

## •临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2008)16-01-0038-05

## Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症血清高密度脂蛋白亚类分布及与载脂蛋白的关系

贾连群<sup>1</sup>, 王启明<sup>2</sup>, 龙石银<sup>3</sup>, 柳 春<sup>1</sup>, 田 英<sup>3</sup>

(1. 辽宁中医药大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 辽宁省沈阳市 110032; 2. 天津医科大学基础医学院解剖学教研室, 天津市 300070; 3. 南华大学生命科学与技术学院生物化学与分子生物学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 分子生物学; 高密度脂蛋白亚类; 双向电泳-免疫印迹检测法; Ⅱa 型高脂血症; Ⅱb 型高脂血症; 动脉粥样硬化; 载脂蛋白

[摘要] 目的 探讨 Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症患者血清高密度脂蛋白亚类分布特征及与载脂蛋白水平的关系。方法 采用双向电泳-免疫印迹检测法分析 68 例 Ⅱa 型、67 例 Ⅱb 型高脂血症患者以及 233 例正常对照者血清高密度脂蛋白亚类的组成及含量。结果 与血脂正常组比较, Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症组前 $\beta$ 1 高密度脂蛋白、高密度脂蛋白 3b、高密度脂蛋白 3a 含量显著增加( $P < 0.01$ ), 而高密度脂蛋白 2a、高密度脂蛋白 2b 含量显著降低( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。Ⅱb 型高脂血症组前 $\beta$ 1 高密度脂蛋白、高密度脂蛋白 3a 含量较 Ⅱa 型高脂血症组显著增加( $P < 0.05$ ), 而高密度脂蛋白 2a、高密度脂蛋白 2b 含量显著减少( $P < 0.01$ )。无论是 Ⅱa 还是 Ⅱb 型高脂血症组, 低载脂蛋白 AI 患者血清前 $\beta$ 1 高密度脂蛋白、高密度脂蛋白 3c、高密度脂蛋白 3b、高密度脂蛋白 3a 含量较高载脂蛋白 AI 患者显著增加( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 而高密度脂蛋白 2a、高密度脂蛋白 2b 含量显著降低( $P < 0.01$ )。相关分析发现 Ⅱa 及 Ⅱb 型高脂血症患者血清载脂蛋白 AI 与高密度脂蛋白各亚类含量均显著正相关( $P < 0.01$ ); 载脂蛋白 B100, 载脂蛋白 C Ⅲ与前 $\beta$ 1 高密度脂蛋白含量显著正相关( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 而与高密度脂蛋白 2a、高密度脂蛋白 2b 含量显著负相关( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。结论 Ⅱa 及 Ⅱb 型高脂血症患者血清小颗粒高密度脂蛋白含量显著增加而大颗粒高密度脂蛋白含量显著减少, 其中 Ⅱb 型高脂血症患者这种改变趋势更加明显。Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症患者血清载脂蛋白尤其是载脂蛋白 AI 水平影响高密度脂蛋白亚类分布。

[中图分类号] Q5

[文献标识码] A

### Relationship Between Apolipoproteins and The Distributions of High Density Lipoprotein Subclasses in Type Ⅱa and Ⅱb Hyperlipidemic Subjects

JIA Liang-Qun<sup>1</sup>, WANG Qi-Ming<sup>2</sup>, LONG Shi-Yin<sup>3</sup>, LIU Chun<sup>1</sup>, and TIAN Ying<sup>3</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032; 2. Department of Anatomy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070; 3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nanhua University, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Medical Biochemistry; High Density Lipoprotein Subclasses; Two Dimensional Gel Electrophoresis-Immunodetection; Type Ⅱa Hyperlipidemia; Type Ⅱb Hyperlipidemia; Atherosclerosis; Apolipoprotein

[ABSTRACT] **Aim** To elucidate the relationship between the apolipoproteins, especially apoA-I and the alteration of HDL subclasses in type Ⅱa and Ⅱb hyperlipidemic subjects. **Methods** Apolipoprotein (apo) A-I contents of serum HDL subclasses in 68 type Ⅱa and 67 type Ⅱb hyperlipidemic subjects and 233 normal controls were determined by two dimensional gel electrophoresis coupled with immunodetection method. **Results** Compared with normal controls, the contents of small-sized pre $\beta$ 1-HDL, HDL3b and HDL3a were significantly higher ( $P < 0.01$ ), but those of large-sized HDL2a and HDL2b were significantly lower ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ) in type Ⅱa and Ⅱb hyperlipidemic subjects. In addition, pre $\beta$ 1-HDL and HDL3a increased significantly ( $P < 0.05$ ) while HDL2a and HDL2b decreased significantly ( $P < 0.01$ ) in type Ⅱb versus type Ⅱa hyperlipidemic subjects. Both in type Ⅱa and Ⅱb hyperlipidemic group, compared to the subjects with high apo A-I levels, all small-sized HDL subclasses (except pre $\beta$ 2-HDL) increased significantly ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ) while large-sized decreased significantly ( $P < 0.01$ ) in the subjects with low apo A-I levels. Correlation between HDL subclasses and apolipoproteins showed that apoA-I was positively and significantly correlated with all HDL subclasses ( $P < 0.01$ ). In contrast, concentrations of

[收稿日期] 2007-06-24 [修回日期] 2008-01-10

[基金项目] 湖南省卫生厅科研课题(04Z34); 纽约中华医学基金会资助项目(CMB 84-412)

[作者简介] 贾连群, 博士, 讲师, 研究方向为中药抗动脉粥样硬化, 联系电话为 024-31207093, E-mail 为 jllq8@163.com。王启明, 博士, 讲师, 研究方向为 Wnt 信号通路, 联系电话为 022-23542535, E-mail 为 wangqiming6@163.com。通讯作者田英, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化机理, 联系电话为 0734-8281626, E-mail 为 tianying@163.com。

apoB100, apoC Ⅲ showed positive and significant correlation with small sized pre $\beta$ 1-HDL while negative and significant correlation with large sized HDL2a and HDL2b. **Conclusions** The particle size of HDL shifted towards smaller size in type Ⅱa and Ⅱb hyperlipidemic subjects, and the shift was more prominent in type Ⅱb hyperlipidemic subjects. Apolipoprotein levels, especially apoA-I level influence the distributions of HDL subclasses in type Ⅱa and Ⅱb hyperlipidemic subjects.

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 主要功能是参与体内胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT), 可将外周细胞堆积的胆固醇转运至肝脏转化清除, 因而具有抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 的作用<sup>[13]</sup>。HDL 是颗粒大小、密度、组成及功能极不均一的一类脂蛋白, 可分为前  $\beta$ 1-HDL、前  $\beta$ 2-HDL、HDL3c、HDL3b、HDL3a、HDL2a、HDL2b 等亚类, 通过前  $\beta$ 1-HDL  $\rightarrow$  HDL3  $\rightarrow$  HDL2 的递变代谢过程而逐渐成熟<sup>[14]</sup>。HDL 亚类代谢紊乱可导致细胞胆固醇流出、酯化、转运及清除障碍, 从而促使 As 和冠心病的发生。Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症均是常见的高脂血症类型, Ⅱa 型高脂血症患者血清总胆固醇(total cholesterol, TC) 水平升高而 Ⅱb 型高脂血症患者血清甘油三酯(triglyceride, TG) 和 TC 水平同时升高。大量的流行病学、临床病理学及动物实验证明, TG 和 TC 都是动脉粥样硬化的独立危险因素<sup>[5]</sup>, 但有关 Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症发病机理的研究少有报道。本研究探讨了 68 例 Ⅱa 型和 67 例 Ⅱb 型高脂血症患者血清 HDL 亚类的组成、含量、变化特征以及载脂蛋白水平与 HDL 亚类分布的关系, 为阐明 HDL 亚类改变与 Ⅱa、Ⅱb 型高脂血症及 As 发生机制提供重要依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象及分组

研究对象为 368 例四川大学、四川师范大学和南华大学参加血脂及载脂蛋白检测的教职工, 经询问病史及体检, 排除心、肝、肾、内分泌及其它脂代谢相关的疾病。依据 2001 年 5 月美国国家胆固醇教育计划成人治疗专家组(adult treatment panel, ATP) 颁布的第三版文件, 将受试者血清样品<sup>[5]</sup>分为血脂正常组、Ⅱa 型高脂血症组、Ⅱb 型高脂血症组。其中血脂正常组 233 例(TC < 6.21 mmol/L, TG < 2.26 mmol/L); Ⅱa 型高脂血症组 68 例(TC  $\geq$  6.21 mmol/L, TG < 2.26 mmol/L); Ⅱb 型高脂血症组 67 例(总胆固醇  $\geq$  6.21 mmol/L, 甘油三酯  $\geq$  2.26 mmol/L)。进一步以 Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症组血清载脂蛋白 AI 平均值为分割点, 将 Ⅱa 和 Ⅱb 高脂血症组进一步分为高载脂蛋白 AI 组和低载脂蛋白 AI 组。

### 1.2 血清样品

受试者空腹 12~14 h, 采血, 分离血清, 并将血

清样品分为两份, 一份用于血脂及载脂蛋白含量的测定, 另一份 -70℃ 冻存, 用于 HDL 亚类的检测。

### 1.3 血脂及载脂蛋白含量的测定

血清 TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 含量采用酶法试剂盒(北京中生生物工程高技术公司)测定; 血清载脂蛋白 AI、B100、C Ⅲ、C Ⅳ及 E 含量均应用四川大学华西医学中心研制的单向免疫扩散试剂盒测定。

### 1.4 高密度脂蛋白亚类免疫印迹试验

按吴等[6]建立的人血清 HDL 亚类免疫印迹检测法进行测定, 将测得的 HDL 各亚类的相对百分含量与样品中载脂蛋白含量相乘, 即为 HDL 各亚类的含量(以载脂蛋白 AI 计)。本法得出各亚类批间变异系数如下, 前  $\beta$ 1-HDL: 9.4% ( $n=5$ ); 前  $\beta$ 2-HDL: 4.9% ( $n=5$ ); HDL3c: 9.8% ( $n=5$ ); HDL3b: 6.2% ( $n=5$ ); HDL3a: 7.3% ( $n=5$ ); HDL2a: 11.1% ( $n=5$ ); HDL2b: 7.9% ( $n=5$ )。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。组间差异比较采用方差分析。

## 2 结果

### 2.1 Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症患者血脂、载脂蛋白及高密度脂蛋白亚类含量

与血脂正常组比较, Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症组血清 TC、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、载脂蛋白 B100、C Ⅲ、C Ⅳ、E 水平均显著升高, 而载脂蛋白 AI 水平显著降低( $P < 0.05$ )。此外, Ⅱb 型高脂血症组载脂蛋白 AI 和 HDLC 水平较 Ⅱa 型高脂血症组显著降低, 而 TG、载脂蛋白 B100、C Ⅲ、C Ⅳ、E 水平显著升高。比较 3 组受试者亚类分布, 结果显示与血脂正常组比较, Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症组前  $\beta$ 1-HDL、HDL3b、HDL3a 含量显著增加, 而 HDL2a、HDL2b 含量显著减少。Ⅱb 型高脂血症组前  $\beta$ 1-HDL、HDL3a 含量较 Ⅱa 型高脂血症组显著增加, 而 HDL2a、HDL2b 含量显著减少( $P < 0.05$ , 表 1)。

### 2.2 按照载脂蛋白 AI 水平分层 Ⅱa 和 Ⅱb 型高脂血症患者血脂、载脂蛋白及高密度脂蛋白亚类含量

Ⅱa 及 Ⅱb 型高脂血症组中, 低载脂蛋白 AI 患者血清 TC、载脂蛋白 B100、C Ⅲ、C Ⅳ水平较高载脂

蛋白 AI 患者均显著升高, 而 HDLC 和载脂蛋白 AI 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。比较亚类分布结果提示, ㊟a 及 ㊟b 型高脂血症组中, 低载脂蛋白 A-I 患者血清前  $\beta$ 1-HDL、HDL3c、HDL3b、HDL3a 含量较高载脂蛋白 A-I 患者显著增加, 而 HDL2a、HDL2b 含量显著减少(表 2)。

### 2.3 ㊟a 和 ㊟b 型高脂血症患者血清载脂蛋白与高密度脂蛋白亚类含量的相关性

㊟a 及 ㊟b 型高脂血症患者血清载脂蛋白 AI 与 HDL 各亚类含量均显著正相关。在 ㊟a 高脂血症患者组, 载脂蛋白 B100、C ㊟I 与前  $\beta$ 1-HDL 含量显著正相关而与 HDL2a、HDL2b 含量显著负相关, 同时载脂蛋白 C ㊟E 与 HDL2b 含量也呈显著负相关。此外, 在 ㊟b 型高脂血症组, 载脂蛋白 B100、C ㊟E、C ㊟E 均与前  $\beta$ 1-HDL 含量显著正相关, 而与 HDL2b 含量显著负相关(表 3)。

表 1. ㊟a 和 ㊟b 型高脂血症患者血脂、载脂蛋白及高密度脂蛋白亚类含量

指 标	血脂正常组	㊟a 型高脂血症组	㊟b 型高脂血症组
样本例数	233	68	67
TG (mmol/L)	1.2 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 2.3 <sup>bd</sup>
TC (mmol/L)	5.1 $\pm$ 0.6	6.9 $\pm$ 0.5 <sup>b</sup>	6.8 $\pm$ 0.6 <sup>b</sup>
HDLC (mmol/L)	1.5 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.2 <sup>b</sup>
LDLC (mmol/L)	3.0 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>	4.2 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>
载脂蛋白 AI (mg/L)	1373.2 $\pm$ 227.9	1350.4 $\pm$ 212.6 <sup>a</sup>	1219.6 $\pm$ 192.0 <sup>bc</sup>
载脂蛋白 B100 (mg/L)	783.4 $\pm$ 144.5	1004.1 $\pm$ 195.8 <sup>b</sup>	1146.6 $\pm$ 200.0 <sup>bc</sup>
载脂蛋白 C ㊟ (mg/L)	44.9 $\pm$ 14.6	63.9 $\pm$ 24.3 <sup>a</sup>	103.4 $\pm$ 35.8 <sup>bd</sup>
载脂蛋白 C ㊟ (mg/L)	112.6 $\pm$ 28.5	156.2 $\pm$ 37.7 <sup>b</sup>	229.1 $\pm$ 53.5 <sup>bd</sup>
载脂蛋白 E (mg/L)	41.5 $\pm$ 11.6	56.2 $\pm$ 14.1 <sup>a</sup>	71.9 $\pm$ 18.6 <sup>bc</sup>
前 $\beta$ 1-HDL (mg/L)	79.3 $\pm$ 23.2	114.6 $\pm$ 4.6 <sup>b</sup>	143.6 $\pm$ 52.7 <sup>bc</sup>
前 $\beta$ 2-HDL (mg/L)	55.4 $\pm$ 18.2	56.6 $\pm$ 17.9	57.5 $\pm$ 18.3
HDL 3c (mg/L)	70.5 $\pm$ 24.2	76.9 $\pm$ 26.7	77.8 $\pm$ 27.4
HDL 3b (mg/L)	143.4 $\pm$ 44.6	170.6 $\pm$ 54.5 <sup>b</sup>	172.5 $\pm$ 56.0 <sup>b</sup>
HDL 3a (mg/L)	268.3 $\pm$ 74.3	285.8 $\pm$ 72.2 <sup>b</sup>	303.2 $\pm$ 102.6 <sup>bc</sup>
HDL 2a (mg/L)	277.4 $\pm$ 74.8	261.7 $\pm$ 62.3 <sup>a</sup>	233.0 $\pm$ 58.9 <sup>bd</sup>
HDL 2b (mg/L)	376.4 $\pm$ 97.9	301.6 $\pm$ 72.6 <sup>b</sup>	243.6 $\pm$ 61.5 <sup>bd</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与 ㊟a 型高脂血症组比较。

表 2. 按照载脂蛋白 AI 水平分层 ㊟a 和 ㊟b 型高脂血症患者血脂及载脂蛋白含量

指 标	㊟a 型高脂血症组		㊟b 型高脂血症组	
	高载脂蛋白 AI 组	低载脂蛋白 AI 组	高载脂蛋白 AI 组	低载脂蛋白 AI 组
样本例数	35	33	31	36
TG (mmol/L)	1.3 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 1.3	4.4 $\pm$ 1.5 <sup>b</sup>
TC (mmol/L)	6.6 $\pm$ 0.4	7.1 $\pm$ 0.6 <sup>b</sup>	6.5 $\pm$ 0.4	6.9 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>
HDLC (mmol/L)	1.5 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.3 <sup>b</sup>	1.1 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup>
LDLC (mmol/L)	4.7 $\pm$ 0.8	4.9 $\pm$ 0.9	4.0 $\pm$ 0.6	4.3 $\pm$ 0.6
载脂蛋白 AI (mg/L)	1 516.3 $\pm$ 130.9	1 174.4 $\pm$ 141.6 <sup>b</sup>	1 384.6 $\pm$ 117.5	1 080.1 $\pm$ 109.5 <sup>b</sup>
载脂蛋白 B100 (mg/L)	989.3 $\pm$ 210.2	1 019.8 $\pm$ 181.5 <sup>a</sup>	1 138.9 $\pm$ 214.0	1 155.6 $\pm$ 185.5 <sup>a</sup>
载脂蛋白 C ㊟ (mg/L)	58.6 $\pm$ 16.4	69.6 $\pm$ 26.9 <sup>a</sup>	98.8 $\pm$ 29.6	108.6 $\pm$ 32.9 <sup>a</sup>
载脂蛋白 C ㊟ (mg/L)	139.9 $\pm$ 31.9	173.4 $\pm$ 44.5 <sup>b</sup>	198.7 $\pm$ 51.0	239.5 $\pm$ 62.5 <sup>b</sup>
载脂蛋白 E (mg/L)	54.6 $\pm$ 14.3	60.1 $\pm$ 16.5	69.7 $\pm$ 15.2	72.3 $\pm$ 18.3
前 $\beta$ 1-HDL (mg/L)	94.8 $\pm$ 30.8	132.4 $\pm$ 53.3 <sup>b</sup>	123.0 $\pm$ 39.7	167.6 $\pm$ 56.3 <sup>b</sup>
前 $\beta$ 2-HDL (mg/L)	54.8 $\pm$ 17.1	59.6 $\pm$ 19.6	56.8 $\pm$ 18.0	58.3 $\pm$ 19.1
HDL 3c (mg/L)	73.5 $\pm$ 31.0	101.5 $\pm$ 43.3 <sup>a</sup>	68.8 $\pm$ 27.2	86.3 $\pm$ 30.1 <sup>a</sup>
HDL 3b (mg/L)	138.6 $\pm$ 37.0	204.5 $\pm$ 57.6 <sup>b</sup>	154.3 $\pm$ 48.0	193.7 $\pm$ 57.9 <sup>b</sup>
HDL 3a (mg/L)	252.4 $\pm$ 67.2	321.1 $\pm$ 82.7 <sup>b</sup>	276.5 $\pm$ 55.9	319.9 $\pm$ 74.7 <sup>b</sup>
HDL 2a (mg/L)	304.0 $\pm$ 73.6	238.6 $\pm$ 56.4 <sup>b</sup>	271.7 $\pm$ 67.3	199.6 $\pm$ 36.3 <sup>b</sup>
HDL 2b (mg/L)	365.9 $\pm$ 86.5	256.3 $\pm$ 55.2 <sup>b</sup>	289.1 $\pm$ 67.5	208.1 $\pm$ 50.1 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与同组高载脂蛋白 AI 者比较。

### 3 讨论

近年来 HDL 的心血管保护作用以及 HDL 亚类分布对 As、冠心病发病的影响已成为脂代谢研究方面的热点内容之一。文献报道尽管 ㊟a 和 ㊟b 型高

脂血症患者血脂改变特点有区别, 但是二者均会加快 AS 的发展进程<sup>[7]</sup>。因此研究 ㊟a 和 ㊟b 型高脂血症患者 HDL 亚类代谢特点对阐明 ㊟a 和 ㊟b 型高脂血症患者 As 的发生机理具有重要意义。

表 3. ㊟a 和 ㊟b 型高脂血症患者血清载脂蛋白与高密度脂蛋白亚类含量的相关性分析

	前 $\beta$ 1-HDL	前 $\beta$ 2-HDL	HDL 3c	HDL 3b	HDL 3a	HDL 2a	HDL 2b
㊟a 型高脂血症组							
脂蛋白 A-I	0.671 <sup>b</sup>	0.532 <sup>b</sup>	0.369 <sup>b</sup>	0.598 <sup>b</sup>	0.669 <sup>b</sup>	0.525 <sup>b</sup>	0.471 <sup>b</sup>
载脂蛋白 B100	0.191 <sup>a</sup>	0.055	0.058	0.088	0.099	- 0.317 <sup>b</sup>	- 0.221 <sup>a</sup>
载脂蛋白 C ㊟	0.108	0.049	0.075	0.131	0.086	- 0.142	- 0.314 <sup>b</sup>
载脂蛋白 C ㊟I	0.241 <sup>a</sup>	0.008	0.182	0.102	0.043	- 0.321 <sup>a</sup>	- 0.45
5b 载脂蛋白 E	0.119	0.125	0.195	0.157	0.025	- 0.144	- 0.373 <sup>b</sup>
㊟b 型高脂血症组							
载脂蛋白 AI	0.473 <sup>b</sup>	0.474 <sup>b</sup>	0.414 <sup>b</sup>	0.508 <sup>b</sup>	0.570 <sup>b</sup>	0.722 <sup>b</sup>	0.443 <sup>b</sup>
载脂蛋白 B100	0.196 <sup>a</sup>	0.201	0.095	0.094	0.259	- 0.103	- 0.192 <sup>a</sup>
载脂蛋白 C ㊟	0.441 <sup>b</sup>	0.019	0.076	0.079	0.353 <sup>b</sup>	- 0.228 <sup>a</sup>	- 0.291 <sup>a</sup>
载脂蛋白 C ㊟I	0.403 <sup>b</sup>	0.151	0.136	0.108	0.039	- 0.271 <sup>a</sup>	- 0.26
0a 载脂蛋白 E	0.333 <sup>b</sup>	0.183	0.087	0.007	0.143	- 0.126	- 0.193 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 表示相应的横标目与纵标目存在相关性。

本研究结果显示与正常对照者相比,无论是 ㊟a 型还是 ㊟b 型高脂血症患者血清大颗粒 HDL2a、HDL2b 含量均显著减少,而小颗粒前  $\beta$ 1-HDL、HDL3b、HDL3a 含量均显著增加。这种亚类颗粒减小的分布特点可能与患者血清 TC 水平的升高有关。有研究发现 ㊟a 型和 ㊟b 型高脂血症患者中,随着血清 TC 水平的升高,卵磷脂胆固醇脂酰转移酶 (lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT) 活性降低而胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 活性升高<sup>[8,9]</sup>。LCAT 能催化游离胆固醇酯化,促进 HDL 由前  $\beta$ 1-HDL、HDL3 向 HDL2 的转变和成熟,LCAT 活性降低, HDL 成熟代谢受阻,造成小颗粒 HDL 水平升高。CETP 促进 VLDL-TG、LDL-TG 与 HDL-CE 的交换,产生富含 TG 的 HDL,后者经肝脂酶 (hepatic lipase, HL) 水解后可使 HDL 颗粒变小。因此, CETP 活性增加,可导致大颗粒 HDL 水平的降低。本研究显示 ㊟b 型高脂血症患者血清 HDL 颗粒变小的趋势较 ㊟a 型高脂血症患者更加明显。分析原因这可能是前者血清 TG、TC 水平同时升高而 HDLC 水平降低综合作用结果。有研究证实与 TC 比较, TG 水平是更为重要的影响 HDL 亚类成分分布的因素, TG 水平升高导致 HDL 亚类颗粒变小的趋势更加明显<sup>[10,11]</sup>。Johansson 等<sup>[12]</sup>认为, HDL 抗动脉粥样硬化作用主要依赖于大颗粒 HDL2。RCT 过程实际上就是 HDL 由小颗粒前  $\beta$ 1-HDL 至大颗粒 HDL2 递变的代谢过程。㊟b 型高脂血症患者血清中抗动脉粥样硬化作用的大颗粒 HDL 减少, RCT 过程受阻更加明显,因此发生 As 及冠心病的危险性增加。

分析载脂蛋白 AI 水平对 HDL 亚类分布的影响, 本研究发现, ㊟a 及 ㊟b 型高脂血症组中, 低载脂蛋白 A-I 患者血清小颗粒 HDL 亚类含量较高载脂蛋白 AI 患者显著增加, 而 HDL2a、HDL2b 含量显著减少, 这可能与患者血清 HDLC 和载脂蛋白 AI 水平显著降低密切相关。载脂蛋白 AI 是 HDL 主要蛋白成分, 约占 HDL 中蛋白质总量的 70%。它既是重要的结构蛋白又是重要的功能蛋白, 在 HDL 的成熟代谢和 RCT 过程中起着重要作用, 其相对含量决定 HDL 亚类的分布<sup>[13]</sup>。载脂蛋白 AI 是 LCAT 的主要激活剂, LCAT 被载脂蛋白 AI 激活后, 使胆固醇酯化, 促进新生的前  $\beta$ -HDL 转变为成熟球状 HDL2。HDLC 含量降低时, 脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活性降低而 HL 活性升高。LPL 活性降低, 富含 TG 的 VLDL 和乳糜微粒 (chylomicron, CM) 代谢缓慢, 其分解产物载脂蛋白 AI 和 A- ㊟及磷脂等减少, 致使 HDL2 合成减少。HL 活性增加, 又使 HDL2 磷脂分子中脂酸-甘油键水解增强, 促进 HDL2 转变为 HDL3, 同时其表面的载脂蛋白 AI 和磷脂脱落产生新生前  $\beta$ 1-HDL。因此, 临床伴有载脂蛋白 AI 水平减低的 ㊟a 及 ㊟b 型高脂血症患者, HDL 成熟代谢及 RCT 过程受阻程度更加明显。

本研究进一步探讨了 ㊟a 和 ㊟b 型高脂血症患者血清载脂蛋白与 HDL 亚类含量的相关性, 结果显示载脂蛋白 AI 与 HDL 所有亚类均呈显著正相关 ( $P < 0.01$ )。有研究显示在各种 HDL 亚类中所包含的载脂蛋白 AI 分子数目是基本恒定的, 一般认为, 前  $\beta$ 1-HDL 中含有一分子载脂蛋白 AI, 而 HDL2 含有 3 或 4 分子载脂蛋白 AI<sup>[14,15]</sup>。也有学者证实载脂蛋

白 AI 与 HDLC 显著正相关, 并且 HDLC 含量的波动主要引起大颗粒 HDL2a、HDL2b 含量发生变化<sup>[16]</sup>。本研究也发现 Ⅲa 和 Ⅲb 型高脂血症患者血清载脂蛋白 C Ⅲ、载脂蛋白 B100 与前 β1-HDL 含量显著正相关而与 HDL2a、HDL2b 含量显著负相关。载脂蛋白 C Ⅲ是 CM、VLDL 的主要蛋白组分, 可以抑制 LPL 的活性以及肝脏对 CM 和 VLDL 残粒的摄取, LPL 可以催化富含 TG 的 CM 和 VLDL 水解。因此, 血清载脂蛋白 C Ⅲ含量增加会导致 TG 水平的升高, 进而引起大颗粒 HDL 亚类减少, 小颗粒 HDL 亚类增加。载脂蛋白 B100 是 LDL 的主要蛋白成分, LDL 是明确的致 As 和冠心病的危险因子。有学者认为 Ⅲa 和 Ⅲb 型高脂血症患者血清载脂蛋白 B100 和 LDL 水平升高可能是因为这些患者肝细胞膜 LDL 受体减少有关。大量研究发现载脂蛋白 B100 和 LDL 含量升高会引起 CETP 活性增加, 导致 HDL 亚类颗粒的减小。可见, Ⅲa 和 Ⅲb 型高脂血症患者血清载脂蛋白水平改变势必影响 HDL 成熟代谢过程并且最终引起 HDL 亚类分布发生变化。

#### [参考文献]

- [1] Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, et al. Elevated high density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: A follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis The Tromsø Study [J]. *Circulation*, 2005, **112** (4): 498-504.
- [2] Ballantyne C, Arroll B, Shepherd J. Lipids and CVD management: towards a global consensus [J]. *Eur Heart J*, 2005, **26** (21): 2 224-231.
- [3] Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (1): 107-113.
- [4] Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **161** (2): 245-254.
- [5] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel Ⅲ) [J]. *JAMA*, 2001, **285** (19): 2 486-497.
- [6] 吴新伟, 傅明德, 刘秉文, 等. 人血清 HDL 亚类免疫印迹检测法[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (3): 253-255.
- [7] Lindholm N, Gylling H, Miettinen TE, et al. Sialic acid content of LDL and lipoprotein metabolism in combined hyperlipidemia and primary moderate hypercholesterolemia [J]. *Clin Chim Acta*, 1999, **285** (1-2): 69-84.
- [8] Tato F, Vega GL, Tall A, et al. Relationship between cholesterol ester transfer protein activities and lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15** (1): 112-120.
- [9] Bagdade JD, Ritter MC, Subbiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in plasma of patients with hypercholesterolemia [J]. *J Clin Invest*, 1991, **87** (4): 1 259-265.
- [10] 勾蓝图, 傅明德, 徐燕华, 等. Ⅲ型高脂血症患者血清高密度脂蛋白亚类组成及含量[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (5): 597-600.
- [11] 龙石银, 张蓉, 田英, 等. 肥胖者高密度脂蛋白亚类组成与脂蛋白酯酶基因多态性的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (2): 170-174.
- [12] Johansson J, Carlson LA, Landou C, et al. High density lipoproteins and coronary atherosclerosis. A strong inverse relation with the largest particles is confined to normotriglyceridemic patients [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11** (1): 174-182.
- [13] Segrest JP, Li L, Anantharamaiah GM, et al. Structure and function of apolipoprotein A-I and high density lipoprotein [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11** (2): 105-115.
- [14] Rubin Y, Ishida BY, Clift SM, et al. Expression of human apolipoprotein A-I in transgenic mice results in reduced plasma levels of murine apolipoprotein A-I and the appearance of two new high density lipoprotein size subclasses [J]. *PNAS*, 1991, **88** (2): 434-438.
- [15] Asztalos BF, Sloop CH, Wong L. Two dimensional electrophoresis of plasma lipoproteins: recognition of new apo A-I-containing subpopulations [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1993, **1 169** (3): 291-300.
- [16] Barter PJ, Rye K-A. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk [J]. *J Intern Med*, 2006, **259** (5): 447-454.

(此文编辑 李玲玲)