

L5研究 將開啟心血管疾病治療的新頁

文／L5研究中心 助理研究員 李安生

隨著醫療進步，冠狀動脈疾病的發生率及致死率有逐年下降的趨勢，然而致病機理仍未完全釐清，即便運用現今所有先進的醫療技術與藥物，仍難以完全治癒。

動脈粥狀硬化為冠狀動脈疾病的主要元兇，膽固醇又為其中最重要的因子，然而單憑藉膽固醇在血液中的測量值，並不能準確預測冠狀動脈疾病發生的機率。由高膽固醇、第二型糖尿病、代謝症候群、吸菸族群血液中分離出的陰電性低密度膽固醇（L5），被認為在動脈粥狀硬化和冠狀動脈疾病形成的過程中扮演非常關鍵的角色，至於和其他疾病的關聯也正在研究當中。

L5對細胞的破壞

L5研究中心初步的實驗數據，已證實血液中的L5會造成血管內皮細胞的損傷、活化，並促進血小板凝集，以及增加心肌細胞的凋亡等作用。

L5可藉其在各種細胞上的特異接受體（LOX-1），誘發一連串訊息調控來影響細胞功能，此接受體與一般低密度膽固醇的接受體不同，導致了L5獨特的作用。血管內皮細胞在L5的作用之下，自我修復的能力受到抑制，包括細胞增生及血管新生的能力，都會受到相當程度的阻礙，另一方面則增加壞蛋白質的合成與減少好蛋白質的合成，進而促進血管內皮細胞的死亡（圖1）。

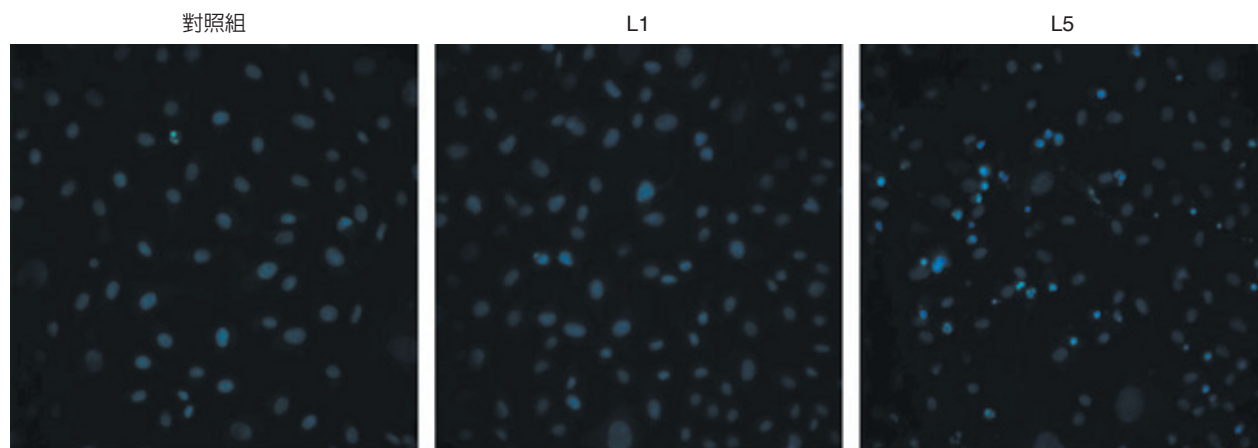


圖1：低密度膽固醇對於血管內皮細胞的影響。圖中每一個藍色小點代表1個細胞核，當細胞死亡，淺藍色的點會轉變成亮藍色。L1-陽電性低密度膽固醇，L5-陰電性低密度膽固醇。如圖所示，相對於L5組有細胞死亡的情形，L1組與對照組的細胞皆並無明顯的死亡。

並且，這種作用會隨著L5濃度及接觸時間的增加而越趨嚴重，使血管壁變得脆弱，再加上L5會促使血管內皮細胞及血液中其他細胞釋放一些不好的發炎因子，如細胞介素與趨化素等，吸引更多的發炎相關細胞吸附於血管壁上，以致加速動脈粥狀硬化的形成。

L5對心臟功能的傷害

由於心臟細胞也有L5的受體，因此L5對於心臟功能也有影響。初步的實驗證實，L5可直接改變心臟細胞表面離子通道的通透性，使細胞內外離子濃度失衡，心跳節律受到影響。L5同時也會直接或間接透過發炎因子，誘發心臟細胞的死亡，由於心臟細胞無法再生，因此這些傷害將會進一步影響心臟收縮力及功能，造成致命性的心臟病變。

L5對血小板的影響

血小板的正常生理功能在於幫助身體形成血栓或血塊，達到止血的目的，同時也是生長因子的自然來源。在我們的研究中發現，L5會引發血小板在循環血液中異常的活化，附著至受損的血管內皮細胞上，並迅速形成血栓。異常活化的血小板則藉由調控發



炎反應等致病機轉，參與動脈粥狀硬化及冠狀動脈疾病的形成。

L5其他負面作用

除了上述影響之外，目前發現L5對於細胞內鈣離子的調控、氧化壓力的產生、粒腺體的功能和內質網壓力等，都有負面的作用，甚至與端粒酶相關的細胞老化也有關聯。此外，不僅血管內皮細胞和心臟細胞，巨噬細胞、血管幹細胞、血管平滑肌細胞及腎臟細胞等，也會受到L5的影響。

血液中的L5對於心血管疾病的發生，具有舉足輕重的地位，並將成為預知的指標。本研究中心持續在此重要領域全力鑽研，期能在心血管疾病方面開啟新的一頁，建立新穎而有效的治療方針。🕒

