

高密度脂蛋白抗炎症到促炎症的转变

王云龙¹, 卢恕来², 曾武威¹, 陈保生¹

(1. 中国协和医科大学 中国医学科学院 分子生物学国家重点室, 北京市 10005;

2. 青岛市市立医院口腔科, 山东省青岛市 266011)

[关键词] 分子生物学; 高密度脂蛋白; 促炎作用; 抗炎作用; 泡沫细胞

[摘要] 高密度脂蛋白具有抗炎症的特性。高密度脂蛋白促进胆固醇外流的功能对预防心血管疾病有重要的作用, 同样, 其抗炎症特性也具有非常重要的作用。高密度脂蛋白在免疫系统中发挥着重要的作用, 在不发生急性相反应条件下能发挥抗炎症作用, 反之, 则有促炎症发生的作用。高密度脂蛋白的抗炎症特性主要是其内容物所决定的, 在发生急性相反应时, 其组成成分发生改变, 从而促进了高密度脂蛋白从抗炎症到促炎症的转变。

[中图分类号] Q7

[文献标识码] A

1 高密度脂蛋白胆固醇水平

高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平被认为是诊断心血管疾病最关键的因素之一^[1]。然而, 在 Framingham 的研究中, 男性患者中约 44%、女性患者中约 43% 的发病人群中, HDLC 水平都是正常的^[1-3]。德克萨斯空军冠状动脉粥样硬化预防研究发现, 安慰剂组患者都有正常的总胆固醇水平, 经过 5.2 年后, 各组患病率分别为 2.1%、2.9% 和 3.4%, 相对应的 HDLC 水平分别为 ≥ 40 mg/dL (1.03 mmol/L)、35~39 mg/dL (0.905~1.01 mmol/L) 及 ≤ 34 mg/dL (0.879 mmol/L)^[4]。因而, 服用安慰剂后, 正常 HDLC 水平人群的发病率是较低水平人群的三分之二。结果显示, 很多的心血管病患者都有正常的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和 HDLC 水平^[1,5], 这就需要我们寻找更好的诊断依据^[2,3,6]。

2 高密度脂蛋白的抗炎症特性

1991 年 Navab 等报道正常人的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 能抑制由 LDL 所诱导的单核细胞趋化活性 (monocyte chemotactic activity, MCA), HDL 的抗炎症特性取决于其包含的各种组分^[5]。HDL 中的载脂蛋白 A_{IV} 在体外能将脂质过氧化物从 LDL 上移除, 同时, 无论在人还是小鼠体内, 载脂蛋白 A_{IV} 也能将脂质过氧化物从 LDL 上移除^[6]。在体外, 载脂蛋白 A_{IV} 能移除人动脉内皮细胞上的脂质过氧化物^[7], 这些脂质过氧化物与动脉内皮细胞产生促炎症的氧化磷脂密切相关, 这些磷脂可以促使动脉内皮细胞产生 MCA。HDL 还含有能够破坏脂质过氧化物和氧化磷脂的对氧磷酶。另外, HDL 所含有的卵磷脂胆固醇酰基转移酶、血小板活化

分子水解酶、载脂蛋白 J 以及谷胱甘肽转移酶都与其抗炎症特性密切相关^[7]。

Ridker 等研究认为 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平在心血管疾病患者中慢慢升高, 这显示动脉粥样硬化是一个慢性的炎症过程^[8]。CRP 参与了炎症过程而成为心血管疾病的预测因子^[9,17], 但也有少数研究发现它并没有明显的变化趋势^[2]。在动脉粥样硬化过程中, HDL 发挥巨大的作用。动脉粥样硬化是由于 LDL 在动脉内膜上的积累, 并随后氧化而造成的一种炎症过程。氧化的 LDL 促使内皮细胞表达单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1), 然后 MCP-1 又反过来吸引单核细胞进入内皮下。氧化的 LDL 也促进了单核细胞向巨噬细胞的分化, 继而吞食氧化的 LDL, 转化为泡沫细胞, 成为动脉粥样硬化的一个显著标志。巨噬细胞也能表达一些细胞活素, 可以刺激内皮细胞产生粘附蛋白, 从而使血液中的单核细胞结合到内皮上。HDL 可以抑制促进动脉硬化的 LDL 的氧化修饰。同时对内皮细胞粘附蛋白和单核细胞趋化蛋白的表达也有重要的抑制作用, 最终减少了单核细胞渗入动脉壁的几率^[10] (图 1)。

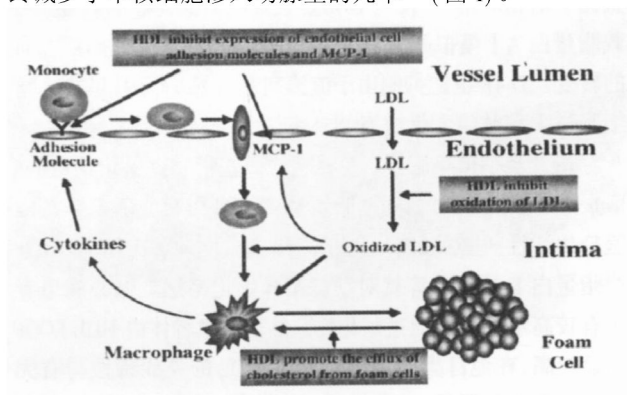


图 1. 高密度脂蛋白在动脉粥样硬化形成过程的作用

3 高密度脂蛋白抗炎症到促炎症的转变

体内免疫系统能非特异性的抵御一些微生物的感染, 其

[收稿日期] 2006-07-24

[修回日期] 2007-02-25

[作者简介] 王云龙, 博士研究生, 研究方向为脂蛋白与载脂蛋白的结构、功能和代谢及其与心血管疾病关系的分子生物学研究, E-mail 为 wylsun@hotmail.com。卢恕来, 硕士研究生, 医师。陈保生, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为脂蛋白与载脂蛋白的结构、功能和代谢及其与心血管疾病关系的分子生物学。

中一个最重要的特征就是能够快速的诱发氧化的环境,从而可以抵抗细菌和病毒的入侵。这种反应通常称之为急性相反应。急性相反应是一种对于已感染和未感染组织的有害的过程,在这过程中会发生复杂的生理变化,包括肝脏合成的大量血浆蛋白的改变。白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)就介导了肝脏的急性相反应,另外,急性相反应并不仅仅发生在肝脏中,可能也发生在全身各个器官中。在急性相反应中,一些蛋白比如 CRP 和 HDL 的相关蛋白、血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)、载脂蛋白 E、载脂蛋白 A_{IV}及载脂蛋白 A_{II}浓度会升高,但是,载脂蛋白 A_{IV}的浓度却会降低^[11]。Van Lenten 等^[12]报道急性相反应将 HDL 从抗炎的特性转换成了促炎,并比较了手术前后患者的 HDL,手术之前,在动脉壁细胞中 HDL 发挥抗炎功能,如 HDL 抑制 LDL 氧化,以及 LDL 诱导的单核细胞趋化活性。然而,手术 3 天后,急性相反应达到最高,HDL 就转变为促炎特性,如它促进了 LDL 的氧化,以及 LDL 诱导的 MCA。手术一周以后,HDL 又回到了术前的抗炎状态。

CRP 和 SAA 是与脂蛋白相联系的两种急性相反应蛋白,CRP 与载脂蛋白 B 相结合,而 SAA 则与 HDL 相联系。血浆 SAA 是一种重要的急性相反应蛋白,经过包括手术、心肌梗死、感染以及一些慢性疾病都可导致其在血浆中的浓度迅速上升。在炎症发生时,SAA 的表达会升高 1000 倍。

在 APR 反应时,SAA 在 HDL 中的水平迅速升高,与之相对应载脂蛋白 A_{IV}水平迅速降低,含载脂蛋白 A_{IV}的 HDL 包含大量的卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT),能将血浆中的胆固醇酯化,从而在急性相反应时 SAA 代替了载脂蛋白 A_{IV}就可能对 LCAT 活性的抑制。同时,对氧磷酶及血小板活化分子水解酶在 HDL 中的活性降低,降低了对轻度修饰 LDL (minimally modified LDL, mmr-LDL)中的活性脂类的水解作用。血浆铜蓝蛋白也是一种急性相反应蛋白,其在体外能促进 LDL 的氧化,发生急性相反应时,其在 HDL 中水平急剧升高,所有的这些都促使了 HDL 从抗炎向促炎的转变^[7]。流感病毒 A 感染小鼠后,能调节 HDL 中的对氧磷酶、血小板活化分子以及血浆铜蓝蛋白等的相对水平,使得 HDL 从抗炎向促炎的转变^[13]。载脂蛋白 A_{IV}模拟肽 D-4F 能有效地阻止 HDL 向促炎症方向的转变。D-4F 也能抑制由于流感病毒 A 感染而引起的巨噬细胞进入动脉的大量增加^[14]。

在人及小鼠中脂蛋白总是包含一些脂质过氧化物(Lipid hydroperoxides, LOOP),这些脂质过氧化物是 LDL 诱导单核细胞趋化活性所必需的。有些基因改造的小鼠,比如 C57BL/6 载脂蛋白 E 缺陷鼠等就对动脉粥样硬化易感。冠心病患者也有较高水平的脂质过氧化物。然而在患者体内 HDL-LOOP 明显较高,在他汀类药物治疗之前,HDL 的炎症特性与有无冠心病紧密相联系,并起到指示的作用。事实上,所有的冠心病及其类似疾病患者的 HDL 都有促炎症的特性,经过六周的辛伐他汀类药物治疗,这些患者的状况有了显著提高,

治疗后大约有 40% ~ 50% 的患者中仍然有促炎症的 HDL^[15]。

总之,HDL 作为免疫系统的一部分,在发生急性相反应时能通过产生氧化环境来促进非特异性免疫力。动脉粥样硬化就是一种慢性的急性相反应和慢性的系统炎症反应。HDL 根据急性相反应和系统炎症反应的有无来发挥促炎和抗炎的作用。因此,对于诊断心血管疾病,HDL 的结构和功能要比 HDLC 水平好的多^[16]。

[参考文献]

- [1] Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease [J]. *Am J Med*, 1977, **62** (5): 707-714.
- [2] Ansell BJ, Navab M, Hama S. Inflammatory/anti-inflammatory properties of high density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment [J]. *Circulation*, 2003, **108**: 2 751-756.
- [3] Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: the role of oxidized phospholipids and HDL [J]. *J Lipid Res*, 2004, **45**: 993-1 007.
- [4] Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels [J]. *JAMA*, 1998, **279**: 1 615-622.
- [5] Navab M, Imes SS, Hama SY. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemoattractant protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein [J]. *J Clin Invest*, 1991, **88** (6): 2 039-046.
- [6] Navab M, Hama SY, Cooke CJ. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1 [J]. *J Lipid Res*, 2000, **41** (9): 1 481-494.
- [7] Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3 [J]. *J Lipid Res*, 2000, **41** (9): 1 495-508.
- [8] Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, **105**: 2-4.
- [9] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eiriksdottir ES, Rumley G, Lowe GD, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, **350**: 1 387-397.
- [10] Barter PJ, Stephen Nicholls, Kerry-Anne Rye. Antiinflammatory Properties of HDL [J]. *Circ Res*, 2004, **95**: 764-772.
- [11] Khovidhunkit W, Duchateau PN, Medzhradszky KF. Apolipoproteins A_I and A_{II} are acute-phase proteins in mouse HDL [J]. *Atherosclerosis*, 2004, **176** (1): 37-44.
- [12] Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures [J]. *J Clin Invest*, 1995, **96** (6): 2 758-767.
- [13] Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab DP. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection [J]. *Circulation*, 2001, **103** (18): 2 283-288.
- [14] Van Lenten BJ, Wagner AC, Anantharamaiah GM. Influenza infection promotes macrophage traffic into arteries of mice that is prevented by D-4F, an apolipoprotein A_{IV} mimetic peptide [J]. *Circulation*, 2002, **106**: 1 127-132.
- [15] Navab M, Anantharamaiah GM, Fogelman AM. The role of high-density lipoprotein in inflammation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, **15** (4): 158-161.
- [16] Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST. The double jeopardy of HDL [J]. *Ann Med*, 2005, **37** (3): 173-178.
- [17] 赵水平. 高密度脂蛋白的研究现状[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (6): 673-675.

(此文编辑 文玉珊)