

残粒脂蛋白经脂肪细胞发挥致动脉粥样硬化作用

李美玲 郑小燕 综述, 刘玲 审校

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 残粒脂蛋白; 脂肪细胞; 炎症; 动脉粥样硬化

[摘要] 残粒脂蛋白被认为是致动脉粥样硬化的脂蛋白。脂肪细胞分泌的各种促炎脂肪因子在动脉粥样硬化发生、发展的慢性炎症反应中起重要作用。肥胖是冠心病和动脉粥样硬化的一个独立危险因素。残粒脂蛋白通过刺激促炎脂肪因子的释放、诱导前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞的成脂分化, 从而促进动脉粥样硬化的发生发展。此外, 脂肪细胞对残粒脂蛋白代谢的调节也可能影响残粒脂蛋白在体内致动脉粥样硬化作用的强度。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Remnant-Like Lipoprotein Particles Play Atherogenic Role via Adipocytes

LIMEI Ling, ZHENG Xiao-Yan, and LIU Ling

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011)

[KEY WORDS] Remnant-Like Lipoprotein Particles, Adipocytes, Inflammation, Atherosclerosis

[ABSTRACT] Remnant-like lipoprotein particles have been implicated as potentially atherogenic lipoproteins. A variety of proinflammatory adipocytokines secreted by adipocytes play an important role in the development of chronic inflammation of atherosclerosis. Obesity is an independent risk factor of coronary heart disease and atherosclerosis. Remnant-like lipoprotein particles accelerate atherosclerosis events through stimulating the release of proinflammatory adipocytokines and inducing adipogenic differentiation from preadipocytes to mature adipocytes. In addition, the effects of adipocytes on remnant-like lipoprotein particles metabolism may impact the atherogenic intensity of remnant-like lipoprotein particles in vivo.

残粒脂蛋白 (remnant-like lipoprotein particles, RLP) 是乳糜微粒和极低密度脂蛋白 (very low density lipoproteins, VLDL) 的分解代谢产物。它与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关。脂肪组织能够分泌产生一系列脂肪因子参与动脉粥样硬化、代谢综合征等一系列肥胖相关疾病的发生。本文就 RLP、脂肪细胞与动脉粥样硬化之间的关系以及机制做一综述。

1 残粒脂蛋白与残粒脂蛋白的代谢

乳糜微粒和 VLDL 因颗粒中富含甘油三酯 (triglyceride, TG), 故被统称为富含甘油三酯脂蛋白

(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)。乳糜微粒由肠粘膜细胞合成, 经淋巴进入血循环。VLDL 由肝脏合成, 直接分泌到血液中。TRL 进入血液循环后, 被脂肪组织、骨骼肌、心肌及其他部位毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂酶脂解, 去除大量 TG 和载脂蛋白 C, 并在胆固醇酯转移蛋白作用下, 接收来自低密度脂蛋白和高密度脂蛋白的胆固醇酯和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, apoE), 形成比新生 TRL 更小更致密的颗粒, 总称为 TRL 残粒又称 RLP。肝脏是 RLP 的代谢器官。肝细胞表面的低密度脂蛋白受体与低密度脂蛋白受体相关蛋白可以摄取 RLP。血浆中 TRL 的水平是由肝脏的分泌和分解代谢速度决定的。后一过程包括 TG 的水解和肝细胞摄取 RLP 的过程。

[收稿日期] 2010-11-05

[基金项目] 中华医学会动脉粥样硬化研究专项资金 (09010570212) 资助, 湖南省杰出青年基金 (10JJ1008) 资助, 中南大学湘雅二医院代谢综合征研究中心资助课题 (DY-2008-01-01)。

[作者简介] 李美玲, 硕士研究生, 研究方向为餐后血脂紊乱与动脉粥样硬化, E-mail 为 mli2013@163.com。郑小燕, 博士, 研究方向为餐后血脂紊乱与动脉粥样硬化, E-mail 为 zhengxy0318@126.com。通讯作者刘玲, 博士, 副教授, 研究方向为餐后血脂紊乱与动脉粥样硬化, E-mail 为 feliling@medmail.com.cn。

2 残粒脂蛋白/脂肪细胞与动脉粥样硬化

许多临床和流行病学调查表明:残粒脂蛋白-胆固醇 (remnant-like lipoprotein particles-cholesterol, RLP)水平升高是冠心病与动脉粥样硬化有关的代谢性疾病的重要危险因素^[1,2]。RLP被认为具有致动脉粥样硬化的作用。与TRL相比,RLP因富含胆固醇、apoE和载脂蛋白C-III(apolipoprotein C-III, apoC-III)而被认为是TRL中致动脉粥样硬化的主要成分。人类与动物实验均表明RLP可以渗入动脉内膜下,并易于形成聚集的病灶,与动脉粥样硬化的严重程度与进展高度相关。

肥胖往往伴随着慢性炎症状态^[3]。脂肪组织不仅仅是个能量贮存器官,还是一个内分泌器官,它所产生的多种生物活性物质被统称为脂肪因子。后者包括脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、单核细胞趋化蛋白1、纤溶酶原激活物抑制剂1、抵抗素等等,其中的许多因子在动脉粥样硬化的慢性炎症过程中发挥重要作用。与其他的脂肪因子不同的是,脂联素因其具有抗动脉粥样硬化及抗炎作用而被认为是抗代谢综合征的重要因子^[4]。肥胖与胰岛素抵抗的个体以及2型糖尿病患者的血浆脂联素水平显著降低,但在体重减轻后逐渐上升,说明肥胖与体内慢性炎症存在密切关联。

3 残粒脂蛋白激发脂肪细胞的炎症反应

3.1 残粒脂蛋白和炎症反应

炎症参与了动脉粥样硬化的各个阶段^[5]。血液中的炎症因子主要有三个来源:单核/巨噬细胞、内皮细胞和脂肪细胞。RLP可使不同来源的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、血管细胞粘附分子1、细胞间粘附分子1、E选择素和单核细胞趋化蛋白1水平增高而引起显著的炎症反应。存在餐后高甘油三酯血症的糖尿病患者血浆中的肿瘤坏死因子 α 与白细胞介素6水平显著升高。plutzky等^[6]报道成人生长激素缺失综合症患者的血浆肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6水平也在餐后阶段增加,而且与RLP-C水平升高有关。这提示餐后显著的炎症反应与餐后血液中RLP的增多有关。而且,有证据表明RLP可以促进单核/巨噬细胞和内皮细胞炎症因子的产生^[7]。RLP可以在内皮细胞激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)途径而诱导炎症因子的释放^[8]。VLDL和餐后高甘油三酯血症也可激活单

核细胞的NF- κ B通路。已知体外培养的人脂肪组织促炎因子的释放与NF- κ B途径的激活有关^[9]。当给予外源性肿瘤坏死因子 α 时,3T3-L1脂肪细胞的NF- κ B途径被激活,诱导脂肪细胞分泌白细胞介素6与纤溶酶原激活物抑制剂1,抑制脂联素的分泌^[10]。而一旦NF- κ B途径被抑制,体外人脂肪组织促炎因子的释放将减少^[9]。因此,推测RLP也可能通过激活NF- κ B途径诱导脂肪细胞的炎症反应。最近有研究发现,RLP中含量较丰富的apoC-III可通过Toll样受体2激活鼠3T3-L1脂肪细胞的细胞外信号调节激酶和NF- κ B途径,促进细胞分泌白细胞介素6和单核细胞趋化蛋白1^[11]。这更进一步说明RLP可能促进脂肪细胞的炎症反应。

3.2 残粒脂蛋白对脂肪细胞的直接作用

脂肪细胞肥大是细胞内TG及其代谢产物堆积的结果。肥大的脂肪细胞能分泌更多的脂肪因子,如肿瘤坏死因子 α 、瘦素等^[12]。RLP可能通过影响自身及其水解产物在细胞内的累积而对脂肪细胞产生直接作用。脂肪细胞及脂肪组织高度表达apoE。有报道称apoE在小鼠脂肪细胞内TG及游离脂肪酸的聚集过程中发挥了重要作用^[13]。当apoE缺失型小鼠体内被植入野生型脂肪细胞或apoE缺失型脂肪细胞时,野生型脂肪细胞中的TG含量显著多于apoE缺失型脂肪细胞^[14]。Nguyen等^[15]用游离脂肪酸的混合物孵育3T3-L1脂肪细胞后,发现游离脂肪酸可以激活c-Jun途径,伴随着肿瘤坏死因子 α 的分泌增加和脂联素的分泌减少。由此推测,在apoE的调节作用下,RLP水平的升高可能引起其代谢产物TG或游离脂肪酸在脂肪细胞内累积,从而影响脂肪细胞的功能。另一方面,体外培养的小鼠脂肪细胞可直接摄取餐后血浆中分离出来的RLP颗粒。但是还不清楚RLP在活体内是否同样可被脂肪组织摄取。最近,Prawitt等^[16]观察到从永生化人间充质干细胞分化来的脂肪细胞能表达脂蛋白受体,例如VLDL受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白1,而后者可以介导人脂肪细胞对乳糜微粒残粒的内吞作用。这些发现提示RLP有可能通过受体介导的内吞作用引起细胞内RLP的累积,从而对脂肪因子的分泌发挥潜在的直接作用。

3.3 残粒脂蛋白通过炎症因子对脂肪细胞产生间接作用

残粒脂蛋白可能通过刺激其他来源炎症因子的分泌间接引起脂肪细胞促炎脂肪因子的释放。越来越多的研究发现肿瘤坏死因子 α 介导脂肪细胞的炎症反应。肿瘤坏死因子 α 可上调原代培养的脂肪细胞、3T3-L1脂肪细胞以及大鼠和小鼠体内白细

细胞素 6、纤溶酶原激活物抑制剂 1 mRNA 的表达,抑制原代培养的脂肪细胞和 3T3-L1 脂肪细胞脂联素 mRNA 的表达。Araki 等^[10]的进一步研究表明肿瘤坏死因子 α ($1\sim 10\ \mu\text{g/L}$) 呈剂量依赖性地增加脂肪细胞白细胞介素 6 与纤溶酶原激活物抑制剂 1 的分泌而减少脂联素的分泌。此外,在肥胖个体的脂肪组织中,巨噬细胞浸润增加。这表明巨噬细胞可能在脂肪组织的炎症反应中发挥重要作用。有证据表明,肿瘤坏死因子 α 与白细胞介素 6 都是在脂肪细胞与巨噬细胞共同培养体系中调节脂肪细胞炎症的重要的巨噬细胞源性旁分泌因子。因此,RLP 可能通过诱导脂肪组织外的其他来源(如内皮细胞和巨噬细胞)的促炎因子的释放,间接激活脂肪细胞的 NF- κ B 等途径来调控促炎和抗炎脂肪因子的释放。

4 残粒脂蛋白诱导脂肪细胞的分化而促进肥胖的发生

肥胖是动脉粥样硬化的危险因素之一。目前认为,肥胖是白色脂肪细胞体积肥大、细胞增生和脂肪形成共同作用的结果。TRL 与脂肪细胞肥大密切相关。TRL 被脂肪组织毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂酶水解后,释放出大量 TG 和游离脂肪酸。脂肪细胞摄取过多 TG 和游离脂肪酸可导致细胞内脂滴形成和细胞肥大。近来有证据表明 TRL 还可促进脂肪细胞的新生。Chiba 等^[17]利用骨髓基质细胞和 3T3-L1 细胞发现 VLDL 能够以 apoE 依赖性的方式促进脂肪细胞的成脂分化。体内实验也验证了这一结果。用高脂高胆固醇饮食喂养 ob/ob apoE 缺失型小鼠,尽管血浆 VLDL 增加,但小鼠体重及脂肪组织的重量并没有增加;而没有 apoE 缺失的 ob/ob 小鼠体重及脂肪组织的数量均显著增加,这表明存在一种新的 apoE 依赖性的成脂分化途径。最近有研究显示,apoE 通过影响内吞作用和受脂蛋白脂酶调节的代谢途径,从而对 VLDL 引起的脂肪细胞成脂分化发挥重要作用^[18]。与 VLDL 相比,RLP 含有更多的 apoE,因此推测 RLP 也能以 apoE 依赖性的方式促进成脂分化。脂肪组织内的脂肪间充质干细胞是体内新生脂肪细胞的重要来源。脂肪间充质干细胞过度的成脂分化被认为是导致肥胖的重要原因。最近,我们利用从高甘油三酯血症患者高脂餐后 4 h 血浆中分离的 RLP,证实其能以浓度依赖性的方式诱导大鼠脂肪间充质干细胞分化为成熟的脂肪细胞^[19]。从而提示循环中增多的 RLP 可能通过促进肥胖的发生而发挥致动脉粥样硬化作用。

5 脂肪细胞调节残粒脂蛋白的代谢

5.1 脂肪因子对残粒脂蛋白代谢作用的证据

肝脏是分解、代谢 TRL 和 RLP 的最终器官。由于脂肪细胞能够合成、释放脂蛋白脂酶,因此,脂肪组织中的毛细血管内皮成为脂解 TRL 颗粒中 TG 成分的重要部位,也是体内形成 RLP 的主要部位之一。有研究发现,脂肪因子可能直接影响 TRL 代谢。血浆中的脂联素在调节 TRL 代谢的过程中发挥独立的作用^[20]。血浆脂联素浓度与 TRL 的代谢标记物水平呈负相关,后者包括血浆载脂蛋白 B-48、apoC-III、RLP-C、TG、极低密度脂蛋白载脂蛋白 B 和 VLDL-TG 水平。相反,血浆瘦素水平与这些 TRL 代谢标记物的水平及体重指数呈正相关^[21]。在不伴有代谢综合征的原发性高甘油三酯血症人群中,血浆脂联素水平下降^[20]。干预研究表明,在体重减轻后脂联素浓度的改变与血脂浓度改善显著相关,并且不受肥胖及胰岛素敏感性变化的影响^[22]。与对照组相比,肥胖组的血浆 RLP-C、载脂蛋白 B-48 和 apoC-III 的浓度明显增高。同样,Chan 等^[23]报道内脏肥胖的个体存在胰岛素抵抗和血浆 RLP-C 浓度的升高。脂联素与体重指数及胰岛素抵抗负相关^[21]。因此,这些研究表明低浓度的脂联素与 RLP 在血液中的累积密切相关。

5.2 可能的机制

脂联素参与 RLP 代谢的机制复杂且未被完全阐明。脂联素可通过增加脂肪酸的氧化来减少 TG 在骨骼肌中的累积^[24]。脂联素可能增加外周组织脂蛋白脂酶、VLDL 受体的表达,促进 VLDL-TG 的分解代谢从而降低血浆 TG 水平^[25]。脂联素也可能抑制未酯化的脂肪酸向肝脏输送用于糖异生,因而减少肝脏 TG 的合成。来自 Chan 等^[23]的研究表明,肥胖个体的 RLP 累积归因于脂解作用的缺陷和受损的 RLP 清除作用。因此,循环中低浓度的脂联素引起 RLP 的生成增加、代谢清除延缓,导致血液中 RLP 的累积从而增加了发生动脉粥样硬化的风险。也就是说,脂肪细胞对残粒脂蛋白代谢的调节也可能影响残粒脂蛋白在体内致动脉粥样硬化作用的强度。

6 小结

总之,RLP 可促进脂肪细胞参与的慢性炎症反应和诱导脂肪细胞新生,而分泌功能异常的脂肪细胞可能导致 RLP 的代谢异常,由此形成恶性循环,从而促进动脉粥样硬化的发生、发展。

[参考文献]

- [1] Nara M, Sumino H, Nara M, et al. Impaired blood rheology and elevated remnant-like lipoprotein particle cholesterol in hypercholesterolaemic subjects [J]. *J Int Med Res* 2009, 37(2): 308-317.
- [2] Hiki M, Shinada K, Ohmura H, et al. Serum levels of remnant lipoprotein cholesterol and oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease [J]. *J Cardio* 2009, 53(1): 108-116.
- [3] Strohacker K, McFarlin BK. Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2010, 1(2): 98-104.
- [4] Hansen T, Ahlstrom H, Soderberg S, et al. Visceral adipose tissue, adiponectin levels and insulin resistance are related to atherosclerosis as assessed by whole-body magnetic resonance angiography in an elderly population [J]. *Atherosclerosis* 2009, 205(1): 163-167.
- [5] 刘建辉, 张春妮. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(7): 569-571.
- [6] Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardio* 2001, 88(8A): 10K-15K.
- [7] Saraswathi V, Hasty AH. The role of lipolysis in mediating the proinflammatory effects of very low density lipoproteins in mouse peritoneal macrophages [J]. *J Lipid Res* 2006, 47(7): 1406-415.
- [8] Doi H, Kugiyama K, Oka H, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism [J]. *Circulation* 2000, 102(6): 670-676.
- [9] Lappas M, Yee K, Pemezel M, et al. Sulfasalazine and BAY 11-7082 interfere with the nuclear factor-kappa B and I kappa B kinase pathway to regulate the release of proinflammatory cytokines from human adipose tissue and skeletal muscle in vitro [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(3): 1491-497.
- [10] Araki S, Dobashi K, Kubo K, et al. N-acetylcysteine attenuates TNF-alpha induced changes in secretion of interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin from 3T3-L1 adipocytes [J]. *Life Sci* 2006, 79(25): 2405-412.
- [11] Abe Y, Kawakami A, Osaka M, et al. Apolipoprotein C-II induces monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin 6 expression via Toll-like receptor 2 pathway in mouse adipocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2010, 30(11): 2242-248.
- [12] Yu BL, Zhao SP, Hu JR, et al. Cholesterol imbalance in adipocytes: a possible mechanism of adipocytes dysfunction in obesity [J]. *Obes Rev* 2010, 11(8): 560-567.
- [13] Huang ZH, Reardon CA, Mazzone T. Endogenous ApoE expression modulates adipocyte triglyceride content and turnover [J]. *Diabetes* 2006, 55(12): 3394-402.
- [14] Espiritu DJ, Huang ZH, Zhao Y, et al. Hyperglycemia and advanced glycosylation end products suppress adipocyte apoE expression: implications for adipocyte triglyceride metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010, 299(4): E615-E623.
- [15] Nguyen MT, Satoh H, Favelukis S, et al. JNK and tumor necrosis factor-alpha mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35361-371.
- [16] Prawitt J, Niemeyer A, Kassen M, et al. Characterization of lipid metabolism in insulin-sensitive adipocytes differentiated from immortalized human mesenchymal stem cells [J]. *Exp Cell Res* 2008, 314(4): 814-824.
- [17] Chiba T, Nakazawa T, Yui K, et al. VLDL induces adipocyte differentiation in ApoE-dependent manner [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2003, 23(8): 1423-429.
- [18] Huang ZH, Minshall RD, Mazzone T. Mechanism for endogenously expressed ApoE modulation of adipocyte very low density lipoprotein metabolism: role in endocytic and lipase-mediated metabolic pathways [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(46): 31512-522.
- [19] 马美芳, 张茜, 刘玲. 残粒脂蛋白诱导大鼠脂肪间充质干细胞的成脂分化 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(32): 5992-996.
- [20] Gomez-Rosso L, Merono T, Benitez MR, et al. Low adiponectin levels in primary hypertriglyceridemic male patients [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009, 19(2): 135-139.
- [21] Soykmaz N, Demirbag R, Sezen Y, et al. The levels of the leptin and adiponectin according to body mass index and their relationship with oxidative parameters [J]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010, 10(5): 391-396.
- [22] Baratta R, Amato S, Degano C, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(6): 2665-671.
- [23] Chan DC, Watts GF, Barrett PH, et al. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(2): 278-283.
- [24] Stolkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity [J]. *Endocr Regul* 2009, 43(4): 157-168.
- [25] Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, et al. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism [J]. *Diabetes* 2008, 57(7): 1824-833.

(此文编辑 李小玲)