

血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与动脉粥样硬化

魏春阳 综述, 刘昌慧, 赵志明 审校

(武汉大学人民医院老年病科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 病理学与病理生理学; 血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1; 综述; 内皮细胞功能紊乱; 动脉粥样硬化

[摘要] 作为氧化型低密度脂蛋白主要受体, 血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 首先在内皮细胞表面发现, 后来发现在巨噬细胞以及 SMC 表面也有表达。这种受体被氧化型低密度脂蛋白活化后, 可导致内皮功能改变, 诱导粘附分子的表达及内皮细胞的凋亡。这种受体能被一些炎症因子、氧化应激、机械刺激以及高血压、高血脂和糖尿病等诱导表达; 能识别结合多种与动脉粥样硬化形成有关的配体, 参与动脉粥样硬化进程。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

近来许多研究都强调了氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发病机制中的作用^[1,2], 但其详尽机制还不甚明了。ox-LDL 是和清道夫受体结合来影响细胞功能的。已知的清道夫受体包括清道夫受体 A I/II、CD36、清道夫受体 BI 和血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin like oxidized low density lipoprotein receptor 1, LOX-1)等。其中 LOX-1 是近年来所发现的大动脉血管内皮上主要的 ox-LDL 受体, 对 As 的发生发展有着一定的意义。

1 血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 的特征

血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)属 C 型血凝素分子家族, 在结构和序列上与其它已知的清道夫受体并不相似, 相反地与天然杀伤细胞受体比较一致。人类 LOX-1 基因结构及染色体定位目前已明确: 由 6 个片段约为 15 kb 的外显子编码, 运用原位荧光杂交证实处于 12 号染色体短臂上 12.3~13.2 区。此区域同时也是 NK 细胞受体族基因所在区^[3,4]。近来一些研究者在 LDL 受体敲除小鼠身上发现了一种命名为 Athsq2 的 As 易感位点, 其所处位置相当于人类染色体的 12p13-12 区, 尽管 Athsq2 所代表的候选基因尚未确认, 但很可能就是 LOX-1 基因^[5]。Chen 等^[6]在 LOX-1 基因与女性冠心病患者冠状动脉狭窄率的关系的流行病学研究中发现, LOX-1 基因的普通变异可能与白人妇女患冠心病的风险相关。

血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)不仅表达于血管内皮细胞, 同时还表达于巨噬细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)、成纤维细胞和血小板。As 通常被

认为是一种由 ox-LDL、内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、SMC 等之间的反应所致的慢性炎症过程。血凝素样区是 LOX-1 分子的配体识别区, LOX-1 能识别的配体大致可分为四类^[7]: (1)被修饰脂蛋白, 如 ox-LDL、乙酰化 LDL、次氯酸修饰 HDL 等; (2)含阴离子化学物质, 如聚肌苷酸、角叉菜胶等; (3)含阴离子磷脂, 如磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇; (4)细胞, 如凋亡衰老细胞、活化血小板、细菌等。在已知的清道夫受体中, LOX-1 是第一种被发现能生理性转化为可溶形式的受体分子, 可溶性 LOX-1 分子约为 35 kDa, 检测可溶性 LOX-1 片段能方便地反映血浆中被修饰的 LDL 水平, 用于临床或许能作为预测缺血性心脏病的一种手段^[8]。

2 血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 病理生理功能及与动脉粥样硬化关系

血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)确切的病理生理作用还不十分清楚。已经发现, 通过与 LOX-1 的结合, 能将识别的配体物质要么被细胞摄入或吞噬, 要么附着在细胞表面。在生理条件下, LOX-1 可介导清除细胞残骸及其它的相关物质, 在宿主防御反应中可能发挥作用。在病理条件下, LOX-1 则涉及 ox-LDL 及损伤凋亡细胞等与内皮细胞的结合和活化, SMC 的转化增殖, 脂质在巨噬细胞内的聚积, 以及与活化的血小板的识别与结合, 而这些都与 As 的发展有关。

2.1 介导内皮细胞功能活化

由 ox-LDL 所诱导的内皮功能紊乱及活化是 As 起始的关键步骤, 内皮细胞 LOX-1 的高表达可导致某些疾病的产生。ox-LDL 与 LOX-1 的结合, 能影响内皮细胞 L 精氨酸——氧化氮(nitric oxide, NO)系统, 使内皮细胞产生超氧负离子, 降低 NO 的产生^[9], 同时伴随核因子 κ B 的活化, 导致一些炎症因子的释放, 诱导内皮功能紊乱及活化。在牛主动脉内皮细胞, 由 ox-LDL 所介导的细胞间粘附分子的上调能被抗 LOX-1 抗体所抑制。Li 等^[10]报道, 在人冠状动脉内皮细胞 ox-LDL 与 LOX-1 的结合能导致细胞凋亡, 同时他们发现将某

[收稿日期] 2003-10-27 [修回日期] 2004-02-28

[作者简介] 魏春阳, 硕士研究生, 研究方向为老年心血管疾病的防治, 联系电话为 027-88079844, E-mail 为 cywei@126.com。刘昌慧, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为衰老与抗衰老及老年高血压病基础与临床研究, 联系电话为 027-88041919-2906。赵志明, 副教授, 研究方向为老年临床神经生理学。

种反义寡核苷酸导入 LOX-1 mRNA 中使其翻译受阻,能抑制由 α -LDL 所介导的单核细胞趋化因子 1(MCP-1)上调及单核细胞与内皮细胞的粘附。同时,内皮细胞 LOX-1 与衰老及凋亡细胞从血液循环中生理性移除也有关,因为衰老及凋亡细胞表面具有磷脂酰丝氨酸,可促进血液凝固,因此通过 PS 与 LOX-1 结合,以被吞噬的方式将衰老及凋亡的细胞从血液中移除显得十分重要,这样有助于防止血液的凝固。PS 与 LOX-1 结合所介导的吞噬能被 α -LDL、多磷酸肌醇、脂质体及含阴离子的磷脂所抑制。LOX-1 所介导的坏死细胞被内皮吞噬清除,可能是一种固有的生理反应以清除血液循环中有害的细胞残骸;相反,当 LOX-1 表达过度,由衰老及凋亡细胞所介导的内皮细胞活化则可能诱导病理性炎症反应。Honjo 等^[11]的研究表明 LOX-1 是一种涉及白细胞再循环的粘附分子,可作为缓解内毒素所致内皮炎症的作用靶点。Li 等^[12,13]发现,他汀类药物能呈浓度依赖性下调人冠状动脉内皮细胞及人脐静脉内皮细胞 LOX-1 基因表达,并能抑制 α -LDL 与 LOX-1 结合所诱导的丝裂原激活蛋白激酶激活及蛋白激酶 B 的磷酸化的减少。但 LOX-1 介导内皮损伤的确切信号传导通路是什么,尚有待于进一步研究。

2.2 与致动脉粥样硬化因素关系密切

体外实验^[14,16]表明,LOX-1 的表达能被一些炎症因子如 TNF- α 、脂多糖、IL-1 β 、IL- γ 、TGF- β 和内皮素 1 等所诱导。在体内,LOX-1 则在几种病理状态下表达增强,如高血压、高血脂、糖尿病和硒缺乏所致的 As^[17,18]。Nagase 等^[16,19]发现在与正常大鼠的对照实验中,高血压大鼠、SHR-SP 大鼠、DS 大鼠 LOX-1 表达均显著增加。因此,可以推测在上调 LOX-1 基因表达时高血糖、炎症、高血脂、高血压存在着协同作用。所有的这些研究表明,与 As 关系密切的各种病理生理刺激都能有力地调节 LOX-1 基因表达。Chen 等^[20]发现在动脉分叉部位 LOX-1 表达明显增加,此解剖学部位通常被认为是 As 的好发部位,处于此处的内皮细胞易受血流剪切力等动力学因素影响,提示 LOX-1 的表达可受血流动力学的影响。国内外^[21-23]的研究表明,血管紧张素 II 呈浓度依赖的上调人脐静脉内皮细胞 LOX-1 表达,此种作用可被 Ang II 1 型拮抗剂缬沙坦阻断。血管紧张素 II 和 α -LDL 是导致血管损伤性疾病发生发展的重要因素,而由它们所诱发的内皮功能障碍是造成血管性疾病发生的重要环节;在血管紧张素 II 存在的情况下,LOX-1 表达的增加是内皮细胞对 α -LDL 摄取增加的基础。另外,LOX-1 的表达可被 α -LDL 及其致 As 成分可溶磷脂酰胆碱所上调^[24]。除了过氧化氢,由次黄嘌呤及黄嘌呤酶所产生的超氧化物阴离子,都能增加主动脉内皮细胞 LOX-1 mRNA 的表达^[16]。致 As 物质同型半胱氨酸通过氧化作用能呈浓度依赖性加强内皮细胞 LOX-1 基因表达,并促进血管内皮细胞对 α -LDL 的摄取^[25]。这些发现表明在体内外均存在氧化还原作用对 LOX-1 表达的调节。由于氧化还原作用涉及许多的病理过程,因此可以推测在 As 过程中,可能存在着氧化作用增加 LOX-1 的表达,表达增加的 LOX-1 反过来又诱导氧化作用加强的恶性循环^[26]。

2.3 与动脉粥样硬化病理发展过程相关

在 As 的发病机制中,LOX-1 的作用主要来源于以下四方面的证据^[7]:(1)在 α -LDL 的粘附、摄取和蛋白水解过程中 LOX-1 活性增强;(2)由 α -LDL 所致 LOX-1 的活化诱导了内皮功能的紊乱及内皮细胞凋亡;(3)As 诱发因素可明显上调 LOX-1 的表达;(4)LOX-1 在体内主要见于参与 As 的细胞上,并积聚在 As 损伤区。用免疫斑点试验对人及 WHHL 兔 As 组织进行检测,可以检出特征性的 LOX-1 表达带^[26]。在 As 损伤早期的内皮细胞上 LOX-1 染色非常明显,提示 LOX-1 表达的开始即是 As 早期事件。更重要的是,在损伤发展期的内皮细胞上,同样能够观察到 LOX-1 的表达,则提示 LOX-1 对 As 发展期的损伤过程具有持续性的影响,这或许涉及到 As 一些并发症的发生,如斑块的破裂和血栓的形成。除了内皮细胞,SMC 和巨噬细胞也能表达 LOX-1,在发生 As 时已证实,SMC 及巨噬细胞上 LOX-1 表达同样增加^[26]。Li 等^[27]的研究表明,高血糖不仅可以加强巨噬细胞 LOX-1 的表达,同时通过 LOX-1 促使巨噬细胞向泡沫细胞的转化。因此,LOX-1 可能涉及 α -LDL 的摄入及随之而来的巨噬细胞和 SMC 在动脉内膜层转化为泡沫细胞的过程。 α -LDL 与血管 SMC LOX-1 相结合,通过降低 Bcl-2/Bax 比值,能诱导血管 SMC 的凋亡^[28]。LOX-1 蛋白与 Bax 一起表达于人 As 斑块易于断裂的肩区,表明 LOX-1 可能与 As 斑块的不稳定性及破裂过程有关。

2.4 识别与结合活化的血小板

血小板在 As 的发生过程中起重要作用,活化的血小板也能被 LOX-1 所识别^[29]。由活化血小板产生的血小板源生长因子(Platelet-derived growth factor, PDGF)的释放与 As 过程中平滑肌迁移及增生的机制有关。同时血小板与 LOX-1 的结合能加强内皮细胞内皮素 1 的释放,内皮素 1 诱导 NAD(P)H 氧化酶而增加内皮细胞超氧阴离子的生成,促使 LDL 氧化形成 α -LDL,又进一步促进内皮细胞对它的摄取,因而,局部及系统内皮素 1 水平增高促进 LOX-1 介导的内皮细胞对 α -LDL 的摄取,加速了内皮细胞损伤及 As 的形成。血小板的这种作用与甘油三酯分解后的脂蛋白残余片段作用相类似,后者通过 LOX-1 同样刺激 NAD(P)H 氧化酶依赖的超氧化物的形成,诱导细胞因子的释放,从而导致内皮细胞受损^[30]。这样通过 LOX-1,血小板与内皮细胞联系起来,对于内皮细胞在止血及 As 方面作用及其机制的基础研究,提供了新的线索。

2.5 与肾小球硬化相关

肾小球硬化在病理学上与 As 相似,且 α -LDL 与肾小球硬化相关。Nagase 等^[19]通过免疫组织化学及原位杂交的方法,在高血压大鼠可以发现 LOX-1 表达于肾小球内皮、肾小球膜及组织间隙细胞,在高血压大鼠肾脏 LOX-1 表达上调的同时伴随有肾小球硬化的改变及肾功能障碍,提示肾脏 LOX-1 的表达可能是高血压性肾小球硬化过程的机制之一。

3 结束语

总而言之,LOX-1 与其配体之间的相互作用,能导致内皮细胞功能的紊乱,对 As 的发生发展以及一些并发症的产

生有着重要意义。对体内可溶性 LOX-1 的检测,为 As 及血管性疾病的诊断和评估提供了新的可能方式。对 LOX-1 表达的一些调节因素进行有效控制以及对 LOX-1 拮抗剂的研制与应用,有助于 As 及其它一些血管性疾病的防治。

[参考文献]

- [1] 张新超,徐成斌,张彤. 氧化型低密度脂蛋白和普伐他汀对人脐静脉内皮细胞细胞间粘附分子表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 2000, 9 (3): 229-232
- [2] 张可满,陈保生,薛红,吴刚,曾武威. 差异显示法证实氧化型低密度脂蛋白刺激血管内皮细胞胸腺素 β 的高表达. 中国动脉硬化杂志, 2000, 9 (4): 299-301
- [3] Aoyama T, Sawamura T, Furutani Y, Matsuoka R, Yoshida MC, Fujiwara H, et al. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene. *Biochem J*, 1999, 339 (2): 177-184
- [4] Yamanaka S, Zhang XY, Miura K, Kim S, et al. The human gene encoding the lectin-type oxidized LDL receptor (OLR) is a novel member of the nature killer gene complex with a unique expression profile. *Genomics*, 1998, 54 (2): 191-199
- [5] Welch CL, Bretschger S, Latib N, Bezouevski M, Guo Y, Pleskac N, et al. Localization of atherosclerosis susceptibility loci to chromosomes 4 and 6 using the Ldlr knockout mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 7 946-951
- [6] Chen Q, Reis SE, Kammerer C, Craig WY, LaPierre SE, Zimmer EL. Genetic variation in lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) gene and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2003, 107 (25): 3 146-151
- [7] Mingyi Chen, Tomoh Masaki, Tatsuya Sawamura. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Therap*, 2002, 95 (1): 89-100
- [8] Kakutani M, Ueda M, Naruko T, Masaki T, Sawamura T. Accumulation of LOX-1 ligand in plasma and atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: identification by a novel enzyme immunoassay. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282 (2): 180-185
- [9] 徐雅琴,王士雯,曹静,施伟伟,张钧华,汪丽惠,等. 氧化型低密度脂蛋白对内皮细胞 L-精氨酸-NO 系统的影响及其机制. 中华老年心脑血管病杂志, 2002, 4 (4): 259-261
- [10] Li D, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized LDL (LOX-1) by oxidized LDL and implications in apoptosis of human coronary artery endothelial cells: evidence from use of antisense LOX-1 mRNA and chemical inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 1 116-122
- [11] Honjo M, Nakamura K, Yamashiro K, Kiryu J, Tanihara H, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 is a cell-adhesion molecule involved in endotoxin-induced inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (3): 1 274-279
- [12] Li DY, Chen HJ, Mehta JL. Statins inhibition oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation. *Cardiovasc Res*, 2001, 52 (1): 130-135
- [13] 全智华,李全忠,邓衡,易光辉,杨永宗. 洛伐他汀能下调人脐静脉内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 mRNA 的表达. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (1): 26-29
- [14] Murase T, Kume N, Korenaga R, Ando J, Sawamura T, Masaki T, Kita T. Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res*, 1998, 83 (2): 328-333
- [15] Kume N, Murase T, Moriaki H, Aoyama T, Sawamura T, Masaki T, et al. Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res*, 1998, 83: 322-327
- [16] Nagase M, Ando K, Nagase T, Kaname S, Sawamura T, Fujita T. Redox-sensitive regulation of LOX-1 gene expression in vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 281: 720-725
- [17] Chen H, Li D, Sawamura T, Inoue K, Mehta JL. Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: modulation by losartan. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276: 1 100-104
- [18] Li L, Sawamura T, Renier G. Glucose enhances endothelial LOX-1 expression: Role for LOX-1 in glucose-induced human monocyte adhesion to endothelium. *Diabetes*, 2003, 52 (7): 1 843-850
- [19] Nagase M, Kaname S, Nagase T, Wang G, Ando K, Sawamura T, et al. Expression of LOX-1, an oxidized low-density lipoprotein receptor, in experimental hypertensive glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11: 1 826-836
- [20] Chen M, Nagase M, Fujita T, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and age. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287: 962-968
- [21] Li DY, Zhang YC, Philips MI, Sawamura T, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res*, 1999, 84: 1 043-049
- [22] 张磊,黄元伟,姚航平. 血管紧张素 II 和缬沙坦对人脐静脉内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体表达的影响. 中华心血管病杂志, 2002, 10: 630-633
- [23] 张磊,黄元伟,姚航平. 血管紧张素 II 调控人脐静脉内皮细胞表达血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体. 浙江大学学报(医学版), 31 (5): 326-333
- [24] Aoyama T, Fujiwara H, Masaki T, Sawamura T. Induction of lectin-like oxidized LDL receptor by oxidized LDL and lysophosphatidylcholine in cultured endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31: 2 101-114
- [25] 李全忠,朱雯霞,赵水平. 同型半胱氨酸对血管内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1mRNA 表达及氧化型低密度脂蛋白摄取的影响. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (4): 324-326
- [26] Chen M, Kakutani M, Minami M, Kataoka H, Kume N, Narumiya S, et al. Increased expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in initial atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 1 107-115
- [27] Li L, Sawamura T, Renier G. Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation. *Circ Res*, 2004, 94 (7): 892-901
- [28] Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, et al. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 955-960
- [29] Kakutani M, Masaki T, Sawamura T. A platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 360-364
- [30] Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD (P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation: prevention by cilostazol. *Circulation*, 2004, 109 (8): 1 022-028

(此文编辑 朱雯霞,胡必利)