

脂蛋白脂酶活化剂 NO-1886 的研究现状及展望

王宗保 尹卫东

摘 要 NO-1886 增加脂肪组织、心肌和骨骼肌脂蛋白酯酶活性,升高血浆高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平,抑制肥胖,下调抗炎因子表达,保护胰岛细胞及肝、肾功能,改善胰岛素抵抗和糖、脂代谢紊乱,改善血管内皮功能,抑制血管平滑肌收缩,增加细胞内糖原合成,促进细胞胆固醇的流出,减少细胞内胆固醇蓄积,是 NO-1886 减少动脉粥样硬化及糖尿病的一个关键。另外,高甘油三酯水平与癌症发生发展的风险有关,抑制癌症发展可能将是 NO-1886 一个新的研究方向。

关键词 动脉粥样硬化 糖尿病 血脂 脂蛋白脂酶

[中图分类号] R341.35 **[文献标识码]** A

脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是巨噬细胞、脂肪细胞、骨骼肌细胞以及心肌细胞等实质细胞合成和分泌的一种糖蛋白。LPL 是甘油三酯 (triglyceride, TG) 降解的限速酶,在体内分布广泛,参与各种脂蛋白的代谢并对其进行调控^[1,2]。

据报道 LPL 异常可引起人类的许多疾病,如 AS、乳糜微粒血症、肥胖、2 型糖尿病及肿瘤等。NO-1886 (艾溴利平,世界卫生组织 2003 年公布的通用名为 ibrolipim) 是一种有效的 LPL 活化剂,NO-1886 主要用于糖尿病及糖尿病并发动脉粥样硬化 (AS) 动物模型的治疗。近年来,随着分子生物学基因工程技术的发展,NO-1886 研究也不断深入。本文就近年来对 NO-1886 的研究进展、存在问题和发展方向做一综述。

一、LPL 的功能

LPL 在体内广泛表达,但主要表达在脂肪组织和骨骼肌,并受激素和炎症刺激物调节,如胰岛素、糖皮质激素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、白介素-1 β (IL-1 β) 等。多项研究发现 LPL 具有 3 大生理作用^[3]: ①水解乳糜微粒 (CM) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 中的 TG 为游离脂肪酸 (FFA) 和 2-脂酰甘油,以供组织氧化分解供能

或重新合成 TG; ②发挥“分子桥”的作用,将 VLDL 或低密度脂蛋白 (LDL) 颗粒锚定在细胞表面,促进细胞的摄取; ③ LPL 选择性摄取 LDL 或高密度脂蛋白 (HDL) 中的胆固醇酯 (CE)。

1. LPL 与糖、脂代谢的关系: LPL 为组织提供脂肪酸而唤起胰岛素抵抗,血脂异常与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病密切相关,但关于 LPL 与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病联系的有效数据有限^[4]。研究证实,血浆中 LPL 活性增高,通过与载脂蛋白 C2 结合水解富含 TG 的脂蛋白,降低血浆 TG 水平,同时升高 HDL-C 的水平,拮抗动脉粥样硬化 (AS) 的形成。血浆 LPL 活性降低, TG 增加而 HDL-C 下降,易于发生 AS,当给予 LPL 基因治疗后可降低血脂^[5,6]。

研究发现家族性高胆固醇血症患者巨噬细胞的 LPL mRNA 和活性均明显增加。小鼠巨噬细胞 LPL 活性升高增加小鼠患 AS 的易感性, LPL 缺陷小鼠能抑制饮食诱导的 AS。Ichikawa 采用人清道夫受体的增强子/启动子,构建巨噬细胞特异性人 LPL 转基因兔,喂养 0.3% 胆固醇 16 周后,发现血脂和脂蛋白谱与非转基因兔相比无明显变化,但管壁 ox-LDL 沉积,巨噬细胞来源的泡沫细胞蓄积,内膜损伤和 AS 病变明显增加^[7]。因此,可以认为巨噬细胞高水平 LPL 能促进 AS 的形成。LPL 与 AS 的关系不明确,研究结果有矛盾之处,其功能还有待进一步明确。

2. LPL 与肿瘤的关系: 流行病学研究表明,高 TG 水平与癌症发展的风险有关,包括大肠癌、绝经后乳腺癌 (女性) 和胰腺癌及其癌前病变^[8,9]。在动物实验中,高血清 TG 水平似乎促进致癌物诱发大肠癌和胰腺癌。Teraoka 等^[10] 研究发现 KK-Ay 肥胖小鼠

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (13JJ8012); 湖南省科技厅重点项目 (2012TT1001); 湖南省科技厅科研项目 (2013TT2006); 湖南省卫生厅科研项目 (B2011-045)

作者单位: 421001 衡阳, 南华大学医学院病理学与病理生理学、湖南省动脉硬化化学重点实验室、南华大学实验动物学部

通讯作者: 尹卫东, 博士, 教授, 博士生导师, 电子信箱: wdy20042004@126.com

受到氧化偶氮甲烷(AOM)诱发在非常短期的时间内发展为大肠癌病变。

LPL 激活剂如 PPAR 配体、NO-1886 和吡喹酮的肿瘤抑制效果,已在动物模型中被证明。LPL 致癌,除了 LPL 的脂质修饰功能,可能还涉及两种不同机制,第一种机制是 LPL 的抗炎作用。据报道 LPL 通过内皮细胞中的核转录因子(NF- κ B)失活抑制 TNF- α 和干扰素- γ (IFN- γ)诱发的炎症相关基因的表达。相反,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6 以及白血病抑制因子(LIF)降低 LPL 活性。第二种机制是 LPL 激活细胞凋亡通路的变化。不饱和脂肪酸激活磷酸型的 2C β 被证明可诱导细胞凋亡。

二、NO-1886 在细胞模型中的作用

1. NO-1886 对胰岛素抵抗细胞模型的作用:内皮功能障碍是糖尿病血管病变发生的主要原因。研究发现 NO-1886 有效逆转高糖诱导内皮细胞血管性血友病因子(vWF)、内皮素-1(ET-1)的表达,阻断高糖下调蛋白激酶 B(PKB)磷酸化,抑制内皮细胞凋亡,从而发挥对血管内皮功能的保护作用,而 PI $_3$ K 抑制剂 LY294002 可减弱 NO-1886 对 PKB 的磷酸化,抑制 NO-1886 的抗凋亡作用^[11,12]。NO-1886 有潜在减轻内皮功能障碍和降低糖尿病血管病变的风险,它可能是一种糖尿病的血管并发症的治疗剂,但需进一步研究,以确定 NO-1886 对内皮功能障碍的发展的影响。

Wang 等^[13]通过棕榈酸(PA)诱导人肝癌细胞株(HepG2)建立胰岛素抵抗细胞模型,发现 NO-1886 降低糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)磷酸化,增加细胞内糖原合成,提示 PI $_3$ K 信号在 HepG2 细胞糖原合成过程中具有重要作用,NO-1886 增加 HepG2 细胞糖原合成与 GSK-3 β 密切相关。为研究 NO-1886 上调促生长因子(IGF-1)和胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)是否利于血糖和胆固醇代谢,Li 等^[14]也建立 HepG2 细胞的体外模型,发现 NO-1886 通过激活信号转导和转录激活因子 5(STAT5)促进 IGF-1 的分泌和 CYP7A1 表达,但 STAT5 通路抑制剂 AG 490 彻底抑制此作用。同时发现 NO-1886 可对 TG 诱导的胰岛细胞凋亡起保护作用,其本身具有刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素的作用^[14]。

2. NO-1886 对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞模型的作用:在 AS 形成过程中巨噬细胞的作用尤其重要,巨噬细胞内胆固醇摄取过多或流出减少会促进动脉粥样硬化的发展。研究发现尼曼匹克蛋白 1 型

(NPC1)蛋白负责维持细胞内胆固醇的动态平衡,肝脏 X 受体 α (LXR α) 作为胆固醇传感器,通过增加 NPC1 表达诱导细胞膜游离胆固醇量增加,可防止细胞内胆固醇超载。ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 和 ATP 结合盒转运体 G1 (ABCG1) 可促进巨噬细胞内游离胆固醇的流出。研究表明用丙二醇甲醚醋酸酯(PMA)和氧化低密度脂蛋白(oxLDL)诱导 THP-1 转化为泡沫细胞,NO-1886 能通过 LXR α 途径上调 THP-1 源性巨噬细胞内 NPC1 和 LXR α 水平,进而增加 ABCA1 和 ABCG1 的表达,促进胆固醇的流出,减少细胞内胆固醇含量^[15]。LXR α -siRNA 可抑制 NO-1886 的促进作用。这可能会在动脉粥样硬化中发挥关键作用^[16]。

Davidson^[17]认为应该更好地了解细胞以何种方式利用流出的多余胆固醇。LXR 是参与胆固醇流出、保护细胞免除胆固醇毒性的调节基因。LXR 上调 ABCA1 促进游离胆固醇外流,HDL 像一个接受器。动物模型实验已证明 LXR 激动剂能增加胆固醇逆向转运和减少动脉粥样硬化。阻断 LXR 转录,在 THP-1 巨噬细胞中这种效应被废除。因此,在巨噬细胞开发选择性 LXR 激动剂、药理学鉴别修饰 LXR 是减少动脉粥样硬化的关键。

三、NO-1886 在动物模型中的作用

1. NO-1886 对糖尿病并 AS 鼠模型的作用:胰岛素抵抗和血脂是脂代谢综合征的危险因素。近年来,研究表明 NO-1886 通过分解富含 TG 的脂蛋白可增加小鼠血清 HDL $_2$ -C 浓度和增大 HDL $_2$ 颗粒,但没有增加血清 HDL $_3$ -C 浓度或增大的 HDL $_3$ 颗粒大小,血清 HDL $_2$ -C 浓度与 HDL $_2$ 粒径呈正相关^[18]。

NO-1886 是否直接调整血管内皮细胞和平滑肌细胞的功能尚未被研究。Nakamura 等研究了 NO-1886 对大鼠主动脉环和平滑肌细胞株 A10 的直接作用,结果表明在去氧肾上腺素和(或)高 K $^+$ 的环境中,NO-1886 能减弱主动脉收缩^[9]。肌球蛋白轻链激酶(MLCK)抑制剂阻止此作用,而其他信号分子如钙调蛋白、蛋白激酶 C 和 Rho 激酶均无此效果。缺乏细胞外 Ca $^{2+}$ 或者 Ca $^{2+}$ 通道抑制剂存在,NO-1886 的血管舒张作用被抑制。在 A10 细胞中,NO-1886 抑制了因细胞外 Ca $^{2+}$ 的存在引起的膜的去极化,缺乏细胞外 Ca $^{2+}$ 时抑制作用消失。结果表明,NO-1886 通过细胞外 Ca $^{2+}$ 和 MLCK 依赖机制抑制主动脉血管平滑肌收缩,导致血管舒张。

2. NO-1886 对糖尿病小型猪模型的作用:通过

饮食诱导建立小型猪 2 型糖尿病模型,研究发现 NO - 1886 显著降低血糖、血脂,升高 HDL - C 水平,下调心肌、肝、骨骼肌和肾组织 GSK - 3 β 、TNF - α 、VEGF 和促凋亡基因 (bax) 的表达,上调心肌和骨骼肌 GLUT - 4、PKB 和抗凋亡基因 (Bcl - 2) 的表达,减轻肝脏病变,抑制 β 细胞凋亡,减轻胰岛素抵抗,改善糖代谢紊乱,改善视网膜组织缺氧,抑制视网膜新生血管的形成,预防糖尿病视网膜并发症。胰岛素样生长因子 (IGF - 1) 水平低与胰岛素抵抗密切相关。研究发现长期补充 NO - 1886 可恢复被 LDL - C 抑制高胰岛素血症和低 IGF - 1,促进胆固醇逆转 (RCT),增加 CYP7A1 表达,改善胰岛素抵抗和肝脏胆固醇蓄积,这可能是 2 型糖尿病和代谢综合征的替代治疗途径^[14]。

LPL 在肾脏疾病中的作用仍然是有争议的。Liu 等^[20,21]用高脂高糖高胆固醇喂养建立糖尿病肾病小型猪模型,发现 NO - 1886 增加肾 LPL 活性,降低组织 TG 含量减少脂质异位蓄积,减轻肾脏和肾动脉病理改变,抑制肾脏纤维化,改善肾功能。

3. 对动脉粥样硬化小型猪模型的作用:炎症与肥胖密切相关,是一种新兴的 AS 和糖尿病的病理生理发展的一个重要危险因素。近年来,尹卫东等发现 NO - 1886 降低肝脏和脂肪等组织中炎症因子如 TNF - α 、纤维蛋白溶酶原激活抑制剂 1 (PAI - 1)、IL - 1 β 、C 反应蛋白 (CRP) 和炎症反应免疫应答因子 (IL - 6) 的表达,抑制肝脏脂质异位蓄积,改善肝脂肪样变,进而抑制动脉粥样硬化的发生、发展。

人们普遍认为 HDL - C 通过 RCT 将胆固醇从外周细胞运输到肝脏,清除动脉细胞多余的胆固醇,防止动脉粥样硬化。Zhang 等^[22]发现 NO - 1886 上调 AS 小型猪模型肝、腹膜后脂肪组织和主动脉 ABCA1 水平,上调 LXR α 表达,影响清道夫受体 B 类 I 型在肝脏中的表达。多元线性回归分析表明,血浆 LPL、主动脉 ABCA1 水平与 AS 病变区均相关。

4. NO - 1886 对肿瘤小鼠模型的作用:据报道 NO - 1886 通过增加 LPL 活性降低血脂水平可能有助于减少抑癌基因 APC 缺乏引起的结肠息肉形成。最近实验表明,NO - 1886 减少人结肠癌细胞环氧合酶 - 2 (COX - 2) mRNA 的表达,增加 LPL 活性和抑制促炎症反应因子,如 TNF - α 、IL - 6 和 COX - 2 的表达,促进实验性脂肪性肝炎恢复,提示 NO - 1886 作为结肠癌的化学预防剂可能是有用的。

5. NO - 1886 对肥胖及肠道的影响:脂肪平衡是

肥胖的关键。文献报道 NO - 1886 除降低血脂,升高 HDL - C 水平,改善脂代谢,还抑制小型猪的体重增加^[20]。大量啮齿类动物和人类研究中发现,肥胖导致脂肪组织中 LPL 活性增加。有趣的是,在脂肪组织和骨骼肌中 LPL 向相反的方向调节。通过喂养增加脂肪 LPL 活性而在肌肉 LPL 活性相应减少,锻炼刺激肌肉 LPL 活性,则导致脂肪酸氧化增加。研究发现 NO - 1886 增加骨骼肌解偶联蛋白 - 3 (UCP3) 的表达,抑制高脂饮食诱导肥胖大鼠的脂肪堆积及体重增加。因此推测,NO - 1886 对大鼠的抗肥胖效果可能是增强骨骼肌中 LPL 活性和 UCP3 表达,NO - 1886 对绝经后的妇女可能具有潜在的好处。

Kusunoki 等^[23]发现吡格列酮和 NO - 1886 联合用药可阻止吡格列酮诱导高脂喂养的大鼠体重增加,改善胰岛素抵抗,结果表明,吡格列酮与 NO - 1886 联合治疗 2 型糖尿病可能是有益的。

各种肠道症状或疾病与肠能动性是密切相关的,可以被与糖尿病和肥胖相关的代谢紊乱改变。动物实验发现 NO - 1886 减弱高 K⁺ 环境或乙酰胆碱引起的 Wistar 大鼠回肠、直肠和结肠收缩,这依赖于细胞外 Ca²⁺ 和细胞内的肌球蛋白轻链的激酶活性。因此,肠道收缩系统可能是 NO - 1886 一种新药物靶点。

四、展 望

综上所述,LPL 功能紊乱引起胰岛素抵抗甚至糖尿病,其可能机制包括:脂质异位沉积与胰岛素信号转导通路受损、内质网应激、氧化应激、炎症反应;LPL 与 AS 的关系还未完全阐明,研究结果有矛盾之处,其功能还有待进一步明确;LPL 在炎症和肥胖中起着重要的作用,它的定位可能还影响脂肪细胞因子的调节,意味着它是一个适当的化学预防和化学治疗剂。研究表明,除非从细胞内清除多余的胆固醇,否则单独输注 HDL - C 不能去除促进 AS 进程的多余胆固醇,相比低密度脂蛋白的代谢,HDL 生理功能似乎要复杂得多,促进细胞胆固醇的流出,减少细胞内胆固醇蓄积,这也许是 NO - 1886 减少动脉粥样硬化及糖尿病的一个关键。

肾 LPL 在脂质代谢和肾病的病理生理机制中起着至关重要的作用,在饮食诱导的 DN 中激活肾 LPL 可保护肾脏。研究结果存在矛盾之处,表明对 LPL 和 NO - 1886 的理解尚不全面,但 NO - 1886 已被证明对预防糖尿病肾病治疗的潜在益处。

另外,LPL 活性或表达水平对抗癌试剂的发展尤

其具有挑战性,LPL 广泛表达起着至关重要的作用,在体内保持动态平衡,高 TG 水平与癌症发展的风险有关,需进一步研究证明 LPL 的重要性,积累 LPL 作为癌症化学预防和化疗药物目标的证据。消化系统可能是 NO-1886 的一个新药物靶点,抑制癌症发展可能将是 NO-1886 一个新的研究方向。

参考文献

- 1 Smart MC, Dedoussis G, Louizou E, *et al.* APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010,20(1):26-33
- 2 Takasu S, Mutoh M, Takahashi M, *et al.* Lipoprotein lipase as a candidate target for cancer prevention/therapy[J]. *Biochem Res Int*, 2012,2012:398697
- 3 Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2009,297(2):E271-E288
- 4 Huang Y, Li X, Wang M, *et al.* Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2013,16(12):17
- 5 Wang XP, Luoreng ZM, Li F, *et al.* Genetic polymorphisms of lipoprotein lipase gene and their associations with growth traits in Xiangxi cattle[J]. *Mol Biol Rep*, 2012,39(12):10331-10338
- 6 Kim MS, Wang Y, Rodrigues B. Lipoprotein lipase mediated fatty acid delivery and its impact in diabetic cardiomyopathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012,1821(5):800-808
- 7 Lee J, Goldberg IJ. Lipoproteini lipase-derived fatty acids: physiology and dysfunction[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2007,9(6):462-466
- 8 M. Inoue, N. Kurahashi, M. Iwasaki, *et al.* Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: a large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II)[J]. *Cancer Causes and Control*, 2009,20(5):741-750
- 9 Inoue M,Noda M,Kurahashi N,*et al.* Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan[J]. *European Journal of Cancer Prevention*, 2009,18(3):240-247
- 10 Teraoka N,Mutoh M,Takasu S,*et al.* High susceptibility to azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in obese KK-A(y) mice[J]. *International Journal of Cancer*, 2011,129(3):528-535
- 11 肖国华,洪丽,肖建忠,等. 艾漠利平对高糖诱导的内皮细胞内皮素 1、血管性假血友病因子表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012,20(7):605-610
- 12 Xiao G, Wang Z, Zeng H, *et al.* Ibrilipim attenuates high glucose-induced endothelial dysfunction in cultured human umbilical vein endothelial cells via PI3K/Akt pathway[J]. *Pharmazie*, 2011,66(10):

798-803

- 13 Wang ZB,Zeng HC,Wei HS,*et al.* NO-1886 ameliorates glycogen metabolism in insulin-resistant HepG2 cells by GSK-3 β signaling[J]. *Journal of Pharmacy Research Paper and Pharmacology*, 2011,64:293-301
- 14 Li QK, Yin WD,Cai MB, *et al.* NO-1886 suppresses diet-induced insulin resistance and cholesterol accumulation through TAT5-dependent upregulation of IGF1 and CYP7A1[J]. *Journal of Endocrinology*, 2010,204:47-56
- 15 Ma X, Hu YW, Mo ZC, *et al.* NO-1886 up-regulates niemann-pick C1 protein (NPC1) expression through liver X receptor alpha signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Cardiovasc Drugs*, 2009,23:199-206
- 16 Chen SG, Xiao J, Liu XH, *et al.* Ibrilipim increases ABCA1/G1 expression by the LXR α signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010,31(10):1343-1349
- 17 Davidson MH. Pharmacological approaches to modifying HDL: more basic science to understand HDL metabolism is necessary[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009,23(3):187-188
- 18 Kusunoki M, Tsutsumi K, Sato D, *et al.* Activation of lipoprotein lipase increases serum high density lipoprotein 2 cholesterol and enlarges high density lipoprotein 2 particles in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011,668(1-2):337-339
- 19 Nakamura A,Harada N,Takahashi A,*et al.* No-1886, a lipoprotein lipase activator,attenuates vascular smooth muscle contraction in rat aorta[J]. *Eur J Pharmacol*,2007,554(2-3):183-190
- 20 Liu Y, Wang ZB, Yin W, *et al.* Severe insulin resistance and moderate glomerulosclerosis in a minipig model induced byhigh-fat/high-sucrose/high-cholesteroldiet[J]. *ExperimentalAnimals*, 2007,56(1):11-20
- 21 Liu Y, Wang ZB, Yin WD, *et al.* Preventive effect of Ibrilipim on suppressing lipid accumulation and increasing lipoprotein lipase in the kidneys of diet-induced diabetic minipigs[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2011,10:117
- 22 Zhang C, Yin W, Liao D, *et al.* NO-1886 upregulates ATP binding cassette transporter A1 and inhibits diet-induced atherosclerosis in Chinese Bama minipigs[J]. *J Lipid Res*, 2006,47(9):2055-2063
- 23 Kusunoki M, Tsutsumi K, Sato D, *et al.* Pioglitazone-induced body weight gain is prevented by combined administration with the lipoprotein lipase activator NO-1886[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011,668(3):486-491

(收稿日期:2013-12-26)

(修回日期:2014-02-13)