

# 植物血凝素样低密度脂蛋白受体 1 的研究进展

于永慧 综述, 汪 翼 审校

(山东大学山东省立医院儿科, 山东省济南市 250021)

[关键词] 儿科学; 动脉粥样硬化的儿童期防治; 综述; 低密度脂蛋白受体; 动脉粥样硬化

[摘要] 植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 是与动脉粥样硬化的发生发展相关联的氧化型低密度脂蛋白的主要受体, 介导氧化型低密度脂蛋白诱导的内皮细胞凋亡、单核细胞粘附到内皮以及衰老细胞的吞噬作用, 并作用于活化的血小板和中性粒细胞, 导致内皮功能障碍, 进而发生动脉粥样硬化、高血压等心脑血管疾病。本文就其结构、代谢、作用、作用机制及其干预, 以及它与动脉粥样硬化、高血压和心肌缺血再灌注的关系作一综述。

[中图分类号] R72

[文献标识码] A

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种严重威胁人类身体健康的常见病、多发病, 也是心脑血管疾病的主要病因。近年来的研究认为 As 发生的始动环节是血管内皮细胞损伤及内皮功能障碍。植物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) 最初作为内皮细胞中氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 的主要受体被检测到, 介导内皮细胞对 ox-LDL 的摄取; 后来证实其诱导性表达也发生于巨噬细胞和平滑肌细胞。LOX-1 的表达可激活一系列细胞内信号传递过程, 导致内皮细胞的激活及粘附分子的表达, 故目前认为 LOX-1 是与内皮功能障碍性疾病, 尤其是 As 的发生发展相关联的 ox-LDL 的清道夫受体。本文就近年来有关 LOX-1 的作用及其与高脂血症和 As 等的关系的研究作一综述。

## 1 植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 的结构与代谢

植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (LOX-1) 为 C 型膜蛋白, 属于 C 型植物血凝素分子家族, 在细胞外 C 端有典型的 C 型植物血凝素结构。诱变研究显示 LOX-1 的植物血凝素结构域是其识别配体的功能结构域, 可作为 ox-LDL 的细胞表面吞饮作用的受体, 但对 A 型清道夫受体的高亲和性配体和内皮细胞表面的清道夫受体——乙酰化 LDL 无显著作用<sup>[1]</sup>。它最初以具有 N 联高甘露糖型碳水化合物的 40 kDa 前体细胞蛋白合成, 进一步被糖基化并加工成 50 kDa 的成熟形式。

植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (LOX-1) 的表达相继在培养的内皮细胞、巨噬细胞和活化的血管平滑肌细胞中检测到; 体内, 覆盖 As 早期病变的内皮细胞和进展期病

变内层新生血管的内皮细胞以及积聚在进展期 As 斑块内膜的巨噬细胞和平滑肌细胞表达 LOX-1<sup>[2]</sup>。LOX-1 的表达可由致炎刺激因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、转化生长因子  $\beta$  和细菌内毒素以及血管紧张素 (angiotensin, Ang)、ox-LDL 本身和血流切变应激等所诱导。细胞表面的 LOX-1 在膜近端细胞外区域可被许多与质膜关联的蛋白酶分解、并由细胞表面释放; 高效液相色谱纯化可溶性 LOX-1 及其 N 末端氨基酸序列分析显示, 定位于 LOX-1 膜近端细胞外区域的 2 个切割位点 Arg(86)-Ser(87) 和 Lys(89)-Ser(90), 表明细胞表面 LOX-1 可在这 2 个不同位点被分开, 转化成可溶性形式。测定体内可溶性 LOX-1 可为检测和预测 As 以及血管性疾病提供新的诊断方法<sup>[1]</sup>。

## 2 植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 的作用、作用机制及其干预

除内皮细胞外, 人血管平滑肌细胞及巨噬细胞亦表达 LOX-1, 表明 LOX-1 的表达不仅在内皮细胞的激活中有意义, 而且在平滑肌细胞及巨噬细胞摄取脂质转变成泡沫细胞中亦起重要作用, 提示 LOX-1 在 As 发生的始动环节及进展中均有意义。LOX-1 除结合 ox-LDL 外, 还结合衰老/凋亡细胞、活化血小板和细菌, 提示它在体内具有多种生物学活性。

### 2.1 介导血小板—内皮之间的相互作用

在 As 时血小板吸附到血管表面可促进平滑肌细胞增殖和内膜增厚; 功能障碍的内皮常为 ox-LDL 作用的结果, 更易致凝血和吸附血小板。ox-LDL 的内皮受体 LOX-1 作为血小板的一种粘附分子, 参与血小板—内皮之间的相互作用由此直接参与内皮功能障碍。研究发现, 磷脂酰丝氨酸结合蛋白 annexin V 可抑制血小板的结合, 血小板的促效药可增强这种结合, 这提示暴露在血小板表面活化作用中的阴性磷脂为 LOX-1 的抗原决定簇; 而且血小板结合 LOX-1 增加了内皮素 1 由内皮细胞的释放, 进一步诱导内皮功能障碍, 这反过来又促进了 As 的病理过程。所以, LOX-1 不仅结合 ox-LDL, 还结合血小板, 从而启动和促进 As<sup>[3]</sup>。进一步的研究显示, 血小板与 LOX-1 间的相互作用产生活性氧簇 (ROS) 和过氧化

[收稿日期] 2004-02-07 [修回日期] 2004-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金(30371496)资助

[作者简介] 于永慧, 博士研究生, 主要研究方向为小儿心血管疾病的诊治、成人冠心病在儿童期的早期检测与预防, E-mail 为 Alice20402@sina.com。汪翼, 教授, 博士研究生导师, 从事心血管病儿童期预防的基础与临床工作, 主要研究方向是动脉粥样硬化发病机制的研究, E-mail 为 medyi@jir-public.sd.cninfo.net。

物 $O_2^{2-}$ ,使一氧化氮灭活,降低其生物学活性,导致血小板依赖性动脉血栓形成<sup>[4]</sup>。

## 2.2 介导氧化型低密度脂蛋白增强 Fas 诱导的细胞凋亡

在正常状态下,血管内皮细胞可抵抗 Fas 诱导的细胞凋亡。体外培养人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, hUVEC),流式细胞仪证实 ox-LDL 剂量依赖性增加细胞表面 Fas 表达;ox-LDL 对 Fas 介导的细胞凋亡的作用可被中和 LOX-1 单抗显著阻滞,该抗体可阻滞 LOX-1 介导的内皮细胞对 ox-LDL 的摄取。提示 LOX-1 可能作为一重要介质通过 ox-LDL/LOX-1 在血管内皮细胞中的相互作用参与 Fas 介导的细胞凋亡的调节和细胞的损伤<sup>[5]</sup>。

## 2.3 介导氧化型低密度脂蛋白与血管紧张素 $\text{Ang II}$ 的相互作用

氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)与 Ang II 之间的相互作用与 As 的发生发展相关联。体外培养人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, hCAEC)发现 Ang II 增加 LOX-1 的基因和蛋白的表达,增加 ox-LDL 的摄取;在此过程中核转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化发挥重要的信号传导作用;该作用是由 Ang II 1 型受体(AT<sub>1</sub>)的激活介导的,特异性 AT<sub>1</sub> 阻滞剂氯沙坦可干预此作用,而 AT<sub>2</sub> 阻滞剂 PD123319 不能干预;Ang II 增强 ox-LDL 介导的 hCAEC 损伤<sup>[6]</sup>。另外,ox-LDL 在 hCAEC 中通过 LOX-1 的激活诱导血管紧张素转换酶基因的表达,促细胞分裂素活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)的激活在此过程中发挥信号传导作用;3-羟基-3-甲戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂伐他汀通过抑制 MAPK 的激活从而阻抑 ox-LDL 介导的血管紧张素转换酶的上调<sup>[7]</sup>。上述途径通过肾素-血管紧张素系统介导高血压致 As。

## 2.4 诱导 CD40/CD40 配体信号系统及介导炎症

尽管越来越多的证据证实 As 的形成涉及炎症细胞的参与,但有关不同 As 斑块成分中的联络介质尚不明确。体外培养 hCAEC 发现 LOX-1 介导 ox-LDL 浓度依赖性和时间依赖性增加 CD40 和 CD40 配体的表达,LOX-1 拮抗抗体 JTX92 可干预 ox-LDL 的此效应。提示 ox-LDL 通过其受体 LOX-1 激活了 CD40/CD40 配体信号途径,这激活了 hCAEC 的炎症反应<sup>[8]</sup>。另有研究显示,ox-LDL 在 hUVEC 中通过结合到细胞表面的 LOX-1 激活 NF- $\kappa$ B,随之细胞内 ROS 产物在内皮细胞增加<sup>[9]</sup>。这是在 As 中由 ox-LDL 介导炎症的一个新的思路。

## 2.5 介导同型半胱氨酸致动脉粥样硬化作用

血浆同型半胱氨酸浓度升高是心血管疾病的独立危险因素。研究发现,与健康对照组比较,高同型半胱氨酸血症患者单核细胞的 LOX-1 mRNA 水平升高,在 ox-LDL 刺激下单核细胞释放更多的干扰素 $\alpha$ ,这种 ox-LDL 刺激干扰素 $\alpha$  释放反应与 LOX-1 表达相关;叶酸治疗使得同型半胱氨酸水平恢复正常,伴随 LOX-1 基因表达水平降低、ox-LDL 刺激干扰素 $\alpha$  释放反应减轻<sup>[10]</sup>。国内有研究在培养的 hUVEC 中加入不同浓度的同型半胱氨酸孵育后也发现同型半胱氨酸能促进 hUVEC LOX-1 mRNA 的表达和对 ox-LDL 的摄取<sup>[11]</sup>。提示同型半胱氨酸发挥其致 As 作用部分是通过升高 LOX-1 水平进而增强 ox-LDL 诱导的炎症反应。

## 2.6 参与内毒素诱导的炎症

在兔内毒素血症模型和内毒素诱导的葡萄膜炎模型中,抗 LOX-1 抗体可降低白细胞减少的程度、有效抑制白细胞浸润和蛋白渗出;在体外血流模型中也证实了 LOX-1 在生理切变中捕获白细胞的能力。所以,LOX-1 是一种参与白细胞聚集的粘附分子,可为调节内毒素诱导的炎症提供一个良好的靶子<sup>[12]</sup>。

## 3 植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(As)早期的一主要事件是来源于巨噬细胞的载脂泡沫细胞的灶性积聚。在许多高脂饮食 As 动物模型发现循环单核细胞趋化吸附到动脉内皮细胞早于泡沫细胞的形成。单核细胞趋化到早期病变部位依赖于内皮对单核细胞和淋巴细胞的粘附性。体内外试验发现粘附分子,如细胞间粘附分子 1、血管细胞间粘附分子和 P 选择素可促进单核细胞和淋巴细胞的粘附;而 LOX-1 作为 ox-LDL 的新型受体,其表达活化一系列的细胞内过程,介导由 ox-LDL 诱导的上述粘附分子的表达<sup>[13]</sup>。另外,ox-LDL 在 As 进展和斑块破裂中发挥关键作用,它对血管细胞的生物学作用至少部分是由其细胞表面受体介导的,LOX-1 作为致 As ox-LDL 的细胞表面吞饮作用的受体,容许内皮细胞摄取 ox-LDL,介导 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡以及单核细胞粘附到内皮,并作用于活化的血小板和中性粒细胞,加剧了内皮的功能变化,导致内皮功能障碍,进而发生 As<sup>[14]</sup>。HMG-CoA 还原酶抑制剂他汀类可抑制 LOX-1 和粘附分子的表达以及 NF- $\kappa$ B 的激活从而发挥抗 As 作用<sup>[15]</sup>。

## 4 植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与高血压性血管损害

在原代培养的 hUVEC 中内皮素 1 可通过其 B 型受体的介导增加 LOX-1 的表达和对 ox-LDL 的摄取,提示局部的和全身的内皮素 1 水平升高,如高血压,可促进由 LOX-1 介导的 ox-LDL 在人内皮细胞的摄取增加,并可能参与内皮依赖性血管舒张的损伤,联合 ox-LDL 与 Ang II 间的相互作用机制,进而促进内皮功能障碍和高血压性 As 的发生发展<sup>[16]</sup>。检测 LOX-1 在 Dahl 盐敏感性高血压大鼠肾脏中的表达,发现肾脏盐负荷导致肾小球硬化和 LOX-1 增加,且 LOX-1 表达增加与肾小球硬化改变和肾功能不全平行,提示肾脏 LOX-1 在高血压肾小球硬化进展中可能的致病作用<sup>[17]</sup>。在慢性肾衰大鼠模型残余肾脏中,LOX-1 的基因表达显著升高,而 AT<sub>1</sub> 阻滞剂坎地沙坦可降低血压、显著抑制肾脏 LOX-1 的表达,这种抑制作用伴有肾脏损伤的改善,提示 LOX-1 肾脏表达增加可能在慢性肾衰的进展中发挥一些作用<sup>[18]</sup>。

## 5 植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与心肌缺血再灌注损伤

利用左冠状动脉结扎术制造心肌缺血再灌注大鼠模型,发现缺血再灌注损伤伴有 LOX-1 表达增加、脂质过氧化和细

胞凋亡,并有左心室功能降低;用 LOX-1 阻抑抗体 JXT21 (10 mg/kg) 治疗可减少缺血再灌注时 LOX-1 表达增加所致的细胞凋亡、脂质过氧化,并减小心肌梗死面积,改善左心室功能,提示 LOX-1 通路可能与心肌缺血再灌注损伤的范围有关,抑制 LOX-1 通路可为治疗人急性心肌梗死提供一种新的方法<sup>[19]</sup>。另有报道在缺血性心脏病家族中发现 LOX-1 基因的单核苷酸多态性 G501C,可导致 LOX-1 蛋白 K167N 的错义突变;501G/C+501C/C 在心肌梗死组的出现频率显著高于健康组;心肌梗死风险与 501G/C+501C/C 基因型的 OR 值是 2.89。提示 LOX-1 基因与心肌梗死风险相关联,控制 LOX-1 的活性可能为治疗和预防冠状动脉疾病的有效方法,尤其对携带有 OLR1 G501C 基因型的个体<sup>[20]</sup>。

总之,LOX-1 作为 ox-LDL 的一种新型受体,介导 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡、单核细胞粘附到内皮以及衰老细胞的吞噬作用,并作用于活化的血小板和中性粒细胞,加剧了内皮的功能变化,导致内皮功能障碍,进而发生 As、高血压等心脑血管疾病。这为进一步探讨并明确 As 的发生机制从而更有效地干预其发生发展提供了新的思路。

#### [参考文献]

- [1] Kume N, Kita T. Roles of lectin-like oxidized LDL receptor-1 and its soluble forms in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*, 2001, **12** (4): 419-423
- [2] Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriawaki H, Murase T, et al. Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation*, 1999, **99** (24): 3 110-117
- [3] 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** (1): 360-364
- [4] Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, Pastorino A, Rigoni A, Nava C, et al. The platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (3): 499-507
- [5] Imanishi T, Hano T, Sawamura T, Takarada S, Nishio I. Oxidized low density lipoprotein potentiation of Fas-induced apoptosis through lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human umbilical vascular endothelial cells. *Circ J*, 2002, **66** (11): 1 060-064
- [6] Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin ② type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB. *Circulation*, 2000, **102** (16): 1 970-976
- [7] Li D, Singh RM, Liu L, Chen H, Singh BM, Kazzaz N, et al. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells. *Cardio Vasc Res*, 2003, **57** (1): 238-243
- [8] Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Mehta JL. LOX-1, an oxidized LDL endothelial receptor, induces CD40/CD40L signaling in human coronary artery endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (5): 816-821
- [9] Matsunaga T, Hokari S, Koyama I, Harada T, Komoda T. NF-kappa B activation in endothelial cells treated with oxidized high-density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **303** (1): 313-319
- [10] Holven KB, Scholz H, Halvorsen B, Aukrust P, Ose L, Nenseter MS. Hyperhomocysteinemic subjects have enhanced expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in mononuclear cells. *J Nutr*, 2003, **133** (11): 3 588-591
- [11] 张磊, 黄元伟, 姚航平. 同型半胱氨酸对血浆内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 mRNA 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
- [12] Honjo M, Nakamura K, Yamashiro K, Kiryu J, Tanihara H, McEvoy LM, 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
- [13] Kita T. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Nippon Rinsho*, 2002, **60** (5): 851-859
- [14] Kume N. New oxidized LDL receptors and their functions in atherogenesis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2002, **39** (3): 264-267
- [15] 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
- [16] Morawietz H, Duerschmidt N, Niemann B, Galle J, Sawamura T, Holtz J. Augmented endothelial uptake of oxidized low-density lipoprotein in response to endothelin-1. *Clin Sci (Lond)*, 2002, **103** (Suppl 48): 9S-12S
- [17] 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** (10): 1 826-136
- [18] Ueno T, Kaname S, Takaichi K, Nagase M, Tojo A, Onozato ML, et al. LOX-1, an oxidized low-density lipoprotein receptor, was upregulated in the kidneys of chronic renal failure rats. *Hypertens Res*, 2003, **26** (1): 117-122
- [19] Li D, Williams V, Liu L, Chen H, Sawamura T, Romeo F, et al. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptors during ischemia-reperfusion and its role in determination of apoptosis and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (6): 1 048-055
- [20] Masaki T, Kasanuki H, Sawamura T, Tanaka T, Furutani Y, Imamura S, et al. Oxidized LDL receptor gene (OLR1) is associated with the risk of myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **303** (1): 247-250

(此文编辑 文玉珊)