

高载脂蛋白 B 血症的临床代谢和遗传学研究

胡维诚

李锦红

(山东医科大学病理生理学教研室 济南 250012)

摘要 高载脂蛋白 B 血症为常见的脂质代谢障碍性疾病。低密度脂蛋白—载脂蛋白 B 作为预测和早期诊断冠心病的指标优于低密度脂蛋白胆固醇。高载脂蛋白 B 血症的脂质代谢紊乱主要是极低密度脂蛋白合成增多,从而使低密度脂蛋白含量增多;低密度脂蛋白受体并无缺陷,清除与正常人相同。极低密度脂蛋白—载脂蛋白 B 合成增多可能与餐后甘油三酯和游离脂肪酸的清除延迟有关。研究显示高载脂蛋白 B 血症的发生有遗传倾向,有些家庭高度符合孟德尔显性多基因遗传类型。

关键词 高载脂蛋白 B 血症; 冠心病; 低密度脂蛋白—载脂蛋白 B; 低密度脂蛋白胆固醇

血清总胆固醇(total cholesterol, TC)增高是冠心病发病的主要危险因素^[1]。TC 的主要载体是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),目前主要靠测定 LDL 胆固醇(LDL cholesterol, LDLC)来反映 LDL 的水平。现在认识到,LDL 的颗粒大小、水解密度和化学组成的变异范围很大,而且受遗传、代谢和治疗因素的影响。虽然在每一个 LDL 颗粒内胆固醇的含量有变化,但只含一分子载脂蛋白 B100(apolipoprotein B100, apo B)。通过免疫化学方法测定 LDL-apo B,可以更精确地反映 LDL 含量,能分析 LDL 颗粒内脂质和蛋白组成的比值。在较大的、富含胆固醇的 LDL 颗粒中,LDLC/LDL-apo B > 1.6;在较小的、较致密的 LDL 颗粒,LDLC/LDL-apo B < 1.3。在正常人,其比值为 1.3~1.6。许多冠心病患者 LDLC 正常或接近正常,但 LDL-apo B 明显增高,说明这些病人的 LDL 颗粒体积减小、密度增加。这种脂蛋白表型被称为高载脂蛋白 B 血症(hyperapo-B-lipoproteinemia)

1 临床研究

表1是 Sniderman^[2]于1980年首先报告的冠状动脉粥样硬化与高载脂蛋白 B 血症的关系。

从表中可见冠脉造影阴性者的 LDLC 和 LDL-apo B 与健康人相近,冠脉造影阳性者 LDLC 增加

表1. 冠脉造影病人及家族性高胆固醇血症杂合子病人 LDLC 和 LDL-apo B 浓度 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	LDLC (mg%)	LDL-apo B (mg%)	LDLC LDL-apo B
冠脉造影阳性	59	134±27	118±22	1.14
冠脉造影阴性	41	112±30	82±15	1.37
家族性高胆固醇血症杂合子病人	40	250±55	138±20	1.81
健康对照组	155	114±25	84±13	1.36

不到一个标准差,而 LDL-apo B 增加约二个标准差,说明在诊断冠心病方面,LDL-apo B 优于 LDL-C。另外,在高载脂蛋白 B 血症和家族性高胆固醇血症(I型高脂蛋白血症),LDL 皆增多,但二者显然是不同的表型,前者增多的 LDL 颗粒体积小,密度高,LDLC/LDL-apo B 小于 1.3;后者增多的 LDL 颗粒体积大,含胆固醇多,LDLC/LDL-apo B 大于 1.6。

Sniderman^[3]报告在100例心肌梗塞存活的病人(平均年龄55岁,78%为男性)中,有75例患有高载脂蛋白 B 血症。在这100例患者中,有53例血清甘油三酯(triglyceride, TG)高于200 mg%,其中有43例为高载脂蛋白 B 血症;在47例 TG 正常者中,有32例高载脂蛋白 B 血症。空腹时 TG 多在极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)颗粒内。高甘油三酯血症(N型高脂蛋白血症)出现高载脂蛋白 B 血症这一表型,说明在 VLDL 增多的同时,体积小而密度增高的 LDL 颗粒也增多。Sniderman^[3]又报告了162例 N 型高脂蛋白血症分析结果,排除年龄等因素,伴高载脂蛋白 B 血症(38例)的冠心病发病率是 LDL-apo B 正常(36例)组的5倍。可见对 TG 浓度增高的病人,apo B 是预测冠心病发病的重要指标。

许多与冠心病发病有关的脂质代谢异常疾病患者的血小板功能异常,并被认为是促使冠状动脉血栓形成的重要原因。Miller 等^[4]报告高载脂蛋白 B

血症患者血小板的聚集性及脂质的组成与正常人无明显差别。

2 代谢研究

根据 LDL 颗粒内 LDLC/LDL-apo B 不同, 将其分为轻 LDL 颗粒和重 LDL 颗粒二类^[5]。家族性高胆固醇血症病人含轻 LDL 颗粒最多, LDLC/LDL-apo B 可高达 1.8; 高载脂蛋白 B 血症病人重 LDL 颗粒含量最多, 若同时伴有 TG 增高, LDLC/LDL-apo B 可为 0.88。二者差别主要是因颗粒核心部分所含胆固醇酯的量不同。用超速离心方法分析 LDL 颗粒的平均分子量, 高载脂蛋白 B 血症为 $(1.9 \sim 2.0) \times 10^6$ Da, 低于正常值 $(2.5 \times 10^6$ Da)^[6]。电泳观察和凝胶电泳法都证实高载脂蛋白 B 血症患者的 LDL 颗粒体积小。

肝脏合成 VLDL, 其中的主要脂质成份是甘油三酯, 并与少量的胆固醇酯共同成为 VLDL 颗粒的核心部分, 而外周部分为 apo B 和 apo E。VLDL 进入血管后, TG 被脂蛋白酯酶水解, 首先成为 VLDL 残体, 其中部分被肝 B:E 受体直接摄取; 另一部分形成 LDL, 再通过 LDL 受体被肝脏或外周组织细胞清除, 小部分 LDL 由受体外途径清除。

家族性高胆固醇血症, 富含胆固醇的轻 LDL 颗粒增多是由于 LDL 受体缺陷。而高载脂蛋白 B 血症, 含胆固醇少的重 LDL 颗粒增多可能是 LDL-apo B 生成过多。为明确重 LDL 颗粒是由肝脏直接分泌而来还是由轻 LDL 颗粒形成, Teng 等^[7]对 7 例高载脂蛋白 B 血症、5 例家族性高胆固醇血症和 6 例正常人的 apo B 在 VLDL、中密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)、LDL、轻 LDL 颗粒和重 LDL 颗粒内的转换情况 (turnover) 进行了研究。在注射 125 I VLDL 后, 高载脂蛋白 B 血症病人合成 VLDL-apo B 速度高于正常人, 而分解速度降低。在注射 LDL 后发现, 高载脂蛋白 B 血症患者合成 LDL-apo B 速度亦高于正常人, 但分解速度与正常人相同。家族性高胆固醇血症病人, LDL-apo B 合成速度增高, 但分解速度明显低于正常值。结果显示, 高载脂蛋白 B 血症 LDL 受体没有缺陷, 其 LDL 内胆固醇减少是由于核心部位的胆固醇酯转移至 VLDL, 使颗粒增多, 同时 VLDL 分泌也有增加。还应进一步研究重 LDL 颗粒和轻 LDL 颗粒与 LDL 受体亲和力有否差异。总之, 在高载脂蛋白 B 血症, LDL-apo B 浓度增加是由于 VLDL 合成增多, 导致 LDL 生成增多, 但 LDL 清除与正常人相同, 则可以区别于家族性高胆固醇血症。

LDL-apo B 合成增多可能与游离脂肪酸和甘油三酯代谢异常有关。Sniderman^[7]发现在体外培养的高载脂蛋白 B 血症的脂肪细胞和纤维母细胞中, 同位素标记的脂肪酸进入甘油三酯速度降低。Genest^[8]发现正常人餐后 4 小时甘油三酯在血浆中浓度降至正常空腹水平, 但高载脂蛋白 B 血症病人, 餐后 7 小时血浆 TG 浓度仍为空腹浓度的两倍。此时聚集的 TG 主要分布于乳糜微粒和 VLDL 颗粒内。这一点与体外研究^[7]结果相符合。血浆中游离脂肪酸增多可产生如下两方面的影响: ①抑制脂蛋白酯酶活性, 使餐后乳糜微粒的清除速度减慢; ②游离脂肪酸进入肝脏增多, 使肝脏合成 TG 和 apo B 增多, 导致 VLDL 生成增多。分泌出的 VLDL 水解后形成的游离脂肪酸又会进入肝脏使 VLDL 的生成进一步增加, 进而又使 LDL 和重 LDL 颗粒增多。

高载脂蛋白 B 血症患者有两种代谢缺陷: (1) 肝脏合成 VLDL 过多, 致使 LDL 生成增多; (2) 餐后甘油三酯和游离脂肪酸清除延迟。但至今所了解的 apo B 基因缺陷尚不能给予解释。Kwiterovich^[9,10]和 Cianflone^[11,12]分别在近 1~2 年报告了另辟蹊径的研究结果: 他们用制备等电聚焦法和高压液相技术从正常人血清中分离出三种碱性蛋白质 (BPI、BPII、BPIII)。这三种碱性蛋白质都可以促使油酸盐进入正常人的成纤维细胞, 并加速脂质酯化。但其中的精氨酸、半胱氨酸、脯氨酸、组氨酸、丝氨酸和蛋氨酸含量明显不同。已知 BPI 即为酰化刺激蛋白 (ASP)。将 BPI、BPII 和 BPIII 分别与正常人和高载脂蛋白 B 血症患者的皮肤成纤维细胞孵育, 发现 ASP (BPI) 的作用在高载脂蛋白 B 血症仅为正常人的一半, BPII 的作用为正常人的 9 倍, BPIII 可使高载脂蛋白 B 血症患者的单核巨噬细胞内胆固醇酯的生成增加 2~3 倍。他们认为这三种蛋白质可用以对高载脂蛋白 B 血症的机理研究。高载脂蛋白 B 血症的代谢研究并不仅仅局限于脂蛋白代谢领域, 最近, Winocour 等^[13]报告高载脂蛋白 B 血症与高胰岛素血症及血浆性激素水平等内分泌因素有一定关系, 这一研究更进一步拓宽了高载脂蛋白 B 血症代谢研究的视野。

3 遗传学研究

Beatty^[14]报告一例 12 岁男孩突然死于冠心病, 经对其 240 名年长亲属测定 LDL-apo B, 发现有两种遗传特性, 一种是呈隐性遗传的谷甾醇血症; 一种是呈显性遗传的高载脂蛋白 B 血症, 经分析其 LDLC/LDL-apo B, 高度符合孟德尔显性-多基因遗传类

型。Smiderman 等^[17]选择了夫妻均为高载脂蛋白 B 血症并在55岁前发生冠心病的24个家庭,对全部家庭中66个未成年子女进行了有关指标的测定,结果见表2。

表2 父母为高载脂蛋白 B 血症并早发冠心病的子女血浆血脂及 LDL-apo B 浓度 (mg%, $\bar{x} \pm s$)

项目	子女 (66例)	对照组 (208例)
年龄 (岁)	17 $\pm$ 7	20 $\pm$ 8
总胆固醇	174 $\pm$ 34 *	164 $\pm$ 27
甘油三酯	103 $\pm$ 58 * *	81 $\pm$ 32
LDLC	103 $\pm$ 33	93 $\pm$ 27
HDLC	51 $\pm$ 13	52 $\pm$ 11
LDL-apo B	110 $\pm$ 13 * *	82 $\pm$ 18

$P < 0.05$; * $P < 0.01$; * * $P < 0.001$, 与对照组比

由表中可见,与对照组相比,LDL-apo B 值差别最大。在这66个子女中,有16例高载脂蛋白 B 血症,其中多数为青春少年(男14岁,女12岁以上)。说明高载脂蛋白 B 血症的表达有些推迟。Genest 等^[15]报告遗传性脂蛋白异常并早发冠心病的102个家系(603人)中,54%有明确的家族性脂蛋白和载脂蛋白异常,其中5%的家系表现为高载脂蛋白 B 血症。家系分析表明这些脂蛋白、载脂蛋白水平的改变一定程度上受基因控制。Kwiterovich 等^[16]报告在子女(20岁以下)患高载脂蛋白 B 血症的20对父母中,约一半为高载脂蛋白 B 血症,其中8对只有一方为高载脂蛋白 B 血症,有6对双方均为正常人。毫无疑问,高载脂蛋白 B 血症的发生受遗传和环境因素(如饮食和肥胖)等方面的影响。

Knott^[17]和 Yang^[18]报告载脂蛋白 B 的基因在2号染色体的短臂,其DNA有45 kb,由29个外显子组成。Ladiaz^[19]用包括第26~29外显子的 cDNA 探针在一例伴有三枝冠脉病变的高载脂蛋白 B 血症的女性患者发现了一个异常的 MspI 切点,该分子缺陷位于 apo B 基因第29外显子的第4046密码子,该段DNA经扩增后分析,发现由一个胞嘧啶突变为胸腺嘧啶,使成熟的 apo B 的第4019位上带正电荷的精氨酸变为非极性的色氨酸。此分子缺陷的意义正在进一步研究中。

结论

高载脂蛋白 B 血症是一常见的代谢障碍,与早发冠心病有关。肝脏 VLDL-apo B 生成过量使小而

致密的 LDL 颗粒增多。在有些家庭,高载脂蛋白 B 血症呈孟德尔显性遗传。

参考文献

- 1 Kannel WB, et al. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the framingham study. *Ann Intern Med*, 1979, 90 (1): 85
- 2 Sniderman A, et al. The association of coronary atherosclerosis and hyperapo-B-lipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol content in human plasma low density lipoprotein). *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1980, 77 (1): 604
- 3 Sniderman A, et al. Association of hyperapo-B-lipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med*, 1982, 97 (6): 833
- 4 Miller M, et al. Platelet aggregation in hyperapobeta lipoproteinemia. *Am J Hematol*, 1991, 37 (3): 209
- 5 Teng B, et al. Composition and distribution of low density lipoprotein fractions in hyperapo-B-lipoproteinemia, normolipidemia and familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1983, 80 (21): 6662
- 6 Teng B, et al. Metabolic basis of hyperapo-B-lipoproteinemia. Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 1986, 77 (3): 663
- 7 Sniderman A, et al. Depressed glyceride biosynthesis in adipocytes and fibroblasts in hyperapo-B-lipoproteinemia. *Clin Res*, 1986, 34 (6): 668A
- 8 Genest J, et al. Hyperapobetalipoproteinemia. Plasma lipoprotein responses to oral fat load. *Arteriosclerosis*, 1986, 6 (4): 297.
- 9 Kwiterovich PJr, et al. Acylation-stimulatory activity in hyperapobetalipoproteinemic fibroblasts; enhanced cholesterol esterification with another serum basic protein BPII. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87 (22): 8980
- 10 Kwiterovich PJr, et al. Further insight into the pathophysiology of hyperapobetalipoproteinemia; role of basic proteins I, II, III. *Clin Chem*, 1991, 37 (3): 317
- 11 Cianflone K, et al. Stimulation of fatty acid uptake and triglyceride synthesis in human cultured skin fibroblasts and adipocytes by a serum protein.

- Biochim Biophys Res Commun*, 1978, 144 (1): 94
- 12 Cianflone K, et al. Impaired response of fibroblasts from patients with hyperapobetalipoproteinemia to acylation stimulating protein. *J Clin Invest*, 1990, 85 (3): 722
 - 13 Winocour PH, et al. Relation between insulinemia, body mass index, and lipoprotein composition in health, nondiabetic men and women. *Arterioscler Thromb*, 1992, 12 (3): 393
 - 14 Beaty TH, et al. Genetic analysis of plasma sitosterol, apoprotein B and lipoproteins in a large Amish pedigree with sitosterolemia. *Am J Hum Genet*, 1986, 38 (4): 492
 - 15 Genest JJ, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*, 1992, 85 (6): 2025
 - 16 Kwiterovich P, et al. Pediatric hyperlipoproteinemia: The phenotypic expression of hyperapo-B-lipoproteinemia in young probands and their parents. In Widholm Kand Naito HK (eds). *Recent Aspects of Diagnosis and Treatment of Lipoprotein Disorders; Impact on the Prevention of Atherosclerotic Disease*, Alan R Liss, Inc New York, 1988; 89
 - 17 Knott TJ, et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B100. *Nature (London)*, 1986, 323 (23): 734
 - 18 Yang CY, et al. Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B100. *Nature (London)*, 1986, 323 (23): 738
 - 19 Ladas J, et al. A missense mutation arginine 4019-tryptophan in apolipoprotein B in a family with hyperapo-B and premature atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1987, 7 (5): 492a.

关于召开第四届全国动脉粥样硬化学术交流会的第一轮通知

为深入开展有关动脉粥样硬化的研究,交流近年来国内外动脉粥样硬化的基础和临床研究成果,根据第三届全国动脉硬化学术会议(天津)广大代表的提议,经中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会研究,决定委托衡阳医学院承办第四届全国动脉粥样硬化学术交流会,现将有关事项通知如下:

- 1、会议主要议程: A. 第三届委员会工作报告; B. 专题讲座;
C. 论文报告; D. 技术交流;
E. 学术研究; F. 选举第四届委员会
- 2、会期及会址: 拟于1995年暑假期间在湖南省张家界举行会议。
- 3、征稿内容及要求: 凡与动脉粥样硬化基础和临床研究有关的文章均在本次征集之列。
A. 专题: 要求为全文并附参考文献,字数不超过5 000字(参考文献除外)。
B. 论文: 只收摘要,每篇字数限1 000字以内。
来稿请寄: 衡阳医学院心血管病研究所 涂玉林 (邮编: 421001)
截止日期为1995年1月31日(以邮戳为准),过期无法纳入汇编,请谅解。
- 4、其他: 具体日期及报到地点另行通知。(请互相转告)

中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会
衡阳医学院心血管病研究所

1994年7月28日