

· 综述 ·

## Lox-1——心血管疾病防治的新靶标

李倩, 芮耀诚 (第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 Lox-1(血凝素样氧化低密度脂蛋白受体1), 是 ox-LDL 的主要受体之一, 在血管内皮功能障碍、泡沫细胞形成及动脉粥样硬化斑块的稳定性中具有重要作用。方法 为了探讨 Lox-1 在心血管疾病中的作用, 笔者对有关 Lox-1 在心血管疾病中的研究进展进行回顾性分析。结果 Lox-1 作为 ox-LDL 新型清道夫受体, 在心血管疾病的发生发展中具有重要的作用。结论 Lox-1 可能为防治心血管疾病的药物研究提供新的思路。

**[关键词]** 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体1; 动脉粥样硬化; 氧化低密度脂蛋白

**[中图分类号]** R972 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)05-0321-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.001

## Lox-1, a new target in cardiovascular disease

LI Qian, RUI Yaocheng (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** Lox-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) was one of the main receptor of ox-LDL, which took an important role in vascular endothelial dysfunction, the formation of foam cells, and the stability of atherosclerotic plaques. To investigate the role of Lox-1 in cardiovascular diseases. **Methods** The literatures of Lox-1 in cardiovascular diseases retrospectively were reviewed. **Results** As a new ox-LDL scavenger receptor, Lox-1 played an important role in cardiovascular diseases. **Conclusion** Lox-1 might provide new ideas for cardiovascular diseases.

**[Key words]** lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1; atherosclerosis; oxidized low-density lipoprotein

### 1 Lox-1 的结构及表达

Lox-1 即血凝素样氧化低密度脂蛋白受体1, 也被称为 OLR-1, 是介导血管内皮细胞摄取 ox-LDL 的主要受体之一。Lox-1 是 II 型膜表面糖蛋白, 属于 C 型血凝素家族, 与已知的清道夫受体 (SR-A I / II、CD36、SR-B I 和 CD68) 在结构上不具有任何同源性。人的 Lox-1 定位于染色体 12p 12.3 ~ 13.2 区域, 其编码基因为单拷贝, 在人体基因组大约有 15kb 的长度, 编码区有 5 个内含子和 6 个外显子。Lox-1 有 4 个结构域: 1 个短的 N 端胞浆域、跨膜域、颈域和 1 个长的 C 端凝集素样结构域<sup>[1, 2]</sup>, 而凝集素样结构域在物种之间高度保守, 对于 Lox-1 的结合活性是必需的。

Lox-1 主要表达于血管内皮细胞和体内血管丰富的组织, 如胎盘、骨髓、肺中高度表达。也可被诱导表达于单核/巨噬细胞、平滑肌细胞、树突状细胞和活化的血小板等<sup>[3]</sup>。正常情况下, Lox-1 的表达很低, 但在一些病理条件下, 如高血压、糖尿病、心肌

缺血、高脂血症、缺血再灌注损伤、移植以及动脉粥样硬化的发展中, Lox-1 的表达上调<sup>[4]</sup>。

### 2 Lox-1 在心血管疾病中的作用

**2.1 Lox-1 参与动脉粥样硬化** 内皮细胞对血管的调节起重要作用。Lox-1 是内皮细胞中摄取 ox-LDL 的主要受体之一<sup>[1]</sup>, 可以结合、吞噬并降解 ox-LDL。血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动因素。Lox-1 可通过损伤内皮细胞, 促进单核细胞黏附聚集, 诱导细胞凋亡等机制促进动脉粥样硬化的形成和发展<sup>[5]</sup>。ox-LDL 通过 Lox-1 与血管内皮细胞相互作用, 引起血管内皮细胞损伤及内皮功能障碍, 是动脉粥样硬化病理变化的始动环节之一<sup>[6]</sup>。此外, 动脉粥样硬化斑块形成的另一重要因素是平滑肌细胞的增殖和迁移。体外实验证明, 在培养的大鼠平滑肌细胞中, ox-LDL 可以诱导 Lox-1 表达, 并通过 NF- $\kappa$ B 和 JNK 信号通路刺激平滑肌细胞的生长和增殖, 促进斑块的形成。

体内 Lox-1 主要表达于大动脉和静脉, 例如主动脉、颈总动脉、冠状动脉。动物和人的动脉粥样硬化损伤处都有 Lox-1 的表达, 但是在非动脉粥样硬

[作者简介] 李倩, 硕士, E-mail: liq.xx@163.com.

[通讯作者] 芮耀诚, E-mail: ruiyc163@163.com.

化的动脉中检测不到。早期动脉粥样硬化损伤区新生血管内膜的内皮细胞可表达 Lox-1。在遗传性高脂血症兔模型中,动脉粥样硬化内膜处 Lox-1 的表达增加,而且 Lox-1 的配体在血浆和动脉粥样硬化斑块处明显积累<sup>[7]</sup>。LDLR(低密度脂蛋白受体)基因敲除小鼠与 Lox-1 基因敲除小鼠杂交而产生的基因双敲除小鼠和 LDLR 基因敲除小鼠相比,动脉粥样硬化程度明显减轻<sup>[8]</sup>,这些都表明 Lox-1 在动脉粥样硬化中具有重要作用。

研究发现在动脉粥样硬化和癌组织中有血管生成,而且在疾病的发展中起着重要的作用。低浓度的 ox-LDL 和血管紧张素 II 可以通过激活 NADPH 氧化酶,蛋白激酶(p38 和 p44/42 MAPK 的亚基)和 NF- $\kappa$ B P65 导致 Lox-1 的上调,诱导血管生成<sup>[9]</sup>。血管生成也促进血管内血栓形成,可能对临床动脉粥样硬化的后果起重要作用。Lox-1 通过影响基质金属蛋白酶 MMP 的活性、平滑肌细胞的凋亡、斑块中的胶原含量来影响斑块的稳定性。近年来有研究发现,Lox-1 和肿瘤生成、肥胖相关,这说明 Lox-1 可能是动脉粥样硬化和肿瘤研究的重要连接点<sup>[11]</sup>。

**2.2 可溶性 Lox-1** Lox-1 是目前第一个被发现的可以从细胞表面释放出来,形成可溶性分子的清道夫受体。可溶性受体可由两种途径产生:选择性剪切编码跨膜区域的外显子以及全长膜结合受体被蛋白酶裂解。Lox-1 可溶性受体是由后一种途径生成的。血浆和细胞中可溶性受体浓度与受体表达水平有关,并能反映体内某些疾病的状态。炎症细胞因子,包括 IL-18、TNF- $\alpha$  和 CRP,会刺激 sLox-1 的释放。已有研究表明,在冠心病患者,尤其是急性冠脉综合征患者中 sLox-1 水平显著升高,而且用 sLox-1 辨别急性冠脉综合征具有高的灵敏度和特异性,因此 sLox-1 可以作为急性冠脉综合征的早期诊断指标<sup>[7]</sup>。另有研究发现,循环血液中 sLox-1 也可以作为斑块不稳定的预后标志物,能预测冠心病复发或死亡<sup>[7,10]</sup>。

**2.3 Lox-1 信号通路** 研究发现,许多信号转导途径都能被 Lox-1 激活,例如 NADPH 氧化酶,丝裂原活化蛋白激酶(P38, ERK1/2, JNK), PKC, RhoA/Rac1, Akt, 蛋白酪氨酸激酶(PTK), 血管紧张素 I 型受体(AT<sub>1</sub>R), Sirtuin 蛋白 1(SIRT1), 八聚体结合蛋白-1(OCT-1), 激活物蛋白-1(AP-1)及 NF- $\kappa$ B<sup>[12]</sup>。这些信号通路与多种生物功能相关,在心血管疾病的发生发展中有重要作用。对 Lox-1 激活的途径及机制进行深入研究将有助于进一步了解心血管疾病的发病机制,寻找新的心血管疾病的防治药物。

### 3 一些心血管药物抑制 Lox-1 表达

Lox-1 是包括动脉粥样硬化在内的心血管疾病的新治疗靶标,近些年来已有很多研究致力于发现调节 Lox-1 功能的药物,特别是心血管疾病药物。

**3.1 他汀类** 他汀类可降低 LDL 胆固醇,防止动脉粥样硬化的进展和减少心血管疾病的死亡率。越来越多的证据表明,他汀类药物可能也会增强斑块的稳定性。他汀类是心血管疾病的主要治疗药物,而且可以降低 Lox-1 的表达,最近有研究发现他汀类可以通过抑制 Lox-1 受体的功能而降低 ox-LDL 的有害作用,从而发挥保护血管内皮的作用<sup>[13]</sup>。

**3.2 抗高血压药** 钙通道阻滞剂和 AT<sub>1</sub> 受体阻滞剂能限制和减少动脉粥样硬化的进展和心血管事件的发生。已发现的对 Lox-1 有抑制作用的钙通道阻滞剂包括:硝苯地平,氨氯地平,地尔硫草<sup>[13]</sup>。Lox-1 也许可以作为一种研究高血压和动脉粥样硬化的机制之间联系的关键蛋白。

**3.3 抗炎药物** 在动脉粥样硬化及斑块的不稳定性机制中有炎症反应的参与。已有研究表明,一些抗炎药物可以影响 Lox-1 的表达。在培养的人冠状动脉内皮细胞中,阿司匹林能降低 ox-LDL 介导的 Lox-1 的表达<sup>[14,15]</sup>。有抗炎活性的米诺环素可以通过抑制 Lox-1、Nur77、LITAF 改善 LPS 诱导的单核细胞的炎症反应<sup>[16]</sup>。

**3.4 抗高血糖药** ox-LDL/Lox-1 途径的表达是诱导糖尿病血管内皮功能障碍的早期关键分子事件,阻断 Lox-1 的作用为临床早期干预糖尿病血管动脉粥样硬化的发生提供了重要线索。有研究显示,二甲双胍具有保护血管内皮的作用可能与其减轻血糖波动大鼠 AGEs 的蓄积和抑制 Lox-1 的过表达有关。降糖药格列齐特可以抑制人主动脉内皮细胞中 ox-LDL 介导的 Lox-1 的表达及 Lox-1 引起的促动脉粥样硬化作用<sup>[17]</sup>。

**3.5 一些天然抗氧化剂** 近年来,已经发现几种天然化合物可以抑制 Lox-1 的表达,可能与这些化合物的抗氧化作用相关。这些化合物包括丹参酮 II-A<sup>[18]</sup>、姜黄素<sup>[19]</sup>、黄连素<sup>[20]</sup>、鞣花酸<sup>[21]</sup>、表没食子儿茶素、没食子酸酯<sup>[22]</sup>、白藜芦醇<sup>[23]</sup>、夹竹桃麻素<sup>[24]</sup>、益母草提取物<sup>[25]</sup>及桑叶汁等<sup>[26]</sup>。

### 4 小结

Lox-1 作为 ox-LDL 新型的清道夫受体,参与诱导内皮细胞的功能异常,单核细胞的黏附、增殖、迁移;平滑肌细胞的凋亡;泡沫细胞的形成;血小板的活化及斑块的稳定。这些在心血管疾病的发生发展

中均具有重要作用,可能为防治心血管疾病的药物研究提供新的思路。

### 【参考文献】

- [1] Sawamura T , Kume N , Aoyama T , *et al.* An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature* , 1997 , 386 : 73-77.
- [2] Mehta JL , Li DY. Identification and autoregulation of receptor for ox-LDL in cultured human coronary artery endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun* , 1998 , 248 : 511-514.
- [3] Chen M , Kakutani M , Naruko T , *et al.* Activation-dependent surface expression of lox-1 in human platelets [J]. *Biochem Biophys Res Commun* , 2001 , 282 ( 1 ) : 153-158.
- [4] Chen XP , Du GH. Lectin like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein , ligands , expression and pathophysiological significance [J]. *Chin Med J* , 2007 , 120 ( 5 ) : 421-626.
- [5] Peiser L , Mukhopadhyay S , Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity [J]. *Curr Opin Immunol* , 2002 , 14 : 123-128.
- [6] Nickel T , Schmauss D , Hanssen H , *et al.* oxLDL uptake by dendritic cells induces upregulation of scavenger-receptors , maturation and differentiation [J]. *Atherosclerosis* , 2009 , 205 ( 2 ) : 442-450.
- [7] Chen XP , Zhang TT , Du GH. Lectin-like oxidized low-density Lipoprotein receptor-1 , a new promising target for the therapy of atherosclerosis [J]. *Cardiovas Drug Rev* , 2007 , 25 ( 2 ) : 146-161.
- [8] Mehta JL , Sanada N , Hu CP , *et al.* Deletion of olr1 reduces atherogenesis in ldlr knockout mice fed high cholesterol diet [J]. *Circ Res* , 2007 , 100 : 1634-1642.
- [9] Sona M , Tanu G , Jawahar L *et al.* Oxidized ldl , lox-1 and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther* , 2011 , 25 ( 5 ) : 419-429.
- [10] Hirokazu M , Noriaki K , Kazutaka H , *et al.* Interleukin 18 stimulates release of soluble lectin-like oxidized ldl receptor-1 ( slox-1 ) [J]. *Atherosclerosis* 2009 , 202 : 176-182.
- [11] Magomed Khaidakov , Sona Mitra , Xianwei Wang , *et al.* Oxidized ldl receptor 1 ( olr1 ) as a possible link between obesity , dyslipidemia and cancer [J]. *Plos One* , 2011 , 6 ( 5 ) : e20277.
- [12] Xu SW , Ogura S , Chen JW , *et al.* Lox-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers [J]. *Cell Mol Life Sci* , 2013 , 70 ( 6 ) : 2859-2872.
- [13] Matarazzo S , Quitadamo MC , Mango R , *et al.* Cholesterol-lowering drugs inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 receptor function by membrane raft disruption [J]. *Mol Pharmacol* , 2012 , 82 ( 2 ) : 246-254.
- [14] Mehta JL , Chen J , Yu F , *et al.* Aspirin inhibits ox-LDL mediated Lox-1 expression and metalloproteinase-1 in human coronary endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res* , 2004 , 64 ( 2 ) : 243-249.
- [15] Chen JW , Zhou SB , Tan ZM. Aspirin and pravastatin reduce lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 expression , adhesion molecules and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells [J]. *Chin Med J* , 2010 , 123 ( 12 ) : 1553-1556.
- [16] Pang T , Wang J , Benicky J , *et al.* Minocycline ameliorates lps-induced inflammation in human monocytes by novel mechanisms including Lox-1 , nur77 and litaf inhibition [J]. *Biochim Biophys Acta* , 2012 , 1820 ( 4 ) : 503-510.
- [17] Li L , Renier G. The oral anti-diabetic agent , gliclazide , inhibits oxidized ldl-mediated lox-1 expression , metalloproteinase-9 secretion and apoptosis in human aortic endothelial cells [J]. *Atherosclerosis* , 2009 , 204 ( 1 ) : 40-46.
- [18] Xu S , Liu Z , Huang Y , *et al.* Tanshinone II-A inhibits oxidized LDL induced Lox-1 expression in macrophages by reducing intracellular superoxide radical generation and NF- $\kappa$ B activation [J]. *Transl Res* , 2012 , 160 ( 2 ) : 114-124.
- [19] Kang BY , Khan JA , Ryu S , *et al.* Curcumin reduces angiotensin II-mediated cardiomyocyte growth via Lox-1 inhibition [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* , 2010 , 55 ( 2 ) : 176-183.
- [20] Guan S , Wang B , Li W , *et al.* Effects of berberine on expression of Lox-1 and SR-BI in human macrophage-derived foam cells induced by ox-LDL [J]. *Am J Chin Med* , 2010 , 38 ( 6 ) : 1161-1169.
- [21] Lee WJ , Ou HC , Chou MM , *et al.* Ellagic acid inhibits oxidized LDL-mediated Lox-1 expression , ROS generation , and inflammation in human endothelial cells [J]. *J Vasc Surg* , 2010 , 52 ( 5 ) : 1290-1300.
- [22] Ou HC , Song TY , Yeh YC , *et al.* EGCG protects against oxidized LDL-induced endothelial dysfunction by inhibiting Lox-1-mediated signaling [J]. *J Appl Physiol* , 2010 , 108 ( 6 ) : 1745-1756.
- [23] Chang HC , Chen TG , Tai YT , *et al.* Resveratrol attenuates oxidized LDL-evoked Lox-1 signaling and consequently protects against apoptotic insults to cerebrovascular endothelial cells [J]. *J Cereb Blood Flow Metab* , 2011 , 31 ( 3 ) : 842-854.
- [24] Taye A , Saad AH , Kumar AH , *et al.* Effect of apocynin on NADPH oxidase-mediated oxidative stress-Lox-1-eNOS pathway in human endothelial cells exposed to high glucose [J]. *Eur J Pharmacol* , 2010 , 627 ( 1-3 ) : 42-48.
- [25] Lee MJ , Lee HS , Park SD , *et al.* Leonurus sibiricus herb extract suppresses oxidative stress and ameliorates hypercholesterolemia in C57BL/6 mice and TNF-alpha induced expression of adhesion molecules and lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem* , 2010 , 74 ( 2 ) : 279-284.
- [26] Shibata Y , Kume N , Arai H , *et al.* Mulberry leaf aqueous fractions inhibit TNF-alpha-induced nuclear factor kappaB ( NF-kappaB ) activation and lectin-like oxidized LDL receptor-1 ( Lox-1 ) expression in vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis* , 2007 , 193 ( 1 ) : 20-27.

【收稿日期】 2013-02-27 【修回日期】 2013-10-23  
【本文编辑】 陈 静