

## 异常脂蛋白血症的分类及分子缺陷

刘秉文

(华西医科大学载脂蛋白研究室, 成都 610041)

血脂异常早期主要按血浆脂蛋白在血中的浓度改变而分为 5 型或 6 型。这种分型法是 1965 年由 Fredrickson DS 及 Lees RS 提出的, 以后由世界卫生组织承认并推广应用。这种分型法具有简单明确的优点。但随着对血脂异常疾病病因的深入研究, 发现许多血脂异常的疾病与某些特殊的蛋白质如载脂蛋白、脂解酶类、脂质转运蛋白及脂蛋白受体的分子缺陷或变异有关。因此仅以脂蛋白的浓度改变为基础的分类方法显然已不能满足需要。1990 年 Gustav Schonfeld 提出家族性脂蛋白异常血症的新的分类方法(表 1)。

表 1 家族性异常脂蛋白血症的分类

高乳糜微粒血症(I型或V型)

载脂蛋白 C<sub>II</sub> 缺陷

LPL 缺陷(纯合子)

LPL 抑制剂

高 VLDL 血症或高前 $\beta$ -脂蛋白血症(N型)

家族性高甘油三酯血症(FHTG)

家族性结合型高脂血症(FCHL)

LPL 缺陷(杂合子)

高 $\beta$ -脂蛋白血症

家族性血脂异常高血压

$\beta$ -脂蛋白异常血症(II型、宽 $\beta$ )

载脂蛋白 E 缺陷

肝脂酶缺陷

高 LDL 血症或高 $\beta$ -脂蛋白血症(III型、IIa、IIb型)

家族性高胆固醇血症(FH)(表 3)

家族性载脂蛋白 B<sub>100</sub> 缺陷

家族性结合型高脂血症(FCHL)

$\beta$ -谷固醇血症( $\beta$ -sitosterolemia)

高 HDL 血症或高 $\alpha$ -脂蛋白血症

胆固醇酯转移蛋白缺陷

高脂蛋白(a)血症

低 $\beta$ -脂蛋白血症(表 2)

正常载脂蛋白 B

截短的载脂蛋白 B

无 $\beta$ -脂蛋白血症(表 2)

低 $\alpha$ -脂蛋白血症(表 4)

无 $\alpha$ -脂蛋白血症(表 4)

### 1 乳糜微粒代谢及其障碍可能的部位

乳糜微粒代谢及缺陷可能的部位见图 1。

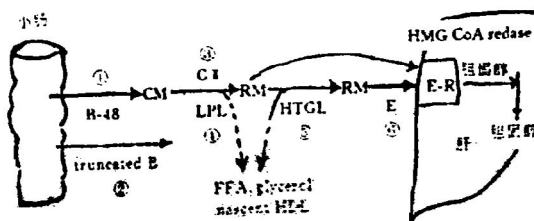


图 1. 乳糜微粒(CM)代谢及缺陷的可能部位。

B-48 为载脂蛋白 B<sub>48</sub>; E 为载脂蛋白 E; C<sub>II</sub> 为载脂蛋白 C<sub>II</sub>; CM 为乳糜微粒; RM 为乳糜微粒残骸; LPL 为脂蛋白脂酶; HTGL 为肝脂酶; E-R 为载脂蛋白 E 受体; red'ase 为还原酶  
○数字表示缺陷的部位

图 1 中, 缺陷①表示小肠不能合成或分泌载脂蛋白 B<sub>48</sub>, 结果引起无 $\beta$ -脂蛋白血症(同时肝脏不能合成或分泌载脂蛋白 B<sub>100</sub>或单纯无载脂蛋白 B<sub>48</sub>, 致使小肠不能合成及分泌乳糜微粒, 膳食脂肪不能吸收。

缺陷②表示小肠合成截短的载脂蛋白 B, 用这种载脂蛋白组装的乳糜微粒, 进入血循环极易被清除。载脂蛋白 B 可在不同部位被截断, 因此可产生不同长度的截短的载脂蛋白 B 分子。具有这种缺陷的病人常有低 $\beta$ -脂蛋白血症(表 2)。

缺陷③表示载脂蛋白 C<sub>II</sub> 缺陷, 或缺陷④ LPL 缺陷, 此时 CM 内核的甘油三酯不能水解, 引起高乳糜微粒血症。

缺陷⑤表示肝脂酶缺陷, 导致乳糜微粒残骸中的甘油三酯不能被水解, 而在血中聚集。

缺陷⑥表示载脂蛋白 E 缺陷, 这种乳糜微粒残骸不能与肝载脂蛋白 E 受体结合而清除, 亦在血中储集, 电泳呈宽 $\beta$ 带。

### 2 极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白的代谢及其障碍的可能部位

VLDL 及 LDL 代谢及代谢缺陷可能部位见图 2。

图 2 中, 缺陷①表示肝脏不能合成及分泌载脂蛋白 B<sub>100</sub>, 结果引起无 $\beta$ -脂蛋白血症, 此时血 TG 含量可能正常(表 2)。

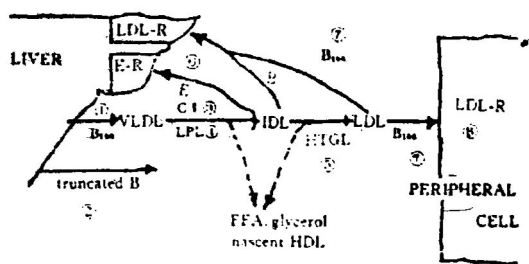


图2. VLDL及LDL代谢.

数字表示代谢缺陷的部位; B<sub>100</sub>=载脂蛋白 B<sub>100</sub>; C<sub>1</sub>=载脂蛋白 C<sub>1</sub>; E=载脂蛋白 E; LPL=脂蛋白脂酶; HTGL=肝脂酶; LDL-R=LDL受体; E-R=载脂蛋白 E受体.

缺陷②表示肝脏合成及分泌各种不同的截短的载脂蛋白 B<sub>100</sub>, 结果引起低β脂蛋白血症(表2)

缺陷③表示载脂蛋白 C<sub>1</sub>分子缺陷, 缺陷④表示 LPL 的缺陷, 结果 VLDL 不能脂解, 在血中聚积引起高甘油三酯血症(表4,5)

缺陷⑤表示肝脂酶的缺陷, 缺陷⑥表示载脂蛋白 E 的缺陷, 结果引起 IDL 在血中的聚积, 出现宽β带(表6)。

缺陷⑦表示, 载脂蛋白 B<sub>100</sub>的分子缺陷, 致使含这种异常载脂蛋白 B<sub>100</sub>的 LDL 不能与 LDL 受体结合, 导

致血中 LDL 含量异常升高, 产生家族性高胆固醇血症(表2)。

缺陷⑧表示 LDL 受体缺陷, 同样 LDL 不能与之结合而代谢, 亦导致 LDL 异常升高, 产生家族性高胆固醇血症(表3)。

## 2.1 载脂蛋白 B 基因缺陷

载脂蛋白 B 基因缺陷可引起无β脂蛋白血症及低β脂蛋白血症。

2.1.1 无β脂蛋白血症 无β脂蛋白血症极少见。主要表现为脂肪吸收障碍、神经运动失调、视网膜色素沉着。患者血浆胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)显著降低, 无载脂蛋白 B<sub>100</sub>及含载脂蛋白 B 的 VLDL、LDL 及 CM。本病系载脂蛋白 B 基因突变, 导致载脂蛋白 B 合成障碍或产生畸变的载脂蛋白 B mRNA 或蛋白质分子。

2.1.2 低β脂蛋白血症 患者血浆载脂蛋白 B、VLDL、LDL 及 CM 显著降低但并不完全缺乏。一例患者血浆 LDL-C 仅 40~80 mg·L<sup>-1</sup>, 其 CM 及 VLDL 中的载脂蛋白 B 不是正常的载脂蛋白 B<sub>100</sub>及载脂蛋白 B<sub>100</sub>, 而是载脂蛋白 B<sub>37</sub>。最近已发现 10 多种载脂蛋白 B 基因变异, 产生不同分子量的载脂蛋白 B(表2)。

表2 家族性低β脂蛋白血症及无β脂蛋白血症

病名	基因缺陷	蛋白质缺陷
载脂蛋白 B48 缺乏症	尚未阐明	小肠不能分泌载脂蛋白 B48; 脂肪吸收障碍; 肝能分泌载脂蛋白 B100, 血浆 VLDL, LDL 存在
无β脂蛋白血症(载脂蛋白 B <sub>100</sub> 缺乏症)	尚未阐明	小肠能分泌载脂蛋白 B <sub>48</sub> , 脂肪吸收正常, 但肝不能合成载脂蛋白 B <sub>100</sub> , 因此血浆无 VLDL 及 LDL, 但 TG 含量正常
低β脂蛋白血症伴载脂蛋白 B <sub>100</sub> 截短	低胆固醇血症	纯合子载脂蛋白 B 在血浆含量仅为正常人的 1%~10%
载脂蛋白 B <sub>25</sub>	外显子 21 的 694 bp 缺失	血浆含有 1085 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>25</sub>
载脂蛋白 B <sub>29</sub>	cDNA 4125 核苷酸由 C→T	血浆存在由 1305 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>29</sub>
载脂蛋白 B <sub>31</sub>	cDNA 4480 位核苷酸缺失	1425 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>31</sub> 在血浆中出现
载脂蛋白 B <sub>37</sub>	cDNA 5391-5394 位核苷酸缺失	1728 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>37</sub> 在血浆 VLDL、LDL 及 HDL 中出现
载脂蛋白 B <sub>39</sub>	cDNA 5591 位核苷酸缺失	1799 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>39</sub> 在血浆 VLDL 及 LDL 中出现
载脂蛋白 B <sub>40</sub>	cDNA 5693 及 5694 位核苷酸缺失	1829 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>40</sub> 在血浆 VLDL 及 LDL 中出现
载脂蛋白 B <sub>46</sub>	cDNA 6381 位 C→T	2057 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>46</sub> 在血浆 VLDL 及 LDL 中出现
载脂蛋白 B <sub>50</sub>	cDNA 6963 位 C→T	2252 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>50</sub> 在血浆 VLDL 中出现
载脂蛋白 B <sub>56</sub>	cDNA 11840 位核苷酸缺失	3896 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>56</sub> 在血浆 VLDL 及 LDL 中出现
载脂蛋白 B <sub>57</sub>	cDNA 12032 位核苷酸缺失	3978 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>57</sub> 在血浆 VLDL 及 LDL 中出现, 与 LDL 受体亲和力增加
载脂蛋白 B <sub>59</sub>	cDNA 12309 位核苷酸缺失	4039 氨基酸构成的载脂蛋白 B <sub>59</sub> 在 VLDL 及 LDL 中出现, 与 LDL 受体
载脂蛋白 B <sub>100</sub> 缺陷致高胆固醇血症	cDNA 10708 位 C→A	载脂蛋白 B <sub>100</sub> 第 3500 位氨基酸, 由 Arg→Gln, 此异常 LDL 不能与 LDL 受体结合, 导致血 LDL ↑, 因此血胆固醇 ↑

2.1.3 家族性载脂蛋白 B<sub>100</sub>缺陷引起的高胆固醇血症

1986年 Vega 等首次报道血浆 LDL 异常,与 LDL 受体结合下降(为正常的 32%)的病人。1989年 Soria 等证明这种异常系由于其载脂蛋白 B<sub>100</sub>第 3500 位密码

子由 CGC 转变为 CAG,其第 3500 位氨基酸由 Arg<sub>3500</sub> → Gln。这种突变的 LDL 不能为 LDL 受体结合、摄取,因而血浆 LDL 及胆固醇均升高。这种突变在美国、加拿大及欧洲白种人群中出现的频率为 1/500。

表 3. 低密度脂蛋白受体的遗传性缺陷。

受体蛋白结构域	氨基酸数	外显子	基因缺陷	受体蛋白作用的缺陷
配体结合	1~292	2~6	启动子及外显子 1 kb 及 10 kb 缺失	细胞不能测出受体蛋白,LDL 及含 apoE 脂蛋白不能被细胞结合及内在化。
表皮生长因子同源前体	293~692	7~14	外显子 2~8 缺失 8~14 kb; 外显子 11 或 14 突变。外显子 13,14 5 kb 缺失	受体转运到细胞表面延迟,受体数减少;LDL 内在化降低;细胞不能测出受体
成簇 O-连接糖	693~749	15	外显子 14 或 15 的 4 kb 及 5 kb 缺失	细胞不能测出受体;LDL 不能结合,亦不能内在化
跨膜	768~789	16~17	缺乏、突变	内在化缺陷
胞浆	790~838	17~18	外显子 16~18 缺失、或突变	LDL 可与受体结合但不能内在化

## 2.2 脂蛋白脂酶基因缺陷

脂蛋白脂酶缺乏症患者肝素化血浆缺乏 LPL 活性。血浆 CM 及 VLDL 分解代谢障碍,清除延缓,空腹血浆 CM 及 VLDL 升高,呈乳糜状,TG 可高达 25~100 g · L<sup>-1</sup>。患者有肝脾肿大,皮疹样黄色瘤,腹痛频繁,常伴急性胰腺炎。本病为常染色体隐性遗传。迄今已发现 26 种 LPL 基因突变(表 4)。

## 2.3 载脂蛋白 CⅡ基因变异

载脂蛋白 CⅡ基因变异可引起以下几种情况(表 5)。

2.3.1 载脂蛋白 CⅡ缺乏 血中不能测出载脂蛋白 CⅡ。由于载脂蛋白 CⅡ基因缺失或置换,合成的异常载脂蛋白 CⅡ不能分泌入血如载脂蛋白 CⅡ parias,或合成截短的载脂蛋白 CⅡ。患者由于载脂蛋白 CⅡ缺乏,LDL 不能被激活,CM 及 VLDL 代谢障碍,导致严重高甘油三酯血症,空腹血 TG 常在 10 g · L<sup>-1</sup>以上,伴肝脾肿大,急性腹痛、皮疹样黄色瘤,血中不能测出载脂蛋白 CⅡ,但有 LPL。

2.3.2 载脂蛋白 CⅡ含量正常,但缺乏激活 LPL 的功能。如载脂蛋白 CⅡ Toronto,其 1~68 位氨基酸完全正常,仅 C 端缺少 5 个氨基酸。

2.3.3 不影响载脂蛋白 CⅡ激活 LPL 功能的突变。1986 年 Mehzal 等发现载脂蛋白 CⅡ的一种变异体,其 Lys<sub>55</sub> 为 Gln 所取代,因此其等电点改变,但不影响其激活 LPL 的功能。

表 4 脂蛋白脂酶基因缺陷

基因缺陷的位置	酶蛋白或基因缺陷位置	发现地
外显子 1	ASP <sub>9</sub> →Asn	?
内含子 2	GA <sub>1</sub> 剪接缺陷	日本
外显子 3	Tyr <sub>51</sub> →终止	日本
外显子 3	Trp <sub>86</sub> →Arg	美国
外显子 3	Thr <sub>102</sub> 起移码缺陷	马来西亚
外显子 3	Gln <sub>136</sub> →Arg	德国、波兰
外显子 3-5	6kb 缺失	英国
外显子 4	Gly <sub>142</sub> →Glu	北欧
外显子 4	His <sub>138</sub> →Arg	美国
外显子 5	Asp <sub>156</sub> →Gly	土耳其
外显子 5	Asp <sub>156</sub> →Asn	?
外显子 5	Pro <sub>157</sub> →Arg	荷兰
外显子 5	Ala <sub>176</sub> →Thr	美国黑人
外显子 5	Gly <sub>188</sub> →Glu	法国、加拿大、中欧
外显子 5	Ile <sub>104</sub> →Thr	中欧
外显子 5	Pro <sub>207</sub> →Leu	法国、加拿大
外显子 5	Cys <sub>216</sub> →Ser	?
外显子 5	移码,Val <sub>224</sub> →终止	日本
外显子 6	Arg <sub>243</sub> →His	日本、中欧
外显子 6	Ser <sub>244</sub> →Thr	法国
外显子 6	Asp <sub>250</sub> →Asn	法国、意大利
外显子 6	Tyr <sub>262</sub> →His	?
外显子 6	Tyr <sub>262</sub> →终止	德国
外显子 6	2 kb 重复	中欧
外显子 9	3 kb 缺失	法国
外显子 9	Ser <sub>447</sub> →终止	中欧

表 5 载脂蛋白 C I 基因缺陷

基因缺陷位 置	机 制	发现地
内含子 2	G→C, mRNA 加工缺陷导致血浆缺乏载脂蛋白 C <sub>I</sub>	德国 Hamburg
外显子 2	Met <sub>22</sub> →ValC <sub>I</sub> , 合成的载脂蛋白 C <sub>I</sub> 缺信号肽不能分泌入血	法国 Paris
外显子 2	Met <sub>19</sub> →终止, 只能合成 19 肽, 不能测出, 缺乏活性	法国 Paris
外显子 3	Tyr <sub>37</sub> →终止 (C→A) 只能合成 37 肽, 无活性	意大利 Padova
外显子 3	Tyr <sub>37</sub> →终止 (C→G) 只能合成 36 肽, 无活性, 不能测出	意大利 Bart
外显子 3	Lys <sub>19</sub> →tyr 无活性, 不能测出	德国
外显子 3	移码, Val <sub>18</sub> →终止, 只能合成 17 肽, 无活性, 不能测出	荷兰 Nijmegen
外显子 4	Lys <sub>55</sub> →Gln, 有活性	Nigeria
外显子 4	移码, Leu <sub>75</sub> →终止, 只能合成 74 肽, 69~74 氨基酸改变, 无活性	加拿大 Toronto
外显子 4	在 Asp <sub>69</sub> 及 Gln <sub>70</sub> 密码子插入 C, 移码, 无活性	加拿大 St. Michael

## 2.4 载脂蛋白 E 基因变异

(表 6), 可导致血脂异常。

到 1991 年已发现 24 种变异的载脂蛋白 E 异构体

表 6 载脂蛋白 E 的变异

等电聚焦	等位基因	氨基酸变异	与 LDL 受体结合 (%)	血 脂
E <sub>3</sub>		Cys <sub>112</sub> , Arg <sub>158</sub>	100	正 常
E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	Gly <sub>127</sub> →Asp; Arg <sub>158</sub> →Cys	4	HTG, FD
E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	Arg <sub>158</sub> →Cys; Leu <sub>252</sub> →Glu	<2	FH
E <sub>1</sub>	E <sub>3</sub>	Arg <sub>158</sub> →cys; Lys <sub>146</sub> →Glu	40	FD
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Arg <sub>158</sub> →Cys	<2	FD
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Arg <sub>145</sub> →Cys	45	FD
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Arg <sub>134</sub> →Gln	ND	正常
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Val <sub>236</sub> →Glu	ND	HTG
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Arg <sub>228</sub> →Cys	ND	HTG
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Arg <sub>145</sub> →Gln	40	FD
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Arg <sub>126</sub> →Ser	40	FD
E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	Ala <sub>99</sub> →Thr; Ala <sub>152</sub> →pro	27	正常
E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	Cys <sub>112</sub> →Arg; Arg <sub>142</sub> →Cys	<20	FD
E <sub>3</sub>	E <sub>3</sub>	Thr <sub>142</sub> →Ala	ND	正常
E <sub>3</sub>	E <sub>4</sub>	Cys <sub>122</sub> →Arg; 7aa 插入	ND	FD
E <sub>4</sub>	E <sub>3</sub>	Cys <sub>112</sub> →Arg	100	正常
E <sub>4</sub>	E <sub>3</sub>	Glu <sub>113</sub> →Lys; Arg <sub>145</sub> →Cys	ND	FD
E <sub>4</sub>	E <sub>3</sub>	Ser <sub>236</sub> →Arg	ND	正常
E <sub>5</sub>	E <sub>4</sub>	Pro <sub>84</sub> →Arg; Cys <sub>112</sub> →Arg	ND	FH
E <sub>7</sub>	E <sub>3</sub>	Glu <sub>244</sub> →Lys; Glu <sub>245</sub> →Lys;	ND	HTG

HTG = 高甘油三酯血症; FD = 家族性脂蛋白异常血症; FH = 家族性高胆固醇血症; ND = 未检测

### 3 高密度脂蛋白的代谢及代谢障碍的可能部位

HDL 代谢及障碍的部位见图 3。

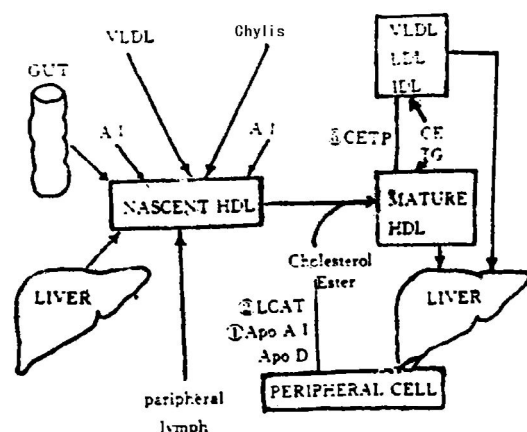


图 3. HDL 代谢及其缺陷的可能部位。

A I = 载脂蛋白 A I, D = 载脂蛋白 D, LCAT = 卵磷脂胆固醇转移酶, CETP = 胆固醇酯转运蛋白, CE = 胆固醇酯; Nascent HDL = 新生 HDL, Mature HDL = 成熟 HDL

图 3 中,缺陷①表示载脂蛋白 A I 的缺乏或分子缺陷,结果引起血浆 HDL 极度降低,并影响其活化 LCAT 的能力(表 7)。

缺陷②表示 LCAT 的缺乏或分子缺陷,结果引起新生的 HDL 在血中聚集,最终导致肾衰、贫血及白内障(表 8)。

缺陷③表示胆固醇酯转运蛋白(CETP)缺陷,抑制 CE 由成熟的 HDL 向 VLDL、LDL 及 IDL 转移,结果引起血浆 HDLC 升高,而 LDLC 降低,这类患者常伴高  $\alpha$ -脂蛋白血症。

#### 3.1 载脂蛋白 A I 分子缺陷

载脂蛋白 A I 具有激活 LCAT 的作用,是 HDL 的主要组成蛋白质。载脂蛋白 A I 的缺乏或缺陷将导致 HDL 异常及 LCAT 活性下降(表 7)。

#### 3.2 卵磷脂胆固醇酯转移酶基因缺陷

自从 27 年前 Norum 及 Gjon 首次报道家族性 LCAT 缺乏病以来,迄今已发现 30 个家族 50 例以上病例。患者新生 HDL 正常,但游离胆固醇不能酯化因而新生 HDL 不能转变为成熟 HDL,致使分解增强,血浆 HDL 较正常人显著下降,减少约 90%。呈盘状小颗粒的新生 HDL 在肾脏、脾、角膜、骨髓沉积导致角膜混浊、贫血、肾功能衰竭、蛋白尿等(表 8)。

表 7 载脂蛋白 A I 的分子缺陷

缺陷的载脂蛋白 A I	分子缺陷	电荷改变	异常
载脂蛋白 A I (Milano)	Arg <sub>175</sub> →Cys	-1	HDL ↓ ↓, LCAT 活性 ↓
载脂蛋白 A I (Marburg)	Lys <sub>101</sub> →0	-1	HDL ↓, LCAT-50%
载脂蛋白 A I (Noway)	Glu <sub>138</sub> →Lys	+2	正常
载脂蛋白 A I (Munster)	Asp <sub>105</sub> →Asn	+1	正常
载脂蛋白 A I (Giessen)	Pro <sub>143</sub> →Arg	+1	LCAT 活性 ↓-50%
载脂蛋白 A I	Pro <sub>145</sub> →Arg	+1	HDL ↓ ↓, LCAT 活性 ↓
载脂蛋白 A I (Lowa)	Gly <sub>26</sub> →Arg	+1	家族性淀粉样变神经
载脂蛋白 A I (Munster)	Pro <sub>3</sub> →His	+1	前载脂蛋白 A I 不能转变为成熟的载脂蛋白 A I
载脂蛋白 A I 缺乏	Gln <sub>84</sub> →终止		HDL ↓ ↓ ↓, 黄色瘤
载脂蛋白 A I 缺乏	插入 3~5 个密码子		HTG, 黄色瘤
载脂蛋白 A I 缺乏	缺失 202 密码子		角膜混浊, LCAT 活性 ↓
载脂蛋白 A I (Seattle)	140~160 位氨基酸缺失		异常 HDL, LCAT 活性 ↓

表 8 卵磷脂胆固醇酰转移酶的分子缺陷

发现地	分子缺陷	LCAT 含量	LCAT 活性	异常
家族性 LCAT 缺乏				
意大利	Thr <sub>321</sub> →Ile	6%	0	肾衰, 蛋白尿
加拿大	Arg <sub>135</sub> →Trp	0	0	蛋白尿
意大利	Arg <sub>147</sub> →Trp?	60	0	蛋白尿
丹麦	Ala <sub>93</sub> →Thr; Arg <sub>158</sub> →Cys	?	5%	肾衰, 蛋白尿、心绞痛
法国	Lys <sub>209</sub> →pro	3%	0	蛋白尿、血尿
日本	Asn <sub>93</sub> →Lys	40%	0	蛋白尿
日本	Met <sub>228</sub> →	50%	8%	
鱼眼病				
德国	Thr <sub>128</sub> →Ile	50%	0(α)	冠心病
德国	Thr <sub>123</sub> →Ile; Thr <sub>347</sub> →Met	50%	0(α)	
荷兰	Thr <sub>123</sub> →Ile	50%	0(α)	
瑞典	Pro <sub>10</sub> →Leu	?	0(α)	

## 3.3 胆固醇酯转运蛋白缺乏

1985 年日本 Koizumi 首次报道 1 例家族性缺乏症, 系 CETP 基因内含子 14C-A, 因 CETP 不能合成。血清 HDLC 显著升高, 较正常高 5 倍, 同时载脂蛋白 A I 及载脂蛋白 E 升高, 而 LDLC 及载脂蛋白 B 含量下降。CETP 缺乏者无任何临床异常, 不易引起动脉粥样硬化。

引起家族性低 α 脂蛋白血症及无 α 脂蛋白血症的原因见表 9。

表 9 引起低 α-脂蛋白血症或无 α-脂蛋白血症的原因

LCAT 缺乏症, HDL 不能成熟, HDL 降解加快, HDL 减少
鱼眼病 (Fish-eye disease); 同上
Tangier 病, HDL 从血浆清除加快
载脂蛋白 A I 分子缺陷, HDL 不能合成
载脂蛋白 A I 及 C <sub>1</sub> 同时缺乏, HDL 不能合成
高甘油三酯血症;
家族性低 α-脂蛋白血症