

血脂及動脈硬化疾病

李應紹博士

1. 血脂傳輸系統：

脂蛋白 (lipoprotein) = 水溶性脂肪，於血液傳輸膽固醇及三酸甘油脂

- 經離心或電游子分離出：

乳糜微粒(chylomicron), 極低密度脂蛋白(VLDL), 低密度脂蛋白(LDL), 中密度脂蛋白(IDL), 高密度脂蛋白(HDL)及a型脂蛋白(lipoprotein a)

2. 脂蛋白的構造：

膽固醇(cholesterol) – 細胞膜重要成分

- 類脂醇荷爾蒙及膽汁酸合成必需物

三甘油脂(triglyceride)

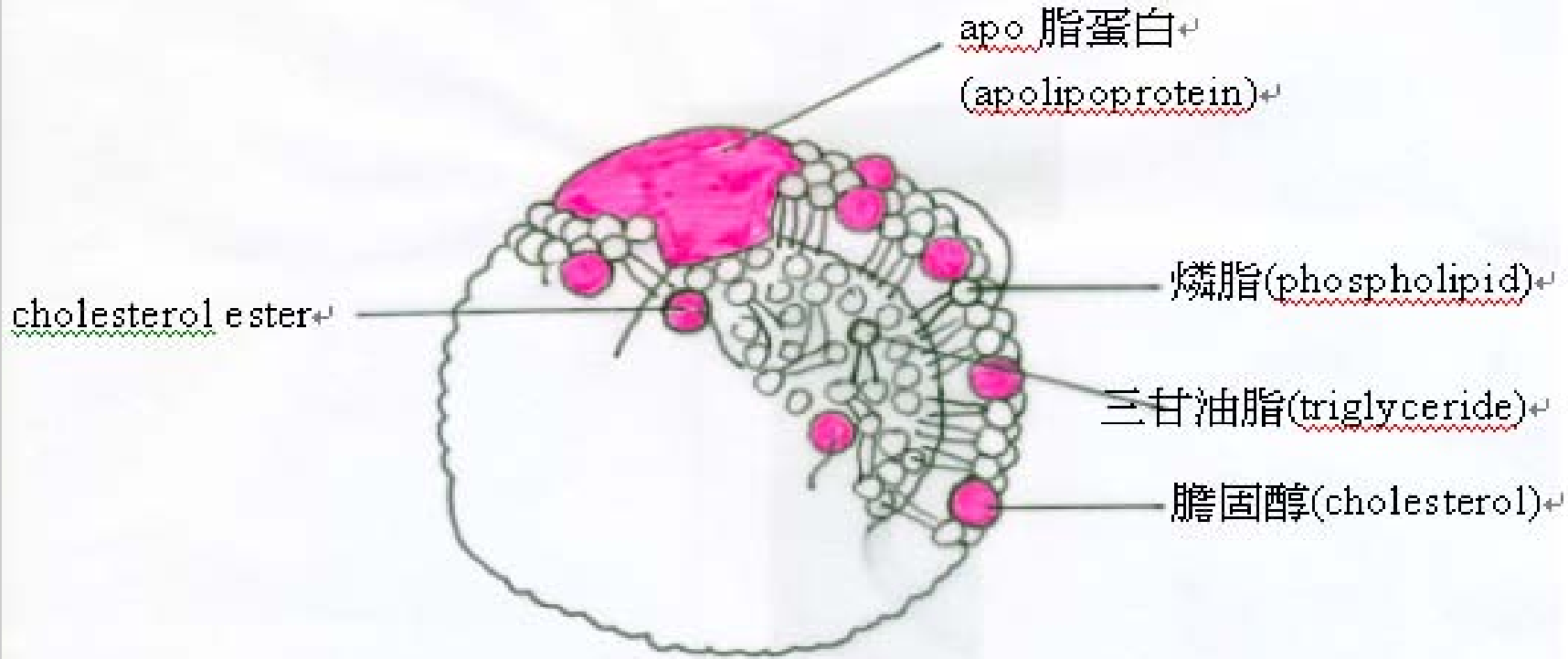
磷脂(phospholipid) - 細胞膜重要成分

- 傳輸生理信號
(signal transduction)

apo脂蛋白(apolipoprotein) – 裝配及分泌脂蛋白

- 激活或抑制酶
- 與受體或蛋白結合
以便細胞攝入

脂蛋白：-內含脂質(三酸甘油酯及膽固醇脂)，外含磷脂(phospholipids)及 apolipoproteins (脂質結構及酶作用。ApoA1 = HDL主要成分；ApoB = 其他非HDL成分)



脂蛋白的構造

3. 脂蛋白的作用：

- a) 經脂蛋白分解酶(lipoprotein lipase activity)作用可自消化道或肝臟之三甘油脂(triglyceride, chylomicron)傳輸至脂肪組織或肌肉 (fatty acid)以便貯存應用。
- b) 傳輸膽固醇至週邊組織以便合成細胞膜，類脂醇荷爾蒙及膽汁酸。
- c) 傳輸脂酸(fatty acid)。
- d) 高密度膽固醇(HDL)經由膽固醇對向傳輸(reversed cholesterol transport)及抑制脂蛋白氧化(lipoprotein oxidation)可防止血管硬化。

血脂疾病的分類

1. 臨床分類：測量血清脂肪(膽固醇及三甘油脂)總量，及脂蛋白膽固醇(LDL及HDL,「壞」及「好」的膽固醇)

$$\text{LDL(mg/dl)} = \text{膽固醇} - \text{HDL} - \text{三甘油脂}/5$$

2. 電游子分離分類：
 - 第一型=乳糜微粒增加
 - 第二型=LDL增加
 - 第四型=VLDL增加
 - 第五型=乳糜微粒及VLDL增加

3. 遺傳分類：

第二型遺傳性高膽固醇(familial hypercholesterolemia;
autosomal codominant) – LDL 增加
- 黃色瘤(xanthoma)，冠心病相關

a型脂蛋白 -含LDL及apo,冠心病相關

遺傳性高三甘油脂 - VLDL增加，與新陳代謝症候群
(metabolic syndrome)相關

遺傳性綜合高血脂(familial combined hyperlipidemia) –
膽固醇及/或三甘油脂總量，LDL，apoB增加及HDL減少

繼發性血脂疾病的原因

新陳代謝：糖尿病，肝糖貯存病(**glycogen storage disorders**)

腎病：慢性腎衰竭，血管球性腎病 (**glomerulonephritis**)，腎病變症候群 (**nephrotic syndrome**)

肝病：肝硬化

內分泌病：求偶素(**estrogen**)，黃體素 (**progesterone**)，生長激素，甲狀腺病

生活形態：缺乏運動，肥胖，暴飲暴食，酗酒

藥物：免疫抑制劑，類固醇，利尿劑，乙型阻斷劑

血脂疾病的治療

改善生活形態，治療繼發性因素，飲食控制及降血脂藥物

1. 膽汁酸結合樹脂劑(bile acid binding resin)如 cholestyramine – 用於嚴重高膽固醇LDL

作用機轉：抑制腸肝膽汁酸吸收

副作用：便秘，胃腸不適，高三甘油脂

2. HMG CoA reductase抑制劑如 statins

- 抑制膽固醇合成酶

作用機轉：增加LDL受體及減少cholesteryl ester合成→增加LDL肅清作用

(clearance)及減少VLDL及LDL合成

副作用：肝毒性，肌肉炎

3. 纖維酶(fibrate)如gemfibrozil(lopilid) :

- 用於高三甘油脂

作用機轉：調整LDL及apo基因，抗發炎作用

副作用：皮膚及胃腸症狀，性功能障礙，肝功能異常

4. 菸草酸(nicotinic acid)如niacin :

- 降低三甘油脂及增加HDL

作用機轉：抑制肝分泌VLDL及脂酸

副作用：臉潮紅，高尿酸，高血糖，肝毒性，胃炎

5. 魚油：降低三甘油脂，抗血栓及抗發炎作用

作用機轉：減少VLDL及apoB

動脈硬化

動脈的構造：

內皮層(intima) – 血管intima 內皮細胞 = 血液接觸面(血管 homeostasis, endothelial thrombotic balance)含：
1. 抗凝血因子(prostacyclin, thrombomodulin, heparin sulfate proteoglycan molecules)及
2. 促凝血因子(plasminogen activator inhibitor, tissue factor, von Willebrand factor)

中皮層(media) – 含平滑肌細胞層，能合成血管extracellular matrix用於正常或動脈硬化之homeostasis

外皮層(adventitia) – 含膠原纖維，血管滋養管(vasa vasorum)，神經末端，纖維母細胞(fibroblast)及肥大細胞(mast cell)。

動脈硬化機轉

1. 致粥瘤性飲食 (atherogenic diet) → 脂蛋白LDL積存於內皮層
如膽固醇及脂肪

→ LDL與內皮 proteoglycan結合 → LDL氧化，集合，酶作用及糖化 (glycation) → 「活化LDL」 (modified LDL)

2. 高膽脂醇血症(hypercholesterolemia)

內皮白血球黏連分子(leukocyte adhesion molecule)如血管細胞黏連分子(vascular cell adhesion molecule)，細胞間黏連分子(intercellular adhesion molecule)，selectins等

→ 白血球黏連內皮層

→ 「活化LDL」導致化學激活素如 monocyte chemoattractant protein-1, interferon-inducible protein 10 等釋出，導致白血球進入內皮層

→ 進入內皮層的白血球有scavenger受體如scavenger receptor a, CD26, macrosialin等，可吸收油脂形成“**foam cell**” (=充滿油脂的白血球)

=貯存脂肪，proinflammatory mediators (eg. cytokines, chemokines, platelet-activating factor), oxidant species, innate及adaptive immunity → 加速血管硬化

→ foam cell 經由 macrophage colony stimulating factor, interleukin 3, granulocyte macrophage colony stimulating factor等激活繁殖(replicate)形成油脂層(**fatty streak**)

3. 中皮層平滑肌細胞經 foam cell 分泌的platelet-derived growth factorPDGF激活移動至內皮層

→內皮層的平滑肌細胞可經由繁殖(replication)及程式毀滅(apoptosis)積聚

→形成動脈粥瘤塊(atherosclerotic plaque)內含：

- (a)微血管生成(angiogenesis)(經血管生成素如 fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor作用)
- (b)細胞外組織液(extracellular matrix)合成(如 interstitial collagens, elastin fibers, proteoglycans, biglycan, aggrecan, decorin)及溶解(dissolution)(經matrix metalloproteinases酶作用)

4. 動脈粥瘤塊破裂 (plaque disruption) :

(a) 動脈粥瘤塊頂部破裂 –

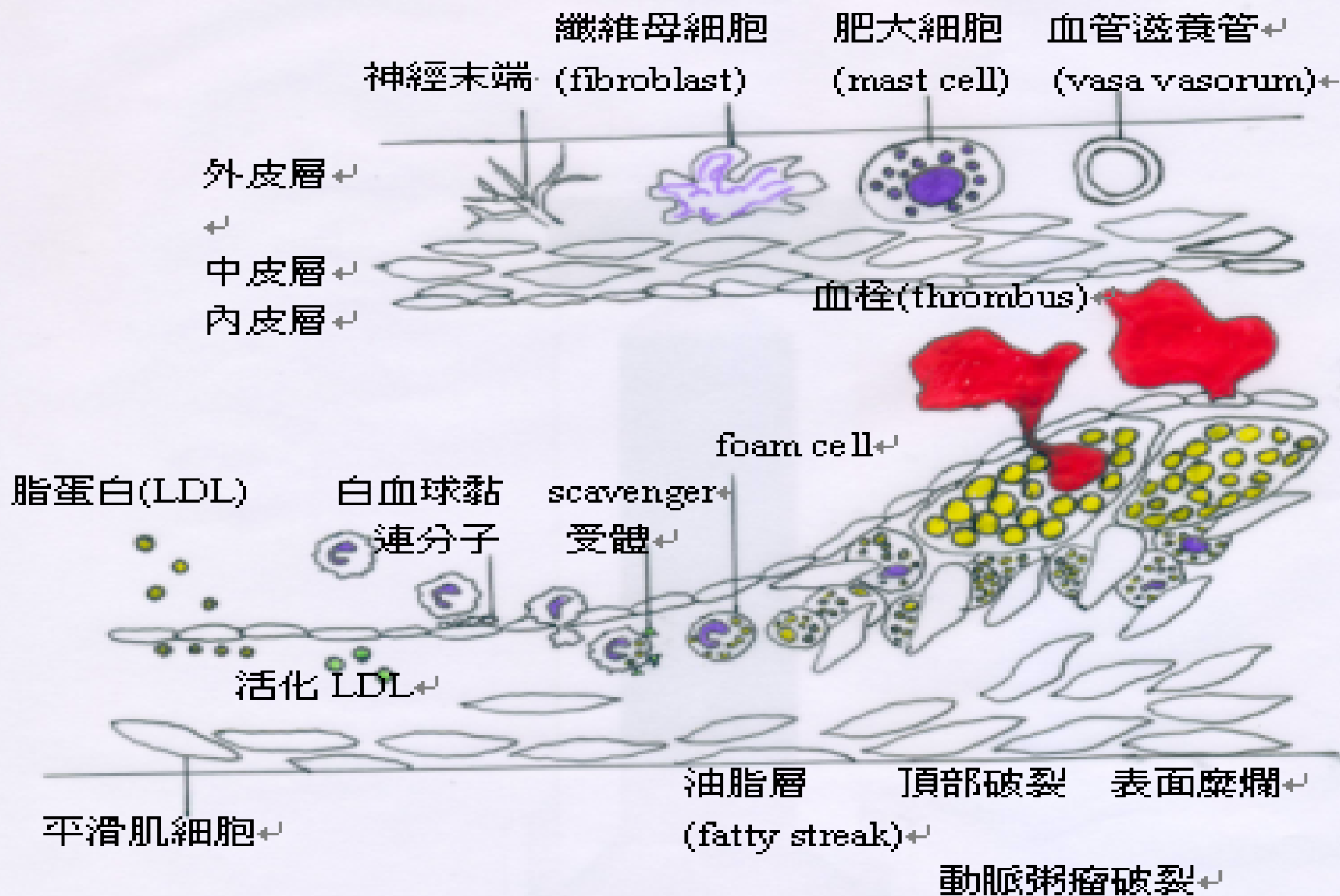
膠原合成減少或增加，細胞外組織液溶解等會導致動脈粥瘤塊頂部衝擊失衡破裂。

(b) 動脈粥瘤塊表面糜爛 –

細胞程式毀滅 (apoptosis of endothelial cell)，細胞外組織液溶解等導致。

(c) 感染 (chlamydia pneumonia, cytomegalovirus)

→ 血液 (含凝固因子 coagulation factor) 與動脈粥瘤塊組織 (tissue factor) 接觸產生血栓 (thrombus formation)



動脈硬化機轉

動脈硬化疾病的危險因素

1. 血脂疾病

2. 抽煙(最嚴重但可改善的危險因素)

→ 加速動脈硬化

LDL 氧化及 HDL 減少

減少血管擴張

增加發炎

血小板集合

增加白血球黏連內皮層

心血管痙攣

增加心律不整

3. 高血壓：增加腦中風及心肌梗塞風險

4. 胰島素耐受性及糖尿病：

- 加速動脈硬化
- 損害內皮及平滑肌功能
- 增加白血球黏連內皮層

5. 運動及肥胖：

運動可改善血壓，體重，血脂，血糖
內皮及抗凝血功能以減少風險

6. 壓力

7. 求偶素(estrogen)：

- 減少LDL，增加HDL，apoA，三甘油脂
- 改善血管擴張，血糖代謝
- 增加子宮癌，膽結石，靜脈栓塞及乳癌風險

8. 其他動脈硬化危險因子：

如血清homocysteine, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor(PAI-1), proinflammatory cytokines (eg. Interleukin, tumor necrosis factor), C-reactive protein(CRP)等增加