

# 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化功能的丢失与恢复

秦树存<sup>1</sup>, 王家富<sup>1</sup>, KASHYAP M<sup>2</sup>, KAMANNA V<sup>2</sup>, JIANG X<sup>3</sup>

(1 泰山医学院, 山东省泰安市 271000; 2 美国加州大学, 3 美国纽约州立大学)

[关键词] 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 胆固醇逆向转运

高密度脂蛋白(HDL)是血浆经超速离心后得到的密度介于 1.063~1.210 kg/L 的脂蛋白, 含有多重脂质成分和蛋白质成分。正常情况下 HDL 具有多种抗动脉粥样硬化(As)的生物学活性, 如促进胆固醇逆向转运、减少氧化自由基对低密度脂蛋白(LDL)的氧化修饰、抑制慢性炎症对动脉壁的病理重构、保护内皮细胞功能等。但在某些病理状态下, HDL 的抗 As 特性可以丢失, 甚至如同 LDL 一样成为导致 As 的脂蛋白颗粒。其活性丢失机制及如何使之恢复正常成为人们关注的热点。

HDL 是参与胆固醇逆向转运(RCT)的主要组成部分。HDL 促进胆固醇外流能力启动 RCT 过程, 该过程通过 ABCA1 和 ABCG1 转运子及 SB-R1 受体将外周细胞特别是巨噬细胞和泡沫细胞膜上的胆固醇转移至肝脏。冠心病、代谢综合征和糖尿病患者的 HDL 促进 RCT 的生物学活性遭到破坏, 表现不同程度的促进胆固醇外流能力下降。我们课题组在 40 例 2 型糖尿病患者中发现其中 36 例有明显的 HDL 促进胆固醇外流能力下降, 与对照组比较下降 40%; 40 例冠心病患者中 HDL 促进胆固醇外流能力下降 36%; 而其他课题组的数据在代谢综合征和中心性肥胖患者中亦显示相似结果。某些实验动物的血脂异常、糖尿病和动脉硬化疾病多种模型也同样观察到 HDL 的促胆固醇流出能力的显著下降。HDL 促进胆固醇外流能力下降的机制是什么, 目前尚不清楚, 可能与病理状态下 HDL 中各种成分改变、HDL 颗粒本身构象的损坏或者与 HDL 的 RCT 能力密切相关的受体和结合蛋白的表达和功能改变等有关。目前认为 HDL 中脂质含量的下降会增加其转运细胞内胆固醇的能力。因此, 小而密且脂质量少而蛋白质丰富的 HDL 颗粒接受胆固醇的能力要强于大而轻、富含脂质且蛋白质含量少的 HDL。那么病理状态下丢失的 RCT 功能是否可以恢复? 我们课题组在以往研究中发现, 具有广谱调血脂作用的烟酸在 500 mg 以上时既

可以提升 HDL 水平又可以明显改善 HDL 的 RCT 能力;具有多种抗 As 机制的他汀类药物虽然升高 HDL 作用较弱,但对 HDL 的 RCT 能力有明显改善作用。作为 HDL 功能模拟肽的 L4F、RD4F 和 D4F 在载脂蛋白 E 缺陷鼠的抗 As 实验结果中, RD4F 和 D4F 均对 HDL 的 RCT 能力表现明显的促进作用。但上述实验的作用靶点是 HDL 颗粒本身,还是 HDL 相关的结合蛋白尚不完全清楚。

HDL 抗氧化作用的主要生理位点为 LDL,因此 HDL 抗氧化活性主要表现为抑制 LDL 氧化。该活性依赖于拥有抗氧化特点的载脂蛋白和酶的存在。载脂蛋白 A<sub>iv</sub> 是 HDL 抗氧化活性的主要成份,通过清除 LDL 动脉壁或同时清除两者中氧化的磷脂,可以抑制或推迟 LDL 氧化,或同时达到这两种效果。HDL 上可能具有抗氧化活性的酶通过水解 LDL 产生的氧化磷脂发挥作用,这些酶包括血小板激活因子乙酰水解酶 (PAF-AH)、卵磷脂/胆固醇乙酰转移酶 (LCAT)、对氧磷脂酶 (PON1)、和硒-谷胱甘肽过氧化物酶 (GSPx)。众多研究表明 HDL 的抗氧化能力需要机体维持正常的脂蛋白代谢,在某些病理状态下 HDL 的抗氧化作用会明显下降,甚至完全丢失并转化成为有助于氧化的导致 As 的危险因子。因此近年来人们开始关注研究如何使 HDL 抗氧化作用得以恢复。我们课题组已经在体外实验和动物实验中发现载脂蛋白模拟肽 L4F、RD4F 和 D4F 可明显地改善 HDL 的抗氧化活性。他汀类和烟酸等调血脂药物亦有同样作用;磷脂转运蛋白 (PLTP) 的缺乏可以通过增加脂蛋白的维生素 E 含量抑制 As 发生。另外,雌激素等对 HDL 抗氧化能力也具有明显的改善作用。

HDL 对慢性炎症的抑制作用成为其抗 As 的主要机制之一。HDL 减少细胞因子诱导的内皮细胞粘附分子表达,并抑制单核细胞与内皮细胞粘附。HDL 抑制炎性细胞粘附分子的表达能力可能与载脂蛋白 A<sub>iv</sub>、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 和 / 或不同分子类型的磷脂如鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 和鞘氨醇磷酸胆碱存在有关。HDL 还可抑制 TNF- $\alpha$  对鞘氨醇激酶的激活并抑制可诱导内皮细胞表达黏附因子的 S1P 生成。与 HDL 结合的 PAF-AH 和 PON1 均可水解氧化的脂质,起到抗炎作用。有研究支持小而密的 HDL<sub>3</sub> 比 HDL<sub>2</sub> 更有效地抑制内皮细胞表达血管细胞黏附分子 1,这一点与小而密的 HDL<sub>3</sub> 的抗氧化能力更强是一致的。我们课题组曾经通过体外细胞实验和在体动物实验发现载脂蛋白模拟肽 L4F、RD4F 和 D4F 可明显地改善 HDL 的抗炎症细胞黏附和跨膜浸润作用;他汀类和烟酸等调血脂药物亦有同样作用。

HDL 的另一重要的非胆固醇依赖的抗 As 能力为对血管内皮系统的保护作用。HDL 的内皮保护作用表现为两个方面:一是 HDL 可以有效遏制氧化 LDL 以及 TNF- $\alpha$  诱导的内皮细胞凋亡,该效应与减少胞内自由基水平和降低凋亡标记物相平行,提示应与 HDL 及其成分的胞内抗氧化作用有关。HDL 所含有的、包括 S1P 在内的生物活性溶血磷脂是有力的抗凋亡剂,可以通过增加 NO 生成介导抗凋亡作用;二是 HDL 可以通过以下机制来产生舒张血管作用:动员 Ca<sup>2+</sup> 刺激内皮细胞释放 NO,刺激前列环素生成,通过 S1P3 受体产生促内皮细胞分裂及抑制血管 SMC 迁移。我们课题组就天然保健品蜂胶及其有效成分的内皮保护作用作了大量工作,发现蜂胶醇提取物和有效成分乔松素具有显著的内皮保护作用,实验初步证实其内皮保护机制与直接的抗氧化作用有关,但是否通过对 HDL 的影响而发挥上述作用尚不清楚,有关实验正在进行中。

另外, HDL 还可以通过抗血栓形成作用减少冠心病心脏事件的发生,其基本机制是促进 NO 生成和抑制血小板聚集; HDL 组分中富含负离子磷脂-心磷脂和磷脂酰乙醇胺,它们对促凝血因子 X、Va 和 V<sub>III</sub>a 有抑制作用。也有研究发现 HDL 具有抗感染活性,表现为能结合循环中的内毒素并排入胆汁,因此阻止了内毒素对细胞的活化作用。总之, HDL 本身的抗 As 特性既可以通过胆固醇依赖的 RCT 途径,也可以通过非胆固醇依赖的抗氧化等途径来实现。在某些病理状态下, HDL 的抗 As 特性可以减少或丢失,但也可以通过某些措施得以恢复。

(此文编辑 文玉珊)