

抗氧化剂与动脉粥样硬化

于瑞敏 综述 黄作能 审校

(北京军区军事医学研究所, 石家庄 050081)

摘要 血浆低密度脂蛋白的氧化修饰与动脉粥样硬化发生有密切关系,自丙丁酚抑制遗传性高脂血症家兔动脉粥样硬化发生和发展的事实被发现后,抗氧化剂在预防动脉粥样硬化中的作用得到了深入的研究,越来越多的资料表明抗氧化剂能阻止动脉粥样硬化的发生和发展,抗氧化剂从动物实验过渡到临床应用尚需进一步研究。

关键词 抗氧化剂; 动脉粥样硬化

有资料表明,血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生率呈正相关^[1]。近年来,随着对 LDL 可以受到脂质过氧化修饰这一性质的了解和氧化 LDL (oxidized LDL, OLDL)的研究,越来越多的资料表明:As 形成的某些环节与脂质过氧化有关,抗氧化剂在一定程度上能阻止 As 的发生发展^[2]。本文在简单回顾脂质过氧化与 As 关系的基础上,重点阐述抗氧化剂的作用及应用现状。

1 氧化低密度脂蛋白

动脉粥样硬化的早期病变为脂肪斑,其主要成分是泡沫细胞,泡沫细胞来源于血液中的单核-巨噬细胞(macrophage, MP)和血管壁的平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)。因 SMC 很少摄取 LDL,故主要来源于 MP^[3],MP 表面有 LDL 受体^[4],但它摄取 LDL 的速度远不能形成泡沫细胞^[5]。Goldstein 等^[6]发现:LDL 用乙酰酐处理后,被 MP 摄取的速度大大加快,他们将

这种与乙酰化 LDL 结合的受体命名为乙酰 LDL 受体,又称清道夫受体(scavenger receptor, SR)。将内皮细胞(endothelial cell, EC)、SMC 与 LDL 一起培养后,由 EC 和 SMC 修饰的 LDL 同样能为 MP 清道夫受体所识别^[7,8]。有研究结果表明,乙酰 LDL 及 EC、SMC 修饰的 LDL 均改变了载脂蛋白 B₁₀₀的赖氨酸残基,改变了载脂蛋白 B₁₀₀构象,从而为 SR 所识别^[9],目前认为这种改变起始于脂质过氧化的产物一丙二醛等醛类与赖氨酸残基的交链。对 OLDL 化学分析表明:脂过氧化物增加,载脂蛋白 B₁₀₀断裂,负电荷增加,密度降低,所有这些均与 LDL 中不饱和脂肪酸被氧化后的特性一致。因此,目前又认为 EC、SMC 修饰 LDL 时需过渡金属 Cu 和 Fe 的存在^[10]。Steinrecher^[11]进一步提出细胞对 LDL 的修饰需 O₂ 的存在,且被超氧化物歧化酶所抑制,这些进一步说明 EC、SMC 对 LDL 的修饰为氧化修饰。还有报道,单核细胞和巨噬细胞也均能使 LDL 发生氧化变性^[12,13]。

2 氧化低密度脂蛋白与动脉粥样硬化的形成

氧化低密度脂蛋白除结构发生改变外,生物学功能亦发生改变^[14]。它可被 MP 和 EC 清道夫受体所识别,致使 MP 和 EC 摄取的 LDL 增加,且不受调节,使胆固醇蓄积在单核-巨噬细胞内,成为泡沫细胞。OLDL 对 EC 和单核细胞具有细胞毒性和化学趋向性,它可以通过如下途径作用于 As^[12]:吸引单核细胞进入内皮下间隙;使单核细胞迅速转变为 MP,摄取脂质形成泡沫细胞;抑制细胞移动,使之固定在损伤点;

使内皮细胞通透性增强,使 LDL 易于进入内皮下。尚有人认为:OLDL 可引起 SMC 增殖与泡沫化,使血小板在动脉壁聚集。综上所述,OLDL 在 As 的发生发展中起一定作用。

3 动脉粥样硬化斑块存在氧化低密度脂蛋白

许多事实说明 As 斑块中存在 OLDL^[15],从人 As 斑块中分离出的 LDL 样物质具有 OLDL 的特性,包括被 SR 识别,载脂蛋白 B₁₀₀断裂,负电荷增加等。Palinski 等^[16]提出以下事实:抗 OLDL 抗体可与 Watanabe 遗传性高脂血症(Watanabe heritable hyperlipidemic, WHHL)家兔 As 斑块中的成分结合,而不能与正常动脉壁结合,从这种兔 As 斑块中提取的 LDL 能被抗 OLDL 的抗血清辨认;高脂血症病人和家兔血中均存在 OLDL 的自身抗体。这些都支持 As 斑块中存在 OLDL 的观点。

4 抗氧化剂阻止低密度脂蛋白氧化、缓解动脉粥样硬化发展

体外研究表明,丙丁酚是一种有效的抗氧化剂,在 LDL 与 EC 温育时加入丙丁酚,阻止了 LDL 的电泳移动度及脂过氧化物含量的增加,以及降低了 MP 对 OLDL 分解的敏感性^[17]。已知 Cu²⁺催化修饰的 LDL 与 EC 修饰的 LDL 一样有类似的变化,加入丙丁酚也能阻止 Cu²⁺对 LDL 的氧化修饰。Rita^[18]用 WHHL 家兔做实验时,给丙丁酚后家兔的 LDL 对 Cu²⁺诱导的化学修饰不敏感,很少被 MP 吞噬,而未给药组 LDL 中脂过氧化物含量增加 7.4 倍,MP 中胆固醇含量增加 4.3 倍,他们进一步用配对实验揭示^[19],给丙丁酚组家兔主动脉受损区占整个动脉壁面积的百分数为 7.0±6.3,未给药组为 54.2±18.8,而两组动物血浆胆固醇水平无明显差异。Caraw 等^[20]也证明,丙丁酚和另一种非抗氧化剂(Lavastein)同时处理 WHHL 家兔,在两组动物 LDL 胆固醇浓度相当时,丙丁酚处理组动脉损伤显著轻于 Lavastein 处理组,标记的正常 LDL(native LDL)在 As 受损区摄取速度减慢,进一步提示丙丁酚阻止了 LDL 的氧化。近年来有人提出丙丁酚尚可通过其他途径阻止 As 的形成,如提高胆固醇酯转运蛋白的浓度,增加了胆固醇由 HDL 的转移^[21];减少白细胞介素-1 的浓度^[22];干扰 MP 摄取分解脂蛋白的能力^[23];这些资料对丙丁酚阻止 As 发展的氧化机制提出了质疑。最新资料表明,丙丁酚能降低血浆及动脉壁中氧化胆固醇的含量,阻止 As 的发展^[24],为 As 形成的氧化学说提供了新的证据。

Bjorkhem 等^[25]报道:丙丁酚的同系物(bulylated hydroluene, BHL)也能减少实验性高脂血症家兔

As 斑块的面积及病变程度,BHL 同丙丁酚一样有很强的抗氧化活性,而有轻微的增加血浆胆固醇的作用,故可以认为 BHL 通过其抗氧化活性阻止了 As 发展。

DPPD(NN-diphenyl-phenyldiamine)同样是一种有效的抗氧化剂,Sparrow 等^[26]报道:用 1%DPD 给饲以高脂饲料的新西兰大白兔注射,对照组用等量生理盐水处理,实验结束时,两组动物血清胆固醇水平接近,给药组 LDL 抗氧化性增强,动脉壁胆固醇含量及动脉损伤面积均明显低于对照组,DPPD 是致癌物,不能作为抗氧化剂用于临床,但此实验进一步证实了抗氧化剂在预防 As 发展中的作用。

维生素 E 是传统的抗氧化剂,与 As 的关系有许多报道,结论不一致。Prasad 等^[27]最近的研究结果表明,维生素 E 处理的家兔(每天每千克体重给 0.04 mg)与对照组相比,血浆、动脉壁脂过氧化物含量降低,其血浆胆固醇浓度相近,但维生素 E 处理组动脉壁胆固醇含量明显低于对照组,动脉壁损伤也较轻。他们认为以往实验结果不一致,可能与维生素 E 用量及机体抗氧化水平不同有关。

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)在对血浆脂蛋白无显著影响的情况下,减少了大鼠动脉壁脂过氧化物含量,阻止了鸭鸪实验性动脉粥样硬化的形成^[28]。

Sterinberg D^[29]报道,机体维生素 E 水平与冠心病发病率呈明显负相关,在扣除冠心病发病的其他危险因素后,二者相关关系仍十分明显。最近,Riman^[30]和 stampfer 等^[31]报道了他们为期 8 年的前瞻性流行病学调查结果:维生素 E 使个体患心脏病的危险性显著降低,女性降低 34%,男性降低 43%,经多元分析表明:无论男女,补充维生素 E 都是有益的。膳食中维生素 E 没有明显的保护作用是因为从食物中摄取的维生素 E 比通过补充方式得到的少;维生素 C 与心脏病无任何关系,这与 Enstrom 等报道的结果不一致,Enstrom 等对营养缺乏的危险组人群调查结果表明:维生素 C 能减少心血管病死亡率。 β -胡萝卜素与心脏病危险性有关,但只对吸烟者有保护作用。综合维生素 C 的资料表明:机体在抗氧化能力降低的情况下,补充抗氧化剂更为有效。

5 抗氧化剂的应用前景

生物化学基础研究、动物试验及流行病学资料均表明,As 形成与脂质过氧化损伤有关,抗氧化剂在某种程度上能抑制 As 发生发展。有人主张应将抗氧化剂用于临床,进行大规模的临床观察。也有人对此持谨慎态度^[32]。到目前为止,我们对抗氧化剂与 As 关系的研

究尚在初级阶段,如动物实验主要是在家兔体内进行的,应用的多是丙丁酚,其他抗氧化剂在其他种系动物中的情况尚不清楚;抗氧化剂的种类,机体的抗氧化水平等对 As 形成的不同作用;抗氧化剂的作用方式,抗氧化剂在 As 形成的某些环节,特别是在纤维斑块血栓形成中的作用,都有待进一步探讨。相信随着这些问题的深入研究,抗氧化剂必将发挥应有的作用。

综上所述,As 发生发展的某些环节确有脂质过氧化的参与,抗氧化剂在一定程度上能抑制 As 的发生发展,但如何使抗氧化剂用于临床更好发挥其作用仍需进一步的研究。

参考文献

- Steinberg D. Lipoprotein and atherosclerosis: a look back and a look ahead. *Arteriosclerosis*, 1983, 3: 283~301.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: modification of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med*, 1989, 320: 915~924.
- Nilsson J. Growth factor and the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1986, 62: 185~199.
- Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science*, 1981, 212: 628~635.
- Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*, 1983, 52: 223~261.
- Goldstein JL, Ho YK, Basa SK. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76: 333~337.
- Henriksen J, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cell; recognition by receptor for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78: 6499~530.
- Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. A macrophage receptor that recognizes low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1989, 264: 2599~604.
- Steinbrecher UP, Witztum TL, Parthasarathy S, et al. Decrease in reactive amino groups during oxidation or endothelial cell modification of LDL: correlation with changes in receptor-mediated catabolism. *Arteriosclerosis*, 1987, 7: 135~143.
- Rosen H, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cell in culture. *J Clin Invest*, 1984, 74: 1890~94.
- Steinbrecher UP. Role of superoxide in endothelial-cell modification of low density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 1988, 959: 20~30.
- Cathcart MK, Morel DW, Chisolm GM. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. *J Leukocyte Biol*, 1985, 38: 341~350.
- Pathasarathy S, Printz DJ, Boyd D, et al. Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Arteriosclerosis*, 1986, 6: 505~510.
- Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, et al. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 2955~98.
- Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and men. *J Clin Invest*, 1989, 84: 1086~95.
- Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 1372~76.
- Parthasarathy G, Young SG, Witztum JL, et al. Probucol inhibits oxidative modification of low density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1986, 77: 641~644.
- Kita T, Nagano Y, Yokode M, et al. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 5928~31.
- Kita T, Nagano Y, Yokode M, et al. Prevention of atherosclerotic progression in Watanabe rabbits by probucol. *Am J Cardiol*, 1988, 62(3): 13B~19B.
- Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: Evidence that antioxidant in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage rich fatty streaks slowing the progression of atherosclerosis in the WHHL rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 7725~29.
- Franceschini G, Sirtori M, Vaccarino V, et al. Mechanism of HDL reduction after probucol: changes in HDL subfractions and increased reverse cholesterol ester transfer. *Arteriosclerosis*, 1989, 9: 462~469.

- 22 Ku G, Doherty MS, Schimdt LF, et al. Ex vivo lipopolysaccharide-induced interleukin-1 secretion from murine peritoneal macrophages inhibited by probucol a hypocholesterolemic agent with antioxidant properties. *FASEB*, 1990, **4**: 1 645~53.
- 23 Yamamoto A, Takaichi S, Hara H, et al. Probucol prevents lipid storage in macrophages. *Arteriosclerosis*, 1989, **9**: 453.
- 24 Hodis HW, Chauhan A, Hashimoto S, et al. Probucol reduces plasma and aortic wall oxysterol levels in cholesterol fed rabbits independently of its plasma cholesterol lowering effect. *Atherosclerosis*, 1992, **96**: 125~134.
- 25 Bjorkhem I, Henriksson-Frayschuse A, Breuer O, et al. The antioxidant butylated hydroxytoluene protects against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 15~22.
- 26 Sparrow CP, Doebber TW, Olszewski JL, et al. Low density lipoprotein is protected from oxidation and the progression of As slowed in cholesterol fed rabbits by NN-diphehyl-phenylenediamine. *J Clin Invest*, 1992, **89**: 1 885~91.
- 27 Prasad K, Jawahar K. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis; Effect of vitamin E. *Am Heart J*, 1993, **125**: 958~973.
- 28 耿美玉, 袁 玮. 超氧化物歧化酶对实验性动脉粥样硬化的预防作用. *山东医科大学学报*, 1991, **29** (2): 123~126.
- 29 Steinberg D. Antioxidant in the prevention of human atherosclerosis. *Circulation*, 1992, **85**: 2 338~44.
- 30 Riman EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*, 1993, **328**: 1 450~56.
- 31 Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 1993, **328**: 1 444~49.

(本文 1995-08-13 收到)

《中国学术期刊(光盘版)》简介

《中国学术期刊(光盘版)》是我国第一部具有权威性、集成化、多功能的中英文学术电子期刊。本刊由光盘国家工程研究中心、北京清华信息系统工程公司联合组建的学术电子出版物编辑部主办,清华大学出版社出版。本刊以现代信息技术手段为支撑,以全面、系统、集中地反映我国各学科领域的科学研究成果和发展动态为宗旨,通过全文现刊、全文过刊与详细摘要索引相结合的方式,分理工、医疗卫生、农业、经济法、教育、政论、文史哲和社科综合八个专辑,按月定期向社会出版发行。

《中国学术期刊(光盘版)》各专辑均将包含国内优秀学术期刊五百余种,每期总文字量计 1 亿以上。每类专辑既保证各学科专业文献的相对集中,又考虑了相关专业之间、科研与应用之间的交叉关联,使其既便于专业研究,又便于边缘学科研究和了解相关学科的发展动态。现刊光盘既容纳了当月各期刊全文,保证了信

息传播的及时性,又配置了各期刊前五年过刊文献的摘要索引,实现了在现刊光盘中对过刊的追溯式查询。而过刊光盘可实现全文可追溯查询与阅读。

本刊以“清华全文光盘检索管理系统”为支撑软件,且有全文检索、多窗口编辑、传真、打印、计时、自动收费、无人值守自动查询打印等多项查阅管理功能。该软件可在单机、局域网、广域网多种环境下运行,从而可适用于大、中、小各类图书资料单位,并可为国际国内科研教育网(如 IN-TERNET 和 CHINANET)提供在线服务(ON-Line Service)。

本刊将对我国科学研究、技术开发及其管理手段的高度信息化,对图书情报和新闻出版管理手段的现代化,对促进我国学术期刊国际地位的提高产生重大影响,并必将对学术领域信息高速公路的建设和国民经济信息化建设产生积极的推动作用。