

综述

高密度脂蛋白功能研究进展

福利、林泽邦、欧志君综述, 区景松审校

摘要 高密度脂蛋白(HDL)是由脂质和脂蛋白组成的复合体,功能复杂、容易变异。正常的 HDL 具有保护心血管的作用,但应用胆固醇酯转移蛋白抑制剂和烟酸升高血浆 HDL 胆固醇(HDL-C)水平并不能降低心血管事件发生率。提示可能是 HDL 功能而不是 HDL-C 水平起关键作用。研究发现冠心病、糖尿病、慢性肾病、风湿性关节炎和心脏外科手术等疾病状态会使 HDL 功能发生改变,不但不具有保护心血管的作用,而且对心血管有损害,称为趋炎 HDL 或功能异常 HDL。趋炎 HDL 与正常 HDL 成分不同,它逆向转运胆固醇的能力下降,抗炎抗氧化能力受损,可损伤血管内皮功能。运动、载脂蛋白 A-I 模拟肽、辛伐他汀等可部分改善 HDL 功能。因此,有关 HDL 的研究更应关注 HDL 功能和其成份在疾病中的改变、如何改变机体内环境,防止新生 HDL 转变为趋炎 HDL,以及如何改善这些 HDL 的功能,使其恢复保护心血管的特性。

关键词 高密度脂蛋白;高密度脂蛋白胆固醇

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。随着研究的深入,目前对 HDL 的功能变化有新的认识。本文就 HDL 功能的一些新近进展进行综述。

1 正常的 HDL 具有保护心血管的作用

正常的 HDL 具有保护心血管的作用,血浆 HDL 胆固醇(HDL-C)水平降低与心血管事件的发生率显著相关。正常 HDL 保护心血管的作用与其促进胆固醇逆向转运、抗氧化、抗炎功能有关,早期研究发现一些能够非特异性升高 HDL-C 水平的药物能够显著降低总体的心血管事件,如他汀类药物^[1]。此外,近年研究发现正常 HDL 还具有促进血管新生的作用和携带微小 RNA 的功能^[2,3]。然而,也有研究显示 HDL-C 水平正常的人同样会患冠心病。

2 HDL-C 水平升高不能降低心血管事件的发生率

由于正常 HDL 具有保护心血管的作用,因此,大量研究致力于提高血浆 HDL-C 的水平,希望能够抑制动脉粥样硬化发展和降低心血管事件的发生率。然而 HDL-C 水平升高并不能降低心血管事件发生率。临床研究发现应用胆固醇酯转移蛋白抑制剂特异性升高血浆 HDL-C 水平并不能改善家族性高胆固醇血症患者的动脉粥样硬化发展^[4]。在冠状动脉粥样硬化及颈动脉内膜厚度方面的研究也得到了类似结果^[5-9]。同样,应用烟酸升高血浆 HDL-C 水平或通过上调载脂蛋白(Apo)A-I 转录水平也不能降低心血管事件的发生率^[10-12]。Briel 等^[13]对 108 项随机研究进行了 Meta 分析,结果认为单纯提高血浆 HDL-C 水平并不能降低冠心病的发生率、病死率及总死亡率。Paneni 等^[14]进行了一项针对冠心病患者的为期 3 年的随访,发现血浆 HDL-C 水平较高的患者并没有更好的预后,提示可能是 HDL 功能而不是 HDL-C

水平起关键作用^[15-17]。因此,提出了关于 HDL 功能的学说。

3 疾病状态下 HDL 成分和功能发生改变

早在 1995 年, Van Lenten 等就发现在急性期反应中,具有抗炎功能的 HDL 变为趋炎 HDL,失去抗低密度脂蛋白(LDL)氧化的功能。最近研究发现冠心病、糖尿病、慢性肾病、风湿性关节炎和心脏外科手术等疾病状态会使 HDL 功能发生改变^[17-21],这些 HDL 不但不具有保护心血管的作用,反而对心血管有损害,这些 HDL 称为趋炎 HDL 或功能异常的 HDL。

3.1 正常 HDL 与趋炎 HDL 成分不同

研究发现冠心病患者 HDL 组成成分与正常 HDL 不同。冠心病患者血浆中 HDL3 所含 Apo E 和补体 3 水平明显上升, Apo A-IV 较对照组明显降低,而血浆淀粉蛋白 A 和 Apo C-III 明显升高,提示 HDL 已经发生趋炎性改变^[22,23]。HDL 中髓过氧化物酶(MPO)的含量可能与 HDL 的趋炎水平有关,趋炎 HDL 的 MPO 水平明显升高, MPO 可以使 HDL 氧化并损伤 HDL 的胆固醇受体功能^[24-26]。动脉粥样硬化患者 HDL 的 Apo A-I 被修饰,含有 2-羟基-1-色氨酸(2-hydroxy-1-tryptophan, 2-OH-Trp)的 Apo A-I 明显增多,提示血循环中氧化的 Trp72-Apo A-I (ox-Trp72-Apo A-I)水平可以作为预测动脉粥样硬化的进程^[27]。HDL 趋炎水平上升可以导致 HDL 表型的改变,从而导致 LDL 氧化上升,血管炎性反应增加及胆固醇逆向转运受损等。

3.2 趋炎 HDL 逆向转运胆固醇的能力下降

趋炎 HDL 的 MPO 水平明显升高可能导致人血管壁 HDL 的氧化,从而损害其依赖于三磷酸腺苷(ATP)结合转运盒 1(ATP-binding cassette transporter 1, ABCA1)的胆固醇逆向转运^[25]。在接受心脏移植手术的患者中,尽管其体内 HDL-C

基金项目: 国家杰出青年科学基金(81325001); 国家自然科学基金项目(81170271, 81370370); 教育部长江学者资助计划; 广东省高等学校高层次人才项目
作者单位: 510080 广东省广州市, 中山大学附属第一医院 心脏外科, 广东省血管疾病诊治工程实验室(福利、林泽邦、区景松), 高血压血管病科
(欧志君); 卫生部辅助循环重点实验室(福利、林泽邦、欧志君、区景松)

作者简介: 福利 博士研究生 硕士 主要从事围手术期心血管保护的研究 Email: shafu-0@163.com 通讯作者: 区景松 Email: ouj@mail.sysu.edu.cn
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2015) 09-0919-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.09.023

水平升高,但仍会患有冠心病。其后他们在体外实验中发现,患者体内的 HDL 在提高非 ABCA1 依赖的巨噬细胞胆固醇外排方面的能力较正常降低了三分之一^[28]。Schwartz^[29]综合了之前的研究,指出趋炎 HDL 可以导致胆固醇逆向转运受损。一项涉及将近 1000 例的大型研究显示 HDL 和 Apo A-I 是影响胆固醇逆向转运的决定性因素, HDL 逆向转运胆固醇的能力与颈动脉内膜中层厚度呈负相关,并进一步分析发现 HDL 逆向转运胆固醇的能力降低可以作为预示冠心病发生的指标^[30]。

3.3 趋炎 HDL 抗炎抗氧化能力受损

趋炎 HDL 不但对胆固醇逆向转运能力下降,而且其对抗炎抗氧化应激的能力也受影响。Patel 等^[31]证实急性冠脉综合征患者血浆 HDL 的抗炎能力低于正常对照组及慢性冠心病患者。也有研究显示急性冠脉综合征患者 HDL 亚组促胆固醇逆向转运及抗氧化功能明显受到损害^[32]。风湿性关节炎等患者血浆 HDL 的抗炎能力低于正常对照组^[21]。LDL 等脂质的过氧化可以加速动脉粥样硬化形成,而正常 HDL 可以抑制 LDL 脂质过氧化,但趋炎 HDL 却不能抑制 LDL 脂质过氧化,因此,趋炎 HDL 抗氧化能力受损^[33]。

3.4 趋炎 HDL 损伤内皮功能

Sorrentino 等^[19]发现正常 HDL 可以增加内皮细胞一氧化氮(NO)产生,降低氧化应激,并能增强内皮细胞依赖的血管舒张,而 II 型糖尿病患者的 HDL 无此功能,并发现此类患者体内 HDL 氧化水平明显升高。Besler 等^[18]发现冠心病患者 HDL 不但丧失正常功能,而且抑制内皮一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化使其产生 NO 减少。慢性心功能不全患者的 HDL 刺激 NO 产生的能力也明显下降^[34]。Speer 等^[20]发现趋炎 HDL 可以破坏血管内皮细胞 NO 与氧自由基(O₂⁻)平衡,使动脉血压升高,慢性肾功能不全患者的 HDL 不但没有保护血管内皮的作用,而且可以通过激活 Toll 样受体 2 损伤内皮功能。我们最近研究发现心脏瓣膜疾病的患者无论是风湿性还是退行性, HDL 的趋炎水平明显升高。这些患者在心脏体外循环手术后 HDL 的趋炎水平升高更明显,而 HDL 刺激 NO 产生的能力明显下降,但明显刺激 O₂⁻产生并损伤内皮依赖的血管舒张功能, HDL 的趋炎水平与肺动脉的压力和患者的住院时间呈正相关^[17]。提示 HDL 不但在慢性疾病被修饰,而且在心脏体外循环手术时急性炎症状态下也会被修饰。

4 改善 HDL 功能的方法

目前,针对改善 HDL 功能的研究主要集中在以下几个方面:运动、Apo A-I 模拟肽、药物治疗改善氧化炎症状态、提高对氧磷酶 1 活性、清除胆固醇、改变肝代谢和使用细胞基因治疗等。

4.1 锻炼可以改善 HDL 功能

运动可以影响血浆内的胆固醇转运蛋白并影响脂质分布,18 岁以上人群有氧运动可以显著提高血浆 HDL-C 水平。Adams 等^[34]发现运动可以改善慢性心衰患者 HDL 的功能。Blazek 等^[35]认为运动周期、持续时间、运动强度及有氧和无氧运动的结合对于 HDL 功能的改善均有一定影响。

4.2 Apo A-I 模拟肽可以改善 HDL 功能

研究证明, Apo A-I 模拟肽能够改善 HDL 功能,不但能抑制小鼠动脉粥样硬化的形成,而且能阻止肺动脉高压的发展^[36, 37]。有研究显示 Apo A-I 模拟肽可促进巨噬细胞胆固醇

流出,从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[38]。我们研究发现 Apo A-I 模拟肽抑制动脉粥样硬化机理可能与促进热休克蛋白 90 与 eNOS 结合,使 eNOS 耦联产生 NO,减少 O₂⁻产生,改善血管舒张功能有关^[39, 40]。而且 Apo A-I 模拟肽改善 HDL 功能需要 Apo A-I 存在下才能发挥最大功能,在 Apo A-I 缺乏的小鼠中, Apo A-I 模拟肽对 HDL 功能无改善作用,也不能抑制动脉粥样硬化的形成^[36]。

4.3 他汀类药物可以改善 HDL 功能

他汀类药物是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,研究证明他汀类药物,如阿托伐他汀等可以提高血浆中 HDL-C 水平。阿托伐他汀可以增加 IIa 型高脂血症患者血浆中的 HDL 相关酶类,如对氧磷酶 1 的水平。辛伐他汀可以显著提高患者血浆中 HDL 的抗炎成分,从而提高 HDL 功能。Aneta 等综合其它临床研究指出他汀类药物在心血管疾病患者中发挥作用可能与其改善 HDL 功能从而延缓患者动脉粥样硬化的进展有关^[41]。最近,我们对进行心脏手术的非冠心病患者进行围手术期辛伐他汀治疗,发现治疗组术后心功能显著提高,能够显著降低氧化应激及炎症反应^[42],而且辛伐他汀可以明显抑制这些患者中心脏瓣膜患者的 HDL 趋炎指数,经过辛伐他汀治疗的患者的 HDL,其功能明显改善,表明辛伐他汀改善心脏术后患者的心功能可能与通过改善 HDL 功能有关^[17]。

综上所述,正常 HDL 具有保护心血管功能,但在某些疾病状态下 HDL 可以变为趋炎 HDL,不但丧失其保护心血管功能,而且损伤心血管。如果单纯通过升高血浆 HDL-C 水平,这种被升高的 HDL 可能趋炎 HDL,不但不能降低心血管事件的发生率,而且有可能增加心血管事件的发生率^[17, 43]。因此,关注 HDL 功能和其成份在疾病中的改变、如何改变机体内环境,防止新生 HDL 转变为趋炎 HDL,以及如何改善这些 HDL 的功能,使其恢复保护心血管的特性更为重要。目前临床上虽然有几种可用于检测 HDL 功能的方法,但各有利弊,亟待发展一种可以用于临床准确检测 HDL 功能的简单可靠方法。此外, Apo A-I 模拟肽有明显改善 HDL 功能的作用,如能应用到临床将会开辟 HDL 治疗的新天地。

参考文献

- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of afcaps/textcaps. Air force/texas coronary atherosclerosis prevention study. JAMA, 1998, 279: 1615-1622.
- Norata GD, Callegari E, Marchesi M, et al. High-density lipoproteins induce transforming growth factor-beta2 expression in endothelial cells. Circulation, 2005, 111: 2805-2811.
- Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. Nat Cell Biol, 2011, 13: 423-433.
- Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med, 2007, 356: 1620-1630.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med, 2007, 356: 1304-1316.
- Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study):

- a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2007, 370: 153-160.
- [7] Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: a pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation*, 2008, 118: 2515-2522.
- [8] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2109-2122.
- [9] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2089-2099.
- [10] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2255-2267.
- [11] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014, 371: 203-212.
- [12] Nicholls SJ, Gordon A, Johannson J, et al. ApoA-I induction as a potential cardioprotective strategy: rationale for the SUSTAIN and ASSURE studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26: 181-187.
- [13] Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*, 2009, 338: b92.
- [14] Paneni F, Cosentino F, Marrara F, et al. The clinical relevance of dysfunctional HDL in patients with coronary artery disease: a 3-year follow-up study. *Int J Cardiol*, 2012, 158: 158-160.
- [15] Rader DJ, Tall AR. The not-so-simple HDL story: Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? *Nat Med*, 2012, 18: 1344-1346.
- [16] van Capelleveen JC, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Novel therapies focused on the high-density lipoprotein particle. *Circ Res*, 2014, 114: 193-204.
- [17] Chang FJ, Yuan HY, Hu XX, et al. High density lipoprotein from patients with valvular heart disease uncouples endothelial nitric oxide synthase. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 209-219.
- [18] 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 Clin Invest*, 2011, 121: 2693-2708.
- [19] 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. *Circulation*, 2010, 121: 110-122.
- [20] Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity*, 2013, 38: 754-768.
- [21] Saemann MD, Poglitsch M, Kopecky C, et al. The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40: 1131-1143.
- [22] Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation*, 2013, 127: 891-904.
- [23] Alwaili K, Bailey D, Awan Z, et al. The HDL proteome in acute coronary syndromes shifts to an inflammatory profile. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821: 405-415.
- [24] Huang Y, Wu Z, Riwanto M, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3815-3828.
- [25] Shao B, Tang C, Sinha A, et al. Humans with atherosclerosis have impaired ABCA1 cholesterol efflux and enhanced high-density lipoprotein oxidation by myeloperoxidase. *Circ Res*, 2014, 114: 1733-1742.
- [26] Hewing B, Parathath S, Barrett T, et al. Effects of native and myeloperoxidase-modified apolipoprotein A-I on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 779-789.
- [27] Huang Y, Didonato JA, Levison BS, et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. *Nat Med*, 2014, 20: 193-203.
- [28] Sviridov D, Chin-Dusting J, Nestel P, et al. Elevated HDL cholesterol is functionally ineffective in cardiac transplant recipients: evidence for impaired reverse cholesterol transport. *Transplantation*, 2006, 81: 361-366.
- [29] Schwartz GG. Lipid management after acute coronary syndrome. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18: 626-632.
- [30] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 127-135.
- [31] Patel PJ, Khera AV, Jafri K, et al. The anti-oxidative capacity of high-density lipoprotein is reduced in acute coronary syndrome but not in stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2068-2075.
- [32] 谭迎, 田迪, 刘挺榕, 等. 高密度脂蛋白亚组促胆固醇逆转运及抗氧化功能研究. *中国循环杂志*, 2013, 28: 25-28.
- [33] Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*, 2004, 45: 993-1007.
- [34] Adams V, Besler C, Fischer T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties. *Circ Res*, 2013, 113: 1345-1355.
- [35] Blazek A, Rutsky J, Osei K, et al. Exercise-mediated changes in high-density lipoprotein: impact on form and function. *Am Heart J*, 2013, 166: 392-400.
- [36] Ou J, Wang J, Xu H, et al. Effects of D-4F on vasodilation and vessel wall thickness in hypercholesterolemic LDL receptor-null and LDL receptor/apolipoprotein A-I double-knockout mice on Western diet. *Circ Res*, 2005, 97: 1190-1197.
- [37] Sharma S, Umar S, Potus F, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F rescues pulmonary hypertension by inducing microRNA-193-3p. *Circulation*, 2014, 130: 776-785.
- [38] 应如, 袁勇, 秦亚飞, 等. 模拟肽 L-4F 对动脉粥样硬化小鼠的保护作用及机制. *中国循环杂志*, 2013, 28: 379-383.
- [39] Ou J, Ou Z, Jones DW, et al. L-4F, an apolipoprotein A-1 mimetic, dramatically improves vasodilation in hypercholesterolemia and sickle cell disease. *Circulation*, 2003, 107: 2337-2341.
- [40] Ou Z, Ou J, Ackerman AW, et al. L-4F, an apolipoprotein A-1 mimetic, restores nitric oxide and superoxide anion balance in low-density lipoprotein-treated endothelial cells. *Circulation*, 2003, 107: 1520-1524.
- [41] Otook-Kmieciak A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res*, 2012, 51: 314-324.
- [42] Almansob MA, Xu B, Zhou L, et al. Simvastatin reduces myocardial injury undergoing noncoronary artery cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 2304-2313.
- [43] Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*, 2014, 384: 618-625.

(收稿日期:2015-01-07)

(编辑:梅平)