

脂蛋白(a)致动脉粥样硬化作用机制研究进展

贺艳丽, 周新

(武汉大学医学院第二临床学院医学检验系, 湖北省武汉市 430071)

[关键词] 脂蛋白(a); 动脉粥样硬化

[摘要] 脂蛋白(a)被认为是动脉粥样硬化疾病的独立危险因素,但是脂蛋白(a)在动脉粥样硬化形成中的作用机制尚不完全清楚。本文从其结构特点和遗传特性及其致动脉粥样硬化作用机制两个方面进行综述,分析了脂蛋白(a)可能参与动脉粥样硬化形成的机制,为临床预防和治疗动脉粥样硬化性心脑血管疾病提供理论依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 是由 Berg 于 1963 年在研究 β -脂蛋白变构时偶然发现的。当时测定脂蛋白(a) 在欧洲人群中的分布率为 30%, 目前采用更灵敏的方法已发现其几乎存在于所有人群中, 只是在血浆中浓度差异极大, 从小于 0.1 g/L 到大于 10 g/L。更重要的是脂蛋白(a) 作为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 疾病的一项独立危险因素, 其结构与纤溶酶原(plasminogen, PLG) 极其相似。目前虽然对脂蛋白(a) 结构了解得比较清楚, 但对其生理功能及其导致动脉粥样硬化的机制尚有不明之处。本文就脂蛋白(a) 的结构特点、遗传特性及其致动脉粥样硬化作用机制作一综述。

1 脂蛋白(a) 的结构特点与遗传特性

脂蛋白(a) 由脂质和蛋白质两部分组成, 位于核心的中心脂质部分具有疏水性, 外周包绕蛋白质和磷脂复合物, 脂蛋白(a) 脂质成分与低密度脂蛋白极其相似, 但脂蛋白(a) 含有载脂蛋白 B100 和载脂蛋白(a) 两类脂蛋白。前者与低密度脂蛋白的载脂蛋白 B100 相同, 后者是脂蛋白(a) 的独特载脂蛋白, 分子量约为 300~ 800 kDa, 与载脂蛋白 B100 以一个二硫键共价连接, 当用还原剂巯基乙醇或二硫苏糖醇处理脂蛋白(a) 时, 载脂蛋白(a) 可以从脂蛋白(a) 的分子上脱落下来, 成为不含脂质的一类糖蛋白。脂蛋白(a) 密度为 1.03~ 1.10 kg/L, 球形颗粒, 直径 23.5~ 26.0 nm, 分子量 $(4.6 \sim 5.6) \times 10^6$, 脂蛋白(a) 在琼脂糖凝胶电泳中位于前 β 位置。

脂蛋白(a) 的遗传性状主要由载脂蛋白(a) 基因决定, 该基因位于六号染色体长臂二区七带(6q27) 的邻近区, 含有 37 个或更多的环状样结构(Kringle), 与 PLG 中第四个环状样结构氨基酸序列有 75%~ 85% 的相同^[1], 这就决定了载脂蛋白

[收稿日期] 2001-07-23 [基金项目] 2001-11-15

[基金项目] 湖北省教育厅重大项目基金[2000B(03012)]资助。

[作者简介] 贺艳丽, 女, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的生物化学诊断。周新, 男, 教授, 博士研究生导师, 为本文通讯联系人。

(a) 与 PLG 有高度同源性及交叉免疫反应性。载脂蛋白(a) 基因具有遗传多态性, 由此产生不同分子量表型, 其多态性主要由载脂蛋白(a) 基因中 Kringle v 结构重复数目的不同而引起。近来胡波等^[2]采用聚合酶链反应特异性扩增载脂蛋白(a) 5' 端调控区(TTTTA)_n 等位基因序列, 结合变性聚丙烯酰胺高压凝胶电泳及硝酸银染色, 检测出 7 种等位基因、11 种基因型。现已证实, 血浆脂蛋白(a) 浓度与载脂蛋白(a) 表型分子量呈负相关^[3], 可能是因为载脂蛋白(a) 分子量越大, 相应细胞分泌的蛋白越少^[4]。

2 脂蛋白(a) 致动脉粥样硬化作用

脂蛋白(a) 作为动脉粥样硬化的独立危险因素, 已经作了大量的研究。由于其结构特点, 脂蛋白(a) 可能作用于脂质代谢与纤溶两大系统来参与动脉粥样硬化形成, 涉及诸多因素, 因此其内在作用机制尚不完全明了。目前认为主要从以下几个方面来参与动脉粥样硬化形成。

2.1 脂蛋白(a) 在血管内皮下定位与停留

脂蛋白(a) 在血管内皮下定位与停留是其引起单核细胞移行, 脂蛋白氧化, 泡沫细胞形成, 平滑肌细胞增殖的前提条件^[5]。Bolier 等^[6]发现由中性粒细胞分泌的 α 防御素(α -defensin) 能促进脂蛋白(a) 结合于内皮细胞基质, 增强脂蛋白(a) 在血管内皮的存留。大量脂蛋白(a) 停留聚集于血管壁造成一种抗纤溶环境, 促进泡沫细胞形成、脂肪斑块形成及平滑肌细胞增生。 α 防御素还促进脂蛋白(a) 与纤粘蛋白的结合, 使其结合能力增强 30 倍, 从而干扰 PLG 作用, 促进血小板聚集, 血栓形成。另外脂蛋白(a) 在血管内皮下存留时间延长也为其自身氧化, 被清道夫受体摄取等提供条件。Auerbace 等^[7]研究发现, 脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL) 也增强脂蛋白(a) 在内皮细胞基质的停留时间, 在无 LPL 存在时, 脂蛋白(a) 结合于动脉内皮下基质呈饱和状态; 有 LPL 存在时, 脂蛋白(a) 滞留量由 2.7×10^{-7} nmol 上升到 1.13×10^{-4} nmol, 且 LPL、载脂蛋白 E 和多聚赖氨酸等可抑制 LPL 特异性促进脂蛋白(a) 滞留。

2.2 脂蛋白(a) 作用于内皮细胞

内皮细胞是动脉粥样硬化危险因素作用的重要靶细胞, 而内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化形成的早期病理改变, 参与动脉粥样硬化发生发展的全过程。Schachinger 等^[8]报道脂蛋白(a) 通过选择性地破坏人冠状循环中受体介导的内皮舒张功能而导致内皮功能失调, 参与动脉粥样硬化的早期病理改变。Allen 等^[9]研究表明脂蛋白(a) 诱导细胞内游离钙离子浓度升高, 从而刺激血管细胞粘附分子-1、E-选择素(E-selectin) 在培养的人冠状动脉细胞中的表达, 但细胞内钙离子螯合物可抑制粘附分子的表达。E-选择素主要介导白细胞向血管壁粘附的第一阶段即可逆性粘附阶段, 使白细胞流动性降低, 形成滚动, 为进一步粘附创造条件。血管细胞粘附分子-1 介导白细胞向血管壁粘附的第二阶段即细胞间特异性识别。在动脉粥样硬化的形成发展中, 血管内皮细胞受损后, 脂蛋白(a) 促进可溶性粘附分子血管细胞粘附分子-1 和 E-选择素等的表达, 白细胞的粘附能力增强(主要是单核细胞), 从而促进

单核细胞的粘附及跨内皮细胞的迁移运动, 在动脉粥样硬化早期阶段中发挥作用。另一方面, 脂蛋白(a) 聚集于动脉内膜, 损伤内皮细胞, 使血管壁通透性增加, 脂蛋白(a) 经受体或非受体途径进入内皮细胞, 抵达内皮下, 与介质成分(如胶原、糖蛋白等) 形成复合物, 被巨噬细胞吞噬, 并发生胆固醇酯化, 形成泡沫细胞, 导致动脉粥样硬化形成。

2.3 脂蛋白(a) 干扰纤溶系统

载脂蛋白(a) 结构与 PLG 有高度同源性, 脂蛋白(a) 可能通过载脂蛋白(a) 与 PLG 竞争结合位于内皮细胞、单核细胞和血小板等表面的 PLG 受体^[10], 干扰纤溶酶原转变为纤溶酶, 使之形成减少, 从而减少血栓溶解; 同时竞争或抑制纤维蛋白原、纤维蛋白及其分解产物上的 PLG 受体, 导致高凝状态和血栓形成前状态, 促进血栓形成。脂蛋白(a) 也可能通过增强或降低组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA) 或组织纤溶酶原激活抑制物-1(plasminogen activation inhibitor 1, PAI-1) 的表达, 干扰纤溶系统的平衡^[11]。有研究表明 PLG 结合于受体的数量和纤维蛋白表面纤溶酶原激活物的形成直接与体循环中的脂蛋白(a) 浓度差异有关^[12], 但不同脂蛋白(a) 亚群与纤维蛋白的亲合力不同, 一些表型的脂蛋白(a) 可能与纤溶系统作用无关。因此, 脂蛋白(a) 干扰纤溶系统主要依赖于其所携带的与纤维蛋白有高亲和力的载脂蛋白(a) 表型^[13]。此外, 脂蛋白(a) 还可激活血小板及蛋白激酶 C(protein kinase, PKC), 促进早期血栓形成。据研究表明在急性心肌梗死、急性脑梗塞时, 血浆脂蛋白(a) 水平上升, 血小板数目、血小板蛋白磷酸化反应均较健康对照组明显增加; 血小板的蛋白激酶 C 活性与健康对照相比, 其膜活性明显增加, 而血浆蛋白激酶 C 活性明显下降, 有利于血栓的形成^[14]。Testa 等^[15]实验研究表明: 脂蛋白(a) 浓度与纤溶酶形成率呈负相关, 而且经多元回归分析, 它们之间的关系不受 PLG、PAI-1、t-PA 或载脂蛋白(a) 表型分子量的影响, 从而证实了脂蛋白(a) 在抗纤溶反应中的重要作用。

2.4 脂蛋白(a) 自身氧化

脂蛋白(a) 含有多种不饱和脂肪酸, 在机体抗氧化能力降低, 抗氧化剂减少时, 脂蛋白(a) 与低密度脂蛋白一样可发生氧化修饰。Jurgen 等^[16]用氧化型脂蛋白(a) 抗体在动脉粥样硬化病变部位检测到氧化型脂蛋白(a), 证实了氧化型脂蛋白(a) 在动脉粥样硬化形成中也具有重要作用。Mahmoud 等^[17]通过对氧化型脂蛋白(a) 的特性和功能研究发现, 氧化型脂蛋白(a) 同氧化型低密度脂蛋白一样, 都能结合于清道夫受体, 诱导单核细胞粘附于动脉内皮和刺激单核细胞分化为巨噬细胞, 进而被巨噬细胞吞噬、移行和定居于血管内皮下, 形成泡沫细胞, 促进动脉粥样硬化形成。氧化型脂蛋白(a) 还可通过抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 来减少诱导型一氧化氮(inducible nitric oxide, iNO) 的合成, 从而降低一氧化氮的抗动脉粥样硬化作用, 参与动脉粥样硬化病变的发生^[18]。由于脂蛋白(a) 中 α -生育酚和 β -胡萝卜素含量较低密度脂蛋白少, 而含较高量的游离脂肪酸, 故较低密度脂蛋白更易氧化, 其对动脉损害更为严重。此外, 氧化型脂蛋白(a) 比 tr 脂蛋白(a) 能更有效的与 PLG 竞争特有细胞表面

的 PLG 受体, 促进血栓形成。

氧化型脂蛋白(a)也作用于内皮细胞,一方面促进内皮细胞凋亡,另一方面促进内皮细胞活化,分泌细胞因子、粘附分子等。Gallen 等^[19]研究发现 α 脂蛋白(a)及氧化型脂蛋白(a)均能引起人脐静脉内皮细胞凋亡,内皮细胞凋亡后不但局部抗凝和纤溶作用减弱,而且凋亡的内皮细胞也具致凝作用,促使血小板聚集、诱发微血栓,并释放活性因子,启动或促进动脉粥样硬化的形成。实验表明氧化型脂蛋白(a)诱导人脐静脉内皮细胞凋亡作用远强于 α 脂蛋白(a),但具体如何传递刺激信息而调控凋亡有待进一步研究。另一方面氧化型脂蛋白(a)能促进人脐静脉内皮细胞活化,使血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor-B, PDGF-B)表达增加^[20]、P-选择素(P-selectin)表达增加^[21]。研究发现经氧化型脂蛋白(a)处理后,人脐静脉内皮细胞中 PDGF-B mRNA、P-选择素 mRNA 的数量显著上升,这一点经 Northern Blot 分析证实。由于 PDGF 是平滑肌细胞的一种强有力的促有丝分裂原,且有明显的趋化性,可促进平滑肌细胞增殖及其向内膜下转移;而 P-选择素是内皮细胞中较早表达的粘附分子,介导单核细胞与内皮细胞间的相互作用^[22],更重要的是 P-选择素能促进过氧化物产生、细胞内颗粒的分泌、血小板活化因子合成及白细胞引起的炎症反应^[23]。两者均在动脉粥样硬化形成中起重要作用。

近来有研究发现针对氧化型低密度脂蛋白和氧化型脂蛋白(a)所产生的体液免疫应答也与动脉粥样硬化形成有关^[24], Hughes 综合征(antiphospholipid syndrome, APS)和系统性红斑狼疮综合征患者体内均有脂蛋白(a)浓度增加,且存在氧化型脂蛋白(a)自身抗体。表明针对氧化型脂蛋白(a)中氧化部分的免疫炎症反应可能参与动脉粥样硬化的发生、发展。自从证实氧化型低密度脂蛋白在动脉粥样硬化中的重要作用后,许多研究也将氧化修饰致动脉粥样硬化作用应用于脂蛋白(a),证实氧化型脂蛋白(a)在动脉粥样硬化发生发展中确实起重要作用,但具体机制还需进一步研究,而且研究氧化型脂蛋白(a)在动脉粥样硬化中的作用,有助于揭示脂蛋白(a)致动脉粥样硬化的具体机制,为临床预防和治疗动脉粥样硬化性心脑血管疾病提供理论依据。

[参考文献]

- [1] Mclean JW, Tomlison JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 1987, **330**: 132-137
- [2] 胡波,周新,邵华. 载脂蛋白(a)五核苷酸串联重复序列基因型的检测. *中华检验医学杂志*, 2000, **23**(2): 83-86
- [3] Ganbatz JW, Ghanma KI, Guevara JJ, et al. Polymorphic forms of human apolipoprotein(a): Inheritance and relationship of their molecular weights to plasma levels of lipoprotein(a). *J Lipid Res*, 1990, **31**: 603-613
- [4] Brunner C, Lobentanz EM, Pethö-Schranum A, et al. The number of identical

- kringle $\text{\textcircled{a}}$ repeats in apolipoprotein(a) affects its processing and secretion by HepG2 cells. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 32 403-410
- [5] Syrovets T, Thillet J, Chapman MJ, et al. Lipoprotein(a) is a potent chemoattractant for human peripheral monocytes. *Blood*, 1997, **90**(5): 2 027-036
- [6] Bolleir K, Cane W, Canziani G, et al. α -fetoprotein promote the binding of lipoprotein(a) to vascular matrix. *Blood*, 1999, **94**(6): 2 007-019
- [7] Auerbach BJ, Cane W, Ansong M, et al. Lipoprotein lipase greatly enhances the retention of lipoprotein(a) to endothelial cell-matrix. *Atherosclerosis*, 1999, **142**(1): 89-96
- [8] Schachinger V, Halle M, Minners J, et al. Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30**: 927-934
- [9] Allen S, Khan S, Tam SP, et al. Expression of adhesion molecules by Lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J*, 1998, **12**: 1 765-776
- [10] Xue S, Green MA, LoGrasso PV, et al. Comparison of the effects of Apo(a) Kringle v-10 and plasminogen Kringle8 on the interactions of lipoprotein(a) with regulatory molecules. *Thromb Haemost*, 1999, **81**(3): 428-435
- [11] Li XN, Grenett HE, Benza RL, et al. Genotype-specific transcription regulation of PAF1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and Lp(a) in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 3 215
- [12] Thierry S, Stéphane L, Véronique B, et al. Effect of individual plasma lipoprotein(a) variation in vivo on its competition with plasminogen for fibrin and cell binding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 575-584
- [13] Angles CE, de la Pena DA, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci*, 2001, **936**: 261-275
- [14] 张丽霞,高三阳,王学荣,等. 心肌梗塞和脑梗塞脂蛋白(a)、血小板、蛋白激酶 C 变化. *中华医学检验杂志*, 1998, **83**: 264-269
- [15] Testa R, Marocovina SM. The rate of plasmin formation after in vitro clotting is inversely related to Lp(a) plasma levels. *Int J Clin Lab Res*, 1999, **29**(3): 128-132
- [16] Jurgen SG, Chen Q, Esterbauer H, et al. Immunostaining of human autopsy aortas with antibodies to modified apolipoprotein B and apolipoprotein(a). *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**: 1 689-699
- [17] Mahmoud SR, Selvaraj P, Sgoutas DS. Oxidized lipoprotein(a) induce cell adhesion molecule Mac-1(CD 11b) and enhances adhesion of the monocytic cell line U937 to cultured endothelia cells. *Atherosclerosis*, 1996, **123**: 103-113
- [18] Moeslinger T, Friedl R, Volf I, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by oxidized lipoprotein(a) in a murine macrophage cell line. *FEBS Lett*, 2000, **478**: 95-99
- [19] Gallen J, Schneider R, Heinloth A, et al. Lp(a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta: role of oxidative stress. *Kidney International*, 1999, **55**(4): 1 450-461
- [20] Zhao SP, Xu DY. Oxidized lipoprotein(a) increases the expression of PDGF-B in human umbilical vein endothelial cells. *Clinica Chimica Acta*, 2000, **296**: 121-133
- [21] Zhao SP, Xu DY. Oxidized lipoprotein(a) enhanced the expression of P-selectin in human umbilical vein endothelial cells. *Thromb Res*, 2000, **100**: 501-510
- [22] Scalia R, Appel JZ, Lefer AM. Leukocyte-endothelium interaction during the early stages of hypercholesterolemia in the rabbit: role of P-selectin, ICAM-1 and VCAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 1 093-100
- [23] Lovatt DE, Topham MK, Whatley RE, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 559-570
- [24] Romero FI, Khamashta MA, Hughes GRV. Lipoprotein(a) oxidation and autoantibodies: a new path in atherothrombosis. *Lupus*, 2000, **9**: 206-209

(此文编辑 朱雯霞)