

高密度脂蛋白的代谢研究进展

全其广 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅第二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[主题词] 脂蛋白, 高密度; 载脂蛋白 AI; 胆固醇逆转运; 脂蛋白代谢酶

[摘要] 本文介绍了有关高密度脂蛋白亚类代谢研究的新发现以及高密度脂蛋白在胆固醇逆转运过程中所起作用的新认识, 并对最近提出的影响高密度脂蛋白代谢的酶和蛋白进行了简述。

[中图分类号] Q513.5

[文献标识码] A

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 具有抗动脉粥样硬化的作用^[1~3], 血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度降低是冠心病的危险因素。因此, 有关 HDL 的研究日益成为人们关注的一个热点。应用序列免疫亲和层析技术, 根据载脂蛋白的不同, 可将正常人血浆 HDL 分为仅含载脂蛋白 AI 的 HDL(称为脂蛋白 AI, lipoprotein AI) 及同时含载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 AII 的 HDL(脂蛋白 AI: AII, lipoprotein AI: AII) 两个主要类别, 后来又分离出脂蛋白 AIV 及脂蛋白 AI: AIV。非变性梯度凝胶电泳结果表明: 脂蛋白 AI 和脂蛋白 AI: AII 都包括小、中和大 HDL 颗粒。这些亚类具有各自的代谢、功能和临床意义。近年来, 对 HDL 的代谢进行了深入的研究, 并取得了新的认识。

1 大、小高密度脂蛋白颗粒代谢

Colvin 等^[4,5]在非人灵长类猴实验中第一次揭示 HDL 代谢过程中大颗粒 HDL 并没有转变为中或小颗粒 HDL(包括 β 极低密度脂蛋白), 小颗粒 HDL 仅单向转化为较大的颗粒 HDL(中、大颗粒 HDL), 所有中、大颗粒 HDL 均来源于小颗粒 HDL。研究显示: 在成熟过程中较大颗粒 HDL 中的载脂蛋白 AI 除来源于小颗粒 HDL 外, 还可以通过肝脏合成获得。大颗粒 HDL 中载脂蛋白 AI 的浓度主要取决于载脂蛋白 AI 产生速率而非分解速率。这些结果提示, HDL 是代谢稳定的成熟颗粒, 较大的 HDL 是 HDL 亚类代谢通路的终产物, 它可直接从血浆中移除。另外研究还提示小颗粒 HDL 的转化发生在非循环池内(外周血管边缘、血管内皮孔隙通路和动脉内膜下等)。在这里, 小 HDL 与细胞膜脂质或膜蛋白(如清道夫受体 BI^[6]) 相互作用, 由此通过液相扩散或与膜受体的直接结合, 从细胞表面直接获得游离胆固醇^[7]。无或贫脂质的

载脂蛋白 AI 也可以与外周细胞膜脂质或受体相互作用, 使细胞膜脂质发生微溶解并形成可与小 HDL 融合的新生 HDL。这些发生在循环外的过程导致小 HDL 向较大 HDL 转化, 然后返回血循环内。另外, 离体孵育研究显示^[8]: HDL 亚类之间没有观察到有意义的载脂蛋白 AI 交换。表明体内参与转化的一些基本组分在仅仅模拟血清的体外孵育研究中是缺乏的, 进一步支持上述体内转化并非在循环血浆内。小颗粒 HDL 单向转化为较大 HDL 有利于组织细胞脂质的输出。小颗粒 HDL 在血管内外的穿梭, 一方面完成了自身的转变, 另一方面启动了胆固醇的逆转运。

2 含载脂蛋白 AI 或/和载脂蛋白 AII 的高密度脂蛋白代谢

一般认为脂蛋白 AI 比脂蛋白 AI: AII 具有更强的抗动脉粥样硬化作用, 而其中大脂蛋白 AI 对冠心病发生的危险更具预测价值^[9,10]。早年, Rader 等^[11]报道脂蛋白 AI 中的载脂蛋白 AI 分解速率快于脂蛋白 AI: AII 中的载脂蛋白 AI, 但实验过程中示踪子经受了超速离心处理, 不能区分 HDL 亚类。Lamarche 等^[12]对健康禁食者和经过 5 h 静滴合成甘油三酯乳剂的个体进行研究, 结果发现静注乳剂造成血浆 HDL 中甘油三酯增加 2 倍, 磷脂增加 25%, 而 HDL 颗粒大小没有变化。富含甘油三酯的 HDL 比禁食者 HDL 清除更迅速。进一步研究显示: 富含甘油三酯的脂蛋白 AI 部分分解速率快于禁食者脂蛋白 AI。富含甘油三酯的脂蛋白 AI: AII 部分分解速率与禁食者相比, 没有统计学差异。实验首次表明富含甘油三酯的 HDL 促进了血浆载脂蛋白 AI 的代谢清除。临床上观察到高甘油三酯血症患者往往伴有低血浆高密度脂蛋白胆固醇, 可能与此有关。有学者在猕猴体内通过脂蛋白脂酶抑制剂诱导富含甘油三酯的 HDL, 同样发现其载脂蛋白的部分分解速率成倍增加^[13]。在 Lamarche 研究中, 静滴乳剂后使 HDL 颗粒表面富含多不饱和脂肪酸磷脂(来自甘油三酯乳剂中的大豆油磷脂) 引起 HDL 载脂蛋白 AI 不稳定和构形变化。这为上述部分分解速率的差异提供了一种解释。已证实含有多不饱和脂肪酸的重组 HDL 颗粒中载脂蛋白 AI 对盐酸胍变性稳定性较差, 且载脂蛋白 AI 构形发生变

[作者简介] 全其广, 男, 1969 年出生, 河南濮阳人, 在读博士生, 从事血脂与动脉粥样硬化研究工作。赵水平, 男, 1954 年出生, 湖南湘潭人, 医学博士, 心血管内科学博士生导师, 教授, 主任医师, 内科主任, 湖南省心血管病研究所心内科研究室主任, 心血管研究湖南省重点实验室副主任, 中华心血管病杂志编委, 专攻血脂与动脉粥样硬化研究, 至今已获得 7 项部级以上科研基金, 发表论文 140 余篇, 主编专著 3 部, 参编 4 部。

化^[14]。

Tilly 等^[15]观察到脂蛋白 AI 和脂蛋白 AI: AII 中载脂蛋白 AI 存留时间相近。绝经后妇女血浆中总载脂蛋白 AI 分泌率较高,脂蛋白 AI 及脂蛋白 AI: AII 的载脂蛋白 AI 分泌率之间的差异接近统计学意义,而其清除率基本相似。很显然,血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度增加是由于载脂蛋白 AI 产生的增多,这与 Colvin 等^[5]的结果相符合。

前已述及,小颗粒 HDL 单向转变为较大颗粒 HDL。但 HDL 动力学研究还显示,注入体内放射性标记的小或大脂蛋白 AI 有 40% 转变为脂蛋白 AI: 脂蛋白 AII,尚不清楚这是否为脂蛋白 AI 获得了载脂蛋白 AII 分子的结果。以上提示 HDL 亚类在另一个水平的代谢复杂性,有待于进一步探讨。

3 高密度脂蛋白胆固醇的转运

通常认为 HDL 保护心血管的作用在于维持肝外组织的胆固醇平衡,通过胆固醇的逆转运,防止外周组织过多脂质的蓄积。现在还没有实验方法能直接追踪多余胆固醇从外周组织特别是从血管内膜到肝的转运过程。近来, Jolley 等^[16]在载脂蛋白 AI 敲除鼠的研究中发现无论胆固醇的合成、LDL 的摄取或外周组织胆固醇浓度实验组与对照组没有差异。这些结果表明外周组织细胞胆固醇净平衡并非由血浆高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 AI 浓度调节,很可能由细胞内的过程控制。通过转基因鼠过度表达胆固醇酯转运蛋白降低血浆高密度脂蛋白胆固醇(590 mg/L 到 150 mg/L)^[17],结果也显示胆固醇的逆转运并不依赖于其浓度(至少在鼠)。相似地,在兔体内卵磷脂-胆固醇酰基转移酶的过表达使血浆高密度脂蛋白胆固醇的浓度增加四倍(280 mg/L 到 1 210 mg/L),但通过血浆的载脂蛋白 AI 净流出基本保持不变(8.1 ± 0.6 mg/d/kg 比 10.8 ± 1.4 mg/d/kg)^[18]。可见血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度对胆固醇的逆转运似乎没有影响。这是否可以推测是其他的机制代替了降低的 HDL 作用?抑或 HDL 抗动脉粥样硬化益处更在于它的抗氧化等其他作用?

Spady 等^[19]应用载脂蛋白 AI 敲除鼠观察到即使 HDL 异常低下,在任何组织高密度脂蛋白胆固醇酯转运活性和清道夫受体 BI 的 mRNA 都没有发生上调。已知到清道夫受体 BI 可介导高密度脂蛋白胆固醇酯的选择性摄取和流出^[20]。这表明高密度脂蛋白胆固醇酯的某些代谢调节机制并不受血浆 HDL 降低的影响。在另一实验中, Plump 等^[21]认为载脂蛋白 AI 敲除鼠并无外周组织胆固醇积聚和动脉粥样硬化很可能由于高密度脂蛋白胆固醇酯输送到组织的减少与极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白等血浆非高密度脂蛋白胆固醇的减低。而 Morrti 等^[22]发现:胆固醇酯转移蛋白过度表达降低高密度脂蛋白胆固醇,将导致高胆固醇饮食鼠更严重的动脉粥样硬化。可以认为,这些结果的差异不仅与 HDL 有关,而且与包括血浆非高密度脂蛋白胆固醇的变化等因素有关。另有学者认为血浆高密度脂蛋白胆固醇改善动脉粥样斑块的分子机制不同于肝外组织细胞内维持生理性胆固醇平衡的那些特殊步骤^[17]。把这两个过程联系起来统称为“胆固醇

逆转运”是不适当的。

人和鼠脂蛋白存在一些差异^[21]:小鼠缺乏胆固醇脂转移蛋白,鼠和人载脂蛋白 AII 生理特性亦不同,造成载脂蛋白 AI 缺陷鼠比载脂蛋白 AI 缺陷的人具有更高的血浆高密度脂蛋白胆固醇水平。载脂蛋白 AI 缺陷鼠血浆极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白胆固醇等减少,很可能是由于胆固醇以高密度脂蛋白胆固醇酯形式输送至肝脏减少有关。对于人体来说,血浆高密度脂蛋白胆固醇与甘油三酯水平呈强负相关。因此在载脂蛋白 AI 缺陷鼠模型,低高密度脂蛋白胆固醇创造了一个已被减少的胆固醇转运至外周组织和肝脏的新平衡。

4 影响高密度脂蛋白代谢的酶和蛋白类

已知卵磷脂-胆固醇酰基转移酶促进胆固醇的酯化并转入 HDL 颗粒的核心,胆固醇脂转移蛋白促进极低密度脂蛋白的甘油三酯转移到 HDL,因而加速了 HDL 的成熟和代谢。肝脏甘油三酯脂酶(肝脂酶)可催化水解富甘油三酯的脂蛋白。近来发现在清道夫受体 BI 介导的高密度脂蛋白胆固醇酯选择性摄取过程中,肝脂酶是主要的调节因素^[23]。正常男性个体 HDL 亚组份分布的特异性差异与肝脂酶活性正常变异有关^[24],高肝脂酶活性导致 HDL2b 和 HDL2a 浓度减少,而肝脂酶活性的变异对最小 HDL(HDL3b 和 HDL3c)浓度没有影响。

Ehnholm 等^[25]报道磷脂转移蛋白促进 HDL 重塑形成大的颗粒和载脂蛋白 AI-磷脂复合物,大 HDL 可被肝脏直接清除,小载脂蛋白 AI-磷脂复合物可渗透到间质作为胆固醇逆转运过程中外周细胞膜胆固醇接受体。因此,磷脂转移蛋白在 HDL 代谢中处于中心角色。还有学者发现它能引起 HDL 载脂蛋白 AI 的蛋白水解清除。小鼠磷脂转移蛋白是 HDL 水平和大小的决定因素。在体和离体实验证据表明调节 HDL 颗粒大小和浓度是磷脂转移蛋白关键的生理功能^[26]。

最近 Jaye 等^[27]报道了一种内皮源性脂酶(内皮脂酶),属于甘油三酯脂酶家族,在肝、肺、肾和胎盘中表达。内皮脂酶具有很高的磷脂酶活性和较低甘油三酯脂酶活性。小鼠体内内皮脂酶过量表达减少血浆高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 AI 浓度,在脂蛋白代谢和血管生物学方面具有独特作用。

综上所述,HDL 亚类之间的相互关系、复杂的代谢机制及其在胆固醇逆转运过程的整和尚待确定。血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度的差异源于载脂蛋白 AI 的生产,而对调节载脂蛋白 AI 产生的遗传和环境因素(如富集甘油三酯)了解较少。关于增加 HDL 分解速率的因素还未阐明。脂蛋白 AI 和脂蛋白 AI: AII 代谢相关性仍不清楚。在组织胆固醇蓄积变化的情况下,多余胆固醇的转运与 HDL 亚类代谢的相关性仍需要进一步研究。

参考文献

- [1] Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein

- tein as a protective factor against coronary heart disease [J]. *Am J Med*, 1997, **62**: 707- 714
- [2] Plump AS, Scott CJ, Breslow TJ. Human apolipoprotein A- I gene expression increases HDL and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E- deficient mouse [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1994, **91**: 9 607- 611
- [3] Paszty C, Maeda N, Verstuyft J, et al. Apolipoprotein AI transgenic corrects apolipoprotein E deficiency- induced atherosclerosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 1994, **94**: 899- 903
- [4] Colvin PL, Moriguchi E, Barrett H, et al. Production rate determines plasma concentration of large high density lipoprotein in non- human primates [J]. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 2 076- 085
- [5] Colvin, Moriguchi E, Barrett PHR, et al. Small HDL particles containing 2 apoA- I molecules are precursors in vivo to medium and large HDL containing 3 and 4 apoA- I molecule in nonhuman primates [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 1 782- 792
- [6] Jian B, dilaiera- moga M, Ji Y, et al. Scavenger Receptor Class B type I as a cell cholesterol efflux to lipoproteins and phospholipid acceptors [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 5 599- 606
- [7] Rothblat GH, dilaiera- moga M, Atger V, et al. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provide new insights [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 781- 796
- [8] Colvin PL, Parks JS. Metabolism of high density lipoprotein subfractions [J]. *Current Opinion Lipidology*, 1999, **10**: 309- 314
- [9] Parra HJ, Arreiler D, Evans AE, et al. A case- control study of lipoprotein particles in two populations at contrasting risk for coronary heart disease [J]. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**: 701- 707
- [10] Durrerger N, Kader D, Brewer JRHB. Distribution of subclasses of HDL containing apoA- I without apoAII (LPAI) in normolipidemic men and women [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 1 594- 599
- [11] Rader DJ, Castro G, Zech LA, et al. In vivo metabolism of apolipoproteinA- I on high density lipoprotein particles LPAI and LPAI: AII [J]. *J Lipid Res*, 1991, **32**: 1 849- 859
- [12] Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolism clearance of HDL apoA- I in healthy men [J]. *J Clin Invest* 1999, **103**: 1 191- 199
- [13] Goldberg IL, Blaner WS, Vanni TM, et al. Role of liponrotein lipase in the regulation of high density lipoprotein apolipoprotein metabolism. Studies in normal and lipoprotein lipase- inhibited monkeys [J]. *J Clin Invest*, 1990, **86**: 463- 473
- [14] Huggins KW, Curtiss LK, Gebre AK, et al. Effects of long chain polyunsaturated fatty acids in sn- 2 position of phosphatidylcholine on the interaction with recombinant high density lipoprotein apolipoprotein A- I [J]. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 2 423- 431
- [15] Tilly KM, Lichtenstein AH, Joven J, et al. Impact of gender on the metabolism of apolipoprotein A- I in HDL subclasses LPAI and LPAI: AII in older subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 3 513- 518
- [16] Jolley CD, Woollett LA, Turkey SD, et al. Centripetal cholesterol flux to the liver is dictated by events in the peripheral organs and not by the plasma high density lipoprotein or apolipoproteinA- I concentration [J]. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 2 143- 149
- [17] Osonoy, Woollett LA, Marotti KR, et al. Centripetal cholesterol flux from extra hepatic organs to the liver is independent of the concentration of high density lipoprotein cholesterol in plasma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 4 114- 119
- [18] Brousseau ME, Santamarina- Fojo S, Zech LA, et al. Hyperalphalipoproteinemia in human lecithin: cholesterol acyltransferase transferase transgenic rabbits. In vivo apolipoprotein A- I catabolism is delayed in a gene dose- dependent manner [J]. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 1 844- 851
- [19] Spady DK, Woollett LA, Meidell RS, et al. Kinetic characteristics and regulation of HDL cholesteryl ester and apolipoprotein transport in the apoA^{-1/-} mouse [J]. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 1 483- 492
- [20] Fidge NH. High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 187- 201
- [21] Plump AS, Azrolan N, Odaka H, et al. ApoAI knockout mice: characterization of HDL metabolism in homozygotes [J]. *J Lipid Res* 1997, **38**: 1 033- 047
- [22] Marotti KK, Cartle CK, Boyle TP, et al. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein [J]. *Nature*, 1993, **364**: 73- 75
- [23] Lambert G, Chase MB, Dugi K, et al. Hepatic lipase promotes the selective uptake of high density lipoprotein- cholesteryl esters via the scavenger receptor BI [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 1 294- 303
- [24] Grundy SM, Vega GL, Oros JD, et al. Hepatic lipase activity influences high density lipoprotein subclass distribution in normotriglyceridemic men: genetic and pharmacological evidence [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 229- 234
- [25] Ehnholm S, Van Dijk KW, Vant HB, et al. Adenovirus mediated overexpression of human phospholipid transfer protein alters plasma HDL levels in mice [J]. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 1 249- 253
- [26] Albers JJ, Pitman W, Wolfbauer G, et al. Relationship between phospholipid transfer protein activating and HDL level and size among inbred mouse strains [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 295- 300
- [27] Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, et al. A novel endothelial- derived lipase that modulates HDL metabolism [J]. *Nature Genetics*, 1999, **21**: 424- 428

(2000- 05- 08 收到, 2001- 01- 30 修回)

(此文编辑 朱雯霞)