

本文引用: 黄菁菁, 黄灿霞, 张杰, 等. H型高血压患者 HDL 亚组分的改变及对内皮细胞抗炎功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 192-197, 204.

· HDL 专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-03-0192-07

H型高血压患者 HDL 亚组分的改变及对内皮细胞抗炎功能的影响

黄菁菁^{1,2}, 黄灿霞^{2,3}, 张杰^{1,2}, 孙润陆^{1,2}, 包金兰^{2,4}, 阿依古力·阿不都克热木^{1,2}, 李鸿炜^{1,2}, 吴晓英^{1,2}, 何智健^{2,5}, 谢祥坤^{1,2}, 陈文雅^{1,2}, 黄心怡^{1,2}, 王玥^{1,2}, 张玉玲^{1,2}
(中山大学孙逸仙纪念医院 1. 心血管内科, 2. 广州市重大心血管疾病分子调控与转化研究重点实验室, 3. 重症医学科, 4. 综合科, 5. 广东药科大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510120)

[关键词] 高同型半胱氨酸血症; 高密度脂蛋白; H型高血压; 抗炎; 内皮细胞

[摘要] 目的 观察 H 型高血压患者血同型半胱氨酸水平(Hcy)与高密度脂蛋白(HDL)亚组分的相关性,并研究 HDL 亚组分对内皮细胞抗炎功能的影响。方法 选取健康人群 133 例、单纯高血压患者 76 例、H 型高血压患者 85 例,测定空腹血糖(FBG)、血清肌酐(SCr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、HDL2、HDL3 和 Hcy 等指标。分别留取各组血清各 6 例,应用快速蛋白液相色谱法(FPLC)提取大颗粒 HDL(L-HDL),观察 L-HDL 对肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)炎症的改善作用。结果 健康对照组、单纯高血压组和 H 型高血压组 UA、FBG、TC、LDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。对比单纯高血压患者和健康对照组,H 型高血压患者具有更低的 HDL-C、HDL2 水平及更高的 HDL3 水平($P<0.001$);血 Hcy 水平与血 HDL-C、HDL2 呈显著负相关($P<0.01$),但是与 HDL3 无显著相关性($P=0.083$)。健康对照组、单纯高血压组 L-HDL 均可下调 TNF- α 诱导的血管内皮细胞表达血管细胞黏附分子 1(VCAM-1),而 H 型高血压组 L-HDL 并不能明显减低 VCAM-1 表达。结论 H 型高血压患者可能通过高 Hcy 影响 HDL 的亚组分分布以及 L-HDL 对内皮细胞的抗炎功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of HDL subclasses and its effect on anti-inflammatory function of endothelial cells in H-type hypertension patients

HUANG Jingjing^{1,2}, HUANG Canxia^{2,3}, ZHANG Jie^{1,2}, SUN Runlu^{1,2}, BAO Jinlan^{2,4}, AYIGULI Abudukeremu^{1,2}, LI Hongwei^{1,2}, WU Xiaoying^{1,2}, HE Zhijian^{2,5}, XIE Xiangkun^{1,2}, CHEN Wenyu^{1,2}, HUANG Xinyi^{1,2}, WANG Yue^{1,2}, ZHANG Yuling^{1,2}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 2. Guangzhou Key Laboratory on the Molecular Mechanisms of Major Cardiovascular Disease, 3. Department of Intensive Care Unit, 4. Department of General Practice, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 5. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[KEY WORDS] hyperhomocysteinemia; high density lipoprotein; H-type hypertension; anti-inflammatory; endothelial cells

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between serum homocysteine (Hcy) level and high density lipoprotein (HDL) subclasses in patients with H-type hypertension, and to study the function of HDL subclasses on the anti-in-

[收稿日期] 2021-07-30

[修回日期] 2021-09-03

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970388);广东省自然科学基金面上项目(2019A1515011682);广东省国际科技合作领域粤港澳大湾区国际科技创新中心建设基金(2021A0505030021);广州市科技局重点实验室建设项目(202102010007);中山大学孙逸仙纪念医院逸仙临床研究培育项目(SYS-C-202004)

[作者简介] 黄菁菁,博士研究生,研究方向为高密度脂蛋白及动脉粥样硬化机制研究,E-mail 为 huangjj53@mail2.sysu.edu.cn. 通信作者张玉玲,博士,主任医师,研究方向为高密度脂蛋白、动脉粥样硬化性疾病、心律失常及心力衰竭的基础及临床,E-mail 为 zhyul@mail.sysu.edu.cn.

flammatory capacity of endothelial cells. **Methods** 76 patients with isolated hypertension, 85 patients with H-type hypertension and 133 healthy adults were included in our study. The concentration of fasting blood glucose (FBG), serum creatine (SCr), uric acid (UA), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC), HDL2, HDL3 and Hcy were measured for each participants. Furthermore, HDL subclasses were isolated and purified from plasma of 6 participants for each group by fast protein liquid chromatography (FPLC). Large HDL (L-HDL) anti-inflammatory capacity was determined as its ability to suppress tumor necrosis factor alpha (TNF- α)-induced vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human umbilical vein endothelium (HUVEC) in vitro. **Results** There were no significant differences of FBG, UA, TC, LDLC level between health control, isolated hypertension and H-type hypertension ($P>0.05$). Compared with health control and isolated hypertension, patients with H-type hypertension had significantly lower level of HDL2 and HDLC and higher level of HDL3 ($P<0.001$). Correlation analysis indicated that plasma Hcy level was negatively related with HDLC ($r=-0.532, P<0.01$) and HDL2 level ($r=-0.626, P<0.01$). There was no significant relationship between plasma Hcy level and HDL3 ($r=0.10, P=0.083$). The L-HDL from health controls and patients with isolated hypertension significantly decreased TNF- α -induced VCAM-1 expression in HUVEC ($P<0.05$). However, the L-HDL from patients with H-type hypertension indicated no effect on decreasing TNF- α -induced VCAM-1 expression in HUVEC ($P>0.05$). **Conclusion** Patients with H-type hypertension had abnormal HDL subclasses distribution and decreased function of L-HDL on anti-inflammatory capacity of HUVEC.

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是由蛋氨酸去甲基化生成的一种含硫氨基酸,在B族维生素缺乏或基因缺陷等情况下可导致血Hcy水平升高,形成高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。研究表明,HHcy是心脑血管疾病的独立危险因素^[1-2]。在中国,HHcy常与高血压伴发,高血压患者中约有75%合并HHcy,即H型高血压,相比于单纯高血压,它具有更高的心脑血管疾病风险。

研究表明高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)与冠心病^[3]及缺血性脑卒中^[4]风险呈负相关,但多项随机对照试验证实单纯提高HDLC水平并不能预防心血管事件的发生,一个重要的解释就是HDLC水平并不能代表HDL的结构、组分及功能的复杂性。研究表明不同的HDL颗粒亚组分较总的HDLC水平对心血管风险具有更强的预测价值^[5]。孟德尔遗传分析发现, HDL颗粒大小和直径与冠心病和缺血性脑卒中存在显著相关性^[6]。多项大型队列研究亦发现, HDL胆固醇流出^[7-8]、抗炎、抗氧化以及内皮保护功能^[9]均与患者心血管事件及预后呈正相关。既往研究发现, HHcy患者HDLC水平低下^[10],且胆固醇流出能力受损^[11]。但是,目前尚缺乏H型高血压患者的血浆HDL亚组分分布及HDL内皮保护功能相关研究。本研究通过比较健康成人、单纯高血压患者及H型高血压患者的血浆HDL亚组分分布变化,并通过快速蛋白液相色谱法(fast protein liquid chromatography, FPLC)分离提纯血浆不同颗粒大小的HDL组分,应用体外实验检测不同疾病状态的大颗

粒HDL(large HDL, L-HDL)的内皮保护功能,旨在探讨高血压和高同型半胱氨酸血症下HDL对动脉粥样硬化形成的影响和可能机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究纳入人群为2019年3月—2020年12月在中山大学孙逸仙纪念医院体检中心或心血管内科就诊者。其中,单纯高血压组需符合以下标准:已确诊为高血压患者并用药超过3个月,或者新近连续3次及以上发现血压 $>140/90$ mmHg,无HHcy($Hcy \leq 15 \mu\text{mol/L}$);而H型高血压组为高血压合并HHcy($Hcy > 15 \mu\text{mol/L}$);健康对照组为既无高血压也无HHcy。所有对象年龄 >18 岁,并未服用维生素类药物及降脂药物;需排除合并糖尿病、继发性高血压、肾功能不全、脑卒中、冠心病、甲状腺功能亢进或者减退及其他严重疾病。共纳入健康对照组133例,单纯高血压组76例,H型高血压组85例。

1.2 血液生物化学指标检测

所有参与者在抽血前1天禁吸烟、饮酒,且禁食大于8h,次日清晨采静脉血,利用全自动生物化学分析仪进行酶法测定血清中甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、HDLC的含量;检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、Hcy、血清肌酐(serum creatine, SCr)、尿酸(uric acid, UA)等指标,采用硫酸葡聚糖-镁法测定

血清 HDL2、HDL3。

1.3 快速蛋白液相色谱法分离血浆 HDL 颗粒

各组随机选取年龄和性别匹配的 6 名参与者,清晨空腹,用含 EDTA 抗凝管采取静脉血离心(4 °C, 3 000 r/min 离心 15 min),各提取血浆 0.5 mL,置于 1.5 mL 离心管内,加入蛋白酶抑制剂 5 μL/管,冻存于-80 °C 冰箱直至 FPLC 分离。在 AKTA advant 全自动智能蛋白纯化系统中串联 3 根 Superdex 200 increase 10/300 GL 层析柱;经 0.22 μm 滤器过滤后,取 500 μL 血清上样,以 0.3 mL/min 流速进行分离。按课题组前期研究方案提取不同大小的 HDL 颗粒^[12]。

1.4 大颗粒 HDL 内皮抗炎功能检测

人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)采用 10% 胎牛血清、1% 青-链霉素双抗溶液、5% 内皮生长因子的 ECM 培养基于 37 °C、含 5% CO₂ 的恒温细胞培养箱中培养。当细胞融合度为 80% 时,按照 1:4 比例传代培养,每 2~3 天更换新鲜培养基,在原代细胞第 4~7 代之间进行实验。将对数生长期 HUVEC 接种于 24 孔板,分别加入含有健康对照组、单纯高血压组、H 型高血压组的 L-HDL 至最终质量浓度为 100 mg/L 的培养液或不含 L-HDL 的培养液于细胞培养箱中培养 1 h 预处理内皮细胞后,再加入最终质量浓度为 20 μg/L 的肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α),继续于细胞培养箱中培养 5 h 后,移除 24 孔板内细胞上清液,每孔加入 500 μL 的 4% 多聚甲醛固定 30 min, PBS 清洗甲醛,0.3% Triton X-10 室温渗透细胞 5 min, PBS 清洗 3 遍,每孔 1 mL 的 5% 牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)室温封闭 1 h。以 1:500 稀释血管细胞黏附分子 1(vascular

cell adhesion molecules-1, VCAM-1) 一抗,4 °C 摇床孵育过夜。次日用 1:250 稀释的 Alexa594 荧光二抗室温、避光染色 1 h, PBS 清洗,室温加入 DAPI 复染色 5 min, PBS 清洗,使用倒置荧光镜(DMiB, Leica, Wetzlar, 德国)对细胞进行荧光成像。

1.5 统计学分析

本研究数据采用 IBM-SPSS 26.0 及 Prism 8.0 Graph Pad 对数据进行统计分析及绘图。连续性数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类数据采用例和百分比表示。连续性数据首先进行正态性检验,符合正态分布者各组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验,不符合正态分布者采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;分类数据采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

健康对照组、单纯高血压组和 H 型高血压组在年龄、性别、吸烟史方面无统计学差异($P > 0.05$), H 型高血压组、单纯高血压组收缩压及舒张压均高于健康对照组($P < 0.05$), H 型高血压组血 Hcy 水平显著高于单纯高血压组和健康对照组($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 生物化学代谢指标的比较

健康对照组、单纯高血压组和 H 型高血压组血尿酸、FBG、TC、LDLC 水平无统计学差异($P > 0.05$)。单纯高血压组和 H 型高血压组 SCr、TG 水平均高于健康对照组($P < 0.05$)。与单纯高血压组和健康对照组比较, H 型高血压组具有更高的 HDL3 水平, 更低的 HDL2 和 HDLC 水平($P < 0.001$; 表 1)。

表 1. 纳入人群临床特征与生物化学指标比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics and plasma biochemical index of the study population

项目	健康对照组($n=133$)	单纯高血压组($n=76$)	H 型高血压组($n=85$)	<i>P</i>
女性/[例(%)]	68(51.1)	38(50.0)	41(48.2)	0.31
年龄/岁	47.8±7.3	48.8±8.1	47.6±8.4	0.56
吸烟/[例(%)]	15(11.3)	9(11.8)	10(11.8)	0.62
收缩压/mmHg	120.1±11.8	148.5±8.1 ^a	149.3±9.4 ^a	<0.001
舒张压/mmHg	74.7±9.2	83.7±9.5 ^a	79.5±10.3 ^{ab}	<0.001
SCr/(μmol/L)	100.7±14.1	105.3±14.9 ^a	105.7±15.8 ^a	0.021
UA/(mmol/L)	355.9±84.7	371.6±92.9	371.3±79.1	0.299
FBG/(mmol/L)	4.5±0.74	4.8±1.4	4.5±0.63	0.092
Hcy/(μmol/L)	11.8±1.6	12.06±1.6	17.3±2.4 ^{ab}	<0.001
TC/(mmol/L)	4.8±0.9	5.01±1.0	5.04±0.8	0.214

续表

项目	健康对照组 ($n=133$)	单纯高血压组 ($n=76$)	H 型高血压组 ($n=85$)	P
TG/(mmol/L)	1.6±0.8	1.8±1.1	1.9±0.67 ^a	0.028
LDLC/(mmol/L)	3.0±0.68	3.1±0.81	3.01±0.75	0.706
HDLc/(mmol/L)	1.68±0.168	1.60±0.13 ^a	1.51±0.15 ^{ab}	<0.001
HDL2/(mmol/L)	0.65±0.14	0.55±0.12 ^a	0.43±0.13 ^{ab}	<0.001
HDL3/(mmol/L)	1.03±0.09	1.05±0.10	1.07±0.08 ^a	0.002

注:a 为 $P<0.05$, 与健康对照组相比;b 为 $P<0.05$, 与单纯高血压组相比。

2.3 Hcy 与 HDLC、HDL2、HDL3 的相关性分析

相关性分析显示,血 Hcy 水平与血 HDLC、HDL2 呈显著负相关($r=-0.532, P<0.01$; $r=-0.626, P<$

0.01 ;图 1),但是血 Hcy 与 HDL3 无显著相关关系($r=0.10, P=0.083$;图 1),说明 Hcy 与 HDLC 的相关性主要源于 Hcy 与 HDL2 的相关性。

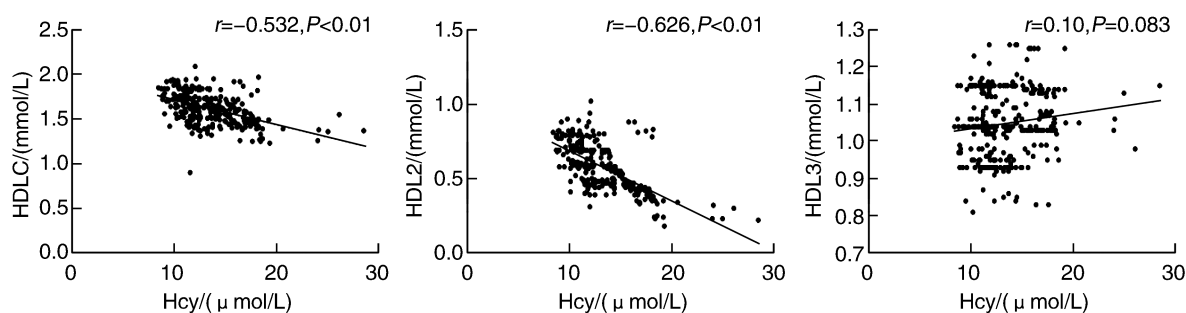


图 1. Hcy 与 HDLC 及 HDL2、HDL3 的相关性

Figure 1. Correlation between plasma Hcy level and HDLC, HDL2, HDL3

2.4 FPLC 分离 HDL 及大颗粒 HDL 提取

经 FPLC 分离血浆得到共 60 个组分(组分 39 ~ 98),根据既往文献和课题组前期研究^[12],我们鉴定组分 60 ~ 77 为 HDL 颗粒。将 HDL 区域进行三等均分,其中亚组分 60 ~ 65 为大颗粒 HDL (large HDL, L-HDL),亚组分 66 ~ 71 为中颗粒 HDL (medium HDL, M-HDL),亚组分 72 ~ 77 为小颗粒 HDL (small HDL, S-HDL) (图 2)。我们提取 L-HDL 进行后续的功能学实验。

2.5 大颗粒 HDL 对内皮抗炎功能的比较

为进一步明确 L-HDL 功能,我们通过细胞免疫荧光法检测 L-HDL 对 TNF- α 诱导 HUVEC 表达 VCAM-1 的改善情况来反映 L-HDL 的内皮抗炎功能。结果发现,与单纯 TNF- α 组相比,健康对照组和单纯高血压组患者的 L-HDL 均可下调 TNF- α 诱导的 HUVEC 表达 VCAM-1 ($P<0.05$),但 H 型高血压患者的 L-HDL 对 TNF- α 诱导的 HUVEC 表达 VCAM-1 无改善作用,说明 H 型高血压患者的 L-HDL 对内皮细胞抗炎功能的影响受损。而且,与单纯高血压组相比,H 型高血压组 L-HDL 对 TNF- α 诱导的 HUVEC 表达 VCAM-1 水平的下调效应进一步

减弱,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),说明 H 型高血压患者的 L-HDL 比单纯高血压组对内皮细胞抗炎能力进一步减弱(图 3)。

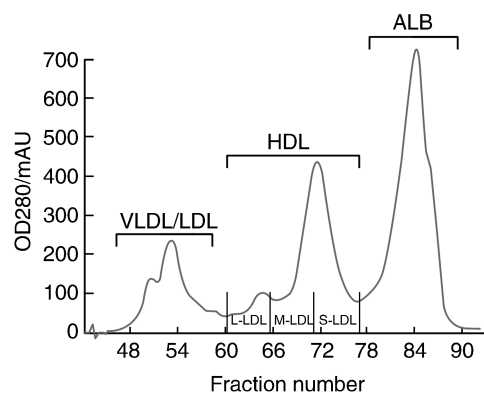


图 2. FPLC 分离大颗粒 HDL

用 3 个 Superdex 200 柱串联进行脂蛋白分离。LDL 主要在 47 ~ 58 组分, HDL 主要在 60 ~ 77 组分, ALB 主要在 78 ~ 90 组分。将 HDL 颗粒均分为大颗粒 HDL (L-HDL, 60 ~ 65 组分)、中颗粒 HDL (M-HDL, 66 ~ 71 组分) 和小颗粒 HDL (S-HDL, 72 ~ 77 组分)。

Figure 2. Isolation of large HDL particle by FPLC

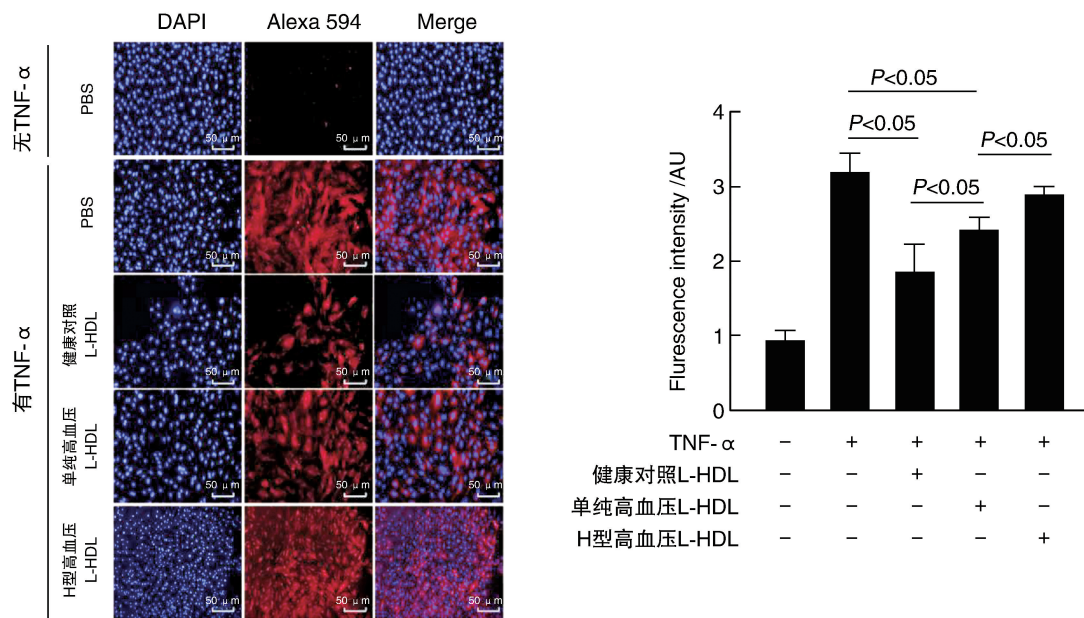


图 3. L-HDL 的内皮细胞抗炎功能

Figure 3. Anti-inflammatory capacity of L-HDL on HUVEC

3 讨论

HDLC 作为小而密度高的胆固醇,主要由载脂蛋白、磷脂、游离胆固醇、胆固醇酯和甘油三酯组成,可分成颗粒大小、组成及功能极不均一的多个亚类,主要由 HDL2 和 HDL3 两个亚类组成,随着 HDL3 体积增大逐渐成熟成为大颗粒 HDL2,其中包含有更多的载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI) 和磷脂成分,在发挥功能上具有重要的作用。研究显示血浆不同的 HDL 颗粒亚组分较总的 HDLC 水平对心血管风险具有更强的预测价值。一项前瞻性研究指出随访期间冠心病患者的 HDL2 与冠心病风险关系更为密切,而在消除 HDL2 的影响之后, HDL3 则失去了与冠心病的相关性^[13]。孟德尔遗传分析亦发现, HDL 颗粒大小和直径与冠心病和缺血性脑卒中的发病风险具有显著相关性^[6]。目前观点认为,对于异质性极大的 HDL 颗粒,不同颗粒大小的亚组分分析较总 HDLC 水平对心脑血管发病风险研究有更大的价值。

本研究发现 H 型高血压患者的 HDL 亚组分分布存在异常,且以大颗粒 HDL2 改变为主。人群横断面研究^[14]显示, HDL 亚组分的分布与高血压状态密切相关,高血压可能潜在地影响 HDL 亚组分的功能。动物实验研究则发现, Hcy 可通过下调 HDL 主要成分——ApoA I、卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT) 等^[15]的

表达水平以及抑制磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 转化成磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 导致 HDL 成熟障碍,从而影响 HDL 颗粒的分布^[16]。本研究结果与既往研究一致,提示 HHcy 有可能通过影响大颗粒 HDL2 的形成进一步增加高血压风险,从而参与到 H 型高血压的发生发展。

本研究进一步发现 HHcy 状态下大颗粒 HDL 的内皮细胞抗炎功能受损。HDL 是由多种成分组成的高度异质复合物,主要包括载脂蛋白、补体因子、酶类和磷脂、非酰化胆固醇等在内的数百种蛋白质和脂质,这些组分均承担了特定的生理功能,在 HDL 的功能发挥中起到关键作用。而在疾病状态下, HDL 颗粒的蛋白及脂质组成结构发生改变,导致 HDL 功能“失功能化”或“趋炎化”,从而心血管保护作用下降甚至丧失^[17]。ApoAI 是 HDL 最重要的结构及功能蛋白,既往研究显示,无论是先天性 HHcy 的 CBS^{-/-}小鼠^[18]还是高蛋白饮食喂养构建的 HHcy 动物模型^[19],肝脏合成 ApoAI 水平均显著下降;人群流行病学研究^[20]亦显示,血浆 Hcy 水平与 ApoAI 水平呈显著负相关,提示 HHcy 状态下大颗粒 HDL 功能受损可能与 ApoAI 表达下调有关。载脂蛋白 C III (apolipoprotein C III, ApoC III) 是一类存在于脂蛋白表面的促炎蛋白,正常情况下约 6%~7% 的 HDL 颗粒含有 ApoC III,而疾病状态下这种含有 ApoC III 的 HDL 颗粒增多,被证明与颈动脉内膜中膜厚度呈显著正相关,而颈动脉内膜中膜厚度

与 HDL 功能呈负相关^[21],故 HHcy 可能通过影响大颗粒 HDL 中 ApoCⅢ的水平导致功能下降。对氧磷酶(paraoxonase, PON)是维持 HDL 抗氧化及内皮保护功能的关键蛋白组分,既往研究表明高水平丙二醛可使 HDL 颗粒中 PON-1 表达及活性下降,从而导致 HDL 功能受损^[22],HHcy 患者体内存在较高水平丙二醛,故高 Hcy 有可能通过影响大颗粒 HDL 中 PON-1 水平及活性而介导功能变化。另外值得一提的是,PON-1 本身具有将 Hcy 降解为半胱氨酸从而起到缓解 Hcy 细胞毒性作用,升高的血浆 Hcy 水平可能通过 PON-1 活性受损更进一步加剧 HHcy 所导致的疾病损伤。

除了结构组成发生改变外,疾病状态下 HDL 颗粒的主要结构成分也可能发生病理性修饰而导致其“失功能化”^[17,23-24]。研究显示,炎症状态下过度产生的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)可使 HDL 的主要功能蛋白 ApoAI 发生氧化性修饰,导致 HDL 颗粒的胆固醇流出功能下降^[25],血浆 Hcy 与 HDL 的蛋白成分中赖氨酸残基可发生反应形成 N-同型半胱氨酸化修饰,导致 HDL 构象改变而影响 HDL 功能;而且,Miyazaki 教授等^[26]通过体外实验发现,经 N-同型半胱氨酸化修饰的 HDL 较对照 HDL 更有可能发生氧化修饰,进一步加剧 HDL 功能受损^[27]。因此,HHcy 患者的高 Hcy 水平可能直接引起结构蛋白的 N-同型半胱氨酸化修饰,也可能通过刺激机体高炎症状态引起 HDL 结构蛋白的氧化修饰改变,从而导致 HDL 颗粒功能下降,继而参与到疾病的发生发展中。然而,目前尚缺乏 HHcy 状态下不同颗粒大小的 HDL 功能改变及其具体改变机制的研究,有待未来进一步的研究证实。

综上所述,血浆 Hcy 水平与血浆大颗粒 HDL 水平呈负相关,相比于单纯高血压患者,H 型高血压患者的大颗粒 HDL 对内皮细胞抗炎功能的影响受损,这可能是 H 型高血压患者心脑血管疾病高风险的机制之一。我们的研究结果提示,大颗粒 HDL 功能的改善可能是 H 型高血压患者防治心脑血管疾病的潜在干预靶点。

[参考文献]

[1] MCCULLY K S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.

[2] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2):

288-293.

[3] GORDON T, CASTELLI W P, HJORTLAND M C, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study[J]. *Am J Med*, 1977, 62(5): 707-714.

[4] PIKULA A, BEISER A S, WANG J, et al. Lipid and lipoprotein measurements and the risk of ischemic vascular events: Framingham Study[J]. *Neurology*, 2015, 84(5): 472-479.

[5] 李博洁, 张彩平, 龙石银. 高密度脂蛋白亚类与心血管疾病的现状分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(12): 1080-1086.

[6] ZHAO Q, WANG J, MIAO Z, et al. A mendelian randomization study of the role of lipoprotein subfractions in coronary artery disease[J]. *Elife*, 2021, 10: e58361.

[7] GUERIN M, SILVAIN J, GALL J, et al. Association of serum cholesterol efflux capacity with mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(25): 3259-3269.

[8] SALEHEEN D, SCOTT R, JAVAD S, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7): 507-513.

[9] JIA C, ANDERSON J, GRUPPEN E G, et al. High-density lipoprotein anti-inflammatory capacity and incident cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2021, 143(20): 1935-1945.

[10] QUJEQ D, OMRAN T S, HOSINI L. Correlation between total homocysteine, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in the serum of patients with myocardial infarction[J]. *Clin Biochem*, 2001, 34(2): 97-101.

[11] HOLVEN K B, AUKRUST P, RETTERST L K, et al. The antiatherogenic function of HDL is impaired in hyperhomocysteinemic subjects[J]. *J Nutr*, 2008, 138(11): 2070-2075.

[12] ZHANG Y, GORDON S M, XI H, et al. HDL subclass proteomic analysis and functional implication of protein dynamic change during HDL maturation[J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101222.

[13] LAMARCHE B, MOORJANI S, CANTIN B, et al. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(6): 1098-1105.

[14] ZHANG Y, LI S, XU R X, et al. Distribution of high-density lipoprotein subfractions and hypertensive status: a cross-sectional study[J]. *Medicine*, 2015, 94(43): e1912.

[15] VELEZ-CARRASCO W, MERKEL M, TWISS C O, et al. Dietary methionine effects on plasma homocysteine and HDL metabolism in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(6): 362-370.

[16] TIAN L, FU M. The relationship between high density lipoprotein subclass profile and plasma lipids concentrations[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 118.

[17] PIRILLO A, CATAPANO A L, NORATA G D. Biological consequences of dysfunctional HDL[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1644-1664.

(下转第 204 页)

- rosis, 2019, 289: 1-7.
- [5] VICKERS K C, PALMISANO B T, SHOUCRI B M, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 423-433.
- [6] GANJALI S, MOMTAZI A A, BANACH M, et al. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: focus on biological functions[J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 67: 16-26.
- [7] TABET F, VICKERS K C, CUESTA T L, et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3292.
- [8] ZANONI P, KHETARPAL S A, LARACH D B, et al. Rare variant in scavenger receptor B I raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease[J]. *Science*, 2016, 351(6278): 1166-1171.
- [9] CAO J, XU Y, LI F, et al. Protein markers of dysfunctional HDL in scavenger receptor class B type I deficient mice[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 155.
- [10] BAN E, CHAE D K, YOO Y S, et al. An improvement of miRNA extraction efficiency in human plasma[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(27): 6397-6404.
- [11] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [12] GOTTO A M, BRINTON E A. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5): 717-724.
- [13] SIDDIQI H K, RADER D. HDL cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(5): 536-542.
- [14] FERRI N, CORSINI A, SIRTORI C R, et al. Present therapeutic role of cholesteryl ester transfer protein inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128: 29-41.
- [15] LINTON F M, TAO H, LINTON E F, et al. SR-B I: a multifunctional receptor in cholesterol homeostasis and atherosclerosis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6): 461-472.
- [16] MUTHURAMU I, AMIN R, ABOUMSALLEM J P, et al. Hepatocyte-specific SR-B I gene transfer corrects cardiac dysfunction in *scarbl*-deficient mice and improves pressure overload-induced cardiomyopathy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2028-2040.
- [17] 杜芬, 喻红. 清道夫受体 B I 与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11): 1177-1183.
- [18] WANG Q, WU J, ZENG Y, et al. Pyroptosis: a pro-inflammatory type of cell death in cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 62-72.
- [19] SPINNER C A, LAZAREVIC V. Transcriptional regulation of adaptive and innate lymphoid lineage specification[J]. *Immunol Rev*, 2021, 300(1): 65-81.
- [20] DENG Y Q, YANG Y Q, WANG S B, et al. Intranasal administration of lentiviral miR-135a regulates mast cell and allergen-induced inflammation by targeting GATA-3 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0139322.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 197 页)

- [18] LIAO D, TAN H, HUI R, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance[J]. *Circ Res*, 2006, 99(6): 598-606.
- [19] MIKAEL L G, GENEST J J R, ROZEN R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2006, 98(4): 564-571.
- [20] WANG Y, LIU J, JIANG Y, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with decreased apolipoprotein A I levels in normal healthy people[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 10.
- [21] YAMAMOTO R, SACKS F M, HU F B, et al. High density lipoprotein with apolipoprotein C-III is associated with carotid intima-media thickness among generally healthy individuals[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 92-99.
- [22] BESLER C, HEINRICH K, ROHRER L, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2693-2708.
- [23] 刘泽龙, 欧志君, 区景松. 高密度脂蛋白的蛋白修饰与心血管疾病的关系 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(12): 1078-1082.
- [24] 司艳红, 邵波, 赵敏, 等. 高密度脂蛋白组分修饰参与动脉粥样硬化发生发展的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1089-1094.
- [25] HUANG Y, DIDONATO J A, LEVISON B S, et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein AI in human atheroma[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 193-203.
- [26] MIYAZAKI A, SAGAE N, USAMI Y, et al. N-homocysteinylation of apolipoprotein A-I impairs the protein's antioxidant ability but not its cholesterol efflux capacity[J]. *Biol Chem*, 2014, 395(6): 641-648.
- [27] WITKOWSKI A, CARTA S, LU R, et al. Oxidation of methionine residues in human apolipoprotein A-I generates a potent pro-inflammatory molecule [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(10): 3634-3646.
- (此文编辑 许雪梅)