

山西医学院学报1984年增刊

血浆脂蛋白代谢及高脂蛋白血症分型

刘 德 文

山西医学院学报编辑室

前 言

近半个世纪以来，血浆脂质代谢紊乱的临床意义已逐渐为广大医务工作者所关注。尤其是在探讨动脉粥样硬化的病因及作为早期诊断的指标上更倍受注目。

近十年来，由于从各个角度对脂质代谢进行了大量的研究工作，故对血浆脂质代谢的概况有了进一步的了解。特别是血浆脂质以血浆脂蛋白的概念阐述以来，血浆脂蛋白的理论研究的某些进展立即渗入到临床医学的有关领域中去，用脂蛋白的概念进一步肯定了脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化的发病之间有着极为密切的关系。特别是1970年WHO用脂蛋白的概念对高脂蛋白血症分型的确立，有助于临床工作者采取不同的治疗方法改善高脂蛋白血症的状况，从而减缓冠心病的发病率。

本文旨在对血浆脂蛋白代谢研究方面近年来取得的某些进展以及高脂蛋白血症分型中瑞典古斯塔夫五世研究所的某些改进方案做一介绍，力求对血脂、动脉粥样硬化及冠心病的研究提供一些线索。

目 录

血浆脂蛋白代谢及高脂蛋白血症分型

- 一、血浆脂蛋白的命名、分类及化学组成
- 二、载脂蛋白(apo蛋白)的结构、功能及代谢
 - (一) 载脂蛋白A(apo-A)
 1. apo-A I
 2. apo-A II
 3. apo-A的代谢
 - (二) 载脂蛋白B(apo-B)
 1. apo-B的理化性质
 2. apo-B的代谢
 - (三) 载脂蛋白C(apo-C)
 1. apo-C的理化性质
 - ①apo-C I
 - ②apo-C II
 - ③apo-C III
 2. apo-C的代谢
 - (四) 载脂蛋白E(apo-E)
 1. apo-E的理化性质
 2. apo-E的代谢
 - (五) 载脂蛋白D(apo-D)
 - (六) 载脂蛋白F(apo-F)
 - (七) 载脂蛋白之间的相互作用
- 三、血浆脂蛋白的代谢
 - (一) 乳糜微粒(CM)的结构、功能与代谢
 - (二) 极低密度脂蛋白(VLDL)的代谢
 1. VLDL的组成及结构
 2. VLDL的代谢
 - (三) 低密度脂蛋白(LDL)的代谢
 1. LDL的组成与结构
 2. LDL的合成代谢
 3. LDL的分解代谢
 - (1) LDL受体旁路
 - (2) LDL在肝脏的分解代谢
 - (3) LDL分解代谢—清除细胞途径
 - A. 清除细胞途径
 - B. 变性LDL
 - C. LDL与内皮细胞损伤
 - (四) 高密度脂蛋白(HDL)的代谢
 1. HDL的组成及结构
 2. HDL的功能与代谢
 - (五) 血浆脂蛋白代谢的调节
 1. 饮食的影响
 2. 酶、激素的调节
 - ①脂蛋白脂肪酶的作用
 - ②肝脏内皮细胞脂肪酶(HL)的作用
 - ③卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的作用
 3. 细胞膜受体调节
 4. 肝脏的调节作用
 5. 干扰素的调节
 - 四、高脂蛋白血症的分型(1970年WHO分型法)
 - 五、瑞典卡罗琳医学院所属古斯塔夫五世研究所(Gustaf V Karolinska Institute)对1970年WHO分型的改进
 - 六、高脂蛋白血症分型的重要意义
 - 七、降血脂药物作用的生化机理
- 参考文献

血脂是指血浆中所含的脂质，主要包括中性脂肪（甘油三酯）和类脂。甘油三酯即通常所说的脂肪，还包括少量甘油一酯和甘油二酯，类脂包括胆固醇（游离胆固醇和胆固醇酯）、磷脂（卵磷脂，脑磷脂和神经磷脂）游离脂肪酸和少量糖脂。游离脂肪酸在血浆中与清蛋白结合又叫非酯化脂肪酸，包括饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸，糖脂是指含有少量糖的脂类。血浆中的脂类都与载脂蛋白（又称apo蛋白）结合形成血浆脂蛋白，借蛋白质的亲水性而使脂蛋白存于血浆中。血浆脂质以血浆脂蛋白的概念阐述以来，血浆脂蛋白理论研究的进展立即渗入到临床医学的有关领域，用脂蛋白的概念进一步肯定了脂类代谢紊乱与动脉粥样硬化的发病之间有着极为密切的关系。特别是1970年WHO对高脂蛋白血症分型的确立，有助于临床工作者采取不同的治疗方法改善高脂蛋白血症的状况，从而减缓冠心病的发病率。

近几年来，由于实验技术的进步，使许多血脂研究工作者得以应用新技术对载脂蛋白的代谢进行研究。以便从载脂蛋白代谢障碍的角度去阐明高脂蛋白血症的病因学。

本文拟从血浆脂蛋白生化代谢的角度及脂蛋白代谢紊乱与高脂蛋白血症的关系上介绍其研究现状。

一、血浆脂蛋白的命名、分类及化学组成 血浆脂蛋白的命名常因分离脂蛋白的方法不同而异，常用的分离方法有电泳法和超速离心机法。

〔超离心法〕超离心法有两种。一种是制备性超离心，另一种是分析性超离心。

制备性超离心，是利用含脂肪的蛋白质比其它蛋白质为轻而密度较低的原因，按密度不同将血浆脂蛋白分为以下几种。

乳糜微粒（CM）：密度低于0.95g/ml；极低密度脂蛋白（VLDL）：密度为0.95~1.006g/ml；低密度脂蛋白（LDL）：密度为1.006~1.063g/ml；高密度脂蛋白（HDL）：密度为1.063~1.21g/ml。超离心分离后剩下的部分，密度大于1.21g/ml，这部分称超离心残留物。将这部分在密度为1.25g/ml时再离心，可分出一种新的高密度脂蛋白叫极高密度脂蛋白（VHDL），其密度为1.210~1.250g/ml升。密度大于1.250g/ml的其余超离心残留物中仍含有一些脂蛋白，主要是“清蛋白—游离脂肪酸”复合物。

分析性超速离心机是根据脂蛋白的漂浮率或Sf（Svedberg floating rate）值进行分类。Sf值是指各种脂蛋白在溶剂密度为1.063g/ml时，进行超速离心24小时的上浮率。以 10^{-13} 厘米/秒达因/克为单位，指力场为达因/克时，每秒上浮 10^{-13} 厘米的距离故 $\frac{\text{达因}}{\text{克}} \cdot \frac{\text{厘米}}{\text{秒}}$ 表示如下：乳糜微粒（CM）的Sf值大于400；极低密度脂蛋白（VLDL）的Sf值为20~400；低密度脂蛋白（LDL）的Sf值为0~20；高密度脂蛋白（HDL）因密度较大，在所定的介质密度（1.063g/ml）内不漂浮。

此外在血浆中还有一种脂蛋白，叫中间密度脂蛋白（IDL），它是VLDL及CM分解代谢过程中的中间产物。其密度为1.006~1.019（Sf值为12~60）。IDL虽在正常人体血液中存在，但因肝脏能迅速将其摄取，代谢率很快，故在正常人血液用一般方法不易找到。

〔电泳法〕由于不同的脂蛋白其分子颗粒大小不同，带电荷量不等，在电场作用下

其移动速度也不一样。借此将不同的脂蛋白分离的方法为电泳法。因进行电泳时的支持物(滤纸、醋酸纤维膜、糖胶、聚丙烯酰胺等)不同,故又分别称为脂蛋白纸上电泳法、醋酸纤维膜电泳法、琼脂糖胶电泳法……等。目前都已广泛用于临床化验及实验研究中。

早在1953年就有人用纸上电泳法分离血浆脂蛋白,但分离性与再现性都不够理想。到1963年将清蛋白加到缓冲液中,成功地将血浆脂蛋白分离开,此后血浆脂蛋白纸上电泳法才引人注目地开展起来。1965年就用了此改进了的纸上电泳法将原发性高脂蛋白血症进行了分型。清蛋白的作用是与滤纸纤维饱和地吸附,从而使其对脂蛋白的吸附力减弱。另一方面因金属离子能使脂蛋白分解。故清蛋白与金属离子结合,防止泳动中的脂蛋白氧化变性。还可在缓冲液中加EDTA以结合金属离子。一般加入清蛋白的量为0.75~1.0%。用改进了的纸上电泳法或醋酸纤维膜电泳法可将血浆脂蛋白分为以下几种:

乳糜微粒:电泳时位于原点不动,正常人空腹血浆脂蛋白电泳时,乳糜微粒带常不出现。高脂肪膳食后,乳糜微粒带浓染、增宽。

β -脂蛋白:电泳时在 β -球蛋白的移动位置上,呈较宽的浓染带。相当于低密度脂蛋白(LDL)。

前 β -脂蛋白:电泳时在 α_2 -球蛋白的移动位置上,呈窄而轻染的带。相当于极低密度脂蛋白(VLDL)。

α -脂蛋白:电泳时在 α_1 -球蛋白的位置上,常为轻染的窄带。相当于高密度脂蛋白(HDL)。正常人血浆脂蛋白电泳图谱如图1所示。

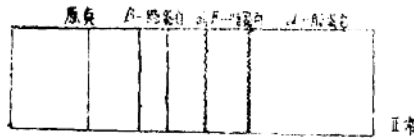


图1 血浆脂蛋白电泳图谱(模式)

除上述之外还有一些电泳行为特殊的脂蛋白,如:

“下沉前- β 脂蛋白:其电泳速度与前- β 脂蛋白相同,但超离心分离时它属于低密度脂蛋白的密度范围内 $d: 1.055 \sim 1.085 \text{g/ml}$,故称“下沉前 β ”(SP β)。SP β 首先在1名10岁儿童血中发现,后来得知大约有10%的正常成人血中含有这种脂蛋白。

“漂浮 β 脂蛋白”:过去曾认为这种脂蛋白只出现于某种类型的高脂蛋白血症。近来,用聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分析时,发现正常人血清中常有少量此种成分存在,其电泳位置是在 β 与前- β 脂蛋白之间,表现为扩散性区带。这种脂蛋白在普通电泳时的泳动速度与 β -脂蛋白相近,而在超速离心分析时比 β -脂蛋白轻(于密度为1.006溶液中向上漂浮),故名“漂浮 β -脂蛋白”。

“脂蛋白-X”:阻塞性黄疸患者,血清中常出现此种脂蛋白。在琼脂糖电泳时,

其速度与 β -脂蛋白相近；而当用琼脂电泳时，它又出现在 β -脂蛋白和阴极侧。这种脂蛋白主要由磷脂、非酯化胆固醇和极低密度脂蛋白的载脂蛋白所组成。由于其组成中磷脂和游离胆固醇较多，不易为一般脂类染料（油红—O或苏丹）所染色。

“后退 α_1 -脂蛋白”：这种脂蛋白在正常人罕见，偶见于高脂蛋白血症患者，常见于肝脏病、肥胖或糖尿病患者。有时出现于药物（安妥明）治疗过程中，它是一种浅染区带，位于 β 与 α_1 之间，通常靠近 α_1 区带。其密度为1.063~1.21g/ml之间，它不为葡聚糖硫酸酯所沉淀。用免疫电泳进行分析时，也能与 α_1 脂蛋白的抗血清进行反应。

血浆脂蛋白的化学组成见表1。从表中可见，乳糜微粒、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白四种主要脂蛋白所含脂类的比例不同，前两者分子中主要含甘油三酯，是甘油三酯的载体，后二者分子中主要含胆固醇（高密度脂蛋白分子中含磷脂也多），是胆固醇的载体。

表1 血浆脂蛋白物理化学性质

电泳命名	乳糜微粒	前 β -脂蛋白	β -脂蛋白	α 脂蛋白
超离心命名	乳糜微粒 (CM)	极低密度脂蛋白 (VLDL)	低密度脂蛋白 (LDL)	高密度脂蛋白 (HDL)
密度(d)	<0.95	0.95~1.006	1.006~1.063	1.063~1.21
Sf 值	>400	20~400	0~20	0
分子量($\times 10^6$)	100~10,000	5~100	2~3	0.25
大小(Å)	800~5,000	250~800	200~250	65~95
甘油三酯(%)	81 \pm 7	65 \pm 5	10 \pm 2	7 \pm 2
胆固醇及其酯(%)	7 \pm 5	16 \pm 7	43	18
磷脂(%)	9 \pm 6	18 \pm 8	22	30
蛋白质(%)	1.5 \pm 1	7 \pm 5	23 \pm 3	50 \pm 5
糖	?	1	3~5	3~4
正常空腹血清浓度 (mg%)	0~12	(男150, 女87)	(男458, 女422)	(男241, 女345)
合成场所	肠粘膜	肝脏	由CM及VLDL 降解产生	肝脏
生理功能	主要运输外源性甘油三酯	主要运输内源性甘油三酯	运输胆固醇调节周围组织胆固醇合成	将过剩胆固醇运至肝脏排出

二、载脂蛋白(apo蛋白)的结构、功能及代谢 脂蛋白中的蛋白质部分称为载脂蛋白(又称apo蛋白)。Alaupovic(1971)将其以A, B, C……等来命名，目前已知有17种以上的载脂蛋白及其亚类，其中6种的一级结构已搞清(AI, AI, CI, CI, CI, E)。载脂蛋白除与脂蛋白结构有关之外还与脂蛋白代谢中脂类的运输及某些酶的活性有重要关系，如apo-B, apo-AI, apo-E的主要功能为运输脂质；而apo-CI、apo-AI却能激活脂蛋白脂肪酶(LPL)和卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)。表2所示系用聚丙烯酰胺电泳及SDS所测得的血浆脂蛋白中载脂蛋白的种类及化学组成。

表 2 载脂蛋白 (apo 蛋白) 的物理化学性质

种类	A		B	C			D	E	F
	A-I	A-II	B	C-I	C-II	C-III			
C末端氨基酸	Gln I	Gln II	Ser	Ser	Glu	Ala			
分子量	28300	17000	27000~ 27500	6,331	8,837	8,764	22,100	33,000	26,000~ 32000
氨基酸数	243	154		57	78	79			
N末端氨基酸	Asp	Pca	Gln	thr	thr	Ser		Hys	
C末端氨基酸	Gln	Gln	Ser	Ser	Glu	Ala	Ser	Ala	
缺如的氨基酸	Cys, Ile	His Arg Try		Cys Try His	Cys His	Cys Ile		Cys	
脂蛋白中的含量 (%)									
CM	7.4	4.2	22.5	15	15	36			
VLDL	微量	微量	36.9	3.3	6.7	39.9		13.0	
LDL			98	微量	微量	微量		微量	
HDL	67	22	微量	1~3	1~3	3~5	+	+	+
功能	LCAT 的活化		TG的 转运	LCAT 活化? 脂肪酶 活化	脂肪酶 活化	脂肪酶 活性抑 制	LCAT 活化	胆固醇 酯的转 运	
合成部位	肠, 肝	肠, 肝	肝, 肠	肝	肝	肝		肝? 肠	
分解部位	肝, 肾	肝, 肾	肝, 肠	肝	肝	肝			
	溶酶体	溶酶体	末梢组织	末梢组 织	末梢组 织	末梢组 织			
血清浓度 (mg%)	120	40	90	5	5	15			
合成量 (mg/日)	450~ 600	150~ 200	850		25 400				
半衰期 (日)	5.0	5.0	3.0		0.6				

(一) 载脂蛋白A (apo-A) apo-A蛋白主要存于HDL内。在HDL中,脂类占50%,蛋白质占50%, apo-A蛋白约占蛋白质总量的90%。apo-A蛋白又分为apo-A I及 apo-A II两种,二者的结构,分子量及功能都不相同。在HDL中A-I/A-II约为3:1~2:1。至于在HDL₂及HDL₃中A-I/A-II之比目前尚未得知。

正常人血浆中约有87%的apo-A I, 90%的apo-A II都存在HDL中; 12%的apo-A I及9%的apo-A II存于VLDL中。女性血清中apo-A的浓度高于男性。血浆中apo-A I及apo-A II的浓度与HDL-胆固醇的浓度有关。LCAT缺乏症患者血清中, apo-A I及apo-A II的浓度比正常浓度低30%。未治疗的高乳糜微粒血症患者中, 其浓度为正常

的25%以下。家族性HDL缺乏症 (Tangier病患者血浆中apo-A I的浓度低于1%，且大部分为VHDL，apo-A I约为正常的7%，且密度小于1.210 (d<1.210)。

1. apo-A I apo-A I的分子量比apo-A II大，apo-A I由243个氨基酸组成，其分子量为28300，氨基端为天门冬氨酸，羧基端为谷氨酸，合成部位为肝及肠。apo-A I的功能主要与LCAT酶的活性有关。

最近用等电点聚焦电泳法发现，apo-A I可分为四种，apo-A I₁，apo-A I₂，apo-A I₃，apo-A I₄。且A I₄含有异亮氨酸，与其它三种不同，A I₄对LCAT具有抑制作用。正常人血浆中apo-A I的浓度为100~150mg%。图2所示为apo-A I的氨基酸组成。

2. apo-A II apo-A II是由77个氨基酸构成的多肽。分子量为17000。羧基端为谷氨酸，氨基端为吡咯烷酮羧酸 (pyrrolidine carboxylic acid)。缺乏组氨酸、精氨酸及色氨酸。

血清中apo-A II的含量为30~80mg%。图3为apo-A II的氨基酸组成。图4~7为磷脂与HDL及apo-A I的相互作用以及从乳糜微粒中产生HDL。

apoA-I	
NH ₂ -Asp-Glu-Pro-Pro-Gln-Ser-Pro-Trp-Asp-Arg-Val-Lys-Asp-Leu-Ala-Thr-Val-Tyr-Val-Asp-	
	10 20
Val-Leu-Lys-Asp-Ser-Gly-Arg-Asp-Tyr-Val-Ser-Gln-Phe-Gln-Gly-Ser-Ala-Leu-Gly-Lys-	
	30 40
Gln-Leu-Asn-Leu-Lys-Leu-Leu-Asp-Asn-Trp-Asp-Ser-Val-Thr-Ser-Thr-Phe-Ser-Lys-Leu-	
	50 60
Arg-Glu-Gln-Leu-Gly-Pro-Val-Thr-Gln-Glu-Phe-Trp-Asp-Asn-Leu-Glu-Lys-Glu-Thr-Glu	
	70 80
Gly-Leu-Arg-Gln-Glu-Met-Ser-Lys-Asp-Leu-Glu-Glu-Val-Lys-Ala-Lys-Val-Gln-Pro-Tyr-	
	90 100
Leu-Asp-Asp-Phe-Gln-Lys-Lys-Trp-Gln-Gln-Gln-Met-Glu-Leu-Tyr-Arg-Gln-Lys-Val-Glu-	
	110 120
Pro-Leu-Arg-Ala-Glu-Leu-Gln-Glu-Gly-Ala-Arg-Gln-Lys-Leu-His-Glu-Leu-Gln-Glu-Lys-	
	130 140
Leu-Ser-Pro-Leu-Gly-Gln-Gln-Met-Arg-Asp-Arg-Ala-Arg-Ala-His-Val-Asp-Ala-Leu-Arg	
	150 160
Thr-His-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ser-Asp-Glu-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Ala-Ala-Arg-Leu-Glu-Ala	
	170 180
Leu-Lys-Glu-Asn-Gly-Gly-Ala-Arg-Leu-Ala-Glu-Tyr-His-Ala-Lys-Ala-Thr-Glu-His-Leu	
	190 200
Ser-Thr-Leu-Ser-Glu-Lys-Ala-Lys-Pro-Ala-Leu-Glu-Asp-Leu-Arg-Gln-Gly-Leu-Leu-Pro-	
	210 220
Val-Leu-Glu-Ser-Phe-Lys-Val-Ser-Phe-Leu-Ser-Ala-Leu-Glu-Glu-Tyr-Thr-Lys-Lys-Leu	
	230 240
Asn-Thr-Gln-COOH	
	243

图2 apo-A I的氨基酸组成

apoA-II	
PCA-Ala-Lys-Glu-Pro-Cys-Val-Glu-Ser-Leu-Val-Ser-Gln-Tyr-Phe-	
	5 10 15
Gln-Thr-Val-Thr-Asp-Tyr-Gly-Lys-Asp-Leu-Met-Glu-Lys-Val-Lys-	
	20 25 30
Ser-Pro-Glu-Leu-Gln-Ala-Gln-Ala-Lys-Ser-Tyr-Phe-Glu-Lys-Ser-	
	35 40 45

Lys-Glu-Gln-Leu-Thr-Pro-Leu-Ile-Lys-Lys-Ala-Gly-Thr-Glu-Leu-
 50 55 60
 Val-Asn-Phe-Leu-Ser-Tyr-Phe-Val-Glu-Leu-Gly-Thr-Gln-Pro-Ala
 65 70 75
 Thr-Gln-COOH

图3 apo-A I 的氨基酸组成

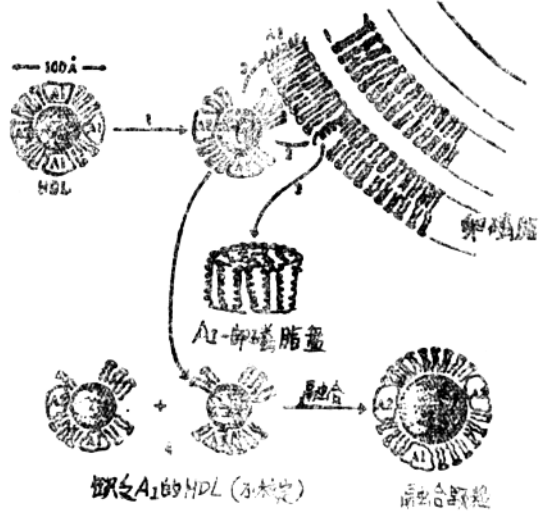


图4 HDL与卵磷脂的相互作用

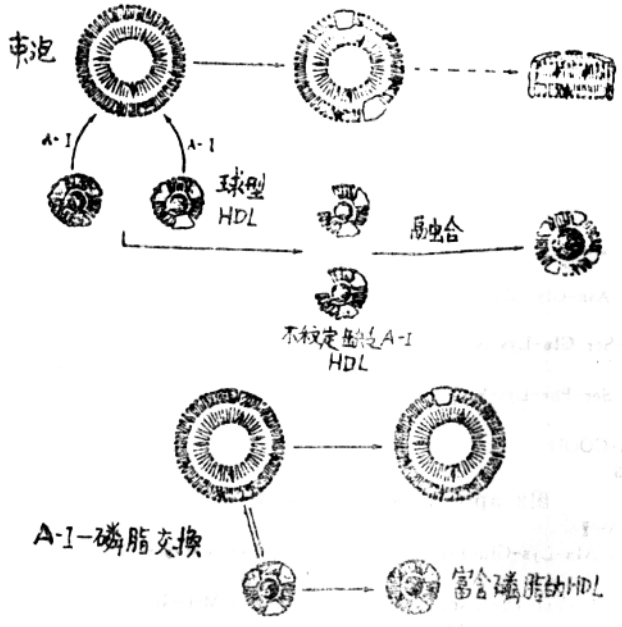


图5 卵黄卵磷脂与HDL的相互作用

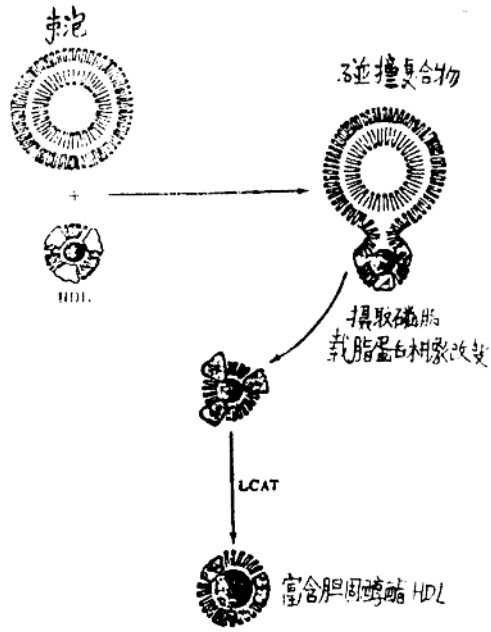


图6 HDL与脂质的结合

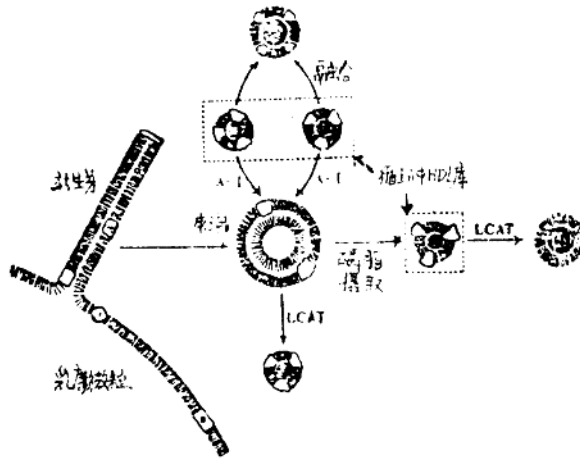


图7 由乳糜微粒产生HDL

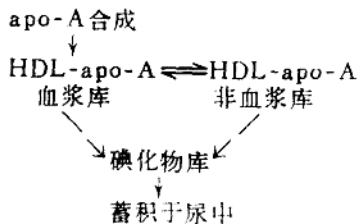
3. apo-A的代谢 在鼠肝灌注实验研究中证实, 肝脏分泌的HDL颗粒不同于血浆中的HDL颗粒, 因为它含有较多量的apo-E, 较少量的apo-A_I。最近的资料又指出肝脏能产生一种圆盘形的新生的HDL, 其中apo-E/apo-A_I之比为10:1, 而血浆中球形的HDL颗粒中apo-E/apo-A_I之比为1:7。这些发现都证实肝脏能产生一种含apo-E多, apo-A_I少的新生的HDL颗粒, 且这种颗粒中富含游离胆固醇。apo-A除了上述来自肝脏之外, 第二个来源为小肠, 已证实apo-A_I是新生的乳糜微粒中的主要apo蛋白。且人体淋巴液中的乳糜微粒所含的apo-A_I及apo-A_{II}是血浆HDL中apo-A_I的前体。

正常人体内HDL的半寿期为3.3~5.8天, HDL颗粒内的apo-蛋白的半寿期与HDL相同。当注射纯的apo-A入体内时, 90%的活性出现于HDL部分内, 说明apo-蛋白能迅速与血浆中HDL再组合。

人体内的HDL总量中, 有62%的HDL存于血浆区, 另外38%的HDL存于非血浆区。血浆区内HDL的部分分解代谢率 (FCR) 为0.113/天, 与非血浆区的FCR (0.122/天) 相似。在多糖饮食的研究中发现, 受试者的血浆HDL颗粒内平均蛋白质含量降低20%, 而胆固醇的平均含量降低32%, 这是由于增加了血浆中HDL的分解代谢所致。但在尼克酸治疗高脂蛋白血症的研究中发现, HDL颗粒内蛋白质的含量没有改变而HDL-胆固醇的含量却增加了12%。Tangier病杂合子患者体内, HDL内平均蛋白质合成量在正常范围, 而其FCR却为正常的两倍, 说明两种apo-A蛋白被分解, 且证实 apo-A_I的分解速度快于apo-A_{II}。相反在纯合子患者中, 平均HDL蛋白质 (apo-A_I及apo-A_{II}) 的合成量低于正常, apo-A_I的FCR却超过正常的25倍, apo-A_{II}的FCR超过正常的8倍。

动物体内的研究指出, 肝及肾的溶酶体是HDL分解代谢的主要部位。

是什么因素, 在调节血浆和非血浆区内apo-A的分解代谢过程中起作用? 为什么高糖饮食、高乳糜微粒血症及Tangier病患者体内的HDL分解代谢增强? 迄今尚未阐明, 目前的研究资料只证实 apo-A 可来自肝及肠, 且正常人体内HDL颗粒中的 apo-A_I 及 apo-A_{II} 的分解代谢速度相同。下图为HDL中apo-A代谢模式图:



(二) 载脂蛋白B (apo-B)

1. apo-B的理化性质 apo-B是一种不溶于水的蛋白质, 可被高浓度的SDS解聚。用SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳可将LDL颗粒内的apo蛋白分成几个带, 其中之一是apo-B。表3所示为LDL-apo蛋白的氨基酸组成, 图8为LDL-apo蛋白的电泳图像。

表 3 apo-LDL和带I的氨基酸组成

	克分子/10 ³ 氨基酸克分子	
	apo-LDL ^a	带 I ^b
Lys	76.9 ± 1.0	69.3 ± 1.9
His	25.1 ± 0.5	19.5 ± 1.7
Arg	35.4 ± 3.3	37.0 ± 6.8
Asp	83.6 ± 1.6	94.5 ± 7.4
Thr	58.1 ± 2.1	64.8 ± 3.1
Ser	72.3 ± 1.8	82.0 ± 4.0
Glu	122.4 ± 2.2	130.1 ± 3.1
Pro	43.7 ± 3.5	46.2 ± 3.1
Gly	54.0 ± 2.4	65.3 ± 7.9
Ala	67.4 ± 1.3	72.6 ± 2.7
Val	59.7 ± 1.3	57.0 ± 2.7
½-Cystine ^c	8.0 ± 1.1	14.5 ± 2.6
Met	19.7 ± 0.5	16.7 ± 1.4
I-Le	65.4 ± 1.9	51.7 ± 1.9
Leu	130.7 ± 2.5	121.2 ± 4.4
Tyr	34.8 ± 1.4	31.0 ± 1.6
Phe	55.4 ± 2.3	38.4 ± 2.6
Trp	nd ^d	nd

a X ± SD; n = 4 个不同的制剂

c 以半胱氨酸测定

b X ± SD; n = 7 个不同的制剂

d nd即未测定

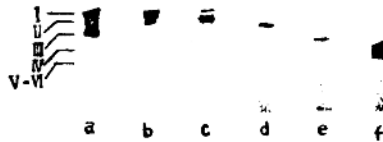


图8 apo-LDL的电泳图谱

a: 可溶性apo-LDL的聚丙烯酰胺凝胶电泳

b: apo-LDL的葡聚糖G-100色层分析的部分 I

c: 相当于带 I 的纯化的多肽

d: 带 I

e: 带 III

f: 带 IV

在apo-B中约含5~6%的甘露糖、半乳糖、果糖、葡萄糖、葡萄糖胺和唾液酸等碳水化合物。正常人血浆apo-B的浓度为70~100mg%。apo-B是三种脂蛋白的主要组成成分。即淋巴乳糜微粒（apo-B约占蛋白质总量的20%）、VLDL（约占蛋白质总量的40%）及LDL（约占蛋白质总量的98%）。在大鼠体内已证实，apo-B的合成部位是肝和小肠。

2. apo-B的代谢 正常人体内，血浆VLDL-apoB与LDL-apoB之间有前体和产物的关系。当VLDL分解时，甘油三酯水解，磷脂及游离胆固醇转移到HDL颗粒中，VLDL-apoB转变成LDL-apoB。有人发现只有小部分VLDL-apoB（10~20%）转变成LDL-apoB，大量的VLDL颗粒中的apo-B直接从循环中移除，且肝脏是VLDL-apoB分解代谢的主要场所。用电镜及放射自显影技术发现，VLDL-apoB可结合到肝细胞膜表面，可能apo-B颗粒结合到肝细胞膜一个特异的受体位置。这意味着VLDL的中间代谢物在变成LDL之前，即从血中消除，这有助于解释人体LDL处于低水平的原因。当用Clofibrate治疗高脂血症时，LDL反常性增高，可能Clofibrate干扰了此消除途径所致。

目前至少已知从VLDL-apoB到LDL-apoB有四条代谢旁路（如图9所示）。

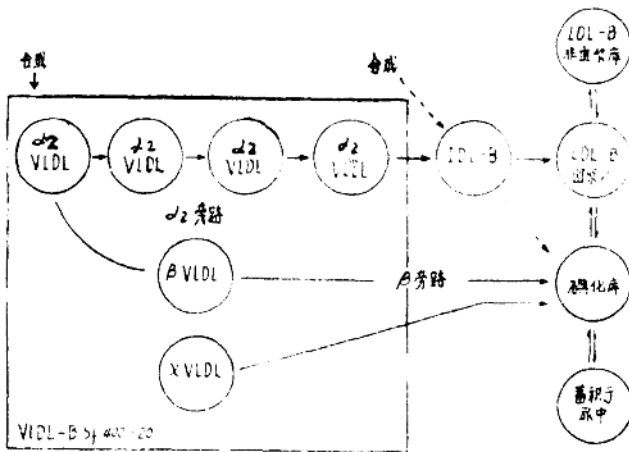


图9 VLDL-LDLapoB的代谢模式图

首先VLDL正常脱脂化途径，即 α_2 -途径，而对Ⅲ型高脂蛋白血症患者来说，VLDL的主要脱脂途径为 β -途径。 β -途径来源于新分泌的VLDL。但 β -途径也可能来自正常脱脂的 α -途径的稍后阶段，通过 β -途径，VLDL-apoB颗粒的代谢特点是消失的速度较慢（大约是经 α -途径分解VLDL-apoB量的 $\frac{1}{3}$ ）。另一个X-VLDL途径能直接快速从VLDL进入碘化物库，X-VLDL是代表一种制备过程中受损的VLDL颗粒呢，还是天然的一种VLDL颗粒能够直接从VLDL密度范围内分解，用目前的分析方法还未得到解决，第四条途径即IDL-apoB的直接合成途径。

IDL中的apo-B的分解代谢可能通过以下两个途径：①IDL-apoB转变成LDL-apoB ②IDL-apoB直接从循环中移除。

正常人体内VLDL-apoB经 α_2 途径转变成IDL-apoB的速度为2.8~6.2/天。在高甘油三酯血症患者中，速度减慢至0.7~1.4/天。从IDL-apoB到LDL-apoB的转换速度也变慢。IDL-apoB的直接分解途径只存在于高脂蛋白血症患者体内，而在正常人体内不存在。Ⅲ型高脂蛋白血症患者通过 β -途径VLDL脱脂化作用产生 β -VLDL颗粒的量约大于30%。

正常人体内全部apo-B的合成均由 α_2 途径，其合成量为7.13~11.36mg/kg/天。通常Ⅲ型患者经IDL-apoB直接合成途径产生的量为7.08mg/kg/天；经 α_2 途径合成量为11.35mg/kg/天，故apoB每天合成总量为18.46mg/kg/天。某些Ⅲ型患者体内，经IDL-apoB直接合成途径产生的量大于 α_2 途径。有些研究者认为Ⅲ型患者是由于脂蛋白代谢障碍而并非是脂蛋白本身的结构改变。最近研究指出Ⅲ型患者体内VLDL分子内的apoE的质和量与正常人比较都发生了改变。Sparks证实，大鼠体内apo-B不仅分子大小是不均一的，而且在代谢上也不同，小分子的apo-B₁直接衍生自富含甘油三酯的脂蛋白，且在肝脏进行分解代谢。而大分子的apo-B₂与其结合的颗粒一起转移到LDL库变成LDL-apoB₂。

家族性高胆固醇血症患者(FH)的研究中指出：FH纯合子型患者LDL-apoB合成量增加，而FH杂合子型患者合成量正常或稍微增加。尼克酸对FH的治疗时可使LDL-apoB合成降低，而胆固酰胺(Cholestyramine)可使LDL-apoB分解增加，LDL-apoB分解代谢的场所是周围组织并非是肝脏，且FH纯合子型患者的LDL-apoB分解代谢，主要是清除细胞途径(Scavenger pathway)。

上述对人体内VLDL-LDLapoB的代谢途径做一介绍。apo-B随VLDL进入循环，VLDL通过主要脱脂途径变成LDL，故LDL是VLDL的最后代谢产物，apo-B从循环中的清除是以LDL颗粒的型式进行的。

(三) 载脂蛋白C (apo-C)

1. apo-C的理化性质 apo-C蛋白主要分布在VLDL及HDL中。VLDL是由90%脂类和10%的蛋白质构成的，在蛋白质总量中apo-C约占50%。

apo-C蛋白分为C-I, C-II, C-III, (C-III₀, C-III₁, C-III₂, C-III₃), C-IV, C-V。apo-C蛋白具有酶的激活与抑制作用，因此又称为“功能性蛋白”。apo-C在富含甘油三酯的脂蛋白代谢中起重要作用，并在HDL及VLDL的分解代谢过程中互相转移。

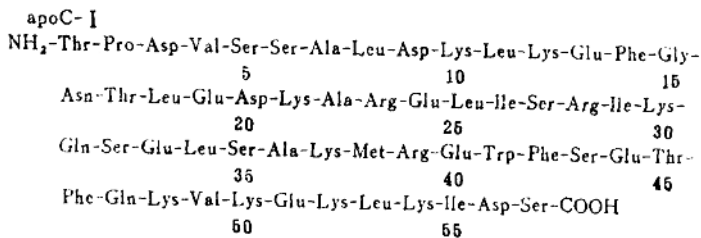


图10 apo-C I的氨基酸的组成

①apo-C_I：是一组小分子的蛋白质，在聚丙烯酰胺凝胶电泳中，C组的移动度不同。apo-C_I由57个氨基酸组成（如图10）碳末端为丝氨酸，氮末端是苏氨酸。在氨基酸的组成中，富含赖氨酸而缺乏胱氨酸、半胱氨酸、酪氨酸及组氨酸。

apo-C_I与LCAT酶的活化有关，并能增强脂蛋白脂肪酶（LPL）的活性。血清中的浓度为 $7.0 \pm 2 \text{mg}\%$ 。在高脂蛋白血症患者体内，C_I/C_{II}之比值发生改变。IV型高脂蛋白血症中C_{II}增加，C_I/C_{II}之比值降低；III型及V型患者的C_I与C_{II}同时增加，故C_I/C_{II}之比值没有发生改变，I_b型的情况与IV型相同。

②apo-C_{II}：是由78个氨基酸构成（如图11）。分子量为8837，血清中的浓度为 $3.7 \pm 2 \text{mg}\%$ ，C末端为谷氨酸，N末端为苏氨酸，氨基酸组成中缺乏胱氨酸、半胱氨酸及组氨酸。apo-C_{II}的主要功能是参与VLDL分解代谢中脂蛋白脂肪酶（LPL）的活化作用，而apo-C_{III}对此酶的活性具有抑制作用。

关于apo-C_{II}激活LPL的机理，迄今尚未完全搞清。目前来说，比较有说服力的解释是认为apo-C_{II}能降低LPL对TG的K_m值。Schrecker和Greten指出apo-C_{II}肝素处理后人血浆LPL的K_m值降低6倍。Fielding观察到鼠心LPL的K_m值降低3倍，但其反应的最大速度未见改变。Matsuoka等人用遗传性缺乏apo-C_{II}患者血浆中分离出VLDL，将apo-C_{II}结合进VLDL组分后，发现K_m值同样也降低。综上所述推测K_m值的降低可能是与脂蛋白接触面结合的酶量增加或者酶对甘油三酯的亲合力增加所致。

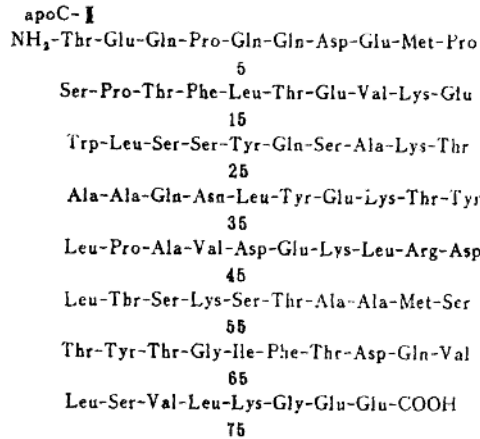


图11 apo-C_{II}的氨基酸组成

IV型及V型高脂蛋白血症患者与正常比较，其apo-C_I/apo-C_{II}之比值降低。I_b及IV型患者，血中apo-C_{II}浓度增加。apo-C_{II}缺如的患者，血中乳糜微粒的浓度增加，并发生胰腺炎的症状。

③apo-C_{III}：由79个氨基酸组成分子量为8764，在侧链中，含一克分子的蛋白质及一克分子半乳糖胺和一克分子半乳糖。apo-C_{III}因其分子内含唾液酸的克分子数不同，又分为三种型式。一种不含唾液酸（C_{III0}），第二种含有一克分子唾液酸（C_{III1}），第三种含两个克分子唾液酸（C_{III2}），C_{III3}还未见报告。这三种不同型式的apo-C_{III}都能溶于水。

apo-C_{III}的N-末端为丝氨酸，C-末端为丙氨酸。第74位苏氨酸分子结合一分子糖类

化合物。其氨基酸组成如图12。

apo-C _{II}		
NH ₂ -Ser-Glu-Ala-Glu-Asp-Ala-Ser-Leu-Leu-Ser-Phe-Met-Gln-Gly-Tyr-		
5	10	15
Met-Lys-His-Ala-Thr-Lys-Thr-Ala-Lys-Asp-Ala-Leu-Ser-Ser-Val-		
20	25	30
Gln-Ser-Gln-Gln-Val-Ala-Ala-Gln-Gln-Arg-Gly-Trp-Val-Thr-Asp-		
35	40	45
Gly-Phe-Ser-Ser-Leu-Lys-Asp-Tyr-Trp-Ser-Thr-Val-Lys-Asp-Lys-		
50	55	60
Phe-Ser-Glu-Phe-Trp-Asp-Leu-Asp-Pro-Glu-Val-Arg-Pro-Thr-Ser-		
65	70	75
Ala-Val-Ala-Ala-CooH		CHO

图12 apo-C_{II}的氨基酸组成

apo-C_{II}的三种异构体C_{II0}、C_{II1}、C_{II2}都是LPL的抑制剂。apo-C_{II}的抑制作用可能是由于它的肽链对LPL的底物颗粒的吸附作用，从而阻碍了与酶的结合所致。

近年来关于apo-C与VLDL的代谢及高甘油三酯血症的发生机理方面提出一些实验根据。有一些严重的高甘油三酯血症患者，具有正常的LPL活性，但其VLDL颗粒上带有异常组分的apo-C，这种脂蛋白对LPL是一种拙劣的底物，因而影响VLDL的分解代谢，造成高甘油三酯血症。体外酶结合实验研究也证实了，若改变富含甘油三酯脂蛋白上的apo-C的比例，可以损伤酶—底物交互作用。从而导致脂蛋白三维结构的改变，使这种脂蛋白成为LPL的拙劣的底物，最终引起高甘油三酯血症。

Breckenridge等发现，富含甘油三酯脂蛋白中缺乏apo-C_{II}的患者，禁食后仍然出现明显的高乳糜微粒血症。但是，通过输血或血浆，提供apo-C_{II}肽段后，就可以得到纠正。遗传学研究指出：这种apo-C_{II}的缺陷可以被遗传。非家族性的或后天获得的，并与缺乏apo-C_{II}所致的高甘油三酯血症相关的报告指出，用这种患者的富含甘油三酯的脂蛋白在体外与酶进行结合实验发现，这种患者除了酶与底物结合障碍之外，同时与酶的活性作用缺乏也有关。其原发性异常可能是作为多发性骨髓瘤的部分自体免疫反应，抗脂蛋白和特异地抗apo-C_{II}所致。若给这种患者输注正常的血浆或血液，持续7~10天，高甘油三酯血症可以暂时好转，若对骨髓瘤做彻底治疗则可达长期好转。

2. apo-C的代谢 因为LDL是从VLDL形成的，在LDL形成中，几乎所有VLDL分子内的apo-C都从颗粒中移除。已证实apo-C可从乳糜微粒及VLDL中转移到HDL。apo-C可能在肝脏合成与分泌的，apo-C的代谢与apo-B及apo-A无关。体外实验apo-C可与磷脂形成稳定的复合物，但在代谢中或脂蛋白分子中却未证实有这种复合物存在。

在肝素后脂蛋白脂肪酶活性增强的血浆中，用¹²⁵I-VLDL证明，apo-C从VLDL转移到HDL中的量与甘油三酯水解的程度成比例。富含甘油三酯的脂蛋白与apo-C的分子有高度亲合力。apo-C从富含甘油三酯的脂蛋白中移除的方式，可能一部分是以小颗粒的脂质-蛋白质复合物（d = 1.04—1.21g/ml）的形式移除。apo-C能从脂蛋白分子转移到水相中。图13为apo-C与脂蛋白之间的相互作用。

VLDL-apoC的代谢有四条途径：①正常VLDL的α₂脱脂作用途径，②HDL的途径，③两种HDL途径—血浆库及非血浆库两种。（图14所示）

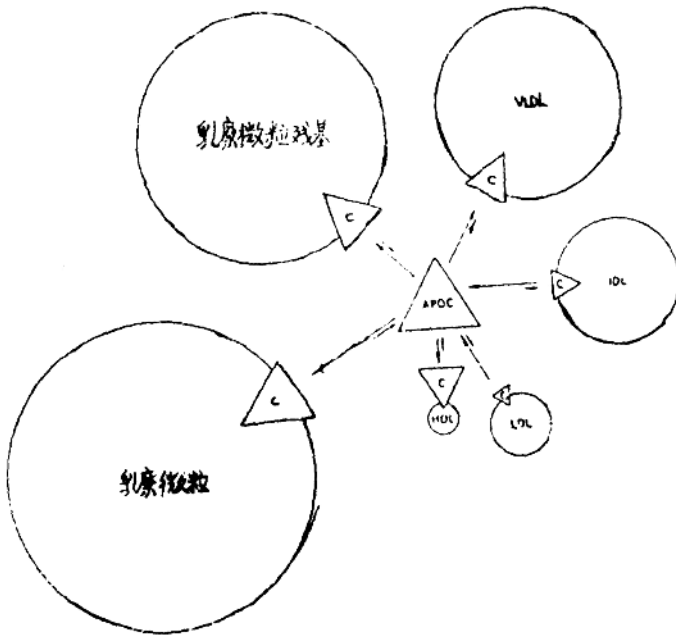


图13 apo-C与脂蛋白的相互作用

apo-C的交换仅出现在HDL及 α_2 -VLDL途径,其它途径, apo-C都转移到HDL。肝脏是apo-C的主要合成场所, apo-C是与VLDL还是HDL,或是二者兼而有之相结合进入血循环的? 目前还未搞清。每天的合成量为100~400mg,血浆内apo-C的半寿期为10~18小时。血浆中apo-C分解代谢的速度为1.5~2.5mg/天。在正常人和高脂蛋白血症患者之间,不论是apo-C的合成还是分解代谢中,都没有组成成分的差异。

因为IDL及LDL含有少量apo-C蛋白,故它们在apo-C从血循环中清除方面不起主导作用,而HDL却可能作为清除apo-C的主要载体。因为apo-C能在VLDL和HDL之间快速移动,故推测apo-C的清除可能发生在富含甘油三酯的脂蛋白与HDL之间的互相转变阶段,且以水溶性的方式进行的。

(四) 载脂蛋白E (apo-E)

1. apo-E的理化性质 apo-E蛋白是由VLDL中分离出来的,分子量约33000。其氨基酸组成中约10%是精氨酸,故称为富含精氨酸的蛋白质。用离子交换层析及等电点聚焦法,能观察到几种不同移动度的apo-E,是否它们之间的组成及结构有差别,目前尚未阐明。

血浆内apo-E的浓度约10mg%, III型及IV型高脂蛋白血症患者血浆apo-E的浓度高于正常的两倍。VLDL的蛋白部分中约13%是由apo-E组成的,除VLDL外, apo-E也存在于HDL中。若用高胆固醇饮食饲养动物,在HDL中出现含有apo-E的颗粒,把这种HDL称为HDLc。apo-E还能与apo-B一起竞争与apo-B受体相结合, III型患者的血