

## • 专题报告摘要 •

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0524-01

## 血脂异常导致血管内皮细胞的氧化损伤

黎 健

(卫生部北京老年医学研究所, 北京市 100730)

[关键词] 病理学与病理生理学; 血管内皮; 氧化应激损伤; 血脂异常

在正常生理情况下, 血管内皮结构完整、功能正常, 一方面通过屏障作用阻止低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等大分子物质和单核细胞等血液细胞成分进入动脉内膜, 另一方面又通过产生前列腺素(PGI<sub>2</sub>)等活性因子发挥抗凝、抑制平滑肌细胞增殖等多种功能。血液中大量 LDL 在内皮下的沉积导致内皮细胞损伤、单核细胞浸润、血小板粘附聚集、刺激血管平滑肌细胞向血管内膜迁移与增殖, 巨噬细胞吞噬脂质而形成泡沫细胞, 逐渐发展成动脉粥样硬化斑块。因此, 保护内皮细胞免受损伤是防治动脉粥样硬化发生发展的关键。

低密度脂蛋白(LDL)进入血管内皮细胞后可刺激细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS) [主要指超氧离子(O<sup>2-</sup>)和过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)]。活性氧作为细胞信号传导通路中的第二信使, 在内皮细胞的生长与损伤过程中起关键作用。其作用呈浓度依赖性: 低浓度的活性氧可以促进内皮细胞的生长, 而高水平活性氧则可诱导内皮细胞凋亡。在正常生理情况下, 细胞中存在的抗氧化酶系统如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)可清除活性氧, 使内皮细胞产生的活性氧维持在较低水平, 维持内皮细胞处于氧化还原自稳态。当某些因素如高浓度 LDL 作用于内皮细胞使这一稳态失调, 活性氧产生的速率大于清除的速率时, 就会造成活性氧的蓄积, 产生氧化应激。过多的活性氧一方面可抑制内皮细胞中一氧化氮合成酶活性并加速一氧化氮(nitric oxide, NO)的降解而使有生物活性的 NO 减少, 导致内皮细胞功能失调。另一方面, 高浓度活性氧可引起 LDL 氧化, 诱导内皮细胞凋亡。活性氧并刺激内皮细胞产生细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 等粘附因子, 造成炎症细胞浸润, 加重血管内皮的炎症损伤, 促进动脉粥样硬化形成。这些研究提示活性氧在动脉粥样硬化发生过程中起重要作用。动物实验亦证实, 在动脉粥样硬化发生、发展过程中伴随着大量活性氧的产生。对冠心病患者隐静脉的分析结果表明, 血管内皮功能障碍与其产生过量活性氧有关。目前虽然已证实血管系统如内皮细胞和平滑肌细胞是活性氧的丰富来源, 但活性氧产生的分子基础及氧化损伤内皮细胞的作用机理尚需进一步研究。

以前的研究证实了几个产生活性氧的系统, 包括黄嘌呤氧化酶、脂氧化酶、NAD(P)H 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)、线粒体电子传递链及一氧化氮合成酶等。目前业已证明, 人血管系统中产生的活性氧主要源于 NOX。NOX 利用 NADH 或 NAD(P)H 作为电子供体产生 O<sup>2-</sup>。可以推测, 血管内皮细胞 NAD(P)H 氧化酶在动脉粥样硬化发生过程中起中心作用。在高浓度 LDL 等一些动脉粥样硬化危险因素的刺激下, NOX 通过产生高水平活性氧损伤血管内皮细胞, 启动动脉粥样硬化的发生。通过对 NOX 在内皮细胞氧化损伤过程中的作用机理研究, 将为探寻保护内皮细胞免受氧化损伤的基因与因子提供新线索。

我们培养人脐静脉内皮细胞, 加入 LDL, 建立内皮细胞损伤模型。在此基础上开展了以下几方面的研究: (1) 在不同浓度 LDL 作用下检测内皮细胞活性氧的产生, 观察活性氧对内皮细胞损伤的影响; (2) 分析内皮细胞损伤过程中 NOX 基因表达图谱, 探讨 LDL 对 NOX 活性的调节作用及其机理; (3) 观察 NOX 表达水平的改变对活性氧产生的影响及其对内皮细胞损伤的作用; (4) 探讨 NOX 作用机理, 即所涉及的信号传导途径; (5) 研究高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)对 NOX 活性的影响及其抗氧化作用机理。研究结果表明, NOX 及其产生的活性氧在内皮细胞损伤中起关键作用, 应用 NOX RNA 干扰或 HDL 可有效地保护内皮细胞免受氧化损伤。

目前血液中氧化应激的检测指标包括: (1) 过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); (2) 氧化型低密度脂蛋白和抗氧化型低密度脂蛋白抗体; (3) 丙二醛; (4) 过氧化氢脂质(lipid hydroperoxides); (5) F(2)-异前列烷(F(2)-Isop)。因此通过检测血液中生物标记物, 分析患者的氧化应激状态, 作为评估动脉粥样硬化的危险因素和生物学指标。在此基础上, 以 NADPH 氧化酶作为靶点, 通过抗氧化干预, 防止动脉粥样硬化的发生和发展。在今后几年中, 随着 NADPH 氧化酶和动脉粥样硬化关系的分子机制的进一步阐明, 新的特异性 NADPH 氧化酶抑制剂可能为动脉粥样硬化的治疗带来新的前景。

[基金项目] 国家自然科学基金(30440065、30572082)资助; 北京市自然科学基金(7052059)资助

(此文编辑 胡必利)