基础研究 文章编号:0253-3626(2010)04-0575-04

ApoB/ApoA1 比值与胰岛素抵抗的相关性研究

蒋袁娟[1],李启富[1],罗 蓉[2],成 丹[1],刘洲君[1],钟 立[1],王邦琼[1],程庆丰[1],王永红[2]
(1. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016;2. 重庆医科大学附属第一医院体检中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨载脂蛋白 B(ApoB)/载脂蛋白 A1(ApoA1)比值与胰岛素抵抗(Insulin Resistance,IR)的关系。方法:纳入 673 例重庆地区成年人,测定体重、身高、血压、腰围、空腹血浆葡萄糖(Fasting plasma glucose,FPG)、空腹血清胰岛素(Fasting serum insulin,FINS)及血脂等,计算 ApoB/ApoA1 比值、体重指数(Body mass index,BMI)及胰岛素抵抗指数(Homa-IR)。根据 ApoB/ApoA1 的四分位值将人群分为 4 组,用 Logistic 回归分析 ApoB/ApoA1 值与 IR 的关系。结果:与非胰岛素抵抗(Non-insulin resistance)者相比,IR 人群的年龄、BMI、收缩压、舒张压、FPG、FINS、TG、LDL-c 水平及 ApoB/ApoA1 比值均显著增高,而 HDL-c 水平降低 ($P<0.05$);随 ApoB/ApoA1 值增高,Homa IR 值逐渐增高($P<0.001$);ApoB/ApoA1 值最高组(上四分位组)发生 IR 的风险是最低组(下四分位组)的 2.586 倍($P=0.001$)。结论:ApoB/ApoA1 比值与 IR 密切相关,ApoB/ApoA1 比值增高是 IR 发生的重要标志。

【关键词】ApoB/ApoA1 比值;胰岛素抵抗
【中国图书分类法分类号】R589;R446.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-12-28

Study of association between ApoB/ApoA1 ratio and insulin resistance

JIANG Yuan-juan, et al
(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To assess if the ratio of ApoB/ApoA1 is related to insulin resistance. *Methods*: 673 adults living in Chongqing were enrolled. Weight, height, blood pressure, waist circumferences, fasting plasma glucose (FPG), fasting serum insulin (FINS) and lipids were measured. *ApoB/ApoA1 ratio, BMI and insulin resistance index (Homa-IR) were calculated. Subjects were divided into four groups* according to the quartiles of ApoB/ApoA1 ratio. Logistic regression was used to estimate the relation between ApoB/ApoA1 ratio and insulin resistance. *Results*: Compared with the non-insulin resistant group, the insulin resistant group is older and has on average greater mean values for BMI, systolic and diastolic blood pressure, fasting plasma glucose, triglycerides, LDL-cholesterol, and ApoB/ApoA1 ratio. In contrast, insulin resistant subjects has significantly lower HDL-cholesterol than insulin sensitive subjects ($P<0.05$). Homeostasis model assessment increased significantly as ApoB/ApoA1 ratio increased ($P<0.001$). Compared with the lowest quartile of ApoB/ApoA1 ratio, the highest quartile of ApoB/ApoA1 ratio is more likely to get IR, and the risk increased 2.586 times ($P=0.001$). *Conclusion*: ApoB/ApoA1 ratio is strongly associated with insulin resistance (IR), and a high ApoB/ApoA1 ratio is a valuable marker of IR.

【Key words】ApoB/ApoA1 ratio; Insulin resistance

胰岛素抵抗(Insulin resistance,IR)是多种代谢异常的基础,是冠心病的独立风险因子[1]。IR 的发生与年龄及肥胖密切相关,且 IR 是高血糖、高血压、脂代谢紊乱共同的病理生理机制之一。国外研究表明,ApoB/ApoA1 比值是 IR 的独立预测因子[2]。但目前国内少有相关报道。本研究旨在探讨 ApoB/ApoA1 比值与中国自然人群 IR 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2008 年 3 月至 7 月到我院体检中心进行健康体检的社区人群共 709 人,年龄 20~80 岁,其中糖尿病患者(即空腹血浆葡萄糖≥7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L,或已被诊断为糖尿病并治疗者)36 人。本研究剔除糖尿病患者(因应用 Homa IR 评估糖尿病患者的胰岛素抵抗,可能存在较大偏差)。纳入 673 人用于分析,其中男性 336 例,平均年龄(46.5 ± 12.7)岁;女性 337 例,平均年龄(47.4 ± 12.7)岁。

作者介绍:蒋袁娟(1984-),女,硕士,
研究方向:胰岛素抵抗与肥胖。
通讯作者:李启富,男,教授,E-mail:liqifu@yeah.net。
基金项目:重庆市科委科研基金资助项目(编号:CSTC,2008BB5206)。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集及检测 收集所有研究对象的病史资料,并测量身高、体重、腰围、臀围及血压。采集空腹静脉血,应用葡萄糖氧化酶法测空腹血浆葡萄糖(Fasting plasma glucose,FPG);使用 OLMPUS 全自动生化分析仪和试剂通过酶学法测定血清 TC、TG、HDL-c 及 LDL-c,免疫透射比浊法测定 ApoA1、ApoB;化学发光法(Roche2010)测定空腹血清胰岛素(Fasting serum insulin,FINS)。使用稳态模型评估法,按 FPG × FINS/22.5 计算 IR 指数(Homa-IR)评估 IR 程度[3]。

1.2.2 诊断标准 IR 指数(HOMA-IR)的上四分位数(即 HOMA-IR>1.837 8)定义为胰岛素抵抗者。以 ApoB/ApoA1 比值的四分位值为切点将人群分为 4 组。即 A 组(ApoB/ApoA1 比值,男性 <0.61 及女性 <0.44),B 组(ApoB/ApoA1 比值,男性 0.61~0.74 及女性 0.44~0.53),C 组(ApoB/ApoA1 比值,男性 0.74~0.87 及女性 0.53~0.65),D 组(ApoB/ApoA1 比值,男性≥0.87 及女性≥0.65)。

1.3 统计学方法

使用 SPSS13.0 统计软件进行分析。偏态变量均作自然对数转换后分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 Student's t 检验,多组间比较使用 one-way ANOVA 检验,两样本率间的比较用 χ^2 检验。校正年龄和性别因素后,用二项分类 logistic 回归和多元线性回归分析胰岛素抵抗与 4 组 ApoB/ApoA1 比值的关系。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究人群的一般情况

所有调查对象的临床及生化指标见表 1。

如表 1 所示:男女组之间,年龄无统计学差异(P>0.05),提示男女组之间年龄匹配。男性的体重指数(Body mass index,BMI)、腰围、收缩压、舒张压、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白水平(LDL-c)、Homa IR、FINS、ApoB/ApoA1 值均高于女性,而高密度脂蛋白水平(HDL-c)显著低于女性(P 值均小于 0.01)。

2.2 根据胰岛素敏感性进行亚组分析

以 Homa IR 值的上四分位数为切点将研究人群分为非 IR 与 IR 组。Student's t 检验显示(如表 2):与非 IR 者相比,有 IR 者年龄更大(P=0.116),BMI、腰围、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平、FINS、ApoB/apoA1 值及 IR 指数均显著升高,而高密度脂蛋白水平显著降低(P 值均小于 0.01)。IR 人群患高血压的风险明显增高(χ^2=19.157,P<0.001)。

2.3 按 ApoB/ApoA1 比值分组分析

按 ApoB/ApoA1 比值的四分位值将被调查人群分为 A、B、C、D 4 组。可见(如表 3),随 ApoB/ApoA1 值增加,Homa IR 值逐渐增高(One-way ANOVA,P<0.001),提示 ApoB/ApoA1 值高低与胰岛素敏感程度密切相关。

2.4 Logistic 回归分析

以是否发生 IR 为应变量(0,1),性别、年龄、ApoB/ApoA1 为自变量行 Logistic 回归分析。结果显示 ApoB/ApoA1 值与 IR 发生显著相关(OR=5.121,95% CI 1.945~ 13.485,P=0.001)。性别亚组分析提示高 ApoB/ApoA1 值与不同性别 IR 发生均密切相关(男 OR=5.878,95% CI 1.726~20.014;女 OR=4.021,95% CI 0.808~20.002)。

为进一步评估 ApoB/ApoA1 比值不同等级对 IR 发生风险的影响程度,我们进行了二项分类 Logistic 回归分析。校正年龄和性别后,Logistic 回归分析提示(表 4)从 A 到 D 组,随 ApoB/ApoA1 值的不断增高,发生 IR 的风险逐渐增加,且 D

表 1 调查人群的一般情况

	男(n=336)	女(n=337)	合计(n=673)	P 值
年龄(岁)	46.5 ± 12.7	47.4 ± 12.7	47.0 ± 12.7	0.319
BMI(kg/m²)	24.13 ± 2.64	21.49 ± 2.73	23.12 ± 2.96	<0.001
腰围(cm)	84.83 ± 7.87	73.76 ± 7.88	79.28 ± 9.62	<0.001
SBP(mmHg)	126 ± 18	116 ± 19	121 ± 19	<0.001
DBP(mmHg)	78 ± 12	72 ± 10	75 ± 11	<0.001
FPG (mmol/L)	5.02 ± 0.60	5.02 ± 0.46	5.02 ± 0.53	0.996
FINS#(mIU/L)	1.82 ± 0.54	1.64 ± 0.55	1.73 ± 0.55	<0.001
TC(mmol/L)	5.08 ± 0.88	4.80 ± 0.96	4.94 ± 0.93	0.001
TG# (mmol/L)	0.50 ± 0.59	0.01 ± 0.52	0.25 ± 0.61	<0.001
HDL-c# (mmol/L)	0.14 ± 0.22	0.36 ± 0.20	0.25 ± 0.24	<0.001
LDL-c(mmol/L)	3.13 ± 0.74	2.71 ± 0.78	2.92 ± 0.79	<0.001
Homa IR#	0.31 ± 0.58	0.14 ± 0.58	0.22 ± 0.59	<0.001
ApoB/ApoA1 ratio	0.75 ± 0.20	0.55 ± 0.17	0.65 ± 0.21	<0.001
高血压例数(n)	87	60	147	0.011

P 值为不同性别之间的比较;TG#、HDL-c#、Homa IR#、FINS#:进行自然对数转化的指标 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 非胰岛素抵抗与胰岛素抵抗组一般情况的比较

	非胰岛素抵抗组(n=505)	胰岛素抵抗组(n=168)	P值
性别(男/女)	235/270	101/67	0.002
年龄(岁)	46.5 ± 12.6	48.3 ± 13.1	0.116
BMI (kg/m²)	22.50 ± 2.69	25.04 ± 2.97	<0.001
腰围(cm)	77.44 ± 8.85	84.82 ± 9.74	<0.001
SBP(mmHg)	119 ± 18	127 ± 21	<0.001
DBP(mmHg)	74 ± 11	79 ± 12	<0.001
FPG(mmol/L)	4.91 ± 0.47	5.32 ± 0.58	<0.001
FINS#(mIU/L)	1.51 ± 0.43	2.38 ± 0.28	<0.001
TC(mmol/L)	4.88 ± 0.95	5.12 ± 0.85	0.003
TG# (mmol/L)	0.16 ± 0.57	0.55 ± 0.61	<0.001
HDL-c# (mmol/L)	0.28 ± 0.23	0.16 ± 0.23	<0.001
LDL-c(mmol/L)	2.88 ± 0.81	3.05 ± 0.69	0.018
Homa IR#	-0.01 ± 0.45	0.94 ± 0.29	<0.001
ApoB/apoA1 ratio	0.63 ± 0.21	0.71 ± 0.19	<0.001
高血压例数 n (%)	90(17.8%)	57(33.9%)	<0.001

P值为非胰岛素抵抗组与胰岛素抵抗组之间的比较;TG#、HDL-c#、Homa IR#、FINS# :进行自然对数转化的指标

表 3 ApoB/ApoA1 比值与 Homa IR 值的比较

组别	ApoB/ApoA1 比值	FINS#	FINS(mIU/L)	Homa IR 值 #	Homa IR 值
A 组	0.44 ± 0.10	1.57 ± 0.55	4.80(1.14~23.86)	0.05 ± 0.58	1.05(0.25~5.09)
B 组	0.58 ± 0.10	1.68 ± 0.56	5.68(1.08~31.75)	0.16 ± 0.60	1.22(0.24~6.49)
C 组	0.69 ± 0.11	1.78 ± 0.54	6.30(0.79~26.09)	0.26 ± 0.56	1.33(0.17~5.45)
D 组	0.89 ± 0.17	1.89 ± 0.49	6.68(1.24~20.15)	0.41 ± 0.54	1.60(0.29~5.66)

One-way ANOVA 显示 P<0.001;#Homa IR 值:对数转化后的 Homa IR 值;Homa IR 值:未进行对数转化的 Homa IR 值,用中位数(全距)表示。#FINS:对数转化后的 FINS;FINS:未进行对数转化的 FINS,用中位数(全距)表示

表 4 年龄及性别矫正后的 Logistic 回归

组别	OR	95%CI	P值
A 组	1		
B 组	1.184	0.680~2.062	0.550
C 组	1.547	0.899~2.663	0.115
D 组	2.586	1.510~4.428	0.001

CI=confidence interval;OR=odds ratio;P值为不同 ApoB/ApoA1 组与 A 组之间的比较

组发生 IR 是 A 组的 2.586 倍(P=0.001)。

3 讨 论

ApoA1 和 ApoB 分别是血浆 HDL-c 和 LDL-c 的主要载脂蛋白。循环水平 ApoA1 反映了 HDL-c 的颗粒数,体现了抗动脉粥样硬化的能力,代表抗动脉硬化因素,参与胆固醇的逆转运;ApoB 反映了富含甘油三酯的极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-c)、中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)等致动脉硬化脂质颗粒的数目,可更好的反映小而密的 LDL-c 的数量,代表致动脉硬化因素,参与肝脏胆固醇及甘油三酯的转运[4]。因而 ApoB/ApoA1 反映了胆固醇转运的平衡。大量研究显示 ApoB/ApoA1 有更好地预测冠心病的能力。

目前认为 LDL-c 是 CVD 的独立预警指标,常作为脂代谢紊乱的治疗靶点。但在某些动脉硬化患者中,LDL-c 水平仍在正常或较低范围,而 ApoB 增高(可能由于易于氧化、促进炎症反应的强致动脉硬化颗粒 sd-LDL 数量增多所致)[5],故载脂蛋白较常规血脂检查更具优越性。且目前大量研究也证实如此。Talmud 等[6]对 2 508 例男性随访 6 年的研究结果显示 TC、TG、ApoB、ApoA1、ApoB/ApoA1 比值、LDL-c、HDL-c 均能预测冠状动脉事件的发生,但 ApoB/ApoA1 值的预测能力最强。高 ApoB/ApoA1 值与致死性心肌梗塞[7]和急性心肌梗塞[8]的发生密切相关。一项关于美国成年人(平均年龄 45

岁,中位随访时间 124 月)的研究发现在美国人群中,载脂蛋白的测定可以显著预测冠心病的死亡,且 ApoB(HR 2.01, 95% CI 1.05~3.86)的预测能力优于其他常规脂质的测定[9]。国内陈玉熹等也发现进行性脑梗塞患者入院时 ApoB 水平较完全性脑梗塞患者高,且高 ApoB 值组脑梗塞进展率更高[10]。

Sierra-Johnson 等对美国成年人的 ApoB/ApoA1 值和代谢指标进行了分析,结果提示 ApoB/ApoA1 值与 IR 密切相关,优于传统风险因子、代谢综合征组分及炎症风险因子,ApoB/ApoA1 值是 IR 的独立预测因子[2]。Sung 等[11]对 7 427 例韩国人的研究(以 Homa 值评估 IR)发现 ApoA/ApoB 值随 Homa 值升高而逐渐减低,ApoA/ApoB 值与血清胰岛素、Homa 值呈负相关。Lind 等[12](以葡萄糖钳夹试验评估 IR)也发现 ApoA/ApoB 值与 IR 呈负相关。本课题以中国重庆地区成年人为研究对象,用 Homa IR 值评估 IR 程度,发现 ApoB/ApoA1 值与血清胰岛素($r=0.261$, $P<0.001$)、Homa IR 值($r=0.266$, $P<0.001$)呈正相关,这与前面的国外研究结果基本一致。我们进一步按 ApoB/ApoA1 值的四分位值分为 4 组,发现随 ApoB/ApoA1 值增高,Homa IR 值也逐渐增高($P<0.001$)。且 ApoB/ApoA1上四分位组发生 IR 的风险是下四分位组的 2.586 倍($P=0.001$)。

国内鲁炳怀等[13]对 2 型糖尿病及糖耐量受损人群的研究发现 Homa IR 与 ApoA1 及 Lp(α)呈负相关,与 ApoB 呈正相关;且随 IR 趋于严重,ApoA1 显著降低,ApoB 及 ApoB/ApoA1 则显著增高,Lp(α)有下降趋势。多元线性回归显示 ApoA1、ApoB 对于 Homa IR 水平的影响大于 HDL-c、LDL-c,ApoB/ApoA1 对于 Homa IR 的贡献大于 HDL-c/TC。这与我们所得结果比较一致。但我们进一步分析了随 ApoB/ ApoA1 值增高,IR 发生风险明显增加,且高 ApoB/ApoA1 值与不同性别 IR 发生均密切相关。

IR 是代谢综合征的重要中心环节。我们的研究结果和以往文献报道均支持高 ApoB/ApoA1 值与 IR 有关。尽管如此,ApoB/ApoA1 增高与 IR 的因果关系仍不是十分明确。ApoB/ApoA1 增高是否促发了炎症的发生或引起其他代谢异常都有待我们进一步研究。

综上所述,ApoB、ApoA1 作为临床上简单易获的指标,其比值与 IR 密切相关,ApoB/ApoA1 比值增高是 IR 发生的重要标志。这将为 IR 的诊断、防治及与之相关疾病的预后评估提供新的线索与思路。

参 考 文 献

[1] Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(2): 538-544.

[2] Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. ApoB/ApoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects[J]. European Heart Journal, 2007, 28(21): 2637-2643.

[3] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.

[4] Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy-a review of the evidence[J]. Journal of Internal Medicine, 2006, 259(5): 493-519.

[5] Barter P J, Ballantyne C M, Carmena R, et al. ApoB versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel[J]. J Intern Med, 2006, 259(3): 247-258.

[6] Talmud P J, Hawe E, Miller G J, et al. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(11): 1918-1923.

[7] Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study[J]. Lancet, 2001, 358 (9298): 2026-2033.

[8] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): case-control study[J]. Lancet, 2004, 364(9438): 937-952.

[9] Sierra-Johnson J, Fisher R M, Romero-Corral A, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipo protein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population[J]. Eur Heart J, 2009, 30(6): 710-717.

[10] 陈玉熹, 缪心军, 蔡平平. 载脂蛋白 B 与进展性脑梗死的相关性探讨[J]. 实用老年医学, 2006, 20(5): 350-351.

[11] Sung K C, Hwang S T. Association between insulin resistance and apolipoprotein B in normoglycemic Koreans[J]. Atherosclerosis, 2005, 180 (1): 161-169.

[12] Lind L, Vessby B, Sundström J, et al. The apolipoportein B/AI ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-age men[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26 (2): 406-410.

[13] 鲁炳怀, 朱凤霞, 杨 静, 等. 2 型糖尿病与糖耐量受损人群 Lp(α)、ApoB/A1 与胰岛素抵抗相关性分析[J]. 北京医学, 2008, 30 (8): 544-547.

(责任编辑:关蕴良)