的健康问题已成为世界范围的重要课题。肥胖患者常伴有高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平降低, 目前对于肥胖发生低 HDL-C 血症的机制尚不明确。载脂蛋白 M (apoM) 是新近发现的一种主要与 HDL-C 相关的载脂蛋白, 对 HDL-C 的代谢起着重要作用。本研究旨在通过观察肥胖状态下载脂蛋白 M 的改变以探讨肥胖发生低 HDL-C 血症的机制, 并探讨 apoM 与肥胖状态下炎症因子的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2009 年 4 月 -2010 年 1 月湘雅医院和长沙市中心医院健康体检 102 人, 排除有关疾病, 实际入选 94 人。按 WHO 的标准, 以体重指数 (BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ 为正常, BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖患者。分为体重正常者 58 人, 肥胖者 36 人。测量体重、身高、计

算 BMI。

1.2 研究方法

标本采集及测定: 所有入选者清晨抽取空腹静脉血, 分离血浆, 取上清液 -20℃ 冰箱冷冻保存, 用以测定血浆 ApoM 浓度。另外抽取肘静脉血采用酶法检测血清甘油三酯 (TG) 和总胆固醇 (TC)、化学遮蔽法直接检测高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、用免疫透射比浊法测定超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 由检验科专人质控检验。采用 ELISA 法检测人血清 apoM、TNF- α 、IL-6 水平, 操作严格按照 ELISA 试剂盒说明进行。

1.3 统计学处理

实验所得数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表, 采用 SPSS15.0 软件进行统计分析, 两组均数的比较采用两样本 t 检验, 采用 one-way ANOVA 分析来进行多组间比较, 相关性分析采用线性相关分析 (Pearson), $P < 0.05$ 为具有统计学显著意义。

2 结果

2.1 临床资料

如表 -1 所示, 肥胖组和健康组的年龄和性别均无显著差异, 肥胖组体重指数、血压、TG、hs-CRP、IL-6、TNF- α 均显著高

作者简介: 李铁, E-mail: nanhua222@yaoo.com.cn, 电话: 13975838513

△通讯作者: 杨柳 中南大学湘雅医院

(收稿日期: 2011-02-13 接受日期: 2011-03-22)

于对照组, 肥胖组 HDL-C、ApoM 均显著低于对照组。两组间 TC、LDL-C、血糖无显著差异。

表 1 研究对象临床资料
Table 1 The clinical information

	对照组	肥胖组
年龄(岁)	44.22± 8.71	44.81± 5.63
性别(男 / 女)	45/13	27/9
体重指数(kg / m ²)	21.92± 2.05	26.7± 3.32*
收缩压(mmHg)	115.67± 17.21	129.81± 12.95*
舒张压(mmHg)	77.53± 9.88	87.24± 11.83*
血糖 (mmol/L)	5.17± 0.42	5.57± 1.07
TC (mmol/L)	4.62± 0.73	4.68± 0.82
TG (mmol/L)	1.47± 0.53	1.92± 0.74*
HDL-C (mmol/L)	1.35± 0.23	1.02± 0.25*
LDL-C (mmol/L)	2.61± 0.63	2.79± 0.71
hs-CRP(mg/L)	1.70± 0.36	3.95± 1.04*
IL-6(pg/ml)	340.71± 87.30	470.20± 110.23*
TNF-α (ng/ml)	3.48± 0.19	4.97± 1.32*
ApoM	12.38± 2.03	9.87± 1.54*

* 与对照组比较, P <0.05
* P <0.05 vs Control

2.2 ApoM 与血脂的关系HDL-C 呈显著正相关, 对照组 ApoM 与 TC、LDL、TG 无显著
如表 -2 所示, 肥胖患者 ApoM 与 HDL-C 显著正相关, 肥 相关;
胖患者 ApoM 与 TC、LDL-C、TG 无显著相关; 对照组 ApoM 与

表 2 ApoM 与血脂的关系
Table 2 The relationship between ApoM and the level of lipids in plasma

	对照组	肥胖组
HDL-C	0.54*	0.57*
TC	0.01	0.03
LDL	0.02	0.03
TG	0.06	0.04

注: * 与对照组比较, P <0.05
Note: * P <0.05 vs Control

2.3 ApoM 与 hs-CRP、IL-6、TNF-α 的关系TNF-α 呈显著负相关; 对照组 ApoM 与 hs-CRP、IL-6、TNF-α
如表 -3 及图 1-3 所示, 肥胖患者 ApoM 与 hs-CRP、IL-6、 无显著相关。

表 3 ApoM 与 hs-CRP、IL-6、TNF-α 的相关系数
Table 3 The Correlation coefficient between ApoM and hs-CRP, IL-6, TNF-α

	对照组	肥胖组
hs-CRP	-0.04	-0.65*
IL-6	-0.07	-0.63*
TNF-α	-0.03	-0.59*

注: * 表示有统计学意义
* Note: represent significant Statistics value

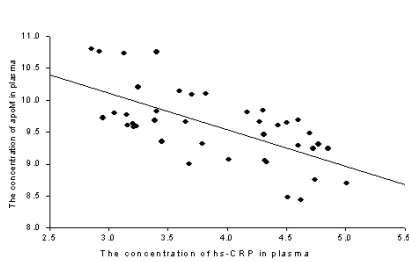


图1 肥胖患者血清 ApoM 与 hs-CRP 的相关性分析

Figure 1 The Correlation Analysis between Hs-CRP and ApoM in plasma of obesity Patients

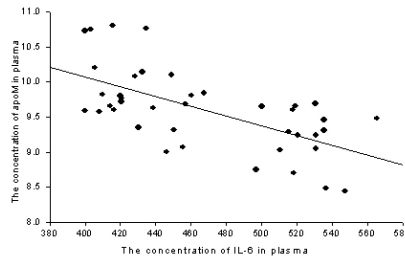


图2 肥胖患者血清 ApoM 与 IL-6 的相关性分析

Figure 2 The Correlation Analysis between IL-6 and ApoM in plasma of obesity Patients

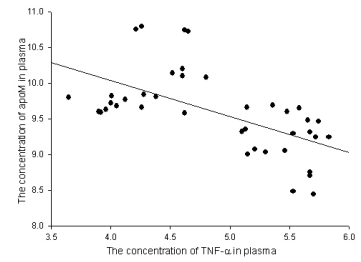


图3 肥胖患者血清中 ApoM 与 TNF-α 的相关性分析

Figure 3 The Correlation Analysis between TNF-α and ApoM in plasma of obesity patients

3 讨论

肥胖易导致脂质代谢紊乱,高密度脂蛋白胆固醇水平降低是肥胖患者常见的血脂异常。本研究中,肥胖患者 HDL-C 水平明显下降。目前对于肥胖发生 HDL-C 水平降低的原因尚不明确。大量研究已证实肥胖是慢性炎症性疾病,而炎症可导致 HDL-C 水平下降及 HDL 结构和功能的显著异常^[2]。apoM 是一种新近发现的主要与 HDL 相关的载脂蛋白,研究表明 apoM 基因过度表达的小鼠血浆 HDL-C 水平明显升高,apoM 基因表达沉默可导致血浆 HDL-C 水平下降约 25%,甚至导致前 β-HDL 完全消失。前 β-HDL 是成熟 HDL 的初始阶段,由此可见,载脂蛋白 M 对 HDL 的代谢起重要作用^[3]。本实验结果显示肥胖患者血浆 apoM、HDL-C 水平明显下降,血浆 apoM 水平与 HDL-C 呈正相关,这提示在肥胖患者中作为 HDL 重要载脂蛋白的 apoM 代谢也出现异常^[4-9]。apoM 水平降低也可能参与了肥胖患者 HDL-C 下降的发生。但鉴于 HDL 代谢的复杂性,apoM 到底能在多大程度上影响肥胖患者 HDL-C 水平有待深入研究。

近年来的研究表明,肥胖及其相关疾病的重要发病机制是慢性非特异性炎症过程。脂肪组织已不仅是传统意义上的储能器官,更是一个活跃的内分泌器官^[10-13],能够分泌多种炎症因子如 TNF-α、IL-6。过量的 TNF-α 和 IL-6 可促进肝脏 CRP 合成增加,这些炎症因子参与维持机体众多生理功能,包括调节胰岛素作用、糖脂代谢和能量平衡,调节血管活性、血压、免疫、炎症反应及凝血机制等。大量的研究表明,肥胖患者血液的炎症因子 CRP、TNF-α、IL-6 水平显著升高,而研究显示载脂蛋白 M 基因定位于 6 号染色体的 MHC-III 区,该区的许多基因均与体内免疫炎症反应相关,且载脂蛋白 M 基因与肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 和肿瘤坏死因子 β (TNF-β) 这两种炎症因子的基因序列非常接近。在脂多糖、酵母多糖或松节油刺激产生全身性炎症状态下,apoM 的表达显著下降^[14]。因此可推测,载脂蛋白 M 很可能参与体内免疫炎症反应的调控。在本研究中,肥胖患者 CRP、TNF-α、IL-6 水平显著升高,apoM 水平与 CRP、TNF-α、IL-6 均呈显著负相关,支持肥胖状态下 apoM 水平与炎症密切相关。apoM 水平可能受到炎症因子的调控,apoM 水平的下降可能是炎症因子抑制 apoM 的表达所致。

综上所述,肥胖患者血浆 apoM 显著降低,HDL-C 显著下降,二者呈负相关^[15-16]。apoM 水平降低可能是肥胖患者 HDL-C 下降的潜在机制之一。apoM 水平与 CRP、TNF-α、IL-6 水平密切相关,apoM 可能受到这些炎症因子的调控。

参考文献(References)

[1] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detec-

tion of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet,1992;340(8828):1111-1115

- [2] Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host[J]. J Lipid Res, 2004;45:1169-1196
- [3] Wolfrum C, Poy MN, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for pre-beta-HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis[J]. Nat Med, 2005, 11(4):418-422
- [4] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as all endocrine organ [J]. J Clin. Endocrinol Metab, 2004 Jun, 89(6): 2548-2556
- [5] Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL[J]. Circ Res, 2004;95:764-772
- [6] Brewer HB Jr. High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease [J]. Arterioscler Thromb Vase Biol, 2004, 24(30):387-391
- [7] Brewer HB Jr, Remaley AT, Neufeld EB, et al. Regulation of plasma high-density lipoprotein levels by the ABCA1 transporter and the emerging role of high-density lipoprotein in the treatment of cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vase Biol, 2004;4:1755-1760
- [8] Rader DJ. High-density lipoproteins as an emerging therapeutic target for atherosclerosis[J]. JAMA, 2003, 290: 2322-2324
- [9] Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host[J]. J Lipid Res, 2004;45:1169-1196
- [10] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines. Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue[J]. Br J Nutr, 2004, 92:347-355
- [11] Fhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation[J]. Am J Physiol Endocrinol. Metab, 2001, 280: 827-E847
- [12] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as all endocrine organ [J]. J Clin. Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2548-2556
- [13] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue[J]. Br J Nutr, 2004, 92:347-355
- [14] Kenneth R. Feingold, Judy K. Shigenaga, Lisa G. Chui, et al. Infection and inflammation decrease apolipoprotein M expression [J]. Atherosclerosis, 2008, 199: 19-26
- [15] Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Inflammation and microalbuminuria in non-diabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study[J]. Kidney Int, 2000;58:1703-1710
- [16] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? [J]. Arterioscler Thromb Vase Biol, 1999;19:972-978