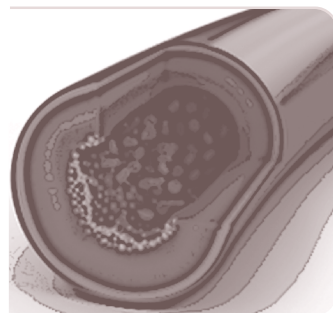




## 成人高密度脂蛋白膽固醇 過高

蘇禕禎<sup>1</sup> 陳如意<sup>2</sup> 朱志勳<sup>3</sup>



### 前言

血脂異常是目前廣為人知與代謝症候群相關，且進而造成心血管疾病的重要因素之一。在台灣，包括成人與老人健檢、糖尿病及高血壓等疾病的例行檢查中，lipid profile皆成為必要項目之一。血脂異常包含了三酸甘油酯過高，總膽固醇過高，高密度脂蛋白膽固醇過低，及低密度脂蛋白膽固醇過高等情形。但是不難在這些檢查中發現，有些族群的總膽固醇(Total Cholesterol, TC)高於200mg/dL，低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)正常，但是高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)卻高於60mg/dL，甚至超過100 mg/dL的情形。面對這類族群，醫師該如何解釋此結果，是否需要介入處理，及預後如何，實為臨床醫師可深入探討及研究的議題。

### 高密度脂蛋白

#### (high density lipoprotein, HDL)簡介

1 高雄榮總家庭醫學部 住院醫師

2 高雄榮總家庭醫學部 主治醫師

3 高雄榮總內科部新陳代謝科 主治醫師

關鍵詞：high density lipoprotein (HDL),

Hyperalphalipoproteinemia (HALP), reverse cholesterol transport

通訊作者：蘇禕禎

脂質在血漿中以triglycerides (TG), phospholipid, cholesterol (約佔14%)、cholesteryl ester (膽固醇酯，約佔36%)及free fatty acid (游離脂肪酸，約佔4%)的型式存在。肝臟將phospholipid(磷脂質)與apolipoprotein (脫輔成基脂蛋白，膜蛋白上的蛋白質部分)組成溶於水的複合物稱為lipoprotein (脂蛋白)。Lipoprotein依密度及大小分為五大類，chylomicrons (乳糜微粒)，VLDL (極低密度脂蛋白)，IDL (中密度脂蛋白)，LDL, HDL。而其中HDL是密度最高(所含蛋白質比例最高)、體積最小的脂蛋白。每一種脂蛋白中都具有一或多種apolipoprotein，HDL的主要apolipoprotein命名為A (如Apo A-I, ApoA -II)，而LDL的主要apolipoprotein為apolipoprotein B (如ApoB-100)。Apolipoprotein扮演多種角色，它不僅是脂蛋白結構的一部分、也是酶的輔因子和脂蛋白接受器交互作用的配體。

順帶一提，臨床上我們常用來討論與溝通的“HDL, LDL”是表示具有功能的脂蛋白，而臨床上我們常用來測定的“HDL-C, LDL-C”為HDL或LDL所含的膽固醇濃度。



## 膽固醇的再回收機制及HDL的角色

Apo A-1 由肝臟合成，與肝細胞上的 ABCA1 作用分泌到血漿中，成為低脂質的粒子(lipid-poor particle)，再經由動脈壁上吞噬細胞表面的 ABCA1 將吞噬細胞過多的膽固醇移除，而形成 nascent pre-beta HDL。Phospholipid transfer protein (PLTP) 也有助於 nascent HDL 粒子的形成，也可成為 cholesterol 接受器。

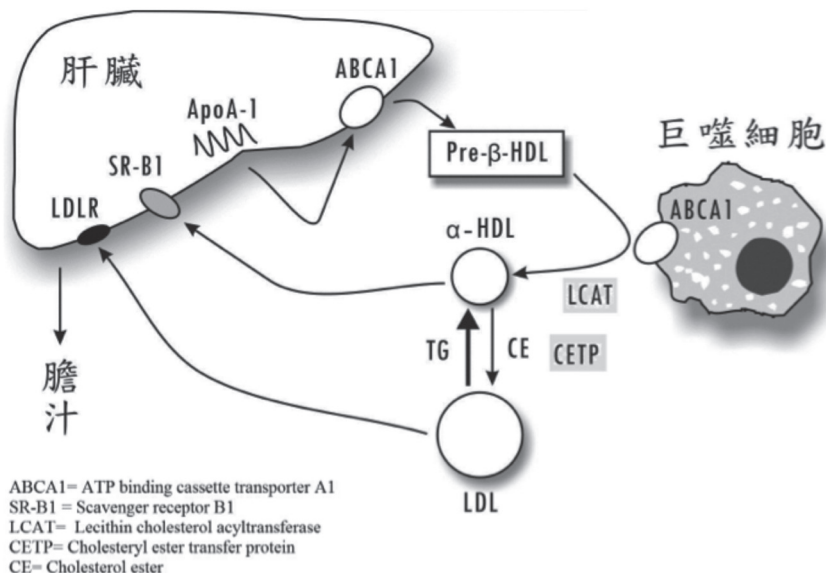
如圖 1 所示，LCAT 可將游離的 cholesterol 轉換為膽固醇酯，膽固醇酯(為疏水性)再移至 HDL 粒子的中心，使 nascent HDL(pre-β HDL)膨脹，形成更成熟的 HDL (Alpha-HDL, HDL3→HDL2)。HDL2 (含 free cholesterol 及 cholesteryl ester core) 經由 (1) 肝細胞上的 SR-B1，再吸收到肝臟，或(2) cholesteryl ester

transfer protein (CETP) 將 HDL 中的膽固醇酯傳送到 apo B-containing lipoproteins (VLDL→IDL→LDL) 以交換 TG。然後這含有膽固醇的 apo B-containing lipoproteins 再由肝細胞上的 LDL 接受器回到肝臟。膽固醇在肝細胞內代謝，最後以膽汁的形式排出肝臟。

如上所述，HDL 的代謝途徑中有許多步驟可從 lipid-laden(粥狀硬化)動脈中的巨噬細胞移除膽固醇，此傳送稱為「reverse cholesterol transport」(「反向膽固醇運輸」)，也就是 HDL 具有保護血管免於粥狀硬化的主因。

HDL 帶多種的脂質與蛋白質，即使濃度極低，但生物活性卻相當高。可抑制氧化、發炎、內皮細胞活化、凝血功能及血小板的凝集功能。以上 HDL 的功能可幫助保護血管免於粥狀硬化，但目前仍不知哪個功用是最重要的。

圖 1 膽固醇的再回收機制及HDL的角色





## 流行病學

男性與女性比較起來，HDL-C level 較低，而且HDL的體積較小及膽固醇含量較低，可能和男性有較高的心血管疾病發生率有關。酒精的飲用有提高HDL-C的趨勢。近來的研究證實HDL在第二型糖尿病扮演一個調控高血糖的緩衝劑角色，也可降低這類病患併發心血管疾病的風險。流行病學的研究發現，血中高HDL-C ( $\geq 60\text{mg/dL}$ )對於罹患心血管疾病（如缺血性中風，心肌梗塞等）有保護的能力。而血中過低的HDL-C（男性 $< 40\text{mg/dL}$ ，女性 $< 50\text{mg/dL}$ ）則會增加罹患心血管疾病的風險。Framingham Heart study的結果顯示，在相同LDL-C level的情況下，HDL-C level由高至低，心臟病的風險可增加10倍之多；相反的，若HDL-C level相同，LDL-C level由低至高，此風險會增加3倍左右。而低的LDL-C合併過低的HDL-C仍是心血管疾病的風險因素之一。

## 高密度脂蛋白血症

(Hyperalphalipoproteinemia, HALP)

當Apo A-I，Apo A-II的濃度上升，即稱為HALP。HALP分為原發性及次發性。在美國，HALP盛行率為7.8%，其中92%為原發性，7.9%為次發性。女性多於男性，黑人多於白人，而亞洲人較少，但全球性的資料仍不足。HALP可能與較低

的心血管疾病與死亡率有關。目前認為Apo A-I是降低動脈粥狀硬化的最可信的預測值。但非常高的HDL-C level則被報告過有增加心血管疾病的趨勢。（其中1992, 1995年Weitzman JB, Hirano K等學者分別於Archives of Pathology & Laboratory Medicine及Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology期刊提出HDL-C $> 100\text{mg/dL}$ 有此趨勢；甚至1997年Hirano K等學者發現HDL-C $\geq 70\text{mg/dL}$ 與EKG ST的上升有明顯正相關。）但是這些高HDL-C的個案數仍少。

原發性HALP的定義為於同性別，同一年齡層分布中HDL-C level高於90百分比（以美國1988-94，疾病管制局的統計資料為例，40歲以上至80歲，HDL-C的90百分比：男性為61-66mg/dL，女性為72-78mg/dL），可再分為以下四類：（1）「家族性HALP」，為最常見的族群。大部分的人通常表現出低的CHD風險與壽命的延長。目前原因不明。（2）「CETP deficiency」，是目前被證實為基因異常的疾病。在CETP encoding的對偶基因產生突變失去功能，造成血中HDL-C level異常上升。CETP主要能將HDL中的膽固醇酯傳送到apo B-containing lipoproteins，因此CETP缺乏也會降低LDL-C level。此疾病最早被發現於日本人，且極少在日本以外的地方出現。（3）「LCAT overexpression」，很少發生，機轉主要是將來自細胞膜或其他脂蛋白的游離膽固醇轉變成膽固醇酯，增加HDL，此族



表1 HDL-C level與心臟疾病的風險關係

Level (mg/dL)	Level (mmol/L)	Interpretation
男性<40，女性<50	<1.03	低的HDL-C，有較高的罹病風險
40~59	1.03~1.55	中等HDL-C
>60	>1.55	高的HDL-C，有保護能力

資料來源: Adult Treatment Panel III Executive Summary. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National Institutes of Health. May 2001.

群可能有降低CHD風險的特性。(4)「Apo A-I up-regulation」(Apo A-I生成的正向調節)，選擇性的正向調節apo A-I的製造。多數病人可減少CHD的風險。

次發性HALP通常與環境因素或藥物有關，如強度大且持續的有氧運動、規則地飲用酒精、正在使用口服雌激素(estrogen), statins, nicotinic acid, phenytoin, fibrates (bezafibrate, clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil)、或罹患原發性膽汁性肝硬化等。

HALP通常無特殊的症狀，常是經由常規的血液檢查而發現，或者發現有家族性的HDL-C升高。少部分的人可能會有以下的症狀及徵兆，如Juvenile corneal opacification, Multiple symmetric lipomatosis，及有可能造成次發性HALP的病史如飲酒、使用口服女性荷爾蒙、statins, niacins, phenytoin 或 fibrates等用藥，或者從事長時間較耗能的有氧運動。

### HDL-C Level 與心臟疾病的風險關係

由American Heart Association，National Institutes of Health (NIH) 及

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III提供的相關資訊如表1。

### HDL-C的測量

大多數實驗室用indirect（兩步驟）的方式，先以化學方式沈澱含有apo B的脂蛋白，再來計算位於上層的HDL-C。直接測量HDL-C的方式則包括electrophoresis (電泳) measurement 及 Nuclear Magnetic Resonance (核磁共振) measurement，前者測量HDL粒子的數量與大小，後者可以測量HDL-C的濃度與HDL粒子大小。測量的方式朝越經濟的走向發展。而測量不只局限在total HDL-C，擁有保護力的large HDL現在也是重要的指標。

### HDL-C異常的臨床處置建議

若HDL-C過低，臨床上建議採取改變生活型態，如戒菸、運動、減重，攝取omega-3 fatty acid，減少動物性膽固醇飲



食等方式處理。藥物治療方面，雖然niacin與fibrates能明確增加HDL-C，而且針對目標為降低LDL-C的研究中，MRC/BHF Heart protection study及Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)兩篇RCT指出增加HDL-C可減少心血管疾病或死亡率。但是在2009年 meta-analysis的報告中，致力於提升HDL-C的治療對心血管疾病或死亡率並未有顯著的效益。此外，還有Lovaza (omega-3-acid ethyl esters，前身為Omacor)、Apo-A1 Milano，和 CETP 抑制劑（如torcetrapib，anacetrapib，evacetrapib，與dalcetrapib）的研究指出它們雖可以增加HDL-C，但不乏提前中止研究的藥物(如torcetrapib與dalcetrapib)。總而言之，即使流行病學調查顯示血中高HDL-C常伴隨心血管健康。但是以藥物治療增加HDL-C並無法預防發生心血管事件。

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)以NMR的方式研究，指出以下total與large HDL數量與心血管疾病的關

係，可作為臨床處置參考。

在The National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Program III)的指引中，提出過低的HDL-C(<40mg/dL)是CHD的獨立風險之一，若HDL-C大於60mg/dL則具有心血管保護功能。臨床治療的主要目標(primary target)為降低LDL-C，次要目標為降低non HDL-C (TC-HDL)，尤其是當TG>200mg/dL時；當HDL過低時，治療需先達到主要目標或次要目標後再以提高HDL-C為目標；當TG<200mg/dL時，建議以nicotinic acid或fibrate為治療用藥。指引中也強調therapeutic lifestyle changes (TLC)為重要的治療方式之一，所以適當的衛教是很重要的。對於超出平均值的HDL-C對象，是否須予以治療並未提及。

即使多數的研究指出HALP有延長壽命的趨勢(longevity)，但是也有少部分的報告指出，特定族群（如前述 CETP deficiency及postheparin hepatic triglyceride lipase活性降低的病人），HDL-C若大於100mg/dL會增加心血管疾

MESA percentile	Total HDL particles $\mu\text{mol/L}$	Large HDL particle $\mu\text{mol/L}$	Interpretation
>75%	>34.5	>7.3	最低的心血管疾病發生風險
50-75%	30.5-34.9	4.8-7.3	中等程度的心血管疾病發生風險
25-50%	26.7-30.5	3.1-4.8	高等程度的心血管疾病發生風險
0-25%	<26.7	<3.1	最高的心血管疾病發生風險

資料來源：Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Understanding the NMR LipoProfile test Report ; LipoScience, Inc. 2500 Sumner Boulevard Raleigh, NC 27616 877-547-6837



病的發生。最近一篇由Harvard School of Public Health researcher發表在Journal of the American Heart Association的研究也指出，apolipoprotein C-III (apo C-III，為一種proinflammatory protein)會增加冠狀動脈疾病，如果HDL不含此protein，對心血管疾病才具有保護能力。內容提到有HDL apo C-III的男性與女性最高只占此研究族群的20%，但卻會提高60%得到冠狀動脈疾病的風險。因此，面對高HDL-C族群，若能再將HDL進一步檢驗是否含apo C-III，理論上將有助於區分是否有冠心病的保護能力，但是目前臨床上，侷限於技術及效率等問題，實行上是有困難的。

## 結論

多數的研究證據指出，血中高HDL-C對於心血管疾病甚至總死亡率具有保護的能力。但是也曾有報告指出嚴重HALP會增加心血管疾病的風險，且apoC-III可能會增加冠狀動脈疾病的風險。故無充分證據顯示提高HDL-C對人體是絕對有益的。臨床上若遇到HDL-C偏高(>90百分比，約70-80mg/dL以上)的民眾，臨床醫師應該先說明此結果與一般總膽固醇或是低密度脂蛋白膽固醇偏高的情形不同，並就其疾病史、家族史、用藥史、身體檢查

及相關檢驗報告(含TG，LDL-C)作綜合判斷。若為罹患心血管疾病的高危險群，才須予以治療；若非相關危險群，則給予適當的健康保證，建議規則追蹤即可。

## 參考資料

1. American Heart Association: Good vs. Bad Cholesterol. 12 Oct. 2012. Retrieved 1 Oct. 2013.
2. Catherine R: Relation between high-density lipoprotein cholesterol and survival to age 85 years in men (from the VA normative aging study). Am J Cardiol 2011; 107: 1173-7.
3. Marshall WJ, Bangert SK: Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects. 2nd ed. Edinburgh ; New York : Churchill Livingstone/Elsevier, 2008: 756-61
4. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW原著；吳德培譯：最新Harper's生物化學 /麥格羅希爾出版：合記總經銷，2009。
5. Hausenloy DJ, Yellon DM : Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. Heart 2008; 94:706-14.
6. The AIM-HIGH Investigators: Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. N Engl J Med 2011; 365:2255-67.
7. Harvard School of Public Health : Some HDL, or "good" cholesterol, may not protect against heart disease. 2012. (immediate release)
8. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al: Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. BMJ 2009; 338:b92.