



# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

氧化低密度脂蛋白誘發動脈粥狀硬化之致病機轉-低密度脂蛋白子類氧化  
容受性研究 (3/3)

Pathogenetic Mechanisms Of Atherosclerosis Mediated By Oxidized  
Low-Density Lipoprotein (Ox-LDL)- Study On The Oxidative Susceptibility Of  
Low Density Lipoprotein Subspecies

計劃編號：NSC 90-2314-B002-285-M52

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

主持人：許秀卿 技正 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科  
共同主持人：李源德 教授 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科  
共同主持人：陳明豐 教授 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科

## 一、中文摘要

低密度脂蛋白(LDL)在粥狀硬化形成上扮演重要角色，但在臨床上成功有效地降低 LDL 膽固醇並不完全等於減少粥狀硬化的進展。其原因在於 LDL 是一種異質性的組成，可區分為子類，分別具有不同的致粥狀硬化特質，藉著毛細管電泳在使用上方便、省時的特點，直接將血漿的 LDL 區分子類，並且依帶電價不同將 LDL 區分為 4 個子類分別依電價由正到負稱之為 LDL<sub>1</sub>、LDL<sub>2</sub>、LDL<sub>3</sub> 和 LDL<sub>4</sub>。自金山社區世代研究中尋找出具有心血管疾病患者，以及性別、年齡相符的健康人當做對照組，LDL<sub>1</sub> 在全部 LDL 含量之百分比是受到年齡的影響，即是年齡越高，LDL<sub>1</sub> 所佔百分比越低，在 LDL<sub>3</sub> 和 LDL<sub>4</sub> 所佔的比例總合在心血管疾病組別較高。在台大醫院所收集到的急性心肌梗塞案例的脂蛋白子類分析中也顯示 LDL<sub>1</sub> 含量在急性期皆比健康組低(P < 0.001)，隨著病情穩定則

LDL<sub>1</sub> 的含量漸增，三個月後則成穩定，和急性期比較皆為有意義的增加。分析降脂藥物(Statin 及 Gemfibrozil)對子類分佈的影響，但就分佈百分比而言，並沒有差異，而是脂質總量的改變而已，脂蛋白子類的分離與臨床病徵具有的相關性。

關鍵詞：低密度脂蛋白、毛細管電泳、粥狀硬化、心肌梗塞

## Abstract

Plasma low density lipoprotein are a heterogeneous population of particles that vary in size, density composition and electric charge; this variability is relevant to atherosclerosis. Isotachopheresis is a high resolute electrophoretic technique, by which ionic sample components are separated according their net electric charge and without molecular charge and without

molecular sieve effects. We used Isotachopheresis to separate plasma LDL to 4 subfractions and named as LDL<sub>1</sub>~LDL<sub>4</sub>. Results of cohort population showed that percentage distribution of LDL<sub>1</sub> is negatively associated with age. The sum of LDL<sub>3</sub> and LDL<sub>4</sub> is higher in cardiovascular than in control group. The hospital-based study showed that patients with acute myocardial infarction had lower LDL<sub>1</sub> levels on setting, then increased to stable levels after three months. Hypolipidemic drugs including statin and gemfibrozil effected on total lipids amount bot not on subspecieses distribution.

**Keywords: LDL, Isotachopheresis,**  
**Atherosclerosis, AMI**

## 二、緣由與目的

低密度脂蛋白(LDL)在粥狀硬化形成上扮演重要角色，但在臨床上成功有效地降低 LDL 膽固醇並不完全等於減少粥狀硬化的進展。其原因在於 LDL 是一種異質性的組成，由不同大小、密度、組成及電價的粒子所組成可區分為子類，分別具有不同的致粥狀硬化特質，要能有效地減少致粥狀硬化粒子，才可達到抑制粥狀硬化形成的目的。凡舉藥物、飲食、運動等被認為和粥狀硬化形成相關因子，不僅可以改變血漿 LDL 的含量，很重要的是影響 LDL

異質性子類分佈。此種子類分佈受到遺傳與環境行為因素交互作用在粥狀硬化形成上扮演一定程度的重要影響。氧化性催迫引發 LDL 的氧化(Ox-LDL)在粥狀硬化形成致病機轉上扮演重要角色。藉著毛細管電泳在使用上方便、省時的特點，直接將血漿的 LDL 區分子類，以避免先將 LDL 分離所造成體外氧化的困擾。Isotachopheresis 依試樣所帶電價的不同 LDL 之不同帶電程度的子類，並探討子類分佈與粥狀硬化疾病的關係。

## 三、結果與討論

利用毛細管電泳法直接將血漿中的脂蛋白分離，並且依帶電價不同將 LDL 區分為 4 個子類分別依電價由正到負稱之為 LDL<sub>1</sub>、LDL<sub>2</sub>、LDL<sub>3</sub> 和 LDL<sub>4</sub>。自金山社區世代研究中尋找出具有心血管病患者，以及性別、年齡相符的健康人當做對照組各為 100 位，脂蛋白分離的結果顯示，LDL<sub>1</sub> 在全部 LDL 含量之百分比是受到年齡的影響，即是年齡越高，LDL<sub>1</sub> 所佔百分比越低，而此項分部並沒有性別的差異。在 LDL<sub>3</sub> 和 LDL<sub>4</sub> 所佔的比例總合在心血管疾病組別較高，而此和差異年齡、性別並沒有關係。在台大醫院所收集到的急性心肌梗塞案例的脂蛋白子類分析中也顯示 LDL<sub>1</sub> 含量在急性期皆比健康組低(P < 0.001)，隨著病情穩定則 LDL<sub>1</sub> 的含量漸增，三個月後

則成穩定，和急性期比較皆為有意義的增加( $P < 0.005$ )。由本研究所發展之毛細管電泳所分離的高密度脂蛋白也可區分為 2 個子類，分別由正極到負極稱為 HDL<sub>1</sub> 及 HDL<sub>2</sub>，在心血管疾病組的 HDL<sub>1</sub> 與 HDL<sub>2</sub> 的總含量較健康組為低，同時 HDL<sub>2</sub> 為有意義的高( $P < 0.0001$ )，健康組的人有 68% 以上的人並沒有 HDL<sub>2</sub> Peak 的出現。由本研究顯示脂蛋白的子類分佈具有重要的臨床病徵相關，誠如前述，然其粒子的組成為何，其代謝路徑為何，粒子間如何轉換，都是值得進一步探討的課題，本研究也分析過二種降脂藥物(Statin 及 Gemfibrozil)對子類分佈的影響，但就分佈百分比而言，並沒有差異，而是脂質總量的改變而已，因此探討其他種類藥物的作用影響也值得探究，特別是對脂質代謝改變的生理效用。

#### 四、成果自評

本計劃完成利用毛細管電泳對脂蛋白子類的分離，包括低密度脂蛋白及高密度脂蛋白，也證明其與臨床病徵具有的相關性，本計劃如預期達到完成目標。

#### 五、參考文獻

1. Shepherd J, Cobbe SM, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM* 1995, 333: 1301-1307.
2. Sack FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *NEJM* 1996, 335: 1001-1009.
3. Hodis HN, Kramsh P, Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Hwang J, Peterson H, Servanian A. Biochemical and cytotoxic characteristics of an in vivo circulating oxidized low density lipoprotein (LDL<sup>o</sup>). *J Lipid Res* 1994, 35:669-677.
4. Servanian A, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Hodis HN, Hwang J, Zamburlini A, Maiorino M, Ursini F. LDL<sup>o</sup> is a lipid peroxide-enriched circulating lipoprotein. *J Lipid Res* 1997, 38:419-428.
5. Servanian A, Hwang J, Hodis H, Cazzolato G, Avogaro P, Bittolo-Bon G. Contribution of an in vivo oxidized LDL to LDL oxidation and its association with dense LDL subpopulations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16:784-793.
6. de Graaf J, Hendriks JCM, Demaker PNM, Stalenhoef AFH. Identification of

- multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after Clofibrate treatment. *Arterioscler Thromb* 1993, 13:712-719.
7. Bruckert E, Dejager S, Chapman MJ. Ciprofibrate therapy normalises the atherogenic low-density lipoprotein subspecies profile in combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 1993, 100:91-102.
8. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992, 13:341-390.
9. Halliwell B. Mechanism of low-density lipoprotein oxidation. *Curr Opin Lipidol* 1993, 4:382-394.
10. Thmas MJ, Thornburg T, Manning J, Hooper K, Rudel LL. Fatty acid composition of low density lipoprotein influence its susceptibility to autooxidation. *Biochemistry*. 1994, 33:1828-1834.
11. Kontush A, Hubner C, Finckh B, Kohlschutter A, Beisiegel U. Low density lipoprotein oxidizability by copper correlates to its initial ubiquinol-10 and polyunsaturated fatty acid content. *FEBS Lett*. 1994, 341:69-73.
12. Schuster B, Prassl R, Nigon F, Chapman MJ, Laggner P. Core lipid structure is a major determinant of the oxidative resistance of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995, 92:2509-2513.
13. Tribble DL, Krauss RM, Lansberg MG, Thiel PM, van den Berg JJM. Greater oxidative susceptibility of the surface monolayer in small dense LDL may contribute to difference in copper-induced oxidation among LDL density subfractions. *J Lipid Res*. 1995, 36:662-671.
14. Bittolo-Bon G, Cazzolato G. Analytical capillary isotachopheresis of total plasma lipoproteins: a new tool to identify atherogenic low density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1999,40:170-177.