

脂蛋白脂酶和冠心病

全其广 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅第二医院心内科, 长沙 410011)

[主题词] 脂蛋白脂酶; 基因多态性; 冠状动脉疾病; 动脉粥样硬化

[摘要] 脂蛋白脂酶是富含甘油三酯脂蛋白代谢的关键酶,与动脉粥样硬化有密切关系。脂蛋白脂酶基因多态性影响血浆甘油三酯和高密度脂蛋白水平,与冠心病的发生有一定联系;脂蛋白脂酶可促进泡沫细胞形成;转基因动物模型显示其具有抗动脉粥样硬化作用;临床冠心病患者脂蛋白脂酶活性降低。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)是脂蛋白代谢的关键酶之一,在富含甘油三酯(triglyceride, TG)脂蛋白分解代谢中起主要作用。随着分子生物技术的飞速发展,使人们得以对 LPL 基因型和表型等方面进行深入的研究,进而对 LPL 与脂蛋白代谢和缺血性心脏病的关系有了进一步的认识。

1 脂蛋白脂酶的生物学特点

脂蛋白脂酶是分子量为 52 kDa 的蛋白质,通过葡糖胺聚糖附着在毛细血管和动脉内皮细胞的管腔面,水解富含 TG 的脂蛋白。人类 LPL 由长度为 4 kb 包含 10 个外显子的 cDNA 编码,位于 8 号染色体 p22 区长约 30 kb 的基因组 DNA 上,共编码 475 个氨基酸,成熟的酶蛋白只有 448 个氨基酸。LPL 可由全身大多数组织产生,尤其在骨骼肌、心肌和脂肪组织合成率最高,也可由巨噬细胞表达和分泌。LPL 在实质细胞合成后,穿过组织间隙,转位于毛细血管内皮的腔面而发挥生理功能。LPL 水解血浆乳糜微粒和极低密度脂蛋白颗粒核心处的 TG,移除血循环中富含 TG 的脂蛋白,促进脂蛋白颗粒之间脂质与表面载脂蛋白交换,参与磷脂和载脂蛋白向高密度脂蛋白的转移。LPL 还可以作为低密度脂蛋白受体相关蛋白的配体影响极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇的分泌与摄取。一些因素可影响 LPL 活性,如肝素可将 LPL 从细胞硫酸乙酰肝素蛋白多糖的结合位点上置换出来,并能抑制细胞内 LPL 降解,但对 LPL 的合成不产生影响;LPL 本身仅表现基本的酶活性,其最大活性的表达依赖载脂蛋白 C Ⅱ的激活,而载脂蛋白 C Ⅲ却抑制它的活性。禁食时脂肪组织 LPL 活性下降,心脏 LPL 的活性增加,表明 LPL 的调节有组织特异性。胰岛素能提高 LPL 的合成率和使核糖核酸水平,增加脂肪细胞表面 LPL 含量和促进其自发释放率,但不能刺激 LPL 基因的转录。

[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,博士生导师,教授,主任医师,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。

2 脂蛋白脂酶基因变异与动脉粥样硬化

迄今已发现 LPL 基因存在许多变异,这些变异对 LPL 活性、脂蛋白代谢和 LPL 其他功能等造成重要影响,在动脉粥样硬化或缺血性心脏病发生发展过程中发挥作用。目前被广泛研究的是 LPL Hind Ⅲ和 Pvu Ⅱ多态性,已发现 Hind Ⅲ基因型与男性脂质表型、颈动脉壁厚度之间有相关性,其中 H + H + 基因型较 H + H - 和 H - H - 基因型者颈动脉壁更厚。而在女性则没有类似的相关^[1]。因此 LPL Hind Ⅲ多态性以性别特异性的方式影响 LPL 催化富含 TG 脂蛋白代谢和颈动脉粥样硬化。另外,心肌梗死风险比值与 H + H + 和 H + H - 基因型相关^[2]。Pvu Ⅱ多态性与血脂水平无关,P + 等位基因与动脉粥样硬化严重性有关。在一项青年心肌梗死 LPL Hind Ⅲ多态性研究发现,Hind Ⅲ多态性和受累血管数目之间存在显著相关性,这种相关独立于吸烟状态、冠心病家族史和高血压这些已知的预测冠心病严重性的危险因素^[3]。小规模基因流行病学调查结果不一,Anderson 等^[4]报道 LPL Hind Ⅲ和 Pvu Ⅱ等位基因与冠心病发生有相关性。但最近中国台北的研究显示,在冠心病人和对照组之间,LPL Pvu Ⅱ和 Hind Ⅲ等位基因频率没有统计学差异;Pvu Ⅱ多态性与冠心病人的血压、空腹血糖、胰岛素、血脂和胰岛素抵抗之间没有联系;在非糖尿病男性冠心病患者 Hind Ⅲ等位基因与胰岛素抵抗有关^[5]。不同作者报道的差异可能是所选取的研究群体的人口学特征(种族等)不同造成的。

脂蛋白脂酶基因突变可影响其催化活性及动脉粥样硬化的发生,研究发现 LPL Asp9Asn 突变携带者有较高比例的心血管病家族史和较低的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平,促进冠状动脉粥样硬化的进展,减少无事件生存率^[6]。它也是家族混合性高脂血症易感基因之一^[7]。弗莱明汉后代研究证实 Asp9Asn 和 Asn291Ser 突变是男女血脂和脂蛋白水平有意义的调节者(TG ↑ 和 HDLC ↓)^[8]。LPL Asn291Ser 突变还导致携带者(特别在妇女)对缺血性心脏病的易感性增加,即使某些突变携带者空腹血脂正常,但脂餐负荷显露出催化缺陷并导致餐后乳糜微粒代谢机制的紊乱^[9,10]。另一方面冠心病患者 Asn291Ser 突变者 HDL 显著减少,并且更常见于早发性动脉

粥样硬化患者^[11]。相反, LPL Ser447X 突变(致成熟蛋白在第 447 位氨基酸截断)与 HDL 增高相关,对冠心病患者具有保护作用^[12]。一项分析证实了这些常见 LPL 基因突变的效应^[13]。另外, LPL 基因突变有种族分布差异,但单一基因多态性不可能解释不同种族背景空腹血清 TG 的差别。LPL 基因突变频率的差异性重要与否还有待进一步研究^[14]。

脂蛋白脂酶基因变异影响血脂水平,使个体对缺血性心脏病的易感性发生改变,这可能是个体罹患冠心病的部分遗传学(基因)基础,而能否最终患病,则在很大程度上受制于后天的因素、环境的因素(在某些个体甚至具有决定性作用)。有关研究也显示环境因素相对于基因突变的意义^[10]。

3 脂蛋白脂酶的实验研究

使用培养的牛主动脉内皮细胞^[15],加入 LPL 可增加人单核细胞的粘附性,另于培养基内加极低密度脂蛋白能进一步增强 LPL 的效果。用肝素或肝素酶处理内皮细胞后, LPL 刺激单核细胞粘附的效应完全被消除。相反,失活的 LPL 不能增加单核细胞对牛主动脉内皮细胞的粘附性,加 5D2 抗体可完全抑制 LPL 诱发效应。LPL 还增加脂蛋白与动脉壁的连接以及内皮层的渗透性,促进脂蛋白(a)滞留于内皮细胞基质^[16,17]。动脉壁内由巨噬细胞表达的 LPL 促进了泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化^[18]。可见在细胞和组织水平 LPL 有助于促进动脉粥样硬化的发生和发展。

为直接了解 LPL 在脂蛋白代谢中的作用,应用 LPL 转基因鼠观察到血浆 TG、极低密度脂蛋白和胆固醇显著减少, HDLC 增加,富含 TG 脂蛋白的清除和极低密度脂蛋白向低密度脂蛋白的转化明显加速,也不易并发高脂血症^[19,20];而敲除 LPL 基因的小鼠却出现严重的高 TG 和低 HDLC^[21]。即使在载脂蛋白 E 基因敲除状态或转人载脂蛋白 B 基因糖尿病鼠, LPL 过表达仍可减轻动脉粥样硬化的进展^[22,23]。显然, LPL 不仅决定富含 TG 脂蛋白的水解而且决定脂蛋白的转化。LPL 过表达阻止了食饵诱发的高 TG 血症和高胆固醇血症的发生,具有抗动脉粥样硬化作用。长期喂饲一氧化氮 1886,在没有影响血浆胆固醇水平的情况下,可减轻实验鼠冠状动脉粥样硬化的程度,因为一氧化氮 1886 增加了 LPL 活性,导致 TG 降低及 HDL 升高, LPL 活性具有很强的阻止主动脉胆固醇积聚和粥样瘤区形成的作用^[24,25]。这从另一方面支持 LPL 是防止动脉粥样硬化的保护因素。

如何理解以上矛盾现象呢?新近研究指出,血浆和血管壁 LPL 在动脉粥样硬化中起不同作用,前者具有抗动脉硬化作用,后者有致动脉硬化作用。仅仅血浆 LPL 活性增加(血管壁 LPL 未增加),可导致对动脉粥样硬化敏感性减少。血管壁 LPL 和血浆活性之间的平衡状态影响动脉粥样硬化的发生^[26]。

4 脂蛋白脂酶的临床研究

人们早年观察到某些家族性脂质紊乱的 LPL 缺陷病人并不增加动脉粥样硬化的易感性,一些年轻的家族性乳糜微

粒血症患者并无心血管疾病的体征,尸检也没有发现严重的动脉粥样硬化性损害。当时认为乳糜微粒颗粒大,不能侵入内皮层,这些病人存在很低水平的低密度脂蛋白胆固醇、其他致动脉粥样硬化颗粒以及低体重指数,并执行低脂饮食,因此不易造成动脉粥样硬化。Dugi 等^[27]观察 15 个纯合子家族性高胆固醇血症患者,发现 LPL 浓度和活性与动脉粥样硬化程度成正相关。尽管 LPL 相关的原因或结果还不清楚,但作者推测如果在其他遗传性血脂紊乱患者也存在这种相关性, LPL 有可能成为心血管病的一个新的危险因素。然而 Benlin 等^[28]对 4 名家族性乳糜微粒血症患者进行长达 14~30 年的追踪研究发现,这些存在 LPL 错义突变的病人在 55 岁前无一例外地都发生了动脉粥样硬化。可能的解释为: TG 增加和 HDL 减低;④餐后富含 TG 颗粒的清除严重延迟,增加了脂蛋白氧化的机会;⑤由于 HDL 组成成分的改变使其更迅速地从循环中清除,导致胆固醇逆转受损。新近临床观察到冠心病患者肝素后血浆 LPL 活性明显降低,与血脂、脂蛋白变化呈强相关,与心肌缺血呈负相关,且不同 LPL 活性和浓度的患者有不同程度的心绞痛^[29,30]。这些研究显示血浆 LPL 具有抗动脉粥样硬化作用。

5 问题与展望

究竟 LPL 在动脉粥样硬化中充当怎样的角色? LPL 是致或是抗动脉粥样硬化?抑或在什么条件下致或抗动脉粥样硬化?这些问题目前尚难定论。LPL 与缺血性心脏病的关系仍有待充分阐明,仍需要积累大量的基础与临床、在体与离体研究方面的资料,对矛盾的问题作出统一阐释以及获取新的发现、新的认识。就现有资料看,作为空腹和餐后脂蛋白分解代谢的关键调节因子, LPL 也许具有抗动脉粥样硬化的作用,采取针对 LPL 活性的处理措施,将至少对脂质紊乱的治疗发挥重要调节作用,因此,也将有可能为动脉粥样硬化和冠心病的防治提供新的靶点。

参考文献

- [1] Chen L, Patsch W, Boerwinkle E. Hind ③DNA polymorphism in the lipoprotein lipase gene and plasma lipid phenotypes and carotid artery atherosclerosis [J]. *Hum Genet*, 1996, **98**(5): 551- 556
- [2] Jemaa R, Fumeron F, Poirier O, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study, Etude Cas Témoin sur l'Infarctus du Myocarde [J]. *J Lipid Res*, 1995, **36**(10): 2 141- 146
- [3] Gambino R, Scaglione L, Alemanno N, et al. Human lipoprotein lipase Hind ③polymorphism in young patients with myocardial infarction [J]. *Metabolism*, 1999, **48**(9): 1 157- 161
- [4] Anderson JL, King GJ, Bair TL, et al. Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33**(4): 1 013- 020
- [5] Lee WJ, Shen WH, Jeng CY, et al. Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and insulin resistance in coronary heart disease [J]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 2000, **63**(7): 563- 572

- [6] Jukema JW, Boven AJ, Groenemeijer B, et al. The Asp9Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis [J]. *Circulation*, 1996, **94**: 1 913-918
- [7] Hoffer MJ, Bredie SJ, Boomsma DI, et al. The lipoprotein lipase (Asn291 \rightarrow Ser) mutation is associated with elevated lipid levels in families with familial combined hyperlipidaemia [J]. *Atherosclerosis*, 1996, **119**(2): 159-167
- [8] Kastelein JJ, Ordoas JM, Wittekoek ME, et al. Two common mutations (D9N, N291S) in lipoprotein lipase: a cumulative analysis of their influence on plasma lipids and lipoproteins in men and women [J]. *Clin Genet*, 1999, **56**(4): 297-305
- [9] Wittrup HH, Tybjeerg-Hansen A, Abildgaard S, et al. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease [J]. *J Clin Invest*, 1997, **99**: 1 603-606
- [10] Pimstone SN, Clee SM, Gagne SE, et al. A frequently occurring mutation in the lipoprotein lipase gene (Asn291Ser) results in altered postprandial chylomicron triglyceride and retinyl palmitate response in normolipidemic carriers [J]. *J Lipid Res*, 1996, **37**: 1 675-684
- [11] Reymer PWA, Gagne E, Groenemeijer BE, et al. A lipoprotein lipase mutation (Asn291Ser) is associated with reduced HDL cholesterol levels in premature atherosclerosis [J]. *Nat Genet*, 1995, **10**: 28-34
- [12] Gagne SE, Larson MG, Pimstone SN, et al. A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study [J]. *Clin Genet*, 1999, **55**: 450-454
- [13] Wittrup HH, Tybjeerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease (a meta-analysis) [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 2 901-907
- [14] Hall S, Talmud PJ, Cook DG, et al. Frequency and allelic association of common variants in the lipoprotein lipase gene in different ethnic groups: the Wandsworth Heart and Stroke Study [J]. *Genet Epidemiol*, 2000, **18**(3): 203-216
- [15] Mamputu JC, Desfaits AC, Renier G. Lipoprotein lipase enhances human monocyte adhesion to aortic endothelial cells [J]. *J Lipid Res*, 1997, **38**(9): 722-729
- [16] Rutledge JC, Woo MM, Rezai AA, et al. Lipoprotein lipase increases lipoprotein binding to the artery wall and increases endothelial layer permeability by formation of lipolysis products [J]. *Circ Res*, 1997, **80**(6): 819-828
- [17] Auerbach BJ, Cain W, Ansong M, et al. Lipoprotein lipase greatly enhances the retention of to endothelial cell-matrix [J]. *Atherosclerosis*, 1999, **142**(1): 89-96
- [18] Babaev VR, Fazio S, Gleaves LA, et al. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in vivo [J]. *J Clin Invest* 1999, **103**(12): 1 697-705
- [19] Shimada M, Shimano H, Gotoda T, et al. Overexpression of human lipoprotein lipase in transgenic mice. Resistance to diet-induced hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia [J]. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 17 924-929
- [20] Shimada M, Ishibashi S, Gotoda T, et al. Overexpression of human lipoprotein lipase protects diabetic transgenic mice from diabetic hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 688-694
- [21] Weinstock PH, Bisgaier CL, Aalto-Setälä K, et al. Severe hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein and neonatal death in lipoprotein lipase knockout mice [J]. *J Clin Invest*, 1995, **96**: 2 555-568
- [22] Yagyu H, Ishibashi S, Chen Z, et al. Overexpressed lipoprotein lipase protects against atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**(9): 1 677-685
- [23] Kako Y, Huang LS, Yang J, et al. Streptozotocin-induced diabetes in human apolipoprotein B transgenic mice. Effects on lipoproteins and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**(12): 2 185-194
- [24] Tsutsumi K, Inoue Y, Shima A, et al. The novel compound NO-1886 increases lipoprotein lipase activity with resulting elevation of high density lipoprotein cholesterol, and long-term administration inhibits atherogenesis in the coronary arteries of rats with experimental atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 414-417
- [25] Chiba T, Miura S, Sawamura F, et al. Antiatherogenic effects of a novel lipoprotein lipase-enhancing agent in cholesterol-fed New Zealand White rabbits [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2 601-608
- [26] Clee SM, Bissada N, Miao F, et al. Plasma and vessel wall lipoprotein lipase have different roles in atherosclerosis [J]. *Int J Tissue React*, 2000, **22**(2-3): 39-47
- [27] Dugi KA, Feuerstein IM, Hill S, et al. Lipoprotein lipase correlates positively and hepatic lipase inversely with calcific atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**(2): 354-364
- [28] Benlin P, Gennes JLD, Foubert L, et al. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase genes [J]. *N Engl J Med*, 1996, **335**: 848-854
- [29] Henderson HE, Kastelein JJ, Zwindeman AH, et al. Lipoprotein lipase activity is decreased in a large cohort of patients with coronary artery disease and is associated with changes in lipids and lipoproteins [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**(4): 735-743
- [30] Kastelein JJP, Jukema WJ, Zwindeman AH, et al. Lipoprotein lipase activity is associated with severity of angina pectoris [J]. *Circulation*, 2000, **102**: 1 629-633
- (此文 2000-12-27 收到, 2001-07-24 修回)
- (此文编辑 朱雯霞)