

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—Ox-LDL 在心血管疾病扮演角色之研究 (3/3)

Role of Ox-LDL in the Events of Cardiovascular Morbidity and Mortality

計劃編號：NSC 90-2314-B002-298-M52

執行期限：90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日

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

共同主持人：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

一、中文摘要

最近幾年來已有初步的支持證據氧化 LDL 是動脈硬化的重要步驟。由於對直接測量血液 Ox-LDL 的困難，因此在人口中 Ox-LDL 與動脈硬化關係的因果關係不易釐清。目前以 autoantibody to Ox-LDL 的測量與臨床上的動脈硬化程度已被證實有相關。本計劃以金山社區心血管疾病追蹤世代為研究主題，了解 Ox-LDL 在社區分佈的情況及其與危險因子的關係。吾人針對九十年度暑假在金山社區中所陸續收集的案例，進行雙盲或檢測，在收集的 664 個案例中，A-LDL 的濃度為 $25 \pm 10 \mu\text{g/ml}$ ，其濃度與血漿中 LDL-C 的濃度成正相關，但在血脂正常組與異常組則不具顯著差異，在分析的 MDA-LDL 的濃度，其平均值為 $149 \pm 69 \text{ ng/ml}$ ，其數值多寡和血漿中抗氧化酵素 glutathione peroxidase 的活性成逆相

關，同時與 Thiobarbituric acid-reactive Substasce 的濃度成正比，在健康與脂血異常組不具統計意義差別，但在糖尿病組則顯著增加。將社區收集的健康組與從台大醫院收集到的冠心病病人比較則可得 A-LDL 於冠心病病人較高的結論($20 \pm 6 \mu\text{g/ml}$ vs. $35 \pm 8 \mu\text{g/ml}$)，而 MDA-LDL 則是在梗塞發作期較高，隨著病情穩定而漸趨緩，由結果得知測量血漿 A-LDL 及 MDA-LDL 對冠心病的檢測具有臨床診斷意義。

關鍵詞：氧化性低密度脂蛋白、粥狀硬化、世代研究、心肌梗塞。

Abstract

A good number of experimental evidences have shown that oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) damages the arterial wall through scavenger pathway of

uptake of cholesterol and thus induces the fatty streak formation in the damages arteries. Based on the Chin-Shan Community Cohort Study, the present study was to analyze the Ox-LDL levels of inhabitants and to investigate its association with other risk factors. The A-LDL concentration, which was one kind of Ox-LDL and assayed by anti-atheroma LDL, was 25 ± 10 $\mu\text{g/ml}$ and is associated with LDL-cholesterol concentration but was not different between healthy and hyperlipidemic groups. Meanwhile, the MDA-LDL concentrations assayed by anti-MDA was 149 ± 69 ng/ml and was negatively associated with glutathione peroxidase activity but positively associated with thiobarbituric-acid reactive substances levels. Diabetic patients have higher concentration than healthy group. The hospital-based study show that cardiovascular patients had higher A-LDL levels and acute myocardial infarction patient had higher MDA-LDL levels than healthy did.

Keywords: OX-LDL 、 Atherogenesis 、 Cohort Study 、 Myocardial infarction.

二、緣由與目的

動脈硬化是心血管疾病的機制，目前

由臨床上、遺傳上及流行病學的資料已證實低密度膽固醇(LDL-C)是造成動脈硬化的重要危險因子。最近幾年來已有初步的支持證據氧化 LDL 是動脈硬化的重要步驟。由於對直接測量血液 Ox-LDL 的困難，因此在人口中 Ox-LDL 與動脈硬化關係的因果關係不易釐清。目前以 autoantibody to Ox-LDL 的測量與臨床上的動脈硬化程度已被證實有相關。吾人在金山社區追蹤世代估計冠狀動脈心臟病死亡率，男性為 103 人/每十萬人年，女性為 59 人/每十萬人年，明顯比西方國家來的低，我們需進一步研究 Ox-LDL 在心血管疾病致病的機制。以金山社區心血管疾病追蹤世代為研究主題，了解 Ox-LDL 在社區分佈的情況及其與危險因子的關係。

三、結果與討論

為了摒除血小板活化後對 anti-MDA (malindial dehyde) 為一級抗體所測得的 OX-LDL 濃度的誤差，我們在收集檢體時加入了抗血小板活化劑，在此同時也利用由粥狀硬塊中萃取的氧化 LDL 所誘引的抗體 anti-A-LDL 當作一級抗體在和使用 anti-aop B 做為二級抗體來檢測血漿中的 OX-LDL 濃度，吾人針對九十年度暑假在金山社區中所陸續收集的案例，進行雙盲或檢測，在收集的 664 個案例中，A-LDL 的濃度為 25 ± 10 $\mu\text{g/ml}$ ，其濃度與血漿中 LDL-C 的濃度成正相關，但在血脂正常組

與異常組則不具顯著差異，在分析的 MDA-LDL 的濃度，其平均值為 149 ± 69 ng/ml，其數值多寡和血漿中抗氧化酵素 glutathione peroxidase 的活性成逆相關，同時與 Thiobarbituric acid-reactive Substance 的濃度成正比，在健康與血脂異常組不具統計意義差別，但在糖尿病組則顯著增加。當我們進一步要比較國人之 MDA-LDL 或 A-LDL 的血漿濃度與國外已發表之相關報告濃度的異同時，即面臨所使用的標準品不同，二級抗體不同，以致於無法估算或推算的困擾。我們將社區收集的健康組與從台大醫院收集到的冠心病病人比較則可得 A-LDL 於冠心病病人較高的結論 (20 ± 6 μ g/ml vs. 35 ± 8 μ g/ml)，而 MDA-LDL 則是在梗塞發作期較高，隨著病情穩定而漸趨緩，由結果得知測量血漿 A-LDL 及 MDA-LDL 對冠心病的檢測具有臨床診斷意義。

四、成果自評

本計劃完成建立對血漿 OX-LDL 的檢測方法，同時完成對社區民眾以及冠心病住院病患的測量，並已完成所測 OX-LDL 與其它危險因子的相關探討，一如預期達成目標。

五、參考文獻

1. Ben-yehuda, O., Witztum, J., L., Keaney, J., F., Jr, Frei, B., Hankin, B., Vita, J.,

A.,(1996) Autoantibody titer to malondialdehyde modified low density lipoprotein correlates with extent of coronary artery disease. *Circulation*.94(suppl 1)1-638.

2. Chien, K.L., Lee, Y.T., Sung, F.C., Hsu, H.C., Su, T.C. and Lin, R.S.(1999)Hyperinsulinemia and Related Atherosclerotic Risk Factors in the Population at Cardiovascular Risk: Community-Based Study.45: 838-846.
3. Chien, K.L., Lee, Y.T. Sung, F.C., Su, T.C., Hsu, H.C. and Lin, R.S.(1999) Lipoprotein (a) Level in the Population in Taiwan: Relationship to Sociodemographic and Atherosclerotic Risk Factors. *Arteriosclerosis*. 143:267-273.
4. Hennekens, C.,H., Buring, J., E., Manson, J.,E., Stampfer, M., Rosner,B., Cook, N.,R., Belanger, C., LaMotte, F., Gaziano, J.,M., Ridker,P.,M., Willett, W., Peto, R. (1996) Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease *New Engl J Med*. 334:1145-1149.
5. Holvoet, P., Vanhaecke, J., Janssens, S., Van de Werf, F. and Collen, D. (1998) Oxidized LDL and

- malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 98,1487-1494.
6. Iribarren C. Folsom AR. Jacobs DR Jr. Gross MD. Belcher JD. Eckfeldt JH. (1997) Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. A case-control study. The ARIC Study Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17:1171-1177.
 7. James T. Wu, Lily L. Wu. (1997) Autoantibodies against Oxidized LDL. A potential marker for atherosclerosis. *Clinics in Laboratory Medicine.* 17:595-604.
 8. Mironova, M., Virella, G., Lopes-Virella, M.,F., (1997) Isolation and characterization of human anti-oxidized LDL autoantibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:222-229.
 9. Steinberg, D., Lewis, A., (1997) Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation.* 95:1062-71.
 10. van de Vijver, LPL, Steyger, R., van Poppel G., Boer J.,M., Kruijssen, D.,A., Seidell, J.,C., Princen, H., M., (1996) Autoantibodies against MDA-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls. *Atherosclerosis.* 122:245-53.
 11. Walldius, G., Erikson, U., Olsson, A., G., Bergstrand, L., Hadell, K., Johansson, J., Kaijser, L., Lassvik, C., Molgaard, J., Nilsson, S., et al. (1994) The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am. J. Cardiol.* 74:875-83.
 12. Wu, R., Nityanand, S., Berglund, L., Lithell, H., Holm, G., Lefvert, A., K., (1997) Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17:3159-63.
 - Yla-Herttuala, S., Butler, S., Picard, S., Palinski, W., Steinberg, D., Witztum, J., L., (1994) Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arteriosclerosis Thromb.* 14:32-40.