

- beta in human cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9): 2079-2093.
- [10] Kjellman C, Olofsson SP, Hansson O, et al. Expression of TGF-beta isoforms, TGF-beta receptors and SMAD molecules at different states of human glioma[J]. Int J Cancer, 2000, 89(3): 251-258.
- [11] Samuels V, Barrett JM, Bockman S, et al. Immunocytochemical study of transforming growth factor expression in benign and malignant glioma[J]. Am J Pathol, 1989, 134(4): 894-902.
- [12] 陈谦学, 邵步云. 转化生长因子  $\beta_1$  及其信号转导分子 Smad4、Smad7 在人脑胶质瘤中的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(1): 90-92.
- [13] 黄红光, 刘伟国. 脑胶质瘤 TGF- $\beta_2$  蛋白表达与增殖活性和预后的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2002, 8(2): 84-86.
- [14] Naumann U, Maass P, Gleske AK, et al. Glioma gene therapy with soluble transforming growth factor-beta receptor II and III [J]. Int J Oncol, 2008, 33(4): 759-765.
- [15] 蔡望青, 陈由芝. 转化生长因子  $\beta$  及其 II 受体在胶质瘤中的表达[J]. 癌症, 1999, 18(5): 554-556.
- [16] 张志梅, 左国庆, 陈伟庆. 转化生长因子- $\beta$  与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 重庆医学, 2007, 36(1-2): 173-175.
- [17] Bruna A, Darken RS, Rojo F, et al. High TGFbeta-Smad activity confers poor prognosis in glioma patients and promotes cell proliferation depending on the methylation of the PDGF-B gene[J]. Cancer Cell, 2007, 11(2): 147-160.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)

## · 综 述 ·

# 正常体质量代谢性肥胖的研究进展

范 晶<sup>1</sup>综述, 周 波<sup>2</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院: 1. 急诊科; 2. 内分泌科 400016)

**关键词:** 肥胖; 代谢综合征 X; 人体质量指数

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.029

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2011)24-2459-04

肥胖系遗传和环境因素交互作用, 以体内脂肪聚集增多为显著临床特征的异质综合征。近年来, 越来越多的研究表明不同肥胖亚型可能在病因、代谢、病理生理机制和预后等方面存在差异。有趣的是, 其中有一个特殊亚组, 以体质量指数(body mass index, BMI) 计算是非肥胖患者, 但却有多重心血管代谢危险因素聚集, 被称之为正常体质量代谢性肥胖(metabolically obese; normal weight, MONW), 进一步研究证实该人群患 2 型糖尿病、冠心病的风险显著增高<sup>[1]</sup>。因此, 及时有效地从正常体质量人群中识别出 MONW 患者对心血管代谢病的预防可能具有重要意义。本组就 MONW 领域近年来的研究进展作一简要综述。

## 1 MONW 的特征及诊断标准

自 1981 年 Ruderman 等提出了 MONW 这一概念以来, 其诊断标准一直存有歧义。最初认为 MONW 特征包括: 高胰岛素血症及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高三酰甘油(triglyceride, TG)血症、原发性高血压、内脏性肥胖但 BMI(即 BMI=体质量/身高<sup>2</sup>) < 25 kg/m<sup>2</sup>, 有易发展成心血管疾病、2 型糖尿病的危险。近年来, 各个学者在研究中以相应种族正常 BMI 分界值或稍高值为基础, 根据伴有 IR 或者内脏性肥胖亦或合并代谢综合征(metabolic syndrome, MS)而制订相应的诊断标准<sup>[2-14]</sup>。

## 2 MONW 的发病率

正是由于 MONW 纳入标准不同, 各家报道的发病率亦不相同, 但已有多个研究提示 MONW 发病与性别、种族、BMI 值及年龄关系密切。St-Onge 等发现 MONW 的发病率非西班牙籍白人较西班牙人及黑人高, 西班牙女性为 30.6%, 非西班牙籍黑人男性为 17.5%。同时 BMI 25.0~26.9 kg/m<sup>2</sup> 者 MS

的发病率 9.6%~22.5%, 较 BMI 18.5~20.9 kg/m<sup>2</sup> 者 0.9%~3.0% 显著增高, 且当 BMI 从 18.5 kg/m<sup>2</sup> 上升到 26.9 kg/m<sup>2</sup>, MS 的发病率女性(1%到 23%) 上升趋势较男性(2%~18%) 为高<sup>[11]</sup>。另一项在白种人中进行的研究显示, 在 11 年的观察期内受试人群中 MONW 的发病率为 2.6%, 而在体质量正常者(BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) 中, 7% 合并 MS, 7.7% 合并稳态模型胰岛素抵抗指数(homostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR) 的下四分位数为诊断标准<sup>[13]</sup>。国内通过社区调查, 得出在正常体质量个体中, MS 的患病率为 3.0%, 在 BMI 23~24.9 kg/m<sup>2</sup> 个体中约 10% 患有 MS, 高 TG 血症、腹型肥胖及男性个体高血压的患病风险明显增加(根据 1999 年 WHO 制定的 MS 诊断标准)<sup>[15]</sup>。不仅如此, MONW 综合征在青少年中也有较高的发病率。一项对 167 例 14~17 岁的委内瑞拉青少年调查证实, 56% 的男孩及 43% 的女孩血浆胰岛素水平高于正常, 其中 BMI 在 (21.5 ± 1.9) kg/m<sup>2</sup> 范围内的人群中有 37% 呈现出高胰岛素血症、HOMA-IR 评估的胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。另一在中国青少年中采用美国的儿童代谢综合征标准的研究同样发现, 15.5% 的男孩及 18.8% 的女孩患 MONW<sup>[16]</sup>。由于研究人群种族、地区生活方式以及研究所选样本量大小、诊断标准等的不一致, 各个研究得出的流行率有一定差异, 但可以看出整个人群中 MONW 发病率是不低的。

## 3 MONW 的转归

代谢紊乱及 IR 在 2 型糖尿病及心血管事件发生中起着重要作用, 因此 MONW 人群也是易患 2 型糖尿病及冠状动脉粥样硬化疾病的高危人群。Framingham 子代队列研究显示, 代谢综合征及 IR 受试者中, 无论 BMI 处于什么水平, 糖尿病发生

率明显增高,随访 7 年 MONW 患者 2 型糖尿病的累积发生率为 6.7%,11 年内冠心病的累积发病率为 21.3%<sup>[12]</sup>。由于选择的诊断标准及观察时间不一致,国内曾建<sup>[3]</sup>对 33 例 MONW 患者随访 4~5 年,观察期内糖代谢异常的发生率可达 30.3%;而对照组中发生率仅为 5.0%。已有多项研究表明,MONW 患者内脏性脂肪沉积,白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪细胞因子分泌异常,介导神经-内分泌-免疫网络功能紊乱,从而促使胰岛素抵抗、心血管疾病的发生,同时周围组织对胰岛素的需求量增高,胰岛  $\beta$  细胞持续分泌而逐渐衰竭,促进了 2 型糖尿病的发生、发展<sup>[14]</sup>。另外,其血脂形态发生改变,多位学者的研究均显示 MONW 患者血 TG 含量较对照组增高<sup>[5,10,17]</sup>。Conus 等<sup>[9]</sup>的研究发现,MONW 组总胆固醇(total cholesterol,TC)较对照组增高,脂代谢紊乱也是导致冠状动脉疾病(atherosclerotic cardiovascular disease,CVD)的高危因素,值得一提的是,魁北克心血管研究发现同时测定血浆胰岛素、载脂蛋白 B、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)微粒形态(被称为“致动脉粥样硬化新三联征”)比测定 TG、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)(传统脂质三联体)能更有效地预测冠心病的风险<sup>[18]</sup>。研究亦显示,MONW 患者比对照组的“致动脉粥样硬化新三联征”测定值高 3.3 倍,而传统的脂质三联体测定两组间差异无统计学意义。以上结果提示,“致动脉粥样硬化新三联征”不仅增加了 MONW 患者易患冠心病的风险,而且测定该指标亦为识别 MONW 患者提供了一个更好的途径。同时氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)量增高可能是导致 MONW 患者 CVD 的原因,且与循环 IL-6、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)及瘦素等炎症、脂肪因子水平相关,故血浆中增高的 ox-LDL、持续的炎症状态等改变的代谢形态均可预测 MONW 患者心血管事件及 2 型糖尿病的发生<sup>[18]</sup>。因此,在 MONW 患者中早期对危险因素的干预对预防心血管疾病及 2 型糖尿病有潜在的重要意义。

#### 4 MONW 的发病机制

**4.1 脂肪组织及分布** MONW 个体尽管体型不肥胖,且 BMI 在正常范围( $<25 \text{ kg/m}^2$ ),但已有研究显示 MONW 患者却比正常人有更多内脏性脂肪组织蓄积<sup>[1]</sup>,主要为成年时期脂肪细胞的增大。这在 Dvorak 等<sup>[2]</sup>及 Conus 等<sup>[9]</sup>的研究中得到了证实。此外,脂肪组织在体内的分布与种族、个体代谢及生活方式密切相关。与白种人相比,亚洲人相对更不易患肥胖,但其却更易发生代谢紊乱,较肥胖程度差不多的白人有更多的内脏脂肪<sup>[17]</sup>,且亚洲人内脏性肥胖的分类阈值更低<sup>[19-20]</sup>。最近研究还发现肥胖抑制素(一种胃肠激素)通过降低胃排空减少食物摄入和体质量,在糖耐量正常(normal glucose tolerance,NGT)阶段的中国 MONW 者中发现血浆肥胖抑制素水平较对照组低,尽管二者之间的因果关系还不清楚,但可以推测肥胖抑制素可能在调节脂肪量上有重要作用<sup>[13]</sup>。大量研究证实,脂肪细胞是内分泌细胞,增大的脂肪细胞可以释放更多的游离脂肪酸(free fat acid,FFA)及其他促炎症因子导致胰岛素抵抗<sup>[1]</sup>,同时,FFA 与糖、脂代谢异常(如高 TG 血症)及肥胖、高血压等心血管危险因素有关,是引起 2 型糖尿病和心血管疾病的重要危险因素<sup>[21]</sup>。因此,有不少学者认为机体脂肪

的相对水平(不是 BMI)可作为从正常人群中筛选和鉴别 MONW 的第一步。

**4.2 高胰岛素血症及 IR** 许多研究都证明 MONW 患者中存在高胰岛素血症及 IR 并作为 MONW 的诊断条件之一。Katsuki 等<sup>[5]</sup>证实,在日本 MONW 但糖耐量正常患者中增高的内脏脂肪面积及循环 TG 水平在胰岛素抵抗的发展中起着重要的作用,而胰岛素抵抗也与高血压的发病有关,MONW 患者中血压较对照组高<sup>[5,18]</sup>,虽然评估胰岛素抵抗目前尚无统一的界定值,但 MONW 患者的血浆胰岛素、葡萄糖水平、HOMA 指数以及口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)中血糖、胰岛素曲线下面积、胰岛素刺激下葡萄糖利用率(insulin-stimulated glucose disposal,MFFM)值比正常人明显增高,而定量校正胰岛素敏感指数(quantitative insulin-sensitivity check index,QUICKI)值、钳夹实验中胰岛素抵抗指数钳夹试验测值则较低<sup>[4,6,9,14]</sup>。胰岛素抵抗可能是连接 MONW 患者和其临床结局的关键纽带之一。

**4.3 炎症标志物及脂肪因子** 许多研究显示,MONW 患者内脏性脂肪聚集,瘦素、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等脂肪细胞因子分泌增高,脂联素等抑制炎症因子减少<sup>[18,22]</sup>。瘦素可减少能量摄取,增加能量消耗,抑制脂肪合成,减轻高胰岛素血症<sup>[23-24]</sup>,TNF- $\alpha$  刺激脂肪细胞分泌游离脂肪酸,与 IL-6 共同诱导肝脏合成 CRP,CRP 是反映低度、持续性炎症的指标,目前愈来愈多的证据显示 CRP 是预测心血管疾病的标志物<sup>[25]</sup>,也是独立于其他糖尿病危险因子的预测 2 型糖尿病的重要指标。李卉和姜一农<sup>[26]</sup>的试验结果显示 MS 患者血清瘦素水平明显增高,且与性别、BMI、血脂、血糖等诸多代谢紊乱指标高度相关,提示高瘦素血症可能是 MS 的又一重要组成成分,Hyun 等<sup>[18]</sup>的研究中发现,MONW 组较对照组的血浆瘦素及 CRP 水平增高,进一步提示促炎因子在 MONW 的发生中扮演重要角色。另一方面,脂联素起着产生胰岛素敏化作用,在胰岛素抵抗的发展中起着重要的作用<sup>[27]</sup>。研究显示 MONW 患者血浆脂联素水平较对照组明显降低<sup>[8,18]</sup>,同时在 NGT 阶段的日本 MONW 男性中血浆高分子质量脂联素与总的脂联素的比值降低且与胰岛素抵抗之间呈明显的负相关<sup>[7]</sup>。而在另一研究中发现,脂联素水平在 MONW 与对照组没有明显的差别,但其与葡萄糖输注率(glucose infusion rate,GIR)即高胰岛素-正常血糖钳夹试验中胰岛素抵抗指数、TG 水平、内脏脂肪面积明显相关<sup>[6]</sup>。

目前大量研究显示,氧化应激在冠心病及糖尿病的发生中有重要作用<sup>[28]</sup>,Katsuki 等<sup>[8]</sup>证明在 MONW 患者中氧化应激及其标志物(血浆 8-表氧-前列腺素)水平增高,伴随血浆乙二晴、HDL 水平明显下降,血浆胰岛素、TC 及 TG 水平明显升高,与胰岛素抵抗有明显的相关性。

持续、亚临床性炎症与增强的氧化应激可导致胰岛素抵抗,最终导致糖、脂代谢紊乱的发生,且炎症以及胰岛素抵抗启动了内皮细胞功能的异常,加上胰岛素抵抗相关的高血压、高血脂等各种因素,共同促使动脉粥样硬化的发生及进展。

**4.5 代谢因素及饮食习惯** Conus 等<sup>[9]</sup>在研究中发现,MONW 组休闲时间体力活动的能量消耗、进餐时的氧峰值较对照组显著降低,同时亦发现 MONW 组更少饮食节制,且摄入更多的含饱和脂肪酸的食物,而多不饱和脂肪酸及纤维摄取却较少。饮食节制是胰岛素抵抗的一个独立危险因素。这些生物活动可导致脂肪过多和高胆固醇,与内脏性肥胖的发展有

关<sup>[18]</sup>。另一方面,细胞因子的分泌可受营养状态调节。有研究发现,硬脂酸的摄取伴随纤维蛋白原量的增高,而血浆磷脂及胆固醇酯中多不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸的比值与 IL-6 呈负相关<sup>[29]</sup>。代谢因素及饮食习惯是 MONW 女性中代谢异常恶化的独立影响因素<sup>[9]</sup>。

## 5 问题与展望

MONW 综合征的危险因素、病因及发病机制尚未完全阐明,但已知独特的遗传-环境-代谢特征诱导了内脏脂肪的聚集、脂肪细胞因子分泌异常、慢性炎症状态、氧化应激、胰岛素抵抗的发生,最终导致向 2 型糖尿病及冠心病的高风险进展。其中,脂肪酸在机体部位特异性的转运、摄取、储存和代谢在 MONW 患者病理生理网络调控中的作用尤应受到关注。未来应进一步加强对 MONW 患者神经-内分泌-免疫紊乱基础的认识,以期制订统一的诊断标准,使不同研究间有可比性。虽然治疗性生活方式干预可以有效地改善 MS 临床终点,但在 MONW 人群中的有益作用尚不清楚。此外,随着高质量基因芯片和蛋白质组学技术的进步,准确地筛选 MONW 特异性差异基因和蛋白也将成为可能。总之,进一步拓宽对上述领域的认识必将有助于 MONW 相关心血管代谢病的防治。

## 参考文献:

[1] Ruderman N, Chishlm D, Pi- Sunyer K, et al. The metabolically obese normal-weight individual revisited[J]. *Diabetes*, 1998, 47(5): 699-713.

[2] Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, et al. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women[J]. *Diabetes*, 1999, 48(11): 2210-2214.

[3] 曾建. 2 型糖尿病与正常体质量代谢性肥胖的关系[J]. *临床医学*, 2002, 22(12): 6-7.

[4] Molero-Conejo E, Morales LM, Fernandez V, et al. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome [J]. *Arch Latinoam Nutr*, 2003, 53(1): 39-46.

[5] Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(8): 2341-2344.

[6] Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al. Plasma levels of adiponectin are associated with insulin resistance and serum levels of triglyceride in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(10): 2964-2965.

[7] Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, et al. Decreased high-molecular weight adiponectin-to-total adiponectin ratio in sera is associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(10): 2327-2328.

[8] Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, et al. Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-

weight men with normal glucose tolerance[J]. *Diabetes Res Clin Practice*, 2006, 73(3): 310-314.

[9] Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(10): 5013-5020.

[10] St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans new definition of the metabolically obese, normal-weight individual[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(9): 2222-2228.

[11] Kim DM, Ahn CW, Park JS, et al. An implication of hypertriglyceridemia in the progression of diabetic nephropathy in metabolically obese, normal weight patients with type 2 diabetes mellitus in Korea[J]. *Diabetes Res Clin Practice*, 2004, 66(Suppl 1): S169-S172.

[12] Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 2906-2912.

[13] Gao XY, Kuang HY, Liu XM, et al. Decreased obestatin in plasma in metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance[J]. *Diabetes Res Clin Practice*, 2008, 79(1): 5-6.

[14] Succurro E, Marini MA, Frontoni S, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(8): 1881-1886.

[15] 董砚虎, 王娜, 南海荣, 等. 青岛市湛山社区人群代谢综合征与肥胖的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4): 313.

[16] Li YP, Yang XG, Zhai FY, et al. Disease risks of childhood obesity in China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2005, 18(6): 401-410.

[17] Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study[J]. *Int J Obes*, 2006, 30(7): 1163-1165.

[18] Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, et al. Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman[J]. *Obesity*, 2008, 16(4): 784-789.

[19] De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, et al. Normal-weight obese syndrome: early inflammation[J]. *Am Clin Nutr*, 2007, 85(1): 40-45.

[20] De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, et al. Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, 16(8): 513-523.

[21] 卢成志, 田浩明, 张欣, 等. 冠心病合并糖代谢异常患者血清游离脂肪酸构成变化[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(9): 869-870.

[22] Koh OJ, Hyun YJ, Choi SY, et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in

women with normal glucose tolerance[J]. Clin Chim Acta, 2008, 389(1/2): 45-50.

- [23] 李文琪, 薛丽香. 瘦素及瘦素抵抗在糖尿病发病中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(1): 58-59.
- [24] 陈静, 张素华, 杜鹃, 等. 肥胖大鼠血糖、血脂、瘦素和下丘脑瘦素水平的变化[J]. 重庆医学, 2006, 35(9): 773-774.
- [25] 智宏, 任利群, 马根山, 等. 冠心病合并代谢综合征者炎症因子水平与冠脉病变程度的研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2009, 28(1): 10-12.
- [26] 李卉, 姜一农. 代谢综合征患者的血清瘦素[J]. 高血压杂志, 2006, 14(1): 28-32.

- [27] 张成秋, 梁延平等. 脂联素在心血管系统的作用[J]. 中华动脉硬化杂志, 2006, 14(2): 179-181.
- [28] 郭永芳, 赵莹, 宋达琳, 等. 冠心病合并代谢综合征危险因素患者胰岛素抵抗与氧化应激的关系[J]. 检验医学与临床, 2007, 18(2): 15-19.
- [29] Klein-Platat C, Draï J, Oujaa M, et al. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(6): 1178-1184.

(收稿日期: 2010-12-10 修回日期: 2011-04-10)

· 综 述 ·

## 冠心病新的危险因素研究进展

郭东梅 综述, 胡 蓉 审校

(重庆医科大学附属第二医院心内科 400010)

**关键词:** 冠心病; 危险因素; 载脂蛋白 B 类; 胆红素

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 24. 030

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)24-2462-04

冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为当今严重危害人类健康、影响人们生活质量的最常见心血管疾病之一。现有的研究一致认为冠心病的形成是多种危险因素共同作用的结果。冠心病的危险因素错综复杂,对危险因素的控制对冠心病的防治起到决定性的作用。已提出的冠心病危险因素多达 200 多种。现已知的传统危险因素如性别、年龄、家族史、吸烟、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、高胆固醇血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症等在临床研究中已被重视并被积极进行干预治疗。但近年来,临床和基础研究发现,约有 15%~20%的冠心病患者和 25%的早发冠心病患者不具有这些危险因素,而与其他一些新的危险因素如载脂蛋白 B、载脂蛋白 B/载脂蛋白 A-I 比值、平均血小板体积、胆红素、白介素-18、胱抑素 C 等高度相关,现将该领域的研究进展综述如下。

### 1 载脂蛋白 B(apolipoprotein B, apoB)、apoB/载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 比值

载脂蛋白是血浆中各种脂蛋白的蛋白质部分,载脂蛋白不仅在结合和转运脂质及稳定脂蛋白的结构中发挥重要作用,而且还调节脂蛋白代谢关键酶的活性,参与脂蛋白受体的识别,在脂蛋白代谢上发挥极为重要的作用。其中 apoA-I 是高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的主要载脂蛋白,在 HDL 的成熟及胆固醇逆运转中发挥重要作用, HDL 能抑制动脉壁平滑肌细胞摄取低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),从而防止胆固醇在细胞内过多堆积,对动脉起保护作用。apoB 是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和极低密度脂蛋白的主要载脂蛋白,具有刺激动脉平滑肌增殖并进入内膜下层的作用,被认为最具有致动脉硬化作用。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ACVD)包括冠心病、脑卒中和周围动脉疾病。2003 年国际动脉粥样硬化学会发表的“预防 ACVD 临床指南”中确定载脂蛋白异常作为新的 ACVD 危险因素。大部

分国内外文献认为 apoB 和 apoB/apoA-I 比值异常是冠心病新的危险因素。

Walldius 等<sup>[1]</sup>通过大样本前瞻性随访研究认为,高 apoB 和 apoB/apoA-I 比值与心血管事件显著相关, apoB/apoA-I 比值是冠心病的最强风险因子。Rasoul 等<sup>[2]</sup>和 Goswami 等<sup>[3]</sup>研究认为, apoB/apoA-I 比值和 apoB 是冠心病的独立危险因素, apoB/apoA-I 比值对冠心病危险的预测能力优于其他胆固醇比值。作为冠心病危险因素惟一的全球研究, INTERHEART 研究显示,无论种族、地区和性别, 9 个和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)密切相关的危险因素中 apoB/apoA-I 比值异常和吸烟是急性心肌梗死最强的预测因素,在所有观察种族中, apoB/apoA-I 比值的人群归因危险度达 54%,而最佳常规血脂测定(LDL-C/HDL-C)的人群归因危险度(population attributable risk, PAR)为 37% ( $P < 0.0001$ )<sup>[4]</sup>。近期一项大型前瞻性病例对照研究发现, apoB、apoA-I、TC、apoB/apoA-I 比值、TC/HDL-C 比值与冠心病死亡显著相关,而校正吸烟、血脂异常、高血压、肥胖、糖尿病和 C 反应蛋白等心血管危险因素后,只有 apoB 和 apoB/apoA-I 比值仍然与冠心病死亡显著相关,提示载脂蛋白 apoB、apoB/apoA-I 比值是冠心病死亡事件的预测因子,且其预测价值独立于传统血脂(TC、LDL-C、HDL-C)和其他如吸烟、高血压、肥胖、糖尿病和 C 反应蛋白等心血管危险因素之外。研究还表明对冠心病死亡事件的预测能力, apoB 显著高于其他任何常规血脂<sup>[5]</sup>。最近 Khadem-Ansari 等<sup>[6]</sup>研究发现, CHD 组 apoB 显著高于对照组, apoA-I 显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), CHD 组 apoB 血清浓度显著增加, apoA-I 血清浓度显著下降, apoA-I、apoB 水平与冠脉病变支数和病变程度显著相关,提示低水平 apoA-I、高水平 apoB 是 CHD 的危险因素,可反映 CHD 患者病变严重程度。

### 2 平均血小板体积

血小板具有激活、黏附、聚集、释放等基本功能。平均血小