

低密度脂蛋白 B 亚型与冠心病

周春蕾

蔡海江

(南京医科大学动脉粥样硬化研究中心, 南京 210029)

摘要 低密度脂蛋白可分为 A、B 两大亚型。两型理化性质不同, 代谢不同, 致动脉粥样硬化作用亦不同。其中, B 型和冠心病关系密切。本综述分析了 B 型致动脉粥样硬化的可能机制, 并从遗传和环境两个方面阐述 B 型发生的可能原因。

关键词 低密度脂蛋白; 低密度脂蛋白 B 亚型; 冠心病; 动脉粥样硬化

大量研究表明血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)具有异质性, 即 LDL 由一系列大小、密度和化学组成各异的颗粒组成。这些颗粒的理化性质不同, 代谢不同, 致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的作用也不同, 其中, B 型 LDL (low density lipoprotein phenotype B, LDL-B)与 As 关系密切^[1,2]。

1 低密度脂蛋白亚型的概念

Austin^[3]用 2%~16% 未还原性聚丙烯酰胺凝胶电泳分离大小不同的 LDL, 再根据 LDL 颗粒直径与密度大小作曲线, 将之分为两大亚型: LDL-A 与 LDL-B。A 型 LDL 以体大质轻的 LDL 颗粒为主, 有一个颗粒最大直径大于 255 Å 的主峰和一个直径较小的次峰。B 型 LDL 则以小而致密的 LDL 为主, 有一个颗粒最大直径等于或小于 255 Å 的主峰和一个直径稍大的次峰。Krauss^[2]则根据 LDL 颗粒密度不同, 用密度梯度离心法把 LDL 分为四个密度带: LDL I~IV。A 型 LDL 相当于密度带分类的 LDL I 和 LDL II, B 型 LDL 则相当于 LDL III 和 LDL IV。

与 A 型 LDL 相比, B 型 LDL 不仅颗粒小(直径≤255 Å), 密度大(1.044~1.060 g/ml), 分子量低, 而且化学组成也不同。B 型 LDL 颗粒中脂质含量少, 胆固醇及胆固醇酯含量低, 而载脂蛋白 B (apolipoprotein B) 含量相对较高, 以致胆固醇和胆固醇酯与载脂蛋白 B 的比值降低^[4]。另外, B 型 LDL 中碳水化合物以及唾液酸含量也较 A 型 LDL 低^[5]。

人群中, 约 80%~85% 的人可确定为不同的 LDL 亚型, 其余为中间型或混合型。经测定, LDL-B 在男性

的比例较女性高, 其分布还与年龄有关。对大部分美国白人分析结果显示, 在低于 20 岁的男性和绝经期前的女性中, LDL-B 型者占 10%~15%, 在成年男性中占 30%~35%, 绝经期后女性中占 25%~30%^[6]。

2 低密度脂蛋白 B 亚型与脂代谢改变

研究发现, LDL-B 型的个体常伴有高载脂蛋白 B 血症和高甘油三酯血症, 其血浆极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)及中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)增高, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)胆固醇, 载脂蛋白 A-I 及 HDL₂ 下降。这在健康者及冠心病患者中均已得到证实^[7,8]。

有学者报道, LDL-B 型与胰岛素抵抗综合症及家族性高脂血症有关^[6,9]。检测证实, LDL 颗粒直径与血浆胰岛素水平成负相关, LDL-B 型与胰岛素抵抗综合症的特征性改变密切相关。家族性高脂血症患者中以 LDL-B 型占多数, 且具有可遗传性。

3 低密度脂蛋白 B 亚型与动脉粥样硬化

B 型 LDL 与 As 关系密切。研究发现, LDL-B 的人发生心肌梗塞的危险性比 LDL-A 型的人高 2 至 3 倍; 在冠心病患者中, LDL-B 型者要比 LDL-A 型者多得多^[1,7]。Krauss^[10]对 As 病变程度相似的病人用降脂药和美国心脏协会的 II 号饮食处理后, 测得 LDL-B 型者血清 LDL-B 浓度及 LDL 胆固醇浓度呈大幅度下降, 冠状血管造影发现其 As 进程减慢; 而在 LDL-A 型患者, 虽然 LDL 胆固醇浓度也有同等程度下降, 但 As 进程并未减慢。

然而, 也有人报道 B 型 LDL 与冠心病并无联系, 在血脂正常的人群中, A 型 LDL 和冠心病的发生密切相关^[11]。据分析这可能是由于病例选择标准不同所致。他们选择的是血脂正常且不伴肥胖、高血压及糖尿病的冠心病病人(总胆固醇小于 2 g/L, 甘油三酯小于 2.5 g/L), 而以往的研究对象是非选择性的冠心病病例。很可能在某些人群尤其是血脂正常而 HDL₂ 胆固醇水

平偏低者,A型LDL是发生As的危险因素之一。

临床发现,降脂治疗可对血浆LDL亚型产生影响。 β 羟甲成长二酰辅酶A还原酶抑制剂(simvastatin)可降低I型高脂蛋白血症患者血浆LDL-A及LDL-B水平^[12],一种苯氧酸衍生物(ciprofibrate)则能降低高脂血症患者的B型LDL,升高A型LDL水平^[13]。

低密度脂蛋白B亚型引起As的具体机制尚未完全阐明,推测可能有以下几方面。

3.1 间接途径

低密度脂蛋白B亚型可伴随一系列脂代谢紊乱,尤其是高甘油三酯血症、低HDL胆固醇水平。这些脂代谢紊乱本身就是As的高危因子。LDL-B可能通过这些因素间接导致As发生。

3.2 低密度脂蛋白B亚型容易氧化

已有许多证据表明LDL-B在体外容易氧化^[14]。最近Janson^[15]进一步测定了LDL各亚型在体内的氧化情况。为间接反映体内不同LDL亚型氧化程度,他用酶联免疫吸附法测定了92例冠心病患者体内丙二醛修饰LDL的抗体滴度。结果显示,LDL-B型者抗体滴度及浓度均较LDL-A型者高(滴度高29%,浓度高58%),有极显著的统计学意义,从而证明LDL-B在体内容易氧化。氧化型LDL可经许多途径导致As的发生^[16]。

3.3 低密度脂蛋白B亚型与动脉壁中成分的作用^[6]

低密度脂蛋白B亚型颗粒中唾液酸含量低,可以影响LDL表面电荷而使不溶性的脂蛋白-蛋白多糖复合物在动脉壁沉积下来,导致LDL在动脉壁中停留时间延长,增高氧化修饰的可能性;同时这种不溶性复合物在动脉壁也易被巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞而导致As发生。

3.4 低密度脂蛋白不同亚型与低密度脂蛋白受体亲和力不同^[17]

从正常血脂者分离出LDL亚型与LDL受体相互作用,结果发现B型LDL与受体亲和力相对较低,因而经受体途径降解的量减少,导致血液中LDL浓度升高而引起As的发生。

4 低密度脂蛋白B亚型发生原因

因为LDL-B型与As关系密切,所以它的发生原因受到人们普遍关注。许多学者研究表明B型LDL的表达是由基因与环境共同作用的结果。

4.1 遗传因素

对健康家庭及确诊为家族性高脂血症的家庭作复杂基因分析发现,LDL-B型受一个主要基因控制,其遗

传方式为常染色体显性遗传^[9]。最近许多研究分析这个主要基因的群体表现频率在0.1~0.3。于是许多学者试图找到这个控制LDL-B亚型的基因在染色体上的可能位点。到目前为止,可能的候选基因至少在三种以上;主要基因定位于19P^{13.3},在LDL受体基因附近。有学者发现LDL颗粒大小与LDL受体基因及19P¹³的胰岛素受体基因有联系。LDL颗粒大小还与另外三个基因位点有关:11q的载脂蛋白A I/C III/AN基因,6q²¹的过氧化锰歧化酶基因,16号染色体的胆固醇酯转移蛋白基因^[4]。

根据以上发现,人们推测LDL的遗传可能具有基因异质性。有几个不同基因与LDL-B型表达有关,它们的共同作用最终控制着群体中的LDL-B型的表达。就某个个体而言,不同的遗传因素决定了不同的代谢机制,使体内LDL-B表达的量不同,最终导致机体冠心病的发生情况不同。

4.2 环境因素

根据单卵双胎及双卵双胎研究资料,基因因素只能解释男女间LDL亚型分布不同的39%~50%,至少有50%是由非基因因素即环境因素所致^[18]。性别与年龄的不同,其LDL亚型分布也不同,即LDL-B型具有性别与年龄依赖性。曾有人对342例绝经前后女性与同龄男性作对照,发现不管绝经状态,LDL-B型男性的人数较女性多,女性以LDL-A型为主,随年龄增大,男女中LDL-B型比例均随之增加。

另外,还有腹部肥胖,I型糖尿病、口服黄体酮类避孕药、 β 阻滞剂的使用等均可影响LDL-B型的表达。低脂高糖饮食亦可促使LDL-B型表达^[19]。

4.3 低密度脂蛋白B亚型可能产生过程

最近Pownall^[20]提出脂肪酸、高脂血症与As的假说。他认为在代谢性X综合症中胰岛素抵抗与血浆游离脂肪酸升高是引起脂质、脂蛋白紊乱及LDL-B型产生的二大特征。由于胰岛素抵抗,胰岛素不能刺激脂肪组织吸收游离脂肪酸而使其血浆浓度升高,大量的游离脂肪酸使肝脏大量合成甘油三酯,并刺激VLDL与载脂蛋白B100的分泌,因而形成大而富含甘油三酯的VLDL。循环中高浓度的VLDL甘油三酯经胆固醇酯转移蛋白作用转向LDL与HDL,形成富含甘油三酯而胆固醇酯较低的LDL₁及HDL₂,从而使机体LDL胆固醇及HDL胆固醇降低。另外LDL₁及HDL₂是肝脂酶作用底物,此酶可脂解LDL₁及HDL₂中富含甘油三酯的核心,最终使LDL₁及HDL₂分别转变成LDL₂及HDL₃。

这个假说与Tan^[21]及Watson^[22]的研究相符。他们

指出如果在此过程中, 肝脂酶活性低(如在女性), 则机体中 LDL 主要以 LDL I 的形式存在。如果肝脂酶活性高(如男性), 则机体中易出现 LDL II。因而解释了男女间 LDL 亚型分布不同的原因。

基因与环境因素共同决定 LDL 亚型的表达给我们一个启示: 或许可以通过改变环境因素来减弱基因决定的易感个体与高发冠心病之间的关系, 从而减少冠心病的发生。

参考文献

- 1 Austin MA, Bveslow TL, Hennekens CH, et al. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 1988, **260**(13): 1 917~921.
- 2 Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res*, 1982, **23**(1): 97~104.
- 3 Austin MA, Krauss RM. Genetic control of low density lipoprotein subclasses. *Lancet*, 1986, **2**(8 507): 592~594.
- 4 Coresh J, Kwiterovich PO, Smith HH, et al. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res*, 1993, **34**(10): 1 687~697.
- 5 La Belle M, Krauss RM. Differences in carbohydrate content of low density lipoproteins associated with low density lipoprotein subclass patterns. *J Lipid Res*, 1990, **31**(9): 1 577~588.
- 6 Krauss RM. Dense low density lipoproteins and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1995, **75**(6): 53B~57B.
- 7 Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**(2): 187~195.
- 8 Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 1990, **82**(2): 495~506.
- 9 Austin MA. Genetics of low density lipoprotein subclass. *Curr Opin Lipidol*, 1993, **4**: 125~132.
- 10 Krauss RM, Miller BD, Fair JM, et al. Reduced progression of coronary artery disease with risk factor intervention in patients with LDL subclass pattern B. *Circulation*, 1992, **86**(Suppl-1): 1~63.
- 11 Campos H, Roederer GO, Lussier-Cacan S, et al. Predominance of large LDL and reduced HDL₂ cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**(8): 1 043~48.
- 12 Homma Y, Ozawa H, Kobayashi T, et al. Effect of simvastatin on plasma lipoprotein subfractions, cholesterol esterification rate, and cholesteryl ester transfer protein in type I hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 1995, **114**(2): 223~234.
- 13 Chapman MJ, Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins; impact of ciprofibrate therapy. *Atherosclerosis*, 1996, **124**(Suppl): s21~s28.
- 14 陈琪, 蔡海江, 范乐明, 等. 人血浆低密度脂蛋白亚组分氧化反应敏感性的比较. *生物化学与生物物理学报*, 1994, **26**(3): 271~276.
- 15 Janson H, Ghanem H, Kuypers JHSAM, et al. Autoantibodies against malondialdehyde-modified LDL are elevated in subjects with an LDL subclasses pattern B. *Atherosclerosis*, 1995, **115**(2): 255~262.
- 16 Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 1994, **344**(8 925): 793~795.
- 17 Nigon F, Lesnik P, Rouis M, et al. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res*, 1991, **32**(11): 1 741~753.
- 18 Austin MA, Newman B, Selby JV, et al. Genetics of LDL subclass phenotypes in women twins; concordance, heritability and commingling analysis. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**(5): 687~695.
- 19 Compos H, Dreon DM, Krauss RM. Association of hepatic and lipoprotein lipase activities with changes in dietary composition and low density lipoprotein subclasses. *J Lipid Res*, 1995, **36**(3): 462~472.
- 20 Pownall HJ. Fatty acids, hyperlipidemia, and atherogenesis; a hypothesis. *International Atherosclerosis Society Newsletter*, 1996, **6**(1): 3~4.
- 21 Tan CE, Forster L, Caslake MJ, et al. Relations between plasma lipids and postheparin plasma lipases and VLDL and LDL subfraction patterns in normolipemic men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**(11): 1 839~848.
- 22 Watson TDG, Caslake MJ, Freeman DJ, et al. Determinants of LDL subfraction distribution and concentrations in young normolipidemic subjects. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**(6): 902~910.

(1996-10-06 收到, 1996-11-30 修回)