

溶血磷脂酰胆碱与动脉粥样硬化之间的关系

包良¹, 汪姣¹, 杜吉雅¹, 其力木格¹, 妩瑞函², 阿拉坦高勒^{3*}

(1. 内蒙古医科大学民族医药创新中心, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 内蒙古师范大学生命科学与技术学院, 内蒙古 呼和浩特 010028;

3. 内蒙古大学生命科学学院, 内蒙古 呼和浩特 010021)

【摘要】 动脉粥样硬化是以脂质代谢障碍为病变基础的动脉慢性炎症性疾病。溶血磷脂酰胆碱是氧化型低密度脂蛋白中的主要活性成分之一, 在动脉粥样硬化发生过程中发挥重要的作用。文章综述了溶血磷脂酰胆碱在动脉内膜损伤、血管炎症以及泡沫细胞形成等动脉粥样硬化相关过程中的作用及其机制, 为动脉粥样硬化的预防和治疗提供依据。

【关键词】 溶血磷脂酰胆碱; 动脉粥样硬化; 内膜损伤; 炎症

中图分类号: R 543.5

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2023)03-0310-05

RELATIONSHIP BETWEEN LYSOPHOSPHATIDYLCHOLINE AND ATHEROSCLEROSIS

BAO Liang¹, WANG Jiao¹, DU Jiya¹, QI Limuge¹, WU Ruihan², Alatangaole^{3*}

(1. Medical Innovation Center for Nationalities, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

2. College of Life Science and Technology, Inner Mongolia Normal University, Hohhot 010028, China ;

3. College of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China)

【Abstract】 Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of arteries caused by lipid metabolism disorder. Lyso-phosphatidylcholine, the one of the main active components in oxidized low density lipoprotein, plays an important role in the development of atherosclerosis. This article reviews the roles and mechanisms of lysophosphatidylcholine in atherosclerosis related processes, such as arterial intimal injury, vascular inflammation and foam cell formation, to provide reference for the prevention and treatment of atherosclerosis.

【Keywords】 lysophosphatidylcholine; Atherosclerosis; Intima injury; Inflammation

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是目前较常见的一种血管慢性炎症性疾病,可引起多种心血管疾病。引发As的因素有很多,包括遗传因素和生理病理因素,如高脂血症、高血压、糖尿病和吸烟等都有可能引起AS的发生^[1]。溶血磷脂酰胆碱(lyso-phosphatidylcholine, LPC)是卵磷脂代谢的中间产

物,具有广泛的生物学效应,在AS的发生和发展过程中发挥着重要的作用,是鉴定AS的一种血清标记物^[2]。本文简述LPC对血管细胞的作用及其对血管内膜损伤和炎症反应的影响,从而揭示LPC和AS之间的因果关系,为后者的预防和治疗提供一些参考依据。

收稿日期: 2022-04-16;修回日期: 2023-02-22

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS03065);内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY19296)

第一作者: 包良(1982—),男,博士,副教授,硕士研究生导师。研究方向: 中蒙药防治高脂或高糖血症作用机理。

E-mail: baobaoliang@immu.edu.cn

*通信作者: 阿拉坦高勒,男,博士,教授,博士研究生导师。研究方向: 生理活性脂质与肿瘤、动脉硬化等疾病之间关系。

E-mail: bigaole@imu.edu.cn

1 氧化型低密度脂蛋白和溶血磷脂酰胆碱

目前普遍认为富含胆固醇的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是AS发生的主要病因^[3]。血浆中过多的LDL经氧化形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)后对血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)具有一定的损伤作用。同时巨噬细胞吞噬这些氧化修饰和糖基化修饰的LDL,变成含有大量胆固醇的泡沫细胞,其携带的胆固醇逐渐沉积局部形成脂池,导致动脉粥样硬化斑块的形成。VECs凋亡是AS发生的关键步骤,可以引起一系列病理学变化,如内皮通透性增加、血管舒张功能障碍、与内皮有关的细胞因子异常分泌、表面黏附分子的表达发生变化、血小板黏附和聚集、炎症细胞黏附和浸润、脂蛋白氧化修饰等。内皮通透性和内皮细胞外基质组成发生改变,导致单核细胞和更多的ox-LDL穿透血管内皮并积累在血管壁上,促进脂质堆积并引起炎症反应。

溶血磷脂酰胆碱是ox-LDL中的主要活性成分之一,其主要来源是磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC),后者在磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)、卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)等酶的催化下形成LPC,这些酶被体内产生的自由基激活,促进LPC的产生。除LPC外,PLA2的另一个裂解产物是花生四烯酸,它可以通过酶(环氧合酶-I、II和脂氧合酶)或非酶(氧化)代谢进一步转化为前列腺素、脂蛋白等^[4]。在非氧化型LDL中LPC只占1%~5%,在其氧化的过程中40%~50%的PC被转化成LPC,后者含量提高30倍以上。在患有AS的患者和模型动物的血浆中均发现,LCAT的活性非常高,LPC的含量也很高^[5]。

作为一个具有生理活性的小分子,LPC发挥其作用首先要激活细胞膜上的受体。目前研究最多的LPC受体有2个,分别为GPR4和G2A^[6]。它们和另外2个G蛋白偶联受体OGR1、TDAG8同属于OGR1受体亚家族,是一类被胞外质子(H⁺)所激活的质子感知受体。除了LPC以外,细胞外质子和其他一些脂质(如鞘氨醇磷脂酰胆碱等)均可活化G2A和GPR4,但是它们诱导的信号通路及对细胞的调控作用却截然不同。如图1所示,质子和脂质2种配体对质子感知受体进行竞争性激活,两者功能之间具有拮抗关系。除了这2个受体外,LPC还

可以激活GPR40(FFAR1)、GPR55和GPR11等受体,诱导细胞内Ca²⁺信号通路^[7]。

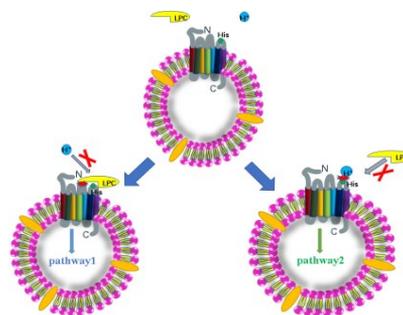


图1 质子和脂质配体竞争性激活G2A和GPR4
Fig.1 Competitive activation of G2A and GPR4 by protons and lipid ligands

2 溶血磷脂酰胆碱对血管细胞功能的影响

2.1 溶血磷脂酰胆碱促进血管内皮细胞的凋亡和黏附因子表达

内皮功能紊乱及VECs的凋亡是AS的发生和发展中的起始环节^[8]。内皮稳态的维持在很大程度上取决于内皮一氧化氮合酶(eNOS)的活性和一氧化氮(NO)的生物利用度^[9]。LPC通过引起氧化应激反应诱导VECs凋亡,增强血管壁内膜通透性,降低内皮依赖性血管舒张功能,同时刺激VECs增加细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、P-选择素等黏附因子以及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)等趋化因子表达,引起单核细胞黏附和活化,启动巨噬细胞趋化,导致血管炎症反应,是介导ox-LDL诱导内膜炎症的主要活性成分^[10]。它在VECs中通过p38,NF- κ b途径,提高丙二醛(malonaldehyde, MDA)的水平,降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶的水平,通过激活NADPH氧化酶促进超氧化物等活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,减少NO的释放,引起氧化应激反应并诱导细胞凋亡^[11]。在这个过程中NADPH氧化酶5(NOX5)发挥关键作用,NOX5的选择性抑制剂和siRNA-NOX5均可抑制ROS的产生^[12]。LPC还可以通过提高细胞内Ca²⁺浓度,活化Caspase-3途径,下调细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、细胞周期蛋白E(Cyclin E)、Bcl-xL和Bcl-2等细胞存活相关因子的表达而引起内皮细胞的凋亡^[13]。

在VECs中G2A表达量较低,GPR4的表达量非

常高,因此在 VECs 中可能由 GPR4 介导 LPC 的功能。GPR4 被活化后能够引起 VECs 内质网应激^[14], 激活未折叠蛋白反应、内质网超负荷反应和 Caspase-12 介导的凋亡通路等信号途径。C/EBP 同源蛋白(CHOP)是介导内质网应激引起的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的主要效应分子。GPR4 基因被敲除后,CHOP 的表达也被抑制,细胞凋亡也被减弱^[15]。

2.2 溶血磷脂酰胆碱促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移和炎症细胞趋化因子表达

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)在维持血管张力以及血管壁病理过程中发挥重要作用。VSMCs 从收缩型转变成合成型是动脉粥样硬化形成的一个标志性的变化。收缩型 VSMCs 是一种处于低分泌状态的分化型细胞,主要作用是维持血管的收缩性能。血管内膜损伤后,VSMCs 表型由收缩型转变成具有分泌能力的合成型,产生细胞外基质蛋白,并快速增殖和迁移。它们迁移到损伤部位后迅速增殖,包围损伤部位或泡沫细胞形成的脂池,导致管壁增厚、管腔狭窄和血管重塑。

研究发现 LPC 通过诱导 VSMCs 的增殖和迁移促进动脉硬化的形成^[16]。LPC 通过诱导成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)的表达促进 VSMCs 的增殖,还可以刺激其产生 IL-6 和 IL-8 等细胞因子,引起炎症反应而加速动脉粥样硬化的形成。IL-6 又以 PDGF 依赖性方式促进 VSMCs 增殖^[17]。LPC 还通过提高 SMCs 内 Ca^{2+} 浓度,引起血管收缩反应。G2A 被 LPC 活化后通过 G13 蛋白激活 RhoA 导致肌动蛋白应力纤维的形成,防止细胞生长过程中产生接触抑制作用。

3 溶血磷脂酰胆碱与炎症反应

早期的 AS 斑块(脂肪条纹)是一种纯粹的炎症性病变,仅由巨噬细胞和 T 淋巴细胞组成。在 AS 斑块区 VECs 和 VSMCs 与巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞等免疫炎症细胞之间的交互显著增加。被活化的 VECs 表达黏附分子和分泌趋化因子,促进单核细胞和淋巴细胞向炎症部位的募集,进入动脉内膜病变区,形成巨噬细胞及泡沫细胞并积累是动脉粥样硬化早期发生的关键事件之一^[18]。LPC 诱导分泌的 MCP-1 在这个过程中发挥作用,它将单核细胞募集在血管壁上,加速动脉粥样硬化的进程。除了

VEC 和巨噬细胞,VSMCs 是血管壁中 MCP-1 的另一个主要来源。

溶血磷脂酰胆碱还可以诱导 VECs 和巨噬细胞等分泌白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-4、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、趋化因子及黏附分子等细胞因子,导致炎症细胞趋化并浸润到内皮下组织并促进动脉粥样硬化。另外,LPC 通过 G2A 以及下游的 Gq/11 和 G12/13 介导的信号通路,刺激巨噬细胞和 T 细胞趋化性,促使它们聚集到动脉壁病变部位。在 G2A-/-LDLR-/-小鼠主动脉病变易发部位的内膜巨噬细胞聚集减少。LPC 可以刺激 VSMCs 诱导其分泌花生四烯酸及 IL-6、IL-8 等因子和趋化中性粒细胞等,从而引发炎症反应。LPC 还可以通过 NLRP3 炎性小体依赖性途径活化 Caspase-1,促进 IL-1 β 的成熟和分泌,诱导单核细胞和 VECs 中脂滴形成,使它们成为泡沫细胞^[19]。LPC 产生炎症因子是依赖于其从细胞中释放 ATP 的能力^[20]。

4 溶血磷脂酰胆碱与自分泌运动因子

溶血磷脂酰胆碱除了通过其受体 GPR4 和 G2A 发挥生物学作用以外,还可以在溶血磷脂酶 D 的催化下被水解为溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),后者进一步调控多种细胞功能。LPA 是一种生长因子样信号分子,参与多种生命活动的调节,在心血管发育以及相关疾病发生的多条信号通路中发挥关键作用。目前为止发现的 LPA 受体至少有 6 种^[21],这些受体的表达量和种类与 LPA 的各种生理活性密切相关,它们至少和 G α q/11、G α i/o、G α 12/13 等 3 种不同 G 蛋白相偶联,激活多种信号转导通路,引起不同的细胞反应。

自分泌运动因子(autotaxin, ATX)是由 ENPP2 基因编码的一个糖蛋白,具有溶血磷脂酶 D(lyso-PLD)活性,能以 LPC 为底物催化生成 LPA。血浆中大约有一半 LPA 的来源是 ATX 水解 LPC 而产生。ATX 杂合子小鼠血浆 LPA 水平比野生型小鼠低 50%,敲除 ATX 的基因后血浆中 LPA 的产生几乎完全被抑制,而 ATX 过量表达则增加血浆中 LPA 的水平。此外,高脂血症患者血浆中 ATX 的活性和 LPA 的水平均提高。在 AS 斑块内,LPA 含量非常高,它位于脂质斑块的中心区,能刺激血管平滑肌增生,后者脱落后其本身就可以形成血栓。

在血管内稳态、血小板聚集等许多病理生理过

程中 ATX/LPA 轴发挥重要作用^[22]。Karshovska 等^[23]发现敲除 ENPP2 基因能减少小鼠动脉粥样硬化斑块面积。他们的研究结果显示 LPC 通过 ATX-LPA 途径促进 VECs 对单核细胞的募集和巨噬细胞的增殖,并通过上调 CXCL1 的表达促进血管内膜炎症。LPA 还可以通过 LPA1-Rho 激酶-NF- κ B 途径诱导 VECs 表达 I-CAM1 和 V-CAM1 等黏附分子和多种细胞因子,如 IL-1 β 、IL-8 和单核细胞趋化蛋白等。在 VSMCs 中,LPC 也通过 ATX-LPA 途径,促进其增殖和迁移^[24]。

5 溶血磷脂酰胆碱的抗动脉粥样硬化相关作用

虽然 LPC 是促动脉粥样硬化危险因素,但是也有一部分研究认为其具有抗动脉粥样硬化的作用,主要体现在 LPC 可以刺激胆固醇的外流,抑制胆固醇的合成,提高抗氧化酶的表达,并抑制 LDL 的氧化。还有研究认为由 LPC 调控的一些免疫反应可以起到抗动脉硬化的作用,甚至较低的血浆水平与不良的疾病预后相关^[25]。虽然 LPC 可以诱导 VECs 凋亡,但它还可以通过 ATX-LPA 途径激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK),反馈调节 LPC 诱导的 VECs 凋亡过程。因此,在 AS 发生和发展过程中的复杂细胞信号网络中 LPC 起着正反两面作用。

6 展望

动脉粥样硬化的病理进程是一个慢性过程,有可能长达几年或数十年甚至更长时间,其发病机制复杂,与众多危险因素有关,经历多个环节。LPC 作为 ox-LDL 的主要活性成分,在血管内膜损伤及发生炎症的过程中发挥作用。LPC 的作用机制及其受体介导的信号通路对了解 AS 的防治具有重要的参考价值,阻断血液中 LPC 的来源或拮抗 LPC 受体可能为防治 AS 提供有效措施。

参考文献

[1]Fan JL, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, **72**(3): 151-160
 [2]Shiomi M, Takeda H, Irino Y, et al. Identification of novel serum markers for the progression of coronary atherosclerosis in WHHLMI rabbits, an animal model of familial hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2019, **284**: 18-23
 [3]Fern NRI. Macropinocytosis promotes foam cell formation and atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, **19**(12): 781

[4]Wang B, Wu L, Chen J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, **6**(1): 94
 [5]Leskova GF, Kaplun AP, Bezrukov DA, et al. Effect of phosphatidylcholine nanosomes on phospholipid composition of the plasma membranes in liver cells and blood serum in experimental Atherosclerosis[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, **170**(2): 181-184
 [6]Liu P, Zhu W, Chen C, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases[J]. *Life Sci*, 2020, **247**: 117443
 [7]Drzazga A, Kristinsson H, Sa AM, et al. Lysophosphatidylcholine and its phosphorothioate analogues potentiate insulin secretion via GPR40 (FFAR1), GPR55 and GPR119 receptors in a different manner[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, **472**: 117-125
 [8]Long X, You G, Wu Q, et al. HomeoboxC6 affects the apoptosis of human vascular endothelial cells and is involved in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(3): 1913-1925
 [9]Radulovi S, Gottschalk B, H RG, et al. Endothelial lipase increases eNOS activating capacity of high-density lipoprotein [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, **1865**(4): 158612
 [10]Zhang Q, Zhang W, Liu J, et al. Lysophosphatidylcholine promotes intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 expression in human umbilical vein endothelial cells via an orphan G protein receptor 2-mediated signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, **12**(1): 4520-4535
 [11]Chang MC, Lee JJ, Chen YJ, et al. Lysophosphatidylcholine induces cytotoxicity/apoptosis and IL-8 production of human endothelial cells: related mechanisms[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(63): 106177-106189
 [12]Da SJF, Alves JV, Silva NJA, et al. Lysophosphatidylcholine induces oxidative stress in human endothelial cells via NOX5 activation - implications in atherosclerosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, **135**(15): 1845-1858
 [13]Jung HJ, Im SS, Song DK, et al. Effects of chlorogenic acid on intracellular calcium regulation in lysophosphatidylcholine-treated endothelial cells[J]. *BMB Rep*, 2017, **50**(6): 323-328
 [14]Dong L, Krewson EA, Yang LV. Acidosis activates endoplasmic reticulum stress pathways through GPR4 in human vascular endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(2): 278
 [15]Dong B, Zhang X, Fan Y, et al. GPR4 knockout improves renal ischemia-reperfusion injury and inhibits apoptosis via suppressing the expression of CHOP[J]. *Biochem J*, 2017, **474**(24): 4065-4074
 [16]Su D, Liao L, Zeng Q, et al. Study on the new anti-atherosclerosis activity of different herba patriniae through down-regulating lysophosphatidylcholine of the glycerophospholipid metabolism pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, **94**: 153833

(下转第 319 页)