

靶向“失功能性”高密度脂蛋白的研究进展

曹佳, 喻红

(武汉大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 湖北省武汉市 430071)

[关键词] 高密度脂蛋白; 胆固醇逆向转运; 炎症; 抗氧化; 动脉粥样硬化

高密度脂蛋白(HDL)是血浆中携运胆固醇的一类主要脂蛋白,正常情况下,HDL具有介导胆固醇逆向转运(RCT)、抗氧化及抗炎、抑血栓形成、促内皮修复等调节血管功能的作用,是机体重要的动脉粥样硬化(As)防御因素。但HDL是在起源、大小、组成及功能上表现极不均一性的脂蛋白颗粒,同时炎症、氧化应激、血脂紊乱、高糖等环境下可引起HDL结构及组分的病理性修饰,随着HDL特征性结构的改变,HDL的生物学功能降低甚至丧失,从而转变成致As性质的“失功能性”HDL。

1 “失功能性”高密度脂蛋白的结构组成

高密度脂蛋白功能取决于结构组成。尽管临床调查证实冠心病的危险性与HDL胆固醇(HDL-C)水平降低密切相关,HDL-C水平可提示HDL代谢池大小,但一些人群中较高的HDL-C水平,或某些药物升高HDL-C的治疗中,仍会有心脏病和中风发作;apoAI Milano人群HDL-C水平极低,其As发生率反而低于正常人,说明HDL-C并不能反映HDL抗As的功能,我们也观察到HDL脂质变化(包含TG富集、CE变少、FC、氧化磷脂及溶血磷脂增加等)正是HDL“失功能”的一个重要体现。根据蛋白质组学研究结果,HDL的蛋白组成改变才是其抗As功能的基础,已从典型的As动物模型及冠心病、糖尿病和代谢综合症等急、慢性炎症性疾病的人群中发现“失功能性”HDL的存在,均表现为HDL主要的功能蛋白apoAI和apoAII含量降低与修饰,PON1、PAF-AH及LCAT的酶活性及水平降低,一些炎症相关的apoAIV、apoAV、apoJ、apoE,以及血清淀粉样蛋白A(SAA)和血浆铜蓝蛋白、Complement-3等急性反应蛋白却明显升高。

2 “失功能性”高密度脂蛋白的功能变化

“失功能性”HDL主要表现为其介导RCT、抑制LDL氧化、抗炎等功能的显著降低或丧失。①介导RCT能力降低:HDL介导细胞胆固醇外流主要是apoAI介导的,急、慢性炎症、应激下HDL的apoAI被SAA替代,或被氧化及非酶糖基化修饰,均能选择性抑制巨噬细胞上依赖于ABCA1的胆固醇外流途径,且LACT活性降低,从而致HDL介导RCT能力异常;②抗氧化功能下降:apoAI是HDL中关键的氧化脂质受体,其变化明显损害了HDL的抗氧化能力,其次,HDL相关的PON1、PAF-AH抗氧化酶活性均在冠心病、2型糖尿病等患者体内下降;③抗炎能力减弱或转为促炎作用:PON1、PAF-AH酶活性减弱,水解氧化LDL中氧化磷脂的能力降低,而SAA、血浆铜蓝蛋白等急性反应蛋白增加,均使HDL向促炎作用转变。

3 靶向“失功能性”高密度脂蛋白的防治策略

从“失功能”HDL的特征出发,说明HDL的功能指标将是As诊断及治疗的新靶标,HDL炎症指数、HDL抗氧化酶活性单位测定将对临床预测As危险性具有重要意义,探寻有效药物和治疗手段,通过调整HDL结构组成而恢复其功能,有望达到防治As的目的。有研究证实,“致炎性”HDL可通过药物干预、饮食调节、锻炼等向正常状态转变;我们也发现他汀类药物、普罗布考在降脂同时可有效改善HDL抗氧化、抗炎功能;目前正研发的HDL功能增强剂如apoAI拟肽(D4F),apoE拟肽可增强HDL介导RCT和抗炎作用,已显示出良好的应用前景。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30770850,30971217)及湖北省自然科学基金杰出青年人才项目(2007ABB024)

[作者简介] 曹佳,博士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的分子机制与防治,E-mail为caojia1115@whu.edu.cn。通讯作者喻红,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化的分子机制与防治,电话为027-68759795,E-mail为yu.hong@whu.edu.cn。

(此文编辑 曾学清)