论著

文章编号:1000-5404(2007)10-0970-03

肥胖患者转甲状腺素蛋白水平的研究

白晓苏,龚莉琳,张素华,李 蓉,任 伟,张闻宇,程庆丰 (重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

提 要:目的 探讨转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)在肥胖患者中的变化以及与血脂、胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能的关系。**方法** 在流行病学调查中对所调查对象测量人体测量学指标,进行75 g口服葡萄糖耐量试验,测定血脂、游离脂肪酸、血糖、胰岛素和TTR等。将调查对象分为肥胖组和非肥胖组。**结果** ①肥胖与非肥胖相比较,TTR的水平显著高于对照组[分别为(351.9±48.6) mg/L和(327.1±58.5) mg/L,$P<0.01$]。②在所有受试者中,TTR与TG、TC、LDL、FFA、WHR和BMI显著正相关(r值分别为0.535, 0.369, 0.298, 0.174, 0.393, 0.282, $P<0.01$),和HDL、HOMA-IS和DI显著负相关(r值分别为-0.24, -0.173, -0.157, $P<0.01$)。③多元逐步回归分析显示,影响TTR的主要因素是TG、TC、WHR和年龄。**结论** 在非急性应激状态下,TTR长期地升高与肥胖,尤其是中心型肥胖密切相关;可以从一定程度上反映脂质代谢紊乱和胰岛素敏感性;可能也与胰岛β细胞功能的损伤有关。

关键词: 转甲状腺素蛋白;肥胖症;血脂;胰岛素抵抗;β细胞功能

中图法分类号: R195.4; R446.19; R589.202 **文献标识码:** A

Study of transthyretin in obesity

BAI Xiao-su, GONG Li-lin, ZHANG Su-hua, LI Rong, REN Wei, ZHANG Wen-yu, CHENG Qing-feng (Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the transthyretin (TTR) level in obesity and its relationship with blood lipid, insulin sensitivity and β-cell function. **Methods** Somatometry and seventy-five gram oral glucose tolerance test were conducted, then blood lipid profile, free fatty acid, blood glucose, insulin and TTR were assayed. The included subjects were divided into obesity and non-obesity according to international standard. **Results** The TTR level in obesity was significantly higher than that in non-obesity[(351.9±48.6) mg/L *vs* (327.1±58.5) mg/L, $P<0.01$]. There were obvious positive correlations of TTR with TG, TC, LDL, FFA, WHR, BMI ($r=0.535$, 0.369, 0.298, 0.174, 0.393, 0.282 respectively, $P<0.01$), and negative correlations of TTR with HDL, HOMA-IS, DI ($r=-0.24$, -0.173, -0.157, $P<0.01$). Multielement stepwise regression analysis suggested that TG, TC, WHR and age were major factors to regulate the TTR level. **Conclusion** Long-term increase of TTR is closely correlated with obesity, especially central obesity, reflecting metabolic disorder of lipid and insulin sensitivity to some extent, and being related to injury of islet β-cell function.

Key words: transthyretin; obesity; blood lipids; insulin sensitivity; β-cell function

转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR),又称为前白蛋白(prealbumin, PA)是甲状腺素与视黄醇的转运蛋白,其代谢周期短,可敏感地反映机体营养状况的改变[1]。在营养不良、感染、急性应激等疾病中,TTR的水平降低。在肥胖患者中,TTR的变化还少见报道。我们对重庆市某电厂的流行病学调查资料进行研究,以探讨TTR的变化与肥胖及其相关参数的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005年4月本科对重庆市某电厂的662人进行了流行病学调查。选取35岁以上且体脂参数、血糖、血压、肝功能等生化指标和胰岛素资料完备者,同时排除急性感染、急性和重症肝炎以及恶性肿瘤等疾病的患者,共449例列入本次分析,其中男性312例,女性137例。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 使用统一设计的流行病学调查表,研究方案经本院医学伦理委员会批准。

1.2.2 测定指标 测量人体测量学指标和血压:所有研究

基金项目:重庆市卫生局科研基金(2000-2027)
Supported by the Scientific Research Funds of Chongqing Bureau of Public Health(2000-2027)

作者简介:白晓苏(1971-),女,河南省洛阳市人,博士研究生,主治医师,主要从事胰岛素抵抗方面的研究。电话:(023)89012894
通讯作者:张素华,电话:(023)89012894

收稿日期:2006-08-28;修回日期:2006-09-25

对象行 75 g 口服葡萄糖耐量试验，清晨抽取空腹及服糖后 2 h 两点血样；血糖采用氧化酶法，血脂、肝功能和游离脂肪酸（FFA）和 TTR 应用全自动分析生化仪（OLYMPS）测定、胰岛素采用放免法。

1.2.3　肥胖诊断标准　　体质量指数（BMI）≥25 kg/m^2（WHO 西太平洋地区肥胖工作组对亚洲人的肥胖定义），男性腰围≥90 cm、女性腰围≥80 cm（2005IDF 工作定义），符合其中 1 项即为肥胖，均不符合的为非肥胖。其中肥胖组 280 例，非肥胖组 169 例。

1.2.4　计算方法　　BMI = 体质量（kg）/身高^2（m^2），腰臀比（WHR）= 腰围（cm）/臀围（cm），胰岛素敏感性（HOMA-IS）= 1/（空腹胰岛素 × 空腹血糖/22.5），胰岛 β 细胞功能（HOMA-β）= 20 × 空腹胰岛素/（空腹血糖 − 3.5），处置指数（Disposal Index）= HOMA-IS × HOMA-β。

1.3　统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 11.5 统计软件完成。非正态分布资料经对数转换后分析，组间比较采用单因素方差分析，参数间采用相关性分析。

2　结果

2.1　血清 TTR 水平的比较

剔除年龄、性别的影响，肥胖与非肥胖比较，显示 TTR 的水平有显著差异（$P<0.01$），见表 1。

表 1　肥胖者与非肥胖者的一般情况比较

指标	非肥胖组	肥胖组
男/女	172/108	140/29
年龄（岁）	46.1 ± 10.2	50.9 ± 11.3^b
体质量指数（kg/m^2）	22.1 ± 1.9	26.1 ± 2.1^b
腰臀比	0.83 ± 0.07	0.92 ± 0.05^b
转甲状腺素蛋白（mg/L）	327.1 ± 58.5	351.9 ± 48.6^b
空腹血糖（mmol/L）	5.07 ± 0.74	5.31 ± 0.99^a
餐后 2 h 血糖（mmol/L）	6.49 ± 2.71	8.01 ± 3.26^b
甘油三脂（mmol/L）	1.35 ± 0.88	1.35 ± 0.88
总胆固醇（mmol/L）	4.80 ± 0.90	5.05 ± 0.86^a
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.41 ± 0.36	1.18 ± 0.28^b
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.84 ± 0.82	3.10 ± 0.72^a
游离脂肪酸（mmol/L）	0.57 ± 0.18	0.64 ± 0.17^a
胰岛素敏感指数	0.71 ± 0.55	0.46 ± 0.34^b
HOMA-β	2.02 ± 0.32	2.13 ± 0.31^b
处置指数	1.79 ± 0.23	1.72 ± 0.26^a

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与非肥胖者比较

2.2　TTR 与其他观察指标的相关分析结果

将所有受试者 TTR 与所观察指标进行直线相关分析，结果显示，TTR 与 TG、TC、LDL、FFA、空腹及餐后胰岛素、WHR 和 BMI 显著正相关（r 值分别为 0.535、0.369、0.298、0.174、0.170、0.188、0.393、0.282，$P<0.01$），与 HDL、HOMA-IS、DI 显著负相关（r 值分别为 −0.24、−0.173、−0.157，$P<0.01$），与血糖和 HOMA-β 无显著相关性（$P>0.05$）。

2.3　以 TTR 为应变量的多元逐步回归分析

以 TTR 为应变量，以年龄、性别、BMI、WHR、血脂、HOMA-IS、DI 为自变量，多元逐步回归分析结果显示，TG、TC、WHR 和年龄进入回归模型（$R^2=0.282$），见表 2。

表 2　TTR 为应变量的多元逐步回归分析

变量	标准化回归系数	P
常数项	–	0.000
甘油三酯	0.385	0.000
总胆固醇	0.221	0.000
腰臀比	0.203	0.028
年龄	−0.109	0.033

3　讨论

转甲状腺素蛋白是一个相对分子质量为 55×10^3 的蛋白质，在体内含量少而且库存量小，半衰期为 1.9 d。当机体热量不足、蛋白丢失以及急性应激状态下，TTR 迅速下降，及时补充足够的热量后，其迅速上升，故能及时反映内脏蛋白合成的状况[1]。TTR 是已知的与人类局部和系统性淀粉样变性有关的蛋白质，突变的 TTR、TTR 的单体和无活性的低聚体具有细胞毒性[2]。通过常规方法测量血清中的 TTR 通常反映的是其四聚体的浓度[3]。

本研究显示肥胖患者的 TTR 明显高于非肥胖的人群。TTR 主要在肝脏、脉络丛、胰腺的内分泌腺合成。肥胖患者常常摄入高热量、高蛋白、高脂肪的食物，可能使肝脏合成 TTR 增加；TTR 在体内降解的部位主要在肝脏（36% ~38%），其次，在肌肉、皮肤、脂肪和肾脏等其他组织和器官[4]。TTR 与腰臀比和 BMI 正相关，腰臀比在一定程度上反映内脏脂肪的分布情况[5]，提示 TTR 的变化与肥胖密切相关。肥胖患者大多存在胰岛素敏感性降低，肝脏、肌肉和脂肪组织等组织、器官的蛋白分解、利用减慢，可能也是 TTR 升高的原因之一。

肥胖患者大多存在着胰岛素抵抗，其与脂质代谢紊乱密不可分。本研究表明：TTR 与 TG、TC、LDL 和 FFA 正相关，与 HDL 和胰岛素敏感性负相关。既往的研究证实，TTR 进入肝细胞（内在化）不依赖脂蛋白的存在，但是脂蛋白可以竞争性抑制 TTR 的内在化[6]，同时 LDL 受体（megalin）和 LDL 受体家族的配体（RAP）亦可抑制 TTR 的内在化[7]。因此，TTR 与脂蛋白代谢可能存在着共同的降解通路。升高的脂蛋白竞争性抑制 TTR 的代谢。同时，在肥胖患者中，TTR 的变化与其脂质代谢以及胰岛素敏感性密切相关，多元逐步回归分析亦显示，TG、TC 和 WHR 为影响 TTR 水平的主要因素。我们推测在肥胖患者中 TTR 的变化可以从一定的程度反映脂蛋白的代谢紊乱和胰岛素敏感性。

本研究结果还显示，TTR 与 DI 指数呈显著负相关。（$r=-0.157$，$P<0.01$）处置指数（DI）为胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能的乘积，这二者的相互关系反映出胰岛素分泌的量对胰岛素作用不足的补偿[8]。

TTR 的升高与 β 细胞的损害有关，其机制还不十分清楚。Refai 等[3]将 ob/ob 小鼠的胰岛细胞与一定浓度的 TTR 共同培养，发现其促进胰岛素的释放。我们可以推测，在肥胖患者 TTR 的升高可能进一步促使胰岛 β 细胞分泌胰岛素，代偿外周的胰岛素抵抗，同时与其他损伤 β 细胞的因素如异常的脂质代谢，破坏 β 细胞，减损胰岛 β 细胞的功能等。

TTR 是一种在体内代谢较快的蛋白质，常用来反映体内尤其是内脏蛋白的合成和利用情况。TTR 在体内的变化，可能不仅与在肝脏的合成、降解有关，而且由于与 TTR 存在共同降解通路的脂蛋白，竞争性抑制 TTR 的降解，而影响 TTR 的水平。我们推测，在非急性应激状态下，TTR 长期地升高与肥胖密切相关；TTR 的升高可以从一定程度上反映脂质代谢紊乱和胰岛素敏感性；同时升高的 TTR 在一定程度上可加重胰岛 β 细胞的损伤。

参考文献：

[1] Beck F K, Rosenthal T C. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation [J]. Am Fam Physician, 2002, 65(8): 1575 - 1578.

[2] Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, *et al*. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(9): 2817 - 2822.

[3] Refai E, Dekki N, Yang S N, *et al*. Transthyretin constitutes a functional component in pancreatic beta-cell stimulus-secretion coupling [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(47): 17020 - 17025.

[4] Makover A, Morowaki H, Ramakrishnan R, *et al*. Plasma transthyretin. Tissue sites of degradation and turnover in the rat [J]. J Biol Chem, 1988, 263(18): 8598 - 8603.

[5] Morin-Papunen L C, Vauhkonen I, Koivunen R M, *et al*. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome [J]. Hum Reprod, 2000, 15(6): 1266 - 1274.

[6] Sousa M M, Saraiva M J. Internalization of transthyretin. Evidence of a novel yet unidentified receptor-associated protein (RAP)-sensitive receptor [J]. J Biol Chem, 2001, 276(17): 14420 - 14425.

[7] Sousa M M, Norden A G, Jacobsen C, *et al*. Evidence for the role of megalin in renal uptake of transthyretin [J]. J Biol Chem, 2000, 275(49): 38176 - 38181.

[8] Kahn S E, Prigeon R L, McCulloch D K, *et al*. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function [J]. Diabetes, 1993, 42(11): 1663 - 1672.

（编辑 王小寒）

（上接969页）

比率均显著性减少（$P<0.05$）。X线胸片示肺部淤血减轻或完全消失，心脏明显缩小。

2.3 随访结果

随访（3±1）年5例保持窦性心律，无任何不适，恢复正常学习和工作，3例仍术后反复发作心动过速，坚持可达龙治疗后，2例患者转复为窦性心律，1例无效，给予地高辛、利尿剂及扩血管药物治疗，后因患者的自觉症状明显减轻，则逐渐减少或停用地高辛、利尿剂和血管扩张药。复查结果示心功能进一步改善，其中远期LVEDD、LAD较治疗后显著降低，左室射血分数（LVEF）显著升高（表1）。未发生可达龙毒副作用。

3 讨论

TCM是一种继发于慢性心动过速的可逆性心肌病变。多种类型的慢性室上性和室性心动过速均能导致TCM，以慢性房速、持续性交界区反复性心动过速（PJRT）和慢性心房颤动较为多见。主要临床表现为持续性心动过速伴有心脏扩大和充血性心力衰竭。其心脏扩大和心力衰竭的发生和程度主要取决于心动过速的病程和心室率的快慢。Fenelon等[1]提出TCM可分为"单纯性"和"非单纯性"两种，前者指心动过速是导致充血性心力衰竭的唯一病因，经治疗终止心动过速或控制心室率后，心脏功能常完全恢复正常；后者则是已有器质性心脏病和心力衰竭的患者，发生慢性心动过速如心房颤动或室性心动过速后，心脏功能损害进一步加重，有效的抗心律失常治疗，心脏功能可得到部分改善。关于TCM的病理生理机制尚不十分清楚，可能与心肌高能磷酸盐耗竭、心肌缺血、心肌细胞凋亡增加等有关[2]。

本研究8例患者均行RFCA，其中5例心动过速终止，2例患者转复为窦性心律，1例无效，心功能较差时给予地高辛、利尿剂及血管扩张药物治疗，复查结果示心功能进一步改善，左心室射血分数显著性增加，应属"单纯性"TCM。我们认为，诊断TCM应注意以下问题：①有性别、年龄特征，几乎均为青少年或中壮年男性；②既往无器质性心脏病证据，特别注意除外扩张性心肌病；③心动过速类型主要为反复发作或持续发作的室上性者，如房颤、房速或室上速；④心脏扩大及心衰随心动过速的转归而好转甚至消失。本病的治疗以抗心动过速为主，复律后应长期用药以防心动过速复发。有条件者尽量施行RFCA，争取彻底治愈。对非单纯性TCM患者，如药物不能控制心动过速而有适应证者也应考虑行RFCA。不能作RFCA的TCM患者应选用射频消融希氏束+起搏器治疗等方法，积极控制心律失常或减慢心室率，以便改善预后。因此在治疗上，恢复窦性心律和降低心室率是TCM的治疗关键和终点[1]。

关键词：心动过速；心肌病；心力衰竭；射频消融；射血分数
中图法分类号：R542.2 文献标识码：B

参考文献：

[1] Fenelon G, Wijns W, Andries E, *et al*. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and clinical implications [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1996, 19(1): 95 - 106.

[2] 陈天生，沈玉芳，王邦宇. 心动过速性心肌病的发病机制及其临床意义[J]. 临床心血管病杂志，1999，15(3)：142 - 144.

[3] 李东宝，张春红，孙宇生. 心动过速性心肌病一例临床讨论[J]. 临床误诊误治，2005，18(6)：400 - 401.

（编辑 薛国文）