

氧化修饰脂蛋白与脂蛋白(a)和 载脂蛋白 B 在人主动脉粥样硬化病变中分布的比较

汪晓松 朱清於 陈 琪^①

(南京军区南京总医院病理科, 南京 210002)

血浆中的脂蛋白,特别是 LDL 和脂蛋白(a),是动脉粥样硬化(As)病变中脂质沉积的来源。在 LDL 中多聚不饱和脂肪酸发生脂质氧化的过程中,生成了许多醛类产物,如丙二醛(MDA)和 4-羟基烯醛(4-HNE)等,它们能与载脂蛋白 B 的赖氨酸残基的 ϵ -氨基结合,从而对其进行修饰。经修饰后的 LDL 和脂蛋白(a)通过与巨噬细胞上的清道夫受体结合,进入细胞内,这是 As 病变中泡沫细胞形成的最重要的因素。

我们运用免疫组织化学方法,用抗 MDA-载脂蛋白 B 抗体、抗 4-HNE-载脂蛋白 B 抗体研究氧化修饰脂蛋白在人 As 病变主动脉中的分布,并将其与脂蛋白(a)和载脂蛋白 B 的分布作比较。我们采取了一些组织处理过程中的抗氧化措施,并同时作了石蜡切片与冰冻切片,以排除组织处理过程中造成的假象。以正常非免疫血清作替代对照,以 PBS 作空白对照。结果发现,正常主动脉内膜中无 MDA 和 4-HNE 结合蛋白,但有少量脂蛋白(a)和载脂蛋白 B 分布于细胞外基质中。在不同程度的 As 病变主动脉内膜中,均可发现在细胞外基质中有 MDA 结合蛋白、4-HNE 结合蛋白、脂蛋白(a)以及载脂蛋白 B。由于抗 MDA-载脂蛋白 B 抗体和抗 4-HNE-载脂蛋白 B 抗体并不识别 LDL,而用它们检测的阳性产物又总出现在有脂蛋白(a)和载脂蛋白 B 分布的地方,因此推测这些阳性产物很可能即是经 MDA 和 4-HNE 修饰的 LDL。我们发现较多泡沫细胞内有 MDA 结合蛋白及 4-HNE 结合蛋白,支持了氧化修饰脂蛋白致 As 病变的机理。但只有极少数泡沫细胞内才发现有脂蛋白(a),未发现泡沫细胞内有载脂蛋白 B,这可能是由于它们经修饰后抗原决定簇被掩盖,或未经修饰者很少进入细胞内和在细胞内易被溶酶体破坏所致。MDA 结合蛋白和 4-HNE 结合蛋白在泡沫细胞内的分布呈环状、泡状,与蜡样色素这种氧化脂质与蛋白质的结合物的形状一致,提示我们用抗 MDA-载脂蛋白 B 抗体和抗 4-HNE-载脂蛋白 B 抗体所检测到的即为氧化脂蛋白。我们在部分 As 病变主动脉的中膜平滑肌细胞内检测到 MDA 结合蛋白和 4-HNE 结合蛋白,其多少与 As 病变程度并不一致,且中膜平滑肌细胞内未发现脂蛋白(a)和载脂蛋白 B,因而上述 MDA 和 4-HNE 结合蛋白可能并不是氧化脂蛋白,而是平滑肌细胞内的某种或某些氧化修饰的固有蛋白质,其形成原因值得进一步研究。

① 南京医科大学动脉粥样硬化研究中心