

Y I J I A J I N G H U A C O N G S H U

医家菁华丛书



Z H I F A N G G A N

# 脂肪肝

主编 范建高 曾民德



上海医科大学出版社

医学青年丛书

# 脂肪肝

主编 范建高 曾民德

上海医科大学出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

脂肪肝/范建高,曾民德主编. —上海:上海医科大学出版社,2000.5

(医学菁华丛书)

ISBN 7-5627-0554-2

I. 脂… II. ①范…②曾… III. 脂肪肝—诊疗

IV. R575.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 17344 号

责任编辑 高 静 张世功

责任校对 朱惠珍

· 医学菁华丛书 ·

脂 肪 肝

主编 范建高 曾民德

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

昆山亭林印刷总厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 17.75 字数 399 000

2000 年 6 月第 1 版 2000 年 6 月第 1 次印刷

印数 1—4 500

ISBN 7-5627-0554-2/R·523

定价: 35.00 元

如遇印、装质量问题,请直接与印刷厂联系调换

(地址:昆山市中山路 293 号 邮编:215300)

## 编 著 者

(以章节先后为序)

- |     |                      |
|-----|----------------------|
| 曾民德 | 上海第二医科大学仁济医院 教授      |
| 陆伦根 | 上海市闸北区中心医院 医学博士、副教授  |
| 王吉耀 | 上海医科大学中山医院 教授        |
| 江正辉 | 重庆第三军医大学西南医院 教授      |
| 范建高 | 上海市第一人民医院 医学博士、副主任医师 |
| 巫协宁 | 上海市第一人民医院 教授         |
| 戴 宁 | 辽宁省大连医科大学附属一院 医学博士   |
| 钟 岚 | 上海市东方医院 医学硕士         |
| 李继强 | 上海第二医科大学仁济医院 教授      |
| 华 静 | 上海第二医科大学仁济医院 医学硕士    |
| 汪 芳 | 上海市第一人民医院 医学硕士       |
| 范竹萍 | 上海第二医科大学仁济医院 副教授     |
| 茅益民 | 上海第二医科大学仁济医院 主治医师    |
| 陈成伟 | 南京军区上海临床肝病研究中心 教授    |
| 徐正婕 | 上海医科大学市一临床医学院 硕士研究生  |
| 朱菊人 | 山东医科大学山东省立医院 教授      |
| 王国良 | 上海市第一人民医院 教授         |
| 徐有青 | 卫生部北京医院 医学博士、副教授     |
| 邱德凯 | 上海第二医科大学仁济医院 教授      |
| 马 雄 | 上海第二医科大学仁济医院 博士研究生   |

## 序

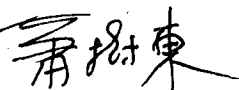
脂肪性肝疾患过去在我国少见,因而对它的了解研究亦少。但近年来有迅速增加趋势,且已成为肝纤维化和肝硬化重要的前期病变之一。然而,脂肪肝的危害至今尚未引起公众及医务界的高度重视。为此,加强脂肪肝知识的普及和防治的研究实为当前面临的重要课题。

有鉴于此,本书主编范建高博士和曾民德教授及其课题组成员多年来一直致力于脂肪肝的基础和临床研究,先后发表和出版了许多研究报告和有关专著,在国内已有一定影响。在此基础上,他们邀请上海、北京、重庆、济南等地相关专家,各展其长,群策群力,系统总结该领域国内外最新研究成果编写此书,特别是在脂肪肝的发病机制、流行病学和临床防治等方面,结合自己的经验作了较为深入的描述。尤其难能可贵的是,此书还对非酒精性脂肪性肝炎以及脂肪肝的诊断等最新进展作了专题理论概述,而且还从现代药理学、中药治疗学、营养学、运动医学以及行为医学等角度重点介绍了脂肪肝的治疗措施。

纵览本书,特色在于理论联系实际,且文笔流畅,深入浅出,便于理解与接受。无疑《脂肪肝》的问世,对广大医务工作者尤其是慢性肝病研究者来说是一喜事,为消化科、内分泌科、传染科和预防保健科等专业人员及研究生提供了一本内容丰硕之参考专著。此外,对具有一定文化水平的广大群众防病治病也有一定帮助。

今主编求序于我,先睹之余,谨以欢悦的心情,将此书推荐给广大读者。

上海市消化疾病研究所名誉所长  
中华医学会消化病学学会主任委员



2000年5月于上海仁济医院

## 前 言

临床流行病学研究表明,近年来代谢性肝病中脂肪肝的发病率不断升高,并且发病年龄越来越小,在某些地区脂肪肝已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。肥胖、糖尿病和酒精中毒是脂肪肝的三大病因,并且无论单纯性脂肪肝的成因如何,总有部分患者发展为脂肪性肝炎和肝纤维化,甚至导致脂肪性肝硬化及其相关疾病,而脂肪肝的有效防治则可阻止慢性肝病的进展并改善其预后。为此,近十余年来国内外许多学者对脂肪性肝疾患进行了一系列研究,并逐步更新了一些观点。然而,至今国内外尚未见脂肪肝方面的临床专著。有鉴于此,我们在多年从事脂肪肝疾患研究的基础上,结合我国国情及防治进展,组织相关专家编写此书,希冀抛砖引玉。

全书共分四篇,25章。从基础、临床、诊断、治疗及预后等四个方面详尽介绍了肝脏在脂质代谢中的作用和脂肪肝形成的原因、发生发展的机制及研究方法,着力反映脂肪肝的病理、流行病学和临床相关疾病及其诊断策略,并全面介绍了脂肪肝的防治措施。全书理论联系实际,章章都有作者们的宝贵经验,并参阅了1993~1999年间国内外大量文献,旨在反映当代该领域的最新研究成果。

本书在筹措编写时,得到萧树东、姚光弼、刘厚珏、李石教授等著名消化病专家的鼓励和指导,还得到上海医科大学出版社、上海第二医科大学仁济医院、上海市消化疾病研究所以及上海市第一人民医院的领导和许多同道对本书的编写出版所给予的大力支持和帮助,在此一并表示衷心的感谢。

由于我们学识水平有限,加之临床科研任务繁重,编写时间仓促,且无蓝本借鉴,因此,书中肯定存在不少遗漏和谬误之处,敬请医学前辈和广大读者不吝赐教指正,以便再版时改进。

编 者

2000年4月于上海

# 目 录

## 第一篇 脂肪肝的基础

<b>第一章 脂质的代谢和转运</b> .....	3
<b>第二章 肝脏细胞在脂质代谢中的作用</b> .....	15
第一节 肝细胞在脂质代谢中的作用 .....	15
第二节 肝非实质细胞在脂质代谢中的作用 .....	25
<b>第三章 肝脏的脂质代谢及其影响因素</b> .....	31
第一节 肝脏的脂质代谢 .....	31
第二节 肝脂质代谢与糖和蛋白质代谢的相互关系 .....	35
第三节 影响肝脂质代谢的有关调控因素 .....	36
<b>第四章 脂肪肝的病因学</b> .....	41
<b>第五章 脂肪肝的病理学</b> .....	48
<b>第六章 脂肪肝的发病机制</b> .....	58
第一节 单纯性脂肪肝的发病机制 .....	58
第二节 脂肪性肝炎的发病机制 .....	63
第三节 脂肪肝与肝纤维化的关系及其机制 .....	72
<b>第七章 脂肪肝的实验模型</b> .....	82
第一节 肝细胞脂肪变性模型 .....	82
第二节 非酒精性脂肪肝的动物模型 .....	85
第三节 酒精性肝病的动物模型 .....	90

## 第二篇 脂肪肝的临床

<b>第八章 脂肪肝的流行病学</b> .....	101
第一节 脂肪肝的流行状况调查 .....	101
第二节 脂肪肝的病因研究及危险因素 .....	102
<b>第九章 脂肪肝相关疾病</b> .....	107
第一节 肥胖症与脂肪肝 .....	107
第二节 糖尿病与脂肪肝 .....	115
第三节 高脂血症与脂肪肝 .....	121
第四节 酒精与脂肪肝 .....	126
第五节 药物与脂肪肝 .....	132
第六节 病毒性肝炎与脂肪肝 .....	138
第七节 全胃肠外营养与脂肪肝 .....	141
<b>第十章 特殊类型脂肪肝</b> .....	151
第一节 妊娠急性脂肪肝 .....	151
第二节 脑病脂肪肝综合征 .....	153
第三节 类脂质沉积病 .....	160
第四节 局灶性脂肪肝 .....	163
第五节 肝脂肪类肿瘤 .....	167

## 第三篇 脂肪肝的诊断

<b>第十一章 脂肪肝的临床表现特征</b> .....	173
<b>第十二章 脂肪肝的实验室检查</b> .....	179
<b>第十三章 脂肪肝的影像学诊断</b> .....	187
<b>第十四章 脂肪肝的病理学诊断</b> .....	191

## 第四篇 脂肪肝的治疗及预后

<b>第十五章 脂肪肝的治疗概述</b> .....	201
----------------------------	-----



第十六章 脂肪肝的饮食治疗 .....	206
第十七章 脂肪肝的运动治疗 .....	214
第十八章 脂肪肝的行为治疗 .....	221
第十九章 脂肪肝的一般药物治疗 .....	226
第二十章 生物膜保护剂在脂肪肝防治中的应用 .....	233
第二十一章 降血脂药物在脂肪肝防治中的应用 .....	239
第二十二章 脂肪性肝纤维化和肝硬化的治疗 .....	244
第二十三章 脂肪肝的中医治疗 .....	249
第二十四章 脂肪肝与肝移植 .....	254
第一节 脂肪肝作为供肝 .....	254
第二节 脂肪肝的肝移植治疗 .....	256
第二十五章 脂肪肝的预后 .....	258
附录 本书主要缩略语英汉对照 .....	265

# 第一篇

## 脂肪肝的基础



## 第一章 脂质的代谢和转运

脂质是生物体内的一类重要物质,包括各种脂肪酸、三酰甘油(triglyceride, TG; 又称甘油三酯)、胆固醇、磷脂、糖苷脂及蜡等,其共同特点之一是在水溶液中溶解度低,甚至完全不溶。脂质可作为一种重要的食物成分,不仅在于提供高能量,还有助于脂溶性维生素的吸收。在体内,脂质的生理功能除了作为能量的利用和储存形式,也是细胞膜的主要结构成分,同时在体温的维持、神经冲动的传导等方面也起着重要作用。体内的脂质和身体里的其他分子一样,处于活跃的代谢过程中。由食物中吸收的脂质要经过血液循环转运到各种组织去利用和储存,组织中的脂质则转化为能量和水,或转化为其他物质。然而,由于脂质不能直接溶解在体内的水溶液环境中,因此必须与一类能和脂质及脂溶性物质结合的蛋白质——载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)形成脂蛋白进行转运。

血浆脂蛋白中的不同载脂蛋白大多是在肝脏和小肠中合成的,然后与脂质结合,以脂蛋白的形式进入到血浆中。因此,血浆脂蛋白的变化是全身脂质代谢的反映。例如,作为一种生理现象,在进餐后的短时间内,来自小肠的脂蛋白会由肠淋巴系统经胸导管而进入血循环,从而血中肠源性的脂蛋白——乳糜微粒(chylomicron, CM)就会暂时增高,而随着CM被血管壁上的一种脂蛋白脂酶所降解,血浆的脂蛋白分布又回复到餐前的状态。假如脂蛋白脂酶缺乏,就会表现出持续性的高CM血症。

血浆脂蛋白根据其本身不同的载脂蛋白以及与有关的酶及受体的相互作用,而表现出向外周组织和向肝脏这个代谢中心运输脂类的不同功能。一般而论,载脂蛋白决定了脂蛋白的代谢去向,其具体实现则通过脂蛋白代谢酶和脂蛋白受体来完成。脂蛋白代谢酶控制血浆中的脂蛋白代谢和转化,脂蛋白受体则介导细胞对脂蛋白的摄取和降解。因此,血浆脂蛋白和载脂蛋白、参与脂蛋白代谢的酶和受体组成了血浆脂蛋白系统。

自从Gofman等在20世纪50年代初期首次应用超速离心方法提取和分析血浆脂蛋白以来,在这个领域中的新发现、新观点、新方法一直持续不断地涌现,是医学生物学研究中的一个非常活跃的领域。

1985年的诺贝尔医学生理学奖就授予了美国的 Goldstein 和 Brown 两位教授,以表彰他们10年来在脂蛋白及其受体研究工作中做出的杰出贡献。近10年来,新兴的分子生物学技术在脂蛋白研究中的广泛应用,大大开阔了人们对脂蛋白及其代谢的认识。短短的几年里,绝大多数载脂蛋白和脂蛋白受体及代谢酶的基因被克隆出来,从而使人们对其结构和功能与调节的认识提高到一个新水平。

## 一、血浆脂蛋白的分类、组成及结构

脂类不溶于水,在水中呈乳浊液。而正常人血浆含脂类虽多,却仍清澈透明,这主要是血脂在血浆中不是以自由状态存在,而是与血浆中的蛋白质结合,以脂蛋白(lipoprotein)的形式而运输。

### (一) 血浆脂蛋白的分类

各种脂蛋白因所含脂类及蛋白质质量不同,其密度、颗粒大小、表面电荷、电泳行为及免疫性均有不同。一般用电泳法及超速离心法可将血浆脂蛋白分为四类。

1. 电泳法 电泳法主要根据不同脂蛋白的表面电荷不同,在电场中具不同的迁移率,按其在电场中移动的快慢,可将脂蛋白分为 $\alpha$ -脂蛋白、前 $\beta$ -脂蛋白、 $\beta$ -脂蛋白及CM四类。一般常用滤纸、醋酸纤维素膜、琼脂糖或聚丙烯凝胶作为电泳支持物。 $\alpha$ -脂蛋白泳动最快,相当于 $\alpha_1$ -球蛋白的位置, $\beta$ -脂蛋白相当于 $\beta$ -球蛋白的位置,前 $\beta$ -脂蛋白位于 $\beta$ -脂蛋白之前,相当于 $\alpha_2$ -球蛋白的位置,CM则留于原点不动。

2. 超速离心法 由于各种脂蛋白含脂类及蛋白质的量各不相同,因而其密度亦各不相同。血浆在一定密度的盐溶液中进行超速离心时,其所含脂蛋白即因密度不同而漂浮或沉降,据此分为四类:CM含脂最多,密度小于0.95,易于上浮,其余的按密度大小依次为极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL),分别相当于电泳分离的CM、前 $\beta$ -脂蛋白、 $\beta$ -脂蛋白及 $\alpha$ -脂蛋白四类。通常用Svedberg漂浮率(Sf)表示其上浮情况。血浆脂蛋白在密度为1.063的NaCl溶液中,26℃以下,每秒每达因每克离心力的力场下,每上浮 $10^{-13}$ CM即为1Sf单位,即1漂浮率= $10^{-13}$ CM/s/dyn/g。

除上述四类脂蛋白外,还有中密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL),它是VLDL在血浆中的代谢物,其组成及密度介于VLDL及LDL之间,密度为1.006~1.019。HDL中因蛋白质及脂类的含量不同,又分为HDL<sub>2</sub>及HDL<sub>3</sub>,其密度分别为1.063~1.125及1.125~1.210。从脂肪组织动员释放入血的游离脂肪酸,亦不溶于水,常与血浆中的白蛋白结合而运输,不列入血浆脂蛋白范围内。

### (二) 血浆脂蛋白的组成

血浆脂蛋白主要由蛋白质、TG、磷脂、胆固醇及其酯组成。各类脂蛋白都含有这四类

成分,但其组成比例及含量却大不相同。CM 颗粒最大,含 TG 最多,达 80%~95%,蛋白质最少,约 1%,故密度最小,小于 0.95,血浆静置即可漂浮。VLDL 含 TG 亦多,达 50%~70%,但其蛋白质含量(约 10%)高于 CM,故密度较 CM 大,近于 1.006。LDL 含胆固醇及胆固醇酯最多,为 40%~50%。HDL 含蛋白质质量最多,约 50%,故密度最高,颗粒最小。

### (三) 脂蛋白的结构

血浆各种脂蛋白具有大致相似的基本结构。疏水性较强的 TG 及胆固醇酯均位于脂蛋白的内核,而具极性或非极性基团的载脂蛋白、磷脂及游离胆固醇则以单分子层的形式借其非极性的疏水基团与内部的疏水链相联,覆盖于脂蛋白表面,其极性基团朝外,呈球状。CM 及 VLDL 主要以 TG 为内核,LDL 及 HDL 则主要以胆固醇酯为内核。HDL 的蛋白质/脂类比值最高,故大部分表面被蛋白质分子所覆盖,并与磷脂交错穿插。大多数载脂蛋白如 ApoA I、ApoA II、ApoC I、ApoC II、ApoC III 及 ApoE 等均具双性  $\alpha$ -螺旋(amphipathic  $\alpha$  helix)结构。不带电荷的疏水性氨基酸残基组成螺旋的非极性面,带电荷的亲水性氨基酸残基组成螺旋的极性面,这种双性  $\alpha$ -螺旋结构有利于载脂蛋白与脂质的结合并稳定脂蛋白的结构。

## 二、载脂蛋白

血浆脂蛋白中的蛋白质部分称载脂蛋白(apolipoprotein, Apo),迄今已从人血浆分离出 20 种之多的 Apo。主要有 ApoA、ApoB、ApoC、ApoD 及 ApoE 5 类,其中 ApoA 又分为 A I、A II、A IV; ApoB 又分为 B100 及 B48, ApoC 又分为 C I、C II、C III 等 5 类,不同脂蛋白含不同的载脂蛋白。如 HDL 主要含 ApoA I 及 ApoA II; LDL 几乎只含 ApoB100; VLDL 除含 ApoB100 以外,还有 ApoC I、ApoC II、ApoC III 及 ApoE; CM 含 ApoB48,而不含 ApoB100。人几种主要载脂蛋白的基因结构、染色体定位、氨基酸序列均已确定。1986 年通过 cDNA 序列分析,确定了 ApoB100 的氨基酸组成及序列,证明 ApoB100 是由 4 536 个氨基酸残基构成的单链多肽,计算相对分子质量为 512 723,是迄今世界上阐明一级结构的分子量最大的蛋白质。

研究表明,载脂蛋白的分子结构中均含有双性  $\alpha$  螺旋结构。在双性  $\alpha$  螺旋中,疏水氨基酸残基构成  $\alpha$  螺旋的一个侧面,而另一面则由具亲水基团的极性氨基酸残基构成。双性  $\alpha$  螺旋结构是载脂蛋白能结合及转运脂质的结构基础。

近年来的研究表明,载脂蛋白不仅在结合和转运脂质及稳定脂蛋白的结构上发挥重要作用,而且还调节脂蛋白代谢关键酶的活性,参与脂蛋白受体的识别,在脂蛋白代谢上亦发挥极为重要的作用。

1. 调节脂蛋白代谢关键酶的活性 已证实 ApoC II 是脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)不可缺少的激活剂。LPL 由心肌、肌肉及脂肪细胞合成后,分泌出细胞外,通过氨基聚糖固定在这些组织的毛细血管内皮细胞表面,肝素可使之释放入血。LPL 是相对分子

质量为 65 000 的糖蛋白,其基因结构及一级结构已被阐明,它的作用是催化 CM 及 VLDL 中 TG 水解为甘油及脂肪酸,在 CM 及 VLDL 的分解代谢中具有关键性作用。LPL 的催化作用需 ApoC II 的激活,无 ApoC II 时 LPL 仅有微弱的活性,有 ApoC II 时,其活性可增加 10~50 倍。此外还发现,ApoC III 有抑制 LPL 的作用,ApoA IV 有辅助激活 LPL 的作用。

参与脂蛋白代谢的另一关键酶是卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyl transferase, LCAT)。LCAT 是相对分子质量为 70 000 的糖蛋白,其基因结构及一级结构亦已确定。LCAT 由肝实质细胞合成并分泌入血,在血液中发挥作用。它催化新生 HDL 中卵磷脂 2 位脂肪酸转移至游离胆固醇生成胆固醇酯及溶血卵磷脂。血浆中 90% 以上的胆固醇酯是由此酶催化生成的。研究表明,ApoA I 是此酶不可缺少的激活剂,而且证明,ApoA I 分子内的双性  $\alpha$  螺旋结构可能参与 LCAT 的激活。

肝脂肪酶 (hepatic lipase, HL) 是参与血浆脂蛋白代谢的又一关键酶。此酶由肝实质细胞合成,转运到肝窦内皮细胞表面发挥作用。血浆中没有 HL 活性,但静脉注射肝素后,可使结合在肝窦内皮细胞表面的 HL 释放入血。人肝脂肪酶由 476 个氨基酸残基构成,相对分子质量为 51 000,其氨基酸序列与人脂蛋白脂酶及膜脂肪酶具高度同源性,同属于脂酶基因家族。ApoA II 有激活 HL 的作用。

肝脂肪酶同时具有 TG 脂肪酶、单酰甘油 (甘油一酯) 脂肪酶及磷脂酶活性。当血浆脂蛋白流经肝血窦时,肝窦内皮细胞表面的肝脂肪酶即选择性地作用于 HDL<sub>2</sub>,使其中的 TG 及磷脂水解,HDL<sub>2</sub> 即转变为含磷脂及 TG 较少的 HDL<sub>3</sub>。同时肝脂肪酶还可作用于流经肝血窦的 IDL,使其内核残余的 TG 水解,IDL 即转变为不含 TG 的 LDL。由此可见,肝脂肪酶不仅可促进 HDL<sub>2</sub> 转变为 HDL<sub>3</sub>,而且还可促进 IDL 转变为 LDL,在血浆 HDL、VLDL 及 LDL 的代谢中发挥重要作用。

2. 参与脂蛋白受体的识别 目前至少已发现 7 种不同的脂蛋白受体,它们是 LDL 受体 (ApoB、ApoE 受体)、ApoE 受体 (最近认为是 LDL 受体相关蛋白,LRP)、HDL 受体、清道夫受体、免疫调节受体等,有些受体如 LDL 受体、清道夫受体、LRP 的基因结构及一级结构已阐明。这些脂蛋白受体在脂蛋白代谢及胆固醇代谢中具有重要的作用。研究证明,载脂蛋白的重要功能之一是参与某些脂蛋白受体的识别及调节。例如 ApoB<sub>100</sub> 及 ApoE 参与 LDL 受体的识别 (因此 LDL 受体又称为 ApoB、ApoE 受体),并证明其赖氨酸及精氨酸残基是与 LDL 受体结合不可缺少的;ApoA I 参与 HDL 受体的识别,其酪氨酸残基是其与 HDL 受体结合的不可缺少的基团。

3. 脂质转运蛋白 (lipid transfer protein, LTP) 在  $d = 1.18 \sim 1.25$  g/ml 的 HDL 中,存在促进磷脂、胆固醇酯及 TG 在 HDL 与 VLDL 及 LDL 之间互相转运及交换的蛋白质。促进胆固醇酯及 TG 在 HDL 与 VLDL 及 LDL 之间交换的蛋白称为胆固醇酯转运蛋白 (CETP),促进磷脂在脂蛋白间交换的蛋白称为磷脂转运蛋白 (PTP)。当 CM 及 VLDL 的 TG 被 LPL 水解时,PTP 促进磷脂由 CM 及 VLDL 转移至 HDL。而 CETP 的作用则是将 LCAT 催化生成的胆固醇酯由 HDL 转移至 VLDL 及 IDL 和 LDL 中,在胆固醇的逆向转运中发挥重要作用。

### 三、脂蛋白的临床检测

血浆脂蛋白的临床检测对高脂血症、脂肪肝及动脉粥样硬化性疾病的诊断和预测有着重要意义。一般而言,临床检测的要求是方法简便可靠,能同时进行大样本测定。目前脂蛋白的检测方法很多,大致可以分为两大类:①检测脂蛋白中的脂质,主要是胆固醇;②检测血浆中的载脂蛋白。由于脂蛋白脂质的检测所需的设备和试剂比较容易获得,且脂质检测的方法也相对标准化,因此普通临床检测均用脂蛋白脂质检测法。但在某些特殊情况下,如 I 型和 III 型高脂蛋白血症,必须同时检测载脂蛋白才可作出正确的诊断。

临床上,脂蛋白的脂质检测最初是在序列超速离心后,分别测定各个脂蛋白组分中的胆固醇。后来一次性密度梯度超速离心以及近来台式超速离心也曾用于脂蛋白的临床检测。但从所需人力和设备来看,超速离心法是不太适用于处理临床大量样品的,而主要是适用于研究和作为标准参照方法。因此,目前临床上主要是以电泳或化学沉淀方法作为检测脂蛋白胆固醇的主要手段。脂蛋白电泳多以琼脂糖或聚丙烯酰胺为介质,血浆样品经加入染脂质的染料,如苏丹黑或油红 O,便可直接上样电泳。脂蛋白分离后做扫描定量,再结合血浆中胆固醇的检测结果,计算出各脂蛋白组分的胆固醇含量。脂蛋白的沉淀方法是利用含 ApoB 的脂蛋白能与某些聚阴离子加二价阳离子形成的聚合物经普通离心后能沉淀的现象所建立的。常用的沉淀剂有肝素-锰、磷钨酸-镁、硫酸右旋糖酐-镁等。当含 ApoB 的脂蛋白离心沉淀后,检测样品上清液的胆固醇便可知道 HDL 含量了。在一般情况下, VLDL 中的胆固醇(以 mmol/L 计)相当于血浆 TG 含量的 1/5,因此以总胆固醇减去 HDL 和 VLDL 的胆固醇便可得出 LDL 的胆固醇含量。此外,聚丙烯酰胺凝胶电泳和右旋糖酐-镁沉淀法可以通过改变凝胶或右旋糖酐浓度,分别用于 HDL 亚组分(HDL2 和 HDL3)的检测。

各种载脂蛋白均是通过利用相应的抗体以免疫学方法检测。临床常用的定量方法以单向扩散和火箭电泳为主。而酶联免疫方法由于操作简便,一次处理的样品量多,加之近来第二抗体标记检测系统的发展,该法渐渐为更多的脂质研究中心所乐于采用。主要检测的载脂蛋白为 ApoB、ApoA I、ApoE 和 ApoC II 等。

### 四、脂蛋白受体

脂蛋白受体通过与其配体——脂蛋白特异性和高亲和性地结合,介导细胞对脂蛋白的摄取及降解,从而满足细胞代谢的需要和控制血浆相应脂蛋白水平。与体内其他受体不同,脂蛋白受体没有信号传递和放大的作用,也没有配基正反馈调节现象,即配基增多所诱导的受体相应增加,从而导致对胞外配基的更多摄取。相反,作为脂蛋白受体之一的 LDL 受体是以配基负反馈方式调节的,细胞外配基(LDL)增多将造成 LDL 受体数目的减



少。自从 Goldstein 和 Brown 在 1973 年发现 LDL 受体以来,世界各国许多研究人员对脂蛋白受体从各个方面进行了探索,使得脂蛋白受体研究水平在整个医学和分子生物学界都处于前沿。

### (一) LDL 受体

LDL 受体为 Goldstein 和 Brown 于 1973 年发现,发现者因此而荣获 1985 年诺贝尔医学奖。LDL 受体蛋白由 839 个氨基酸残基组成,其蛋白的功能区与 LDL 受体基因中的外显子有明显的对应关系,LDL 受体的基因位于第 19 对染色体的短臂上,含有 45 000 个碱基对,由 18 个外显子和 17 个内含子组成。LDL 受体的一个显著特点是其负反馈调节,即经由受体摄取的 LDL 在细胞内降解后,产生的游离胆固醇抑制 LDL 受体的合成,从而减少对 LDL 的进一步摄取。游离胆固醇还同时抑制胆固醇合成过程的两个限速酶——3-羟基,3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 合成酶 HMG-CoA 合成酶和 3-羟基,3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 HMG-CoA 还原酶的合成。通过对 LDL 受体基因上游区序列的分析,找到了具有增加 LDL 受体表达的增强子成分,并发现了一段只有 8 个碱基对的类固醇反应性成分。类固醇反应性成分不仅在 LDL 受体基因中有,HMG-CoA 还原酶和 HMG-CoA 合成酶的基因中也有。若将类固醇反应性成分自这些基因中删除掉,这些基因的表达就不受细胞内游离胆固醇的调节了。进一步的研究还发现,起调节作用的并非游离胆固醇本身,而是其代谢产物氧化固醇。

LDL 受体在粗面内质网合成,首先合成的前体含 N-连接的高甘露糖链和 O-连接的核心糖(N-乙酰半乳糖胺),然后在粗面内质网或粗面内质网与高尔基复合体的移行区内再加上 O-连接的其他糖类。用 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳测得的受体前体的表观相对分子质量为 120 000,前体合成后的 30 min 内,其表观相对分子质量增至 160 000。相对分子质量的增加与 O-连接糖的延长以及由此而引起的蛋白质构象改变有关。合成前体后约 45 min,LDL 受体出现于细胞表面并聚集于被覆陷窝。在被覆陷窝内,LDL 受体与其配体——ApoB100 或 ApoE 结合,然后被覆陷窝内陷形成被覆性内吞囊泡,之后被覆性笼蛋白很快与受体-配体复合物解离,各种内吞性囊泡融合在一起,形成内吞体。内吞体内的 pH 小于 6.5,为酸性环境,在此环境中受体与 LDL 解离,许多受体又形成再循环囊泡并回到细胞表面,从而开始新一轮介导脂蛋白内吞的过程。LDL 受体完成一次循环需 10 min,不论是否结合有配体,LDL 受体均以这种方式进行连续循环。与受体解离后的 LDL 则进入溶酶体,在溶酶体内,LDL 的蛋白质成分降解为氨基酸,胆固醇酯则由酸性脂酶水解成胆固醇。

在溶酶体中由 LDL 产生的胆固醇具有多种调节作用:①胆固醇或细胞内其他的氧化衍生物能抑制 HMG-CoA 还原酶活性,包括抑制其基因转录和加速蛋白降解;②溶酶体中胆固醇能激活乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 (ACAT),从而使过剩的胆固醇形成胆固醇酯,并以脂滴的形式储存在胞质中;③胆固醇能抑制 LDL 受体合成,因此细胞可通过控制 LDL 受体数量来保证提供足够的胆固醇,以满足组织代谢的需要,同时又不致引起胆固醇的过度积聚。通过上述调节机制,可使细胞未酯化的胆固醇维持一恒定水平。