

L5是什麼？ 揭開動脈硬化的秘密

文／L5研究中心 研究員兼副主任 汪貴珍

你曾聽說過L5嗎？L5和動脈硬化有什麼關聯呢？在揭開謎底前，讓我們先檢視自己的健康狀況：你的腰圍是多少公分？血壓正常嗎？膽固醇有多高？血糖的數值呢？上一次測量這些數值是在多久以前？

隨著教育普及，現代人都知道長壽健康之道，要多運動、注意飲食、保持心情愉快，但是已經定型的生活習慣與來自四面八方的壓力，常常讓我們有「知易行難」之歎，能夠有恆地力行保健準則，是多麼不容易呀！炎炎夏季，隨手買杯含糖飲料清涼一下；為了趕時間，來份高熱量速食填飽肚子；工作忙累，晚餐已值宵夜時間；週末補眠尚且不足，更遑論規律運動了。

就這麼不知不覺的讓身體代謝減緩，讓多餘的脂肪累積在體內，霸佔了腰、腹、臀、腿、皮下及內臟等重要部位，也讓體檢表上出現了代表不及格的紅字。最常見的就是血液中的膽固醇超過標準，血壓上升了，血糖也跨入糖尿病的危險值，這些都是罹患代謝症候群與慢性疾病的徵兆，不得不多加留意。

許多慢性病與血管長期發炎有關

依據行政院衛生署2008年的統計，國人十大死因中，與代謝症候群相關的死亡率高

達27%，對健康的危害絕對不能輕忽。國民健康局的資料指出，罹患代謝症候群的民眾未來衍生糖尿病、高血壓、高血脂症、心臟病及腦中風等慢性疾病的機率，分別為一般民眾的6、4、3、2倍。

最近的研究顯示，這些慢性疾病的病理機制，均與長期累積的血管慢性發炎反應有密切關聯。關於發炎反應，每個人都有體表傷口發炎的經驗，我們很容易看到及感受到傷口發炎的表徵：紅、腫、熱、痛，會立即針對症狀處理與治療。但是我們看不見也不容易感受到體內正在進行中的發炎反應，因而體內的發炎反應常被忽略而未能警覺地適時對症處置，任由其長期慢性的演變與進展。

密布於全身的血管系統，其功能為輸送氧氣與養分，滋養各組織與器官，同時也帶走廢氣和廢物，讓體內各個系統運作正常。一旦有發炎物質侵入血管系統，使之產生發炎反應，若免疫系統不足以應付，急性發炎將延續為慢性發炎，發炎範圍亦由局部而擴大，逐漸形成動脈硬化，影響血管系統的正常功能，這也是代謝症候群與心血管慢性疾病的共同病徵。

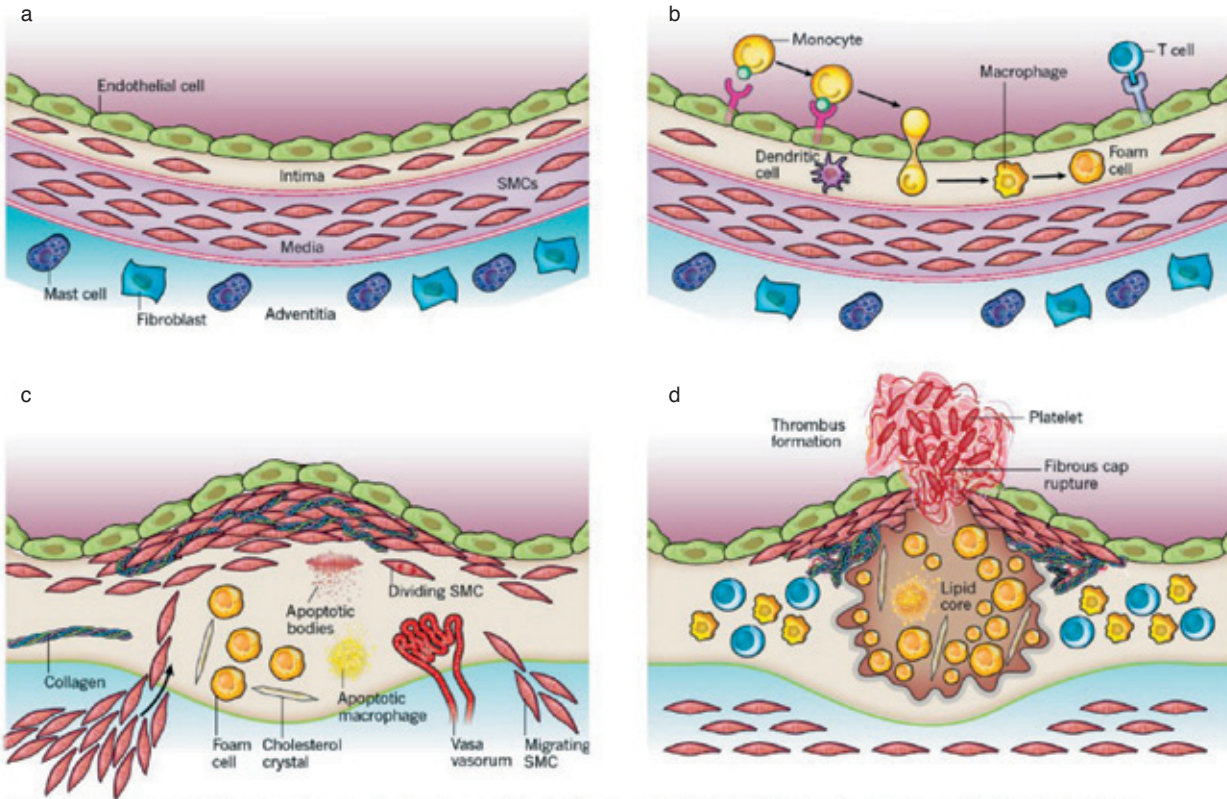


Figure 1 | Stages in the development of atherosclerotic lesions. (資料來源：Libby et al., Nature 473: 317-325, 2011.)
動脈硬化形成的過程 (由a到d)

動脈硬化起始於發炎物質入侵

動脈硬化形成的過程就像是一連串的骨牌效應，起始於發炎物質的入侵：

「強悍的」發炎物質潛進血液，在循環系統中伺機而動，不僅釋放多種「毒素」：趨化性物質及細胞素，也想盡辦法「說服」內皮細胞，希望能打通進入血管壁的管道。內皮細胞位於血管壁的内表面，是偵測與防禦外來物質的第1道防線，若不敵發炎物質的攻勢，則內皮細胞的結構被迫改變，使原本緻密的排列變得鬆散而有空隙，造成血管壁的通透性增加，而大開方便之門，讓原本在血液中流動的物質，尤其是膽固醇，能夠趁機進入血管壁，並且滯留沉積在血管內膜的下方。

當體內免疫系統偵測到此一異常警訊之後，出動肩負保全重任的白血球，白血球中的單核球盡責的「鑽進」血管壁去追蹤膽固醇，接著變身為巨噬細胞，想要消滅外來的異物。

巨噬細胞消滅異物的方法，就是將之吞噬。「聰明的」巨噬細胞分泌化學訊號，藉此吸引潛在血管壁內的膽固醇自動上門，並將之吞吃、代謝掉。但是如果膽固醇等異物的量太大，超過巨噬細胞的負荷時，「消化不良」的巨噬細胞只好又變身為「胖胖的」泡沫細胞。在顯微鏡下看到的泡沫細胞，飽含一顆顆「晶瑩剔透」的脂肪球滴，就像肥皂的泡沫般而得名。泡沫細胞的外形雖然美麗，但形成脂肪斑紋囤積在血管壁內，是造成動脈硬化的元兇之一。

血管壁除了內皮細胞外，還有維持及調節血管張力的平滑肌細胞。平滑肌細胞位於血管壁的中層，但由於血管壁的通透性增加，入侵的發炎物質所釋出的「毒素」亦會波及平滑肌細胞，使之異常增生。血管壁中層的空間容納不下大量增生的平滑肌細胞，這些細胞只好「衝」向管腔內部，甚至衝破內皮細胞防線，造成血管內表面的損傷。損傷的訊號，傳送到專事修補的血小板，血小板活化後聚集於損傷部位修補補，凝集的血小板則形成血栓。

血管壁外層的結締組織亦受影響，不斷增生與修補。

存在於血管壁的泡沫細胞、增生的平滑肌細胞、血栓與參與免疫反應的T淋巴球細胞漸漸囤積，形成粥狀斑塊。當斑塊逐漸增大，將使管腔逐漸狹窄，甚至完全堵塞。

血管狹窄與堵塞會阻擋血流通過，使供血與供氧量減少。這種情況如果發生於供應心臟血液的冠狀動脈，缺血缺氧會造成心絞痛，進而使心肌壞死，導致心肌梗塞；若發生在腦血管，則造成腦中風；發生在阻力血管，則形成高血壓。由此可見發炎物質入侵引起血管發炎反應與動脈硬化的可怖。

L5是真正的壞膽固醇

過去的研究，多以人工氧化的氧化低密度膽固醇（oxLDL）做為誘導血管發炎的刺激物，實際上人體並不會合成氧化低密度膽固醇，在體內也未曾檢測出氧化低密度膽固醇。根據本中心的研究結果，L5就是引起血管發炎反應的「強悍的」發炎物質，是一群結構經過修飾的低密度膽固醇（LDL）。

對於膽固醇的認知，大家都曉得低密度膽固醇會沉積在血管壁，形成動脈硬化，屬於「壞的膽固醇」；而高密度膽固醇（HDL）能將循環中的膽固醇載到肝臟代謝掉，是「好的膽固醇」。雖然愈來愈多的研究證據顯示，「壞膽固醇」低密度膽固醇的代謝異常是導致動脈硬化的顯著危險因子，但矛盾的是這個「壞膽固醇」竟然也是體內不可或缺的物質，因為低密度膽固醇不僅是構成細胞膜脂質的必須成分，亦是製造生殖荷爾蒙的上游原料。

因此，「壞膽固醇」的定義似乎需要重新修訂。其實低密度膽固醇是由一群密度介於1.019 g/ml至1.063 g/ml的脂蛋白所組成，其中包含了許多族群，有「好」的部分，亦有「壞」的部分。

多種慢性病患者血液裏的L5明顯增加

L5研究中心的主任陳珠璜教授與顧問楊朝諭教授用陰離子交換與快速蛋白質層析儀（Fast protein liquid chromatography, FPLC），將低密度膽固醇分離成5個部分，依照析出的順序，分別命名為L1、L2、L3、L4與L5。其中L1帶正電荷，每個健康人的體內都有，屬於「好的膽固醇」，參與細胞膜的脂質結構及製造生殖荷爾蒙等正常生理功能。最後析出的L5，所帶的負電性最強，在健康人的血漿中幾乎找不到L5，但是在代



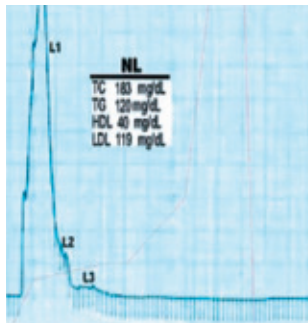
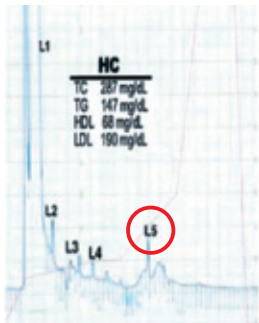
L5研究團隊

謝症候群、高血脂與糖尿病患者、長期抽菸者以及高血壓實驗大白鼠，都發現L5顯著增加。

生，同時產生多種發炎因子，誘發其間複雜的交互作用，與代謝症候群和心血管疾病都有密切關聯，不愧為真正的「壞膽固醇」。



分離L5的儀器：超高速離心機（左），快速蛋白質液相層析儀（右）



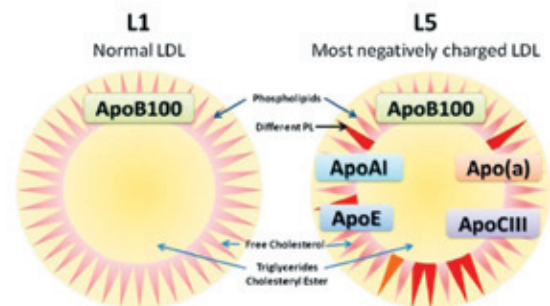
檢測數據對照，左為血脂異常者，可檢測出L5；右為血脂正常者，未發現L5的存在

本中心可準確測知血中L5的含量

目前本中心正利用各種體外實驗和動物模型，積極釐清L5的生物化學及病生理機制，包括L5對內皮細胞、心肌、血小板和粒線體等的作用。本中心亦與心臟內科及腎臟科共同研究L5的臨床意義，探討L5在急性心肌梗塞與尿毒症等心臟病和腎臟病案例的關聯，期能找到精準的預防與治療方法。

一般血漿中低密度膽固醇含量的檢測，不能準確評估動脈硬化形成的風險。L5與糖尿病、高血壓、高脂血症、心臟病等慢性疾病有直接而密切的關聯，你想知道自己的L5值嗎？L5研究中心結合陳珠璜教授在美國德州心臟研究所的菁英研究團隊，是全球唯一研究L5的實驗室。我們透過精密儀器與層層分析，可以準確得知血漿中L5的含量。目前本中心針對代謝症候群、糖尿病、高血壓、高血脂、心臟病、腎臟病及長期抽菸族群，進行臨床試驗，期能進一步得知L5與這些慢性疾演變的關係。

L5的研究自從2003年發表於科學期刊《循環》（Circulation）以來，至今已發表十餘篇相關有相當深度的研究論文，探討L5在形成動脈硬化過程中所扮演的角色，也偵測L5的脂蛋白結構。從實驗結果發現，L5不僅是啟始血管發炎反應的物質，亦在發炎過程中參與多重的負面角色，不但引起血管內皮細胞與內皮前驅細胞老化及程式性死亡，又阻礙單核球的分化與成熟，也造成平滑肌增



（資料來源：Ke et al., Pure Appl Chem 2011 (in press)）

L1是正常的低密度膽固醇（左），L5的結構已發生改變（右）