维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2001)03－0347－03

氧化修饰对 HDL 理化及生物学特性的影响

胡厚源 综述,陈运贞 审校

(重庆医科大学临床学院心内科 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】Q513.5 【文献标识码】B 【收稿日期】2000－04－06

1 高密度脂蛋白的结构和生理功能

高密度脂蛋白(HDL)颗粒直径在 7.5～10nm 之间,由于脂质含量相对较低,其水合密度比其它脂蛋白高。HDL 中的载脂蛋白主要是 apoAⅠ和 apoAⅡ,但也有少量除了 apoB 外的其它所有载脂蛋白。apoAⅠ约占 HDL 总蛋白的 70%左右,它既是 HDL 的结构蛋白,又是卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的激活物,有研究表明 apoAⅠ的高表达可防止动脉粥样硬化的发生。HDL 在体内执行胆固醇逆转运的功能,具有抗动脉粥样硬化作用[1]。

HDL 和 apoA 可保护内皮细胞免受氧化低密度脂蛋白(oxLDL)的损伤,这一作用为 HDL 对细胞的直接作用,纯化的 apoAⅠ具有 HDL 的大部分作用,而 apoAⅡ仅有极弱的保护作用[2]。研究发现,血清中芳香基二烃基磷酸酯酶(PON)与 HDL 相关联,PON 活性越高,HDL 越不易被氧化;并可抑制 LDL 的氧化[3,4]。另外,HDL 可明显诱导内皮细胞产生前列环素(PGI_2)[5];它还可增加血小板一氧化氮合酶(NOS)的活性,并减轻 oxLDL 对血小板 NOS 表达的抑制作用,从而抑制血小板聚集[6]。

2 HDL 的氧化修饰

2.1 HDL 氧化修饰的方式

HDL 可被氧化修饰而形成氧化高密度脂蛋白(oxHDL),其氧化修饰的方式主要有以下几种:①Cu^{2+}介导的 HDL 体外氧化:Nagano 等的研究显示 HDL_2 或 HDL_3 与 5μmol/L 的 $CuSO_4$/PBS 于 37℃孵育 24h 后,过氧化脂质的量明显增加,说明两种 HDL 成分均已被氧化修饰[7];②丙二醛(MDA)介导的 HDL 体外氧化:从电泳迁移率、脂质过氧化产物的含量、赖氨酸和色氨酸残基的量以及多聚 apoAⅠ的形成等方面看,MDA 修饰的 HDL(MDA－HDL)的修饰程度明显高于 Cu^{2+}介导氧化产生的 oxHDL[8];③γ－射线照射产生的氧自由基对 HDL 的氧化作用:Bonnefont 等的研究显示 γ－射线照射所产生的氧自由基对 HDL 具有氧化作用,但 MDA 的生成量较 Cu^{2+}介导的氧化要少得多[9];④酪氨酸残基对 HDL 的氧化作用:HDL 可被由过氧化物酶产生的酪氨酸残基所氧化,而经氧化酪氨酸化的 HDL 其外运胆固醇的能力却明显增强,这可能与它含有 apoAⅠ－apoAⅡ和 apoAⅠ－$(apoAⅡ)_2$ 形式的异构多聚体有关[10];⑤细胞对 HDL 的氧化作用:HDL 与多形核白细胞(PMN)孵育时,HDL 中维生素 E 的含量减少了 80%,说明有 HDL 的氧化发生;PMN 释放的弹力蛋白酶可导致 apoE、apoAⅡ和 apoACs 的水解,而 apoAⅠ的修饰可能与氧化和蛋白水解均有关[11]。

2.2 氧化修饰对 HDL 结构的影响

Cu^{2+}介导形成的 oxHDL 中部分蛋白质有变性,还可有 apoAⅠ多聚体形成,磷脂及不饱和脂肪酸含量下降[12～14]。研究显示高胆固醇血症鸡的 HDL 中过氧化产物、apoAⅠ多聚体的量更多,且更易被紫外线照射所氧化,因此,推测 apoAⅠ的多聚体化可能是动脉粥样硬化形成的一个关键步骤[13]。氧化修饰对 HDL 结构的影响主要有以下几方面:①脂质过氧化对 HDL 和 LDL 上的色氨酸残基有直接作用;②HDL 的氧化与其载脂蛋白构型的改变、交联以及大颗粒的形成有关;LDL 的氧化与 apoB 的改变有关,apoB 可片段化,但没有蛋白的解离或颗粒大小改变;③oxHDL 比 HDL 有更稳定的载脂蛋白－脂质关系,而 oxLDL 与 nLDL 中载脂蛋白－脂质关系的稳定性无明显差别[14]。

2.3 氧化修饰对 HDL 理化特性的影响

2.3.1 氧化修饰对 HDL 物理特性的影响

作者介绍:胡厚源(1966－),男,副教授,博士,湖北荆州人,现在第三军医大学西南医院心内科,主要研究方向:冠心病基础及临床。

维普资讯 http://www.cqvip.com

HDL 的氧化修饰可导致 apoA Ⅰ的变性和负电荷增多,因此 oxHDL 的电泳迁移率增加[7]。Bonnefont 等采用 DPH(1,6 二苯基－1,3,5－己三烯)检测荧光偏振,发现氧化还会导致 HDL 刚性化,即流动性下降,这将抑制 HDL 对胆固醇的转运[9]。

2.3.2 氧化修饰对 HDL 生化特性的影响

oxHDL 中脂质过氧化产物的含量增加,赖氨酸和色氨酸残基的量以及共轭烯键的形成均显著增加[8,9]。Tanaka 等采用毛细管气相色谱－质谱法分析了 oxLDL 中胆固醇的氧化修饰情况,显示因胆固醇转化为 7－羟和 7－酮胆固醇等氧化固醇,非酯化或酯化胆固醇的含量明显下降,当 oxLDL 与巨噬细胞一起孵育时将导致胆固醇及其 7－羟、7－酮衍生物在细胞中积聚,提示:氧化固醇可能是 oxLDL 和 oxHDL 的又一检测指标,泡沫细胞形成可能与氧化固醇在巨噬细胞中积聚有关[15]。HDL 的氧化还可抑制 LCAT 的活性,从而影响 LCAT 催化的胆固醇酯化过程[16]。

3 oxHDL 与动脉粥样硬化

3.1 oxHDL 对巨噬细胞内胆固醇积聚的影响

3.1.1 氧化修饰对 HDL 转运胆固醇能力的影响

La Ville 等采用 Cu^{2+} 介导的 oxHDL 与人巨噬细胞共同孵育,发现 oxHDL 外运胞内游离胆固醇的能力较 HDL 明显下降[12]。MDA－HDL 外运胆固醇的能力亦明显降低,这可能与 HDL 氧化修饰后载脂蛋白发生交联有关,使其不能与 HDL 受体有效地结合[7-9]。

3.1.2 oxHDL 与巨噬细胞的结合特性

Liu 等对 oxHDL 的体内代谢动力学进行了研究,发现无论是正常兔还是高脂血症兔,其降解 ^{125}I－oxHDL 的速度均显著高于 ^{131}I－HDL,且 oxHDL 主要被肝、脾和肾摄取,说明 oxHDL 的受体结合特性发生了改变[17]。oxHDL 能导致非酯化胆固醇在巨噬细胞内的积聚,巨噬细胞表面对 oxHDL 的结合具有饱和性,其解离常数为 0.96μmol/L,oxLDL 和 acLDL(乙酰化 LDL)可与 ^{125}I－oxHDL 的结合发生竞争,说明它们的结合位点可能一样,均为清道夫受体[18]。

3.1.3 oxHDL 对巨噬细胞 TNF－α 表达的影响

oxHDL 及它的一些过氧化产物可抑制巨噬细胞 TNF－α 的产生,说明它在巨噬细胞的炎症反应中具有一定的调节作用,并与 oxLDL 的作用类似[19]。

3.2 oxHDL 对血管内皮细胞和血小板功能的影响

3.2.1 oxHDL 对一氧化氮(NO)合成的影响

NO 作为内皮衍生舒张因子具有重要的生物学作用,是维持正常血管张力的关键因子之一。NO 还可抑制脂蛋白的氧化,从而可能具有抗动脉粥样硬化特性[20]。在高脂血症或动脉粥样硬化的动脉局部,NO 的活性下降,这可能是由于氧化脂蛋白通过直接和间接两条途径导致 NO 在内膜中失活所致,即氧化脂蛋白可直接与 NO 反应或刺激 NO 清除剂的释放[21]。

Fogliatto 等的研究表明,oxHDL 和 oxLDL 对鼠内皮瘤细胞株(bEnd.4)NO 的合成有明显的抑制作用,并呈时间和剂量依赖性;提取的脂质部分的作用与完整脂蛋白的作用类似,说明 NO 合成减少由氧化脂质所引起[22]。oxLDL 还可通过抑制转录和降低转录后 mRNA 的稳定性减少内皮细胞一氧化氮合酶(NOS)的表达[23]。

3.2.2 oxHDL 对内皮素－1(ET－1)合成的影响

oxHDL 可促进牛主动脉内皮细胞释放 ET－1,最高达对照组的 3 倍,并认为 oxHDL 的这一作用可能是通过内皮细胞表面的清道夫受体介导的[24]。

3.2.3 oxHDL 对血小板功能的影响

oxHDL 与 oxLDL 一样具有激活血小板的能力,可增加血小板胞浆内游离钙和诱导血小板的聚集[25]。

3.3 oxHDL 的细胞毒性作用

oxHDL 对巨噬细胞和淋巴细胞有细胞毒性作用,使培养液中乳酸脱氢酶(LDH)明显增加,但其细胞毒性作用明显小于 oxLDL。当 oxHDL 的蛋白浓度超过 300mg/L 时才显示出明显的细胞毒性作用[26]。

综上所述,oxHDL 除了可被单核巨噬细胞表面的清道夫受体识别和摄取外,还可通过对内皮细胞、单核细胞和血小板的影响而发挥致动脉粥样硬化作用,并在很大程度上与氧化低密度脂蛋白的作用相似,这可能与它们都含有氧化脂质有关。从而进一步提示,通过防止各种因素对脂蛋白的氧化作用将会在一定程度上预防动脉粥样硬化的发生。关于 oxHDL 在体内的存在形式以及是否具有更广泛的致动脉粥样硬化作用尚有待进一步研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

[1]Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport [J]. Eur Heart j, 1998; 19 (S):31 - 35.

[2]Suc I, Escargueil - Blanc I, Troly M, et al. HDL and apoA prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997; 17 (11): 2158 - 2166.

[3]Mackness MI, Durring PN. HDL its enzymes and its potential to influense lipid peroxidation [J]. Atherosclerosis, 1995;115(1):243 - 253.

[4]Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high - density - lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase [J]. J Clin Invest, 1998;101(8):1581 - 1590.

[5]Myers DE, Huang WN, Larkins RG. Lipoprotein - induced prostacyclin production in endothelial cells and effects of lipoprotein modification [J]. Am J Physiol, 1996;271(5 Pt 1):C1504 - 1511.

[6]Chen LY, Mehta JL. Inhibitory effect of high - density lipoprotein on platelet function is mediated by increase in nitric oxide synthase activity in platelets [J]. Life Sci, 1994;55(23): 1815 - 1821.

[7]Nagano Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991; 88 (15):6457 - 6461.

[8]Salmon S, Maziere C, Auclair M, et al. Malondialdehyde modification and copper - induced autooxidation of high - density lipoprotein decrease cholesterol efflux from human cultured fibroblasts [J]. Biochem Biophys Acta, 1992; 1125(2): 230 - 235.

[9]Bonnefont Rousselot D, Motta C, Khalil AO, et al. Physicochemical changes in human high - density lipoproteins (HDL) oxidized by γ - radiolysis - generated oxyradicals. Effect on their cholesterol effluxing capacity [J]. Biochem Biophys Acta, 1995;1255(1):23 - 30.

[10]Francis GA, Oram JF, Heinecke JW, et al. Oxidative tyrosylation of HDL enhances the depletion of cellular cholesteryl esters by a mechanism independent of passive sterol desorption [J]. Biochemistry, 1996;35(48):15188 - 15197.

[11]Cogny A, Paul L, Atger V, et al. Structural changes of high - density - lipoprotein apolipoproteins following incubation with human polymorphonuclear cells [J]. Eur J Biochem, 1994; 222(3):965 - 973.

[12]La Ville AE, Sola r, Balanya J, et al. In vitro oxidised HDL is recognised by the scavenger receptor of macrophages: implications for its protective role in vivo [J]. Atherosclerosis, 1994;105(1):179 - 189.

[13]Artola RL, Conde CB, Bagatolli L, et al. High - density lipoprotein from hypercholesterolemic animals has peroxidized lipids and oligomeric apolipoprotein A - I: its putative role in atherogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997; 239 (2):570 - 574.

[14]Shoukry MI, Gong EL, Nichols AV. Apolipoprotein - lipid association in oxidatively modified HDL and LDL [J]. Biochem Biophys Acta, 1994;1210(3):355 - 360.

[15]Tanaka M, Kanamaru S. Capillary gas chromatography quantification of cholesterol in copper - oxidized low - density lipoprotein [J]. Biol Pharm Bull, 1993;16(6):538 - 543.

[16]Kamiyama S, Yamato T, Furukawa Y. Inhibitory effects of lipid oxidation on the activity of plasma lecithin - cholesterol acyltransferase [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1998;62(5):941 - 946.

[17]Liu R, Saku K, Zhang B, et al. In vivo kinetics of oxidatively modified HDL [J]. Biochem Med Metab Biol, 1993;49(3): 392 - 397.

[18]Musanti R, Ghiselli G. Interaction of oxidized HDLs with J774 - A1 macrophages causes intracellular accumulation of unesterified cholesterol [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1993; 13(9):1334 - 1345.

[19]Ferretti G, Taus M, Dousset N, et al. Physico - chemical properties of copper - oxidized high density lipoprotein: a fluorescence study [J]. Biochem Mol Biol Int, 1993; 30(4): 713 - 719.

[20]Lloyd - Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherosclerosis [J]. Annu Rev Med, 1996; 47:365 - 375.

[21]Jessup W. Oxdized lipoproteins and nitric oxide [J]. Curr Opin Lipidol, 1996;7(5):274 - 280.

[22]Fogliatto G, Musanti R, Pirillo A, et al. Oxidized lipoproteins induce long - lasting inhibition of nitric oxide synthase from a murine endothelioma cell line (bEnd. 4) [J]. J Cardiovasc Risk, 1995;2(2):123 - 130.

[23]Liao JK, Shin WS, Lee WY, et al. Oxidized low - density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase [J]. J Biol Chem, 1995;270(1):319 - 324.

[24]Martin - Nizard F, Sqalli - Houssaini H, Walters - Laporte E, et al. Oxidized high - density lipoproteins modulate endothelin secretion by adult bovine aortic endothelial cells [J]. J Cardiovasc Risk, 1995;2(3):263 - 267.

[25]Takahashi Y, Chiba H, Matsuno K, et al. Native lipoproteins inhibit platelet activation induced by oxidized lipoproteins [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996;222(2):453 - 459.

[26]Hurtado I, Fiol C, Gracia V, et al. In vitro oxidised HDL exerts a cytotoxic effect on macrophages [J]. Atherosclerosis, 1996;125(1):39 - 45.