

高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的研究现状

张兴义 赵洁 杨宝田

(长春生物制品研究所 长春市中心血站)

1 高密度脂蛋白预防和治疗动脉硬化性疾病

Gofman 提出 HDL 与动脉粥样硬化呈负相关的论断已近半个世纪。这期间不但大量临床资料证明了这个观点的正确性,而且已有几个实验室进行了实验动物和人体临床验证,取得了预期的结果。

Badimon 等用兔血清 HDL-VHDL 给饲高胆固醇的家兔注射,以 0.9% NaCl 作为对照,试验组硬化斑块面积为 $14.9 \pm 2.1\%$,对照组为 $37.9 \pm 6\%$,Yamata 给渡边高血压兔注射载脂蛋白 E 表现出明显的治疗效果。大约在同时或早些时候我国几个试验室也作了相似的实验。高云峰等用兔血清 HDL 治疗实验性家兔动脉粥样硬化 3 个月后,对照组家兔动脉脂肪斑块占动脉面积 55.11%,治疗组为 28.29%。我们用人血清 HDL 预防和治疗实验性家兔动脉粥样硬化,预防组斑块面积为 1.6%,对照组为 16%,已形成斑块之家兔,不予处理,36 天后斑块面积为 68.8%,治疗组为 0%。用 HDL 治疗冠心病患者,总有效率为 100%,心电改善者 90.4%,心功能和超声心动图均有所改善,心绞痛改善或消失,血脂下降。冉碧芳等用载脂蛋白 A₁ 加脂质作成类似 HDL 的脂质体也降低了实验性家兔的动脉粥样硬化程度。这些实验结果提示 HDL 可能为有用的预防和治疗动脉粥样硬化疾病的生物制剂。

2 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的机制

HDL 和 LDL 在生物体内形成一对既矛盾又统一的一组化合物,起着相反相成的作用。

动脉粥样硬化病因尽管有各种学说,但均与脂蛋白代谢有关。在脂蛋白的生理功能中以 LDL 沉积胆固醇促进动脉粥样硬化,LDL 清除胆固醇恢复动脉弹性为核心。

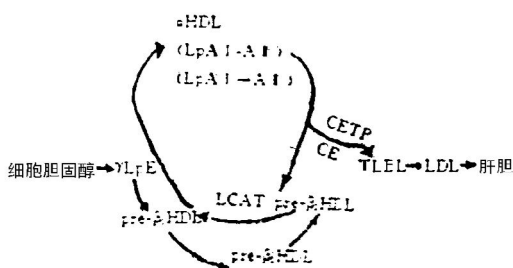
HDL 抗动脉粥样硬化作用,一为防止胆固醇沉积,一为清除已沉积的胆固醇。

LDL 大量负荷可使巨噬细胞变成泡沫细胞,在血管内堆积形成动脉硬化斑块,正常 LDL 这种作用甚微,经过细胞内氧化成为 OXLDL 才增强了形成泡沫细胞促进动脉硬化的作用。而 HDL 则能阻止 LDL 的氧

化,因而也就降低了 LDL 致动脉硬化的程度。

已形成脂肪斑块的血管壁细胞,在 HDL 的启动下可使细胞内的胆固醇外流,通过 HDL 链传给 LDL,最后运至肝脏代谢,即所谓胆固醇逆转过程。

Glomset 提出胆固醇逆转理论,经过 20 多年,人类对其细节已有了一定程度的了解。根据现有资料可以归纳为:



HDL 有 α -HDL, pre β -HDL, rLPE-HDL 亚类。

rLPE-HDL 为电泳迁移率在 r 位置的只含载脂蛋白 E 的 HDL,它启动细胞胆固醇外流,将胆固醇传给电泳迁移率为 pre β 的一组只含载脂蛋白 A₁ 的 HDL,传至 pre β HDL 时在 LCAT 作用下,胆固醇酯化成胆固醇酯,酯化在 α HDL 处完成,胆固醇酯再经 VLDL,LDL 传给肝脏代谢,完成胆固醇逆转的全过程。pre β -HDL 占总 HDL 的 5%左右,他和 α HDL 构成一个循环,使胆固醇传递继续下去。

逆转运中载脂蛋白 A₁ 处于中心地位,用单克隆抗体研究,逆转运活性中心位于载脂蛋白 A₁ 的 96~105 位氨基酸残基段,活性中心不大于 10 个氨基酸。

3 高密度脂蛋白的开发应用

HDL 有抗 LDL 氧化和启动细胞胆固醇外流作用,所以有预防和治疗动脉粥样硬化功能。他不同于常用的扩张血管药物,有其独特的优点:①他不是扩张血管而是清除血管壁上的硬化斑块使血管恢复正常,达到治本的目的;②为体内的正常成分,不大可能出现严重的毒副作用。

HDL 还有许多对人体有利的生理功能,所以是一种很有前途的生物制剂。

HDL 为由载脂蛋白和脂质聚合而成的大分子,它又是一种结合蛋白,结合许多有生理功能的蛋白质,如

LCAT, CETP 等,他们都参与胆固醇的逆转运过程。这就引出一个新的问题,制品的纯度问题和采用的分离方法问题,即要达到足够的纯度,还要尽可能的保留有用的成分,才能得到有效而安全的制剂。