

高密度脂蛋白与 2 型糖尿病发生的研究进展

李卫萍 李虹伟

摘 要 高密度脂蛋白(HDL)是一种脂质和蛋白含量大致均等的异质性脂蛋白,可分为多种亚类。以质谱分析为核心技术的蛋白组学证实其由脂质代谢蛋白、酶、急性反应蛋白、补体调节蛋白、结合蛋白和免疫球蛋白等构成。HDL 的抗动脉粥样硬化的保护作用已经成为共识。最近研究发现 HDL 具有增强胰腺 β 细胞功能、提高骨骼肌对葡萄糖的摄取及改善胰岛素抵抗的作用,从而减低血糖水平,延缓糖尿病发展。临床研究也提示低 HDL-C 和载脂蛋白 A-I (apoA-I 水平)是预测新发 2 型糖尿病的独立危险因素。本文对近年来关于 HDL 与 2 型糖尿病发生相关性的研究进展进行综述。

关键词 高密度脂蛋白 2 型糖尿病

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.002

随着社会经济高速发展、生活方式的改变和老龄化进程的加速,全球范围内 2 型糖尿病的发生率日益增高,已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后,第 3 位威胁人类健康的慢性非传染性疾病,是当前主要的公共卫生问题。2010 年中国国家疾病预防控制中心等机构调查了中国 18 岁以上人群糖尿病的发生率为 9.7%,如果以 $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ 作为糖尿病诊断标准,则患病率为 11.6%。在我国糖尿病人群中,2 型糖尿病占 90% 以上,而 1 型糖尿病仅约占 5%。2 型糖尿病常伴有血脂代谢异常,其重要特征表现为血清高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平和载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I)水平降低,小而密的低密度脂蛋白胆固醇(small dense low density lipoprotein, sdLDL)颗粒比例、甘油三酯(triglyceride, TG)及游离脂肪酸水平升高,非酯化的胆固醇、磷脂、甘油三酯向 HDL 转运增加^[1]。这些血脂成分异常被认为是糖尿病继发动脉粥样硬化,导致冠心病、脑卒中、糖尿病肾病等血管并发症的重要因素,其中 HDL 是心血管保护因子已经得到公认。但是关于 2 型糖尿病发生与其伴随的血脂代谢异常究竟孰因孰果,目前并无定论。

一、HDL 的结构与功能

HDL 是肝脏及小肠黏膜细胞合成的一种脂质和

蛋白含量大致均等的异质性脂蛋白,根据不同形状、大小和密度可分为不同的亚类,这些亚类所含的脂质、载脂蛋白、脂质转运蛋白、酶的数量与质量不同,因此具有不同的功能及临床意义。HDL 主要的分类方法包括:(1)根据颗粒表面电荷的差异,利用电泳-免疫印迹技术将其分为较大的球状 α -HDL(包括 HDL_{2a}、HDL_{2b}、HDL_{3a}、HDL_{3b} 和 HDL_{3c})和较小的盘状 pre β -HDL(pre β_1 -HDL、pre β_2 -HDL 和 pre β_3 -HDL)两大亚类。(2)根据 HDL 密度的不同,利用密度梯度超速离心法可以将 HDL 分为 HDL₁、HDL₂ 和 HDL₃。正常人血浆中以 HDL₂ 和 HDL₃ 为主,分别占 1/3 和 2/3。HDL₁ 仅在摄取高胆固醇膳食后出现。(3)根据 HDL 颗粒大小,利用核磁共振光谱法可将 HDL 分为小颗粒、中等颗粒和大颗粒^[2]。

血中 HDL-C 水平代表 HDL 中的胆固醇含量。曾经心血管医生一直将升高 HDL-C 作为心血管疾病治疗的策略之一。但是随着 BIP、ILLUMINATE Trail、AIM-HIGH、Dal-Outcomes 等多项试验结果的揭晓,升高 HDL-C 水平,并未像预期一样显著降低心血管事件的发生,引起了人们更多关于 HDL 结构和功能的思考^[3,4]。最近随着蛋白组学的进展,研究者利用质谱技术对 HDL 的组成进行高分辨率、高敏感度、高通量的分析,对 HDL 的结构有了更深入的认识。HDL 被证实由脂质代谢蛋白(如 apoA-I、apoA-II、apoA-IV、apoC、apoD、apoE、apoL 和 apoM 等)、酶(对氧磷酶-1、人磷脂转运蛋白等)、急性反应蛋白(血清淀粉样蛋白 A、 α_2 -HS-糖蛋白、a1 酸性糖蛋白)、补体调节蛋白、结合蛋白(白蛋白、甲状腺素运载蛋白等)和免疫球蛋白等构成。其中 apoA

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300161);北京市卫生系统高层次卫生技术人才基金资助项目(2013-3-060)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心

通讯作者:李虹伟,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:lhwl9656@sina.com

- I 是 HDL 的主要蛋白质和 B 族 I 型清道夫受体 (thescavenger receptor class B type I, SR - B I) 的配体, 可通过增强 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP - binding cassette transporter A1, ABCA1) 和卵磷脂胆固醇酯基转移酶 (lecithin - cholesterol acyltransferase, LCAT) 的活性, 介导胆固醇逆转运, 抑制免疫反应。越来越多的证据表明 HDL 的结构决定其功能特性。Marsche 等^[5]总结了冠心病、急性冠脉综合征、慢性肾病、风湿性关节炎患者中 HDL 蛋白质构成的差异, 提示 HDL 结构改变参与临床疾病的发生, 而糖尿病人群 HDL 的蛋白组学特点尚未见报道。

目前已证实 HDL 具有促进胆固醇外流, 抑制 LDL 氧化修饰, 抑制血管炎症及血栓形成, 促进内皮修复及血管生成, 增强内皮功能, 扩张血管, 抗细胞凋亡等多种功能^[6,7]。糖尿病患者常常伴有 HDL 亚类和功能的异常, 后者被认为在糖尿病继发动脉粥样硬化性疾病中发挥着重要作用^[8,9]。

二、HDL - C 水平与新发 2 型糖尿病的临床研究

既往的研究证实低 HDL - C 水平是预测糖尿病患者心血管事件的独立危险因素, 而近年国外开展的一些研究表明低 HDL - C 水平可预测新发 2 型糖尿病的风险。Abbasi 等^[10]入选了 6820 例来自于 PRE-VEND 前瞻性研究人群的受试者, 基线时无糖尿病 (年龄 28 ~ 75 岁), 平均随访时间 7.7 年, 使用多因素 Logistic 回归分析 HDL 相关变量与新发 2 型糖尿病的关系。结果显示在调整年龄、性别、家族史、BMI、高血压、饮酒和吸烟因素后, HDL - C、apoA - I、HDL - C/apoA I、HDL - C/apoA - II 每增加 1 - SD, 新发糖尿病的 OR (odd ratios) 为 0.55、0.81、0.02 和 0.03, 而 apoA - II 与新发糖尿病无关。在进一步校正基线血糖和 TG 后, HDL - C、HDL - C/apoA I、HDL - C/apoA - II 差异仍有统计学意义, OR 值为 0.74、0.14 和 0.12。该研究提示高 HDL - C、HDL - C/apoA I、HDL - C/apoA II 是强有力的独立预测 2 型糖尿病低发生风险的因子。Hwang 等^[11]在韩国入选了 27988 例空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 人群, 平均年龄 40.7 岁 (21 ~ 91 岁), 平均随访时间 2.81 年。结果发现高 HDL - C/apoA - I 比值可预测 IFG 人群糖尿病发生风险低, 而且独立于年龄、性别、BMI、目前吸烟、收缩压、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血清胰岛素、糖尿病家族史和血清 TG。Okin 等^[12]在 LIFE 研究入选 7485 例高血压无糖尿病人群中研究了高血压人群发生糖尿病与 HDL - C 相关性, 平均

随访时间 4.7 年。多因素 COX 分析显示, 在调整随机化治疗、年龄、性别、种族、既往降压治疗、基线尿酸、心肌酐和葡萄糖, 治疗期间的非 HDL - C、左心室肥厚、血压、体重指数 (body mass index, BMI)、氢氯噻嗪及他汀使用等众多因素后, 治疗期间的 HDL - C < 1.22mmol/L 可预测新发糖尿病风险增加 9 倍 (HR = 8.7)。而基线 HDL - C < 1.22mmol/L 时, 这种预测价值减低 (HR = 3.9)。研究结果表明与基线 HDL - C 水平相比, 治疗期间的 HDL - C 低水平能更有力预测糖尿病新发风险。

由于糖尿病发病机制和血脂代谢异常本身存在显著种族差异问题, 因此不同人群的研究结果并非完全一致。Hwang 等^[13]在韩国入选了 84394 例糖耐量正常的受试者, 平均年龄 38.4 (20 ~ 89) 岁, 平均随访时间 3.3 年。多因素 COX 回归模型分析显示, apoB 和非 HDL - C 胆固醇都可以独立于其他危险因素 (空腹血糖、HbA1c、TG、HDL - C), 预测 2 型糖尿病发生。研究结果与 IFG 人群显著不同。Ley 等^[14]在针对 606 例土著人群 10 年随访的研究发现, 在校正了性别、年龄、高血压、吸烟史、腰围和 logCRP 后, 非 HDL - C 比 LDL - C 更好预测 2 型糖尿病发生。Onat 等^[15]对土耳其 2619 例 ≥ 28 岁人群 (既往无糖尿病和冠心病) 进行了 7.25 年以上的随访, 结果显示在校正性别、年龄、腰围、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 和 HDL - C 以后, 基线空腹血糖在 6.1 ~ 6.97mmol/L 的人群糖尿病发生风险增加 4 倍。HDL - C 与 IFG、糖尿病受损 (impaired glucose tolerance, IGT) 和糖尿病的发展并不相关, 而 CRP 可独立预测糖尿病的发展。目前尚缺乏 HDL - C 及其相关指标能否独立预测中国人群新发 2 型糖尿病风险的证据, 因此有必要在中国开展多中心、大样本的前瞻性研究结果予以证实。

三、低 HDL 促新发 2 型糖尿病的机制研究

糖尿病是由遗传因素 (胰岛素抵抗、胰岛素缺陷、肥胖和宫内发育迟缓) 和环境因素 (环境因素包括后天获得性的肥胖、久坐的生活方式、吸烟、外源性的毒素) 长期相互作用, 共同导致胰岛 β 细胞分泌胰岛素不足和 (或) 有胰岛素抵抗所引起的一种慢性、全身性、代谢性疾病群。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病机制中的关键环节。目前有证据提示 HDL 可以通过抑制胰岛 β 细胞的凋亡、增强胰腺 β 细胞功能和提高骨骼肌对葡萄糖的摄取, 直接参与 2 型糖尿病的病理发展。

1. 抑制胰岛 β 细胞的凋亡, 增强胰腺 β 细胞功能: 体外实验表明 apoA - I 和 HDL 可以抑制氧化应激诱导的胰岛 β 细胞凋亡^[16,17]。HDL 的功能缺陷可导致胰腺 β 细胞对氧化应激的敏感度增加、凋亡、胰岛炎症和胆固醇蓄积^[18]。胰腺 β 细胞内胆固醇含量增加会减少胰岛素的分泌, 同时脂质蓄积和炎症反应都可促进 2 型糖尿病的发展, 提示具有促胆固醇外流、抗氧化和抗炎功能的 HDL 很可能有助于提高胰岛素的敏感度和维持血糖代谢的平衡。基础实验研究也证实 HDL 可以增强胰腺 β 细胞的功能。氧化 LDL 诱发胰岛素分泌受损, 而游离 apoA - I、重组 HDL 颗粒、天然 HDL(富含 apoA - I), 都可以通过增加胆固醇从胰腺 β 细胞中外流, 促进胰岛素分泌。Fryirs 等^[19]研究表明 apoA - I 和 apoA - II 在基础和高血糖的情况下可通过 SR - B1、ABCA1 和 ABCG1 途径, 显著促进无性系 Min6 小鼠胰岛 β 细胞胰岛素的合成和分泌。

在临床研究中, Dullaart 等^[20]发现在血糖控制良好的 2 型糖尿病患者中, HDL 的抗氧化功能和促进胆固醇从成纤维细胞外流的能力可独立决定 β 细胞功能, 更好的 HDL 功能有助于维持 β 细胞功能。一项对中国 2 型糖尿病患者随访 6 年的队列研究结果显示, 基线 logTG/HDL - C 可预测胰岛 β 细胞功能不全的迅速进展^[21]。Siebel 等^[22]观察到健康志愿者接受 CTEP 抑制剂治疗 14 天后, 血浆 HDL - C、apoA I 和餐后胰岛素水平上升, 同时体外实验显示 CTEP 抑制剂促进体外培养的 MIN6N8 β 细胞经葡萄糖刺激后的胰岛素分泌以及胆固醇外流增加。ILLUMINATE 试验中 6661 例糖尿病接受 CTEP 抑制剂 torcetrapib 治疗 12 个月后, 血清 HDL - C 水平升高, 同时伴有血糖水平下降, 血糖控制情况更好^[23]。

2. 通过激活 AMPK 途径提高胰岛素敏感度和骨骼肌对葡萄糖的摄取: apoA - I 可结合 C2C12 肌细胞表面 ABCA1 受体, 诱导细胞内 Ca^{2+} 动员及激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 (calcium/calmodulin - dependent protein kinase kinase, CaMKK), 促进 AMPK 及乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化, 抑制脂肪分解, 促进骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取。apoA - I 和 apoA - II 缺失的小鼠血糖难以控制, apoA - I 及其模拟肽 D - 4F 可以通过激活棕色脂肪细胞的 AMPK 磷酸化, 增加解偶联蛋白 1 (uncoupling protein, UCP1) 的 mRNA 水平, 使 apoA - I 缺失小鼠的胰岛素敏感度增加^[24]。Peterson 等^[25]研究发现, apoA - I 的另一种

模拟肽 L - 4F 可通过降低肥胖小鼠皮下和内脏脂肪组织的大麻素受体 1 (cannabinoid receptor, CB1) 表达, 增加内皮细胞的磷酸化 AMPK 和磷酸化蛋白激酶水平, 升高血红素氧化酶 1, 从而改善胰岛素抵抗。在 2 型糖尿病患者中进行的临床研究显示, 升高 HDL 水平及注射包含重组 HDLs 的 apoA - I 可以通过脂肪组织中的 AMPK 活性和增加血浆胰岛素水平, 抑制空腹诱导的脂解和氧化, 降低血糖^[26]。

综上所述, HDL 结构或功能的异常与 2 型糖尿病的发生存在着潜在联系, 血清中低水平的 HDL - C 或 apoA - I 有望成为 2 型糖尿病的独立预测因子。这将有助于在传统糖尿病风险预测指标 (年龄、种族、BMI、腰围、高血压史、糖尿病家族史和运动情况等) 的基础上, 结合 HDL - C 或 apoA - I 水平, 建立更有效的糖尿病风险评估模型, 从而早期识别糖尿病高危人群, 使个体综合认识健康风险, 及早通过健康教育和生活方式改变控制危险因素, 降低糖尿病的发生。此外, 对于 HDL - C 水平降低、HDL 结构及功能异常究竟是继发于 2 型糖尿病的改变, 还是引起糖尿病发生的机制, 仍是有待于深入研究的问题, 研究结果将为 2 型糖尿病的防治提供新靶点和新思路, 具有重要的社会效益、科学研究及临床应用价值。

参考文献

- 1 Silva VM, Vinagre CG, Dallan LA, *et al.* Plasma lipids, lipoprotein metabolism and HDL lipid transfers are equally altered in metabolic syndrome and in type 2 diabetes[J]. *Lipids*, 2014, 49(7): 677 - 684
- 2 Rosenson RS, Davidson MH, Le NA, *et al.* Underappreciated opportunities for high - density lipoprotein particles in risk stratification and potential targets of therapy[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, 29(1): 41 - 50
- 3 Williams KJ. What does HDL do? A new mechanism to slow atherogenesis - But a new problem in type 2 diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225, (1): 36 - 38
- 4 Morgantini C, Meriwether D, Baldi S, *et al.* HDL lipid composition is profoundly altered in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic vascular disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 594 - 599
- 5 Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, *et al.* Inflammation alters HDL composition and function: implications for HDL raising therapies [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 137(3): 341 - 351
- 6 Superko HR, Pendyala L, Williams PT, *et al.* High - density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(6): 496 - 523
- 7 Gordon SM, Hofmann S, Askew DS, *et al.* High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(1): 9 - 15

(下转第 11 页)

- 15 Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium – dependent vasodilatation in experimental diabetes[J]. J Clin Invest, 1991, 87(2): 432 – 438
- 16 Xu B, Chibber R, Ruggiero D, *et al.* Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products[J]. FASEB J, 2003, 17(10): 1289 – 1291
- 17 Basta G, Lazzarini G, Massaro M, *et al.* Advanced glycation end products activate endothelium through signal – transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses[J]. Circulation, 2002, 105(7): 816 – 822
- 18 Zhao LM, Su XL, Wang Y, *et al.* KCa3.1 channels mediate the increase of cell migration and proliferation by advanced glycation end-

products in cultured rat vascular smooth muscle cells[J]. Lab Invest, 2013, 93(2): 159 – 167

- 19 Wang Y, Zhang ZY, Chen XQ, *et al.* Advanced glycation end products promote human aortic smooth muscle cell calcification in vitro via activating NF – kappaB and down – regulating IGF1R expression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(4): 480 – 486
- 20 Kamata K, Ozawa Y, Kobayashi T, *et al.* Effect of N – epsilon – (carboxymethyl) lysine on coronary vasoconstriction in isolated perfused hearts from control and streptozotocin – induced diabetic rats [J]. J Smooth Muscle Res, 2009, 45(2 – 3): 125 – 137

(收稿日期:2014 – 10 – 01)

(修回日期:2014 – 10 – 28)

(上接第 7 页)

- 8 Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, *et al.* Markers of Systemic Inflammation and Apo – AI Containing HDL Subpopulations in Women with and without Diabetes[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014:607924
- 9 Pacilli A, De Cosmo S, Trischitta V. Role of relationship between HbA1c, fibrinogen and HDL – cholesterol on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1):247 – 248
- 10 Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, *et al.* Role of HDL cholesterol and estimates of HDL particle composition in future development of type 2 diabetes in the general population: The PREVEND Study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8):E1352 – 1359
- 11 Hwang YC, Ahn HY, Park SW, *et al.* Association of HDL – C and apolipoprotein A – I with the risk of type 2 diabetes in subjects with impaired fasting glucose[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(1):137 – 142
- 12 Okin PM, Hille DA, Wiik BP, *et al.* In – treatment HDL cholesterol levels and development of new diabetes mellitus in hypertensive patients: the LIFE Study[J]. Diabet Med, 2013, 30(10):1189 – 1197
- 13 Hwang YC, Ahn HY, Park SW, Park CY. Apolipoprotein B and non – HDL cholesterol are more powerful predictors for incident type 2 diabetes than fasting glucose or glycated hemoglobin in subjects with normal glucose tolerance: a 3.3 – year retrospective longitudinal study [J]. Acta Diabetol, 2014, 51(6):941 – 946
- 14 Ley SH, Harris SB, Connelly PW, *et al.* Association of apolipoprotein B with incident type 2 diabetes in an aboriginal Canadian population [J]. Clin Chem, 2010, 56(4):666 – 670
- 15 Onat A, Can G, Çiçek G, *et al.* Fasting, non – fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre – diabetes, diabetes, and coronary disease in non – diabetic adults[J]. Acta Diabetol, 2013, 50(4):519 – 528
- 16 Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, *et al.* The emerging role of HDL in glucose metabolism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(4):237 – 245
- 17 von Eckardstein A, Sibling RA. Possible contributions of lipoproteins

and cholesterol to the pathogenesis of diabetes mellitus type 2 [J]. Curr Opin Lipidol, 2011, 22(1):26 – 32

- 18 Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, *et al.* HDL and LDL cholesterol significantly influence – cell function in type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Opin Lipidol, 2010, 21(3):178 – 185
- 19 Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, *et al.* Effects of high – density lipoproteins on pancreatic cell insulin secretion [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(8):1642 – 1648
- 20 Dullaart RP, Annema W, de Boer JF, *et al.* Pancreatic β – cell function relates positively to HDL functionality in well – controlled type 2 diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(2):567 – 573
- 21 Zhou M, Li Z, Min R, *et al.* Log (TG)/HDL – C ratio as a predictor of decreased islet beta cell function in patients with type 2 diabetes: 6 – year cohort study[J]. J Diabetes, 2015, 7(5):689 – 698
- 22 Siebel AL, Natoli AK, Yap FY, *et al.* Effects of high – density lipoprotein elevation with cholesteryl ester transfer protein inhibition on insulin secretion[J]. Circ Res, 2013, 113(2):167 – 175
- 23 Barter PJ, Rye KA, Tardif JC, *et al.* Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial[J]. Circulation, 2011, 124(5):555 – 562
- 24 Ruan X, Li Z, Zhang Y, *et al.* Apolipoprotein A – I possesses an anti – obesity effect associated with increase of energy expenditure and up – regulation of UCP1 in brown fat[J]. J Cell Mol Med, 2011, 15(4): 763 – 772
- 25 Peterson SJ, Kim DH, Li M, *et al.* The L – 4F mimetic peptide prevents insulin resistance through increased levels of HO – 1, pAMPK, and pAKT in obese mice[J]. J Lipid Res, 2009, 50(7):1293 – 1304
- 26 Drew BG, Carey AL, Natoli AK, *et al.* Reconstituted high – density lipoprotein infusion modulates fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Lipid Res, 2011, 52(3):572 – 581

(收稿日期:2015 – 05 – 05)

(修回日期:2015 – 05 – 25)