

# 高密度脂蛋白功能改变可能是动脉粥样硬化形成的危险因素

李华明<sup>1,3,4</sup>, 欧志君<sup>2,3,4</sup>, 李艳<sup>1,3,4</sup>, 区景松<sup>1,3,4</sup>

(1. 中山大学附属第一医院心脏外科, 广东省广州市 510080; 2. 中山大学附属第一医院高血压血管病科, 广东省广州市 510080; 3. 卫生部辅助循环重点实验室, 广东省广州市 510080; 4. 广东省血管疾病诊治工程实验室, 广东省广州市 510080)

**[专家简介]** 区景松, 教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年基金获得者, 广东省珠江学者特聘教授, 中山大学百人计划引进人才, 国家外国专家局特聘专家, “外专千人计划”评委。现任中山大学附属第一医院心脏外科副主任、教授、主任医师、博士研究生导师。2000 年中山大学医学博士毕业, 2000~2007 年间两次到美国洛杉矶加州大学和威斯康星医学院心血管中心先后作访问学者、博士后、Assistant Professor 近 6 年。国际心脏研究会中国转化医学工作委员会副主任委员、American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 杂志编委, 从事心血管外科临床工作和科学研究 20 多年, 围绕围手术期心血管保护开展从基础到临床的系列研究。在 Circulation, Circulation Research, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 等发表 SCI 论文 30 多篇, 获教育部中国高校等科技进步二等奖 4 次。



**[关键词]** 动脉粥样硬化; 高密度脂蛋白; 趋炎性; 心血管疾病

**[摘要]** 高密度脂蛋白(HDL)是由 1000 多种脂质和几十种脂蛋白组成的复合体, 因此, 功能复杂、容易变异。正常 HDL 具有保护心血管的作用, 可以抑制动脉粥样硬化形成。但近年来发现在某些疾病下, 正常 HDL 可以转变为趋炎(或氧化)HDL, 失去保护心血管的作用, 甚损害心血管功能。因此, HDL 可能成为心血管疾病的形成原因和治疗靶点。

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

## High Density Lipoprotein Dysfunction May be a Risk Factor of Atherosclerosis

LI Hua-Ming<sup>1,3,4</sup>, OU Zhi-Jun<sup>2,4</sup>, LI Yan<sup>1,3,4</sup>, and OU Jing-Song<sup>1,3,4</sup>

(1. Division of Cardiac Surgery, 2. Division of Hypertension and Vascular Diseases, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; 3. The Key Laboratory of Assisted Circulation, Ministry of Health, Guangdong Province; 4. Engineering Laboratory for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

**[KEY WORDS]** Atherosclerosis; High Density Lipoprotein; Proinflammatory; Cardiovascular

**[ABSTRACT]** High-density lipoprotein (HDL) is a complex component containing more than 1000 lipids and many lipoproteins. Therefore, its function is very complicated and is easy to change. Normal HDL can protect cardiovascular function, inhibit atherosclerosis. However, in recent years, it is found that HDL can convert to proinflammatory (Oxidized) HDL and lose the role of protecting cardiovascular function, even impair cardiovascular function in some diseases.

Thus, HDL may be a risk factor and a therapeutic target for cardiovascular diseases.

动脉粥样硬化是导致心肌梗死和脑卒中等多种疾病的主要病因。动脉粥样硬化病理特征主要

是血中脂质在动脉内膜沉积; 平滑肌细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞聚集; 结缔组织增生, 引起内膜灶

**[收稿日期]** 2015-07-01

**[修回日期]** 2015-08-20

**[基金项目]** 教育部长江学者奖励计划项目; 国家杰出青年科学基金(81325001); 国家自然科学基金项目(30971261, 81170271, 81370370); 广东省高等学校高层次人才项目(珠江学者计划); 国家临床重点专科建设项目; 科技部国际合作专项(2015DFA31070); 广东省自然科学基金研究团队项目(2015A030312009)。

**[作者简介]** 李华明, 博士研究生, 主要从事心血管研究, E-mail 为 465575626@qq.com。通讯作者区景松, 博士, 长江学者特聘教授, 珠江学者特聘教授, 主任医师, 主要从事心血管研究, E-mail 为 oujs@mail.sysu.edu.cn。

性纤维性增厚及粥样斑块形成,动脉壁变硬,管腔狭窄,可并发脏器缺血、梗死等一系列症状,严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。

过往研究认为动脉粥样硬化主要与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)有关,LDL水平升高与冠心病的发生率正相关,尤其是氧化的LDL是促进动脉粥样硬化形成的主要原因。而高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有抗LDL氧化的功能和有保护心血管的作用,部分研究发现HDL水平升高与冠心病的发生率呈负相关<sup>[2-3]</sup>,但最近的临床研究发现,尽管应用胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)抑制剂torcetrapib可以显著升高冠心病患者高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)达72.1%,但心血管事件和死亡风险不但没有下降,反而明显增加<sup>[4]</sup>。最近,礼来公司宣布停止CETP抑制剂(evacetrapib)临床试验也说明单纯升高HDLC并不但达到保护心血管的目的。所以单纯升高血浆中HDLC水平不能预防心血管事件的发生<sup>[5-7]</sup>,提示可能是HDL功能而不是HDLC水平起关键作用<sup>[8-10]</sup>。

高密度脂蛋白(HDL)由多种蛋白和脂质组成,其中主要有载脂蛋白、磷脂、非醚化胆固醇等<sup>[11]</sup>。HDL功能复杂,可将蓄积于末梢组织的游离胆固醇与血液循环中脂蛋白或与某些大分子结合而运送到各组织细胞,主要是肝脏进行代谢,被称为胆固醇的逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)。RCT促进组织细胞内胆固醇的清除,即可减少血管壁胆固醇的沉积,从而限制动脉粥样硬化的发生发展,起到抗动脉粥样硬化作用。研究还发现,HDL还能促进前列环素、一氧化氮生成,抑制内皮素1分泌,抗氧化抗炎、维护内皮功能,促进损伤内皮修复对抗动脉粥样硬化<sup>[12-14]</sup>。然而,HDL功能容易变异,在疾病状态下正常HDL可能变为趋炎HDL或功能异常的HDL,失去抗LDL氧化的功能,不但不具有保护心血管的作用,反而对心血管有损害<sup>[10, 15-18]</sup>。

本期有6篇关于HDL功能的研究和综述。首先是来自本课题组的一项研究:高胆固醇血症患者的HDL损伤血管功能<sup>[19]</sup>。我们研究发现高胆固醇血症时HDL变为趋炎性的HDL,失去其对血管的保护作用,并损伤内皮依赖性的血管舒张功能。因为血管内皮功能失调是动脉粥样硬化的早期表现,所以,高胆固醇血症时HDL可能是促进动脉粥样硬化形成的一个重要原因。趋炎HDL是预防动脉粥样

硬化形成的治疗新靶标。

董敏等<sup>[20]</sup>在本期综述了氧化HDL与动脉粥样硬化的关系,详细的介绍了HDL经髓过氧化物酶-过氧化氢系统氧化后形成不同位点修饰的氧化HDL,氧化后的HDL失去正常HDL功能,影响胆固醇逆转运,甚至损伤内皮细胞、促进平滑肌增生和促进炎症等,可能是促进动脉粥样硬化形成的重要因素。

商亮等<sup>[21]</sup>也综述了对氧磷酶1(paraoxonase 1, PON1)在HDL结构与功能中的意义。HDL是携载PON1的主要脂蛋白,PON1因其显著的抗氧化作用对于HDL的结构完整性及其功能体现具有重要意义。PON1最初经极低密度脂蛋白运输并交换至HDL后,在不同HDL亚型间转移,主要分布于HDL3和HDL2中,因与HDL上的载脂蛋白A-I紧密结合而表现出高的抗氧化酶活性,并以PON1-HDL-髓过氧化物酶复合物形式调控着HDL的氧化/抗氧化平衡,因此,HDL是PON1的功能平台。同时,PON1的抗氧化作用对于HDL的正常代谢及功能发挥着有着积极的意义,PON1的量及酶活性变化也是HDL“失功能性”的体现。进一步深入研究PON1与HDL的结合、相互作用及调控机制,可以为HDL正常功能的维持、修复及防治动脉粥样硬化形成提供新思路。

邵明珠等<sup>[22]</sup>在本期介绍酶育牛黄对血脂异常小鼠HDL功能的改善作用。酶育牛黄(calculus bovis cultivated by glucuronidase, CBCG)是邵课题组自行研制的一种体外培育牛黄,含有胆红素、胆酸、牛磺酸和无机元素等成分。前期实验研究已证明CBCG具有镇静、抗炎、抗肿瘤等作用,可降低毛细血管通透性、稳定溶酶体膜,清除氧自由基和减少炎症介质等发挥抗炎和抗氧化作用。邵进一步研究发现CBCG可显著改善血脂异常小鼠的HDL功能。CBCG使小鼠HDL抗凋亡、抗氧化、抗单核细胞粘附等能力显著提高,并且加大了胆固醇的溢出。另外CBCG还可能通过下调血浆IL-6, TNF- $\alpha$ , MDA含量和上调PON-1活性而改善HDL功能。提示CBCG可作为通过改善HDL功能预防动脉粥样硬化形成的新药。

秦树存等<sup>[23]</sup>在本期进一步综述磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)在HDL代谢和胆固醇逆向转运中的生物学作用。PLTP是多功能蛋白,不仅存在于血浆中发挥脂质转运作用,而且存在于细胞高尔基体和内质网内参与脂蛋白的成熟与分泌。PLTP活性与糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化等疾病明显相关,动脉粥样硬化发生发展与PLTP密切相

关。PLTP 缺陷小鼠不容易形成动脉粥样硬化, HDL 抗氧化能力增强。PLTP 通过参加脂质和脂蛋白代谢, 尤其是 HDL 代谢影响 HDL 重构和血浆含量。因此, PLTP 在 HDL 代谢中的生物学作用比较复杂, 涉及循环系统内 HDL 的形成、血浆中的脂质交换和重构, 还涉及局部组织比如对外周组织细胞胆固醇转运子表达的作用。了解 PLTP 的生物学作用, 尤其是在细胞内脂质调控作用和转运信号分子作用将为动脉粥样硬化的防治提供新的治疗靶点。

最后, 谈春芝等<sup>[24]</sup> 在本期报道了白介素 4 (IL-4) 对 THP-1 巨噬细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 表达和胆固醇流出的影响。ABCA1 在胆固醇逆向转运途径第一步中发挥着重要的作用, IL-4 是炎症反应过程中一种重要的细胞因子, 参与动脉粥样硬化形成。唐等发现 IL-4 能够下调 ABCA1 的表达, 减少细胞内胆固醇流出。进一步发现 IL-4 能减少肝 X 受体  $\alpha$  (liver X receptors, LXR $\alpha$ ) mRNA 和蛋白质的表达, 表明 IL-4 在转录水平通过影响 LXR $\alpha$  发挥对 ABCA1 的表达及对细胞内胆固醇流出的影响。LXR $\alpha$  激动剂 T090 明显减弱了 IL-4 对 ABCA1 的抑制作用。为 IL-4 在动脉粥样硬化发生发展提供新的思路和干预靶点。

上述一系列研究表明, 尽管正常 HDL 具有保护心血管功能, 但是在各种疾病状态或各种不利因素影响下, HDL 功能发生变化, 丧失了保护心血管的作用, 并且可能是促进动脉粥样硬化形成的一个新的危险因素, 将为临床防治动脉粥样硬化提供新的线索。

#### [参考文献]

[1] Hopkins PN. Molecular biology of atherosclerosis[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(3): 1 317-342.

[2] Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum hdl-cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(8): 2 032-057.

[3] Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. Hdl cholesterol, very low levels of ldl cholesterol, and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(13): 1 301-310.

[4] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2 109-122.

[5] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2 255-267.

[6] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212.

[7] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in

patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2 089-099.

[8] Rader DJ, Tall AR. The not-so-simple hdl story: Is it time to revise the hdl cholesterol hypothesis? [J]. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1 344-346.

[9] van Capelleveen JC, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Novel therapies focused on the high-density lipoprotein particle[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 193-204.

[10] Chang FJ, Yuan HY, Hu XX, et al. High density lipoprotein from patients with valvular heart disease uncouples endothelial nitric oxide synthase[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 209-219.

[11] Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, et al. Subfractions and subpopulations of hdl: An update [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(25): 2 881-891.

[12] Gauthamadasa K, Rosales C, Pownall HJ, et al. Speciated human high-density lipoprotein protein proximity profiles[J]. *Biochemistry*, 2010, 49(50): 10 656-665.

[13] Rosenson RS, Brewer HB, Jr, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: Advancing the concept of reverse cholesterol transport[J]. *Circulation*, 2012, 125(15): 1 905-919.

[14] Yokoi K, Adachi H, Hirai Y, et al. Plasma endothelin-1 level is a predictor of 10-year mortality in a general population: The tanushimaru study[J]. *Circ J*, 2012, 76(12): 2 779-784.

[15] 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): 2 693-708.

[16] Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy[J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 110-122.

[17] Speer T, Rohrer L, Blyszczek P, et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of toll-like receptor-2[J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 754-768.

[18] Saemann MD, Poglitsch M, Kopecky C, et al. The versatility of hdl: A crucial anti-inflammatory regulator[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(12): 1 131-143.

[19] 欧志君, 常凤军, 胡晓侠, 等. 高胆固醇血症病人的高密度脂蛋白损伤血管功能[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 192-196.

[20] 董敏, 赵明明, 潘兵, 等. 氧化高密度脂蛋白与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 215-218.

[21] 商亮, 曹佳, 喻红. 对氧磷酶 1 在高密度脂蛋白结构与功能中的意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 219-222.

[22] 邵明珠, 宋国华, 刘侠, 等. 酶育牛黄对血脂异常小鼠高密度脂蛋白功能的改善作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 197-202.

[23] 秦树存, 于杨, 赵亚南, 等. 磷脂转运蛋白在高密度脂蛋白代谢和胆固醇逆向转运中的生物学作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 210-214.

[24] 谈春芝, 谭玉林, 姚峰, 等. 白介素 4 对 THP-1 巨噬细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达和胆固醇流出的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 203-209.