

• 文献综述 •

高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用

刘秉文 曾成林

(华西医科大学生物化学与分子生物学研究所 成都 610041)

血浆高密度脂蛋白(HDL)的密度为 1.063~1.210,其电泳迁移率处于 α -带,又称为 α -脂蛋白,主要由肝脏和肠道合成。HDL 含蛋白质 50%~55%,主要由 apoA I (60%~70%)和 apoA II (10%~20%)构成,另含少量 apoA N、C I、C II、C III、D、E 及新近发现的 apoJ。HDL 含脂质约 45%~50%,主要由磷脂(20%~30%),胆固醇及胆固醇酯(18%~20%)及少量甘油三酯构成。HDL 按颗粒及密度大小又依次分为 HDL₁、HDL₂ 和 HDL₃,正常血浆中主要含 HDL₂ 及 HDL₃^[2];只有当摄取胆固醇较多时才在血浆中出现 HDL₁,因此 HDL₁ 又被称为 HDL-c^[3,4]。HDL 的主要功能是参与胆固醇的逆向转运,即将肝外组织细胞的胆固醇转运到肝脏,在肝脏转化后排出体外^[5]。

动脉粥样硬化(As)是以动脉管壁脂质沉着,形成粥样状病灶及纤维增生使管壁变硬为特征的多因素疾病。它能使动脉壁管腔闭塞,严重影响一些重要器官如心、脑及肾的血液供应,是危害中老年人健康的常见多发病^[6~9]。血脂升高是导致本病的重要因素之一^[10,11]。七十年代以来大量流行病学、临床病理和动物实验研究表明,HDL 有抗 As 作用。本文就 HDL 的抗 As 作用及其机制作一综述。

1 HDL 的抗动脉粥样硬化作用

早在五十年代,Barr 等^[12]就已发现冠心病(CHD)患者血清 α -脂蛋白比正常人为低,直到 1975 年 Miller 等^[13]和 Gordon 等^[14]的流行病学调查发现 HDL 与 CHD 的发病率呈负相关后,才引起人们的极大兴趣。大量流行病学调查表明^[15~18],HDL 与 As 发病率呈负相关。不论男性或女性,当血浆 HDL-C 低于 35 mg/dl 时,CHD 的危险性就增加^[19]。Framingham 的调查表明^[20,21],老年组中最主要的 CHD 易患因素是血浆 HDL-C 降低,HDL-C 低于 35mg/dl 者,其 CHD 发病率比高于 65 mg/dl 者多 8 倍。人群中 CHD 的发病率随血浆 HDL 水平下降而显著升高。CHD 患者的直系亲属其 HDL-C 水

平也低于非 CHD 病人的亲属。大多数致 As 的危险因素如肥胖、糖尿病、高血压、高甘油三酯血症、吸烟及运动少等均可使血浆 HDL-C 降低。相反,CHD 低发区人群的血浆 HDL-C 水平明显高于高发区的人群,HDL-C 水平高的家庭,CHD 的发病率也较低。Rifkind 等^[22]的研究表明,人群中血浆 HDL-C 每增加 0.025 mmol/L (1 mg/dl),CHD 的危险性就减少 2%~3%,即血浆 HDL-C 每增加 1%,CHD 的危险性就减少 1.5%~2%。从 CHD 患者与正常人的对比研究发现,CHD 患者血浆 apoA I 含量低于正常人,血浆 HDL-C 尤其是 HDL₂-C 水平明显降低。经冠状动脉造影证实,冠状动脉异常及心肌梗塞患者血浆 HDL-C 均低于正常人^[23]。赫尔辛基心脏研究(Helsinki Heart Study)证实,用药物升高血浆 HDL-C 水平可使男性 CHD 发生率下降 34%^[24]。许多降血脂药物如安妥明、烟酸、雌激素和硫酸葡聚糖等的作用机理均与升高血浆 HDL-C 水平有关^[25]。动物实验证明,血浆 HDL 水平较低的动物如家兔、猴和猪等均容易诱发 As,相反,血浆 HDL 含量较高的动物如貂、北京鸭和树鼩等则不易甚至不产生 As^[26~28]。由于树鼩血中 HDL 含量较高,占血浆脂蛋白的 60%~70%,这种动物喂高脂饲料 8 个月后,亦不能诱发典型的 As 斑块。1989 年和 1990 年 Badimon 等^[29,30]用兔 HDL 制剂作预防及治疗兔 As 的实验,证实 HDL 确有抗 As 的作用。现已肯定,当血浆 HDL 水平升高时,有“保护性”抗 As 作用;而当血浆 HDL 水平降低时,则有早发 As 的倾向^[31]。总之,无论流行病学调查、临床病理研究、药物研究还是动物实验,均表明 HDL 有抗 As 作用。

2 HDL 的抗动脉粥样硬化作用机制

Badimon 等^[29,30]及我们的动物实验均已证明,HDL 有抑制动脉粥样硬化斑块的形成及促进斑块消退的作用。这一作用可能与 HDL 的下列功能有关:

1. HDL 参与胆固醇逆向转运,促进肝外组织特

别是动脉壁、平滑肌细胞及巨噬细胞胆固醇的移除。

2. HDL 抑制平滑肌细胞对 LDL 的摄取, 从而抑制平滑肌细胞增殖。

3. HDL 促进前列环素 (PGI₂) 的合成, 从而抑制血小板聚集。

4. HDL 有保护血管内皮细胞的功能。

2.1 HDL 参予胆固醇逆向转运, 促进动脉壁胆固醇的移除

胆固醇逆向转运的第一步是胆固醇自肝外细胞包括动脉壁细胞如平滑肌细胞 (SMC) 及巨噬细胞 (MΦ) 移出。近年来的研究证明, HDL 是胆固醇从细胞移出不可缺少的接受体 (acceptor)⁽³¹⁾。Werb 等⁽³²⁾ 的研究表明, 胆固醇以非酯化形式离开细胞, 而只有当细胞间液存在接受体即 HDL 时, 胆固醇才能外移。细胞内胆固醇处于被胆固醇酯酰转移酶 (ACAT) 不断酯化和酯化胆固醇被胆固醇酯酶不断水解的动态平衡中。水解产生的游离胆固醇 (FC) 既可通过细胞膜移出胞外, 又可重新形成 CE 而沉积于胞浆中。当细胞间液存在接受体时, 结合在细胞膜上的 FC 不断被移出, 同时沉积在细胞内的胆固醇酯 (CE) 也不断被水解, 然后以 FC 形式流出细胞。体外实验发现, 抑制胆固醇酯化, 可促进胆固醇外流, 亦支持细胞胆固醇是以 FC 形式流出的^(33,34)。

近年来大量研究表明, 前 β-HDL 是存在于细胞间液中的胆固醇接受体, 它可促进胆固醇外流^(35,36)。前 β-HDL 为颗粒较小的富含磷脂和 apoA I 的脂蛋白, 存在于细胞间液。最初在人羊水中发现⁽³⁷⁾, 以后又在狗外周淋巴和人淋巴水肿液中发现^(38,39)。前 β-HDL 既可由血浆 HDL 经具有磷脂酶活性的肝脂酶 (HEL) 降解产生, 也可由富含甘油三酯脂蛋白经脂蛋白脂酶 (LPL) 脂解产生的表面残骸而来。前 β-HDL 与血浆 HDL 在组成和理化性质上都有明显差异⁽³⁸⁻⁴¹⁾: (1) 前 β-HDL 中 FC 含量高, FC 与 CE 的比值为 1.7, 而血浆 HDL 中 FC 与 CE 的比值仅为 0.23; (2) 前 β-HDL 中 apoA IV 和 apoE 含量也比较高, 分别为血浆 HDL 的 233% 和 105%; (3) 琼脂糖电泳显示, 前 β-HDL 处于前 β-位置, 而血浆 HDL 处于 α-位置; (4) 电子显微镜观察, 狗的细胞间液 β-HDL 呈脂双层圆盘状, 而血浆 HDL 则呈脂单层球形; (5) 细胞间液前 β-HDL 颗粒小, 仅为 2.3 nm; 而血浆 HDL 颗粒较大, 为 9.5~11 nm。由于前 β-HDL 是所有血管外脂蛋白中颗粒最小的, 因而它接近细胞表面的可能性也最大。Stein 等⁽⁴²⁾ 发现 HDL 可促进培养的主动脉平滑肌细胞, 成纤维细胞及巨噬细

胞中的胆固醇外流。Oram 等⁽⁴³⁻⁴⁶⁾ 报道, 不仅 HDL₃, 而且 VHDL 同样能促进成纤维细胞和巨噬细胞中胆固醇的流出。体外实验研究表明, apoA I-磷脂复合物是比 HDL 更为有效的胆固醇接受体⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾。培养的脂肪细胞先用胆固醇处理后, 加入从 HDL₂ 和 HDL₃ 中分离得到的 LpA I (含 apoA I, 不含 apoA II 的 HDL) 颗粒可促进胆固醇外流, 而加入 LpA I /LpA II (既含 apoA I 又含 apoA II 的 HDL) 颗粒, 则无此作用, 但 LpA I 和 LpA I /LpA II 都能同¹²⁵I-HDL₃ 竞争细胞表面的 apoA I /A II 受体结合位点。这些研究均说明 apoA I 在促进细胞胆固醇流出时起主要作用, 而 apoA II 可对抗这一作用⁽⁵⁰⁻⁵³⁾。

人细胞间液富含 apoE, 平均占血浆 apoE 含量的 40%⁽⁴⁹⁾, 其中大部分与比 HDL₂ 大的 HDL 颗粒结合, 他们类似于血浆中的 HDL₁⁽⁵⁴⁾, 或类似于喂食胆固醇动物血浆中的 HDLc^(55,56), 或类似于富含 apoE 的 HDL⁽⁵⁷⁾。细胞间液中这种富含 apoE HDL 的生理功能还不清楚, 可能 apoE 与细胞膜结合后可促进盘状 HDL 颗粒的形成⁽⁵⁸⁾。总之, 研究细胞间液脂蛋白的组成及其代谢将有助于进一步了解胆固醇逆向转运的机制, 这也是探讨 HDL 抗 As 机制的关键环节。

关于 HDL 促进血管平滑肌细胞、巨噬细胞和脂肪细胞胆固醇流出的机理还不清楚, 目前存在三种假说。第一种认为⁽⁵⁹⁾, 胆固醇通过单纯扩散脱离细胞膜, 进入细胞间液中并立即被间液 HDL 所接受。第二种假说认为⁽⁶⁰⁻⁶³⁾, HDL 与细胞表面 HDL 受体结合后, 发生内吞-反内吞作用, HDL 可能在内吞后并不被降解, 而是随即发生反内吞, HDL 可能在反内吞通过细胞膜时获得胆固醇并将其排出细胞外。第三种假说认为^(45,64), HDL 与受体结合后, 并不进入细胞, 而是与细胞膜作用形成瞬时非极化通道, 胆固醇由该通道流出胞外。其中, 第三种假说得到许多实验的支持。Oram 等⁽⁴⁶⁾ 发现平滑肌细胞负荷胆固醇或与 LDL 预保温使细胞内胆固醇含量增加时, 可引起平滑肌细胞受体数目增加, 即 HDL 受体的上行调节 (up regulation)。此时, HDL₃ 与 HDL 受体结合量增加并促进细胞内胆固醇外流, 但并不伴有 HDL 的内吞和降解。现已证实, 许多肝外细胞都存在 HDL 受体, 但不同细胞的 HDL 受体的作用不同, 能利用胆固醇合成甾体激素的肾上腺皮质、卵巢和睾丸细胞, 其受体与 HDL 结合后, 则胆固醇由 HDL 流入细胞, 即 HDL 可将胆固醇转运到需要胆固醇合成

甾体激素的细胞。相反,其它肝外细胞如成纤维细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和脂肪细胞等,当细胞内胆固醇含量过多时,这些细胞 HDL 受体与 HDL 结合则会促进细胞内胆固醇流出^[65,66]。但得注意的是, HDL 的各种亚型,如 HDL₂、HDL₃ 和 VHDL 都能同 HDL 受体结合,但结合后的作用也各不相同, HDL₃ 和 VHDL 与 HDL 受体结合后,能促进甾体激素合成,促进细胞内胆固醇外流,抑制胆固醇酯化以及促进 LDL 受体活性和 LDL 的降解;而 HDL₂ 与 HDL 受体结合后的作用则恰好相反^[67]。

胆固醇逆向转运的第二步是 HDL 所运载的胆固醇的酯化和胆固醇酯的转运。由肝脏分泌入血的卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)可催化卵磷脂 2 位脂肪酸(通常是亚油酸)转移到游离胆固醇使之生成胆固醇酯(CE),卵磷脂则转变成溶血卵磷脂。apoA I 是 LCAT 的激活剂,若 apoA I 第 143 位上的脯氨酸残基被精氨酸残基所取代或第 107 位的赖氨酸残基缺失,则其激活 LCAT 的能力下降 40%~60%。由于生成的 CE 可反馈抑制 LCAT 活性, LCAT 反应就成为血液胆固醇清除的限速步骤^[68,69]。

许多研究表明,血浆中胆固醇酯转运蛋白(CETP)能迅速将 CE 由 HDL 转移至 VLDL,后者随即转变成 LDL。CE 的转移使 LCAT 活性被恢复,这样胆固醇酯化反应得以顺利进行^[70]。HDL 中的 apoD 也是一种脂蛋白,具有将 CE 由 HDL 表面转移到 HDL 内核的作用。此外,血浆中还存在磷脂转运蛋白(PTP)。CETP 既可促进 CE 由 HDL 向 VLDL 和 LDL 转移,又可促进 TG 由 VLDL 转移至 HDL;而 PTP 只能促进磷脂由 HDL 向 VLDL 转移^[71]。由于 LCAT、CETP、及 apoD 共同作用结果,使 HDL 表面 apoA I 空出较多的胆固醇结合位点,使之不致处于饱和状态,以便从细胞摄取更多的游离胆固醇。因此, HDL 能否不断地清除细胞流出的胆固醇,则主要取决于 apoA I 上的有效结合位点数目和 apoA I 的数量。由此可见, apoA I (又是 LCAT 的激活剂)在调节从动脉壁清除胆固醇速度方面起着重要作用^[72]。

HDL 在血浆 LCAT、apoA I、apoD 以及 CETP 和 PTP 的共同作用下,使 HDL 中的游离胆固醇不断被酯化,酯化的胆固醇有 80% 转移至 VLDL 和 LDL, 20% 进入 HDL 内核^[73]。同时 HDL 表面的 apoE 和 apoC 也转移到 VLDL 和 CM 上, TG 又由 VLDL 和 CM 转移至 HDL, 结果使 HDL 的脂双层

因盘状逐步膨胀为脂单层球状。通过 CETP 及 PTP 的作用, HDL 分子中 CE 和 TG 不断增加, HDL 颗粒逐步增大而其密度则逐步降低,最后由 HDL₃ 转变为 HDL₂, 再由 HDL₂ 转变为 HDL₁。HDL 每发生一次转变,其颗粒中 CE 的数目则会增加 40 倍左右^[74]。丙丁酚(Probucol)能降低血浆胆固醇,延缓 As 的发生和发展。有人认为,丙丁酚的这一作用可能与其加速 CE 由 HDL 转移至 VLDL 和 LDL 的过程有关^[75,76]。

胆固醇逆向转运的最终步骤发生在肝脏,肝脏是机体唯一能清除胆固醇的器官。肝细胞膜上除存在 HDL 受体和 LDL 受体外,还存在特异性的 apoE 受体^[77,78]。最近 Goldberg 等^[79]指出,血浆 CE 90% 以上来自 HDL,其中约 70% 的 CE 由 HDL 转移至 VLDL 和 LDL 后被清除, 20% 由 HDL 清除,而 10% 由 apoE 清除。因此, HDL 将肝外细胞的胆固醇输入肝细胞有三种不同的途径^[80]:(1) LDL-胆固醇酯的清除;(2) HDL-胆固醇酯的清除。HDL 与肝细胞膜 HDL 受体结合后,内吞成为入胞小体,但这种入胞小体的 HDL 不将其运载的胆固醇送入溶酶体,而是直接排入到胞液中^[81]。Jansen 等^[82]则认为, HDL-胆固醇进入肝细胞是通过“HDL 循环”实现的,即在肝内皮细胞脂酶(HEL)作用下, HDL 表面的磷脂被水解,磷脂含量的减少有利于 HDL 内核 CE 主动分配到肝细胞膜上进而被介导入胞内,同时 HDL₂ 转变成 HDL₃。因此, HDL-胆固醇进入肝细胞的速度在一定程度上取决于 HDL 和肝细胞膜各自的磷脂含量。Mendel 等^[83]也认为 HDL 与肝细胞膜结合是一个不需要膜受体参与的过程。(3) 由 apoE 介导的清除途径。虽然在生理状态下肝细胞主要通过 LDL 受体和 HDL 受体介导作用而清除血浆胆固醇, apoE 介导的量仅占血浆胆固醇总量的 10%, 但由于 LDL 受体的活性受细胞内胆固醇含量的下降调节(down regulation), 而 HDL 受体与 HDL 的结合又有饱和现象,因而在肝外细胞胆固醇含量异常高时,它们不可能成为肝脏清除胆固醇的主要途径。相反,肝脏特有的 apoE 受体则不受细胞内胆固醇浓度的影响,无饱和现象,能持续摄取 HDLc、CM 残骸和 β-VLDL。由于高脂肪和高胆固醇膳食可诱发产生大量 HDLc 和 β-VLDL,二者均为富含胆固醇、CE 和 apoE 的脂蛋白。因此, HDLc 可能是高胆固醇血症时运送胆固醇至肝脏的主要脂蛋白。此外, HDLc 还能有效地阻止肝外细胞对 LDL 结合和摄取, HDLc 可与 LDL 竞争结合肝外细胞膜上的 LDL 受体,每个 HDLc 分子

可结合 4 个 LDL 受体分子;而每个 LDL 分子只能结合 1 个受体分子,即 HDLc 对 LDL 受体的亲和力是 LDL 的 4 倍。另有人报道,HDLc 对成纤维细胞膜 LDL 受体的亲和力是 LDL 的 20~25 倍。显然在高胆固醇血症时,HDLc 既能阻止肝外细胞对 LDL 的结合,又能促进肝细胞对胆固醇的摄取,从而发挥其抗 As 的作用^(81,85)。

总之,在 LCAT 和 CETP 的协同作用下,HDL 与血管内和血管外细胞间液之间反复循环,结果使胆固醇从肝外细胞包括动脉平滑肌细胞和巨噬细胞中流出,经过一系列代谢转化后,HDL 将胆固醇转运到它的降解器官如肾上腺皮质及性腺等,或转运到肝脏,再随胆汁排出体外。由此可见,HDL 能阻止胆固醇在动脉壁沉积,促进胆固醇由动脉壁细胞的流出,从而发挥其抗 As 作用。

2.2 HDL 抑制动脉平滑肌细胞的转化及增殖,促进平滑肌细胞及巨噬细胞胆固醇的移出

HDL 减少平滑肌细胞(SMC)摄取 LDL,从而抑制 LDL 对 SMC 的刺激,减慢 SMC 的增殖速度。SMC 从动脉壁中膜迁移至内膜以及在内膜增生,是 As 病变形成的关键环节^(84,87)。一般认为,As 早期病变包括内皮通透性增加。内膜水肿以及巨噬细胞(M ϕ)浸润等。血小板分泌的血小板源性生长因子(PDGF)及由于自由基引起高度不饱和脂肪酸氧化产生的过氧化脂质(liperoxides,LPO)均可诱导中膜 SMC 迁移至内膜。SMC 在内膜由收缩型转变为合成型后产生平滑肌源性生长因子(SDGF),后者是一种 PDGF 样因子,可促进 SMC 的增生⁽⁸⁸⁾,LDL 刺激 SMC 增生并促进 SMC 合成氨基葡聚糖(GAG)、GAG 与 LDL 有很高的亲和力,易与 LDL 结合成 LDL-GAG 不溶性复合物而沉积于内膜下并损伤内皮细胞(EC),EC 反过来又刺激 SMC 对 LDL 的进一步摄取,从而加速 As 的发生和发展^(89~91)。将 SMC 和 EC 共同培养,则 SMC 表面 LDL 受体数目可增加 2 倍以上,LDL 受体介导的对 LDL 的摄取作用加强^(92,93),当培养液中 SMC 和 EC 数量相等时这种摄取作用最强。此外,氧化的 LDL 如丙二醛 LDL (Malonaldehyde-low density lipoprotein, MDA-LDL)和化学修饰 LDL 如乙酰 LDL 均能与 SMC、M ϕ 及 EC 上的清道夫受体结合。由于清道夫受体没有下降调节 LDL 的特性,使 MDA-LDL 和乙酰 LDL 进入这些细胞的量增加,造成胆固醇酯在这些细胞中堆积,结果使 SMC、M ϕ 和 EC 转变为泡沫细胞并聚集在动脉内膜^(91~96),而且 MDA-LDL 还可

吸引血液中单核细胞移动至内膜下间隙,单核细胞转化成 M ϕ ,MDA-LDL 可抑制 M ϕ 的移动而导致 M ϕ 在内皮下堆积。M ϕ 的堆积又促进 LDL 发生氧化修饰,产生更多的 MDA-LDL,加之 MDA-LDL 又可引起胆固醇酯在 M ϕ 、EC 和 SMC 中堆积,这样便造成恶性循环,形成 As 的早期性病理改变⁽⁹⁷⁾。虽然有人报道 HDL 也能促进单核巨噬细胞粘附及进入动脉内膜,但与 LDL 作用不同的是,HDL 与 M ϕ 上 HDL 受体结合后能将 M ϕ 内胆固醇介导至胞外,而且受体的数量随细胞内胆固醇水平的上升而增加。HDL 的这一作用可防止 M ϕ 内胆固醇酯堆积而转变成泡沫细胞⁽⁹⁸⁾。Dory⁽⁸⁵⁾等发现 HDL 不仅能刺激 M ϕ 释放出胆固醇,而且还导致细胞间液中的 apoE 增生 2~3 倍。提示 HDL 的另一作用机制,即 HDL 促进周围组织向代谢池中增加 apoE,有利于肝外细胞胆固醇能被肝脏更为有效地清除。另外,HDL 能减少 SMC 摄取 LDL,抑制 GAG 的合成,从而抑制 SMC 的增殖。Stein 等⁽¹⁸⁾证明,HDL 能使培养的人脐静脉 SMC 对 LDL 的摄取大为降低,同时也使 SMC 与 LDL 的结合程度大为减少。

2.3 HDL 促进血小板及内皮细胞对 PGI₂ 的合成,抑制血小板聚集

HDL 主要通过增加前列腺环素(Prostacyclin, PGI₂)的合成和抑制血小板对 LDL 的摄取而维持血小板的正常功能。PGI₂ 和血栓素 A₂ (Thromboxane, TXA₂) 是一对作用相反的、调节血小板功能最强的内源性活性物质,由血管内皮细胞(EC)及血小板合成。PGI₂ 能抑制血小板聚集;而 TXA₂ 则促进血小板聚集。在正常情况下,血管内皮的光滑度和血流的畅通程度与 PGI₂ 和 TXA₂ 含量的动态平衡有关。当血管壁轻度受损时,EC 仍有合成 PGI₂ 的功能,此时仅出现单层血小板粘附而无明显聚集;但当血管壁严重受损时,内皮下胶原组织被暴露,此时 EC 合成 PGI₂ 的功能完全丧失,而 TXA₂ 的合成则相对增加,因而促进血小板聚集,使局部血栓形成。血小板功能亢进并释放 PDGF,刺激中膜 SMC 增生,并迁入内膜,结果引起血管壁增厚和 As 的形成。血小板的改变与血小板膜脂质成份的改变以及代谢异常有关。血小板表面有 LDL 受体,且不受胆固醇含量的下降调节,故在高胆固醇血症时 LDL 胆固醇可不断进入血小板,使血小板膜中胆固醇/磷脂的比值异常增大,这样就降低了血小板的流动性,结果使血小板功能亢进,PGI₂ 合成减少,而 TXA₂ 合成增加,PGI₂/TXA₂ 平衡被破坏,从而促进 As 的形成⁽¹⁰⁰⁾。Eversen

等发现,天然 LDL 并不影响 PG 的代谢,而 MDA-LDL 则可抑制 PGI₂ 的合成。相反,HDL 则可增加 PGI₂ 的生成。此外,HDL(主要是 HDLc)可与 LDL 竞争结合血小板 LDL 受体,阻止过多的 LDL 胆固醇的侵入,从而提高血小板膜的流动性。HDL 中的 apoA I 是 LCAT 的激活剂,具有调节细胞膜脂质的作用,也有助于保证血小板膜的流动性及正常功能^[101]。

2.4 HDL 对动脉壁内皮细胞的保护

HDL 能防止 LDL 中的脂质过氧化,从而对抗 LDL 对 EC 的损伤作用。动脉内皮长期受损是 As 病变形成的起始环节,保护 EC 免受损伤则是防止 As 发生发展的关键。高脂血症时,β-VLDL 可促进 EC 分泌趋化因子,后者使单核巨噬细胞粘附于 EC 的数量增多^[102]。单核巨噬细胞在 EC 的粘附可加重内皮的损伤,使更多的单核巨噬细胞聚集,进而进入内膜吞噬脂质并转变为泡沫细胞。单核巨噬细胞表面存在化学修饰 LDL 受体(清道夫受体),该受体只能结合 β-VLDL 及被修饰的 LDL 如 MDA-LDL 和乙酰 LDL,对天然 LDL 和 HDLc 无亲和力^[103]。而且,该受体不受细胞内胆固醇的下降调节,故化学修饰 LDL 可持续进入细胞。有人报道,EC 可改变天然 LDL 结构使之成为化学修饰 LDL。推测 EC 能产生自由基,而 LDL 中 30%~70% 的脂肪酸是不饱和脂肪酸,这些不饱和脂肪酸与自由基相互作用而发生脂质过氧化物(LPO),产生 MDA-LDL 并释放游离脂肪酸,后者又可发生脂质过氧化作用产生 MDA,后者与 LDL 中 apoB 的赖氨酸残基作用进一步生成 MDA-LDL。这种修饰 LDL 持续被 Mφ 吞噬后,CE 堆积在细胞内,形成 As 斑块中的泡沫细胞。体外实验表明,HDL 对人和牛血管 EC 的生长有支持作用^[101]。Tauber 等^[105]在研究 HDL 对培养的牛血管 EC 增殖的影响时发现,无 HDL 存在时,细胞生长慢且存活时间短;有 HDL 存在时,则细胞生长快且存活时间长。此时,HDL 浓度高达 2 mg/ml 以上时,对 EC 也无任何毒性;而 LDL 在较高浓度时,则成为细胞毒剂,使细胞浆发生空泡变性,浆膜皱缩,最后细胞坏死,Hessler 等在研究 LDL 及 HDL 对人脐静脉 EC 和主动脉 SMC 体外培养的影响时发现,LDL 有较强的细胞毒作用,可引起这两种细胞死亡;而 HDL 则对抗 LDL 的这种毒性作用,VHDL 也有这种作用。Pomerantz 等报道,HDL 对培养兔主动脉 SMC 中 PGI₂ 和 PGE₂ 合成有影响,HDL 可诱导 SMC 分泌 6-酮-PGF_{1α} 和 PGE₂,前者可促进

PGI₂ 的合成。PGI₂ 和 PGE₂ 都能保护 EC、抑制血小板聚集、维持血管内膜完整性等作用,LDL 含有较高浓度的 LPO,后者是 PGI₂ 合成酶的特异性抑制剂,因此,LDL 通过抑制 PGI₂ 合成酶使 PGI₂ 合成减少或不能合成,显示出培养液中 6-酮-PGF_{1α} 含量显著下降。HDL 一方通过刺激 EC 微粒体中 PGI₂ 合成酶,使 PGF_{1α} 增多;另一方面,HDL 中的 CE 可以为 EC 提供合成 PGI₂ 的底物,使合成增多。由于 HDL 和 apoC I 都可以拮抗 LDL 对 EC 的损伤作用,而血浆 apoC I 有 60% 分布在 HDL 中,提示 HDL 对 EC 的保护作用在一定程度上与它含有的 apoC I 有关,推测 apoC I 与 HDL 一样,也具有抗 As 作用^[106,107]。

综上所述,HDL 有抗动脉粥样硬化作用,HDL 的这一作用又与其所承载脂蛋白有关。其中,apoA I 既是 LCAT 的激活剂和 HDL 受体的配体,又是前β-HDL 的主要组成成分和细胞游离胆固醇的接受体,具有清除肝外细胞特别是动脉壁平滑肌细胞及巨噬细胞胆固醇的功能,在 HDL 抗动脉粥样硬化中起着决定性作用;apoA I 也是 HDL 的主要结构成分,可能具有激活 HEL 和抑制 apoA I 的作用;apoA II 可能也与 LCAT 激活及胆固醇逆向转运有关;apoC I 主要存在于 HDL 中,它通过激活 LPL 而促进富含甘油三酯的 CM 和 VLDL 的降解并促进新生 HDL 的合成,还可能有保护血管内皮细胞的作用;apoD 能将胆固醇酯从 HDL 表面转移至 HDL 内核或转移至 VLDL 和 LDL,具有促进胆固醇逆向转运的作用;而 apoE 则作为 LDL (apoBE)受体和肝特异性 apoE 受体的配体,在血浆胆固醇浓度异常高时,apoE 能有效地阻止肝外细胞对胆固醇的摄取,从而发挥其抗 As 作用。

3 参考文献

- 1 Rather AV et al *Circulation*, 1983, 68 (Suppl 11): 387
- 2 Eisenberg S. *J Lipid Res*, 1984, 25: 1017
- 3 Mahley RW. *Med Clin N Am*, 1982, 66: 375
- 4 Brown TJ et al. *Am Heart J*, 1984, 108: 1292
- 5 Ponsin G. *Diabete Metab*, 1991, 17: 319
- 6 Fowler S et al. *Lab Invest*, 1979, 41: 372
- 7 Gerrity RG et al. *Am J Pathol*, 1979, 95: 775
- 8 Aqel NH et al. *Atherosclerosis*, 1984, 53: 265
- 9 Crigui MH et al. *Am J Cardiol*, 1986, 57: 18
- 10 Lenfant CA. *Circulation*, 1986, 73: 855
- 11 Stamler J et al. *JAMA*, 1986, 256: 2823
- 12 Barr DP et al. *Am J Med*, 1951, 11: 480
- 13 Miller GJ et al. *Lancet*, 1975, 1: 16

- 14 Gordon T et al. *Am J Med*, 1977, 62: 707
- 15 Miller NE et al. *Am Heart J*, 1987, 113: 589
- 16 Castelli WP et al. *JAMA*, 1986, 256: 2835
- 17 Gordon T et al. *Arch Intern Med*, 1981, 14: 1128
- 18 Miller NE et al. *Lancet*, 1977, 1: 65
- 19 Garg RK et al. *J Assoc Physicians India*, 1991, 39: 269
- 20 Castelli WP et al. *Am J Cardiol*, 1989, 63: 12H
- 21 Kannel WB et al. *JAAC*, 1990, 15: 206
- 22 Rifkind BM et al. *Am J Cardiol*, 1990, 66: 3A
- 23 Tan MH et al. *Atherosclerosis*, 1980, 37: 187
- 24 Manninen V et al. *JAMA*, 1988, 260: 641
- 25 Cheung MC et al. *Atherosclerosis*, 1980, 35: 215
- 26 Zulversmit DB et al. *Atherosclerosis*, 1977, 26: 97
- 27 Shore V et al. *Comp Biochem Physiol*, 1971, 40B: 489
- 29 Badimon JJ et al. *Lab Invest*, 1989, 60: 455
- 30 Badimon JJ et al. *J Clin Invest*, 1990, 85: 1234
- 31 Garg RK et al. *J Assoc Physician India*, 1991, 39: 269
- 32 Werb Z et al. *J of Exp Med*, 1972, 135: 21
- 33 Schmitz G et al. *Atherosclerosis*, 1988, 8: 46
- 34 Robenek H et al. *Atherosclerosis*, 1988, 8: 57
- 35 Francone OL et al. *Eur Heart J*, 1990, 11 (Suppl E): 218
- 36 Castro GR et al. *Biochemistry*, 1988, 27: 25
- 37 Gebhardt DOE et al. *Clin Chim Acta*, 1979, 94: 93
- 38 Sloop CH et al. *J Lipid Res*, 1987, 28: 225
- 39 Reichl D et al. *J Lipid Res*, 1985, 26: 1399
- 40 Dory L et al. *J Lipid Res*, 1985, 26: 519
- 41 Sloop CH et al. *J Lipid Res*, 1983, 24: 1429
- 42 Stein O et al. *Biochem Biophys Acta*, 1973, 326: 232
- 43 Oram JF et al. *Atherosclerosis*, 1983, 3: 420
- 44 Oram JF et al. *J Biol Chem*, 1981, 256: 8348
- 45 Oram JF et al. *J Biol Chem*, 1987, 262: 2405
- 46 Oram JF et al. *J Clin Invest*, 1983, 72: 1611
- 47 Orekhov AN et al. *Lancet*, 1984, 17: 1149
- 48 Stein O et al. *Biochim Biophys Acta*, 1976, 431: 347
- 49 Stein Y et al. *Biochim Biophys Acta*, 1975, 380: 106
- 50 Barbaras R et al. *Adv Exp Med Biol*, 1988, 243: 271
- 51 Broutin H et al. *Ann Biol Clin*, 1988, 46: 16
- 52 Barkia A et al. *Horm Metab Res Suppl*, 1988, 19: 10
- 53 Havekes L et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 122: 785
- 54 Schmitz G et al. *J Lipid Res*, 1982, 23: 903
- 55 Bittolo G et al. *Atherosclerosis*, 1984, 53: 69
- 56 Fielding CJ et al. *Med Clin Nor Amer*, 1982, 66: 363
- 57 Gordon V et al. *J Biol Chem*, 1983, 258: 6202
- 58 Roheim PS et al. *Am J Cardiol*, 1986, 57: 3c
- 59 Phillips MC et al. *Atherosclerosis*, 1980, 36: 409
- 60 Bierman EL et al. *Am Heart J*, 1987, 113: 549
- 61 Schmitz G et al. *EMBO J*, 1985, 4: 613
- 62 Schmitz G et al. *EMBO J*, 1985, 4: 2773
- 63 Schmitz G et al. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1004: 292
- 64 Tabas I et al. *J Biol Chem*, 1984, 259: 3897
- 65 Gwynne JT et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 7: 4329
- 66 Fernandez ML et al. *Biochem Cell Biophys Acta*, 1990, 1942: 142
- 67 Brinton EA et al. *J Biol Chem*, 1986, 261: 495
- 68 Chajek TL et al. *Biochemistry*, 1980, 19: 3673
- 69 Kostner GM et al. *Adv Exp Med Biol*, 1987, 210: 79
- 70 Hopkims GJ et al. *Biochim Biophys Acta*, 1984, 794: 31
- 71 Tall A et al. *J Biol Chem*, 1983, 258: 2174
- 72 Davis Ra et al. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 689: 410
- 73 Marcel YL et al. *J Clin Invest*, 1990, 85: 10
- 74 Soutar AK et al. *J Lipid Res*, 1982, 23: 380
- 75 Sirtori CR et al. *Am J Cardiol*, 1988, 62: 73B
- 76 Gwynne JT et al. *Am J Cardiol*, 1988, 62: 488
- 77 Babiak J et al. *Atherosclerosis*, 1984, 52: 27
- 78 Mahley RW et al. *J Clin Invest*, 1981, 68: 1197
- 79 Goldberg DI et al. *Metabolism*, 1977, 87: 331
- 80 Goldstein JT et al. *Metabolism*, 1977, 126: 1257
- 81 Mendel CM et al. *Biochim Biophys Acta*, 1988, 961: 188
- 82 Assmann G et al. *J Cardiol Pharmacol*, 1990, 16(Suppl 9): 515
- 83 Jansen M et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1980, 92: 53
- 84 Dory L. *J Lipid Res*, 1989, 30: 809
- 85 Fless GM et al. *Atherosclerosis*, 1982, 41: 171
- 87 Ross R et al. *N Engl J Med*, 1976, 295: 369
- 88 Nilsson J et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82: 4418
- 89 Vijayagopal P et al. *Lab Invest*, 1980, 42: 190
- 90 Mourao PAs et al. *Atherosclerosis*, 1984, 50: 133
- 91 Wayner WD et al. *Atherosclerosis*, 1989, 75: 49
- 92 Taylor RG et al. *Am J Pathol*, 1986, 125: 152
- 93 Rogers KA et al. *Am J Pathol*, 1986, 125: 284
- 94 Knight BL et al. *Atherosclerosis*, 1987, 64: 131
- 95 Yokode M et al. *J Clin Invest*, 1988, 8: 720
- 96 Steinberg D et al. *Am J Cardiol*, 1988, 62: 68
- 97 Tammi M et al. *Atherosclerosis*, 1979, 32: 23
- 98 Leonard W et al. *Can J Biochem Cell Biol*, 1984, 62: 968

- 99 Ribeiro LGT et al. *Am J Cardiol*, 1981, 47: 835
100 Hajjar DP et al. *Am J Pathol*, 1981, 102: 28
101 Shastri KM et al. *J Lipid Res*, 1980, 21: 467
102 Pomerantz KB et al. *Circ Res*, 1984, 54: 554
103 Loyd NF et al. *J Biol Chem*, 1982, 257: 6653
104 Wallis WJ et al. *J Immunol*, 1985, 35: 2323
105 Tauber JP et al. *J Clin Invest*, 1980, 66: 696
106 Hessler JR et al. *Atherosclerosis*, 1979, 32: 213
107 Henrikson T et al. *Scand J Clin Lab Invest*, 1979, 29:

后记: 本文完成后, 作者见美国 Seattle 华盛顿大学 J. F. Oram 等报告 (Abstracts of International Conference on Lipoprotein, Thrombosis and Atherosclerosis, pp43, October 16~19, 1992, shizudka, Japan), 在成纤维细胞, 脂肪细胞及动脉平滑肌细胞中, 当 HDL₃ 与细胞膜表面的 HDL 受体结合时, 可引起甘油二酯释出而激活蛋白激酶 C, 后者促进细胞浆内游离胆固醇转位至细胞膜表面, 然后流出细胞。