

# 脂蛋白酯酶与动脉粥样硬化及脑梗死的研究进展

顾彬 综述 赵迎春 审校

南京医科大学附属上海松江中心医院神经内科,上海市 201699

**摘要:**脂蛋白酯酶(LPL)是调节脂代谢的关键酶。脂蛋白酯酶基因的多态性改变,影响脂质代谢,减轻或增加患者罹患动脉粥样硬化甚至脑梗死的风险。脂蛋白酯酶与其他生物分子,如核酸、蛋白质等相互作用,可介导炎症因子释放,促进动脉粥样硬化,也可增加其活性,加速脂肪分解。虽然有关脂蛋白酯酶的研究,均显示其与动脉粥样硬化及脑梗死的发生发展有密切关系,但报道的结果并不一致,甚至相反。

**关键词:**脂蛋白酯酶;动脉粥样硬化;脑梗死;Ser447 基因;Pvu II 基因;Hind III 基因

脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)于1943年首次被发现,在脂类代谢中发挥了重要作用。动脉粥样硬化、脑梗死与脂质代谢紊乱密切相关。脑梗死是在脑动脉粥样硬化的基础上发生的,是全身动脉粥样硬化的脑部改变,主要与脂质代谢和内膜损伤有关。近年,LPL与动脉粥样硬化以及脑梗死的关系越来越受到关注,现就其研究进展综述。

## 1 LPL 的结构及生理功能

LPL是一种相对分子量为54 kD的糖蛋白,是丝氨酸酯酶家族成员,由脂肪细胞、心肌细胞和巨噬细胞等合成和分泌,广泛分布于肝外组织。LPL主要生理作用:①脂类代谢的关键酶,水解三酰甘油酯键,产生游离脂肪酸和甘油,为横纹肌供能,以甘油三酯的形式贮存于脂肪组织中<sup>[1]</sup>,在巨噬细胞中合成胆固醇酯和甘油三酯;②在脂蛋白和细胞表面发挥非催化连接作用,连接脂蛋白和细胞表面受体,介导脂蛋白的摄取;③促进高密度脂蛋白各个亚型之间转换和成熟;④促进各种脂蛋白如LDL、HDL、VLDL之间相互作用,锚定在血管壁上促进脂蛋白颗粒吸收;⑤介导脂蛋白相关脂质和脂溶性维生素的吸收;⑥调节体重及能量平衡,并在认知功能中发挥作用<sup>[2]</sup>。

## 2 LPL 基因多态性与动脉粥样硬化、脑梗死

动脉粥样硬化性脑梗死病因很复杂,是遗传与环境因素共同作用的多基因遗传病<sup>[3]</sup>。流行病学及动物实验表明LPL基因在脑血管病的发生中起一定作用。LPL基因定位于染色体8p22,约有

35 kb个碱基对,包含10个外显子,9个内含子,编码的蛋白质由448个氨基酸组成。迄今为止,发现LPL基因有110多种突变,广泛分布于LPL基因的旁侧序列、内含子、外显子及相邻外显子与内含子间的拼接位点,这些基因的突变即基因多态性。其突变主要与酶的活性改变有关。LPL基因多态性的原因包括单碱基的置换、插入、缺失、长度不等的重复序列及某些剪辑片段的插入和缺失及重复序列构成的多态性位点。这些突变与血脂异常、动脉粥样硬化以及脑梗死密切相关。目前,研究的热点主要在以下几个方面。

### 2.1 Ser447 基因多态性

Ser447 stop 突变即第九外显子(exon9)中的1595位核苷酸C被G置换,使原来Ser447的密码子TCA(丝氨酸)变为TGA(终止密码子),翻译提前终止,酶蛋白羧基端缺少丝氨酸,甘氨酸残基,酶的催化活性增强。林慧琼等<sup>[4]</sup>通过分析87例脑梗死患者,71例脑出血患者,85例对照组,采用聚合酶链式反应和限制性片段长度多态性方法(RFLP)检测脂蛋白酯酶基因Ser447 stop 多态性发现,LPLSer447 stop 多态性与脑卒中有一定的相关性,LPLSer447 stopG 等位基因是脑卒中发病的一个保护因素。通过改善内皮功能,防止动脉粥样硬化,同时阻抑颈动脉粥样硬化而发挥保护作用。朱元凯等<sup>[5]</sup>研究显示,LPLSer447Ter CG + GG 基因型携带者总胆固醇(TC),载脂蛋白B(ApoB)和脂蛋白(a)水平低于CC基因型携带者。LPL基因突变

**基金项目:**上海市松江区第三周期医学领先专业项目(沪松卫[2012]180号)

**收稿日期:**2012-08-24; **修回日期:**2012-11-19

**作者简介:**顾彬(1984-),女,医师,硕士,主要从事脑血管病的研究。

**通讯作者:**赵迎春(1965-),男,教授,硕士生导师,主要从事帕金森病和脑血管病的研究。E-mail:zhaoyingchun9077@163.com。

可导致其活性发生变化,进而影响脂质代谢。Wang<sup>[6]</sup>等对 PubMed 和 Embase 中 2010 年 12 月 31 日前关于 LPLSer447 基因多态性的研究进行 Meta 分析发现,在白种人和东亚人种中,与 LPLS-er447TerCC 基因型携带者相比,CG + GG 基因型携带者罹患缺血性脑梗死,尤其是动脉粥样硬化性脑梗死的风险明显降低。

## 2.2 Pvu II 基因多态性

Pvu II 位于 LPL 基因第 6 内含子,其多态性是一个碱基 C 被 T 替换所致,经 PCR 扩增,Pvu II 限制性内切酶酶切后,根据有无 Pvu II 酶切位点可分为 P + 和 P-两种等位基因,由此形成三种多态性基因,即 P + P +、P + P-和 P-P-。崔璐璐等<sup>[7]</sup>对所有关于 LPL 基因 Pvu II 多态性在中国人群的研究进行 Meta 分析,结果显示 LPL Pvu II 多态性的 P + 等位基因增加高脂血症的患病风险。但是,内含子的变异并不改变基因产物的序列,因此不会对 LPL 活性产生直接影响,有研究认为<sup>[8]</sup>,Pvu II 位点与第 9 外显子 LPLSer447Ter 位点有强连锁性,从而导致 LPL 活性改变,影响血脂代谢,其具体机制仍有待进一步研究。

## 2.3 Hind III 基因多态性

Hind III 位于 LPL 基因第 8 内含子,在近 495 位置核苷酸 T 被核苷酸 G 替代,导致 Hind III 酶切位点消失,因此 T 和 G 等位基因分别被称为 H + 和 H-等位基因。Munshi 等<sup>[9]</sup>研究发现,在南印度人群中,与携带 Hind III (-/-) 基因型个体相比,携带 Hind III (+/+) 基因型个体甘油三酯水平明显升高,高密度脂蛋白 (HDL) 水平显著降低。但是,这两种基因型的个体其 LDL 和 VLDL 水平没有差别。检测 LPL 基因 Hind III 多态性与脑梗死亚型的关系可知,Hind III 基因多态性与颅内大动脉粥样硬化显著正相关,而在卒中的其他亚型中并没有发现此种相关性。但是,Xu 等<sup>[10]</sup>在中国人群中并没有发现 LPL Hind III 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死有直接联系。Amer 等<sup>[11]</sup>发现冠状动脉粥样硬化的病人中携带 Hind III (+/+) 基因型个体的血浆总胆固醇 (TC) 水平显著升高,HDL 明显降低。Araújo 等<sup>[12]</sup>经研究发现,在老年人中,与 H + 基因携带者相比,H-基因携带者的甘油三酯与高密度脂蛋白的比值较低,罹患心血管病的风险也较低。基于上述研究,可以认为 H-可能是脑卒中发病的保护因素。但是 Hind III 处于内含子中,究竟通过怎样的

机制影响外显子的表达及功能,是何种因素引起该突变,是否能有效利用此种突变,改善患者的血脂代谢,减少动脉粥样硬化及脑梗死的风险,仍需进一步深入研究。

## 3 LPL 与其他核酸和蛋白质的相互作用与动脉粥样硬化、脑梗死的关系

LPL 由实质细胞合成后,组成头尾相连的二聚体,被分泌至周围的间质,再被运输到毛细血管管腔,参与脂蛋白分解。大脑神经元和神经胶质细胞可以合成 LPL,尤其是海马中含量较高<sup>[13]</sup>。Wang 等<sup>[14]</sup>发现,神经元中 LPL 缺失的老鼠往往食欲旺盛和肥胖,由此推断,大脑依赖 LPL 感知高甘油三酯脂蛋白和调节能量平衡。Wang 等<sup>[15]</sup>通过构建成年大鼠缺血性卒中模型,检测梗死后不同时间点及再灌注后损伤皮质的 LPL 活性,发现大脑缺血损伤再灌注的早期,脑中 LPL 的活性被抑制,随着血流恢复,损伤区域残余脂质释放增加,LPL 的活性逐渐脱抑制,甚至被增强。神经元上的脂蛋白酯酶刺激神经突延长,使神经元免受氧化型脂蛋白的损害,同时作为运载体将胆固醇和维生素 E 运送至神经元,促进神经生长因子产生,有利于细胞在缺血性损伤后存活,重塑和再生。大脑 LPL 的作用方式与血循环中的作用机制并不完全相同,但是调节其介导的脂蛋白代谢过程,进而可以调节脂类代谢,降低脑梗死的发病率。

### 3.1 微小 RNA-29a

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类进化上高度保守的非编码单链小分子 RNA,大部分是由基因的内含子产生。中枢神经系统中 miRNA 含量丰富,不仅广泛参与调节神经系统的生长发育,而且也与一些神经系统重大疾病,如缺血性脑血管病的发生发展相关<sup>[16]</sup>。Chen 等<sup>[17]</sup>研究发现,增加表达的微小 RNA-29a (microRNA-29a, miR-29a; 一种表达于成熟树突状细胞的微小 RNA<sup>[18]</sup>) 作用于 LPL3' 端非翻译区,可以降低 LPL mRNA 与蛋白质的水平;反之,抑制 miR-29a 表达可使 LPL mRNA 与蛋白质的水平升高。用氧化 LDL 处理树突状细胞增加 miR-29a 表达,可以增加清道夫受体表达,减少促炎症因子释放。敲除小 RNA (siRNA) 的 LPL 与 miR-29a 的作用类似,减弱 miR-29a 抑制剂的作用,由此推断,LPL 可介导炎症因子的释放,促进动脉粥样硬化。但目前的研究仅局限于树突状细胞,仍需进一步了解 LPL 转录的调节是否具有广泛性。

由于 LPL 的调节通常都有组织特异性,作者更倾向于认为这种调节可能是有组织特异性的。

### 3.2 磷脂酰肌锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1

磷脂酰肌锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (GPIHBP1) 是内皮细胞的一种 GPI 锚定蛋白,是血管内皮细胞 LPL 的转运体。一直以来 LPL 如何到达毛细血管管腔仍机制不明。最近有研究表明, LPL 被糖基化的 GPIHBP1 运送至毛细血管内皮细胞的管腔面<sup>[19]</sup>。在 GPIHBP1 基因敲除的小鼠中发现有严重的乳糜微粒血症,免疫组织化学发现 GPIHBP1 仅定位于毛细血管内皮细胞;而生物化学方面研究发现, GPIHBP1 的表达与 LPL 相关。由此推断: GPIHBP1 在血管腔中的功能是介导 LPL 分解脂肪。增加 GPIHBP1 的活性,可以促进 LPL 分解脂肪,这可能成为治疗脂代谢紊乱的新靶点。

### 3.3 血管生成素样蛋白

颈动脉粥样斑块的形成是脑梗死的独立危险因素,而血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4) 与颈动脉内膜的增厚密切相关,也是代谢综合征靶器官损害的重要参与者。Liu 等<sup>[20]</sup>发现, ANGPTL4 将有活性的 LPL 转换为无活性的单体,血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 可以使 LPL 更容易将前蛋白转化酶类蛋白水解活性失活,造成脂代谢的紊乱。

### 3.4 载脂蛋白

3.4.1 载脂蛋白 AV (Apo-AV) 高水平表达的 Apo-AV 能降低血浆中甘油三酯的水平,反之则增加血浆中甘油三酯。

3.4.2 载脂蛋白 C II (Apo-C II) 一种重要的 LPL 辅因子,在 Apo-C II 缺失时, LPL 活性降至最低。

3.4.3 载脂蛋白 C III (Apo-C III) 无意义突变的杂合子降低血浆甘油三酯水平,而 Apo-C III 完全缺失则脂解作用大大加快<sup>[21]</sup>。

3.4.4 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 H (CREB-H) Lee 等<sup>[22]</sup>发现 CREB-H 通过影响 Apo-C II、Apo-AV、Apo-C III,进而调节脂代谢。CREB-H 是 Creb3L3 基因的产物,是一种雌激素受体约束的转录因子,高表达于肝脏和小肠。Creb3L3 (-/-) 的小鼠血浆中的 VLDL 升高。CREB-H 可能是甘油三酯代谢的主要调节物,在代谢发生变化时,调节某些基因的表达。

3.4.5 载脂蛋白 D (Apo-D) Perdomo 等<sup>[23]</sup>发现 Apo-D 广泛表达于哺乳动物组织,是一种非典型载

脂蛋白,影响血浆甘油三酯的水平。Perdomo 等将 Apo-D 基因整合于腺病毒载体,用过度表达 Apo-D 的腺病毒感染小鼠,发现肉食喂养小鼠及肥胖饮食小鼠血浆甘油三酯水平降低。Apo-D 可能通过某种途径增加 LPL 活性改善脂代谢。

### 4 展望

LPL 在基因水平、蛋白水平均以某些机制参与血脂代谢紊乱和动脉粥样硬化形成,与脑梗死的发生有关,但也存在相反观点。因此,需要排除生活习惯、环境因素、种族差异等的影响,在基因水平上扩大对 LPL 基因多态性的分析,加强基因位点的筛选,明确各个突变之间是否有连锁性,进一步阐明其在动脉粥样硬化及脑梗死发生发展中的作用。在分子及蛋白水平,进一步阐明 LPL 与哪些生物分子,在哪些具体环节上相互作用,引起脂代谢的紊乱,为脂代谢紊乱的治疗和预防提供新的思路和策略。

### 参 考 文 献

- [1] Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297 (2): E271-E288.
- [2] Wang H, Eckel RH. Lipoprotein Lipase in the Brain and Nervous System. *Annu Rev Nutr*, 2012, 21 (32): 147-160.
- [3] 李爱松,李婧,任长虹,等. 动脉粥样硬化相关基因与缺血性卒中的相关性研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38 (5): 477-481.
- [4] 林慧琼,刘晓春,李吕力,等. 脂蛋白酯酶 Ser447Stop 多态性与脑卒中的关系. *广西医学*, 2011, 33 (9): 1096-1099.
- [5] 朱元凯,肖志杰,赵水平,等. 脑出血患者脂蛋白酯酶 Ser447Ter 基因多态性的研究. *脑与神经疾病杂志*, 2010, 18 (6): 454-457.
- [6] Wang C, Sun T, Li H, et al. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Thromb Res*, 2011, 128 (5): e107-e112.
- [7] 崔璐璐,王敏,黄青阳. 脂蛋白酯酶基因 Pvu II 多态与中国人高脂血症和冠心病的 Meta 分析. *遗传*, 2010, 32 (10): 1031-1036.
- [8] Ukkola O, Garenc C, Perusse L, et al. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family study. *Atherosclerosis*, 2001, 158 (1): 199-206.
- [9] Munshi A, Babu MS, Kaul S, et al. Association of LPL

- gene variant and LDL, HDL, VLDL cholesterol and triglyceride levels with ischemic stroke and its subtypes. *J Neurol Sci*, 2012, 318(1-2): 51-54.
- [10] Xu E, Li W, Zhan L, et al. Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene are associated with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese. *Neuroscience*, 2008, 55(2): 403-408.
- [11] Amer AK, Moustapha MSZ, EL-Sobky MS, et al. Hind III polymorphism of lipoprotein lipase gene and its contribution to coronary artery disease in Egyptian. *Aust J Basic Appl Sci*, 2010, 4(12): 6641-6646.
- [12] Aratjo LM, Cendoroglo MS, Giguek CO, et al. Association of lipase lipoprotein polymorphisms with high-density lipoprotein and triglycerides in elderly men. *Genet Mol Res*, 2010, 9(1): 86-96.
- [13] Xian X, Liu T, Yu J, et al. Presynaptic defects underlying impaired learning and memory function in lipoprotein lipase-deficient mice. *J Neurosci*, 2009, 29(14): 4681-4685.
- [14] Wang H, Astarita G, Taussig MD, et al. Deficiency of lipoprotein lipase in neurons modifies the regulation of energy balance and leads to obesity. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 105-113.
- [15] Wang X, Sun W, Xu E. The expression and activity of brain lipoprotein lipase is increased after acute cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Neuropathology*, 2010, 30(2): 131-139.
- [16] 邓锦凤, 胡中扬, 侯德仁. 微小 RNA 与缺血性脑血管病. *国际神经病学神经外科杂志*, 2011, 38(3): 287-290.
- [17] Chen T, Li Z, Tu J, et al. MicroRNA-29a regulates pro-inflammatory cytokine secretion and scavenger receptor expression by targeting LPL in oxLDL stimulated dendritic cells. *FEBS Lett*, 2011, 585(4): 657-663.
- [18] Holmstrom K, Pedersen AW, Claesson MH, et al. Identification of a microRNA signature in dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Hum Immunol*, 2010, 71(1): 67-73.
- [19] Davies BS, Beigneux AP, Fong LG, et al. New wrinkles in lipoprotein lipase biology. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(1): 35-42.
- [20] Liu J, Afroza H, Rader DJ, et al. Angiopoietin-like protein 3 inhibits lipoprotein lipase activity through enhancing its cleavage by proprotein convertases. *J Biol Chem*, 2010, 285(36): 27561-27570.
- [21] Pollin TI, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science*, 2008, 322(5908): 1702-1705.
- [22] Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med*, 2011, 17(7): 812-815.
- [23] Perdomo G, Kim DH, Zhang T, et al. A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1298-1311.

## 组织蛋白酶 D 与自噬及脑出血的关系

廖远生 综述 吴成翰, 杨瑞玲 审校

福建中医药大学附属第二人民医院神经内科, 福建省福州市 350003

**摘要:**组织蛋白酶 D (Cathepsin D) 是一种细胞溶酶体内的天冬氨酸蛋白酶, 作用广泛, 参与机体多种生理、病理过程。近年来研究发现, 自噬参与了脑出血后的病理学过程, 并且影响神经细胞的生存和死亡。Cathepsin D 是介导自噬过程的重要蛋白, Cathepsin D 可能在脑出血发病机制中起着重要作用。

**关键词:**组织蛋白酶 D; 自噬; 脑出血

自 Westley 和 Rochefort 在 1979 年首次报道组织蛋白酶 D (Cathepsin D) 以来, 许多学者对此产生

了很大的兴趣, 并进行了大量的基础和临床研究, 特别是在肿瘤方面。然而, 针对 Cathepsin D 在脑出

收稿日期: 2012-08-13; 修回日期: 2012-11-15

作者简介: 廖远生 (1986-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 吴成翰 (1957-), 男, 教授, 主任医师, 主要从事神经系统变性疾病及脑血管病的基础与临床研究。