

[文章编号] 1007-3949(2017)25-06-0623-07

· 文献综述 ·

细胞炎症反应与脂质代谢的相互作用及调节

龚勇珍, 孙少卫, 廖端芳

(湖南中医药大学干细胞中药调控与应用实验室, 湖南省长沙市 410208)

[关键词] 细胞炎症; 脂质代谢; Caveolae/ Caveolin; 核因子 κ B 通路; 过氧化体增殖物激活型受体通路

[摘要] 本文讨论了脂质代谢紊乱与炎症反应在动脉粥样硬化发生发展中的作用及相互关系。脂质代谢失衡诱发炎症反应; 脂蛋白异常修饰和异常定位调节炎症反应, 脂质代谢紊乱通过影响单核细胞、M1/M2 漂移、核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体等诱导炎症反应。而炎症促进细胞对脂质的摄取和蓄积, 抑制细胞脂质流出, 与脂代谢紊乱共同促进了动脉粥样硬化的发展。Caveolae/ Caveolin、核因子 κ B 通路和过氧化体增殖物激活型受体通路等调节了炎症与脂代谢之间的相互作用。

[中图分类号] R966

[文献标识码] A

Interaction and regulation of cell inflammation and lipid metabolism

GONG Yong-Zhen, SUN Shao-Wei, LIAO Duan-Fang

(Division of Stem Cell Regulation and Application, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[KEY WORDS] Cell inflammation; Lipid metabolism; Caveolae/ caveolin; NF- κ B pathway; PPAR pathway

[ABSTRACT] The effect of cell inflammation and lipid metabolism on atherosclerosis development was reviewed. Imbalance of lipid metabolism resulted in inflammation. Abnormal modification and location of lipoprotein promoted inflammation. Lipid metabolism disorders induced inflammation by monocytes, M1 / M2 drift, and NLRP-3 inflammasomes. At the same time, inflammation promoted the lipid uptake and accumulation, and inhibited the cholesterol efflux from cell. Inflammation and imbalance of lipid metabolism jointly promoted the development of atherosclerosis. We discussed the role of caveolae/ caveolin, NF- κ B pathway, and PPAR pathway in the interaction and regulation of cell inflammation and lipid metabolism.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一个复杂的病理过程, 关于其发病机制产生了很多学说, 脂质浸润学说曾经一度占主导地位。自从 1999 年提出 As 是一种炎症疾病以来, 十余年过去了, 对炎症的认识更加深化, 国际顶级期刊如《N Engl J Med》、《Nature》、《Science》、《Cell》先后发表了很多关于 As 与炎症的文章, 将内质网应激、细胞自噬、模式识别、免疫反应 (如 Th1/Th2 漂移)、单核/巨噬细胞表型转换等介导的炎症反应全部与 As 联系在一起, 形成了系统的 As 炎症反应学说, 有逐步发挥主导作用之势^[1-6]。但脂质代谢紊乱与炎症反应在 As 发生发展中作用及相互关系仍然不是十分清晰, 甚至存在争论。有必要从不同角度进一步厘清。

1 脂质代谢失衡诱发炎症反应

细胞脂质代谢紊乱包括细胞内胆固醇的过度蓄积、过度酯化、跨膜运动障碍、脂蛋白的 (氧化) 修饰以及与脂蛋白代谢相关蛋白或分子的异常表达等。文献[7]报道, JUPITER 实验用来了解亚临床炎症患者是否可从降脂治疗中获益, 18802 名患者分成两组分别给予洛伐他汀和安慰剂治疗, 但是实验在不到两年的时间内就终止了, 因为研究发现洛伐他汀在疗效上有压倒性的优势, 洛伐他汀减少了 44% 主要冠状动脉事件和 20% 其它所有原因所致的死亡。说明脂质代谢紊乱对炎症的影响在动脉粥样硬化中的作用也是至关重要的。

[收稿日期] 2016-07-30

[修回日期] 2017-04-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (31371161); 湖南省自然科学基金项目 (2015JJ6077); 湖南省药学会重点学科建设项目

[作者简介] 龚勇珍, 博士, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 gongyongzhen@126.com。通讯作者廖端芳, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 dfliao@huctcm.edu.cn。

1.1 脂蛋白异常修饰和异常定位调节炎症反应

细胞荷脂增加氧化应激,导致泡沫细胞中白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 快速诱导。荷脂的巨噬细胞也是肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和 IL-8 的丰富来源^[8]。胆固醇本身就是一种炎症因子,当胆固醇过多时,则导致炎症环境。在没有其他炎症刺激时,胞膜或内涵体上过多的游离胆固醇可通过 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor-3, TLR3) 或者 TLR4 途径激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 信号通路,诱发炎症反应^[9]。胆固醇跨膜转运失衡最具代表性的是胆固醇摄入和流出的两种脂蛋白分子——低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的失衡。LDL 及其修饰物是炎症的主要诱导因子。Gora 等^[10]研究表明,分泌型磷脂酶 A2 活性增高使 LDL 中磷脂加速水解,形成磷脂水解化的 LDL (LDL-X), LDL-X 可激活多种细胞信号途径,包括未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), LDL-X 活化 3 种 UPR 分子 eIF-2 α 、肌醇依赖酶 1 α (inositol-requiring enzyme-1 α , IRE-1 α) 和活化转录因子 6 (activating transcription factor-6, ATF-6)。LDL-X 也是 p38 途径的活化剂,诱导 AP-1 磷酸化及下游 IL-6 和 IL-8 表达。氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 是另一种具有促炎效应的脂蛋白,研究报道 ox-LDL 与其受体 CD36 结合后能促进 TLR4 与 TLR6 形成异二聚体,该二聚体再调节下游炎症因子表达,增加 IL-1 β 的合成与分泌,ox-LDL 与 ox-LDL 受体结合,则增加细胞内氧自由基生成,诱导核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化,ox-LDL 还能增加内皮细胞血管细胞黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 表达,抑制抗炎因子 IL-10 表达^[11]。

高密度脂蛋白的基本功能是介导胆固醇逆转运,同时也具有强大的抗炎作用。研究统计表明 HDL 胆固醇水平每增加 1 mg/dL,冠心病危险性就减少 2%~3%。HDL 直接结合并滞留脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 阻断 TLR4 信号向下传导^[12]。HDL 也可以通过促进胆固醇流出,缓解细胞炎症信号所诱导的 MCP-1 和 CD11b 表达,并阻止单核细胞的趋化作用^[13]。HDL 与 T 细胞表面活化因子结合,干扰 T 细胞微颗粒与单核细胞结合,从而阻止炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-8、CC 趋化因

子配体 3 (CC chemokine ligand 3, CCL3)、CCL4 的分泌^[14]。此外,氧化型 HDL 具有了促炎活性,可通过上调内皮细胞中的黏附分子如细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1) 或者激活 NF- κ B 通路发挥促炎作用。ApoA I 是 HDL 的主要成分,有学者用胆固醇正常水平的实验兔来研究 ApoA I 是否抑制急性血管炎症,结果表明给予 2 mg/kg 无脂 ApoA I 后,实验兔颈动脉能耐受体管所致的炎症损伤^[15],说明 ApoA I 也是抗炎的主要效应分子。研究表明 ApoA I 能降低 CD11b 的表达和活化,进而缓解炎症^[16]。ApoA I 还可通过 ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 和 ABCA1 介导促进细胞内胆固醇的流出,减少 MyD88 依赖的 TLR 的反应而减轻炎症^[17]。多项研究证实 ABCA1 具有一定的抗炎作用,当敲除 ABCA1 和 ABCG1 后,小鼠表现出大量炎症性巨噬细胞来源的泡沫细胞蓄积。相反,当利用环糊精去除细胞膜上胆固醇后可抑制炎症反应,说明去除细胞膜上 (特别是脂筏处) 的胆固醇蓄积可能是 ABCA1 抗炎的基础。本团队研究也显示,在巨噬细胞中,ABCA1 作为 ApoA I 的主要受体,对 LPS 和细胞因子诱发的炎症反应起着保护作用。近十年关于脂质代谢与炎症相互作用的“滞留-反应学说” (response-to-retention hypothesis) 受到广泛的重视。《Nature》(2002)、《Circulation》(2007)、《Nature Rev Immunol》(2010)、《Cell》(2011) 分别对该学说进行了阐述。该学说特别强调 As 是 LDL 等含 ApoB100 的脂蛋白在血管内膜下的滞留所引发的一种慢性的适应不良性炎症反应^[18-20]。

1.2 脂质代谢紊乱通过影响单核细胞与 M1/M2 漂移诱导炎症反应

单核细胞有 2 种具有不同表面分子,并在炎症过程中有不同作用的亚群:经典活化的 M1 (促炎) 型和替代活化的 M2 (抑炎) 型巨噬细胞^[21]。M1 巨噬细胞主要产生促炎细胞因子,包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-12。相反, M2 巨噬细胞可以产生抗炎细胞因子 IL-10、TGF- β 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra), 并能促进血管新生、组织重构和修复^[22]。Bouhlef 等^[23]研究表明在动脉粥样硬化病变区域存在 M1 巨噬细胞的标志物如 MCP-1、IL-6 和 TNF- α , 同时也存在着 M2 巨噬细胞的标志物如 CD163、Mannose 受体 (也称为 CD206)、巨噬细胞替代激活相关化学因子 1 (alternative macrophage activation-associated CC chemokine-1, AMAC-1) 和 IL-10。脂质代谢紊乱可以促

进单核巨噬细胞从 M2 向 M1 漂移^[24]。

1.3 脂质代谢紊乱通过 NLRP-3 炎症小体诱导炎症反应

既往病理学研究发现,As 斑块中聚集着大量胆固醇,以胆固醇酯或胆固醇结晶的方式存在于泡沫细胞内或细胞外。Duewell 等^[3]首次观察了胆固醇结晶对 As 的影响,发现核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing-3, NLRP-3) 炎症小体在其中起重要作用。NLRP-3 作为一个平台,平时处于受抑制状态,激活后募集凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing caspase recruitment domain, ASC)、胱天蛋白酶前体 pro-Caspase-1,形成巨大的蛋白复合体即炎症小体,并激活 Caspase-1,使 proIL-1 β 变为成熟 IL-1 β ,引起强烈的炎症反应。脂质通过 NLRP-3 炎症小体调控炎症的机制尚在探索当中。有研究发现,在小鼠的 As 模型中,胆固醇结晶可通过内吞的方式进入巨噬细胞,包含晶体的内吞小泡与溶酶体融合,并破坏溶酶体,进而使得溶酶体中的一些酶释放到胞浆中,通过某些直接或间接的方式激活 NLRP-3 炎症小体,引起下游炎症因子 IL-1 β 的释放^[25-26]。NLRP-3 炎症小体的激活还可能与 NF- κ B 通路密切相关。

1.4 其它脂质代谢相关因子调节炎症反应

趋化因子是调控细胞定向迁移的重要细胞因子,根据结构可以分为 C、CC、CXC、CX3C 等 4 个亚族。目前已发现与 As 相关的趋化因子主要包括 CXC 亚族中的 PAF、IL-8、GRO,CC 亚族中的 MCP-1、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)、MIP-1 β 以及 CX3C 亚族中的 Fractalkine 等,其受体 (XCR-1、CCR1~11、CXCR1~5 和 CX3CR1) 多属于 G 蛋白偶联受体超家族。Koenen 等^[27]和 Boring 等^[28]率先发现趋化因子促进 As 的形成,通过饲养 CCR2 (MCP-1 的受体) 基因缺失鼠,并将它们同载脂蛋白 E 基因缺失鼠杂交,发现在杂交鼠中,显著减少 As 的形成。

2 炎症反应加重脂质代谢失衡

从进化的角度讲,炎症反应本身是一种自我保护机制。同时炎症反应 (特别是过度的炎症反应) 对细胞本身的功能有不利的影响。如对脂质代谢过程就有不可忽视的作用,是影响细胞内脂质蓄积

的重要因素^[29]。有流行病学研究发现,类风湿性关节炎患者表现一种促动脉粥样硬化的血脂状态,即总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯显著升高,而高密度脂蛋白胆固醇降低^[30]。文献^[31]研究则证实炎症明显损伤胆固醇逆向转运功能,当用脂多糖处理大鼠时,明显降低胆汁和粪便中胆固醇含量,同时伴随 ABCG5、ABCG8 和 ABCB11 表达减少。说明炎症参与 As 发生很大一部分源于其对脂代谢的调节作用。

2.1 炎症促进细胞对脂质的摄取和蓄积。

血浆中胆固醇主要以胆固醇酯的形式存在于 LDL 和 VLDL 中。LDL 和 VLDL 通过与细胞膜上清道夫受体 BI (scavenger receptor class B type I, SR-B I)、低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 和 CD36 等受体结合,以质膜内吞的形式进入细胞,在胞内经过溶酶体酶解后,受体可以分离重返质膜,胆固醇酯则进一步水解为自由胆固醇并重新酯化滞留在细胞内,导致细胞荷脂。细胞摄取脂质后,胞内 LDL 对 LDLR 的合成产生抑制作用,这是保证细胞内胆固醇平衡的重要反馈性调节机制。炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α ,破坏 LDLR 的负反馈调节机制,使 LDLR 持续表达^[32],炎症因子可增加极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 产生,增加 TG 水平,促进 LDL 氧化及小密度 LDL 形成,减少 LDL 清除,这些都可增加对 LDL 和 VLDL 来源脂质的摄入^[33]。

2.2 炎症抑制细胞脂质流出 (外向转运)

胆固醇流出是指荷脂细胞将胆固醇分泌至细胞外的过程,是胆固醇逆向转运的重要组成部分。涉及的主要因子有 HDL、ApoA I、caveolin1、ABCA1 和 SR-B I 等。Caveolin-1 作为胆固醇运载体将胆固醇从内质网转移至质膜上,SR-B I 将胆固醇汇集于质膜脂筏部位,ApoA I/HDL 识别 SR-B I 并结合质膜,ABCA1 主要作用是将质膜上胆固醇转运至 ApoA I/HDL,达到细胞内胆固醇流出的目的^[34]。炎症状态可以降低 HDL 中 ApoA I 的含量,加速 HDL 的水解,抑制胆固醇脂转运蛋白 (cholesteryl estertransfer protein, CETP) 和卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 活性,导致 HDL 重塑,使贫脂 pre- β 1 和其它小或中型 HDL 颗粒减少,降低 HDL 接受 SR-B I 和 ABCA1 来源的胆固醇的能力^[35]。

文献^[36]在动物体内注射 LPS 模拟革兰氏阴性杆菌诱发的炎症模型,观察到胆固醇逆向转运减少。早期也有研究发现,促炎症应激源脂多糖明显

下调巨噬细胞中 ABCA1 和 SR-B I 的表达^[31],从而抑制其介导的胆固醇流出。研究发现,利用内毒素和 LPS 刺激细胞炎症,巨噬细胞中胆固醇从胞内向 HDL 和 ApoA I 的转运量明显减少,同时伴随着 ABCA1 和 ABCG5 表达量降低,证实了炎症因子通过 TLR3/TLR4 信号途径,下调 ABCA1、ABCG5 的表达^[31,37]。

2.3 炎症可导致失功能性高密度脂蛋白增加

近年发现,炎症、高糖等环境下引起 HDL 结构及组分的病理性修饰,导致 HDL 运送胆固醇(酯)的功能降低。体内外实验证实,在炎症环境下,HDL 易被髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、非酶糖基化等化学性修饰。如 MPO 可选择性直接结合于 apoA I,氧化其 148 位敏感的 Met,其结果显著降低激活 LCAT 和介导胆固醇逆转运的能力,转变为“失功能性”致 As 的脂蛋白颗粒 HDL。现已在临床上许多慢性炎症性疾病如冠心病、糖尿病和代谢综合征的人群中确实检出“失功能性”的 HDL^[38]。

2.4 炎症通过模式识别途径导致细胞脂质蓄积

树突状细胞(dendritic cell, DC)是模式识别的主要细胞。DC 激活 T 细胞并启动免疫炎症反应,其效应比巨噬细胞(macrophage, Mφ)强约 100 倍。DC 也是斑块中泡沫细胞的重要来源,并与斑块的不稳定性有着密切的关系。通过体外 ox-LDL 与 DC 共孵育以及在体 As 斑块中泡沫细胞 S100/CD1a 染色分析,发现 DC 吞噬脂质后胞内脂质堆积,胆固醇酯与总胆固醇构成比增加,呈现明显泡沫化,这些泡沫细胞呈 S100 阳性(DC 特异的免疫组化双染(S100/CD1a)),并集中分布在病变的内膜和中层弹力纤维之间^[39]。

2.5 炎症通过内质网应激途径影响细胞脂质代谢

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是指由于某种原因使细胞内质网内稳态失衡、生理功能发生紊乱的又一种亚细胞器的病理过程,表现为内质网腔内错误折叠与未折叠蛋白聚集以及 Ca²⁺平衡紊乱,可激活未折叠蛋白反应、内质网超负荷反应、固醇调节级联反应和 caspase-12 介导的特异性凋亡通路等信号途径^[40]。

ERS 参与动脉粥样硬化的发生发展。同型半胱氨酸、氧化固醇等炎性物质均为 ERS 诱导剂,也可导致脂质代谢紊乱^[41]。

此外,炎症还可通过辅助 T 细胞漂移影响细胞脂质代谢^[42]。

3 炎症与脂代谢之间的相互调节

3.1 通过 NF-κB 通路调节炎症与脂代谢之间的相互作用(经典)

NF-κB 的活化受 IκB 激酶复合体(IκB kinases, IKK)的调控。静止细胞中,NF-κB 和其抑制单位 IκB 形成复合体,以无活性形式存在于胞浆,当受到胞外信号刺激后,IKK 活化,作用于 IκB 上的特定位点,使 IκBα 泛素化并最终被蛋白酶体降解,解除 IκB 对 NF-κB 的抑制。游离的 NF-κB 从胞质转移入细胞核,诱导相关基因转录。IKK/NF-κB 的活化调控着多种先天性和适应性免疫反应,参与了炎症反应,也参与了动脉粥样硬化病理生理过程。

早期研究已证实,ox-LDL 作为氧化应激源可活化 NF-κB。最近研究发现,LDL 的另外两种修饰物 acLDL 和 NO₂-LDL 也是 NF-κB 的活化子,通过与 CD36/SR-A 结合,作用于 TLRs 途径,激活 NF-κB,导致炎症^[43-44]。HDL 则通过抑制氧自由基生成阻止 NF-κB 活化,对抗 ox-LDL 的促炎作用。但是,研究发现氧化型 HDL 与 HDL 的作用正好相反,氧化型 HDL 结合凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 后增加细胞内氧自由基,激活 NF-κB 活性^[45]。为了了解 NF-κB 对脂代谢的影响,Morishima 等^[46]利用 LPS 诱导 NF-κB 活化,同时检测对 apoA I 和 HDL 的影响,发现 NF-κB 明显抑制 apoA I 和 HDL 表达,并证实这种作用是通过抑制过氧化物体增殖物激活型受体 α(peroxisome proliferator-activated receptor α, PPARα)的活性达到的。NF-κB 还对 ABCA1 具有调节作用,在巨噬细胞中 NF-κB 诱导 ABCA1 表达,增强细胞胆固醇流出能力^[47]。但是也有研究发现在泡沫细胞中,这些作用正好相反,当巨噬细胞泡沫化后,NF-κB 活化可导致 ABCA1 表达显著减少^[48]。

3.2 通过 PPAR 通路调节炎症与脂代谢之间的相互作用

PPAR(PPAR α/γ)是调节胆固醇代谢相关蛋白的关键核因子。作为脂质和脂蛋白代谢的调节物,PPARα 受体调控血浆胆固醇和甘油三酯水平。PPARα 受体在大多数类型的血管细胞以及 As 病变部位有表达,并影响 As 病变过程^[49]。大量动物或人的体内\体外实验都可以证明,在 As 早期阶段,PPARα 的抗 As 作用可以认为是,抑制依赖于 PPARα 的 C 反应蛋白诱导 MPC-1 表达,抑制 IL-1 诱导的 IL-6 释放,并且抑制 NF-κB 诱导的细胞黏附分子的表达。有研究报道油酰乙醇胺,一种 PPAR

α 的天然高亲和配体, 可通过激活 PPAR α 发挥抗 As 作用, 其效价强度比一般贝特类强 500 ~ 900 倍^[50-51]。

PPAR γ 降低基质金属蛋白酶 9 的活性, 抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 的表达, 在小鼠巨噬细胞中, PPAR γ 的激活还能减少 LPS 和 IFN- γ 诱导的炎症应答, 包括诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶 2 和 IL-12。PPAR γ 发挥抗炎机制中目前占优势学说是“贯穿抑制”, 认为 PPAR γ 与其他核转录因子在多种炎症基因的启动子区域中能产生交叉作用^[52]。

3.3 通过 Caveolae/ caveolin 调节炎症与脂代谢之间的相互作用

多种介导动脉粥样硬化中炎症应答和胆固醇逆向转运的信号分子都存在于 caveolae 处, 如 LPS/TLR 信号通路、eNOS/NO 信号通路、COX 信号通路、MKK3/p38 MARK 信号通路以及整合素信号通路等。Caveolae 的骨架分子 caveolin-1 与 TLR4、eNOS、MARK、COX 和整合素分子结合, 从而调控炎症应答和胆固醇逆向转运的相关基因的表达^[53-54]。

Caveolin-1 是细胞胆固醇运动的关键蛋白^[55-57], 且直接抑制多种重要炎症因子的产生和释放: 如白细胞介素 1 β 、IL-2、IL-4、IL-12、粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子、TNF- α 以及活化 T 细胞表达与分泌调节基因等^[58]。研究发现 TNF- α 激活肿瘤坏死因子受体相关受体 2 后, 与 caveolin-1 结合, 从而削弱了炎症信号 NF- κ B 的活化。Caveolin-1 敲除小鼠对铜绿假单胞菌感染的敏感性增强, 对炎症应答显著提高^[59]。

Caveolin-1 通过 TLR4 调节炎症反应。Wang 等^[60]在巨噬细胞中发现, caveolin1 能直接与 TLR4 结合, 从而抑制了 TLR4 与 MyD88 以及包含 TIR 结构域的 IFN 诱导连接蛋白的结合, 阻断了 NF- κ B 的信号途径, 抑制了 LPS 诱导的炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 的产生。突变分析证实 caveolin1 可通过 TLR 氨基酸序列 (739-747) 与 TLR 结合, 当该结合位点 W744A 突变后, caveolin1 与 TLR 的相互作用将被废除, 而 caveolin1 对炎症因子的抑制作用也被逆转。研究还发现 caveolin1 通过调节 eNOS 的活性从而调节 TLR 信号通路^[61]。

3.4 表观遗传学调节

表观遗传学调节包括 DNA 甲基化/去甲基化、组蛋白去乙酰化等, 其在 As 发生发展中也起重要调节作用^[62]。研究发现外周血中的 DNA 低甲基化可使参加免疫和炎症反应的细胞过度增殖而加重 As 时的炎症反应。特别是近年组蛋白去乙酰化酶

Sirt1 (Sirtuin 1) 的发现, 加深了人们对表观遗传学在调节脂质代谢与炎症反应中的认识。Sirt1 是一种新的脂肪细胞调控因子, 通过其去乙酰化作用, 使其基因沉默或蛋白修饰, 调控白色脂肪组织分泌脂肪因子、炎症因子和血管活性物质^[63]。

综上所述, 细胞对胆固醇的摄入和流出受到严密调节, 以保持稳态。然而, 在高脂状态, 大量摄入的脂质超出了细胞所能代谢利用的能力, 大量脂质积聚在细胞内形成泡沫细胞造成细胞毒性, 加重炎症反应。因此, 适当控制炎症使血中脂质以“涓涓细流”的方式进入细胞, 这样既不会超出细胞代谢的能力, 凭借机体自身强大的储备能力, 应当能够将多余脂质消耗掉, 可能也能提高机体对抗高血脂的能力。总之, 动脉粥样硬化是一个复杂的病理过程, 脂质代谢异常与炎症反应相伴其中。大量的体内实验均显示了动脉粥样硬化发生发展过程中炎症应答和脂质代谢的相互作用和关联。根据现有研究, 炎症最终必须通过炎症部位细胞脂质代谢紊乱形成泡沫细胞才能发生动脉粥样硬化 (形成斑块)。炎症可导致细胞脂质代谢紊乱; 脂质代谢紊乱最终可导致炎症反应, 没有炎症因子参与的单纯脂质代谢紊乱较难或很难形成动脉粥样硬化。脂质代谢紊乱是 As 形成的必要条件, 炎症是 As 形成的充分条件, 两者相互影响, 相互联系 (图 1)。因此, As 的防治应该将在调脂的基础上同时抗炎或积极抗炎作为基本策略。

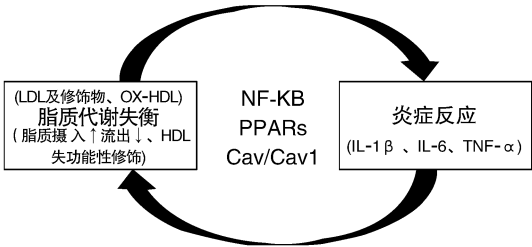


图 1. 脂质代谢失衡和炎症反应共同促进动脉粥样硬化发展
Figure 1. Inflammation and imbalance of lipid metabolism in atherosclerosis

[参考文献]

[1] Bäck M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4): 199-211.
[2] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
[3] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP-3 inflammasomes are

- required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1 357-361.
- [4] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(1): 36-46.
- [5] Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 635-645.
- [6] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [7] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2 195-207.
- [8] Azzam KM, Fessler MB. Crosstalk between reverse cholesterol transport and innate immunity [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(4): 169-178.
- [9] Sun Y, Ishibashi M, Seimon T, et al. Free cholesterol accumulation in macrophage membranes activates Toll-like receptors and p38 mitogen-activated protein kinase and induces cathepsin K [J]. *Circ Res*, 2009, 104(4): 455-465.
- [10] Gora S, Maouche S, Atout R, et al. Phospholipolyzed LDL induces an inflammatory response in endothelial cells through endoplasmic reticulum stress signaling [J]. *FASEB J*, 2010, 24(9): 3 284-297.
- [11] Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 155-161.
- [12] Song GJ, Kim SM, Park KH, et al. SR-B I mediates high density lipoprotein (HDL)-induced anti-inflammatory effect in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(1): 112-118.
- [13] Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 139-143.
- [14] Carpintero R, Gruaz L, Brandt KJ, et al. HDL interfere with the binding of T cell microparticles to human monocytes to inhibit pro-inflammatory cytokine production [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11 869.
- [15] Puranik R, Bao S, Nobecourt E, et al. Low dose apolipoprotein A-I rescues carotid arteries from inflammation in vivo [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 240-247.
- [16] Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 2 071-077.
- [17] Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport [J]. *Mol Med*, 2010, 16(9-10): 438-449.
- [18] Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 2007, 116(16): 1 832-844.
- [19] Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 417(6890): 750-754.
- [20] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. *Natur Rev Immunol*, 2010, 10(1): 36-46.
- [21] El Hadri K, Mahmood DF, Couchie D, et al. Thioredoxin-1 promotes anti-inflammatory macrophages of the M2 phenotype and antagonizes atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1 445-452.
- [22] Heusinkveld M, de Vos van Steenwijk PJ, Goedemans R, et al. M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4⁺ Th1 cells [J]. *J Immunol*, 2011, 187(3): 1 157-165.
- [23] Bouhlel MA, Derudas B, Rigamonti E, et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2): 137-143.
- [24] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455.
- [25] Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP-3 Inflammasomes in Atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, doi: 10. 5551/jat. RV17001.
- [26] Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, et al. Activation of the NLRP-3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 897-904.
- [27] Koenen RR, Weber C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(2): 141-153.
- [28] Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis [J]. *Nature*, 1998, 394(6696): 894-897.
- [29] Colin S, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis [J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1): 153-166.
- [30] Georgiadis A, Papavasiliou E, Lourida E, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(3): R82.
- [31] Mc Gillicuddy FC, de la Moya ML, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo [J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 1 135-145.
- [32] Chen Y, Ruan XZ, Li Q, et al. Inflammatory cytokines disrupt LDL-receptor feedback regulation and cause statin resistance: a comparative study in human hepatic cells and mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(3): F680-687.
- [33] Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(7): 1 169-196.
- [34] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 127-135.
- [35] de la Moya ML, Mc Gillicuddy FC, Hinkle CC, et al. Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 390-394.

- [36] Annema W, Nijstad N, Tölle M, et al. Myeloperoxidase and serum amyloid contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response but not group IIA secretory phospholipase A2[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(4): 743-754.
- [37] Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(6): 433-444.
- [38] Undurti A, Huang Y, Lupica JA, et al. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45): 30 825-835.
- [39] Paulson KE, Zhu SN, Chen M, et al. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2010, 106(2): 383-390.
- [40] Pluquet O, Pourtier A, Abbadie C. The unfolded protein response and cellular senescence, a review in the theme: cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(6): C415-425.
- [41] Myoishi M, Hao H, Minamino T, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome[J]. *Circulation*, 2007, 116(11): 1 226-233.
- [42] Mor A, Planer D, Luboshits G, et al. Role of naturally occurring CD4⁺, CD25⁺ regulatory T cells in experimental atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4): 893-900.
- [43] 孙龙飞, 安冬青. 炎症信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1 177-181.
- [44] Kim TW, Febbraio M, Robinet P, et al. The critical role of IL-1 receptor-associated kinase 4-mediated NF- κ B activation in modified low-density lipoprotein-induced inflammatory gene expression and atherosclerosis[J]. *J Immunol*, 2011, 186(5): 2 871-880.
- [45] Matsunaga T, Hokari S, Koyama I, et al. NF- κ B activation in endothelial cells treated with oxidized high-density lipoprotein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303(1): 313-319.
- [46] Morishima A, Ohkubo N, Maeda N, et al. NF- κ B regulates plasma apolipoprotein A-I and high density lipoprotein cholesterol through inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(40): 38 188-193.
- [47] Gerbod-Giannone MC, Li Y, Holleboom A, et al. TNF α induces ABCA1 through NF- κ B in macrophages and in phagocytes ingesting apoptotic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(9): 3 112-117.
- [48] Yu XH, Jiang HL, Chen WJ, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 together downregulate ATP-binding cassette transporter A1 expression through the interleukin-18R/nuclear factor- κ B signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. *Circ J*, 2012, 76(7): 1 780-791.
- [49] Nakaya K, Tohyama J, Naik SU, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation promotes macrophage reverse cholesterol transport through a liver X receptor-dependent pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6): 1 276-282.
- [50] Fu J, Gaetani S, Oveisi F, et al. Oleyethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- α [J]. *Nature*, 2003, 425(6953): 90-93.
- [51] Hu Q, Zhang XJ, Liu CX, et al. PPAR γ 1-induced caveolin-1 enhances cholesterol efflux and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Vasc Res*, 2010, (1): 69-79.
- [52] Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, et al. From the cover: PPAR γ and PPAR δ negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN- γ target genes in macrophages[J]. *PNAS*, 2003, 100(11): 6 712-717.
- [53] Layne J, Majkova Z, Smart EJ, et al. Caveolae: a regulatory platform for nutritional modulation of inflammatory diseases[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(9): 807-811.
- [54] Engel D, Beckers L, Wijnands E, et al. Caveolin-1 deficiency decreases atherosclerosis by hampering leukocyte influx into the arterial wall and generating a regulatory T-cell response [J]. *FASEB J*, 2011, 25(11): 3 838-848.
- [55] Luo DX, Cao DL, Xiong Y, et al. A novel model of cholesterol efflux from lipid-loaded cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(10): 1 243-257.
- [56] Luo DX, Cheng J, Xiong Y, et al. Static pressure drives proliferation of vascular smooth muscle cells via caveolin-1/ERK1/2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(4): 1 693-697.
- [57] Sun SW, Zu XY, Tuo QH, et al. Caveolae and caveolin-1 mediate endocytosis and transcytosis of oxidized low density lipoprotein in endothelial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(10): 1 336-342.
- [58] Chidlow JH Jr, Sessa WC. Caveolae, caveolins, and cavin: complex control of cellular signalling and inflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2): 219-225.
- [59] Yuan K, Huang C, Fox J, et al. Elevated inflammatory response in caveolin-1-deficient mice with *Pseudomonas aeruginosa* infection is mediated by STAT3 protein and nuclear factor κ B (NF- κ B) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(24): 21 814-825.
- [60] Wang XM, Kim HP, Nakahira K, et al. The heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway suppresses TLR4 signaling by regulating the interaction of TLR4 with caveolin-1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6): 3 809-818.
- [61] Mirza MK, Yuan J, Gao XP, et al. Caveolin-1 deficiency dampens Toll-like receptor 4 signaling through eNOS activation[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5): 2 344-351.
- [62] Rangel-Salazar R, Wickström-Lindholm M, Aguilar-Salinas CA, et al. Human native lipoprotein-induced de novo DNA methylation is associated with repression of inflammatory genes in THP-1 macrophages[J]. *BMC Genomics*, 2011, 12(1): 582.
- [63] Miranda MX, van Tits LJ, Lohmann C, et al. The Sirt1 activator SRT3025 provides atheroprotection in ApoE^{-/-} mice by reducing hepatic PCSK9 secretion and enhancing Ldlr expression [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(1): 51-59.

(此文编辑 朱雯霞)