

凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 作为动脉硬化性 心血管疾病新干预靶点的研究进展

徐索文, 刘培庆

(中山大学药学院药理毒理学实验室, 广东 广州 510006)

摘要: 凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1) 是 1997 年被发现的氧化低密度脂蛋白(oxLDL)受体,属于 E 族清道夫受体家族,它可以结合、内化、降解 oxLDL。LOX-1 具有介导内皮细胞功能失调、平滑肌细胞凋亡、巨噬细胞泡沫化与炎症以及不稳定斑块的形成等功能。由此可见,LOX-1 参与了动脉硬化发生发展的各个环节,有望成为动脉硬化性心血管疾病治疗的新靶点。近年来,可溶性 LOX-1 的检测有助于动脉硬化相关疾病的预防。本文对 LOX-1 的表达调控及其在动脉粥样硬化发生发展中的作用进行综述。

关键词: 凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1; 氧化低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化

中图分类号: R963 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2011)03-0402-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2011.03.014

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以动脉壁脂质蓄积为特征的复杂病变过程,也是一种具有慢性炎症和免疫性特征的病理过程,是心血管病、中风以及外周血管病的主要病因,而泡沫细胞的形成是动脉硬化形成的核心环节^[1]。巨噬细胞或平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)可以通过其表面的清道夫受体(scavenger receptors, SR)摄取氧化低密度脂蛋白(oxLDL),而这一过程不依赖于细胞内胆固醇水平的负反馈调节^[2]。

凝集素样 oxLDL 受体 1(lectin-like oxLDL receptor-1, LOX-1)^[3]属于 E 类清道夫家族成员,是第一个被确定的参与内皮细胞(endothelial cells, EC)功能失调、SMC 凋亡以及巨噬细胞泡沫化的关键受体,在 AS 发生发展过程中起着重要的作用。LOX-1 属于多配体受体,受到体内(高血压、AS、缺血再灌注、心肌肥厚等)和体外多种因素(肿瘤坏死因子- α 、oxLDL、血管紧张素 II、剪切力等)的调节,本文就 LOX-1 的表达调控及其在 AS 中的作用进行综述。

1 LOX-1 的结构与功能

Sawamura 等^[3]于 1997 年首次在牛 EC 上发现了 LOX-1,它是一种在牛 EC 上丰富表达的 II 型单链跨膜蛋白,按结构分类,属于 C 型植物凝集素(lectin)家族分子。LOX-1 的序列和结构分析提示^[4],它与已知的 A 族 SR(SR-A)及 B 族 SR(SR-B1),不具结构上的同源性,而与自然杀伤细胞受体(如 CD94 和 NKR-P1)有高度的同源性,后者具有识别靶细

胞和激活自然杀伤细胞的作用。LOX-1 先是以一种 40 ku 前体蛋白的形式合成,随后其胞外 C 端区域的 4 个潜在的糖基化位点被糖基化生成 48 ku 的 LOX-1 成熟体。LOX-1 由 4 个蛋白结构域组成^[4],分别是一个短的 N 端胞质结构域、跨膜结构域、颈结构域以及 C 端的凝集素样结构域。凝集素样结构域是个高度保守的功能区域,特别是位于该区域的 6 个半胱氨酸残基具有与配体结合、内化和摄取功能。人 LOX-1 基因定位于第 12 号染色体 12p12.3-13.2 区,与家族性高血压相关基因有重叠,编码 273 个氨基酸。人 LOX-1 包含 6 个外显子和 5 个内含子,前 3 个外显子对应于 LOX-1 的 5'-非编码区和部分胞质域、剩余的胞质域和跨膜域、颈域,其余 3 个外显子编码凝集素样结构域和 3'-非编码区。LOX-1 cDNA 的 3'端非编码区含有 7 个 AUUUA 重复,因而它在体内的半衰期很短^[5]。

LOX-1 的生物学功能^[6-9]主要包括:①介导 oxLDL 结合、内吞与降解;②介导 EC 对衰老细胞和凋亡细胞的吞噬;③介导 EC 及 SMC 凋亡;④促进活性氧(reactive oxygen speices, ROS)的产生;⑤介导单核细胞-EC 黏附;⑥介导巨噬细胞泡沫化;⑦介导血小板-EC 的相互作用;⑧介导肝脏清除 oxLDL。

LOX-1 是一多配体受体^[4,10],其配体主要包括化学修饰的低密度脂蛋白、糖基化终产物、C-反应蛋白、衰老的红细胞和热激蛋白-70 等。LOX-1 具有配体选择性,如 LOX-1 只能与修饰的 LDL 结合(如 oxLDL,乙酰化的 LDL,及次氯酸盐修饰的 LDL),而不能与天然 LDL 结合。LOX-1 通过其 C 端凝集素样结构域与这些配体的结合提示 LOX-1 具有广泛的生理功能,但是 LOX-1 N 端胞浆域的功能尚不明确,该结构域是否在 oxLDL 及其他配体激活 LOX-1 信号通路中的作用有待进一步研究。

2 LOX-1 的表达与调控

LOX-1 在体内生理条件下表达于主动脉内膜及胎盘、肺、脑和肝等富含血管的器官,在胸及颈主动脉的 AS 斑块中表达较高。LOX-1 在体外最早发现于培养的主动脉内皮细胞,后

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30472022); 国家科技部新药创制重大专项资助项目(2009ZX09401-307); 国家科技部新药创制重大专项资助项目(2009ZX09303-007); 国家科技部新药创制重大专项资助项目(2009ZX09102-152); 2010 年教育部“博士研究生学术新人奖”资助项目

作者简介: 徐索文(1984-),男,博士研究生,主要从事动脉粥样硬化的发病机制与新药研发。刘培庆(1964-),男,教授,主要从事心肌肥厚和动脉粥样硬化的机制研究与新药研发。

通讯作者: 刘培庆, E-mail: liupq@mail.sysu.edu.cn, Tel: (020)39943026

来发现,在培养的巨噬细胞、激活的 SMC、血小板、成纤维细胞、心肌细胞和关节软骨细胞也可被诱导表达。LOX-1 分布的广泛性提示 LOX-1 与多种心血管疾病密切相关。LOX-1 在生理状态下活化状态较低,在体外,多种刺激因子可以上调 LOX-1 表达^[4,10-14],包括促动脉硬化因子(如 oxLDL、非对称二甲精氨酸和同型半胱氨酸),促炎因子(如肿瘤坏死因子- α 、脂多糖、C-反应蛋白、白细胞介素-1 和 γ 干扰素),促感染因素(如肺炎衣原体感染和人巨细胞病毒感染),促糖尿病因子(如高糖和糖基化终产物),促高血压因子(如血管紧张素 II、内皮素-1 和醛固酮)以及剪切力等。在体内多种疾病状态下^[4,10,13,15-18](如 AS、高血压、糖尿病、心肌肥厚、缺血再灌注、肥胖、移植反应和肥胖等),LOX-1 表达也明显上调。

Nagase 等^[5]报道大鼠 LOX-1 启动子区域有 TATA 盒, CAAT 盒以及多个顺式作用元件,如 NF- κ B、激活蛋白-1/2 (activator protein-1/2, AP-1/2) 及剪切应力效应元件 (shear stress response element, SSRE)。Mehta 等^[4]的研究结果提示这些氧化-还原敏感的转录因子(如 NF- κ B 和 AP-1)介导的 LOX-1 表达上调与多条信号通路有关,如 p38MAPK, ERK, PKB/Akt, PKC 和 PTK 等。研究还发现人 LOX-1 基因的 5' 启动子/增强子(约 2500 bp)区域存在 TATA 盒和 CAAT 盒(位于转录起始位点上游 -20 bp ~ -99 bp),且近端 180 bp (-150 bp ~ +30 bp)对 LOX-1 基础启动子活性至关重要。后续研究发现 -1499 bp ~ -1599 bp 区域是 oxLDL 诱导人 LOX-1 启动子激活的核心区域^[1]。凝胶迁移和突变实验证实在这个区域存在 Oct-1 的结合位点,对 LOX-1 的转录激活很关键,而 -2131 bp ~ -2247 bp 启动子区域对血管紧张素 II 诱导的人 LOX-1 转录激活是必须的,在这段序列里存在一个潜在的 NF- κ B 结合位点。这些研究提示, LOX-1 的表达受多种病理因素的综合调节。

Mehta 等^[19-20]发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统与 oxLDL-LOX-1 信号通路有交互对话:一方面,oxLDL 可通过 LOX-1 诱导血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II receptor 1, AT1-R) 和血管紧张素转换酶表达增加,另一方面,血管紧张素 II 可以通过激活 AT1-R,上调 LOX-1 的转录水平,从而促进 EC oxLDL 摄取,加剧内皮损伤。这些研究提示,血管紧张素 II 和 oxLDL 可能通过相似的细胞内信号传导通路促进 AS 的发生和发展,说明 AS 和高血压是密切相关的。

3 LOX-1 与 AS 发生发展的关系

LOX-1 高表达于人^[21]、大鼠^[22]、小鼠^[23] 和家兔^[24] 的 AS 斑块中,LOX-1 对 AS 的影响在 LOX-1/LDL-R 双敲除小鼠 (LOX-1^{-/-}/LDL-R^{-/-}) 和 LOX-1 转基因/ApoE 敲除小鼠 (LOX-1tg/ApoE^{-/-}) 模型中得到证实^[23,25], LOX-1^{-/-}/LDL-R^{-/-} 小鼠喂饲高胆固醇饲料(4% 胆固醇 + 10% 可可豆油) 18 周,动脉斑块面积与 LDL-R^{-/-} 小鼠相比明显减少,同时伴有内膜厚度减少和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 表达增加,提示 LOX-1 敲除可以通过改善内皮功能对抗 AS 发展;另外, LOX-1tg/ApoE^{-/-} 小鼠较 ApoE^{-/-} 小鼠,心脏血管 oxLDL 摄取、内皮黏附分子表达、巨噬细胞浸润以及 AS 斑块面积明显增加。White 等^[26]最近发现, LOX-1 过表达可以显著增加 ApoE^{-/-} 小鼠颈总动脉斑块面积,这些研究共同提示, LOX-1 是参与内皮细胞功能失调与泡沫细胞形成的重要因子。

3.1 LOX-1 对内皮功能失调的影响

oxLDL 与 EC 表面的特异性受体 LOX-1 结合引起内皮活化、功能失调及内皮损伤,从而促进 AS 的发生发展。近年来,LOX-1 在 AS 等相关疾病的重要作用一直受到广泛关注。

3.1.1 LOX-1 与内皮损伤

血管内皮功能失调被认为是 AS 的起始和关键步骤,大量的研究表明, LOX-1 是血管内皮功能失调的分子基础。Li 等^[27]发现, LOX-1 介导 oxLDL 诱导的 EC 凋亡,主要与上调 Fas,下调 Bcl-2 有关。利用 oxLDL 与 EC 共同培育的体外研究发现, EC 出现胞体皱缩、胞膜破坏等损伤性改变,同时细胞 ROS 的产生增加, NO 的合成减少以及代谢加速, NF- κ B 被激活,内皮素 1、细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 和血小板源性生长因子等表达上调,但当预先给予 LOX-1 拮抗剂时,则上述改变不明显。Xu 等^[28]新近发现,体内给予抗 LOX-1 抗体以及 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox) 抑制剂 apocynin 或 DPI 可恢复 ApoE^{-/-} 小鼠冠脉血管内皮依赖性血管舒张。由此可见, LOX-1 和 Nox 介导了 oxLDL 诱导的内皮依赖性冠脉舒张与功能紊乱。

3.1.2 LOX-1 与单核-内皮细胞的黏附

在 AS 早期,单核细胞聚集黏附到血管内皮。有研究表明^[29], 当人冠状动脉内皮细胞与 oxLDL 共培养 24 h 后,单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 显著增加,加速了单核细胞向内皮细胞的黏附,而预先加入 LOX-1 反义核苷酸 48 h 则可抑制上述过程并抑制了 oxLDL 介导的内皮损伤,在这过程中, MAPK 的激活起着关键作用。Li 等^[30-31]证实, LOX-1 介导了高糖和 C-反应蛋白诱导的单核-内皮细胞的黏附,这一效应可以被 LOX-1 中和抗体阻断,而抗细胞间黏附分子 1、抗血管细胞黏附分子 1 及抗 E 选择素 (E-selectin) 抗体对此没有影响,提示 LOX-1 所介导的效应是特异性的,且不依赖于黏附分子的表达。由此可见, LOX-1 是诱导单核细胞与 EC 黏附的关键因素。

3.2 LOX-1 对泡沫细胞形成的影响

泡沫细胞的形成是 AS 发生发展的关键环节。其机制是:循环中的单核细胞分化成巨噬细胞,通过表面表达多种 SR,如 CD36, SR-A, LOX-1 等,大量摄取 oxLDL,且不受细胞内胆固醇的负反馈抑制,摄取的 oxLDL 通过启动转录因子过氧化物酶体增殖活化受体 γ , NF- κ B 等,介导 SR 的进一步增加,从而形成胆固醇摄取的恶性循环,加速泡沫化进程。研究表明, LOX-1 介导了高糖^[8] 和二甲基精氨酸^[14] 诱导的巨噬细胞 oxLDL 摄取及泡沫化。由于 SMC 也可由 SR 摄取 oxLDL 成为平滑肌源性泡沫细胞 (SMC-derived foam cell),且 SMC 也可诱导表达 LOX-1,但是目前关于 LOX-1 是否参与平滑肌源性泡沫细胞的形成仍有待进一步深入研究。

3.3 LOX-1 对 AS 斑块稳定性的影响

AS 斑块破裂及继发的血栓形成是急性冠脉综合征(如急性心肌梗死、心绞痛和卒中等)发生的病理学基础。有研究提示,不稳定斑块患者中 EC 凋亡及循环中的内皮源性微颗粒大大增加,且 EC 凋亡可通过增加内皮单层细胞的通透性以及血管壁脂质摄取促进 AS 发展^[32]。大量的研究表明, LOX-1 介导多种病理因素诱导的 EC 凋亡,且 LOX-1 可以通过 Bax/Bcl-2 诱导 SMC 凋亡,这提示 LOX-1 可能与不稳定斑块的形成及破裂相关。Li 等^[33]研究发现, oxLDL 可以时间和剂量依赖性地上调人冠脉内皮细胞基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase 1, MMP-1) 和

MMP-3 的表达,而预孵育 LOX-1 的阻断抗体(JTX-92)可阻止 oxLDL 的上述效应,进而提示 oxLDL 上调 EC 中 MMP 表达部分是通过 LOX-1 介导的^[33]。与此一致,格列齐特^[34]可抑制通过 oxLDL-NF- κ B-LOX-1 下调 MMP-9 表达,且通过上调蛋白激酶 B,下调胱天蛋白酶 3 和胱天蛋白酶 9 表达从而抑制 EC 凋亡。这些结果提示,LOX-1 可能通过介导 EC 凋亡、SMC 凋亡以及上调 MMP 表达,参与不稳定斑块的形成。

4 以 LOX-1 为靶点抗 AS 药物研究状况

近年来,越来越多的研究关注以 LOX-1 为靶点的抗 AS 药物研发。传统的抗 AS 药物如他汀类药物,可以抑制 AS 斑块处 LOX-1 的表达并且抑制 oxLDL 诱导的 EC 中 LOX-1 表达上调、oxLDL 摄取、黏附分子的表达并上调 eNOS 的表达^[35-36],由此可见,抑制 LOX-1 已成为他汀类药物抗 AS 的重要机制之一。有研究显示,普伐他汀可以下调人巨噬细胞和平滑肌细胞 LOX-1 表达,在 Watanabe 遗传性高脂兔 AS 模型中,普伐他汀 50 mg·kg⁻¹ 显著下调主动脉根部 LOX-1 基因和蛋白的表达^[24]。与此一致,Tsuchiya 等^[37]最近报道,辛伐他汀 20 mg·kg⁻¹ 可以减少自发性大鼠高血压脂质沉积,LOX-1 和 MCP-1 表达并最终减少炎性巨噬细胞的浸润,这为解释他汀类药物多重性提供了一个新的视角。近期研究证实^[38],丹参活性单体成分丹参酮 II A,可以抑制 oxLDL 诱导的巨噬细胞 ROS 产生增加,并且通过抑制 NF- κ B 与 LOX-1 启动子 NF- κ B 序列的结合进而下调 LOX-1 表达,从而阻止巨噬细胞胆固醇摄取及泡沫化,从机制上解释了丹参酮 II A 抗 AS 的新机制。抑制 LOX-1 表达的其他药物还包括沙坦类钙通道阻滞剂^[19],姜黄素^[39],吡格列酮^[40],格列齐特^[34],阿司匹林^[41],柔花酸^[42],脂联素^[43]和表没食子儿茶素-3-没食子酸(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)^[44]等。因此,LOX-1 有望成为抗 AS 药物的新靶点。

5 可溶性 LOX-1 与 AS 的预测

LOX-1 是目前第一个被发现的可以从细胞表面释放可溶性分子的 SR。可溶性受体可由两种途径产生:选择性剪切编码跨膜区域的外显子以及全长膜结合受体被蛋白酶裂解。Murase 等^[45]证实,在肿瘤坏死因子- α 刺激的牛动脉内皮细胞首先表达 LOX-1,然后在近胞外区 Arg86-Ser87 及 Lys89-Ser90 两位点断裂,分别形成两个可溶性 LOX-1(LOX-1, sLOX-1) 进入培养上清中,其相对分子质量为 35 ku,这一过程可被丝氨酸蛋白酶抑制剂-苯甲基磺酰氟所抑制。许多其他的 SR 的膜蛋白能否在细胞外域的近膜部位通过蛋白质水解的方式裂解出来还有待于验证。血浆中可溶性受体浓度与受体表达水平有关,并能反映体内某些疾病的状态,因此,对血浆 sLOX-1 的测定有助于预测 AS 进程。目前,临床上主要采用 ELISA 方法检测血清或血浆中 sLOX-1 浓度。Kume 等^[46-47]新近指出,较高敏 C-反应蛋白及肌钙蛋白 T,血循环中的 sLOX-1 是急性冠脉综合征患者预后的更为特异而敏感的生物标志物。因此, sLOX-1 有望成为临床上的一种新的诊断指标。

6 展望

LOX-1,血管细胞广泛表达的一种新型 SR,能激活与细胞

活化、功能失调、增殖、凋亡相关的多条促 AS 信号通路,其配体 oxLDL,糖基化终产物和 C-反应蛋白等都是 AS 及相关疾病的重要危险因素。研究开发对 LOX-1 表达以及 LOX-1 与 oxLDL 结合有特异性调控作用的药物将成为抗 AS 药物治疗的新的发展趋势;另外, sLOX-1 的检测已成为预防和诊断动脉硬化性心血管疾病的一个新型血清标志物。因此,LOX-1 将成为 AS、糖尿病、心肌肥厚和高血压新的干预靶点。

志谢:感谢中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所国家药物筛选中心杜冠华教授对本文写作的指导与建议。

参考文献:

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, **352**(16):1685-1695.
- [2] Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**(8):1702-1711.
- [3] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein[J]. *Nature*, 1997, **386**(6620):73-77.
- [4] Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, Romeo F, Novelli G. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, **69**(1):36-45.
- [5] Nagase M, Hirose S, Fujita T. Unique repetitive sequence and unexpected regulation of expression of rat endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1)[J]. *Biochem J*, 1998, **330**(Pt 3):1417-1422.
- [6] 李玉娟, 杜冠华. LOX-1 研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2003, **19**(3):245-248.
- [7] Li D, Mehta JL. Intracellular signaling of LOX-1 in endothelial cell apoptosis[J]. *Circ Res*, 2009, **104**(5):566-568.
- [8] Li L, Sawamura T, Renier G. Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression; role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation [J]. *Circ Res*, 2004, **94**(7):892-901.
- [9] Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, Yamada T, Imai J, Uno K, et al. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2008, **118**(1):75-83.
- [10] Navarra T, Del Turco S, Berti S, Basta G. The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: cardiovascular implications [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, **17**(4):317-331.
- [11] Taye A, Sawamura T, Morawietz H. Aldosterone augments LOX-1-mediated low-density lipoprotein uptake in human umbilical artery endothelial cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, **62**(2):311-318.
- [12] Yoshida T, Koide N, Mori I, Ito H, Yokochi T. Chlamydia pneumoniae infection enhances lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) expression on human endothelial cells[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, **260**(1):17-22.
- [13] Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells; implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, **95**(1):89-100.
- [14] Smirnova IV, Kajstura M, Sawamura T, Goligorsky MS. Asym-

- metric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, **287**(2):H782-H790.
- [15] Andersson IJ, Sankaralingam S, Davidge ST. Restraint stress upregulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in aorta of apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Stress*, 2010, **13**(5):454-460.
- [16] Takanabe-Mori R, Ono K, Sowa N, Wada H, Takaya T, Horie T, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 is required for the adipose tissue expression of proinflammatory cytokines in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **398**(3):576-580.
- [17] Takaya T, Wada H, Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takanabe-Mori R, et al. Left ventricular expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in failing rat hearts [J]. *Circ J*, 2010, **74**(4):723-729.
- [18] Ueno T, Kaname S, Takaichi K, Nagase M, Tojo A, Onozato ML, et al. LOX-1, an oxidized low-density lipoprotein receptor, was upregulated in the kidneys of chronic renal failure rats [J]. *Hypertens Res*, 2003, **26**(1):117-122.
- [19] Chen J, Li D, Schaefer R, Mehta JL. Cross-talk between dyslipidemia and renin-angiotensin system and the role of LOX-1 and MAPK in atherogenesis studies with the combined use of rosuvastatin and candesartan [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **184**(2):295-301.
- [20] Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB [J]. *Circulation*, 2000, **102**(16):1970-1976.
- [21] Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Mura-se T, et al. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 1999, **99**(24):3110-3117.
- [22] Nakano A, Inoue N, Sato Y, Nishimichi N, Takikawa K, Fujita Y, et al. LOX-1 mediates vascular lipid retention under hypertensive state [J]. *J Hypertens*, 2010, **28**(6):1273-1280.
- [23] Mehta JL, Sanada N, Hu CP, Chen J, Dandapat A, Sugawara F, et al. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet [J]. *Circ Res*, 2007, **100**(11):1634-1642.
- [24] Hofnagel O, Luechtenborg B, Eschert H, Weissen-Plenz G, Severs NJ, Robenek H. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new pleiotropic effect of statins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**(3):604-610.
- [25] Inoue K, Arai Y, Kurihara H, Kita T, Sawamura T. Overexpression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces intramyocardial vasculopathy in apolipoprotein E-null mice [J]. *Circ Res*, 2005, **97**(2):176-184.
- [26] White SJ, Sala-Newby GB, Newby AC. Overexpression of scavenger receptor LOX-1 in endothelial cells promotes atherogenesis in the ApoE(-/-) mouse model [J]. *Cardiovasc Pathol*, doi: 10.1016/J.Carpath.2010.08.007.
- [27] Li D, Yang B, Mehta JL. Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl-2, and Fas [J]. *Am J Physiol*, 1998, **275**(2 Pt 2):H568-H576.
- [28] Xu X, Gao X, Potter BJ, Cao JM, Zhang C. Anti-LOX-1 rescues endothelial function in coronary arterioles in atherosclerotic ApoE knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**(4):871-877.
- [29] Li D, Mehta JL. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells [J]. *Circulation*, 2000, **101**(25):2889-2895.
- [30] Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction [J]. *Circ Res*, 2004, **95**(9):877-883.
- [31] Li L, Sawamura T, Renier G. Glucose enhances endothelial LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced human monocyte adhesion to endothelium [J]. *Diabetes*, 2003, **52**(7):1843-1850.
- [32] Tricot O, Mallat Z, Heymes C, Belmin J, Lesèche G, Tedgui A. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques [J]. *Circulation*, 2000, **101**(21):2450-2453.
- [33] Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Ranganathan S, Mehta JL. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells [J]. *Circulation*, 2003, **107**(4):612-617.
- [34] Li L, Renier G. The oral anti-diabetic agent, gliclazide, inhibits oxidized LDL-mediated LOX-1 expression, metalloproteinase-9 secretion and apoptosis in human aortic endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2009, **204**(1):40-6.
- [35] Chen XP, Zhang TT, Du GH. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, a new promising target for the therapy of atherosclerosis [J]? *Cardiovasc Drug Rev*, 2007, **25**(2):146-161.
- [36] Kang BY, Mehta JL. Rosuvastatin attenuates Ang II-mediated cardiomyocyte hypertrophy via inhibition of LOX-1 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2009, **14**(4):283-291.
- [37] Tsuchiya A, Nagotani S, Hayashi T, Deguchi K, Sehara Y, Yamashita T, et al. Macrophage infiltration, lectin-like oxidized-LDL receptor-1, and monocyte chemoattractant protein-1 are reduced by chronic HMG-CoA reductase inhibition [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2007, **4**(4):268-273.
- [38] Xu SW, Tang FT, Le K, Lan T, Shen XY, Huang HQ, et al. Transhinone II-a inhibits acidized low-density-lipoprotein induced LOX-1 expression in murine macrophages by reduction of intracellular reactive oxygen species and NF-kappa B activation [J]. *Circulation*, 2010, **122**(2):e178.
- [39] Kang BY, Khan JA, Ryu S, Shekhar R, Seung KB, Mehta JL. Curcumin reduces angiotensin II-mediated cardiomyocyte growth via LOX-1 inhibition [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2010, **55**(2):176-183.
- [40] Mehta JL, Hu B, Chen J, Li D. Pioglitazone inhibits LOX-1 expression in human coronary artery endothelial cells by reducing intracellular superoxide radical generation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**(12):2203-2208.
- [41] Marwali MR, Hu CP, Mohandas B, Dandapat A, Deonikar P, Chen J, et al. Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, **322**

- (3):1324-1332.
- [42] Lee WJ, Ou HC, Hsu WC, Chou MM, Tseng JJ, Hsu SL, *et al.* Ellagic acid inhibits oxidized LDL-mediated LOX-1 expression, ROS generation, and inflammation in human endothelial cells [J]. *J Vasc Surg*, 2010, **52**(5):1290-1300.
- [43] Chen X, Zhang H, McAfee S, Zhang C. The reciprocal relationship between adiponectin and LOX-1 in the regulation of endothelial dysfunction in ApoE knockout mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, **299**(3):H605-H612.
- [44] Ou HC, Song TY, Yeh YC, Huang CY, Yang SF, Chiu TH, *et al.* EGCG protects against oxidized LDL-induced endothelial dysfunction by inhibiting LOX-1-mediated signaling [J]. *J Appl Physiol*, 2010, **108**(6):1745-1756.
- [45] Murase T, Kume N, Korenaga R, Ando J, Sawamura T, Masaki T, *et al.* Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells [J]. *Circ Res*, 1998, **83**(3):328-333.
- [46] Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kominami G, Kita T. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a sensitive and specific biomarker for acute coronary syndrome-comparison with other biomarkers [J]. *J Cardiol*, 2010, **56**(2):159-165.
- [47] Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts prognosis after acute coronary syndrome-a pilot study [J]. *Circ J*, 2010, **74**(7):1399-1404.

Progress in lectin-like oxidized LDL receptor-1 as a novel therapeutic target in atherosclerotic cardiovascular diseases

XU Suo-wen, LIU Pei-qing

(*Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China*)

Abstract: Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1), a newly identified vascular receptor for oxLDL, belongs to E-class scavenger receptor which is involved in the binding, internalization and degradation of oxLDL. LOX-1 also mediates several central events in atherosclerosis: endothelial dysfunction, the apoptosis of smooth muscle cells, macrophage-derived foam cell formation, inflammation and plaque rupture. Taken together, LOX-1 participates in each phases of the development of atherosclerosis and thus could be a potential therapeutic target for the management of atherosclerosis. Recently, soluble LOX-1 has been a useful diagnostic biomarker in atherosclerosis-related cardiovascular disorders. This paper reviews the regulation of LOX-1 and the crucial role of LOX-1 in the development of atherogenesis.

Key words: lectin-like oxidized LDL receptor-1; oxidized LDL; atherosclerosis

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (30472022); National Science and Technology Major Project of China "Key New Drug Creation and Manufacturing Program" (2009ZX09102-152); Technology Major Project of China "Key New Drug Creation and Manufacturing Program" (2009ZX09303-007); and "New Investigator Award" of Ministry of Education of China (2010)

Corresponding author: LIU Pei-qing, E-mail: liupq@mail.sysu.edu.cn, Tel: (020)39943026

(收稿日期: 2010-09-23 接受日期: 2011-02-17)

(本文编辑: 乔虹)