

## 女性2型糖尿病患者绝经前后血清 CETP 活性的差异及其影响因素

朱晓慧, 郭雯, 付真真, 高贝贝, 陈晓丽, 符金香, 周红文\*

(南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨女性2型糖尿病患者绝经前后血清胆固醇酯转运蛋白(CETP)活性的差异及其与代谢因素的相关关系。方法:收集2011年9月~2012年6月在南京医科大学第一附属医院内分泌科住院的113名女性2型糖尿病患者空腹血样本,整理这些患者的临床病例资料。用荧光酶法检测血样本CETP活性,并检测其他重要生化指标。结果:女性2型糖尿病人群中血清CETP活性与年龄、体质指数(BMI)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈负相关,而与收缩压(SP)、舒张压(BP)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、空腹胰岛素、HOMA胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肌酐(Cr)、尿素(Urea)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、直接胆红素(TBIL)没有明显相关关系。绝经前女性2型糖尿病患者血清CETP活性 $(3.55 \pm 0.24) \mu\text{g/ml}$ 低于绝经后女性 $(3.99 \pm 0.28) \mu\text{g/ml}$ ,且差别具有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论:女性2型糖尿病患者绝经后的CETP活性高于绝经前,且CETP活性与年龄、HDL-C密切相关。

**[关键词]** 胆固醇酯转运蛋白;高密度脂蛋白胆固醇;绝经

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)04-482-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140416

## Comparison of serum CETP activity between premenopausal and postmenopausal women with type 2 diabetes and its influencing factors

Zhu Xiaohui, Guo Wen, Fu Zhenzhen, Gao Beibei, Chen Xiaoli, Fu Jinxiang, Zhou Hongwen\*

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:**To investigate the difference of serum CETP activity between premenopausal and postmenopausal women with type 2 diabetes and its relevant metabolic factors. **Methods:**Fasting blood samples were collected from 113 subjects hospitalized in Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from September 2011 to June 2012. All these subjects were female patients with type 2 diabetes before and after menopause. CETP activity and some biochemical markers of the subjects were measured. **Results:**Serum CETP activity of patients with type 2 diabetes was positively correlated with age, BMI, TG, FBG, HbA1c, and was negatively correlated with HDL-C. There was no obvious correlation between serum CETP activity and SP, BP, TC, LDL-C, Lp(a), fasting insulin levels, HOMA-IR, Cr, Urea, UA, ALT, AST, ALP and TBIL. Serum CETP activity of premenopausal women  $[(3.55 \pm 0.24) \mu\text{g/ml}]$  was lower than that of postmenopausal women  $[(3.99 \pm 0.28) \mu\text{g/ml}]$ , and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:**CETP activity of premenopausal women is lower than that of postmenopausal women, and CETP activity is closely related with age and HDL-C levels.

**[Key words]** cholesteryl ester transfer protein; high-density lipoprotein cholesterol; menopause

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(04):482-485, 503]

2型糖尿病患者是发生动脉粥样硬化(AS)的高危人群,这与2型糖尿病患者易合并脂代谢紊乱相

关。2型糖尿病患者典型的脂代谢紊乱表现为甘油三酯(TG)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、小而密的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低。大量的临床和流行病学资料表明,血浆HDL-C水平和冠心病的发病风险呈独立的负相关,而胆固醇酯转运蛋白(cholesterol es-

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81170747);江苏省六大人才高峰(2008-18D)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhongwenzhou@163.com

ter transfer protein, CETP) 在人类胆固醇逆转运和 HDL 的代谢中发挥了重要的作用。

CETP 在血循环中主要介导胆固醇酯 (CE) 和 TG 在 HDL 和含 apoB 的脂蛋白 (LDL、VLDL) 间的交换; CETP 还能促进肝脏选择性摄取 HDL-C, 从而导致 HDL 降低。已有报道绝经后女性血清 CETP 活性高于绝经前女性, 并认为是绝经后女性易罹患动脉粥样硬化的原因之一<sup>[1]</sup>。那么这一现象在 2 型糖尿病的女性患者中是否也存在呢? 为此, 本研究主要研究 2 型糖尿病患者绝经前女性和绝经后女性血清 CETP 活性的差异, 探讨女性 2 型糖尿病患者心血管疾病的易患因素。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究选取 2011 年 9 月至 2012 年 6 月南京医科大学第一附属医院内分泌科住院患者, 2 型糖尿病的诊断参照 1999 年 WHO 制订标准, 绝经前女性 51 名, 绝经后女性 62 名, 经体检和实验室常规检查排除甲亢、库欣综合征、肝病、肾病等与脂代谢紊乱相关的疾病, 排除子宫内膜异位症、子宫肌瘤、卵巢肿瘤等与激素水平紊乱相关的疾病, 排除调脂药和类固醇激素服用史。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本的收集与保存

所有研究对象均空腹 12 h 以上, 抽取静脉血 3 ml, 4℃离心 (3 000 r/min, 15 min), 分离血清并分装保存于 -80℃。

#### 1.2.2 体格检查和生化检测

按国际标准测定身高、体重、血压等。用全自动生化分析仪测定常规生化指标。

#### 1.2.3 血清 CETP 活性的测定

使用荧光酶法测定 CETP 活性。CETP 活性测定的受体 LDL/VLDL 由超速离心分离血浆制备而成。供体是含有荧光胆固醇酯类似物 NBD-CE、磷脂、胆固醇的混合液。将 3 μl 供体, 10 μl 受体, 3 μl 血浆, 84 μl 缓冲液 (10 mmol/L Tris, 0.15 mol/L NaCl, 2 mmol/L EDTA, pH=7.4) 混合均匀后加入 96 孔板, 37℃孵育 1 h。用荧光酶标仪检测 CETP 活性 (发射波长 460 nm, 激发波长为 530 nm)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件进行分析, 结果以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, CETP 活性与其他变量的相关分析采用 Pearson 相关分析, CETP 活性与其他变量

的关系采用多元逐步回归分析, 组间比较采用 *t* 检验。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 女性 2 型糖尿病患者绝经前和绝经后一般资料和血清 CETP 活性的比较

绝经前女性的血清 CETP 活性 [(3.55 ± 0.24) μg/ml]、TG [(1.11 ± 0.45) mmol/L] 低于绝经后的女性 [CETP 活性 (3.99 ± 0.28) μg/ml、TG (2.12 ± 1.21) mmol/L], 且差别有统计学意义 (P < 0.01)。绝经前其他指标如肌酐 (Cr)、尿素 (Urea)、尿酸 (UA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、直接胆红素 (TBIL) 等肝肾功能在和绝经后女性相比没有显著性差异 (表 1)。

### 2.2 女性 2 型糖尿病患者血清 CETP 活性与年龄的关系

从图 1 可见, 血清 CETP 活性与年龄呈正相关关系。

### 2.3 女性 2 型糖尿病患者血清 CETP 活性与其他变量的关系

统计学分析显示, 女性 2 型糖尿病人群中血清 CETP 活性与 BMI、TG、FBG、HbA1c 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关, 而与 SP、BP、TC、LDL-C、Lp(a)、空腹胰岛素、HOMA-IR、Cr、Urea、UA、ALT、AST、ALP、TBIL 没有明显相关关系。在绝经前女性中, CETP 活性与 BMI、FBG、HbA1c 呈正相关, 与 Cr 呈负相关; 在绝经后女性中, CETP 活性与 BMI、TG、HbA1c 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关, 而其他变量无明显相关关系 (表 2)。

### 2.4 多元逐步回归分析

以 CETP 为自变量, 做多元逐步回归分析显示年龄、HDL-C 进入回归方程 (表 3)。所以该回归模型提示 CETP 活性与年龄、HDL-C 的关系比较密切。

## 3 讨论

CETP 的主要作用是促进一分子的胆固醇酯从 HDL 转运到含 apoB 的脂蛋白 (LDL、VLDL) 中, 同时一分子的 TG 从 LDL、VLDL 转移到 HDL 中, 从而降低 HDL 水平<sup>[1]</sup>。Kappelle 等<sup>[2]</sup>大部分研究表明, 高水平的血清 CETP 活性与冠心病的发病率密切相关, 当 CETP 活性增加时, 则有更多的 CE 从 HDL 转运至含 apoB 的脂蛋白中, 导致肝脏 LDL 受体下调, apoB 脂蛋白在肝脏的清除减少。血循环中 apoB 脂蛋白增加, 加之 HDL 浓度进一步降低, 促进了 AS 的发

表1 女性2型糖尿病患者一般资料和血清 CETP 活性

Table 1 General information of women with type 2 diabetes and the activity of serum CETP

项目	全组(n=113)	绝经前女性(n=51)	绝经后女性(n=62)
年龄(岁)	52 ± 14	41 ± 5	68 ± 8**
CETP(μg/ml)	3.73 ± 0.34	3.55 ± 0.24	003.99 ± 0.20**
BMI	23.43 ± 4.21	22.64 ± 4.45	24.51 ± 3.69
SP(mmHg)	134 ± 20	126 ± 19	145 ± 17**
DP(mmHg)	78 ± 10	77 ± 11	79 ± 10
TC(mmol/L)	4.77 ± 1.38	4.78 ± 1.38	4.77 ± 1.41
TG(mmol/L)	1.54 ± 0.99	1.11 ± 0.45	2.12 ± 1.21**
HDL-C(mmol/L)	1.32 ± 0.39	1.42 ± 0.41	1.18 ± 0.34*
LDL-C(mmol/L)	2.82 ± 0.98	2.73 ± 0.93	2.95 ± 1.05
Lp(a)(mmol/L)	247 ± 279	276 ± 263	204 ± 224
FBG(mmol/L)	8.42 ± 2.61	8.82 ± 3.04	7.85 ± 1.76
空腹胰岛素(pmol/L)	7.85 ± 6.20	7.57 ± 6.81	8.23 ± 5.36
HOM-IR	2.85 ± 2.31	2.78 ± 2.44	2.95 ± 2.15
HbA1c(%)	9.7 ± 2.6	9.9 ± 2.5	9.4 ± 2.7
Cr(μmol/L)	55.52 ± 12.19	53.20 ± 11.83	58.40 ± 12.30
Urea(mmol/L)	5.52 ± 2.13	5.41 ± 2.57	5.65 ± 1.50
UA(mmol/L)	255.28 ± 78.00	243.78 ± 68.25	262.30 ± 74.69
ALT(U/L)	17.81 ± 9.13	17.37 ± 11.73	18.25 ± 5.68
AST(U/L)	23.03 ± 16.49	26.00 ± 21.61	19.58 ± 6.60
ALP(U/L)	95.81 ± 18.58	82.77 ± 26.94	95.81 ± 18.58
TBIL(μmol/L)	13.89 ± 7.72	12.39 ± 5.92	13.89 ± 7.72

与绝经前女性比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

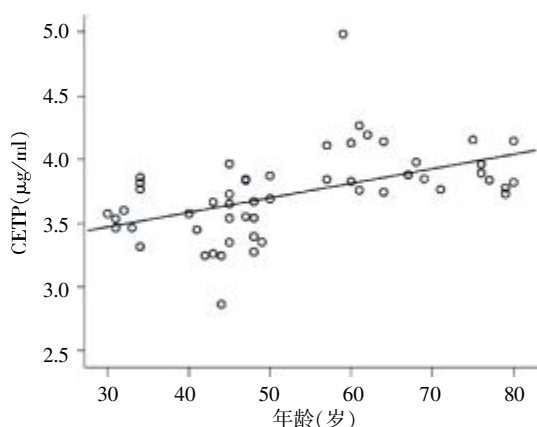


图1 女性2型糖尿病患者血清 CETP 活性与年龄的关系

Figure 1 Relationship between serum CETP activity and age in female patients with type 2 diabetes

生。但也有少量的研究表明<sup>[3]</sup>, CETP 活性低的人群有着较高的冠心病发病率。造成上述这一差异的原因可能在于 CETP 活性的检测方法不同,也可能与其他因素相关,如高甘油三酯血症、他汀类药物治疗等。

进入更年期后,女性的冠心病发病率较绝经前明显增加,与同年龄男性相当。其中一部分原因可能在于其血浆中的脂质和脂蛋白水平发生了有害变化,尤其是 HDL-C 水平降低。Smaoui 报道<sup>[4]</sup>,绝经后

女性的血清 TG 含量增高、血清 CETP 活性高于绝经前女性,因此推测 CETP 活性改变导致的 HDL-C 水平降低可能是女性绝经后冠心病发生率增高的原因之一。Lewis-Barned 等<sup>[5]</sup>研究发现绝经前后女性血清 CETP 的变化与 Smaoui 报道的基本一致,但绝经后女性雌激素替代治疗后 CETP 的活性没有发生变化,可能与激素替代的时间和剂量有关。此外,也有研究表明,CETP 含量与年龄、雌激素(E2)呈正相关,而与 TG、卵泡雌激素(FSH)呈负相关,且绝经后女性 CETP 含量低于绝经前女性 CETP<sup>[6]</sup>。在该研究中只检测了 CETP 含量,未检测其活性。流行病学研究表明,2 型糖尿病和肥胖患者的血浆 CETP 活性和浓度明显高于正常对照组<sup>[7-8]</sup>,血脂谱表现为 TG 增高,HDL-C 降低,小而密的 LDL-C 增多,且血清 CETP 水平与 HbA1c、FBG 呈显著正相关,与 HDL-C 呈明显负相关<sup>[9]</sup>。

目前的流行病学资料都只是针对 2 型糖尿病人群,或者是正常健康女性绝经前后的 CETP 水平进行研究。至于女性 2 型糖尿病患者绝经后的 CETP 水平有何变化鲜有报道。本研究表明女性 2 型糖尿病患者绝经后的 CETP 活性(而非 CETP 含量)也高于绝经后,与正常女性绝经前后的变化趋势一致。至

表 2 全组、绝经前、绝经后女性 CETP 活性与其他变量的相关分析

Table 2 Correlation analysis of CETP activity and other variables in the whole group, the group of premenopausal women and the group of postmenopausal women

项目	全组		绝经前女性		绝经后女性	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
BMI	0.215	0.041	0.088	0.030	0.281	0.019
SP	0.328	0.260	-0.126	0.870	-0.190	0.460
DP	0.093	0.620	-0.050	0.816	0.110	0.602
TC	0.025	0.733	0.014	0.650	0.011	0.698
TG	0.156	0.040	0.133	0.590	0.181	0.037
HDL-C	-0.362	0.037	-0.065	0.818	-0.318	0.312
LDL-C	0.096	0.593	0.096	0.634	0.087	0.702
Lp(a)	-0.053	0.931	0.200	0.068	-0.220	0.337
FBG	0.033	0.022	0.305	0.026	0.019	0.120
空腹胰岛素	0.147	0.685	0.245	0.748	-0.149	0.606
HOMA-IR	0.012	0.950	0.043	0.677	-0.216	0.830
HbA1c	0.216	0.022	0.083	0.029	0.161	0.035
Cr	-0.056	0.870	-0.646	0.007	0.008	0.855
Urea	-0.006	0.854	-0.021	0.974	-0.056	0.268
UA	0.117	0.500	-0.032	0.751	-0.701	0.175
ALT	0.119	0.423	0.027	0.061	0.014	0.477
AST	-0.081	0.579	0.521	0.302	0.332	0.627
ALP	0.182	0.220	0.213	0.197	0.731	0.846
TBIL	0.096	0.458	0.008	0.230	-0.065	0.593

表 3 多元逐步回归分析

Table 3 Multiple stepwise regression analysis

项目	B	P 值
年龄	0.508	<0.01
HDL-C	-0.287	0.029

于造成绝经前和绝经后女性血清 CETP 活性的差异是否与雌激素相关,有待进一步研究。

由于时间的限制和样本收集难度的限制,本研究仅仅针对女性 2 型糖尿病患者的 CETP 活性进行绝经前后的比较。本研究将进一步收集健康女性的资料并检测 CETP 活性作为正常对照,观察正常女性和 2 型糖尿病女性患者绝经前后的 CETP 活性,分析 2 型糖尿病对 CETP 活性及其他相关因素所产生的影响有何不同于非糖尿病患者特点,从而从 CETP 角度来阐明并探讨 2 型糖尿病作为动脉粥样硬化高危因素的机制。

大量的临床和流行病学资料表明,血浆 HDL-C 水平和冠心病发病危险呈独立的负相关,升高血浆 HDL-C 水平将有望成为治疗冠心病的靶点。目前 CETP 抑制剂备受关注,早期研发的 CETP 抑制剂如 torcetrapib<sup>[10]</sup>,因其能够激活肾素-血管紧张素系统,从而引发高血压、电解质紊乱、血浆醛固酮、皮质醇增加等不良反应而不能用于临床。然而这些不良反

应与药物的分子结构有关,而与 CETP 抑制剂的分子机制无关。近年来研发的 evacetrapib<sup>[11]</sup>、anacetrapib<sup>[12]</sup>在升高 HDL-C 的同时降低 LDL-C,并不引起血压的升高和血浆醛固酮的增加。随着人们对 CETP 研究的不断深入,有望研发出一批能够治疗冠心病的 CETP 抑制剂。

[参考文献]

- [1] Liu H, Wu G, Zhou B, et al. Structure and function of cholesteryl ester transfer protein in the tree shrew [J]. *Lipids*, 2011, 46(7): 607-616
- [2] Kappelle PJ, Perton F, Hillege HL, et al. High plasma cholesteryl ester transfer but not CETP mass predicts incident cardiovascular disease; a nested case-control study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 249-252
- [3] Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, et al. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community [J]. *Circulation*, 2009, 120(24): 2414-2420
- [4] Smaoui M, Hammami S, Attia N, et al. Modulation of plasma cholesteryl ester transfer protein activity by unsaturated fatty acids in Tunisian type 2 diabetic women [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, 16(1): 44-53
- [5] Lewis-Barned NJ, Sutherland WH, Walker RJ, et al. Plas-

- sively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors [J]. *Prenat Diagn*, 2012,32(13):1225-1232
- [11] Chen EZ,Chiu RW,Sun H,et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing [J]. *PLoS One*,2011,6 (7): e21791
- [12] Jensen TJ,Dzakula Z,Deciu C,et al. Detection of microdeletion 22q11.2 in a fetus by next-generation sequencing of maternal plasma [J]. *Clin Chem*,2012,58 (7):1148-1151
- [13] Yu SC,Jiang P,Choy KW,et al. Noninvasive prenatal molecular karyotyping from maternal plasma [J]. *PLoS One*,2013,8(4):e60968
- [14] Papageorgiou EA,Patsalis PC. Maternal plasma sequencing:a powerful tool towards fetal whole genome recovery [J]. *BMC Med*,2013,11(1):56
- [15] Chiu RW,Akolekar R,Zheng YW,et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing:large scale validity study [J]. *BMJ*,2011,342(3):c7401
- [16] Palomaki GE,Deciu C,Kloza EM,et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome:an international collaborative study[J]. *Genet Med*,2012,14(3):296-305
- [17] Canick JA,Kloza EM,Lambert-Messerlian GM,et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations [J]. *Prenat Diagn*,2012,32(8):730-734
- [18] Bianchi DW,Platt LD,Goldberg JD,et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing[J]. *Obstet Gynecol*,2012,119(5):890-901
- [收稿日期] 2013-10-09

(上接第 485 页)

- ma cholesterol esterification and transfer,the menopause, and hormone replacement therapy in women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,1999,84(10):3534-3538
- [6] Zhang C,Zhuang Y,Qiang H,et al. Relationship between endogenous estrogen concentrations and serum cholesteryl ester transfer protein concentrations in Chinese women [J]. *Clin Chim Acta*,2001,314(1-2):77-83
- [7] Li ZQ,Hailemariam TK. Inhibition of sphingomyelin synthase (SMS) affects intracellular sphingomyelin accumulation and plasma membrane lipid organization [J]. *Biochim Biophys Acta*,2007,(1771):1186-1194
- [8] Hojjati M,Li ZQ,Zhou HW,et al. Effect of myriocin on plasma sphingolipid metabolism and atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *J Biol Chem*,2005,280(11): 10284-10289
- [9] Li ZQ,Basterr MJ,Hailemariam TK,et al. The effect of dietary sphingolipids on plasma sphingomyelin metabolism and atherosclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005,1735(2):130-134
- [10] Funder JW. Aldosterone,hypertension and heart failure: insights from clinical trials [J]. *Hypertens Res*,2010,33 (9):872-875
- [11] Ghosh RK,Ghosh SM. Current status of CETP inhibitors in the treatment of hyperlipidemia:an update [J]. *Curr Clin Pharmacol*,2012,7(2):102-110
- [12] Hooper AJ,Burnett JR. Anacetrapib,a cholesteryl ester transfer protein inhibitor[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012,21(1):103-109
- [收稿日期] 2013-11-13