

脂蛋白与动脉 粥样硬化

王克勤 主编

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

脂蛋白与动脉粥样硬化/王克勤主编. —北京: 人民卫生出版社, 1995

ISBN 7-117-02236-1

I. 脂… II. 王… III. 脂蛋白-关系-动脉粥样硬化
IV. R543.5

中国版本图书馆CIP数据核字 (95) 第01162号

脂蛋白与动脉粥样硬化

王克勤 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

三河市宏达印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米32开本 14.5印张 7插页 386千字
1995年8月第1版 1995年8月第1版第1次印刷

印数: 00 001—5 000

ISBN 7-117-02236-1/R·2237 定价: 22.80元

【科技新书目 354—196】

目 录

绪论	1
一、脂蛋白的历史、发展和命名	1
二、用纸上电泳图谱对高 β -脂蛋白血症的分型	5
三、载脂蛋白研究重要性的认识	6
四、脂蛋白受体的研究进展	8
五、Lp (a) 的新进展	10
六、载脂蛋白和有关脂蛋白代谢酶的研究	11
七、我国对脂蛋白研究的历史、现状和发展	12
 第一篇 脂蛋白与载脂蛋白的结构与功能	
第一章 脂蛋白的分离提纯	24
第一节 脂蛋白的化学沉淀法	24
一、化学沉淀法的主要原理	24
二、高密度脂蛋白胆固醇总量的分析	25
三、高密度脂蛋白亚类的测定	27
第二节 密度梯度超速离心分离血清脂蛋白	29
第三节 凝胶过滤分离和分析血浆脂蛋白	34
第四节 血浆脂蛋白的高压液相层析	35
第五节 含Apo A和含Apo B脂蛋白族的分离和鉴定	36
第二章 载脂蛋白的分离、提纯和鉴定	41
第一节 载脂蛋白分离的一般方法	41
一、载脂蛋白的脱脂	42
二、Apo-HDL和Apo-VLDL的分离	42
三、单个载脂蛋白的分离	44
第二节 载脂蛋白的鉴定及其理化性质的研究	46
一、载脂蛋白纯度鉴定	46
二、载脂蛋白的理化性质	48
第三章 载脂蛋白A族	52
第一节 载脂蛋白AI	52

一、概述	52
二、一般性质	53
三、结构(一级结构及二级结构)	53
四、生理功能	56
五、合成与分泌	58
六、蛋白多态性	60
七、变异与疾病	61
八、分解代谢	63
九、分子生物学	65
第二节 载脂蛋白A II	68
一、概述	68
二、一般性质与结构	68
三、生理功能	69
四、合成与分泌	70
五、多态性	70
六、分解代谢	71
七、分子生物学	71
第三节 载脂蛋白A IV	73
一、概述	73
二、一般性质和结构	74
三、生理功能	74
四、合成与分泌	75
五、多态性与变异	75
六、分解代谢	76
七、分子生物学	77
第四章 载脂蛋白B族	83
第一节 概述	83
第二节 载脂蛋白B的性质和特点	84
一、Apo B的理化性质	84
二、Apo B的分子量	84
三、Apo B中的碳水化合物	85
四、Apo B的免疫化学性质	85
五、Apo B的氨基酸组成	86

六、Apo B 分子结构中的半胱氨酸	86
第三节 载脂蛋白 B 的结构与功能的研究	87
一、以生化方法研究 Apo B ₁₀₀ 的结构	87
二、用分子生物学方法研究 Apo B ₁₀₀ 的结构	89
三、分子克隆和 Apo B ₁₀₀ 的 cDNA 和氨基酸序列	90
第四节 载脂蛋白 B ₁₀₀ 的结构与功能	91
一、与脂质的亲和作用	91
二、Apo B ₁₀₀ 在 LDL 分子中的分布	92
三、与 LDL 受体结合的功能与机制	93
第五节 载脂蛋白 B ₁₀₀ 基因在染色体中的定位	94
第六节 载脂蛋白 B 的基因表达和调控	95
第七节 载脂蛋白 B 基因的变异	97
一、Apo B 基因变异与不同 LDL Ag 抗原系统的关系	97
二、Apo B 基因突变与疾病的关系	98
第八节 载脂蛋白 B ₁₀₀ 基因变异与家族性低 β -脂蛋白血症	100
一、对低 β -脂蛋白血症的认识过程	100
二、纯合子低 β -脂蛋白血症	101
第九节 载脂蛋白 B 基因变异与家族性高脂蛋白血症	103
第十节 载脂蛋白 B ₄₈ 的研究	107
一、Apo B ₄₈ 的一般性质和代谢	107
二、Apo B ₄₈ 形成的机制	109
三、Apo B 的编辑机制的探讨	110
第五章 载脂蛋白 C 族	121
第一节 载脂蛋白 C 族代谢、分布和含量	122
第二节 载脂蛋白 C 族的理化性质与结构特点	124
一、Apo C I	124
二、Apo C II	124
三、Apo C III	125
第三节 载脂蛋白 C 族的功能和作用机制	126
一、Apo C 与磷脂相互作用和机制	126
二、Apo C 对脂酶的激活作用	127

第四节 载脂蛋白C族的遗传变异与疾病	128
一、Apo C I 的基因结构、遗传变异与疾病	128
二、Apo C II 的基因结构、遗传变异与疾病	128
三、Apo C III 的基因结构、遗传变异与疾病	131
第六章 载脂蛋白E	137
第一节 载脂蛋白E的一般性质	138
第二节 载脂蛋白E的多态性	138
第三节 载脂蛋白E的表型分布	143
第四节 表型和基因型的测定方法	145
一、以VLDL为样品的电泳测定	145
二、以血清为样品的免疫印迹测定	147
三、以DNA 为样品的基因型测定	148
第五节 罕见的载脂蛋白E异构体	148
第六节 载脂蛋白E与脂蛋白受体	150
第七节 载脂蛋白E与脂蛋白代谢	151
第八节 载脂蛋白E与血脂水平	155
一、Apo E水平与血脂水平	155
二、Apo E与V型高脂蛋白血症	155
三、Apo E与III型高脂蛋白血症	156
四、Apo E基因与血脂水平	158
第九节 载脂蛋白E与冠心病	160
第十节 载脂蛋白E的分子生物学	162
第七章 载脂蛋白(a)和脂蛋白(a)	169
第一节 引言	169
第二节 脂蛋白(a)的性质与组成	169
一、Lp(a)的性质与组成	169
二、Lp(a)的合成和分解代谢	171
三、影响Lp(a)浓度的因素	174
第三节 载脂蛋白(a)的结构与分子生物学特点	175
一、Apo(a)的分子结构	175
二、纤溶酶原与Apo(a)的分子结构	176
第四节 脂蛋白(a)与动脉粥样硬化的形成	178

第五节	脂蛋白(a)与血栓形成	180
第六节	脂蛋白(a)的临床意义	181
第七节	高水平脂蛋白(a)的药物治疗	183
第八节	展望	184
第八章	载脂蛋白基因结构、表达、调控和变异	189
第一节	载脂蛋白基因的结构特点	189
一、	载脂蛋白基因在染色体上的定位	190
二、	载脂蛋白cDNA和基因的结构	191
第二节	载脂蛋白基因的表达和调控	195
一、	载脂蛋白AI的基因表达和调控	195
二、	载脂蛋白B的基因表达和调控	200
第三节	载脂蛋白结构基因的变异检测和临床意义	202
一、	载脂蛋白基因的RFLP与临床表型的关系	202
二、	聚合酶链式反应在检测载脂蛋白基因变异中的应用	206
第四节	转基因和转基因动物及其在研究心血管疾病 中的应用和意义	209
一、	转基因和转基因动物	209
二、	血管内皮细胞的修饰、转移和表达	211
三、	载脂蛋白转基因鼠	213
四、	基因靶技术及其应用——缺失载脂蛋白E基因杂交鼠的 形成	214

第二篇 脂蛋白的代谢

第九章	脂蛋白脂肪酶与肝脂酶	222
第一节	引言	222
第二节	脂蛋白脂肪酶的一般性质和功能	224
第三节	脂蛋白脂肪酶的分布	225
第四节	脂蛋白脂肪酶的结构	226
第五节	脂蛋白脂肪酶的细胞生物学	227
一、	合成	227
二、	糖化	227
三、	细胞内降解	227

四、分泌、易位和血管内表皮结合·····	227
第六节 脂蛋白脂肪酶的调节·····	230
第七节 脂蛋白脂肪酶与代谢病·····	231
第八节 肝脂酶一般性质·····	232
第十章 卵磷脂胆固醇转移酶 ·····	238
第一节 引言·····	238
第二节 LCAT 的活性检测与分离纯化·····	239
第三节 LCAT 的物理性质和结构·····	240
一、LCAT 的物理性质·····	240
二、LCAT 的结构·····	241
第四节 LCAT 催化的化学反应及反应机理·····	244
一、LCAT 催化的反应·····	244
二、LCAT 的作用机制·····	245
第五节 影响 LCAT 活性的因素·····	246
一、LCAT 的底物及其界面性质对 LCAT 活性的影响·····	246
二、载脂蛋白和肽对 LCAT 反应的激活·····	249
三、其他影响因素·····	250
第六节 LCAT 在脂蛋白的转化和胆固醇逆转运中的作用	
作用·····	251
一、LCAT 对脂蛋白的转化·····	251
二、LCAT 在胆固醇逆转运中的作用·····	252
第七节 LCAT 缺乏症·····	253
第八节 展望·····	255
第十一章 血浆脂蛋白 ·····	261
第一节 血浆脂蛋白的来源、性质和结构·····	261
一、LTP 的来源·····	261
二、LTP 的分离·····	262
三、LTP 的性质·····	263
第二节 脂蛋白转运蛋白的结构和基因·····	263
一、LTP 的结构·····	263
二、LTP 的基因·····	264
第三节 脂蛋白转运蛋白的功能及其作用机制·····	265

265	一、LTP 的功能
267	二、LTP 的作用机制
268	第四节 影响脂质转运蛋白活性的主要因素
268	一、LTP 抑制因子
268	二、血浆脂蛋白池大小和脂蛋白组成
269	三、LPL、HL 和 LCAT 的影响
270	四、其他因素
270	第五节 LTP 对脂蛋白和脂质代谢的影响
270	一、LTP 与 HDL 代谢
271	二、LTP 与 LDL、VLDL 代谢
272	三、LTP 与 C ₆ E 代谢
272	四、LTP 与胆固醇逆向转运
273	第六节 脂质转运蛋白与动脉粥样硬化的关系
278	第十二章 低密度脂蛋白受体家族及清道夫受体
279	第一节 低密度脂蛋白受体
279	一、LDL 受体结构
283	二、LDL 受体基因
289	三、LDL 受体基因突变
292	四、LDL 受体的生命周期
292	五、LDL 受体功能
297	第二节 载脂蛋白 E 受体或乳糜粒残余受体
298	第三节 低密度脂蛋白受体相关蛋白
301	第四节 巨噬细胞的脂蛋白受体
301	一、清道夫受体
308	二、VLDL 受体
311	三、氧化 LDL 受体
318	第十三章 高密度脂蛋白受体研究
318	第一节 高密度脂蛋白受体研究纵览
319	第二节 细胞表面是否存在高密度脂蛋白受体
320	第三节 高密度脂蛋白受体的配基特异性
320	第四节 高密度脂蛋白受体的本质
322	第五节 高密度脂蛋白受体活性调节
	第六节 高密度脂蛋白受体与细胞胆固醇的流动和

移出	323
第七节 高密度脂蛋白受体研究展望	326
第十四章 激素对脂蛋白代谢的影响	328
第一节 胰岛素对脂蛋白代谢的影响	328
第二节 性激素对脂蛋白代谢的影响	334
一、雌性激素对脂蛋白代谢的影响	336
二、雄激素对脂蛋白代谢的影响	338
第三节 甲状腺素对脂蛋白代谢的影响	339
第四节 其他激素对脂蛋白代谢的影响	346
一、糖皮质激素对脂蛋白代谢的影响	346
二、生长素对脂蛋白代谢的影响	347
三、肾上腺素对脂蛋白代谢的影响	348

第三篇 脂蛋白与医学临床

第十五章 血浆载脂蛋白的免疫测定及应用	350
第一节 引言	350
第二节 载脂蛋白的主要功能	352
一、结合及转运脂质	352
二、调节脂蛋白关键酶的活性	353
三、参与脂蛋白受体的识别	354
四、提供各种脂蛋白的免疫原性	354
第三节 建立载脂蛋白免疫测定法的条件	354
一、抗原的纯化	354
二、特异抗体的制备	355
三、原始标准的选择及确定	356
第四节 几种主要载脂蛋白的免疫测定法	356
一、放射免疫测定法	357
二、酶联免疫测定法	357
三、电免疫测定法	358
四、圆周辐射免疫扩散测定法	359
五、免疫沉淀测定法	360
第五节 中国人血浆载脂蛋白含量及其与国外资料	

比较	362
第六节 载脂蛋白免疫测定的应用	369
一、遗传性脂蛋白异常的诊断	370
二、冠心病的预测、诊断及监测	370
三、继发性血脂异常疾病的诊断与监测	373
四、其他方面的应用	373
第十六章 异常脂蛋白血症	377
第一节 高脂蛋白血症分型	378
一、I型高脂蛋白血症(高乳糜微粒血症)	378
二、IIa型高脂蛋白血症(高 β -脂蛋白血症)	380
三、IIb型高脂蛋白血症(高 β -脂蛋白及高前 β -脂蛋白血症)	383
四、III型高脂蛋白血症(阔 β -带血症)	384
五、IV型高脂蛋白血症(高前 β -脂蛋白血症)	386
六、V型高脂蛋白血症(高乳糜微粒与高前 β -脂蛋白血症)	388
第二节 罕见的异常脂蛋白血症	390
一、无 β -脂蛋白血症及低 β -脂蛋白血症	391
二、无 α -脂蛋白血症	392
三、鱼眼病	394
四、高脂蛋白(a) [Lp(a)]血症	395
第三节 载脂蛋白异常症	396
一、家族性Apo AI-Milano异常症	396
二、Apo A-I及Apo CII缺乏症	396
三、变异型Apo A缺陷症	397
四、家族性Apo CII缺乏症	398
五、Apo E异常症	398
六、家族性Apo B ₁₀₀ 缺陷症	400
七、短缩型Apo B血症	400
八、家族性胆固醇酯转运蛋白 (GETP) 缺陷症	401
第四节 脂蛋白代谢中酶异常症	402
一、家族性LCAT缺乏症	402
二、脂蛋白脂肪酶 (LpL) 缺陷症	404

三、家族性肝脂肪酶缺陷症·····	406
第五节 继发性高脂蛋白血症·····	406
一、糖尿病·····	406
二、肝脏疾病·····	408
三、肾病综合征·····	409
四、胰腺炎·····	409
五、甲状腺机能减退症·····	410
六、肥胖症·····	410
第十七章 脂蛋白与动脉粥样硬化·····	417
第一节 引言·····	417
一、动脉粥样硬化的概念·····	417
二、正常动脉壁的结构·····	417
三、动脉粥样硬化中动脉壁的损伤·····	417
第二节 动脉粥样硬化的发生与血浆脂蛋白的变化·····	419
一、HDL的变化·····	419
二、 β -VLDL与动脉粥样硬化·····	422
三、LDL的变化·····	424
四、小结·····	427
第三节 氧化修饰脂蛋白与动脉粥样硬化·····	428
一、体内Ox-LDL的存在·····	428
二、Ox-LDL的特性·····	429
三、Ox-LDL致动脉粥样硬化的可能机制·····	430
四、Ox-LDL的研究与As的防治·····	432
五、Ox-HDL·····	433
第四节 脂蛋白(a)与动脉粥样硬化·····	433
一、Lp(a)的发现与其水平·····	433
二、Lp(a)与冠心病·····	435
第五节 高胰岛素血症与动脉粥样硬化·····	436
一、高胰岛素血症与As有密切关系的证据·····	436
二、高胰岛素血症对脂代谢的影响·····	437
三、高胰岛素致As的其他可能机制·····	439
第六节 展望·····	439
一、概念的更新·····	439

二、载脂蛋白对 As 的预告性	440
三、基因治疗的人体试验	440
四、降脂药物的研制	441
五、血管壁、血细胞与脂蛋白的相互作用	442
六、营养与动脉粥样硬化	442
第十八章 异常脂蛋白血症的治疗	446
第一节 引言	446
第二节 饮食治疗	447
第三节 药物治疗	449
一、阴离子交换树脂	450
二、烟酸及其衍生物	450
三、苯氧乙酸类	451
四、HMG-CoA 还原酶抑制剂	452
第四节 换血疗法	453
第五节 手术治疗	453
第六节 中医药学治疗	454

绪 论

“凡是科学的进步必有技术革新先行”这句名言在科学研究的长河里这样的例子比比皆是，脂蛋白研究能达到今天的水平也不例外。在Gofman和他的研究生从分析超速离心机上浮血浆中发现脂蛋白以前十余年，不少有名的学者均未能阐明在超速离心中遇到的特异现象。直到Gofman等^[1]发明了超速上浮的方法来分析、分离血清脂蛋白以后，脂蛋白才有一个飞跃的发展，到目前已有数以万计的科学工作者和临床医生投入到此具有诱惑力的领域，使脂蛋白的研究开出奇异的花朵，结出丰硕的果实。特别是不少后来的科学工作者应用生物化学、分子生物学、基因工程和细胞学等的先进技术来解决过去难以想象的问题，在国际上已成为一个生气盎然、蓬勃发展的领域。但这些成就是经过许多研究工作者多年的辛勤劳动、努力开拓和非凡的想象力才得以实现。我愿将自己知道的有关脂蛋白和动脉粥样硬化的发现和发展与广大科研、教学和医务工作者共享，下面将介绍脂蛋白研究中发现和发展的历史。

一、脂蛋白的历史、发展和命名^[2]

1924年Svedberg和Rinde第一个发明了以油涡轮驱动的超速离心机来研究金的胶颗粒。1927年Svedberg和Lysholm又发明了以更高速的油涡轮驱动的分析超速离心机来研究蛋白质颗粒的行为，因为这种超速离心机已具备了光学系统来观察蛋白颗粒的移动介面（图绪-1）。

1929年Macheboeuf用化学的方法〔即以半饱和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 沉淀马血清中的脂质和蛋白质复合物（Coenaps precipitated by acid, CA）。到1944年当电泳技术发展起来后，才知道这种化合物是 α -球蛋白，也就是现在知道的HDL。Macheboeuf是第一个提出脂质与蛋白质相结合的人。



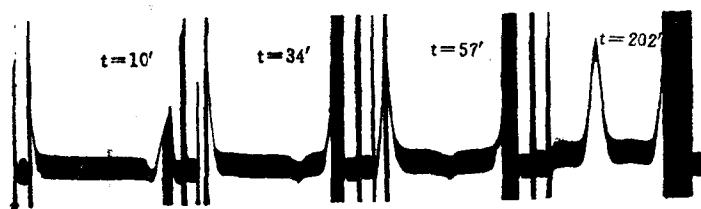
图绪-1 人血清超速离心图(达最高速度约2小时后的图谱)

McFarlane最早在1935年开始以分析超速离心的方法分析血清，从超速离心图上发现血清清蛋白界面不对称，他认为可能有多种蛋白质存在。这种异常的界面和形状可随时间而改变，并受盐的浓度和稀释的影响。这种含有脂质的组分可以在清蛋白附近沉降，因此，将这种组分称为X蛋白。随后 Pederson 和 Mutzenbecher 也证实了这一组分的存在，但没有人能解释这种矛盾的实验结果。

到第二次世界大战时，在 Harvard 的 Cohn 实验室中，Oncley 和 Edsall 及其同事对人血清进行大量的分离、提纯，他们分离了二类明显不同的含脂质的蛋白成分，主要用低浓度的乙醇和低温沉淀法将血浆蛋白分为五部分。一种密度较低的存在于Ⅲ-0部分，一种高密度的存在于Ⅳ部分，分别称为 β 和 α -脂蛋白。Oncley 是第一个命名脂蛋白的人。

1945年Pederson同时也用超速离心的方法对血清蛋白质进行分析，但未阐明。Gofman 和 Lindgren等对发现、分析和发​​展脂蛋白作出了重要贡献。大约在1948年左右，Gofman 在美加州大学的 Donner 实验室开始了他的超速离心上浮脂蛋白和其他理化性质的研究。他们利用 Beckman 公司的装有电驱动的新型超速离心机，观察超速离心中蛋白质分子的界面移动行为。他们重复了以往作者所观察的不正常的现象，并发现在基线的下面有一下沉峰。这种下沉峰很难或者不可能用以一般习惯的标准组分分析方法加以解释。于是他们怀疑15年来以往科学家对该现象的解释。他们意识到可以用另一种方法来解释“X蛋白”的异常超速离心图并可能产生长远的重要意义。他们认为“X蛋白”是可以上浮的组分，

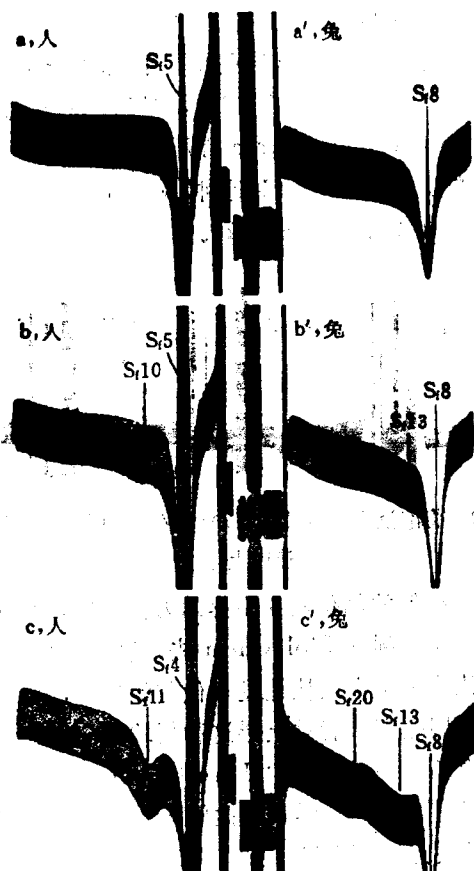
它在超速离心过程中会产生一种倒过来的峰。如果将血浆的密度增加到远远大于 1.03g/ml （这是X蛋白测定的密度）时，下沉现象或任何界面的歪曲的现象均可避免，对密度敏感的“X蛋白”则可上浮。像 Gofman 和 Lindgren 等所预料那样，出现了一种倒置相反的上浮峰。他们第一次对这种“X蛋白”的异常现象做出了正确的解释，并加以证明（图绪-2）。



图绪-2 将溶液密度调节到 1.063g/ml 所获得的脂蛋白超速中上浮图

Gofman 和他的两位研究生感到万分兴奋，立即把他们的结果写出一篇论文送到 J Biol Chem 去发表。他们渴望地等待着，满怀信心地认为一定会很快地发表他们的论文，但是他们的论文未予发表。原因是审稿者对上浮这种新的概念不能接受，仍旧认为这种上浮现象是一种不同的 Johnston-Ogston 现象的影响。当时有那么多有名望的科学家对此问题研究了十余年之久，因此不接受他们的观点也不奇怪。因为 Gofman 等的解释与他们的观点背道而驰，但是由于主编 John Edsall 的卓识，在他的支持下这篇划时代的论文终于发表了^[3]。于是迷惑不少有名科学家 15 年的难题才得到正确解释，从而开辟了以上浮方法来分离脂蛋白，为脂蛋白的研究开辟了一个新纪元。

此外他们看到了此新方法的优点，并立即用该法来研究脂蛋白的分子大小、水合密度、上浮速率等基本理论及其与之有关的疾病——动脉粥样硬化（AS），特别是对冠心病（CHD）等^[4~11]。通过测定人和家兔脂蛋白的超速离心图谱，发现兔在喂胆固醇后，其血清中的 S_{10-30} （IDL）脂蛋白有明显的增加，而 S_{5-8} （LDL）变化不多，冠心病的患者也有同样改变（图绪-3）。



图绪-3 人、兔及动脉粥样硬化兔的脂蛋白超速离心上浮图
 动脉粥样硬化兔出现Sf 10-30成分 (b'和c')。所有的超速离心分
 析都在分离总低密度脂蛋白密度 $d > 1.083\text{g/ml}$ 进行。

当时主要的注意力集中在 LDL 和 IDL，而不是全部的脂蛋白。但是目前脂蛋白的研究与动脉粥样硬化的关系已充分得到广大工作者的公认，同时研究的广度和深度与 50 年代已无法比拟。自 Gofman 等发表第一篇文章后，研究脂蛋白的人骤增，除了有专门的刊物发表这方面论文外，现在欧美许多一流的刊物和杂志上也发表这些论著。特别是近十年来由于细胞生物学、分子生物学和基因分子学的应用，蛋白质化学的完善，每年发表的论文数