

脂代谢与心血管疾病

莫中成^{1, 2)} 唐朝克^{1)*}

*《脂代谢与心血管疾病研究专刊》特邀编辑

¹⁾ 南华大学心血管疾病研究所, 动脉粥样硬化化学湖南省重点实验室, 生命科学研究中心, 衡阳 421001;

²⁾ 南华大学医学院组织学与胚胎学教研室, 衡阳 421001)

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0264

近年来, 我国心血管病患病率显著上升, 全国每年约有 350 万人死于心血管病, 心血管病已成为是中国居民的首位死亡原因^[1]. 众所周知, 脂代谢异常是心血管疾病尤其是冠心病的独立危险因素, 脂质代谢与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[2-5]. 随着人们生活水平的提高、膳食习惯及生活方式的改变, 脂代谢异常的发生率亦呈逐渐增加趋势. 因此, 深入探讨脂质代谢异常在心血管疾病发生发展中的作用及其机制具有重要的理论意义和临床实用价值. 本刊对脂代谢与心血管疾病的相关研究领域一直十分关注, 为增加对该领域研究现状的了解, 特邀请国内 10 余名知名专家为本期专刊撰写了 11 篇论文, 包括综述 5 篇, 研究论文 6 篇, 集成“脂代谢与心血管疾病专题”发表. 专刊作者从不同的研究视野和工作阅历, 或深入讨论和阐释了脂代谢与心血管疾病相关研究新进展, 或介绍了自己最新的研究成果, 希望能为相关领域的科研工作者提供有用的参考资料、实验依据和新知识新思维.

本专题的综述与专论分别从脂蛋白组分、脂质代谢及调控等方面综述了相关领域的研究新进展. 众所周知, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与冠心病风险呈负相关, 低 HDL-C 水平可增加心血管疾病风险, 是心血管疾病的独立危险因素^[6], 本专题有 3 篇文章综述了 HDL 相关的研究进展. 易光辉教授^[7]等主要从高密度脂蛋白(HDL)生物合成的角度, 阐述了 HDL 中最主要的结构和功能蛋白, 即载脂蛋白 A- I (apoA- I)在 HDL 生物合成中的作

用, 介绍了 apoA- I 与卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶(LCAT)、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)等脂质代谢中的关键分子间的相互作用及调控机制, 以期阐释 HDL 的代谢机制提供新思路. 郭志刚教授等^[8]则系统地介绍了 HDL 蛋白组分临床研究新进展, 文中提到临床上升高 HDL-C 水平的药物治疗没有明显的临床获益, 并没有起到降低心血管疾病风险的预期效果, 因而认为 HDL 功能比 HDL-C 水平能更好地预测心血管事件的发生. 而随着目前对 HDL 研究的深入, 越来越多的 HDL 蛋白质成分被发现, HDL 的功能也从脂质转运扩展到感染免疫、急性期反应、补体激活、离子结合等, 不仅参与动脉粥样硬化性心血管疾病的发生发展, 在终末期肾病、糖尿病等高心血管风险疾病中也发挥重要作用. 秦树存教授等^[9]则从脂肪细胞能量代谢方面, 深入阐述了 HDL 通过其保护血管的主要活性成分(apoA- I 和磷酸鞘氨醇 1)的表面受体调节脂肪细胞能量代谢的相应机制, 其中主要介绍了细胞信号分子腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)在其中的作用, 阐明了 HDL 对脂肪细胞 AMPK 的调节作用研究, 可望为防治脂肪代谢异常相关疾患提供新的治疗靶点.

甘氨酸作为一种体内广泛存在而结构又最为简单的氨基酸, 它不仅是中枢神经系统的抑制性神经递质, 而且还广泛参与代谢调控、抗氧化、抗凋亡等病理生理学过程. 陈琪教授等^[10]在专题论文中综述了甘氨酸在心肌缺血、高血压和高血糖等引起的

心血管疾病中的作用, 揭示了甘氨酸的心血管疾病保护作用. 此外, 随着遗传学和生物信息学研究的发展, 非编码基因序列逐步受到研究者的关注. 郑磊教授等^[11]系统地介绍了长链非编码 RNA (lncRNA) 对动脉粥样硬化等疾病影响的研究新进展, 阐述了 lncRNA 参与血管内皮细胞的损伤与修复, 血管平滑肌细胞的增殖与迁移, 巨噬细胞胆固醇的流出与炎症反应, 脂质的沉积与斑块的形成等过程, 初步揭示了 lncRNA 影响动脉粥样硬化及其他心血管疾病的发生与发展的相应机制.

本专题还有 6 位专家报道了自己课题组有关脂代谢与心血管疾病领域的最新研究成果. 廖端芳教授等^[12]研究 PCSK9/LDLR 通路介导姜黄素烟酸酯通过降低血浆 LDL-C, 减少动脉内膜下脂质沉积的分子机制获得重要进展, 其结果表明姜黄素烟酸酯通过降低 PCSK9、减少 LDLR 降解、升高 LDLR 蛋白表达, 促进 HepG2 细胞胆摄取固醇. 初步说明 CurTn 可能通过抑制 PCSK9 介导 LDLR 溶酶体降解, 促进肝脏清除血浆 LDL-C 水平, 为阐明 PCSK9/LDLR 通路在脂代谢中的作用机制提供新的实验依据. apoE 亦是脂蛋白的重要组分, 也是参与脂代谢的关键分子. 喻红教授等^[13]通过慢病毒体系分泌性表达模拟人 apoE 结构域的小分子多肽 EpK, 研究其对 apoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块的影响, 结果显示, EpK 可减少小鼠的主动脉斑块面积, 并显著降低血中血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平, 抑制肝脏炎症因子 TNF α 和 IL-6 的表达, 提示 EpK 模拟肽可抑制 apoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的发展, 其机制可能与其抗炎作用有关.

多不饱和脂肪酸(PUFA)指含有两个或两个以上双键且碳链长度为 18~22 个碳原子的直链脂肪酸, 具有促进使胆固醇酯化, 降低血中胆固醇和甘油三酯, 降低血液黏稠度, 改善血液微循环等功能, 有助于降低心脑血管疾病的风险. 潘杰教授团队^[14]探讨了不同多不饱和脂肪酸饮食对载脂蛋白 E 缺失小鼠含 apoB100 脂蛋白代谢的影响, 结果显示, 在饮食中添加含有多元不饱和脂肪酸的紫苏籽油可有效降低含 apoB100 脂蛋白的代谢, 对动脉粥样硬化以及脂肪肝等疾病有更好的保护作用, 从而为正常人群以及家族性 III 型高脂蛋白血症患者的日常膳食提供了新的理论依据.

巨噬细胞源性泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化相关疾病发生的关键环节, 并与细胞内胆固醇代谢

密切相关^[15], 而三磷酸腺苷结合盒转运体家族是参与胆固醇转运的重要分子, 在脂质转运中起着十分重要的作用^[16-18]. 边云飞教授^[19]等研究了有广泛心血管保护作用的脂联素对 RAW 264.7 巨噬细胞 ATP 结合盒转运体 G1(ABCG1)表达及机制, 结果发现, 脂联素可经过肝 X 受体 α (LXR α)途径促进 RAW 264.7 巨噬细胞 ABCG1 表达和胆固醇流出, 从而防止泡沫细胞形成, 减轻动脉粥样硬化, 这为进一步阐明脂联素的心血管保护作用提供了新的实验依据. 赵国军博士团队^[20]则探讨了 LXR α -ABCA1 途径在肺炎衣原体促巨噬细胞脂质蓄积中的作用和机制, 结果表明, 肺炎衣原体可促进巨噬细胞脂质蓄积及胆固醇流出障碍, 其机制可能与 LXR α -ABCA1 途径有关.

普罗布考(丙丁酚)作为一种有效的降脂药物, 在临床应用较广, 它可降低 HDL-C 水平并抑制动脉粥样硬化, 但其机制尚未完全阐明. 唐朝克教授等^[21]以新西兰白兔复制高胆固醇血症动物模型, 探讨普罗布考抗动脉粥样硬化的可能机制, 结果表明, 普罗布考的抗动脉粥样硬化作用可能与其调控 ABCA1、清道夫受体 B I (SR-B I)、ABCG5 和 ABCG8 的表达及抑制促炎介质的分泌有关, 从而为普罗布考的临床应用提供了新的实验依据.

心血管疾病具有病种多、病因复杂、发病率高、与人类生存关系密切等特点, 其危害性日益增加, 专家呼吁要努力提高心血管病的防治水平, 这需要大量的科学工作者进行深入的研究和探讨, 为其防治不断提供新的理论依据. 本专题仅提供了部分脂代谢与心血管病相关领域的研究进展及成果, 以期让更多的人了解脂代谢, 了解心血管病发病的复杂机制. 由于刊物篇幅有限, 本专题如有对国内同行研究工作的展示不够周全之处, 在此谨表歉意. 希望本专题的出版能起到抛砖引玉的作用, 促进我国心血管疾病领域的学术交流和更多更好研究成果的产出, 推动我国脂代谢与心血管疾病领域研究水平的不断提高.

参 考 文 献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要. 中国循环杂志, 2014(07): 487-491
Chen W W, Gao R L, Liu L S, *et al.* Chinese Circulation Journal, 2014(07): 487-491
- [2] Getz G S, Reardon C A. The mutual interplay of lipid metabolism and the cells of the immune system in relation to atherosclerosis. Clin Lipidol, 2014, 9(6): 657-671

- [3] Rodrigues A C, Sobrino B, Genvigir F D, *et al.* Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response. *Clin Chim Acta*, 2013, **417**(2): 8-11
- [4] Yin K, Tang C. Inflammation, lipid metabolism dysfunction, and hypertension: active research fields in atherosclerosis-related cardiovascular disease in China. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(10): 976-979
- [5] Loscalzo J. Lipid metabolism by gut microbes and atherosclerosis. *Circ Res*, 2011, **109**(2): 127-129
- [6] Annema W, von Eckardstein A, Kovanen P T. HDL and atherothrombotic vascular disease. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, **224**(1): 369-403
- [7] 莫中成, 欧含笑, 易光辉. 载脂蛋白 A- I 在高密度脂蛋白生物合成中的作用研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 788-795
Mo Z C, OU H X, Yi G H. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 788-795
- [8] 赵金珍, 胡 晶, 习 丹, 刘季晨, 郭志刚. HDL 蛋白质组分临床研究新进展. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 796-803
Zhao J Z, Hu J, Xi D, Liu J C, Guo Z G. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 796-803
- [9] 李 振, 宋国华, 肖 强, 秦树存. 高密度脂蛋白对脂肪细胞腺苷酸激活蛋白激酶的调节作用. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 804-809
Li Z, Song G H, Xiao, Q, Qin S C. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 804-809
- [10] 李晓宇, 朱旭冬, 陈 琪. 甘氨酸在心血管疾病中的保护作用. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 810-816
Li X Y, Zhu X D, Chen Q. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 810-816
- [11] 赵晶晶, 胡炎伟, 王 前, 郑 磊. 长链非编码 RNA 对动脉粥样硬化等疾病影响的研究新进展. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 817-824
Zhao J J, Hu Y W, Wang Q, Zheng L. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 817-824
- [12] 张彩平, 孙少卫, 龚勇珍, 欧 露, 林丽美, 郑 兴, 庾勤慧, 雷小勇, 廖端芳. PCSK9/LDLR 通路介导姜黄素烟酸酯促进 HepG2 摄取脂质. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 825-832
Zhang C P, Sun S W, Gong Y Z, Ou L, Lin L M, Zheng X, Tuo Q H, Lei X Y, Liao D F. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 825-832
- [13] 曹 佳, 徐延勇, 商 亮, 刘红梅, 杜 芬, 喻 红. 载脂蛋白 E 拟肽 EpK 对 apoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 833-842
Cao J, Xu Y Y, Shang L, Liu H M, Du F, Yu H. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 833-842
- [14] 张 晾, 张燕燕, 叶玲敏, 潘 杰. 多不饱和脂肪酸饮食对载脂蛋白 E 缺失小鼠含载脂蛋白 B100 脂蛋白代谢的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 843-849
Zhang L, Zhang Y Y, Ye L M, Pan J. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 843-849
- [15] Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein Cell*, 2012, **3**(3): 173-181
- [16] Yin K, Liao D F, Tang C K. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. *Mol Med*, 2010, **16**(9-10): 438-449
- [17] Nagata K O, Nakada C, Kasai R S, *et al.* ABCA1 dimer-monomer interconversion during HDL generation revealed by single-molecule imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110** (13): 5034-5039
- [18] 唐朝克, 姜志胜. ATP 结合盒转运体基础与临床. 北京: 科学出版社, 2011: 159-168
Tang C K, Jiang Z S. *The Basic and Clinical of ATP-binding Cassette Transporter*. Beijing: Science Press, 2011: 159-168
- [19] 梁 斌, 白 瑞, 韩耀霞, 郭晓红, 肖传实, 边云飞. 脂联素经肝 X 受体 α 途径对 RAW 264.7 巨噬细胞 ABCG1 表达的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 850-857
Liang B, Bai R, Han Y X, Guo X H, Xiao C S, Bian Y F. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 850-857
- [20] 赵国军, 喻思扬, 刘 洋, 唐业华, 曾志英, 石小桥, 陈莹, 曾高峰, 王 燕. 肺炎衣原体抑制 LXR α -ABCA1 途径促进巨噬细胞脂质蓄积. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 858-865
Zhao G J, Yu S Y, Liu Y, Tang Y H, Zeng Z Y, Shi X Q, Cheng Y, Zeng G F, Wang Y. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 858-865
- [21] 崔立宝, 于小华, 蒋崇辉, 唐雅玲, 欧阳新平, 何平平, 吕运成, 姚 峰, 张 敏, 唐朝克. 普罗布考通过调控 ABCA1、SR-B I、ABCG5、ABCG8 表达及抗炎作用抑制高胆固醇血症兔动脉粥样硬化. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(9): 866-876
Cui L B, Yu X H, Jiang C H, Tang Y L, Ouyang X P, He P P, Lv Y C, Yao F, Zhang M, Tang C K. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(9): 866-876