

白三烯与动脉粥样硬化的研究进展

朱武生¹ 综述, 刘新峰 审校

(中国人民解放军南京军区南京总医院神经内科, 江苏省南京市 210002)

[关键词] 病理学与病理生理学; 白三烯; 受体拮抗剂; 5-脂氧合酶激活蛋白; 动脉粥样硬化

[摘要] 炎症反应是动脉粥样硬化的主要致病机制, 白三烯是参与炎症反应的一种重要炎性介质。本文综述了白三烯及其代谢途径中的相关物质参与动脉粥样硬化的发病机制, 以及抗白三烯药物治疗动脉粥样硬化的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发病机制相当复杂, 目前认为炎症反应是 As 的一个关键性致病机制。白三烯是参与炎症反应的一种重要炎性介质, 最近的研究显示白三烯在 As 的发生发展过程中发挥重要的作用。以下就白三烯及其代谢途径中的相关物质与 As 的研究进展作一综述。

1 白三烯概述

当细胞受到各种刺激(氧化低密度脂蛋白、高血压、糖尿病、高半胱氨酸等)后, 细胞膜磷脂被磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)裂解释放花生四烯酸。花生四烯酸结合到 5-脂氧合酶激活蛋白(five lipoxygenase activating protein, FLAP), 再递呈给已转移到核膜上的 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO), 催化花生四烯酸形成 5-羟过氧化二十碳四烯酸(5-HPETE), 随即转化为不稳定的中间产物白三烯 A4。白三烯 A4 可以被白三烯 A4 水解酶水解为白三烯 B4; 或在白三烯 C4 合成酶作用下形成白三烯 C4。白三烯 C4 被主动转运出细胞后, 在 α -谷氨酰转肽酶的作用下转化为白三烯 D4, 白三烯 D4 再进一步代谢为白三烯 E4, 白三烯 E4 则以原形或代谢成中间体从尿中排出。因为白三烯 C4 和它的代谢产物白三烯 D4、白三烯 E4 都含有半胱氨酸, 故又统称为半胱氨酸白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLT)。在生物活性方面, 白三烯 B4 对炎症细胞具有趋化作用; 而 CysLT 能够增加血管通透性, 作用于平滑肌细胞导致支气管和血管收缩。

白三烯主要由炎症细胞通过跨细胞间的合成产生。表 1 显示不同的人类细胞产生特异的白三烯^[1]。

2 白三烯特异性受体

白三烯通过与特异性受体结合发挥生物学作用。目前已发现两种类型的白三烯受体: 通过白三烯 B4 激活的 BLT

受体和通过 CysLT 激活的 CysLT 受体。其中, BLT 受体分为 BLT1 和 BLT2 受体, CysLT 受体包括 CysLT1 和 CysLT2 受体。BLT1 受体是具有 7 次穿膜结构的 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors, GPCR), 包含 352 个氨基酸的多肽链。BLT1 mRNA 在淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸细胞优势表达。BLT2 受体主要在脾脏高表达, 其次在淋巴细胞和卵巢表达。CysLT 通过 CysLT1 受体发挥其生物学活性, 并且人和小鼠的 CysLT1 受体和 CysLT2 受体都是具有 7 次穿膜结构的 GPCR。对早期 As 和血管成形术后再狭窄的一组研究表明, BLT 受体和 CysLT 受体在血管内皮细胞和平滑肌细胞表达增加, 提示白三烯受体可能成为治疗 As、预防再狭窄的一个靶点^[1]。

表 1. 不同的人类细胞产生特异的白三烯

人类细胞	白三烯
中性粒细胞	白三烯 B4
嗜酸粒细胞	白三烯 C4
单核细胞	白三烯 B4, 白三烯 C4
巨噬细胞	白三烯 B4, 白三烯 C4
肥大细胞	白三烯 C4
嗜碱粒细胞	白三烯 C4
内皮细胞	白三烯 C4, 白三烯 D4, 白三烯 E4
平滑肌细胞	白三烯 C4, 白三烯 D4, 白三烯 E4

3 白三烯与动脉粥样硬化

白三烯是支气管哮喘发病中重要的炎症介质, 最近的研究表明白三烯与 As 之间也存在密切的关系。Bock 等^[2]对冠状动脉平滑肌细胞进行体外培养, 发现加入白三烯 B4 后能够促进冠状动脉平滑肌细胞的迁移和增殖, 提示白三烯 B4 在血管内膜增生以及 As 中的作用。Allen 等^[3]对心脏移植时取下的病人外膜冠状动脉进行研究, 将白三烯 C4、白三烯 D4 分别作用 As 病人的冠状动脉及非动脉粥样硬化病人(扩张性心肌病和先天性心肌缺损)的冠状动脉, 结果为非 As 病人的冠状动脉对白三烯 C4、白三烯 D4 没有反应, 而白三烯 C4、白三烯 D4 能够明显诱导 As 病人的冠状动脉收缩。

[收稿日期] 2007-07-03

[修回日期] 2007-11-16

[作者简介] 朱武生, 博士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及脑血管病的基础与临床研究, 联系电话为 13809008009 或 025-80860413(80860024), E-mail 为 zwsemail@gmail.com。通讯作者刘新峰, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向包括中枢神经损伤的再生与修复, 脑血管病介入治疗以及脑血管病注册研究, 联系电话为 025-85680865, E-mail 为 xliu2@yahoo.com。

结合冠心病病人血清的白三烯水平升高, 作者认为白三烯参与了 As 的发病机制。有研究表明, 牙周病是冠状动脉粥样硬化性心脏病发病的重要危险因素^[4]。B•ck 等^[5] 检测发现 As 受试者牙齿龈沟液中 CysLT 浓度明显高于非 As 受试者, 也提示 CysLT 与 As 有关。

4 5-脂氧合酶与动脉粥样硬化

通过定位候选基因的研究方法, 5-LO 被确定为与小鼠 As 易感性有关的重要基因。Mehrabian 等^[6] 采用免疫组织化学的方法, 发现 5-LO 在 apoE 缺失 (apoE^{-/-}) 和 LDL 受体缺失 (LDLR^{-/-}) 小鼠的 AS 斑块中大量表达, 而 5-LO 基因敲除 (5-LO^{+/-}) 小鼠的骨髓移入到 LDLR^{-/-} 小鼠后, As 明显减少, 提示 5-LO 参与 As 的生成过程。Cipollone 等^[7] 对 60 位颈动脉内膜剥离术病人的不稳定性动脉粥样斑块进行研究, 结果显示有症状病人较无症状病人 5-LO 蛋白及白三烯 B4 表达增加, 并且伴随基质金属蛋白酶 2(MMP-2) 和 MMP-9 表达升高。作者解释 5-LO 在有症状斑块中的高表达, 可能是通过产生白三烯 B4, 继而生物合成 MMP, 最终导致斑块破裂。

5 5-脂氧合酶激活蛋白与动脉粥样硬化

5-脂氧合酶是白三烯合成的关键酶, 但是 5-LO 的激活必须依靠 FLAP 的存在。FLAP 是一种含 161 氨基酸的膜结合蛋白, 能与细胞膜磷脂释放出来的花生四烯酸特异性结合, 将花生四烯酸传递给 5-LO, 并激活 5-LO。FLAP 对于维持 5-LO 的活性、调控白三烯的生成非常重要。FLAP 由位于染色体 13q12-13 上的 5-脂氧合酶激活蛋白基因 (5-lipoxygenase activating protein gene, ALOX5AP) 编码。近几年来来自欧洲的几项大样本、多中心的对照临床研究显示, ALOX5AP 基因的变异与中风和心肌梗死的发病有关^[8], 而 As 是心脑血管疾病最重要的病理基础。Qiu 等^[9] 则比较 72 例 As 患者和 6 例正常人, 发现 As 患者颈动脉粥样斑块 FLAP mRNA 水平为正常人髂动脉 FLAP mRNA 水平的 2.7 倍 ($P = 0.003$), 认为 FLAP 参与 As 的发病机制。

6 抗白三烯药物与动脉粥样硬化

6.1 白三烯受体拮抗剂

Aiello 等^[10] 采用纯合的 LDL 受体基因敲除 (LDLR^{-/-}) 小鼠和 apoE 缺失 (apoE^{-/-}) 小鼠模型, 分别给予白三烯 B4 拮抗剂 CP-105, 696 处理 35 天; 和同年龄相匹配的对照组鼠比较, 给药组的 apoE^{-/-} 小鼠在各个时间段血管的脂质沉积、单核细胞浸润都明显减少; 给药组的 LDLR^{-/-} 小鼠尽管给予高脂饮食后, 病灶也明显减少, 表明白三烯 B4 拮抗剂能够减轻 As 的损伤程度。另外一组实验结果也证实: 白三烯 B4 拮抗剂能够明显减轻颈动脉气囊损伤 SD 大鼠的内膜增生。均提示白三烯受体拮抗剂可能具有抗 As 作用^[2]。

6.2 5-脂氧合酶抑制剂

5-脂氧合酶抑制剂通过抑制 5-LO 与氨基酸的结合, 减少白三烯 A4 的合成, 进一步减少白三烯 B4、白三烯 C4 的生

成。Vidal 等^[11] 观察到环氧化酶和 5-LO 抑制剂能够减少 As 新西兰兔模型损伤血管的内/中膜比例, 减轻巨噬细胞浸润, 降低病变血管的核转录因子活性及单核细胞趋化蛋白-1 的基因表达。

6.3 5-脂氧合酶激活蛋白抑制剂

5-脂氧合酶激活蛋白抑制剂可以通过多种途径减少白三烯的合成, 减轻 As 的程度。动物实验研究结果, FLAP 抑制剂 MK886 能够通过减少病变血管巨噬细胞含量, 减轻载脂蛋白 E 和低密度脂蛋白受体双敲除 (apoE⁻/LDLR⁻) 小鼠 As 斑块的形成^[12]。B•ck 等^[13] 也得出相似结论: 给予 MK886 四周后能明显减少 apoE 缺失 (apoE^{-/-}) 小鼠 As 的病灶体积和 T 细胞含量, FLAP mRNA 的水平上调 8 倍, FLAP 抑制剂可能会在 As 的治疗中起重要作用。

白三烯是 As 发生、发展过程中一种重要的促炎症因子, 5-LO 及 FLAP 在白三烯致 As 的过程中起着重要的作用, 抗白三烯药物的研究将为 As 的治疗提供一个新的途径。

[参考文献]

- [1] B•ck M, Hansson GK. Leukotriene receptors in atherosclerosis [J]. *Ann Med*, 2006, **38** (7): 493-502.
- [2] B•ck M, Bu DX, Br•nstr•m R, Sheikine Y, Yan ZQ, Hansson GK. Leukotriene B4 signaling through NF-kappaB-dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (48): 17 501-506.
- [3] Allen S, DASHwood M, Morrison K, Yacoub M. Differential leukotriene constrictor responses in human atherosclerotic coronary arteries [J]. *Circulation*, 1998, **97** (24): 2 406-413.
- [4] 刘平, 王苏加, 张运, 张成河, 郑培惠. 冠心病患者的牙周患病率较高 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (1): 36-36.
- [5] B•ck M, Ailr•n M•nsson S, J•gstrand T, S•der B, S•der PO. Increased leukotriene concentrations in gingival crevicular fluid from subjects with periodontal disease and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **193** (2): 389-394.
- [6] Mehrabian M, Allayee H, Wong J, Shi W, Wang XP, Shaposhnik Z, et al. Identification of 5-lipoxygenase as a major gene contributing to atherosclerosis susceptibility in mice [J]. *Circ Res*, 2002, **91** (2): 120-126.
- [7] Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, Cuccurullo C, Iezzi A, Uccchino S, et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (8): 1 665-670.
- [8] Lohmussaar E, Gschwendtner A, Mueller JC, Org T, Wichmann E, Hamann G, et al. ALOX5AP gene and the PDE4D gene in a central European population of stroke patients [J]. *Stroke*, 2005, **36** (4): 731-736.
- [9] Qiu H, Gabrielsen A, Agardh HE, Wan M, Wetterholm A, Wong CH, et al. Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene A4 hydrolase in human atherosclerotic lesions correlates with symptoms of plaque instability [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103** (21): 8 161-166.
- [10] Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, Weng W, Freeman A, Showell HJ. Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 443-449.
- [11] Vidal C, Gomez-Hernandez A, Sanchez-Galan E, Gonzalez A, Ortega L, Gomez-Gerique JA, et al. Licofelone, a balanced inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, reduces inflammation in a rabbit model of atherosclerosis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, **320** (1): 108-116.
- [12] Jawien J, Gajda M, Rudling M, Mateuszuk L, Olszanecki R, Guzik TJ, et al. Inhibition of five lipoxygenase activating protein (FLAP) by MK886 decreases atherosclerosis in apoE/LDLR double knockout mice [J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, **36** (3): 141-146.
- [13] B•ck M, Sultan A, Ovchinnikova O, Hansson GK. 5-Lipoxygenase activating protein: a potential link between innate and adaptive immunity in atherosclerosis and adipose tissue inflammation [J]. *Circ Res*, 2007, **100** (7): 946-949.

(此文编辑 李小玲)