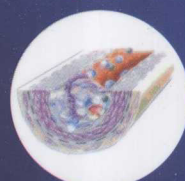
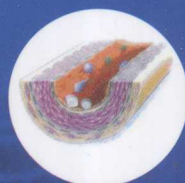
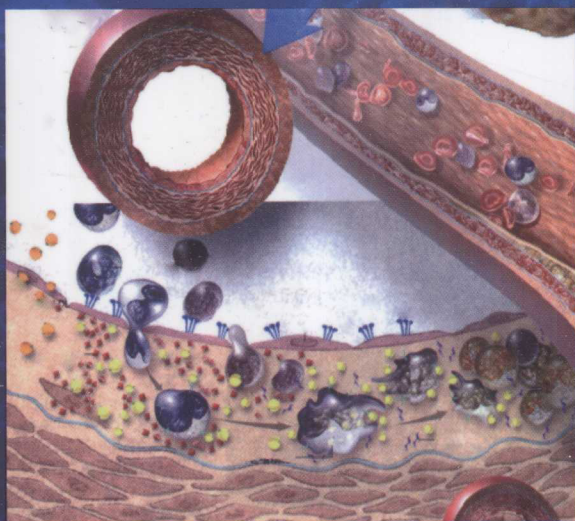


动脉粥样硬化 与自身免疫

刘庆平 编著

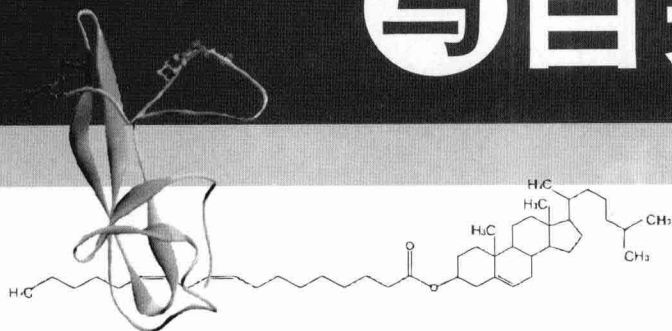


化学工业出版社

本书由大连市政府学术专著出版基金资助

动脉粥样硬化 与自身免疫

刘庆平 编著



(1999年12月)

刘庆平 编著

刘庆平 编著

刘庆平 编著

刘庆平 编著

刘庆平 编著

刘庆平 编著

刘庆平 编著

刘庆平 编著

刘庆平 编著



化学工业出版社

·北京·

图书在版编目 (CIP) 数据

动脉粥样硬化与自身免疫/刘庆平编著. —北京: 化学工业出版社, 2010.5

ISBN 978-7-122-07878-0

I. 动… II. 刘… III. 动脉粥样硬化-诊疗 IV. R543.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 035233 号

责任编辑: 赵玉清 刘 畅

责任校对: 战河红

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市前程装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张 18¼ 彩插 2 字数 305 千字

2010 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 48.00 元

版权所有 违者必究

编写人员

刘庆平	陈阿梅	迟彦
李文哲	王仁军	张帆

前言

preface

本书是我们课题组历经8年的时间共同进行的研究工作及取得的科研成果。在进行动脉粥样硬化尤其是难治性系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）和抗磷脂抗体综合征（抗磷脂综合征）动脉硬化与血栓形成课题的研究过程中，我们意识到对这些疾病的发病机制的了解和跟踪这个领域的进展非常困难，国内目前对这一领域内的论述只有区区几页，因此诞生了写一本专门论述动脉粥样硬化与自身免疫的书的想法。

近年来，动脉粥样硬化被认为是一种比较典型的自身免疫性疾病，许多炎症因子和免疫细胞参与动脉粥样硬化的发生、发展，即动脉粥样硬化的发生是血管壁细胞与血液细胞在多种炎症因子和增殖因子作用下，相互作用所导致的一种血管损伤过程。同时，越来越多的证据显示，自身抗体与进行性动脉粥样硬化有关。

系统性红斑狼疮和抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome, APS）是难治性自身免疫性疾病。其中动脉粥样硬化与动静脉血栓是其典型临床表现。研究表明，自身抗体也与SLE、APS的动脉粥样硬化发生密切相关。抗磷脂抗体的检测是SLE、APS等自身免疫性疾病的诊断依据之一，也是临床上预测血栓形成趋势的标志。鉴于炎症因子和免疫细胞同样参与SLE与APS进行性动脉粥样硬化的发生、发展，人们将具有动脉粥样硬化和血栓形成成为典型临床症状的SLE和APS自身免疫性疾病作为研究进行性动脉粥样硬化机制的模型。

本书是在前期研究的基础上，集国家基金委和教育部三项繁重科研任务之大成，是研究组成员无私奉献、通力合作、辛勤劳动的结晶。殷切希望本书能对推动自身免疫性动脉粥样硬化和血栓形成的研究和临床诊断及治疗的

开发、应用起到促进作用。如果能够对此研究领域和临床医师的科学研究与临床实践有一定帮助，我们将深感欣慰。

在过去的 8 年中，我们掌握的自身免疫性动脉粥样硬化和动静脉血栓发病机制研究方面的知识急剧增加，自身抗体的产生和诱导因素、自身抗体的致病性、自身抗体所致动脉粥样硬化与血栓形成信号转导通路等研究揭示了自身免疫性动脉粥样硬化和血栓形成发病机制的巨大复杂性。因此，我们的研究范围、研究能力和水平都很有限，研究成果中僻陋和不足之处在所难免，恳请同道们不吝斧正。

我非常感激所有鼓励我写这本书的人们，还有那些以有益的意见及指正来支持我的人们。我感谢我的老师 Matsuura Eiji 及我以前的合作者 Kobayashi Kazuko。

刘庆平

2010 年 4 月

目录

content

● 基础篇 ●

1 动脉粥样硬化	3
1.1 动脉粥样硬化	3
1.2 血浆脂蛋白	5
1.3 血浆脂蛋白受体	7
1.4 低密度脂蛋白与动脉粥样硬化	11
1.5 氧化低密度脂蛋白与动脉粥样硬化	19
1.6 动脉粥样硬化实验模型	22
1.7 自身免疫与动脉粥样硬化	32
参考文献	33
2 系统性红斑狼疮与动脉粥样硬化	39
2.1 系统性红斑狼疮患者心血管疾病的流行情况	39
2.2 系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化及心血管疾病	40
2.3 系统性红斑狼疮致动脉粥样硬化的发病机制	41
2.4 系统性红斑狼疮的分子遗传学研究	54
参考文献	60
3 抗磷脂抗体综合征与动脉粥样硬化	68
3.1 抗磷脂抗体综合征概况	68
3.2 抗磷脂抗体综合征的分类	69
3.3 抗磷脂抗体综合征的诊断与分型	70

3.4 抗磷脂抗体综合征的临床症状	73
3.5 抗磷脂抗体	77
3.6 抗磷脂抗体综合征发病机制	91
3.7 抗磷脂抗体综合征动脉粥样硬化与血栓形成的新理论	95
参考文献	110

● 实验篇 ●

4 利用光谱法研究 LDL 体外氧化机制	117
4.1 光谱法研究 Cu^{2+} 诱导的不同时间的 LDL 体外氧化	117
4.2 含硒化合物对 LDL 体外氧化抑制作用的光谱法研究	126
参考文献	138
5 β_2-GP I 与 oxLDL 相互作用的分子研究	142
5.1 引言	142
5.2 关键技术与方法	143
5.3 结果	147
5.4 讨论	157
参考文献	159
6 来源于 oxLDL 的 7-酮基胆固醇 ω-COOH 衍生物是潜在的 β_2-GP I 的生理性配体	164
6.1 引言	164
6.2 关键技术与方法	165
6.3 结果	168
6.4 讨论	176
参考文献	178
7 7-酮基胆固醇脂肪酸末端的 ω-COOH 是与 β_2-GP I 特异性结合的生理性活性中心	183
7.1 引言	183
7.2 关键技术与方法	185
7.3 结果	189
7.4 讨论	196
参考文献	199

8	巨噬细胞识别和吞噬配体介导的 oxLDL、β_2-GP I 和抗 β_2-GP I	
	抗体组成的免疫三元复合物	205
	8.1 引言	205
	8.2 关键技术与方法	206
	8.3 结果	208
	8.4 讨论	211
	参考文献	213
9	抗磷脂抗体综合征患者血清中抗 β_2-GP I -oxLDL 复合体自身抗体	
	检测及与其他抗体相关性分析	217
	9.1 引言	217
	9.2 关键技术与方法	218
	9.3 结果	220
	9.4 讨论	223
	参考文献	224
10	抗磷脂抗体综合征患者血清中存在稳定的 β_2-GP I -oxLDL	
	复合体	226
	10.1 引言	226
	10.2 关键技术与方法	228
	10.3 结果	232
	10.4 讨论	242
	参考文献	245
11	中国北方人群系统性红斑狼疮患者 <i>KIR</i> 基因多态性的研究	252
	11.1 引言	252
	11.2 关键技术与方法	252
	11.3 结果	253
	11.4 讨论	254
	参考文献	256

● 临 床 篇 ●

12	自身免疫性动脉粥样硬化与血栓形成的治疗	261
-----------	----------------------------------	-----

12.1 动脉粥样硬化的抗氧化治疗..... 261

12.2 系统性红斑狼疮动脉粥样硬化与血栓形成的治疗..... 266

12.3 抗磷脂抗体综合征动脉粥样硬化与血栓形成的治疗..... 274

参考文献..... 278

The background of the page is an abstract composition. It features several overlapping circles in various shades of gray. A prominent circle in the upper right contains the title '基础篇' in black text. The lower half of the page is filled with a dense, light gray dot pattern. On the right side, there are complex, swirling line patterns that resemble a stylized flower or a dynamic motion graphic.

基础篇

1

动脉粥样硬化

1.1 动脉粥样硬化

动脉硬化尤其是动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）所引起的血栓形成以及心血管疾病是目前全世界导致人类死亡的主要原因，对人类的生存和生活质量是一种巨大的威胁和破坏。

关于动脉硬化，虽然有血栓学说、血浆浸润学说、流体力学动脉壁代谢异常学说、脂质学说等多种假说，但任何一种单一的假说

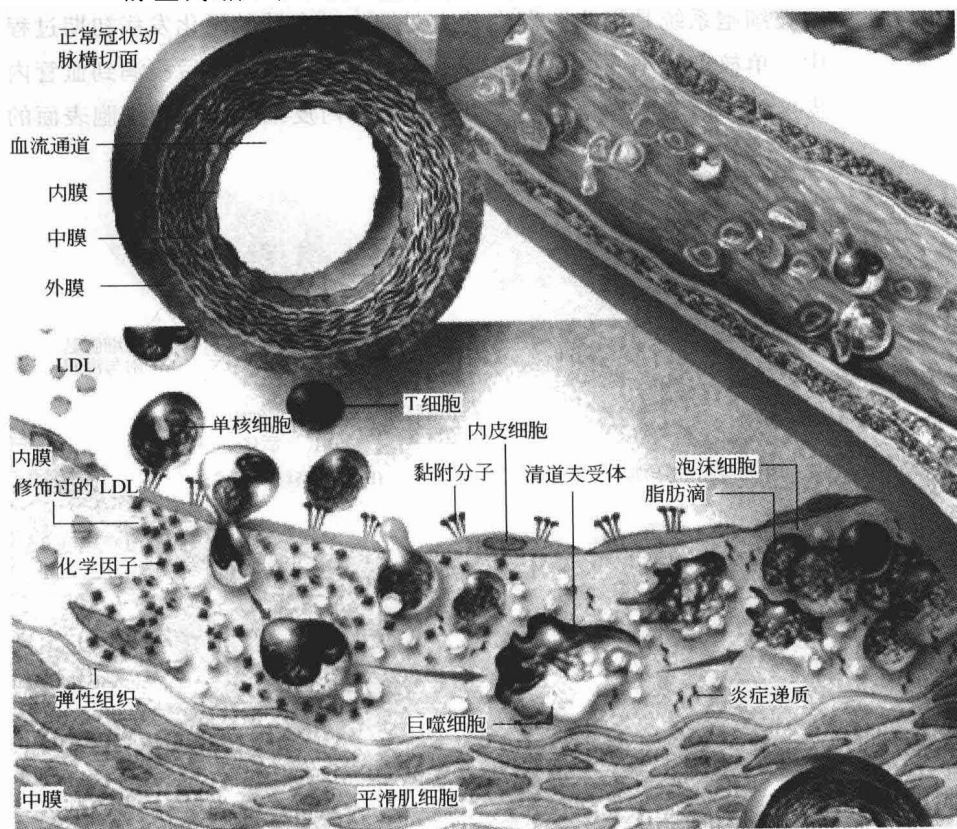


图 1-1 动脉粥样硬化发病机制（科学，2002，8：26-33）

都不能解释动脉硬化的发生机制。1976 年 Ross 和 Glomset 提出的“损伤应答学说”，阐明了动脉硬化的发病原因。此学说主张，血管内皮细胞一旦受到损伤，血小板就会发生黏附和凝集，并释放血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor, PDGF）促进平滑肌细胞增殖，若血管壁发生一次性局部损伤，内皮细胞能对其进行修复，血管壁形态恢复正常，但是若血管壁损伤慢性化，会引发平滑肌细胞继续增殖，血管内膜增厚，形成动脉硬化病灶。随后 Ross 等又对“损伤应答学说”进行了几次修改和补充。目前认为，与动脉硬化发生和发展相关的生物活性因子不仅仅是 PDGF，还存在着许多细胞因子和其他细胞增殖因子，即动脉硬化的发生是血管壁细胞与血液细胞在多种炎症性细胞因子和增殖因子作用下，发生相互作用所产生的一种动脉壁对血管损伤的炎症反应过程。单核-巨噬细胞系统是细胞防御中的主要细胞。在动脉硬化发病初期过程中，单核细胞来源的巨噬细胞黏附于血管内皮，然后浸润到血管内皮内膜。高胆固醇血症等可以激活血管内皮细胞，致使细胞表面的

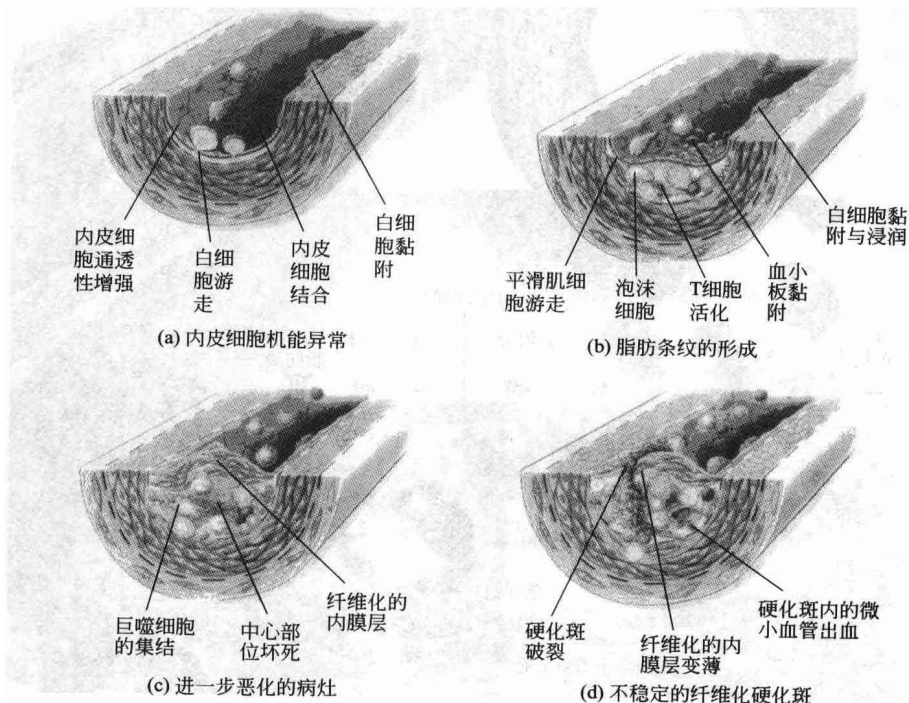


图 1-2 动脉粥样硬化发病过程 (Ross R. 1999. N Engl J Med, 340: 115)



血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)等黏附因子表达量增高。巨噬细胞在单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等趋化因子的作用下迁移到血管内皮内膜,摄取大量氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL),形成泡沫细胞,与T细胞、平滑肌细胞共同形成脂肪条。Brown和Goldstein认为,清道夫受体(scavenger receptor, SR)参与巨噬细胞变性LDL的摄取。Steinberg等证明了体内的主要变性LDL是oxLDL,由于清道夫受体(SR)的表达量没有下调,巨噬细胞不断地摄取oxLDL,导致细胞内的胆固醇酯蓄积和泡沫化。泡沫细胞是组成动脉硬化巢的主要成分。而LDL的氧化(oxLDL)被认为是引起动脉粥样硬化和血栓形成的独立危险因子。LDL大量积聚于血管细胞间质中,氧化后的LDL具有毒性,导致炎性细胞因子和炎性细胞聚集,血管内膜损伤,形成一系列的炎症和纤维化。动脉粥样硬化的发病机制见图1-1(彩图1-1)、图1-2(彩图1-2)。

1.2 血浆脂蛋白

1.2.1 血浆脂蛋白的概述

脂蛋白是由各种脂质和蛋白质组成的可溶性生物大分子,主要存在于血浆中,其功能是运转外源性和内源性的脂类物质。血浆脂类包括游离胆固醇(free cholesterol, FC)、胆固醇酯(cholesterol ester, CE)、磷脂(phospholipids, PL)、三酰甘油(TG,甘油三酯)、游离脂肪酸(FFA)等。由于三酰甘油和胆固醇都是疏水性物质,故和相应的蛋白质分子(载脂蛋白)结合成血浆脂蛋白才能分散在血中。脂蛋白具有微团结构,非极性的三酰甘油、胆固醇酯等位于核心,外周为疏水性的载脂蛋白和游离胆固醇、磷脂等的极性基团,这样使脂蛋白具有较强的水溶性,可在血液中运输。

脂蛋白中的脂类物质是生命细胞基础代谢的必需物质,其中

TG 参与人体内能量代谢，而胆固醇则主要用于合成细胞质膜、类固醇激素和胆汁酸。这些脂类从食物经消化吸收入血，也可以由肝脏、脂肪组织等合成释放入血。因此，血脂受膳食、年龄、职业以及代谢的影响，并且与动脉粥样硬化（AS）的发生、发展有密切关系。在人类及实验动物，由于遗传和/或环境因素的影响，血浆脂蛋白的结构和代谢发生异常时，血液中某种或几种脂质成分的升高或降低称血脂异常或脂蛋白代谢紊乱；其中某些脂质成分升高称高脂血症（hyperlipidemia）或高脂蛋白血症（hyperlipoproteinemia）。脂蛋白代谢紊乱可以引起 AS 病变。

1.2.2 血浆脂蛋白的分类

脂蛋白因所含脂类及蛋白质的质和量不同，其密度、大小、表面所带电荷、电泳行为及免疫性是很不均一的，利用不同的方法可将脂蛋白分为若干类。一般用超速离心法及电泳法可将血浆脂蛋白分为四类。

超速离心是利用各种物质在一定密度的介质中离心旋转运动时，具有不同漂浮速率的原理而对脂蛋白进行分离的方法。脂蛋白颗粒中蛋白质含量高者，密度高；相反，脂类含量高者，密度低；从低到高调整介质密度后超速离心，可依次将不同密度的脂蛋白分开。通常，用超速离心技术可以将血浆脂蛋白分成四大类：乳糜微粒（chylomicron, CM）、极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein, VLDL）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）和高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL），见图 1-3（彩图 1-3）。

由于血浆脂蛋白表面电荷量不同，在电场中迁移速率不同，也可以用电泳法将血浆脂蛋白均匀分为乳糜微粒（CM）、 β -脂蛋白、前 β -脂蛋白和 α -脂蛋白四种。 α -脂蛋白的相对分子质量小，蛋白质含量最高，在电场作用下，电荷量大，电泳速度最快，电泳在相当于 α_1 球蛋白的位置。CM 的蛋白质含量很低，主要是不带电荷的脂类，特别是 TG 含量最高。在电场中几乎不移动，所以停留在原点。正常人空腹血清在一般电泳谱上无乳糜微粒。

除上述四类脂蛋白外，还有中间密度脂蛋白（intermediate density lipoprotein, IDL），它是 VLDL 在血浆中的代谢物，其组

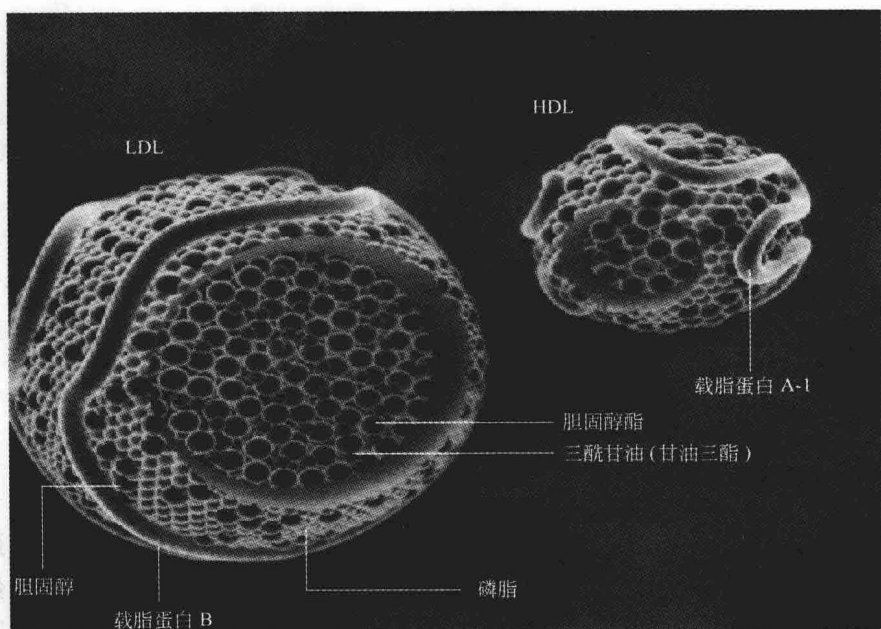


图 1-3 LDL 和 HDL 脂蛋白分子 (科学, 2002, 8: 26-33)

成和密度介于 VLDL 及 LDL 之间。HDL 因蛋白质及脂类的含量不同, 又分为 HDL2 及 HDL3。

1.2.3 血浆脂蛋白的组成

各类脂蛋白都含有蛋白质、三酰甘油、磷脂、胆固醇及胆固醇酯这四类成分, 但其组成比例及含量却大不相同。乳糜微粒颗粒最大, 含三酰甘油最多, 达 80%~95%, 含蛋白质最少, 约 1%, 故密度最小, 血浆静置时乳糜微粒即漂浮在上层。VLDL 含三酰甘油也多, 达 50%~70%, 但其蛋白质含量 (约 10%) 高于 CM, 故密度较 CM 大。LDL 含胆固醇及胆固醇酯最多, 约 40%~50%。HDL 含蛋白质最多, 约 50%, 故密度最高、颗粒最小。

1.3 血浆脂蛋白受体

体内许多种细胞的细胞膜上分布有特异的脂蛋白受体, 血浆脂