

淋巴管参与胆固醇逆向转运

郑治^{1,2,3}, 廖雪姣², 秦雅婧², 易光辉^{1,2,3}

(1.南华大学心血管疾病研究所,2.南华大学衡阳医学院,3.动脉硬化化学湖南省重点实验室,湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 淋巴管; 高密度脂蛋白; 胆固醇逆向转运; 动脉粥样硬化

[摘要] 细胞需要胆固醇才能生存,但过量的胆固醇对细胞具有毒性,因此细胞需要调节胆固醇的稳态。细胞内胆固醇被转运到高密度脂蛋白载脂蛋白 AI,会以胆固醇逆向转运的方式返回肝脏代谢。胆固醇逆向转运不仅是维持细胞胆固醇稳态所需的生理过程,而且对动脉粥样硬化发展起到潜在的抑制作用。目前的研究主要集中在细胞胆固醇流出的最初途径和最终代谢上,但关于胆固醇是如何离开血液却知之甚少。越来越多的研究表明,在胆固醇逆向转运过程中高密度脂蛋白需要通过淋巴管转运以返回到肝脏代谢。因此,研究高密度脂蛋白从血液流入外周组织的过程,以及它是怎样通过淋巴管转运对治疗动脉粥样硬化具有重要意义。本综述主要介绍淋巴管与胆固醇逆向转运之间的联系,为治疗动脉粥样硬化性心血管疾病提供新的策略。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Lymphatic vessels: involvement of reverse cholesterol transport

ZHENG Zhi^{1,2,3}, LIAO Xuejiao², QIN Yajing², YI Guanghui^{1,2,3}

(1.Institute of Cardiovascular Disease, University of South China, 2.Hengyang Medical College, University of South China, 3.Key Lab for Arteriosclerosis of Hunan Province, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] lymphatic vessels; high density lipoprotein; reverse cholesterol transport; atherosclerosis

[ABSTRACT] Cells need cholesterol to survive, but excess cholesterol is toxic to cells, so cells need to regulate cholesterol homeostasis. Intracellular cholesterol is transported to the high density lipoprotein-apolipoprotein AI, which returns to the liver in reverse cholesterol transport (RCT) route, and ultimately excretes through feces. RCT is not only a physiological process necessary to maintain cellular cholesterol homeostasis, but also has potential atherosclerosis inhibition. Current studies have mainly focused on the initial pathway of cellular cholesterol efflux and the final metabolism of cholesterol in the blood, but little is known about how cholesterol can leave the blood. More and more studies have shown that HDL needs to be transported through lymphatic vessels during RCT to return to liver in which cholesterol is metabolized. Therefore, it is important to better understand the process of HDL flowing from blood to peripheral tissue, to change and promote the removal of intracellular cholesterol in the tissue space and how it is transported through lymphatic vessels. This review focuses on the relationship between lymphatic vessels and RCT, which provides a new strategy for the treatment of atherosclerotic vascular diseases.

传统上认为,淋巴管是将组织液运送到血液循环的通道。近年来发现,淋巴管不仅对机体免疫发挥着重要作用,而且对组织内胆固醇的排出也有着重要影响。目前,研究主要集中在细胞胆固醇流出的最初途径和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)最终代谢方面,但关于组织间液中胆固醇在淋巴管转运方面却知之甚少。组织液的组成和性质

在组织之间变化,并且响应于生理和病理生理学条件而被调节^[1]。可追溯到不久前,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)血浆浓度与心血管疾病风险之间呈反比关系^[2]。然而,有效提高血浆 HDL 水平的治疗方法,并未减少临床心血管事件。尽管 HDL 在抗动脉粥样硬化基础研究方面发挥着有效作用^[3],但临床研究未能证

[收稿日期] 2018-04-17

[修回日期] 2018-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770490,81270360);湖南省科技厅科技计划重点项目(2014FJ2012)

[作者简介] 郑治,硕士研究生,主要研究方向为动脉粥样硬化的发病机制,E-mail 为 137959828@qq.com。通信作者易光辉,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 ghyi6108@163.com。

明血浆 HDL 浓度与动脉粥样硬化治疗有着直接的关系。

为了阐明为什么升高血浆 HDL 浓度并不能有效地防治心血管疾病,我们必须清楚 HDL 家族在不同“区域”的表型变化。与血浆 HDL 相比, HDL 浓度、组成和修饰在间质空间中是不同的。Miller 等^[4]在早期提出的理论认为,淋巴管可能是 HDL 从间质空间向血液和肝脏运输的主要途径。基础研究支持这一理论:小鼠皮肤淋巴管的手术或遗传性破坏显著减少了源于移植组织血浆中标记胆固醇的出现^[5-6]。因此,研究 HDL 是怎样进入周围组织以及它是如何在间质和淋巴管中进行修饰,对于 HDL 来预防或改善心血管疾病至关重要。本综述主要介绍淋巴管在胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 中的作用,包括间质内 HDL 的修饰、来源以及它是怎样进入淋巴系统等有关的最新研究成果,并为今后治疗胆固醇类疾病提出新的理论依据。

1 淋巴管的功能与结构

早在 18 世纪,一些研究者称淋巴管为机体的下水道,认为它们的功能是吸收机体的代谢废液。随着研究的深入,淋巴管不仅在机体免疫方面发挥着重要作用,而且在 RCT 过程中也扮演着一个积极的参与者。血管向器官或组织输送营养物质和激素,这些化合物通过毛细血管与周围组织进行交换。血压可以使血浆不断从毛细血管渗入到间质组织变成组织液^[7]。淋巴系统的主要功能是将这种富含蛋白质的组织液回流到血液中。除了眼睛、骨髓和脑实质外,大多数组织中都存在淋巴管^[8]。

毛细淋巴管(也称为初始淋巴管)是由单层内皮细胞组成,周围没有被平滑肌细胞或周细胞所覆盖,而且基底膜很少或没有。收集淋巴管周围有平滑肌细胞层和基底膜(图 1)。平滑肌细胞的收缩有助于淋巴的推进,并且瓣膜防止液体回流^[9]。然而,需要强调的是,淋巴管不是静脉系统的一部分,但更容易输送比穿过静脉壁更大的分子和细胞。

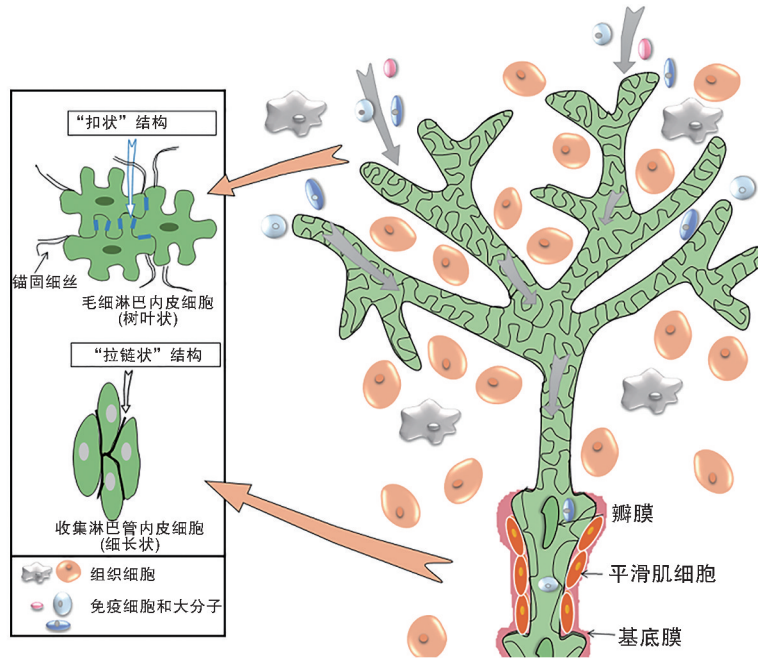


图 1. 毛细淋巴管和收集淋巴管的结构 间质液、脂类、蛋白质及免疫细胞等通过细胞间不连续“扣状”结构进入毛细淋巴管;收集淋巴管内内置的瓣膜和平滑肌细胞收缩推进淋巴单向流动;收集淋巴管将收集到的淋巴运送到淋巴结;最终,淋巴终止于淋巴静脉瓣的胸导管并入锁骨下静脉。

Figure 1. Structure of lymphatic capillaries and collecting lymphatic vessels

2 胆固醇逆向转运和高密度脂蛋白代谢

脂蛋白是人体血液循环中运送疏水性脂质的重要载体,它含有与特定载脂蛋白复合的各种脂

质。脂蛋白可以根据其粒度大小和密度来区分。胆固醇转运起始于极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL),其组成主要包含甘油三酯、少量胆固醇酯以及游离胆固醇,它们从肝脏输出并运送

到外周组织^[10]。在通过脂蛋白脂肪酶除去甘油三酯后,VLDL 转化为较小的中密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein,IDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)。LDL 中含大部分输送到外周组织的胆固醇^[11]。为了除去外周组织中多余的胆固醇,减少细胞内胆固醇的聚集,胆固醇通过细胞上表达的 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette

transporter A1,ABCA1) 介导与载脂蛋白 AI(apolipoprotein AI,ApoAI) 复合成初始的 HDL 颗粒,即 pre β -HDL^[12],pre β -HDL 经过一系列酶修饰变成成熟的 α HDL,再经淋巴管转运返回到静脉,最终通过肝脏上受体进入肝脏以粪便的形式排泄^[13]。见图 2。

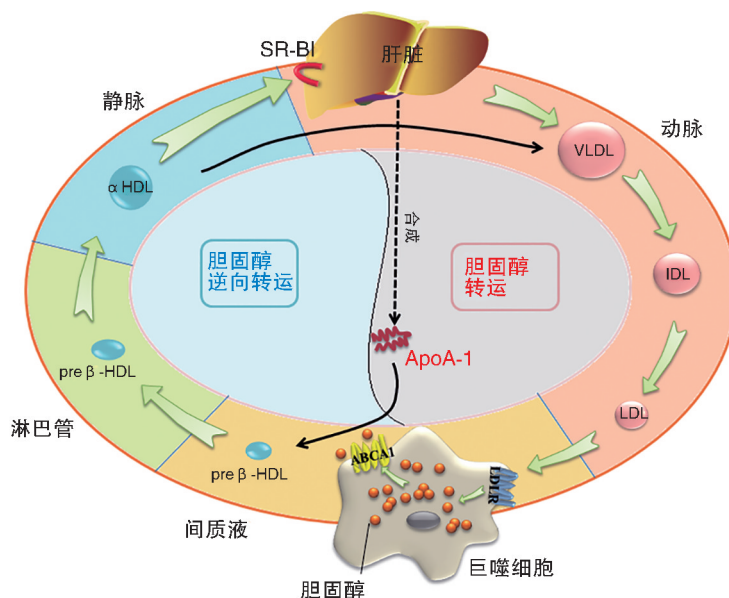


图 2. 胆固醇转运与 RCT 胆固醇转运从肝脏开始,产生富含甘油三酯的 VLDL 并将其释放到循环中。VLDL 逐渐水解形成 IDL 和 LDL。LDL 作为主要的胆固醇载体,通过 LDL 受体将胆固醇转运到外周组织。为了去除外周组织中过量积累的胆固醇,胆固醇通过毛细淋巴管、静脉输送到肝脏进行代谢。不含脂质的 ApoAI 通过 ABCA1 从外周细胞中摄取游离胆固醇并形成初始的 pre β -HDL。pre β -HDL 通过淋巴管进入静脉,在这个过程中 pre β -HDL 可被进一步修饰以形成 α HDL 并通过肝脏上 B 族 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I,SR-BI)的直接摄取而被除去。

Figure 2. Cholesterol transport and RCT

HDL 颗粒可以通过各种不同的方式从血浆中除去。成熟的 HDL 颗粒主要含 ApoAI 约 75%,ApoAII 约 20%~25%。而 ApoAI 是产生初始 pre β -HDL 的主要成分之一,主要在肝细胞和肠上皮细胞中表达。pre β -HDL 可通过卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase,LCAT)进一步修饰以形成成熟的 α HDL。LCAT 酯化胆固醇以形成胆固醇酯,使之成为 HDL 成熟颗粒的核心。另一种能够修饰 HDL 的酶是磷脂转运蛋白酶(phospholipid transfer protein,PLTP)。PLTP 能够使含载脂蛋白 B(apolipoprotein B,ApoB)的颗粒如 VLDL 和 LDL 释放磷脂,并使它们转移到 HDL 中。因此 PLTP 也是介导小颗粒 HDL 融合以形成更大颗粒 HDL 一种重要的修饰酶。成熟大颗粒 HDL 也可以被各种脂肪酶(如肝脂肪酶或内皮脂肪酶)重塑,以形成易于分解的更小 HDL 颗粒。HDL 胆固醇酯摄取的主要

位点是肝脏上 SR-BI 受体^[14]。游离的 ApoAI 通过肾小球滤过并由近端肾小管上皮细胞分解代谢。由于所有这些机制都在血浆中运作进而调节 HDL 的组成和去除,所以很容易忽视 HDL 在血浆以外的关键作用,即它可以发挥在血浆以外摄取间质细胞胆固醇的作用。

3 组织间隙中的 HDL 来源

尽管 HDL 含量是在血浆中测定的,但 HDL 的大部分生命周期都花费在组织间隙内^[12],并且通过淋巴系统返回到血液。初始的 pre β -HDL 产生是在组织间隙内,细胞内排出的胆固醇通过膜上表达的 ABCA1 介导与 ApoAI 复合成新生的初始 pre β -HDL,pre β -HDL 经过一系列酶修饰最终变成较大颗粒的 HDL^[15]。外周组织 HDL 的另一大来源是血浆

中的 HDL 颗粒通过血管内皮转运到组织间隙内,然而关于 HDL 在血管内皮中的转运方式却存在争论。

Rohrer 等^[16]提出 HDL 是通过细胞膜上受体介导其从血浆转运到间质液中。而 Michel 等^[17]认为 HDL 是通过细胞间的孔隙被动扩散到间质液中。高胆固醇饮食兔血浆脂蛋白(如 LDL、VLDL 和 HDL)的动脉内流入量随粒径呈对数线性下降^[18],表明脂蛋白穿过内皮细胞存在大小依赖性。Michel 等^[17]在体内阐明 HDL 和 LDL 从血浆转运到间质空间是被动地通过内皮细胞间的孔隙发生的,并认为 HDL 颗粒从血浆到组织间隙的运输不需要受体介导转运。如果 HDL 的运输主要是被动的,那么颗粒大小预计会限制运输速率。事实上,研究表明 HDL 颗粒尺寸从平均 4.5 nm 增加到 6 nm,其清除率降低 12%^[17]。当血管通透性增加时,HDL 向组织液的流入增加,并且 RCT 的速率增加。这个结果支持 HDL 被动运输的过程^[19]。肝细胞中 PLTP 的腺病毒过表达产生更大的粒径 HDL (<7.1 nm 但大于无脂 ApoAI)^[20],并且增加了载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 缺陷小鼠中动脉粥样硬化病变部位的尺寸^[21],目前 PLTP 和心血管疾病之间的因果关系仍在争论中^[22]。根据 Samyn 等^[23]提出的机制,由 PLTP 过表达导致 HDL 颗粒大小的增加使得 RCT 受损,这可能会损害 HDL 向间质中移动,限制血管外空间如斑块的胆固醇摄取,并最终增加动脉粥样硬化疾病进展。然而,增加的 HDL 颗粒大小是否会影响淋巴管转运?

间质中存在着 HDL 颗粒它是怎样到达肝脏的呢?而淋巴管是 RCT 过程的参与者之一,但却很少有研究报道 HDL 与淋巴管之间的关系。

4 淋巴管为 HDL 参与胆固醇逆向转运所需

4.1 淋巴管与 HDL 的早期研究

淋巴管将组织液和细胞转运回血液,协调适应性免疫反应。组织液和淋巴中含有 HDL 和 ApoAI,长期以来人们一直怀疑淋巴管参与外排胆固醇的转运。然而,由于研究淋巴管功能的分子工具最近才发展起来,这为进一步研究淋巴管参与 RCT 提供了可能。早期关于淋巴功能受损与脂质代谢进行了一系列研究,例如淋巴内皮转录因子(prospero homeobox-1, Prox-1)缺失小鼠或慢性淋巴水肿患者中发现脂质代谢异常^[24-25]。Lim 等^[26]研究中指出,高胆固醇血症 ApoE 缺陷小鼠中淋巴功能受损,导致外周胆固醇过度积累。这些研究暗示胆固醇和

淋巴管功能之间存在重要联系,但尚未建立明确的分子机制。随后 Lim 等^[5]在淋巴管功能和 HDL 转运之间建立了令人信服的因果关系。通过采用已建立的评估体内巨噬细胞 RCT 的方法,发现用足垫注射荧光胆固醇标记的巨噬细胞后,ApoE 缺陷小鼠明显阻止胆固醇向血液和肝脏中转运。接下来他们进一步证明,依泽替米贝可降低血浆胆固醇或局部注射血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor C, VEGF-C) 以促进淋巴管形成,从而改善淋巴管功能,减少外周胆固醇积聚,并取得引人注目的成果,即促进 RCT 可以治疗 ApoE 缺陷小鼠。为了测试这个过程淋巴管是否介导 HDL 转运,注入足垫标记的 HDL 被淋巴管迅速吸收并最终输送到血液中,并且淋巴引流的手术中显著地损害了外周 HDL 进入血液循环。这些研究清楚地表明淋巴管介导巨噬细胞衍生的胆固醇和间质液 HDL 向血液运输,可靠地指示淋巴管在 RCT 中的重要作用。

4.2 HDL 进入淋巴管的方式

在细胞间质中,HDL 作为 RCT 第一步加载细胞胆固醇的过程,通过淋巴系统运回血浆室,使组织液中的蛋白质浓度维持在正常水平^[27]。Martel 通过分析人淋巴中各种脂蛋白组分,发现 HDLC 浓度比血液高 30%^[28]。另一项最近使用荧光类似物追踪皮肤胆固醇转运研究也得出结论:皮肤 RCT 在定量上也依赖于淋巴管^[6]。

为了确定淋巴管是否介导 HDL 参与 RCT。Martel 等^[6]从 ApoE^{-/-}小鼠中获取被标记胆固醇的主动脉,将它移植到另一只 ApoE^{-/-}小鼠中,随之通过抗“血管内皮生长因子受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)”去阻止淋巴管重新生长或对照允许淋巴管生长。发现标记的胆固醇保留在由抗 VEGFR3 处理的小鼠主动脉中,而允许淋巴管再生的小鼠淋巴管中检测到被标记的胆固醇。这个结果表明促淋巴转运功能可能有助于胆固醇清除,减轻动脉粥样硬化中胆固醇的蓄积。此外,根据 HDL 和 SR-BI 活性过程,SR-BI 介导 HDL 进入淋巴管如所期望的那样将胆固醇从外周组织转运至血液循环。有趣的是,淋巴内皮细胞间不连续的“扣状”结构似乎能够以非选择性方式将 HDL 引入毛细淋巴管,如跟随大分子、组织液等。研究表明在淋巴液中检测到大量的小颗粒 pre β -HDL^[12]。但有研究者认为 HDLC 是通过 SR-BI 介导的选择性进入淋巴管。Lim 等^[5]使用 SR-BI 的 siRNA 处理小鼠,发现血浆、淋巴和淋巴结中标记的胆固醇显著降低;这表明 SR-BI 是淋巴管参与 RCT

过程中不可或缺的。目前关于 HDL 进入淋巴管的方式还不清楚,也有可能以上两种方式都存在。即一种是颗粒较小的 pre β -HDL 随着组织液通过淋巴

内皮细胞间不连续的“扣状”结构进入淋巴管;另一种是成熟的大颗粒 HDL 通过细胞上 SR-BI 受体以“小窝”的形式进入淋巴管内腔(图 3)。

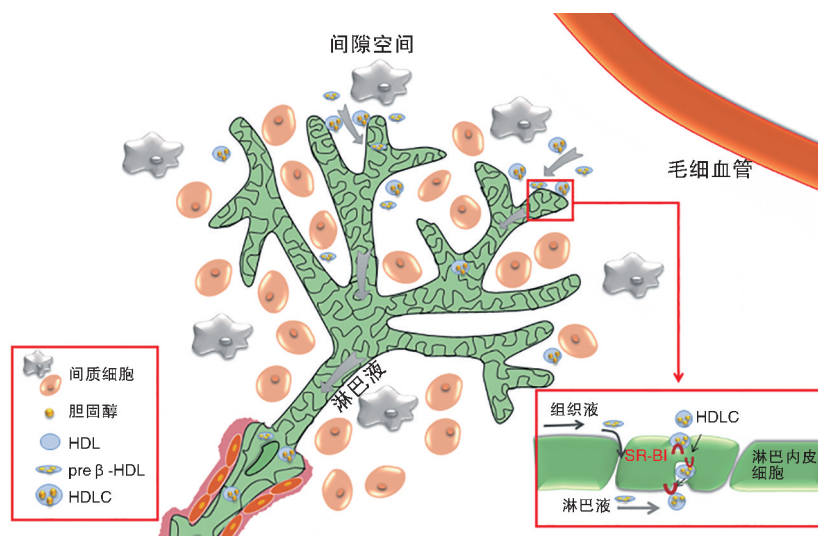


图 3. 淋巴管介导 HDL 转运 颗粒较小的 HDL 可能随着组织液通过细胞间不连续的“扣状”结构进入淋巴管内腔,而大颗粒的 HDLC 通过细胞膜上 SR-BI 受体以“小窝”的形式进入内腔。

Figure 3. Lymphatic vessel-mediated HDL transport

4.3 HDL 在淋巴中重塑

研究表明淋巴中载脂蛋白如 ApoAI 和 ApoB 参与胆固醇转运,且淋巴中 ApoAI 和 ApoB 浓度远低于血浆浓度。Reichl 等^[29]用放射性标记的载脂蛋白注射入男性患者,发现血浆脂蛋白从间质间隙到淋巴结过程中存在重塑。具体表现为男性患者接受静脉注射¹³¹I 标记的 ApoB LDL 和¹²⁵I 标记的 ApoA VLDL。¹³¹I 标记的和¹²⁵I 标记的载脂蛋白都出现在淋巴中。在淋巴中,¹²⁵I 标记的含 ApoA 的脂蛋白与血浆中 HDL 的 ApoA 相比显示出相似的迁移率,而¹³¹I 标记的 ApoB 仍然保留着含 ApoB 的脂蛋白,这表明含有 ApoA 的脂蛋白在通向淋巴期间经历了重塑。Reichl 等的工作为进一步研究间质液内脂蛋白重塑提供了理论基础。他们发现,由于血浆中 LCAT 活性使 HDL 的游离胆固醇酯化,促进其转化为成熟的球形 HDL,因此在血浆孵育的前期 pre β -HDL 降低^[12]。在血浆中孵育 2 h 以上,由于 PLTP 和血浆胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)的进一步修饰,促进了其他脂蛋白间交换脂质,pre β -HDL 被回收。相比之下,在人类淋巴样品孵育期间未观察到 pre β -HDL 的减少;促成因素包括与血浆相比 PLTP 的活性更高、胆固醇酯化率更低以及 CETP 活性更低。与 RCT 相关,用小而密 HDL 颗粒从细胞中去除胆固醇效率最

高。这些发现与以前观察结果一致,提示间质间隙内一种可行的生理机制:组织间液中 pre β -HDL 从 α HDL 中转化增加了淋巴中 pre β -HDL,在 ABCA1 依赖性过程中从外周组织/细胞获得可利用的胆固醇,导致形成盘状 HDL。

淋巴中载脂蛋白浓度可能因胆固醇摄入而异。当盘状 HDL 通过胸导管进入血液时,LCAT 可发生进一步的修饰,产生含有更多胆固醇酯的球形 α HDL。球形 α HDL 可在肝脏中分解代谢,通过 HDL 受体直接摄取,SR-BI 或 CETP 可促进胆固醇酯转移至含 ApoB 的脂蛋白如 VLDL 和 LDL^[30]。虽然对动脉粥样硬化斑块环境中的 HDL 重塑已有相当的研究,但在间质间隙和淋巴内 HDL 的重塑中需要进一步阐明。

5 淋巴管与心血管疾病

5.1 淋巴管参与动脉粥样硬化过程

早在上个世纪 80 年代研究者认为淋巴管与动脉粥样硬化之间存在着某些复杂的联系,但由于技术原因使淋巴管在体内无法鉴别。随着淋巴管内皮特异性标志物的出现,包括 Prox-1、平足蛋白(Podoplanin)以及透明质酸受体 1(lymphatic endothelial hyaluronan receptor-1, Lyve-1)等^[31]。这为开展研究

正常和患病组织中的淋巴管和分离淋巴内皮细胞以进行转录组和蛋白质组分析提供了可能。研究发现在动脉壁外膜中存在淋巴管,并且随着动脉粥样硬化的病变程度加重外膜淋巴管及微血管数量也随之增加。这些增加的淋巴管可能是机体为试图缓解斑块中过多的胆固醇做出的应对措施^[32]。淋巴管功能障碍会加速动脉粥样硬化发展^[9],然而,是否改善淋巴系统功能可以减缓动脉粥样硬化发展呢?虽然有着 HDLC 流入淋巴管的基础研究支持^[6],而且也与生理学原理最为一致,但 HDLC 怎样离开斑块仍不清楚和不完善。Martel 等^[6]将载有标记胆固醇斑块的主动脉弓移植到 ApoE^{-/-}小鼠中。通过抗 VEGFR3 处理来抑制淋巴管的再生,证明淋巴管参与主动脉斑块中胆固醇的排出。然而,关于 ApoE^{-/-}小鼠中淋巴管受损的机制还不清楚,应使用独立于缺乏淋巴系统功能的小鼠来研究淋巴管在 RCT 中的作用是重要的,如使用 VEGF-C/VEGFR3 缺失或 Prox-1 缺失的小鼠^[33]。如上所述,为了阐明这些机制,需要建立模型来避免一些注意事项,其中之一是外科手术固有的炎症可促进淋巴管生成。

5.2 淋巴管功能缺陷加速动脉粥样硬化发展

Vuorio 等^[9]在 2014 年的一项研究中使用一种模型。将两种具有淋巴管功能不全的转基因小鼠(可溶性 VEGFR3 和 Chy 小鼠)与缺乏低密度脂蛋白受体和载脂蛋白 B48 (LDLR^{-/-}/ApoB48)的动脉粥样硬化小鼠杂交,以此来研究淋巴管功能不足对脂蛋白代谢和动脉粥样硬化的影响。他们通过腹膜中注射放射性标记的胆固醇巨噬细胞测量来自腹膜的 RCT 率,与 LDLR^{-/-}/ApoB 相比,可溶性 VEGFR3×LDLR^{-/-}/ApoB48 小鼠和 Chy×LDLR^{-/-}/ApoB48 小鼠均具有更高的血浆胆固醇水平。最重要的是,与对照组相比,这两种淋巴缺陷转基因菌株加速了动脉粥样硬化过程并增加血浆胆固醇和甘油三酯水平,间接支持淋巴依赖机制在从动脉粥样硬化血管中去除胆固醇中的作用。

在其他研究中,皮肤的胆固醇水平与患有或未患有心血管疾病的受试者颈动脉内膜厚度增加相关。因此,皮肤胆固醇水平对识别可能发生动脉粥样硬化的潜在个体很有用。黄色瘤是皮肤中的脂质和胆固醇积累所导致,和动脉粥样硬化早期阶段的致病机制相似,淋巴引流不良与人类患者的黄色瘤形成相关。与动脉粥样硬化性疾病相关的是,人和小鼠中 ApoE 的缺乏促进了长时间高胆固醇血症后黄色瘤的发展。Lim 等^[26]显示高胆固醇血症

ApoE 缺陷小鼠,在皮肤淋巴管中具有结构和功能缺陷。这些结果表明,ApoE 缺陷小鼠致动脉粥样硬化表型可能至少部分是由于响应高胆固醇血症而产生有缺陷的淋巴功能。有趣的是,缺乏 ApoAI/LDLR 的小鼠显著增加动脉粥样硬化斑块负荷并减少 RCT。另一项研究发现,尽管缺少血浆高胆固醇血症,但 ApoAI/LDLR 双缺陷小鼠在皮肤中有大量的胆固醇蓄积。这种病理变化可以通过 ApoAI 治疗或异位巨噬细胞 ApoAI 表达来标准化,可能是由于恢复了细胞胆固醇流出皮肤。

6 小结

早在上世纪初,研究者就发现更高的 HDLC 水平可减少心血管疾病事件。在随后几十年中,大量流行病学研究也验证了这一观点。但最近研究表明高水平的 HDLC 与降低心血管疾病风险之间并不能呈反比关系。人们起初普遍意识到,促进胆固醇从细胞(如巨噬细胞)中流出或除去的重要性。然而,相比上者,关于 HDL 进出间质组织以及通过淋巴管转运的研究较少。淋巴管一方面参与 RCT,另一方面与炎症紧密联系,也许改善淋巴功能对治疗动脉粥样硬化疾病会起到不错的效果。但是,目前我们对淋巴管与心血管疾病之间的联系尚不清楚。因此,我们建议需要进一步探讨与心血管疾病相关的淋巴运输。

[参考文献]

- [1] Hansen KC, D'Alessandro A, Clement CC, et al. Lymph formation, composition and circulation; a proteomics perspective[J]. *Int Immunol*, 2015, 27(5): 219-227.
- [2] Laitinen DL, Manthena S, Webb S. Association between HDLC concentration and risk for a major cardiovascular event[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(4): 933-941.
- [3] Genest J, Choi HY. Novel approaches for HDL-directed therapies[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(12): 55.
- [4] Miller AJ, DeBoer A, Palmer A. The role of the lymphatic system in coronary atherosclerosis [J]. *Med Hypotheses*, 1992, 37(1): 31-36.
- [5] Lim HY, Thiam CH, Yeo KP, et al. Lymphatic vessels are essential for the removal of cholesterol from peripheral tissues by SR-BI-mediated transport of HDL[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 671-684.
- [6] Martel C, Li W, Fulp B, et al. Lymphatic vasculature mediates macrophage reverse cholesterol transport in mice[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1571-1579.

- [7] Kwiecien GJ, Gharb BB, Tadisina KK, et al. Quantity of lymph nodes in the vascularized lymph node transfer influences its lymphaticovenous drainage[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2018, 34(1): 41-46.
- [8] Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise[J]. *Cell*, 2010, 140(4): 460-476.
- [9] Vuorio T, Nurmi H, Moulton K, et al. Lymphatic vessel insufficiency in hypercholesterolemic mice alters lipoprotein levels and promotes atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6): 1162-1170.
- [10] Huang LH, Elvington A, Randolph GJ. The role of the lymphatic system in cholesterol transport[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 182.
- [11] Hewing B, Landmesser U. LDL, HDL, VLDL, and CVD-prevention: lessons from genetics[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(7): 610.
- [12] Miller NE, Olszewski WL, Hattori H, et al. Lipoprotein remodeling generates lipid-poor apolipoprotein A-I particles in human interstitial fluid[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(3): E321-E328.
- [13] 尔璐, 边云飞, 宋晓苏, 等. 失功能高密度脂蛋白与心血管疾病研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(3): 309-313.
- [14] Brunham LR, Hayden MR. Human genetics of HDL: Insight into particle metabolism and function[J]. *Prog Lipid Res*, 2015, 58: 14-25.
- [15] Lundberg J, Rudling M, Angelin B. Interstitial fluid lipoproteins[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(4): 327-331.
- [16] Rohrer L, Cavalier C, Fuchs S, et al. Binding, internalization and transport of apolipoprotein A-I by vascular endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761(2): 186-194.
- [17] Michel CC, Nanjee MN, Olszewski WL, et al. LDL and HDL transfer rates across peripheral microvascular endothelium agree with those predicted for passive ultrafiltration in humans[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(1): 122-128.
- [18] Stender S, Zilversmit DB. Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits[J]. *Arteriosclerosis*, 1981, 1(1): 38-49.
- [19] Kareinen I, Cedó L, Silvennoinen R, et al. Enhanced vascular permeability facilitates entry of plasma HDL and promotes macrophage-reverse cholesterol transport from skin in mice[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 241-253.
- [20] Ji A, Wroblewski JM, Webb NR, et al. Impact of phospholipid transfer protein on nascent high-density lipoprotein formation and remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1910-1916.
- [21] Zhang K, Liu X, Yu Y, et al. Phospholipid transfer protein destabilizes mouse atherosclerotic plaque[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2537-2544.
- [22] Kim DS, Burt AA, Ranchalis JE, et al. PLTP activity inversely correlates with CAAD: effects of PON1 enzyme activity and genetic variants on PLTP activity[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(7): 1351-1362.
- [23] Samyn H, Moerland M, van Gent T, et al. Elevation of systemic PLTP, but not macrophage-PLTP, impairs macrophage reverse cholesterol transport in transgenic mice[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 429-434.
- [24] Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(10): 1072-1081.
- [25] Roy SF, Prokopetz R, Ayroud Y, et al. Wart on fire: A rare entity of verruciform xanthoma arising on a lower leg in a setting of chronic lymphedema[J]. *JAAD Case Rep*, 2017, 3(1): 36-38.
- [26] Lim HY, Rutkowski JM, Helft J, et al. Hypercholesterolemic mice exhibit lymphatic vessel dysfunction and degeneration[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(3): 1328-1337.
- [27] Kahn ML, Rader DJ. Lymphatics as a new active player in reverse cholesterol transport[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 627-628.
- [28] Martel C. Atherosclerosis and transit of HDL through the lymphatic vasculature[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(9): 354.
- [29] Reichl D, Postiglione A, Myant N, et al. Observations on the passage of apoproteins from plasma lipoproteins into peripheral lymph in two men[J]. *Clin Sci Mol Med*, 1975, 49: 419-426.
- [30] Brunham LR, Hayden MR. Human genetics of HDL: Insight into particle metabolism and function[J]. *Prog Lipid Res*, 2015, 58: 14-25.
- [31] Kesler CT, Liao S, Munn LL, et al. Lymphatic vessels in health and disease[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2013, 5(1): 111-124.
- [32] 漆仲文, 李萌, 张军平. 从滋养血管成熟化探讨稳定动脉粥样硬化易损斑块的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(7): 737-740.
- [33] Randolph GJ, Miller NE. Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 929-935.

(此文编辑 文玉珊)