

# 氧化低密度脂蛋白对泡沫细胞形成的作用

李益萍 王肖龙

**【摘要】** 氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)与巨噬细胞间的相互作用是泡沫细胞形成的重要机制,在动脉粥样硬化发生、发展中起重要作用。该文介绍 ox-LDL 的主要结合受体、ox-LDL 刺激泡沫细胞形成的相关信号通路。

**【关键词】** 氧化低密度脂蛋白;泡沫细胞;结合受体;信号转导通路

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.012

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种血管壁的退行性炎症性病变,以动脉粥样斑块的形成为主要病理特征<sup>[1]</sup>。氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)是 AS 发生、发展过程中的重要因子。AS 病变早期,单核细胞来源的巨噬细胞吞噬大量脂质形成泡沫细胞,该过程贯穿于 AS 病程的始终。ox-LDL 与巨噬细胞间的相互作用是泡沫细胞形成的重要机制。

## 1 ox-LDL 和泡沫细胞

### 1.1 ox-LDL 的形成过程

ox-LDL 是由低密度脂蛋白(LDL)被体内活性氧(ROS)氧化修饰形成的,被认为是 AS 形成的关键启动因素<sup>[2]</sup>。还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶是产生 ROS 的主要酶类,巨噬细胞和血管壁细胞的 NADPH 氧化酶在动脉血管 ROS 产生及 AS 形成过程中具有重要作用<sup>[3]</sup>。

血浆中存在大量抗氧化物质,血浆中的 LDL 被氧化的可能性很小,而动脉内膜下层抗氧化物质水平比血浆中低得多,因此,LDL 氧化修饰最有可能发生在动脉内膜层。LDL 的氧化过程主要包括两个步骤;首先,LDL 中多不饱和脂肪酸的脂质分子被氧化,生成大量脂质氧化产物;其次,脂质氧化产物共价修饰载脂蛋白 B(ApoB),生成大量乙醛类复合物,如丙二醛、4-羟基壬烯醛、丙烯醛等<sup>[4]</sup>。研究发现,丹参多酚酸盐对铜离子、内皮细胞介导的 LDL 氧化有显著抑制作用,其可能抑

制 AS 的发生、发展<sup>[5]</sup>。蒙古口蘑多糖(mongolia tricholoma polysaccharide, MTP)具有很强的抗氧化活性,可显著抑制 LDL 氧化<sup>[6]</sup>。

### 1.2 泡沫细胞的形成过程

在 AS 病变的早期阶段,当血管内皮损伤后,血液中的单核细胞可以通过内皮间隙,在内膜下转化为巨噬细胞。LDL 经氧化修饰成为 ox-LDL 后,主要通过巨噬细胞表面 A 型清道夫受体(scavenger receptor A, SR-A)结合而被吞噬,导致巨噬细胞内脂质堆积,形成泡沫细胞<sup>[7-8]</sup>。随着病情进展,泡沫细胞堆积形成脂质条纹乃至脂质斑块。

## 2 ox-LDL 促进泡沫细胞形成的机制

### 2.1 ox-LDL 的主要结合受体

LDL 经氧化修饰后不能与 LDL 受体结合,ox-LDL 的结合受体主要有 SR-A、CD36、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1, LOX-1)<sup>[9-11]</sup>。动脉管壁中的巨噬细胞表达上述受体,可识别并结合 ox-LDL,大量吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞。

SR-A 又名 CD204、巨噬细胞清道夫受体 1 (macrophage scavenger receptor 1, MSR1),主要表达在巨噬细胞表面。SR-A 基因敲除小鼠 AS 发展较慢,且其巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取能力降低<sup>[12]</sup>,乙酰化低密度脂蛋白(ac-LDL)诱导的泡沫细胞生成减少<sup>[13]</sup>。然而,SR-A 在 AS 病变中的作用仍有争议。Tobin 等<sup>[14]</sup>研究发现,当 SR-A 和 CD36 同时敲除后,AS 病变面积、泡沫细胞形成未发生改变,但 AS 斑块坏死降低了约 50%,同时病灶处炎症减轻,巨噬细胞凋亡受抑制。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)  $\delta$  可通过下调 PKC $\beta$ 、CD36 和 SR-A 的表达来调控 ox-LDL 的摄取和泡沫细胞的形

基金项目:上海市自然科学基金(12ZR1432600),上海市科技创新行动计划(12401903400、14401972202)

作者单位:200021 上海中医药大学附属曙光医院心血管科,上海市中医临床重点实验室(14DZ2273200)

通信作者:王肖龙, Email: wxlqy0214@163.com

成<sup>[15]</sup>。Zhang 等<sup>[16]</sup>发现,尼非地平可通过 PKC $\theta$  抑制 SR-A 和 CD36 介导的 ox-LDL 摄取,减少脂质沉积,减缓 AS 的发生、发展。

CD36 是 B 类清道夫受体 (scavenger receptor B, SR-B) 家族的一员,表达广泛。CD36 可介导 ox-LDL 的吞噬,同时在 ox-LDL 诱导的细胞因子分泌过程中起重要作用。抑制 CD36 的表达,可显著降低巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取和白细胞介素 (IL)-10 的分泌<sup>[17]</sup>。上调 CD36 表达可诱导 ROS 生成,促进 ox-LDL 介导的炎症反应和泡沫细胞形成<sup>[18]</sup>。从中药牡丹根中提取的丹皮酚能够减少 ox-LDL 的摄取,增加胆固醇的流出,进而显著降低细胞内脂肪积聚的程度。Li 等<sup>[19]</sup>研究发现,丹皮酚可调节巨噬细胞中 CD36 的表达,抑制载脂蛋白 E (ApoE) 基因敲除小鼠 AS 的形成。

LOX-1 是介导血管内皮细胞摄取 ox-LDL 的主要受体之一。LOX-1 主要表达在内皮细胞,同时在血管平滑肌细胞、巨噬细胞、血小板、纤维细胞也有表达<sup>[20]</sup>。血液中 ox-LDL 与其特异性受体 LOX-1 结合,激活 NADPH 氧化酶,催化产生 ROS,通过激活核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B),促进血液中单核细胞进入内皮下转化为巨噬细胞<sup>[21]</sup>。Panickersr 等<sup>[22]</sup>研究发现,LOX-1 能直接介导 ROS 和一氧化氮的生成,同时激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进机体的炎症级联反应。敲除 LOX-1 基因会抑制动物心、脑的缺血-再灌注损伤,并可降低动脉泡沫化损伤后的内皮增厚程度<sup>[23]</sup>。研究发现,瑞舒伐他汀降血脂、抗 AS 的作用可能与下调 LOX-1、NF- $\kappa$ B p65 表达有关<sup>[24]</sup>。Hao 等<sup>[25]</sup>发现,补肾和脉方可明显减轻 AS 病变程度,显著降低 LOX-1 蛋白表达和巨噬细胞滤过率,其机制主要是与抑制炎症反应和降低 ROS 生成有关。

## 2.2 相关信号转导通路

2.2.1 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK)/NF- $\kappa$ B 信号通路 p38MAPK 是丝裂素活化蛋白激酶家族成员之一,NF- $\kappa$ B 是调控多种炎症因子转录的中心环节。ox-LDL 与 LOX-1 结合后,p38MAPK 与 NF- $\kappa$ B 均可被激活<sup>[26]</sup>,促进内皮细胞分泌细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 等,介导中性粒细胞和单核细胞与内皮细胞的黏附增多。花翠素通过抑制 ROS/p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路,降低 ox-LDL 介导的黏附分子 (P-选择素、ICAM-1) 表达和减少单核细胞

与内皮细胞的黏附<sup>[27]</sup>。此外,Bao 等<sup>[28]</sup>发现,丹皮酚可能通过抑制 LOX-1/p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路来调节 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡,发挥抗 AS、抗炎症反应、抗氧化的作用。

2.2.2 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )/肝 X 受体  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) 信号通路 PPAR $\gamma$  是转录因子核受体超家族的一员。ox-LDL 可诱导动脉粥样斑块中泡沫细胞表达 PPAR $\gamma$ <sup>[29]</sup>。LXR $\alpha$  是核受体超家族转录因子的一员,是胆固醇代谢的感受器。PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$  可增强巨噬细胞对 ox-LDL 的吞噬作用,进而上调下游靶基因 ABCA1 的转录<sup>[29]</sup>。Chinetti-Gbaguidi<sup>[30]</sup>等研究发现,M2 型巨噬细胞可通过钝化 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$  通路和激活 PPAR $\gamma$  信号增强吞噬作用,但却减少了泡沫细胞的形成。Lin 等<sup>[31]</sup>发现,成纤维细胞生长因子 21 可通过泡沫细胞中 ERK 1/2/PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$  信号转导通路上调 ABCA1 的表达,增强细胞内胆固醇的外流。异丙酚亦可以通过调节泡沫细胞 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$  转导通路的表达来增强 ABCA1 和 SR-B I 的表达<sup>[32]</sup>。

## 3 结语

在 AS 发生、发展过程中,泡沫细胞的形成扮演重要角色。ox-LDL 刺激泡沫细胞形成的机制涉及氧化应激、炎症反应、细胞因子等多个环节。通过多个作用靶点的综合干预可能是将来重要的研究方向。

## 参 考 文 献

- [1] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [2] Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime [J]. Nat Med, 2002, 8(11): 1211-1217.
- [3] Vendrov AE, Hakim ZS, Madamanchi NR, et al. Atherosclerosis is attenuated by limiting superoxide generation in both macrophages and vessel wall cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(12): 2714-2721.
- [4] 徐瑞霞, 李建军. 氧化型低密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化 [J]. 中国医学前志 (电子版), 2012, 4(8): 33-37.
- [5] 熊 涛, 吴兴军, 王逸平. 丹参多酚酸盐抑制低密度脂蛋白氧化修饰 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(4): 7-8.
- [6] 包 良, 白海鹏, 萨朝夫等. 蒙古多糖抗氧化活性及其对血管的保护作用 [J]. 内蒙古大学学报 (自然科学版), 2014, 45(5): 498-502.
- [7] Platt N, Haworth R, Darley L, et al. The many roles of the class A macrophage scavenger receptor [J]. Int Rev Cytol, 2002, 212: 1-40.

- [8] Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36 : A class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism[J]. Clin Invest, 2001, 108 (6):785-791.
- [9] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection [J]. Nature, 1997, 386 (6622): 292-296.
- [10] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice [J]. Clin Invest, 2000, 105(8):1049-1056.
- [11] Akhmedov A, Rozenberg I, Paneni F, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo [J]. Eur Heart J, 2014, 35 (40):2839-2848.
- [12] de Villiers WJ, Smart EJ. Macrophage scavenger receptors and foam cell formation [J]. J Leukoc Biol, 1999, 66(5):740-746.
- [13] Mäkinen PI, Lappalainen JP, Heinonen SE, et al. Silencing of either SR-A or CD36 reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice and reveals reciprocal upregulation of the receptors [J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(3):530-538.
- [14] Manning-Tobin JJ, Moore KJ, Seimon TA, et al. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(1):19-26.
- [15] Szilagyi K, Meijer AB, Neele AE, et al. PKC $\delta$  is dispensable for oxLDL uptake and foam cell formation by human and murine macrophages [J]. Cardiovasc Res, 2014, 104 (3): 467-476.
- [16] Zhang Q, Sha Ma AZ, Wang C, et al. Nifedipine inhibits ox-LDL-induced lipid accumulation in human blood-derived macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 457 (3):440-444.
- [17] Rios FJ, Ferracini M, Pecenin M, et al. Uptake of oxLDL and IL-10 production by macrophages requires PAFR and CD36 recruitment into the same lipid rafts [J]. PLoS One, 2013, 8 (10): e76893.
- [18] Liu W, Yin Y, Zhou Z, et al. Ox-LDL-induced IL-1 $\beta$  secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation [J]. Inflamm Res, 2014, 63 (1): 33-43.
- [19] Li X, Zhou Y, Yu C, et al. Paeonol suppresses lipid accumulation in macrophages via upregulation of the ATP binding cassette transporter A1 and downregulation of the cluster of differentiation 36 [J]. Int J Oncol, 2015, 46 (2): 764-774.
- [20] 王慧婷, 朱毅. 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 [J]. 国际心血管病杂志, 2009, 36(4):225-227.
- [21] Navarra T, Del Turco S, Beiti S, et al. The Lectin-like oxidized low density lipo-protein receptor-1 and its soluble foam: cardiovascular implication [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(4):317-331.
- [22] Panicker SR, Kartha CC. Curcumin attenuates glucose-induced monocyte chemoattractant protein-1 synthesis in aortic endothelial cells by modulating the nuclear factor- $\kappa$ B pathway [J]. Pharmacology, 2010, 85(1):18-26.
- [23] Akamatsu T, Dai H, Mizuguchi M, et al. LOX-1 is a novel therapeutic target in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Am J Pathol, 2014, 184(6):1843-1852.
- [24] 朱中生, 王海燕, 王登峰, 等. 瑞舒伐他汀对载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化及 LOX-1、NF- $\kappa$ B p65 表达的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(12):946-949.
- [25] Hao Q, Chen X, Zhou X, et al. Bu-shen-he-mai-fang (HMF) decoction inhibits atherosclerosis by improving antioxidant and anti-inflammatory activities in ApoE-deficient mice [J]. Int J Biomed Sci, 2014, 10(4):258-264.
- [26] Zhang H, Ma G, Yao Y, et al. Olmesartan attenuates the impairment of endothelial cells induced by oxidized low density lipoprotein through down regulating expression of Lox-1 [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(2):1512-1523.
- [27] Chen CY, Yi L, Jin X, Zhang T, et al. Inhibitory effect of delphinidin on monocyte-endothelial cell adhesion induced by oxidized low-density lipoprotein via ROS/p38MAPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 61(2):337-348.
- [28] Bao MH, Zhang YW, Zhou HH. Paeonol suppresses oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell apoptosis via activation of LOX-1/p38MAPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146(2):543-551.
- [29] 杨永宗, 阮长耿. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床 (第二版) [M]. 北京: 科学出版社, 2009:644-645.
- [30] Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Bouhlel M A, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR $\gamma$  and LXR $\alpha$  pathways [J]. Circ Res, 2011, 108(8):985-995.
- [31] Lin XL, He XL, Zeng JF, et al. FGF21 increases cholesterol efflux by upregulating ABCA1 through the ERK1/2-PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$  pathway in THP1 macrophage-derived foam cells [J]. DNA Cell Biol, 2014, 33(8):514-521.
- [32] Ma X, Li SF, Qin ZS, et al. Propofol up-regulates expression of ABCA1, ABCG1, and SR-B1 through the PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$  signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(4):230-235.

(收稿:2015-02-12 修回:2015-08-04)

(本文编辑:梁英超)