

磷脂转运蛋白作为动脉粥样硬化性疾病治疗靶点的研究从实验室走向临床

秦树存

(泰山医学院动脉粥样硬化研究所, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 磷脂转运蛋白; 动脉粥样硬化; 治疗靶点

磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)的研究始于1970年美国康奈尔大学的两位学者 Wirtz 和 Zilversmit, 他们发现这个蛋白可以介导磷脂在细胞器、细胞膜和血浆脂蛋白之间的交换。但其对动脉粥样硬化的影响一直争论不休, 直至30年后的2001年作者所在美国哥伦比亚大学的 Jiang、Qin 和 Tall 等学者发现该蛋白在三个动脉粥样硬化模型鼠的表达缺陷可导致动脉斑块形成明显减少, 从此掀开该蛋白影响动脉硬化研究的新篇章。近10年来动物模型和人群样本的大量研究报告进一步证实了该蛋白表达与动脉硬化及其相关疾病发生的密切关系。PLTP 从实验室走向临床应用的脚步正在加快。

1 小鼠模型的研究

2001年我们通过基因敲除小鼠模型实验证明, 缺失 PLTP 的小鼠动脉粥样硬化的可能性明显下降, 显示出抑制 PLTP 活性具有抗动脉粥样硬化作用。其作用机制至少可以归纳为: ①减少肝脏极低密度脂蛋白的分泌, 使含甘油三酯丰富的脂蛋白水平下降; ②增强低密度脂蛋白的抗氧化作用, 减轻由于低密度脂蛋白被氧化而导致的动脉粥样硬化的形成, 血浆脂蛋白抗氧化能力增强的原因是使维生素 E 堆积, 从而增加维生素 E 在致动脉粥样硬化的脂蛋白中的生物利用度; ③增强机体抗炎能力; ④减少胆固醇在小肠的吸收; ⑤增加抗动脉粥样硬化的载脂蛋白 A-IV 在低密度脂蛋白上聚集。2002至2004年有多个团队陆续证明过度表达 PLTP 的转基因鼠可促进动脉粥样硬化模型的斑块发生。2010年我们进一步发现 PLTP 缺乏状态可影响不同高脂食物介导的血浆脂质异常所致的动脉粥样硬化斑块形成。

2 其他动物模型的研究

今年刚刚发表的一篇 Masson 团队转基因兔实验再次确认 PLTP 的致动脉粥样硬化作用。2010年陈保生团队证明低活性水平的 PLTP 可能与树鼩和北京鸭的抗粥样硬化生物学特性有关。

3 人群动脉样本的研究

2003年有三个团队分别发表各自的结果表明, PLTP 存在于颈动脉 CD-68 阳性的巨噬细胞中, 乙酰化低密度脂蛋白可上调 PLTP 在巨噬细胞中的表达合成。PLTP 亦存在于颈动脉斑块内部任何来源(巨噬细胞或平滑肌细胞)的泡沫细胞中。PLTP 同时聚集在粥样斑块的细胞外基质中。

4 人群动脉硬化疾病流行病学研究

PLTP 活性在动脉粥样硬化高危人群的1型和2型糖尿病、肥胖症和胰岛素抵抗的患者中是升高的。2003年 Schlitt 等进行了大规模的流行病学研究, 通过对1102例冠状动脉硬化疾病的患者组与444例健康对照组的对比研究, 结果表明冠状动脉疾病患者血浆中 PLTP 的活性显著高于对照组。血浆中 PLTP 活性最高的1/5人群比活性最低的1/5人群患冠状动脉疾病的概率高出1.9倍。多变量回归分析表明, 在校正了年龄、血脂、吸烟、糖尿病、高血压等因素后, PLTP 活性是预测冠心病的独立影响因素。血浆中 PLTP 水平升高可作为冠状动脉疾病的危险因素之一。诸多研究提示 PLTP 可以作为一个抗动脉粥样硬化的新靶标。而 PLTP 位点的遗传变异有可能作为心血管病的又一生物标记。

5 磷脂转运蛋白抑制剂的研究

2010年 Jiang 团队发现, 合成的 PLTP 特异抑制化合物可有效抑制肝细胞分泌载脂蛋白 B。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81070247)、973项目二级课题(2007CB936104)、山东省泰山学者工程项目(200867)和美国 NIH 项目(HL54591)

[作者简介] 秦树存, 山东省泰山学者特聘教授, 泰山医学院动脉粥样硬化研究所所长, 曾为中科院百人计划海外杰出人才、解放军总医院老年医学博士、美国哥伦比亚大学博士后、美国加州大学高级研究员, 从事脂蛋白与动脉粥样硬化研究26年, E-mail 为 seqin@tsmc.edu.cn。

(此文编辑 许雪梅)