

低密度脂蛋白亚组分不同特性在动脉粥样硬化中的作用

汪俊军, 张春妮, 庄一义

(中国人民解放军南京军区南京总医院全军医学检验中心, 江苏省南京市 210002)

[关键词] 生物化学; 低密度脂蛋白亚组分的特性; 综述; 甘油三酯; 动脉粥样硬化

[摘要] 低密度脂蛋白因颗粒大小、密度不同分为小颗粒致密、大颗粒疏松的亚组分, 其不同特性对动脉粥样硬化的发生、发展起着重要作用。小颗粒致密的 B 型低密度脂蛋白是致动脉粥样硬化的强危险因素。血浆高甘油三酯在胆固醇酯转运蛋白介导下, 引起脂蛋白间发生脂质转运, 促进 B 型低密度脂蛋白形成。富含甘油三酯的 B 型低密度脂蛋白不易通过低密度脂蛋白受体介导的途径从循环中被清除, 在血浆中停留时间长, 更有机会被氧化; 且其本身抗氧化能力低, 导致体内氧化型低密度脂蛋白水平升高, 加速动脉粥样硬化的发生、发展。刺梨汁富含多种抗氧化剂, 可介导细胞内胆固醇外流而抑制泡沫细胞的形成; 同时提高低密度脂蛋白抗氧化能力, 利于减轻动脉粥样硬化的发生程度。

[中图分类号] Q5

[文献标识码] A

动脉粥样硬化性心脑血管疾病是危害人类健康最严重的疾病之一, 大量流行病学和临床研究表明, 血浆低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 浓度异常升高、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 被氧化在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 发生中起着重要作用。临床上常见冠心病患者(尤其是中国人) LDLC 水平正常, 而甘油三酯(triglyceride, TG) 水平升高, 在机理上解释不清, 也给防治带来困难, 实际上是由于高 TG 引起 LDL 质的变化, 而 LDL 质的异常与 As 的关系更为密切。LDL 由大小、密度等不均一的颗粒组成, 一般分为小颗粒致密、大颗粒疏松的亚组分, 以小颗粒致密为主的称为 B 型, 反之为 A 型。LDL 亚组分物理化学特性的改变与 As 的发生、发展密切相关。因此, 系统地研究 LDL 亚组分不同特性在 As 发生、发展中的作用, 对于提高脂蛋白研究水平和 As 性心脑血管疾病的预测、防治具有十分重要的意义。本文对我们近年来的相关研究作一综述。

1 中国人群低密度脂蛋白亚组分蛋白质、脂质组成及密度、颗粒大小分布特征

我们分别建立了 LDL 亚组分蛋白质、脂质组成, 颗粒大小、密度分布等特性的分析方法^[1-3], 并进行了总计 1000 多例大宗病例的对照研究。

1.1 低密度脂蛋白脂质组成分析

低密度脂蛋白(LDL) 中 TG 水平、TG/胆固醇比值升高是冠心病、糖尿病和肾病等患者最显著的脂质异常特征(图 1), 且 LDL 中 TG/胆固醇比值在正常人群中不因年龄的升高

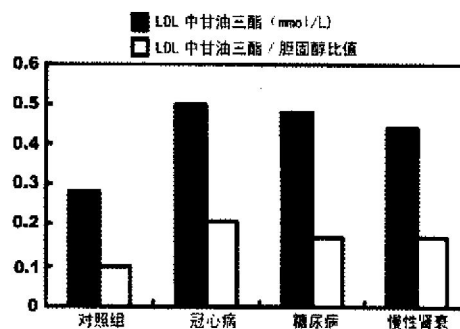
而变化^[4-6]。

图 1. 冠心病等患者低密度脂蛋白脂质组成

1.2 低密度脂蛋白亚组分蛋白质组成及密度、颗粒大小分布特征

冠心病等患者 LDL 蛋白质水平升高, 颗粒直径变小, 亚组分的分布向小颗粒致密组分倾斜, 以 B 型 LDL 为主。部分患者尽管 LDLC 水平正常, 但发生了质的改变, 认为小颗粒致密 LDL 作为预测冠心病的指标比 LDLC 更佳, 富含 TG 的 B 型 LDL 是 As 发生的强危险因素^[7-10]。

2 B 型低密度脂蛋白的形成机制

2.1 体外实验模拟体内脂蛋白代谢途径

大颗粒疏松的 A 型 LDL 在高 TG 的条件下, 经胆固醇酯转运蛋白介导极低密度脂蛋白中 TG 与 LDL 中胆固醇酯交换, 使 LDL 中胆固醇酯水平下降、TG 升高; 再经脂蛋白酯酶水解 LDL 中部分 TG, 则 LDL 颗粒直径变小、密度增加, 导致典型的 A 型 LDL 变成强致病性的 B 型 LDL(图 2)^[11]。

2.2 临床研究

血浆 TG 水平对小颗粒致密 LDL 生成有着重要的调节作用。我们的研究发现, LDL 亚组分颗粒大小同血浆 TG 水平呈显著负相关; 冠心病等患者体内 LDL 中 TG/胆固醇比值

[收稿日期] 2003-08-25 [修回日期] 2004-01-02

[基金项目] 江苏省应用基础基金(BJ97111)资助

[作者简介] 汪俊军, 硕士, 副主任技师, 主要从事脂蛋白与动脉粥样硬化发病的关系研究, 在国内外发表有关研究论文 60 多篇, E-mail 为 wangjj6@jlonline.com。

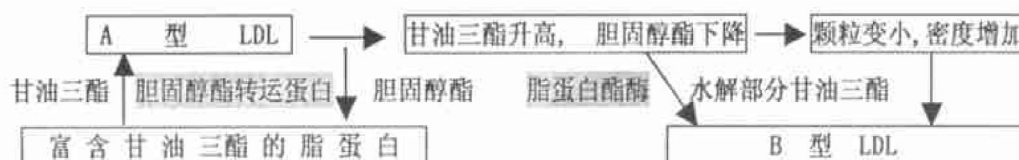


图 2. B 型低密度脂蛋白形成机制

显著升高, 且分别同总 TG、极低密度脂蛋白中 TG 水平及极低密度脂蛋白中 TG/胆固醇比值相关^[7]。

我们进一步分析 200 例冠心病患者胆固醇酯转运蛋白基因 15 外显子 D442G 错义突变。发现基因突变患者血浆胆固醇酯转运蛋白水平显著降低, LDL 颗粒直径显著大于非突变患者, 且突变组 LDL 亚组分均为 A 型; 而非突变组 A 型占 52.5%, B 型占 47.5%。从分子水平明确了胆固醇酯转运蛋白在 B 型 LDL 形成中起重要作用^[12]。

血浆脂蛋白之间不断进行脂类交换, 在胆固醇酯转运蛋白作用下, 富含 TG 的脂蛋白中的 TG 同 LDL 中的胆固醇酯交换; LDL 颗粒内 TG 增加至一定程度被肝脂酶水解, 结果是 LDL 中总胆固醇/蛋白质比值降低, 颗粒变小, 密度增加。

3 B 型低密度脂蛋白的致病性

3.1 甘油三酯水平影响载脂蛋白 B 位点暴露

低密度脂蛋白(LDL)中 TG 可直接改变载脂蛋白 B 的结构和组成。我们采用脂质转运和脂酶水解作用对 LDL 进行修饰, 改变其脂质组成, 结果发现 LDL 中 TG 含量同载脂蛋白 B 免疫反应性呈负相关, 富含 TG 的 LDL 中载脂蛋白 B 位点表达降低^[11]。

3.2 低密度脂蛋白的抗氧化性

我们采用体外监测铜离子介导的 LDL 氧化产物共轭双烯的形成过程, 分析 LDL 氧化易感性, 以延滞时间计算。延滞时间长, 则抗氧化能力强^[13]。A、B 型 LDL 的氧化易感性不同, B 型抗氧化性低, 较 A 型易于氧化。冠心病、糖尿病、肾病等患者 LDL 抗氧化能力均显著下降(表 1)^[8-10, 13, 14]。

我们的研究亦发现富含 TG 的 B 型 LDL 中载脂蛋白 B 免疫反应能力下降, 与载脂蛋白 B 受体结合力降低, 不易通过 LDL 受体介导的途径从循环中被清除, 在血浆中停留时间长, 更有机会被氧化和被巨噬细胞摄取; 且其本身易于氧化, 上述特性均促进了 As 的发生、发展。

4 血浆氧化型低密度脂蛋白水平

我们分别建立了氧化型 LDL、自身抗体及其免疫复合物的酶联免疫吸附试验检测法。临床研究发现, 冠心病等患者血浆脂质过氧化程度、氧化型 LDL、自身抗体及其免疫复合物水平均升高^[15-18]。我们在国际上首次报道了 LDL 组成、氧化易感性与体内氧化型 LDL 之间的关系: LDL 氧化程度(氧化型 LDL/LDL-C 比值)同 LDL 脂质组成(TG/胆固醇比值)相关联; 血浆氧化型 LDL 水平同小颗粒致密 LDL 氧化易感性相

关, 同小颗粒致密 LDL 蛋白浓度亦有相关趋势^[19, 20]。因此, 我们提出冠心病等患者体内存在的高水平氧化型 LDL 主要来源于易于氧化的 B 型 LDL。

表 1. 低密度脂蛋白及其亚组分的抗氧化性

指 标	冠心病组			对照组
	B 型	A 型	总 LDL	总 LDL
延滞时间 (min)	67 ± 27 ^a	86 ± 42	79 ± 33 ^c	93 ± 37
氧化速率 [nmol / (mg·min)]	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.9	1.5 ± 2.8	1.0 ± 1.4
总氧化值 (nmol / mg)	178 ± 88 ^b	116 ± 39	139 ± 54 ^c	79 ± 76

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与 A 型比较; c: $P < 0.05$, 与对照组总 LDL 比较。

5 天然刺梨汁防治动脉粥样硬化

5.1 体外实验

天然刺梨果汁对铜离子及细胞介导的 LDL 氧化均具有保护作用, 增加 LDL 抗氧化能力, 使其电泳迁移率、脂质过氧化程度显著下降。刺梨汁在较低浓度下有效地抑制多种脂蛋白诱导的细胞增殖, 显著降低细胞内胆固醇含量^[21]。我们初步阐明其作用机制: 刺梨汁通过介导细胞内胆固醇外流而抑制泡沫细胞的形成^[22]。刺梨汁富含多种维生素、超氧化物歧化酶及黄酮等多种抗氧化剂, 它的抗氧化作用为多种成份协同作用的结果。

5.2 动物实验

我们建立适于氧化型 LDL 致 As 作用研究的高胆固醇血症金黄地鼠的 As 模型, 分别补充维生素 C、E 和刺梨汁进行抗氧化干预。结果发现, 各干预组血浆中相应的抗氧化剂水平均显著升高, LDL 抗氧化性增强(以延滞时间计), 硬化斑块面积显著下降, 尤以刺梨汁组为甚(图 3)。进一步的分析显示 LDL 的抗氧化能力同 As 发生程度密切相关^[23]。

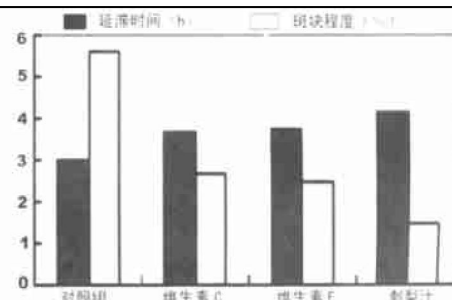


图 3. 各组低密度脂蛋白氧化易感性及动脉粥样斑块面积

(下转第 232 页)

5.3 临床试验

心肌梗死存活者口服刺梨果汁 30 天后, 血浆抗氧化剂水平及 LDL 抗氧化能力显著提高; 氧化型 LDL 水平及 LDL 氧化程度明显降低(表 2)^[24]。抗氧化治疗提高 LDL 抗氧化能力, 利于减轻 As 的发生程度, 刺梨汁中有关成份对 As 的防治有较高价值。

表 2. 冠心病患者口服刺梨汁前后血浆维生素、氧化型低密度脂蛋白及低密度脂蛋白抗氧化能力

	治疗前	治疗后
维生素 C (mg/L)	15 ±11	103 ±26 ^a
维生素 E (mg/L)	20 ±6	24 ±5 ^a
氧化型低密度脂蛋白 (μg/L)	657 ±184	438 ±100 ^a
延滞时间 (min)	74 ±34	> 120. 0 ^a

a: $P < 0. 01$, 与治疗前比较。

[参考文献]

[1] 陈大宁, 汪俊军, 张 凌, 庄一义. 低密度脂蛋白亚组分颗粒大小的检测及初步应用. 医学研究生学报, 1999, **12** (4): 255-257

[2] 汪俊军, 张 允, 庄一义, 刘小传. 低密度脂蛋白亚组分的分离及初步应用. 金陵医学学报, 1998, **11** (3): 217-220

[3] 孙翠平, 汪俊军, 庄一义. 脂蛋白电泳结合酶显色测定血清各脂蛋白中甘油三酯及临床应用. 临床检验杂志, 1999, **17** (4): 203-205

[4] 汪俊军, 孙翠平, 庄一义, 李露言. 冠心病患者低密度脂蛋白中甘油三酯异常特征. 基础医学与临床, 1998, **18** (3): 41-44

[5] 汪俊军, 孙翠平, 庄一义. 糖尿病患者低密度脂蛋白中甘油三酯异常特征. 南京大学学报, 1996, **32** (自然科学·医学专辑): 58-62

[6] 孙翠平, 汪俊军, 庄一义. 肾脏病患者各脂质谱蛋白组分中甘油三酯异常特征. 江苏医药, 1997, **23** (增刊): 49-50

[7] 汪俊军, 陈大宁, 张凌, 庄一义. 冠心病患者低密度脂蛋白亚组分颗粒大小的分析. 中国动脉硬化杂志, 2000, **8** (2): 124-126

[8] 汪俊军, 庄一义, 刘小传, 李露言. 冠心病患者低密度脂蛋白亚组分

的分布及氧化易感性的研究. 中华医学杂志, 1998, **78** (11): 833-834

[9] 仲崇明, 汪俊军, 陈大宁, 庄一义. 糖尿病患者血清低密度脂蛋白亚组分的分布及氧化易感性. 上海医学检验杂志, 1999, **14** (6): 355-357

[10] 张 允, 汪俊军, 庄一义. 慢性肾功能衰竭患者血清低密度脂蛋白亚组分的分布及氧化易感性. 中国动脉硬化杂志, 1999, **7** (1): 9-12

[11] 孙 林, 汪俊军, 庄一义. 脂质转运和脂酶水解对低密度脂蛋白的修饰作用. 基础医学与临床, 1999, **19** (4): 51-55

[12] Wang JJ, Qiang HJ, Chen DN, Zhang CN, Zhuang YY. CETP gene mutation (D442G) increases low density lipoprotein particle size in patients with coronary heart disease. Clin Chim Acta, 2002, **322** (1-2): 85-90

[13] 汪俊军, 刘小传, 庄一义. 低密度脂蛋白亚组分氧化易感性的检测及临床应用. 临床检验杂志, 1999, **17** (2): 77-79

[14] 邵 洁, 汪俊军, 庄一义. 低密度脂蛋白亚组分的组成和抗氧化性. 基础医学与临床, 1999, **19** (1): 78-81

[15] Wang JJ, Qiang HJ, Zhang CN, Liu XZ, Chen DN, Wang SM. Detection of IgG-bound lipoprotein(a) immune complexes in patients with coronary heart disease. Clin Chem Acta, 2003, **327** (1-2): 115-122

[16] 汪俊军, 刘小传, 张丽萍, 庄一义. 冠心病患者血清氧化修饰低密度脂蛋白及自身抗体水平. 中华流行病学杂志, 1998, **19** (2A): 339-342

[17] 张丽萍, 汪俊军, 庄一义. 糖尿病患者血清低密度脂蛋白组成异常及氧化修饰水平. 中国动脉硬化杂志, 1998, **6** (2): 137-139

[18] 童凤琴, 汪俊军, 庄一义. 慢性肾衰患者血清低密度脂蛋白组成异常及氧化修饰水平. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1998, **7** (1): 43-45

[19] Wang JJ, Liu XZ, Zhuang YY, Li LY. Correlation between susceptibility of LDL subfractions to in vitro oxidation and in vivo oxidized LDL. Clin Biochem, 2000, **33** (1): 71-73

[20] Wang JJ, Zhang YY, Liu XZ, Chen DN. The in vivo oxidized LDL to LDL-cholesterol ratio is correlated with lipid content of LDL. Atherosclerosis, 2000, **149** (2): 217-218

[21] 杨玉华, 汪俊军, 刘小传, 庄一义. 刺梨汁等对低密度脂蛋白氧化修饰的抑制作用. 中国动脉硬化杂志, 1999, **7** (2): 164

[22] Zhang CN, Liu XZ, Qiang HJ, Li K, Wang JJ, Chen DN, Zhuang YY. Inhibitory effects of rosa roxbughii trutt juice on in vitro oxidative modification of low density lipoprotein and on the cholesteryl ester accumulation induced by oxidized low density lipoprotein. Clin Chim Acta, 2001, **313** (1-2): 37-43

[23] 汪俊军, 刘小传, 刘效林, 庄一义, 李露言. 抗氧化剂对高胆固醇血症金黄地鼠的抗动脉硬化作用. 中国动脉硬化杂志, 2001, **9** (1): 17-20

[24] 汪俊军, 刘小传, 庄一义, 李露言. 冠心病患者口服刺梨汁抗低密度脂蛋白氧化作用的研究. 江苏医药, 1999, **25** (10): 18-20

(此文编辑 文玉珊)