

血浆胆固醇酯转运蛋白

姜志胜

(衡阳医学院心血管病研究所, 衡阳 421001)

六十年代中期, Nichols 和 Smith^[1]首先报道在血浆孵育过程中, 存在胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)和甘油三酯(triglyceride, TG)的双向转运, 这引起了人们对于血浆中非极性脂质转运机制及其生理、病理作用的极大兴趣。近 15 年来的研究资料表明, 一种特殊的蛋白质—胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)可导致包括人在内的许多种属血浆中中性脂质的转运^[2]。由于 CETP 能特异性地

加速抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)脂蛋白与致 As 脂蛋白之间脂质成分的交换, 因而它可能在脂蛋白致 As 方面为一关键性因素, 也为 As 的预防提供了一个可能的目标。本文就 CETP 的性质、功能、与脂蛋白代谢及与 As 的联系等作一综述。

1 胆固醇酯转运蛋白的性质及作用

1.1 胆固醇酯转运蛋白的性质

几种不同种属 CETP 的性质见表 1。

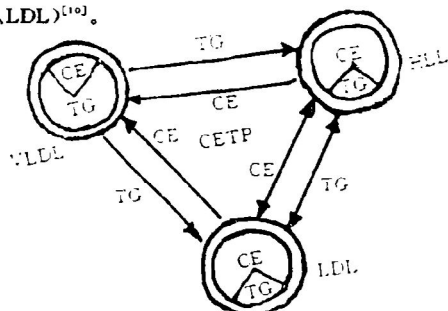
表 1 人、猴、兔胆固醇酯转运蛋白性质比较

| 性 质 | 人 | 猴 | 兔 |
|----------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|
| CETP mRNA(kilobases) | 1.9 | 1.8 | 2.2 |
| CETP 前体氨基酸数目 | 493 | 493 | 497 |
| CETP 氨基酸数目 | 476 | 476 | 496 |
| 与人 CETP 氨基酸序列一致性(%) | 100 | 95 | 81 |
| 分子量(kDa) | 58~74 | 未测 | 68~74 或 100~115 |
| 等电点 | 4.6~5.4 | 未测 | 5.20~5.95 或 8.00~9.00 |
| 合成部位 | 脾、肝、小肠、肾上腺、 外周脂肪组织、单核细 胞源性巨噬细胞等 | 主要部位, 肝脏非实质 细胞、胸主动脉。其它 部位: 肠系膜脂肪、肾 上腺、脾、腹主动脉 | 肝脏 |

1.2 胆固醇酯转运蛋白的功能

在血浆各脂蛋白间脂质成分的转换过程中, 脂质转运蛋白(lipid transfer protein, LTP)起着十分重要的作用。通常认为, LTP 包括三种成分^[3]: CETP、甘油三酯转运蛋白(TTP)和磷脂转运蛋白(PTP)。其中, 最受重视、研究较多、较充分的为 CETP。研究表明^[4,5], 在人及兔血浆中, CETP 介导了所有 CE 及 TG 的转运及 1/3 磷脂的转运(其余约 70% 的磷脂由 PTP 介导转运)。通过将血浆孵育发现 CETP 能促进 CE 从 HDL 和 LDL 向 VLDL 的净转运以及 TG 从 VLDL 向 HDL、LDL 的净转运^[4], 而在 HDL 和 LDL 间不存在中性脂质的净转运^[7]。因此, 体内酯化胆固醇和 TG 只在 HDL 与 LDL 间, 而不是在 VLDL 和 LDL 或 VLDL 与 HDL 间达到平衡(附图)^[8]。由此看出, CETP 既可促进 CE 和 TG 的交换也能促进它们的净转运, 并在某些脂

蛋白间以净转运为主^[9]。在体内, 无论从定性或定量角度考虑, 由 CETP 促进的脂质转运反应均是胆固醇运输的一条重要途径, 以免为例, 在 HDL 上合成的 CE 的 70% 即是通过这一途径转运至密度较低的脂蛋白(即 VLDL、LDL)^[10]。



附图 胆固醇酯转运蛋白介导的血浆脂蛋白间胆固醇酯、甘油三酯的交换示意图

由于 CETP 能介导 CE、TG 及 PL 在各脂蛋白间的交换、转运,因而,它必然对各脂蛋白颗粒大小的重分布产生明显的影响。体外研究表明^[11-14],HDL、LDL 与 CETP 共同孵育,不论是否有富含 TG 脂蛋白及 TG 水解酶的存在,均可引起 HDL 和 LDL 颗粒大小的显著改变。其中,HDL 颗粒由孵育前的较为均匀转变为孵育后大小明显不一,而 LDL 则由颗粒不均匀转变颗粒增大且比较均匀。这也与体内观察到的 CETP 活性与 HDL、LDL 颗粒大小呈显著相关的现象一致^[5]。

1.3 胆固醇酯转运蛋白作用机制及活性的影响因素

目前,关于 CETP 转运脂质的机制主要有两种假说或模型。①碰撞复合物模型。CETP 与供体、受体脂蛋白在相互碰撞中结合形成复合物,进而促进了脂质的交换^[15]。例如,有人发现脂蛋白成分的改变可引起

CETP 与脂蛋白结合的增强,从而导致了 CETP 介导的脂质转运的加强^[17]。②乒乓机制^[8]。该假说认为,CETP 可能作为供体与受体脂蛋白间的脂质载体,以穿梭方式来完成脂蛋白间脂质成分的转换。无论 CETP 以何种机制转运脂质,均离不开其 COOH 末端的中性脂质结合位点与脂蛋白的直接作用^[19]。

近年发现,饮酒可使血浆 CETA 下降 30%,HDL 胆固醇升高 48%^[20]。但也有人认为,饮酒对 CETA 并无影响,其 HDL 胆固醇的升高主要是因为 LPL 活性及浓度的显著增加^[21]。此外,使用 PD140195(4-phenyl-5-tridecyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol)可选择性地抑制 CETP 的 CE 转运活性,而对其 TG 转运活性无影响^[22]。有关 CETP 活性的影响因素见表 2。

表 2 影响胆固醇酯转运蛋白活性的因素

| 抑制因素 | 促进因素 |
|--------------------------------------|--|
| CETP 多克隆及单克隆抗体(TP ₂) | 富含 TG 脂蛋白 ↑ |
| 高 HDL/LDL, VLDL 及 LDL ↑ | VLDL/VLDL-PL ↓; LDL/LDL-PL ↓ |
| HDL-TG ↑; 高水平 NEFA; | VLDL-CE/VLDL-TG ↓; NEFA 轻度升高 |
| 高浓度 apoA-IV; apo(a) ↑ | PGE ₁ , LPL, HL, LCAT, PTP ↑ |
| 脂质转运抑制蛋白(LTIP) | apoA ₁ , A ₂ , C ₃ , E ↑; 低密度 apoA ₄ |
| * p-chloromercuriphenylsulfonic acid | 抗氧化剂 |
| * p-hydromercuribenzoate | ethylmercurithiosalicylate(促进 CE 转运) |
| * ethylmercurithiosalicylate | |
| iodoacetate | |
| sodium dodecyl sulfate(抑制 CE 转运) | |

NEFA: 非酯化脂肪酸; HL: 肝脂酶

* 仅抑制 TG 转运

1.4 体内 CETP 含量或活性的种属差异见表 3。

2 胆固醇酯转运蛋白与脂蛋白代谢

在血浆脂蛋白的代谢过程中,有三个因素调节着核心及表面脂质成分。①LCAT:其作用是将 HDL 从其它脂蛋白、血液及外周组织中获得游离胆固醇酯化为 CE。②CETP:促进脂蛋白间核心脂质成分 CE 及 TG 的交换或净转运,并能引起磷脂的重新分布。③LPL:其作用是从 VLDL 及 CM 核心中转运 TG,并通过对表面磷脂及核心 TG 的脂解反应来重塑 HDL₂。在上述一系列调节过程中,HDL 处于中心地位,因为它是游离胆固醇最初的接受体,并是它酯化的重要场所,是将 CE 转移给其它脂蛋白的供体及来自 VLDL 的

TG 的接受体,而且还是肝脂酶的底物,它怎样表达这些功能就成为它与冠心病发生发展呈负相关的基础^[23]。

胆固醇酯转运蛋白能将 LCAT 来源的 CE 从其在 HDL 亚组分上的合成部位重新分布到富含 TG 的脂蛋白上,亦即 HDL-CE 主要向那些具有最低 CE/TG 比率的脂蛋白颗粒净转运(如颗粒较大或新生的 VLDL 及 CM),而颗粒较小的 VLDL 及 LDL 主要与 HDL 交换 CE。

一般而言,HDL 来源的胆固醇进入肝脏有三种可能的途径:其一,富含载脂蛋白 E 的 HDL 颗粒可直接作用于肝细胞上的载脂蛋白 E 受体,这可能是体内缺

少 CETP 的动物(如啮齿类)逆向胆固醇运输的一个主要途径;其二,肝细胞可选择性地摄取 HDL-CE 而不伴随整个 HDL 颗粒的被吞噬^[23],这种选择性摄取与血浆 CETP 水平及 TG 水平呈负相关^[24];其三,通过 CETP 的作用,将 CE 从含载脂蛋白 A-I 脂蛋白转运至含载脂蛋白 B 的脂蛋白(如 LDL、VLDL、CM 及其残体),再经过相应的受体或非受体途径被肝细胞摄取,这是人体内胆固醇逆向转运的主要方式,通过这种方式清除的 CE 约占 HDL-CE 的 70%,而通过第一及第二条途径清除的 CE 分别占 10% 及 20% 左右^[10]。

表 3 16 种动物胆固醇酯转运活性比较表($\bar{x} \pm s$)

| 种 属 | 转运活性(%H ³ -CE in HDL/3 h) |
|-------------|--------------------------------------|
| 低活性 | |
| 大鼠 | 1.0 ± 0.2 |
| 羊 | 1.1 ± 0.4 |
| 牛 | 1.7 ± 0.1 |
| 猪 | 1.4 ± 0.8 |
| 狗 | 2.0 ± 0.4 |
| 中等活性 | |
| 豚鼠 | 3.7 ± 0.5 |
| 鸡 | 4.6 ± 0.7 |
| 火鸡 | 7.2 |
| 蜥蜴 | 7.1 ± 0.9 |
| 蟾蜍 | 7.1 |
| 蛇 | 6.1 ± 4.2 |
| 人 | 7.5 ± 0.8 |
| wallaby | 8.0 ± 0.3 |
| 高活性 | |
| passum | 18.1 ± 5.2 |
| 兔 | 21.0 ± 1.1 |
| Trout | 23.0 |

为进一步明确血浆 CETP 活性对脂蛋白代谢的作用,有人将 CETP 及放射性标记的 HDL 颗粒注射给大鼠^[27](体内缺乏 CETP 活性),结果发现放射性标记的 CE 被分布到所有的脂蛋白颗粒上,由 CETP 介导的这一变化包括了 HDL 颗粒的缩小及其 CE 含量的降低、TG 含量的升高,同时,伴随着 VLDL 及 LDL 胆固醇酯浓度的增加。在注射 CETP 的大鼠,其 CE 的血浆保留时间(plasma residence time)显著减少,这也反映了

它通过载脂蛋白 B-脂蛋白及 HDL 两条途径的清除^[27]。在纯合子 CETP 缺失个体^[28],血浆 HDL 的两种亚组分脂蛋白 A₁ 及脂蛋白 A₂ 显著增加,颗粒明显增大,载脂蛋白 A₁/载脂蛋白 A₂ 比率大大高于正常人,且这两种亚组与 HepG₂ 细胞亲和力增高,但结合容量降低,内移至细胞的量也减少。由此说明,血浆 CETP 浓度的变化必然会改变脂蛋白的成分及结构^[29],并进而对血浆脂质成分及其代谢方式产生影响。

3 胆固醇酯转运蛋白与动脉粥样硬化

到目前为止,已对与脂蛋白代谢紊乱有关的一些病理情况下血浆胆固醇酯转运活性(cholesteryl ester transfer activity, CETA)进行了研究(表 4)。但由于各实验室测定 CETA 方法有所不同,因而取得的结果差异较大,如糖尿病、β-脂蛋白代谢障碍(dysbetalipoproteinemia)、高 TG 血症、高胆固醇血症、低 α-脂蛋白血症(hypoalphalipoproteinemia)等,血浆 CETA 可增加或降低。

表 4 疾病状态下血浆胆固醇酯转运活性

| 疾 病 | CE 从 HDL 向 VLDL 和 LDL 的净转运 | CETP 浓度 |
|-----------|----------------------------|---------|
| I 型糖尿病 | ↑ | |
| II 型糖尿病 | ↓ 或 ↑ | (-) |
| 高 β 脂蛋白血症 | ↓ | |
| 低 β 脂蛋白血症 | ↓ 或 ↑ | |
| 高甘油三酯血症 | ↓ (-) 或 ↑ | (-) |
| 高胆固醇血症 | ↑ | ↑ |
| 肾脏疾病 | ↓ | ↑ |
| 血管疾病 | ↑ | |

如前所述,CETP 可将 HDL 上新合成的 CE 转运到能沉积 CE 于组织中的一些脂蛋白颗粒上,从而有益于 As 的发生发展。研究表明,诸如大鼠等体内缺乏 CETP 的动物较能抵抗饥饿性 As,而体内 CETP 较高的兔、猴等动物及人则较易发生饥饿性 As^[30]。如给兔喂饲胆固醇^[31],发现血浆载脂蛋白 B 及富含 CE 的脂蛋白可引起大量 CE 聚集于培养的巨噬细胞中,提示了 CE 转运过程中的致 As 可能性。

有关血浆 CETP 变化与血浆脂蛋白含量异常间的因果关系现在尚无明确定论,许多研究证实^[32-35],血浆 CETP 与 HDL 胆固醇浓度呈负相关,而与 LDL 胆固醇浓度呈正相关,在以饮食方式纠正血浆脂蛋白异常后,可引起 CETP 水平趋于正常^[31],说明血浆 CETP

含量或活性改变至少部分继发于脂蛋白的异常。

近来,通过对 CETP 转基因小鼠的研究发现其血浆 CETP 活性增加 2~6 倍,并引起了 HDL 颗粒的减小及其胆固醇含量的降低^[35],并且在高脂饮食时,其血浆 LDL+VLDL/HDL 胆固醇比率的增加与 As 病变的严重程度及进展情况显著相关^[36,37],表明 CETP 介导的血浆胆固醇分布的改变是一种潜在的致 As 因素,而且在遗传性 CETP 缺乏的个体亦未见 As 发生的证据^[38]。日本人群杂合子型 CETP 基因突变的频率高达 9%(突变位点主要集中于内含子 14 及外显子 15、10)^[39],由此导致的 CETP 的缺乏足以说明了日本人血浆 HDL-胆固醇的高水平状态。

总的来看,尽管对体内 CE 转运紊乱是否致 As 存在不同观点^[40],但多数学者认为,这种紊乱可能导致 As 这一后果。具体讲,如果 CE 转运被抑制,就会引起胆固醇从组织向 HDL 的移动发生障碍,容易造成胆固醇在外周组织(包括动脉壁)中积聚;另一方面,如果 CE 转运增加,则其接受体一含载脂蛋白 B 的脂蛋白就会聚积丰富的 CE,这些脂蛋白颗粒的性质及代谢情况就可能发生改变,它们若不能被及时有效地清除,则一旦被巨噬细胞等吞噬后,就有使巨噬细胞发展为泡沫细胞的趋势,从而促进 As 的发生发展。因而,深入开展 CETP 方面的研究,可望为 As 发病机理及其防治的研究开辟新的途径。

参考文献

- Nichols AV, Smith L. *J Lipid Res*, 1965, **6**: 206~210.
- Yall AR. *J Lipid Res*, 1993, **34**(8): 1255~74.
- 姜志胜.《国外医学》生理、病理科学与临床分册, 1994, **14**(3): 163~165.
- Hesler CB, et al. *J Biol Chem*, 1988, **263**: 5021~23.
- Tall AR, et al. *J Biol Chem*, 1983, **250**: 2174~80.
- Yen FT, et al. *J Clin Invest*, 1989, **83**: 2018~24.
- Snideman A, et al. *Atherosclerosis*, 1978, **31**: 327~333.
- Barter PJ, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1980, **619**: 436~439.
- Morton RE and Zilversmit DB. *J Biol Chem*, 1983, **258**: 11751~57.
- Goldberg DI, et al. *J Clin Invest*, 1991, **87**: 331~346.
- Gambert P, et al. *J Lipid Res*, 1990, **31**: 1199~210.
- Lagrost L, et al. *J Lipid Res*, 1990, **31**: 1569~75.
- Barter PJ, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1990, **1045**: 81~89.
- Pulcini T, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1995, **1254**(1): 13~12.
- Lagrost L, et al. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**(6): 815~825.
- Ihm J, et al. *J Lipid Res*, 1982, **23**: 1328~41.
- Sammatt D, et al. *J Biol Chem*, 1985, **260**: 6687~97.
- Barter PJ, Jones ME. *J Lipid Res*, 1980, **21**: 238~249.
- Wang S, et al. *J Biol Chem*, 1995, **270**(2): 612~618.
- Hannuksela ML, et al. *Atherosclerosis*, 1994, **110**(1): 35~44.
- Nishiwaki M, et al. *Atherosclerosis*, 1994, **111**(1): 99~100.
- Bisgaier CL, et al. *Lipids*, 1994, **29**(12): 811~818.
- Eisenberg SJ. *J Lipid Res*, 1984, **25**: 1017~58.
- Mahley RW. *Science*, 1988, **240**: 622~630.
- Rinninger F, Pittman RC. *J Biol Chem*, 1989, **264**: 6111~18.
- Ha YC, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1985, **833**: 203~210.
- Groener JEM, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1989, **1002**: 93~100.
- Duverger N, et al. *Eur J Biochem*, 1995, **227**(1-2): 123~129.
- Rye KA, et al. *J Biol Chem*, 1995, **270**(1): 189~196.
- Nakaya N. *Nippo-Rinsho*, 1994, **52**(12): 3164~69.
- Tall AR. *J Lipid Res*, 1986, **27**: 361~367.
- Groener JEM, et al. *Atherosclerosis*, 1984, **50**: 261~271.
- Inazu A, et al. *N Engl J Med*, 1990, **323**: 1234~38.
- McPherson R, et al. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 797~804.
- Marotti KR, et al. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**: 734~744.
- Marotti KR, et al. *Nature*, 1993, **364**: 73~75.
- Tall AR. *J Intern Med*, 1995, **237**(1): 5~12.
- Yamashita S, et al. *Metabolism*, 1991, **40**: 756~763.
- Inazu A, et al. *Nippo-Rinsho*, 1994, **52**(12): 3216~20.
- Barper PJ, et al. *Am Heart J*, 1987, **113**: 538~542.