

# 母亲高脂血症增加后代疾患动脉粥样硬化的机制

高胜利<sup>1</sup>, 高淑红<sup>2</sup>, 赵成瑞<sup>1</sup>

(山西医科大学汾阳学院 1. 生理学教研室, 2. 统计学教研室, 山西省汾阳市 032200)

[关键词] 高脂血症; 动脉粥样硬化; 表观遗传

[摘要] 流行病学和病理研究证据表明, 胚胎发育期间母体高脂血症增加了后代成年后动脉粥样硬化的风险。在子宫、胎盘和胎儿暴露于来自母亲的高胆固醇、脂质入侵、氧化应激、炎症和免疫反应等信号, 胎儿对这些反应可能导致表观遗传的改变, 使其在成年后动脉粥样硬化易感性增加。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Mechanism of Maternal Hyperlipidemia Increasing Offspring Atherosclerosis

GAO Sheng-Li<sup>1</sup>, GAO Shu-Hong<sup>2</sup>, and ZHAO Cheng-Rui<sup>1</sup>

(1. Department of Physiology, 2. Department of Statistics, Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China)

[KEY WORDS] Hyperlipidemia; Atherosclerosis; Epigenetic

[ABSTRACT] An increasing amount of epidemiological and pathological evidence has been provided that indicates that maternal hyperlipidemia during embryonic development is correlated with an increased risk for atherosclerosis in the offspring during adulthood. In utero, the placenta and fetus are exposed to high cholesterol, lipid invasion, oxidative stress, inflammation and immune reaction signals from the mother and will likely respond specifically. In the fetus, these responses may lead to permanent epigenetic changes and these changes may lead to increased atherosclerosis susceptibility in adulthood.

动脉粥样硬化是众多心脑血管疾病的共同病理基础, 其发生发展经历漫长的过程, 依据健康和疾病的发育起源学说<sup>[1]</sup>, 个体在早期发育过程中经历不利因素, 例如营养不良、暴露于乙醇、母亲高脂血症、糖尿病、高血压等, 会加速成年后动脉粥样硬化的发生和发展。母亲高脂血症是影响胎儿发育的一个不利因素, 能够增加后代动脉粥样硬化风险, 那么其机制如何? 本文对此进行了总结。

## 1 母亲高脂血症增加后代疾患动脉粥样硬化的风险

动脉粥样硬化的起源可以追溯到胎儿期, 流行病学研究显示动脉粥样硬化过程在胎儿已经开始。1997 年, Napoli 等<sup>[2]</sup>在流产的胎儿和早产儿的动脉中发现动脉粥样硬化的早期病变——脂质斑的存

在, 这些脂质斑分布与成年后的分布一致, 与胆固醇正常母亲的后代相比, 来自于高胆固醇母亲或者暂时性高胆固醇母亲后代的脂质斑要更大和更多, 脂质斑中含有巨噬细胞和氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)。随后, Claudio Napoli 在青少年早期斑块的趋向研究中, 检测了 156 位 1 ~ 13 岁儿童和青少年的动脉斑块发生情况, 发现主动脉弓和腹主动脉斑块病变的大小随着年龄的增加而增加, 更为重要的是: 母亲血浆胆固醇增高的后代, 其斑块进展的速度要快于母亲胆固醇正常的后代<sup>[3]</sup>。同样, 2011 年荷兰 Jorie Versmissena 对低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 基因 V408M 位点突变的家族进行的一项大型谱系调查中, 发现母亲遗传的家族型高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 患者的标准化死亡比为 2.49, 父亲遗传的 FH 标准化死亡

[收稿日期] 2013-09-01

[作者简介] 高胜利, 硕士, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 gao1583@sina.com。高淑红, 硕士, 讲师, 研究方向为药物流行病学。赵成瑞, 硕士, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化。

比为 1.30,两者具有显著性差异<sup>[4]</sup>。随后,众多的动物实验也证明母亲高脂血症能够加速后代动脉粥样硬化的发生和发展,并对其机制展开深入的研究。

2 母亲高脂血症增加后代疾患动脉粥样硬化的生物学机制

依据目前已有的研究结果显示,高胆固醇、脂质入侵、氧化应激、炎症和免疫反应等可能参与了母亲高脂血症加速后代动脉粥样硬化的发展进程。

2.1 高胆固醇血症

胆固醇作为胎儿发育过程中必不可少的成分,在妊娠后期由于胎儿生长加速需要更多的营养,大部分母亲会出现暂时性的高胆固醇血症,通过母亲胆固醇代谢改变,为胎儿的发育提供充足的营养,因此暂时性高脂血症是一个生理学现象,不认为是动脉粥样硬化的危险因素。最近从人、老鼠和细胞培养的研究表明,母亲循环中的胆固醇可以通过胎盘转运给胎儿,胎儿胎盘的滋养细胞和血管内皮细胞的细胞膜上的固醇转运蛋白参与了胆固醇的转运<sup>[5]</sup>,滋养细胞重新包装成新的载脂蛋白 B—脂蛋白颗粒,导致母体胆固醇进入胎儿血液循环,所以母亲高胆固醇会引起胎儿和出生后胆固醇水平的升高,对人和仓鼠的研究中显示高胆固醇母亲其胎儿的胆固醇水平升高,两者具有很强的相关性<sup>[2,6]</sup>。Liguori 研究小组在对 72 名孕妇(其中 36 名孕妇胆固醇正常,36 名孕妇胆固醇血升高)和她们的后代研究后发现,高胆固醇血症母亲的后代几乎所有的胆固醇、甘油三酯和磷脂比均升高,血浆脂质过氧化最终产物浓度也明显增加<sup>[7]</sup>。还有动物实验表明母亲高胆固醇血症会促进后代肝脏胆固醇合成,Goharkhay 用野生型和载脂蛋白 E 基因敲除(apolipoprotein E knockout, ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠杂交获得四种可能的遗传后代类型,8 个月后 ApoE<sup>-/-</sup>母亲后代肝脏的 SCAP、SREBP-2、SREBP-1a、HMGCR 和 LDLR 表达水平增高<sup>[8]</sup>。由此可见,高脂血症母亲的血浆脂质成分,特别是胆固醇会通过胎盘转运到胎儿,以及后代肝脏胆固醇合成增加,引起后代的血脂水平(主要是胆固醇)升高,从而引发动脉粥样硬化的发生。

2.2 氧化应激

ox-LDL 是公认的致动脉粥样硬化独立危险因素,氧化应激存在于动脉粥样硬化从脂纹病变到斑块破裂的整个发展过程,并介导血管内皮细胞、平

滑肌细胞及单核巨噬细胞功能改变及损伤。周志芳等<sup>[9]</sup>研究表明,高胆固醇血症与炎症标志物及氧化应激标志物的表达增高相关,提示氧化应激在动脉粥样斑块发生发展中可能起到重要作用。在兔和鼠动脉模型中,与正常胆固醇母亲的子代相比,高胆固醇血症母亲会升高后代 ox-LDL 水平,ox-LDL 通过氧化应激、炎症反应等多种途径促进动脉粥样硬化的发生<sup>[2]</sup>。Napoli 等<sup>[10]</sup>在大白兔怀孕期间喂养高脂饲料,分别添加消胆胺、维生素 E 和消胆胺+维生素 E,结果显示高胆固醇血症母亲后代的主动脉粥样硬化斑块平均面积、ox-LDL 和丙二醛均显著高于加入消胆胺、维生素 E 的后代,说明了母亲高胆固醇血症增加后代 ox-LDL 和氧化应激,加速了动脉粥样硬化的发生,通过饮食控制和抗氧化处理可以降低动脉粥样硬化形成的风险。人体研究更是证明了氧化应激参与了母亲高脂血症对胎儿的影响,Liguori 研究小组发现高胆固醇血症孕妇、胎盘和脐带血中的 ox-LDL 含量升高,NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶活性增高,而抗氧化酶、过氧化氢酶持续减少,说明了高胆固醇血症孕妇胎盘存在着大量的氧化应激,它可通过胎盘改变胎儿抗氧化酶的变化进一步增加胎儿氧化应激<sup>[7]</sup>。

2.3 内皮细胞功能受损

内皮细胞结构受损和功能改变会导致血管屏障功能损害,血液中的脂质和单核细胞等更易沉积在内皮下间隙,进一步形成泡沫细胞,加速局部粥样斑块的形成。Khan 等<sup>[11]</sup>在大鼠怀孕期和哺乳期喂高脂饮食,使其血脂水平升高,后代分别喂养标准饲料和脂肪丰富的饮食,正常饮食大鼠的后代喂养普通饲料,180 日龄后测定血管内皮功能和血压,与喂养普通饲料相比,喂养标准饲料和脂肪丰富的饮食的肠系膜动脉依赖乙酰胆碱的内皮性血管舒张功能受损。Alkemade 等<sup>[12]</sup>对 ApoE<sup>+/-</sup>小鼠进行研究,ApoE<sup>-/-</sup>母鼠后代颈动脉的几个区域出现内皮细胞缺损,内皮细胞体积减小,用硅胶管包裹一侧颈动脉,4 周后引起新内膜增生,中膜有大量的脂质浸润,而 ApoE<sup>+/-</sup>母鼠后代没有观察到新内膜的增生。内皮细胞功能受损引起了血管反应不正常,2008 年 Langenveld 等<sup>[13]</sup>发现低密度脂蛋白受体基因敲除(low density lipoprotein receptor knockout, LDLR<sup>-/-</sup>)小鼠的 LDLR<sup>+/-</sup>后代颈动脉对去氧肾上腺素的剂量反应显著升高,对钙的剂量依赖反应显著升高,说明了母亲高脂血症在影响了后代的血管反应性。所以,内皮细胞结构受损和功能改变可能参与了该机制。

## 2.4 免疫反应

ox-LDL 具有高度免疫性,会引起一系列的免疫反应。Yamashita 等<sup>[14]</sup>给予怀孕前新西兰白兔和 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠 ox-LDL 免疫处理,后代 ox-LDL 特异抗原的 IgM 抗体和 IgM-LDL 免疫复合物增加,成年后动脉粥样硬化发生率降低了 56%。而用 KLH 和 T 细胞哺乳类抗原进行母体免疫,不影响后代免疫应答,说明当 ox-LDL 免疫化母亲的后代暴露于高脂饮食时,针对 ox-LDL 的 IgM 数量增加,通过子宫屏障从而保护胎儿,母亲的免疫化是提高后代免疫保护的一种方法。2011 年,Quehenberger 等<sup>[15]</sup>对正常或高胆固醇血症兔母亲的成年后代进行免疫和非免疫处理,检测血浆花生四烯酸水平。结果显示,妊娠期高胆固醇血症增加了后代血浆中花生四烯酸水平,由环氧合酶和 12-脂氧合酶途径合成类花生酸类物质(包括 TXB<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub> 和 PGD<sub>2</sub>)。免疫处理的高胆固醇或胆固醇水平正常的母亲的后代,花生四烯酸、类花生酸类物质普遍降低,说明母体免疫可以广泛降低后代免疫反应。

## 3 母亲高脂血症增加后代疾患动脉粥样硬化的表观遗传机制

表观遗传机制是指在基因 DNA 序列没有发生改变的情况下,通过调控 DNA-组蛋白之间的相互作用来改变基因表达水平,且可以遗传和被逆转。表观遗传主要涉及 3 个相互作用的分子机制:DNA 甲基化、染色质组蛋白修饰和 RNA 介导基因表达调控(如非编码 RNA 和 miRNA)等。表观遗传机制在阐明基因和环境相互作用、并改变疾病进程方面发挥了重要作用<sup>[17]</sup>。近年来多项研究表明动脉粥样硬化与表观遗传机制有关。例如 Hiltunen 等<sup>[18]</sup>在人与 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中,动脉粥样硬化脂肪纹部位 5-甲基胞嘧啶水平显著降低,动脉中膜和内膜 DNMT mRNA 表达有显著异质性,提示动脉粥样硬化发生过程中确实存在基因组低甲基化表现。用洛伐他丁药物处理暴露于 ox-LDL 的细胞,会降低组蛋白的修饰<sup>[19]</sup>。晏咏朗等<sup>[20]</sup>的研究显示,磷酸化多梳基因 EZH2 蛋白和磷酸化蛋白激酶 B 蛋白表达在动脉粥样硬化病损动脉中平行上调,提示 EZH2 和 BMI-1 的共同高表达和蛋白激酶 B 介导的 EZH2 磷酸化可能是动脉粥样硬化发病过程中的早期表观遗传机制紊乱。还有研究表明 ER 基因、P53 基因以及 SOD 基因等的基因组甲基化状态(包括低甲基化与

高甲基化)与动脉粥样硬化有关<sup>[21]</sup>。

母亲高脂血症增加后代疾患动脉粥样硬化与表观遗传有关。例如 Alkemade 等<sup>[22]</sup>研究表明,与来自 ApoE<sup>+/+</sup>母亲的 ApoE<sup>+/-</sup>小鼠相比,来自 ApoE<sup>-/-</sup>母亲的 ApoE<sup>+/-</sup>小鼠血管内膜内皮细胞 3Me-K9-H3 和 SUV39H1 表达升高,而中膜平滑肌的 3Me-K4-H3 和 3Me-K27-H3 表达下降,说明了母亲高脂血症能够改变后代血管内皮细胞和平滑肌细胞的表观遗传,然而表观遗传改变后引起的具体哪些基因的表达改变尚不得而知。但是,母亲高脂血症的确能够改变后代的基因表达,2002 年,Napoli 等<sup>[23]</sup>给予 LDLR<sup>-/-</sup>孕鼠高脂饲料喂养,其后代 3 个月后主动脉斑块为普通饲料喂养孕鼠后代的 2 倍,通过 Affymetrix 基因芯片对主动脉的 11 000 个基因进行微阵列分析,有 139 个基因表达显著性升高,其中有 4 个基因(FGF-BP1、FCM<sub>3</sub>、MERG1、NAPS2 等)升高达 1.7 倍以上,上述基因的蛋白质产物也增加,说明高脂血症母亲能够改变后代某些基因表达而促进动脉粥样硬化形成。

## 4 展 望

母亲高脂血症通过多种机制引发后代表观遗传的改变,这些机制可能涉及免疫反应、脂肪酸代谢、氧化应激等,它们不仅损坏胎儿血管壁,而且在特定发育期间使某些染色体发生长久的结构改变,引起表观遗传改变,促使后代容易疾患动脉粥样硬化。所以应结合表观遗传学理论,进一步研究高脂血症所致后代基因 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色体重塑,探索动脉粥样硬化的发病机制,为动脉粥样硬化的早期预防和治疗、寻找药物作用靶点和新药的研提供理论依据。

### [参考文献]

- [1] Bateson P, Barker DJ, Clutton-brock T, et al. Developmental plasticity and human health[J]. Nature, 2004, 430 (6998): 419-421.
- [2] Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions[J]. J Clin Invest, 1997, 100: 2 680-690.
- [3] Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of

- Early Lesions in Children (FELIC) study [J]. *Lancet*, 1999, 354: 1 234-241.
- [4] Versmissen J, Botden IP, Huijgen R, et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia caused by the V408M low-density lipoprotein receptor mutation increases mortality [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219: 690-693.
- [5] Woollett LA. Review: Transport of maternal cholesterol to the fetal circulation [J]. *Placenta*, 2011, 32: S218-S221.
- [6] McConihay JA, Horn PS, Woollett LA. Effect of maternal hypercholesterolemia on fetal sterol metabolism in the Golden Syrian hamster [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42: 1 111-119.
- [7] Liguori A, D'Armiento FP. Effect of gestational hypercholesterolemia on maternal vasoreactivity, placental enzyme activity and transplacental passage of normal and oxidized fatty acids [J]. *BJOG*, 2007, 114: 1 547-556.
- [8] Goharkhay N, Tamayo EH, Yin H, et al. Maternal hypercholesterolemia leads to activation of endogenous cholesterol synthesis in the offspring [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199: 273-276.
- [9] 周志芳. 高胆固醇血症患者缺血修饰白蛋白、血脂与炎症标志物水平关系的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20 (10): 1 502-511.
- [10] Napoli C, Witztum JL, Calara F, et al. Maternal hypercholesterolemia enhances atherogenesis in normocholesterolemic rabbits, which is inhibited by antioxidant or lipid-lowering intervention during pregnancy: an experimental model of atherogenic mechanisms in human fetuses [J]. *Circ Res*, 2000, 87: 946-952.
- [11] Khan I, Dekou V, Hanson M, et al. Predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring [J]. *Circulation*, 2004, 110: 1 097-102.
- [12] Alkemade FE, Gittenberger-de Groot AC, Schiel AE, et al. Intrauterine exposure to maternal atherosclerotic risk factors increases the susceptibility to atherosclerosis in adult life [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 2 228-235.
- [13] Langenveld J, Lu F, Bytautienė E, et al. In utero programming of adult vascular function in transgenic mice lacking low-density lipoprotein receptor [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199 (2): 165. e1-5.
- [14] Yamashita T, Freigang S, Eberle C, et al. Maternal immunization programs postnatal immune responses and reduces atherosclerosis in offspring [J]. *Circ Res*, 2006, 99: e51-64.
- [15] Quehenberger O, Yamashita T, Armando AM, et al. Effect of gestational hypercholesterolemia and maternal immunization on offspring plasma eicosanoids [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205: 156. e15-25.
- [16] Rabadán-Diehl C, Nathanielsz P. From mice to men: research models of developmental programming [J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2013, 4 (1): 3-9.
- [17] Findeisen HM, Kahles FK, Bruemmer D. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell function in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15 (5): 319.
- [18] Hiltunen MO, Turunen MP, Hakkinen TP, et al. DNA hypomethylation and methyltransferase expression in atherosclerotic lesions [J]. *Vasc Med*, 2002, 7 (1): 5-11.
- [19] Dje N'Guessan P, Riediger F, Vardarova K, et al. Statins control oxidized LDL-mediated histone modifications and gene expression in cultured human endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 380-386.
- [20] 晏咏朗, 李丽娟, 谢静, 等. 多梳基因 EZH2 与 BMI-1 在动脉粥样硬化大鼠主动脉中的过表达和 EZH2 的磷酸化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (1): 23-26.
- [21] Kim J, Kim JY, Song KS, et al. Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772 (1): 72-80.
- [22] Alkemade FE, van Vliet P, Henneman P, et al. Prenatal exposure to apoE deficiency and postnatal hypercholesterolemia are associated with altered cell-specific lysine methyltransferase and histone methylation patterns in the vasculature [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176: 542-548.
- [23] Napoli C, de Nigris F, Welch JS, et al. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray [J]. *Circulation*, 2002, 105: 1 360-367.

(此文编辑 文玉珊)