

动脉粥样硬化的分子机制及相关治疗靶点的研究进展

邢雅玲, 周 喆, 王升启*

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要: 综合近年来有关动脉粥样硬化的认识及有治疗潜力的基因、受体、酶和活性分子的报道, 从血脂异常、炎症反应、管壁细胞学、氧化应激、免疫调节、血栓形成, 以及动脉粥样硬化同糖尿病和代谢综合征的关系等角度, 对动脉粥样硬化发生与发展的分子机制加以综述, 并且详细叙述了酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶、高密度脂蛋白、血凝素样氧化低密度脂蛋白受体、AMP 激活的蛋白激酶、组织因子、过氧化物酶体增殖物激活受体等多个潜在的治疗靶点, 为动脉粥样硬化的诊断、治疗及药物开发研究提供文献依据。

关键词: 动脉粥样硬化; 分子作用机制; 药物治疗

中图分类号: R972.6; R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2008)02-0116-04

Molecular mechanism and therapeutic targets of atherosclerosis: research progress

XING Ya-ling, ZHOU Zhe, WANG Sheng-qi

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medicine Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Recent reports about cholesterol, inflammation, oxidative stress, immunomodulation, thrombosis, diabetes and metabolism syndrome related to the mechanism of atherosclerosis were reviewed in this article. The potential therapeutic targets such as acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, high density lipoprotein, lectin like oxidized low density lipoprotein receptor, AMP-activated protein kinase, tissue factor, peroxisome proliferator-activated receptor of atherosclerosis were also discussed. The aim is to offer a literature support for diagnosis, therapy of atherosclerosis and pharmaprojects.

Key words: atherosclerosis; molecular mechanism of action; drug therapy

心血管疾病是当今引起人类死亡的头号疾病杀手。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是其中常见的一种血管病变,人类对它的研究由最初的血脂变化逐步发展到管壁细胞学、免疫反应、代谢综合征等多个方面。本文就近年来动脉粥样硬化发生发展的分子机制以及相关治疗靶点的研究进展作一简要综述。

1 血脂异常

血脂异常导致动脉粥样硬化的理论由来已久。

流行病学研究证明,高脂血症是动脉粥样硬化的主要危险因素,能引起血浆脂蛋白异常,继而引发动脉管壁病变^[1]。

脂蛋白是人体血浆中脂类的主要存在方式。低密度脂蛋白(LDL)在动脉粥样硬化的发病中起非常重要的作用,曾被视为 AS 的主要危险因素。药物干预实验证实,降低 LDL 的水平可以显著减少胆固醇血症患者心血管疾病的生命危险,甚至也能使 LDL 水平正常的患者获益^[1]。

HMG-CoA 还原酶是脂类合成的限速酶。目前临床上普遍使用的他汀类药物就是通过抑制 HMG-CoA 还原酶来降低胆固醇水平。与此相似,AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)可以通过磷酸化修饰来降低 HMG-CoA 还原酶的活性,减少脂蛋白生成,降低

收稿日期:2007-11-21

作者简介:邢雅玲,女,在读博士研究生,研究方向:分子药理学, Tel: 010-66931422-3, Email: jiangyunzhaizhu@sina.com

* 通讯作者:王升启,男,研究员,博士生导师,研究方向:分子药理学, Tel: 010-66932211, E-mail: sqwang@nic.bmi.an.cn

LDL水平,显示出较好的抗动脉硬化作用。AMPK还可以调节其他多种酶的活性、抑制细胞的异常增殖等,有望成为AS新的治疗靶点^[2]。

高密度脂蛋白(HDL)具有抗AS的作用。低HDL水平也是AS的风险因子之一。虽然循证研究认为HDL不能单独作为治疗靶点,但升高体内HDL的浓度确实能够减缓AS的病变进程。HDL水平每升高 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,冠脉疾病的危险就可能降低6%。低HDL水平与心血管疾病的相关性在老人和女性群体中表现更为显著^[3]。

近几年,关于酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶(ACAT)与AS的研究也逐渐增多。在ACAT中,ACAT₁功能复杂,它能将胞内过多的胆固醇转化为胆固醇酯,对细胞生存产生重要的意义,还可维持必要的游离胆固醇水平,以保证胞膜的正常功能。而ACAT₂只在肝细胞和肠上皮细胞中表达,作用相对单一,即酯化胆固醇。进入肝细胞和肠上皮细胞的胆固醇被ACAT₂酯化,装配入乳糜微粒,最终形成脂蛋白。由于体内胆固醇代谢有多种旁路,抑制ACAT₂则可以有效降低细胞内胆固醇酯的含量,而又不会影响动物的正常生理功能。因此,选择性抑制ACAT₂同时保留ACAT₁以维持胞膜功能不失为降脂治疗的良好选择^[4]。

2 炎症反应学说及管壁细胞学

AS是一种炎症反应的理论自1999年以来倍受重视。感染是AS的重要发病原因,有多种炎症介质参与其病变形成。在AS早期阶段,多种刺激因素诱发动脉壁脂质聚集部位的炎症反应,引起细胞粘附,生成脂质斑块,引起平滑肌增殖、迁移;炎症还影响脂质代谢,加速LDL的氧化修饰,并且降低脂质斑块的稳定性。新近研究发现,抑制炎症反应也可能是他汀类药物抗AS的作用途径之一,因为此类药物不但能降脂,还可以抑制粘附分子及纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)的表达^[5]。粘附分子(如ICAM-1, VCAM-1, 选择素)、炎症介质(如MCP-1, M-CSF, TNF- α , IL, IFN- γ)、酶(如MMP)和一些活性分子(如CRP, ET-1, PAI-1)成为AS疾病较为敏感的检测指标,对诊断、治疗和预后判断有很大价值;LOX-1受体、Rho激酶、AMPK等则因为其治疗潜力而倍受关注。

氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导内皮损伤是AS的重要始动因素。LOX-1受体是ox-LDL的天然

受体,依赖于 Ca^{2+} ,可被血管紧张素II、炎症因子、氧化应激等因素所诱导,介导炎症、细胞粘附、平滑肌细胞增殖和血小板活化,调节Bax/Bcl-2和c-IAP-1的表达,加速细胞凋亡,在AS的早期阶段起重要作用。研究发现,在高脂血症兔体内,LOX-1的高表达同动脉斑块的不稳定性呈正相关^[6]。应用抗AS药物治疗可以减少或抑制LOX-1在硬化斑块中的表达,并改善心血管损伤。齐艳红等^[7]发现卡托普利能通过抑制U937细胞表面LOX-1的表达起到治疗AS的作用。桑叶水提物也可抑制LOX-1的表达,并与NF- κ B通路相关^[8]。Novelli等^[9]经过多次实验研究也认为LOX-1受体可以作为AS诊断的标记分子和治疗的靶点。

Rho激酶是小GTP结合蛋白Rho效应器之一,能够上调促进炎症、氧化应激、血栓形成和纤维化的各种因子,下调eNOS,介导血管平滑肌细胞收缩,促进增殖和迁移,促进炎细胞移动。新近临床研究数据表明,Rho激酶抑制剂法舒地尔对治疗脑动脉和冠状动脉病变、高血压、心绞痛和心功能衰竭等许多心血管疾病有效,而且具有较高的安全性^[10]。

AMPK对正常和肿瘤细胞的增殖有着很强的抑制作用。Arad等^[11]的研究表明,AMPK通过调节p53-p21轴和TSC2-mTOR,对多种肿瘤抑制基因(如LKB1, p53, TSC1, TSC2等)和原癌基因(如PI3K, Akt)进行调节,抵制多种生长刺激信号,使平滑肌细胞处于类似于G₀期的静止状态。AMPK还可以抑制脂肪酸从头合成的关键酶——脂肪酸合成酶,抑制由能量和营养状态变化引起的细胞增殖。因此,AMPK可以作为血管增生相关疾病的治疗靶点。

3 血栓形成

AS与血栓形成之间存在复杂的相互关系。血流动力学异常、内皮损伤、高血脂、炎症等因素激活血小板和凝血系统,诱导血栓,而血栓形成过程中血小板的活化、介质释放、血小板与血液和血管壁的作用又会促进AS的发展。在临床领域,抗凝和溶栓疗法在AS的治疗方面有着广泛的使用。Yamashita等^[12]发现,在 $\text{apoE}^{-/-}$ 和 $\text{LDLR}^{-/-}$ 小鼠体内,由食物引起的血栓形成能促进AS的进展。Wickline等^[13]则报道了纳米技术的抗血栓疗效以及对AS病理进程的抑制作用。组织因子(TF)又称为促凝血酶原激酶,是凝血级联反应的关键起始因子,它与动脉硬化及多种心血管疾病的关系也倍受关注。目

前,以此为靶点的 TF 抑制剂——rTFPI 已经出现, TF 作为动脉硬化以及心血管系统疾病治疗的切入点也有相当诱人的前景^[14]。

4 一氧化氮与一氧化氮合酶

在 AS 的早期,炎症刺激因素导致内皮功能异常,使得内皮依赖性血管舒张功能受损。伴随炎症损伤学说和血管壁细胞学的进展,一氧化氮(NO)因其显著的血管舒张功能倍受关注。NO 由一氧化氮合酶(NOS)催化 L-精氨酸转化而来。精氨酸的同系物非对称二甲基精氨酸(ADMA)能够抑制 NOS,阻止 NO 合成。内源性 ADMA 是由甲基化蛋白转移酶(PRMT)催化而成,被二甲基精氨酸二甲胺水解酶(DDAH)代谢失活。心血管危险因子的多变量回归分析发现,血浆 ADMA 水平与动脉中膜-内膜厚度成正相关;ADMA 水平与急性心血管事件发生率明显相关。AS 患者血中 ADMA 显著升高。新近研究发现,在 AS 家兔、LDL 处理大鼠或 ox-LDL 处理的内皮细胞模型中,抗炎药阿司匹林、降脂药非诺贝特以及维生素 E 能降低 ADMA 水平和升高 DDAH 活性,提示 ADMA 可能是一种新的心血管疾病危险因素,而 ADMA/DDAH 系统可能成为 AS 防治的新靶点^[15]。

5 氧化应激

氧化-还原反应广泛存在于生物体内,对机体具有重要的意义。它能提供多种能量物质,但也带来了不良作用,产生大量的活性氧族(ROS),对机体形成氧化应激。ROS 会破坏生物物质的还原状态,形成氧化修饰,生成新的物质。多项研究表明,LDL 的氧化修饰生成 ox-LDL 是 AS 的主要前期事件,ox-LDL 是 AS 病变的直接参与者。并且,多种动脉硬化的风险因子如 TNF- α 、脂多糖、同型半胱氨酸等都通过氧化损伤途径启动病理过程。降低氧化应激的不良作用,抑制相关酶活性,减少 ROS 的生成不失为治疗 AS 的一种方法。张红胜等^[16]发现,抑制 NAD(P)H 氧化酶、清除 ROS 正是中药活血化瘀方剂-复方丹参方治疗 AS 的机制之一。

6 高同型半胱氨酸血症

高血脂引起的 AS 大约只占 50%,临床上还有半数的 AS 病人血脂并不高,这些病人的 AS 由高糖、高同型半胱氨酸血症等危险因素引起。高同型

半胱氨酸是甲硫氨酸代谢的中间产物,多项研究证实高同型半胱氨酸血症与 AS 和心血管疾病密切相关,其机制涉及促进血小板的激活、增强凝血功能、促进血管平滑肌增值、细胞毒作用、诱导内皮细胞功能障碍及刺激 LDL 氧化等。对高同型半胱氨酸血症的干预手段主要有预防性筛查,补充四氢叶酸、叶酸、维生素 B₁₂,改变遗传缺陷等。这些治疗方法对心血管疾病的直接效果还在深入研究中。

7 高血糖及代谢综合征

高血糖也是 AS 的风险因子之一。临床资料显示,糖尿病患者中 3/4 病例都有较高级别的 AS。高血糖、脂代谢障碍、氧化应激和血管功能障碍共同出现并相互推动,构成了代谢异常患者的重要病理特征。Saely 等^[17]提供的一份最新的影像学研究也显示,低葡萄糖耐受患者的 AS 发生率高于正常人,严重的糖尿病患者还会发生明显的管腔狭窄。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)因其与代谢异常及 AS 的密切关联而成为近年来研究的热点。PPAR β/δ 被认为是 AS 中调节泡沫细胞形成和巨噬细胞活化的潜在治疗靶点。PPAR γ 在脂肪分化和血压调节中有重要作用。PPAR 在与 AS 和代谢综合征密切相关的生物过程中发挥关键的调节作用,有可能成为代谢综合征和 AS 的潜在治疗靶点。近 2 年对 PPAR 的研究逐渐从基础拓展到应用领域。选择性激活 PPAR 可以抑制内皮细胞粘附分子的表达,降低 AS 和心血管病变的风险^[18, 19]。尽管 PPAR 激动剂应用不当可能带来一定的副作用^[20],但这类药物在糖尿病和 AS 治疗方面依然有着很好的潜力。

8 免疫调节

AS 是一种慢性的炎症反应过程。机体免疫系统的参与在 AS 形成中占有重要的成分,主要参与者有 T 淋巴细胞、单核细胞、树突状细胞等。

由于 AS 与免疫系统的特殊关联,从免疫调节的角度切入治疗有着重要的研究价值。T 淋巴细胞受体介导 T 淋巴细胞的浸润,有学者认为对其施行阻断能有效减缓 AS 的进程^[21]。免疫抑制剂吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)抑制 T 淋巴细胞增殖、细胞粘附分子表达及单核/巨噬细胞的活性,可以减少 AS 兔模型体内泡沫细胞生成量,降低巨噬细胞数量,缩小动脉斑块面积,同时降低斑块中胆固醇的浓度和血小板的聚集^[22]。Taleb 等^[23]发现在

小鼠体内敲除瘦素 (leptin) 受体能降低 T 细胞免疫反应,减少动脉斑块的进展。Caligiuri 等^[24]则观察到磷脂酰胆碱 (PC) 对 *apoE* 基因敲除小鼠的抗 AS 效果,这种作用与 PC 对体液免疫的抑制相关。免疫调节在 AS 治疗领域内有着很大的发展空间。

9 结语

AS 是一种病因复杂的疾病,受多种因素的影响,发病机制也涉及多个方面。随着医学的发展,学者们对 AS 治疗靶点的研究也从脂质代谢过程发展到血栓形成、炎症、免疫、代谢等多领域的受体、生物大分子及关键酶等,整体的医学观得到了极大的体现,相信 LOX-1、PPAR 及免疫系统诸多新靶标的发现将为 AS 提供更多、更有效的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] 张震, 惠汝太. 高密度脂蛋白(HDL)和甘油三酯作为治疗的靶点[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2003, 3(5):296-304.
- [2] Motoshima H, Gololstein BJ, Igata M, et al. AMPK and cell proliferation - AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer [J]. *J Physiol*, 2006, 574(Pt1):63-71.
- [3] Peter P. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(9 Suppl 1):50-58.
- [4] Rudel LL, Lee RG, Parini P. ACAT₂ is a target for treatment of coronary heart disease associated with hypercholesterolemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6):1112-1118.
- [5] Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2007, 9(1):33-41.
- [6] Ishino S, Mukai T, Kume N, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability-analysis in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1):48-56.
- [7] 齐艳红, 郑杨. 氧化型低密度脂蛋白诱导 U937 细胞 Lox-1 的表达及卡托普利的干预[J]. 心血管康复医学杂志, 2007, 7(3):21-24.
- [8] Shibata Y, Kume N, Arai H, et al. Mulberry leaf aqueous fractions inhibit TNF-alpha-induced nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation and lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 193(1):20-27.
- [9] Novelli G, Mango R, Vecchione L, et al. New insights in atherosclerosis research: LOX-1, leading actor of cardiovascular diseases[J]. *Clin Ter*, 2007, 158(3):239-248.
- [10] Rolfe BE, Worth MF, World CJ, et al. Rho and vascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 183(1):1-16.
- [11] Arad M, Seidman CE, Seidman JG. AMP-activated protein kinase in the heart: role during health and disease[J]. *Circ Res*, 2007, 100(4):474-488.
- [12] Yamashita T, Oda E, Sano T, et al. Varying the ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid alters the tendency to thrombosis and progress of atherosclerosis in apoE^{-/-} LDLR^{-/-} double knockout mouse[J]. *Thromb Res*, 2005, 116(5):393-401.
- [13] Wickline SA, Neubauer AM, Winter P, et al. Applications of nanotechnology to atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3):435-441.
- [14] Steffel J, Lüscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Circulation*, 2006, 113(5):722-731.
- [15] 姜德建, 李元建. 非对称二甲精氨酸-新的心血管疾病危险因素和药物防治靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(3):379-382.
- [16] Zhang HS, Wang SQ. Notoginsenoside R1 inhibits TNF-alpha-induced fibronectin production in smooth muscle cells via the ROS/ERK pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(9):1664-1674.
- [17] Saely CH, Drexel H, Sourij H, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: An angiographic study[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 8[Epub ahead of print].
- [18] Fan Y, Wang Y, Tang Z, et al. Suppression of proinflammatory adhesion molecules by PPAR- δ in human vascular endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12):315-321.
- [19] Kuusisto J, Andruionyte L, Laakso M. Atherosclerosis and cardiovascular risk reduction with PPAR agonists[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2007, 9(4):274-280.
- [20] Calkin AC, Allen TJ, Lassila M, et al. Increased atherosclerosis following treatment with a dual PPAR agonist in the ApoE knockout mouse[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1):17-22.
- [21] Liu Y, Yu H, Zhang Y, et al. TLRs are important inflammatory factors in atherosclerosis and may be a therapeutic target [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(2):314-316.
- [22] van Leuven SI, Kastelein JJ, Allison AC, et al. Mycophenolate mofetil (MMF): firing at the atherosclerotic plaque from different angles? [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(2):341-347.
- [23] Taleb S, Herbin O, Ait-Oufella H, et al. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12):2691-2698.
- [24] Caligiuri G, Khallou-Laschet J, Vandaele M, et al. Phosphorylcholine-targeting immunization reduces atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(6):540-546.