

载脂蛋白 M 与炎症性疾病的研究进展

郭伶霞

作者单位: 300052 天津, 天津医科大学总医院

通讯作者: 郭伶霞, Email: xiaxia8331@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.02.019

【摘要】 载脂蛋白 M (apoM) 主要存在于高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 中, 属于 Lipocalin 超蛋白家族, 成熟的 apoM 其 N 端保留着一个疏水信号肽, 可将 apoM 锚定于 HDL-C 的单磷脂层。apoM 基因位于人的 6 号染色体主要组织相容性复合物 III (MHC-III) 区域, 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和淋巴毒素基因非常接近。近年来研究表明, apoM 的表达受到多种炎症相关因子的调节, apoM 主要与动脉粥样硬化、糖尿病、脓毒症和自身免疫性疾病等炎症性疾病相关。现对其研究进展进行综述。

【关键词】 载脂蛋白 M; 炎症; 炎症性疾病

The developments of apoM and inflammatory diseases

Guo Lingxia. Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, 300052, China

Corresponding author: Guo Lingxia, Email: xiaxia8331@sina.com

【Abstract】 Apolipoprotein M, which is a member of superfamily of lipoprotein, is mainly bound to high density lipoprotein (HDL) particles. The hydrophobic signal anchor located apoM to the single phospholipid layer of lipoproteins. Human apoM gene is located in the major histocompatibility complex (MHC) class III locus on chromosome 6 located close to the genes of tumor necrosis factor α and lymphotoxins. Recently, the investigation of apoM show a series of inflammatory agents can regulate the level of apoM. Meanwhile, the study indicates that apoM is mainly related to atherosclerosis, diabetes mellitus, sepsis and autoimmune disease.

【Key words】 Apolipoprotein M; Inflammation; Inflammatory diseases

载脂蛋白 M (apoM) 是 1999 年 Xu 等^[1]在研究富含甘油三酯脂蛋白时发现的一种具有特殊结构的载脂蛋白, 因为此前最后发现的载脂蛋白为 apoL, 故而将该载脂蛋白命名为 apoM。apoM 主要存在于高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 中, 现将 apoM 的调控及其在炎症疾病中的作用进行综述。

1 载脂蛋白 M 的概述

人类 apoM 属于 Lipocalin 超蛋白家族, 其 cDNA 包含 734 个碱基对, 可编码 188 个氨基酸, 相对分子质量约 24 000。成熟的 apoM 其 N 端的疏水信号肽可将 apoM 锚定于高密度脂蛋白 (HDL) 的单磷脂层。Christoffersen 等^[2]研究发现, 信号肽对维持 apoM 的循环是必不可少的。apoM 基因位于人的 6 号染色体 P21.33 的主要组织相容性复合物 III (MHC-III) 区域, 且与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和淋巴毒素基因非常接近, 提示 apoM 可能与炎症反应存在一定的联系。血清中的 apoM 主要存在于 HDL-C 中, 在人类胚胎发育的过程中, apoM 主要表达于肝实质细胞, 少量表达于肾小管上皮细胞和小肠。

2. 调控载脂蛋白 M 的炎症相关因子

2.1 肝细胞核因子-1 α (HNF-1 α) HNF-1 α 可与 apoM 启动子结合, 进而对 apoM 的表达进行调控。Richter 等^[3]发

现, 在 HNF-1 α 缺乏的小鼠肝脏和肾脏几乎无 apoM 蛋白表达; 与野生型小鼠相比, 突变型 HNF-1 α 的小鼠体内血清 apoM 含量下降了近 50%; 而 HNF-1 α 的小鼠血清中基本不含 apoM。此外, Richter 等^[3]还发现, 青少年的成年发病型糖尿病 (MODY3) 患者血清 apoM 含量明显下降, 该类型糖尿病患者 HNF-1 α 基因发生突变, 其 apoM 血清含量较对照组相比明显下降。这与 Skupien 等^[4]的研究结果是一致的。这些均表明 HNF-1 α 是 apoM 基因转录的重要调节因子。

2.2 TNF- α 和白细胞介素 (ILs) TNF- α 和 ILs 是常见炎症因子, 其可通过促进免疫细胞和炎症细胞释放一些炎症递质, 增强炎症反应。Xu 等^[5]的体外研究发现, TNF- α 和 IL-1 α 对 HepG2 细胞的 apoM mRNA 和蛋白表达水平均无影响; 而 Feingold 等^[6]研究却发现, TNF- α 和 IL-1 α 可下调 Hep3B 细胞的 apoM mRNA 和蛋白表达。以上研究结果可能表明, 在不同细胞系, 炎症反应可能并不相同, 而 Hep3B 细胞可能更接近人体内的炎症反应。

2.3 血小板活化因子 (PAF) PAF 是一种促进炎症反应的磷脂, 它可释放大量的炎症介质, 如活性氧、白细胞三烯等。有研究者曾发现, PAF 可使 HepG2 细胞内 apoM 的 mRNA

和蛋白表达量明显增加,而使用 PAF 拮抗剂昔帕泛干干预后, apoM 的表达降低,且有剂量依赖性^[5]。该研究者还发现, PAF 只可调节 apoM 的表达,而对其他载脂蛋白无作用,结果表明 PAF 可能通过一种特殊的通路对 apoM 进行调节^[5]。

2.4 生长因子 转化生长因子- β (TGF- β) 是一种可参与免疫炎症细胞生长、分化、增殖和凋亡的细胞因子。Ren 等^[7]研究发现, TGF- β 可通过 TAK-1-JNK-c-Jun 的信号通路负向调节 HepG2 细胞的 apoMmRNA 和蛋白表达,且有时间和剂量依赖性。

3 apoM 与炎症相关性疾病

3.1 apoM 与动脉粥样硬化(AS) AS 是脂质沉积与炎症反应共同作用的结果。HDL-C 一直被认为是通过参与胆固醇的逆转运(RCT),对 AS 有保护作用。apoM 作为 HDL-C 的主要载脂蛋白,在参与前 β -HDL 的形成及胆固醇的逆转运过程中都有不可替代的作用。胡志高等^[8]认为,血清 apoM 水平与冠状动脉病变数量和狭窄程度等呈负相关,表明 apoM 对 AS 可能有保护作用。Wolfram 等^[9]发现,用高胆固醇饲养低密度脂蛋白(LDL)受体敲除的小鼠 12 周后,向小鼠体内注入含 apoM 的腺病毒或腺病毒载体,3 周后对主动脉根部进行油红 O 染色,发现与对照组相比, apoM 过表达的小鼠损伤面积减少了近 70%。Zheng 等^[10]临床研究表明, apoM 启动子区 -724delC 位点缺失突变可下调 apoM 蛋白表达水平,进而增加冠心病的发病风险。Gao 等^[11]用 TNF- α 刺激 HepG2 细胞发现, apoM 可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)通路的活化,从而抑制血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)和细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的表达,进而减轻血管炎症反应。Ruiz 等^[12]研究发现, HDL/apoM/1-磷酸鞘氨醇(S1P)复合物可通过与 S1P1 和 S1P3 结合保护血管上皮细胞,减少内皮细胞凋亡,进而对 AS 发挥保护作用。Galvani 等^[13]的研究也发现, apoM+HDL-S1P 可通过与 S1P1 促进 S1P1- β -复合物 2 形成,同时减少 TNF- α 对 NF- κ B 通路的活化和 ICAM-1 的表达,与 Gao 等^[11]的研究结果一致。以上研究表明, apoM 可能是通过减轻血管的炎症反应来进一步发挥对 AS 的保护作用。

3.2 apoM 与糖尿病 糖尿病是由遗传、环境等多种因素所致的代谢紊乱综合征,其主要特征是高糖血症。Nojiri 等^[14]研究发现,链脲霉素诱导的高血糖小鼠中, S1P 和 apoM 在血浆、肝脏和肾脏中水平增高,而胰岛素治疗却能减轻链脲霉素诱导的高血糖小鼠 S1P 和 apoM 水平的增加,这可能是低剂量胰岛素可使肝脏代偿性分泌 apoM,进而增加 S1P 水平,从而对机体产生保护的一种机制。Cervin 等^[15]在研究 71 例芬兰的 MODY3 患者时发现,与对照组相比,女性患者血清 apoM 浓度下降了 10%,而男性患者血清 apoM 浓度无明显改变。结果表明, apoM 在糖尿病中扮演着不同的角色,其具体的调控机制还需进一步研究。

3.3 apoM 与脓毒症(sepsis) 脓毒症是细菌侵入血液并在血液中大量繁殖,产生毒素,导致机体产生了全身炎症反应综合征(SIRS),其具体产生的机制至今尚未明确。

Kumaraswamy 等^[16]在研究 SIRS、脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克患者时发现,血清 apoM 含量随着细菌感染程度加重而下降更为显著。Feingold 等^[6]用脂多糖(LPS)刺激 Hep3B 细胞建立炎症反应模型,发现 LPS 刺激可使 apoM 的基因表达明显受抑;同时他们还发现, TNF- α 可使小鼠肝脏 apoM 表达减少 40%,而 IL-1 对 apoM 的表达无明显影响。此外, Feingold 等^[6]还发现炎症反应时 TNF-1 α mRNA 水平降低了 65%,与 Ma 等^[17]的研究结果是一致的。apoM 主要存在于 HDL-C 中,杨国兴等^[18]和刘美云等^[19]均指出血浆低水平 HDL-C 与脓毒症的预后密切相关。

S1P 是神经酰胺的降解产物,其参与了维持血管内皮的完整性、血管生成、炎症反应及细胞骨架重构等^[20]。研究发现, apoM 对维持 S1P 的功能十分重要, S1P 通过与 apoM 结合而转运至上皮细胞发挥保护作用;炎症反应时, apoM 含量降低致使 S1P 含量也随之减少,进而使上皮保护作用减弱,血管渗漏增加,加重炎症反应^[21-23]。此外, S1P 类似物 FTY720 能减少 LPS 诱导的血管渗漏进而减轻炎症反应^[24]。apoM-S1P 复合物在炎症发生和发展过程中发挥着重要的角色,其具体的调控机制还需要进一步探究。

3.4 apoM 与自身免疫疾病 系统性红斑狼疮(SLE)是一种可能与遗传、药物、感染及食物等多种因素有关的自身免疫性疾病。杜文涵等^[25]的研究发现,血清 apoM 水平与 SLE 的活动度呈明显负相关,其可能成为 SLE 活动度评价指标之一。apoM 基因毗邻 MHC III 区,与类风湿关节炎相关的促炎基因非常接近,表明 apoM 可能是通过增强炎症反应来影响类风湿性关节炎的。Hung 等^[26]研究 apoM 基因多态性时发现,与对照组相比,类风湿性关节炎患者 apoM 的血浆水平明显升高,表明类风湿性关节炎会导致 apoM 水平升高。综上所述, apoM 可能是通过参与炎症反应来影响自身免疫疾病的发生与发展。

4 展望

apoM 作为一种载脂蛋白,其生物学特性和调节机制还不是特别清楚。目前已有的研究证明, apoM 与 AS、糖尿病、脓毒症、自身免疫疾病等炎症性疾病密切相关。但是 apoM 如何在这些疾病中发挥作用及其具体的调控机制还有待于进一步探究。对 apoM 的生理功能和调控机制的深入了解,一方面有利于我们加深对 apoM 的认识,另一方面有利于我们更容易找到治疗炎症性疾病的靶点。

参考文献

- 1 Xu N, Dahlback B. A novel human apolipoprotein (apoM) [J]. J Biol Chem, 1999, 274(44): 31286-31290.
- 2 Christoffersen C, Ahnström J, Axler O, et al. The signal peptide anchors apolipoprotein M in plasma lipoproteins and prevents rapid clearance of apolipoprotein M from plasma [J]. J Biol Chem, 2008, 283(27): 18765-18772.
- 3 Richter S, Shih DQ, Pearson ER, et al. Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1 α : haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels [J]. Diabetes, 2003, 52(12): 2989-2995.

- 4 Skupien J, Kepka G, Gorczyńska-Kosiorz S, et al. evaluation of apolipoprotein M serum concentration as a biomarker of HNF- β MODY [J]. Rev Diabet Stud, 2007, 4(4): 231-235.
- 5 Xu N, Hurtig M, Zhang XY, et al. Transforming growth factor- β down-regulates apolipoprotein M in HepG2 cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1683(1-3): 33-37.
- 6 Feingold KR, Shigenaga JK, Chui LG, et al. infection and inflammation decrease apolipoprotein M expression [J]. Atherosclerosis, 2008, 199(1): 19-26.
- 7 Ren K, Mo ZC, Liu X, et al. TGF- β Down regulates apolipoprotein M expression through the TAK 1 JNK c Jun Pathway in HepG2 Cells [J]. Lipids, 2017, 52: 109-117.
- 8 胡志高, 屈晓冰, 胡敏. 载脂蛋白 M 与冠状动脉病变的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(3): 224-226.
- 9 Wolfrum C, Poy MN, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for prebeta-HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis [J]. Nat Med, 2005, 11(4): 418-422.
- 10 Zheng L, Luo G, Zhang J, et al. Decreased activities of apolipoprotein m promoter are associated with the susceptibility to coronary artery diseases [J]. Int J Med Sci, 2014, 11(4): 365-37.
- 11 Gao JJ, Hu YW, Wang YC, et al. ApoM suppresses TNF- α -induced expression of ICAM-1 and VCAM-1 through inhibiting the activity of NF- κ B [J]. DNA Cell Biol, 2015, 34(8): 550-556.
- 12 Ruiz M, Okada H, Dahlb ck B. HDL-associated apoM is anti-apoptotic by delivering sphingosine 1-phosphate to S1P1 & S1P3 receptors on vascular endothelium [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 36.
- 13 Galvani S, Sanson M, Blaho VA, et al. HDL-bound sphingosine 1-phosphate acts as a biased agonist for the endothelial cell receptor S1P1 to limit vascular inflammation [J]. Sci Signal, 2016, 8(389): ra79.
- 14 Nojiri T, Kurano M, Tokuhara Y, et al. modulation of sphingosine-1-phosphate and apolipoprotein M levels in the plasma, liver and kidneys in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(6): 639-648.
- 15 Cervin C, Axler O, Holmkvist J, et al. An investigation of serum concentration of apoM as a potential MODY3 marker using a novel ELISA [J]. J Intern Med, 2010, 267(3): 316-321.
- 16 Kumaraswamy SB, Linder A, Akesson P, et al. Decreased plasma concentrations of apolipoprotein M in sepsis and systemic inflammatory response syndromes [J]. Crit Care, 2012, 16(2): R60.
- 17 Ma X, Hu YW, Zhao ZL, et al. Anti-inflammatory effects of propofol are mediated by apolipoprotein M in a hepatocyte nuclear factor-1 α -dependent manner [J]. Arch Biochem Biophys, 2013, 533(1-2): 1-10.
- 18 杨国兴, 周国勇, 胡森. 血浆低水平高密度脂蛋白预示严重脓毒症患者预后不良 [J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(9): 560.
- 19 刘美云, 周焕平, 吕欣. 高密度脂蛋白代谢及其对脓毒症影响的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(4): 377-380.
- 20 Arkensteijn BW, Berbee JF, Rensen PC, et al. The apolipoprotein m-sphingosine-1-phosphate axis: biological relevance in lipoprotein metabolism, lipid disorders and atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3): 4419-4431.
- 21 Tsai HC, Han MH. Sphingosine-1-phosphate (S1P) and S1P signaling pathway: therapeutic targets in autoimmunity and inflammation [J]. Drugs, 2016, 76(11): 1076-1079.
- 22 Christensen PM, Liu CH, Swendeman SL, et al. Impaired endothelial barrier function in apolipoprotein M-deficient mice is dependent on sphingosine-1-phosphate receptor 1 [J]. FASEB J. 2016, 30(6): 2351-2359.
- 23 Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(23): 9613-9618.
- 24 Szczepaniak WS, Zhang Y, Hagerty S, et al. Sphingosine 1-phosphate rescues canine LPS-induced acute Lung injury and alters systemic inflammatory cytokine production in vivo [J]. Transl Res, 2008, 152(5): 213-224.
- 25 杜文涵, 王玲, 李慧, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 apoM 的表达及其与疾病活动度的相关性 [J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(4): 367-372.
- 26 Huang Y, Liu Y, Jiang L, et al. Apolipoprotein m (APOM) levels and APOM rs805297 G/T polymorphism are associated with increased risk of rheumatoid arthritis [J]. Joint Bone Spine, 2014, 81(1): 32-36.

(收稿日期: 2017-04-21)

(本文编辑: 李银平)

书 讯

《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行

武警总医院急救医学中心主任王立祥教授主编的《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 198.0 元/本, 购书服务电话: 4006-120-160。

《腹部心肺复苏学》是国内外第一部系统阐述腹部心肺复苏(CPR)的大型专著。第一篇全面论述了腹部 CPR 的概念、范畴、特征与途径, 深度解析了腹部 CPR 的解剖生理基础以及“腹泵”等参与复苏的“多泵机制”原理, 着重诠释了腹部提压 CPR 的研究与转化。第二篇系统归纳总结了腹部 CPR 的实验研究结果与临床实践案例。第三篇深刻揭示了 CPR 研究的现状、技术及趋势, 从整合医学的全新理念出发, 揭示腹部 CPR 的内在规律。本书内容翔实, 科学性强, 对于从事临床医学与基础医学的医界同仁具有重要的阅读价值。

