

# 磷酸胆碱抗体与动脉粥样硬化的关系及相关机制研究进展

杜 坤 综述, 于嘉屏<sup>△</sup>审校

(上海交通大学医学院附属仁济医院检验科 200127)

**关键词:** 动脉粥样硬化; 脂蛋白类, LDL; 红斑狼疮, 系统性; 磷酸胆碱抗体

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 01. 034

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2011)01-0071-03

动脉粥样硬化(arteriosclerosis, AS)是1种慢性炎症反应性疾病,特点是病变部位存在有激活的主要产生炎性细胞因子的免疫细胞<sup>[1]</sup>。目前对于导致动脉粥样硬化的炎性反应和免疫学机制已逐渐成为研究热点,动脉粥样硬化也逐渐被归为炎性反应性疾病。

磷酸胆碱是氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OxLDL)表面呈现的特异性抗原决定簇,磷酸胆碱抗体属于1种可在没有外在抗原存在情况下产生的天然抗体,它在人类相关性疾病中的研究近年才逐渐有报道<sup>[2]</sup>。

近期有研究发现,磷酸胆碱的IgM抗体与动脉粥样硬化的病情进展呈负相关,对患有原发性高血压史4年以上患者的研究中发现,高含量的磷酸胆碱IgM抗体对患者病情的延缓起到有利的作用<sup>[3]</sup>。

## 1 动脉粥样硬化的炎性反应因素

目前认为OxLDL的水平是动脉粥样硬化发病的1个独立因素,其与冠心病的发生、发展和预后都有密切的关系,在长期的高血脂症的情况下,增高的脂蛋白主要是氧化修饰的OxLDL和胆固醇对动脉内膜壁造成的功能性损伤,使得内皮细胞表面特性发生变化,黏附因子表达增加,单核细胞黏附在内皮细胞上的数量增多,并从内皮细胞之间移入内膜下成为巨噬

细胞,通过清道夫受体吞噬OxLDL,转变为泡沫细胞形成最早的粥样硬化病变。OxLDL还是血管动脉硬化症的独特标志物,它能影响许多细胞信号途径,如增加胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 含量,调节蛋白激酶C(protein kinase, CPKC)的活性,增加丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活性等<sup>[4]</sup>。

导致动脉粥样硬化的炎性反应因素不仅包括oxLDL,还包括热休克蛋白(heat-shock protein, HSP)。另外,促使斑块破裂的炎性反应因素还包括诸如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和 $\gamma$ 干扰素等细胞因子以及金属蛋白酶与脂质介质,它们可能和磷酸胆碱抗体在导致AS疾病进展之间有着某种联系<sup>[5]</sup>。

## 2 磷酸胆碱抗体与疾病的关系

**2.1 磷酸胆碱抗体和心脏病的关系** Su等<sup>[6]</sup>对患有高血压5年以上人群的调查结果表明,磷酸胆碱的IgM抗体与动脉粥样硬化之间呈负相关,即高水平的磷酸胆碱抗体可以降低内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT),表明磷酸胆碱IgM抗体对动脉粥样硬化具有保护作用。他们还对有中风和心肌梗死(myocardial infarction, MI)病史且无糖尿病的患者进行了调查,1 042例患者中,349例作为实验组(男200例,女149例),693例为对照实验组(男395例,女298例),年龄在45~69岁之间,平均年龄( $60.8 \pm 5.0$ )岁。结果表明,心血管疾病

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: yujiapin@online. sh. cn.

的危险性风险与磷酸胆碱抗体的关系要低于第 9 个百分点 (1.79) 才有意义, 分组分析表明, 造成这种风险的主要原因是男性的中风概率非常高<sup>[7]</sup>。

**2.2 磷酸胆碱抗体与系统性红斑狼疮的关系** 有研究发现, 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者患心脏病的风险很高, 通过检测颈动脉 IMT, 发现 SLE 患者动脉粥样硬化斑块的发病率增加<sup>[8]</sup>。SLE 是 1 种免疫性疾病, 这种易患动脉粥样硬化性心血管疾病的高风险率也为作者提供了 1 个重要的信息, 即自身免疫因素对动脉粥样硬化有影响。

从统计学的角度看, 系统性红斑狼疮性心血管疾病可以与传统和非传统的危险因素有关。前者包括血脂异常、高血压等因素; 后者包括 OxLDL 的增加, 炎性细胞因子 (例如 TNF- $\alpha$  系统和磷脂酶 A2) 的活性水平升高, C 反应蛋白所导致的炎症反应, 同型半胱氨酸与磷脂抗体的增加等。近年来又发现 1 种新的机制, 磷脂抗体可能有助于降低 SLE 患者的心血管疾病, 它通过减少抗血栓膜联蛋白 A5 对内皮细胞的结合, 达到降低患心血管疾病的风险<sup>[9]</sup>。

对伴或不伴有心脏病的 SLE 患者的研究发现, 体内 IgG 和 IgM 磷酸胆碱抗体的含量低, 则疾病的严重程度相对较高, 疾病发展的活动性也相对较频繁, 即这种联系与磷酸胆碱抗体的低水平有关<sup>[10]</sup>。这个研究结果多少有点令人惊讶, SLE 是由多抗体产生为特征的自身免疫性疾病, 竟然与低天然抗体水平有关。值得注意的是, 在 SLE 患者的血清中, OxLDL 是增加的。Frostegard<sup>[8]</sup>认为, 低含量的磷酸胆碱抗体能通过其特有的抗炎特性或者通过 1 种可能的清除机制, 即磷酸胆碱抗体可以识别凋亡细胞从而引起或影响细胞的凋亡过程, 影响机体的自身免疫反应; 另外, 可使细胞凋亡异常和凋亡小体清除障碍, 使自身组织成分变性浓聚于凋亡小体, 从而具有免疫原性, 亦可导致 SLE。

### 3 磷酸胆碱抗体的动脉保护机制

临床和动物实验证明, 磷酸胆碱抗体确实有动脉保护的特性。老鼠的 T15 抗体能抑制巨噬细胞对 OxLDL 的摄取, 进而转变为泡沫细胞, 近期的一些针对人类的相关实验也证明了这一点<sup>[11]</sup>。这就为研究磷酸胆碱抗体的保护机制提供了可能性依据, 或许磷酸胆碱抗体也是通过这种抑制巨噬细胞吞噬 OxLDL 来达到对动脉的保护作用。

另一种可能性就是磷酸胆碱抗体具有抗炎的特性。最近有研究表明, 从人类 IgG 中提取的特异磷酸胆碱 IgG 抗体, 可以抑制血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子 1 表达决定的由血小板活化因子诱导的内皮细胞的活化。而 AS 的发生是由于血管内皮细胞等受各种危险因子如病毒、机械损伤、免疫复合物, 特别是 OxLDL 的损伤, 而使血管局部产生的 1 种过度的慢性炎症增生反应。内皮细胞功能障碍导致血管屏障功能的损害, 使血液中的脂质等更易沉积在内皮下间隙, 进一步形成泡沫细胞, 从而导致动脉粥样硬化。

另外, Tokumura 等<sup>[12]</sup>证实, 血小板活化因子和血小板类磷脂可能是在动脉粥样硬化的慢性炎症反应中起重要作用的物质。通过对小鼠模型的研究发现, 磷酸胆碱抗体通过干扰血小板活化因子受体和血小板活化因子结合的方式抑制动脉粥样硬化, 从而实现了其对动脉的保护作用<sup>[13]</sup>。所以, 磷酸胆碱抗体抗动脉粥样硬化的作用机制之一可能为磷酸胆碱抗体的抗炎作用。

### 4 磷酸胆碱抗体相关流行病学研究

最近几项流行病学研究也证明, 低含量的磷酸胆碱抗体预

测冠心病和其他相关心脑血管疾病事件危险性增加, 这就更加证实了实验结果。

由于 CVD 和终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 有密切的关系, 而磷酸胆碱抗体与心血管疾病有密切的联系, Carrero 等<sup>[14]</sup>研究了磷酸胆碱的 IgM 抗体与肾病患者血液透析治疗死亡率的相关关系。在这项前瞻性研究中, 观察 203 例血液透析患者的磷酸胆碱抗体含量与疾病的死亡率是否有联系。他们调查的受试者中, 56% 为年龄在 51~74 岁的男性, 平均年龄为 66 岁, 随访 29 个月, 统计平均磷酸胆碱抗体含量 (42.1 U/mL)。结果表明, 体内抗体含量低于平均抗体含量的患者死亡率较高, 这种高死亡率即使是在消除了传统的危险因素的情况下仍然存在。

Gronlund 等<sup>[15]</sup>对 462 例 MI 患者随访 13 年 (1987~1999 年), 同时设立 888 例年龄相仿和性别匹配的对照组, 调查结果显示, 低含量的磷酸胆碱抗体与 MI 发病的危险性有密切联系。当磷酸胆碱抗体的含量低于 26.8 U/mL 时, MI 的发生与之有显著关系。当磷酸胆碱抗体的含量低于 16.9 U/mL 时, MI 的发病与之有极显著关系。

除了与冠心病事件相关, Sjöberg 等<sup>[16-17]</sup>研究表明, 磷酸胆碱抗体与缺血性卒中相关, 特别是在男性患者中最为明显。瑞典 de Faire 等<sup>[18]</sup>经过 12 年的调查和临床研究也发现, 低含量的磷酸胆碱 IgM 抗体对男性患者的局部缺血性中风的发生率有密切的关系, 是男性缺血性中风的额外风险。

### 5 结语与展望

综上所述, 近期的动物实验和临床统计研究证明, 磷酸胆碱抗体在动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮等疾病的发生、发展中扮演着重要的角色, 特别是低含量的磷酸胆碱抗体对这些疾病的进展有推动作用, 机制包括抑制泡沫细胞的形成和在动脉粥样硬化斑块中的抗炎作用, 这项发现对于将该抗体作为治疗冠心病和系统性红斑狼疮等相关性疾病药物提供理论依据, 有望为治疗这类疾病提供新的途径。

### 参考文献

- [1] Peter L, Paul M, Ridker AM, et al. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [2] Frostegard J, Nilsson J, Haegerstrand A, et al. Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes and the monocytic cell line U937[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(3): 904-908.
- [3] Su J, Georgiades A, Wu R, et al. Antibodies of IgM subclass to phosphorylcholine and oxidized LDL are protective factors for atherosclerosis in patients with hypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 188(1): 160-166.
- [4] 邱惠国, 朱玲. 磷脂酶 D2 与原发高血压[J]. *国际检验医学杂志*, 2007, 28(1): 72-74.
- [5] Qiu H, Gabrielsen A, Agardh HE, et al. Expression of 5-lipoxygenase and leukotriene A4 hydrolase in human atherosclerotic lesions correlates with symptoms of plaque instability[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(21): 8161-8166.
- [6] Su J, Georgiades A, Wu R, et al. Antibodies of IgM subclass to phosphorylcholine and oxidized LDL are protective factors for atherosclerosis in patients with hypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 188(1): 160-166.

- [7] Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, et al. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6):1411-1416.
- [8] Frostegard J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(9):1776-1785.
- [9] Cederholm A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K, et al. Decreased binding of annexin v to endothelial cells: a potential mechanism in atherothrombosis of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1):198-203.
- [10] Su J, Hua X, Concha H, et al. Natural antibodies against phosphorylcholine as potential protective factors in SLE [J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2008, 47(8):1144-1150.
- [11] de Faire U, Frostegard J. Natural antibodies against phosphorylcholine in cardiovascular disease[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, 1173:292-300.
- [12] Tokumura A, Sumida T, Toujima M, et al. Platelet-activating factor(PAF)-like oxidized phospholipids: relevance to atherosclerosis[J]. *Biofactors*, 2000, 13(1-4):29-33.
- [13] Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2002, 1(14):233-237.
- [14] Carrero JJ, Hua X, Stenvinkel P, et al. Low levels of IgM antibodies against phosphorylcholine-A increase mortality risk in patients undergoing haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(11):3454-3460.
- [15] Gronlund H, Hallmans G, Jansson JH, et al. Low levels of IgM antibodies against phosphorylcholine predict development of acute myocardial infarction in a population-based cohort from northern Sweden[J]. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2009, 16(3):382-386.
- [16] Sjoberg BG, Su J, Dahlbom I, et al. Low levels of IgM antibodies against phosphorylcholine-A potential risk marker for ischemic stroke in men[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(2):528-530.
- [17] Sjoberg BG, Su J, Dahlbom I, et al. Low levels of IgM antibodies against phosphorylcholine-A potential risk marker for ischemic stroke in men[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 203(2):528-532.
- [18] de Faire U, Su J, Hua X, et al. Low levels of IgM antibodies to phosphorylcholine predict cardiovascular disease in 60 year old men Effects on uptake of oxidized LDL in macrophages as a potential mechanism[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2010, 34(2):73-79.