

[文章编号] 1007-3949(2002)10-02-0171-04

·文献综述·

动脉壁脂蛋白受体与动脉粥样硬化

刘皓, 刘秉文

(四川大学华西医学中心生物化学与分子生物学研究所, 四川省成都市 610041)

[主题词] 受体, 清道夫; 受体, LDL; 受体, 载脂蛋白 B48; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化的发生发展过程包括多个环节, 如血管内皮损伤、脂质浸润、单核及淋巴细胞浸润、免疫反应、平滑肌细胞及细胞外基质增殖、血栓形成等。动脉粥样硬化斑块上表达有多种脂蛋白受体, 其中大部分参与致动脉粥样硬化过程, 它们不仅可介导细胞摄取脂蛋白, 促进泡沫细胞的形成, 还可能参与多种其它过程, 如细胞粘附、免疫反应及细胞激活; 亦有个别受体, 如清道夫受体 BI, 参与抗动脉粥样硬化过程。本文对动脉粥样硬化斑块上表达的脂蛋白受体, 包括清道夫受体家族成员、低密度脂蛋白受体家族成员及载脂蛋白 B48 受体, 以及它们在动脉粥样硬化发生中的作用作一综述。

[中图分类号] Q513

[文献标识码] A

动脉粥样硬化指一类动脉壁退行性病理变化, 是心血管系统最常见的疾病之一, 其发生发展过程包括多个环节, 如血管内皮损伤、脂质浸润、单核及淋巴细胞浸润、免疫反应、平滑肌细胞及细胞外基质增殖、血栓形成等。该病变的特征性变化之一为动脉壁内皮下堆积许多巨噬细胞源和平滑肌细胞源泡沫细胞^[1]。研究表明, 动脉粥样硬化斑块中表达多种脂蛋白受体, 包括清道夫受体, LDL 受体相关蛋白(LDL receptor-related protein, LRP), LDL 受体和 VLDL 受体等, 其中清道夫受体多在巨噬细胞上表达, 而 LRP 和 VLDL 受体则多在平滑肌细胞上表达, 它们均能介导细胞对脂蛋白的摄取。因而长期以来人们一直认为, 脂蛋白受体可能在泡沫细胞的形成过程中起重要作用。最近有大量研究表明, 脂蛋白受体, 尤其是清道夫受体, 在动脉粥样硬化发生中, 不仅促进了泡沫细胞的形成, 还可能参与多个其它过程, 如细胞粘附、免疫反应及细胞激活等。这些过程在动脉粥样硬化发生中亦十分重要。本文就动脉粥样硬化斑块上表达的脂蛋白受体及其在动脉粥样硬化发生中的作用作一综述。

1 清道夫受体家族(scavenger receptor, SR)

目前已阐明一级结构的 SR 家族成员有 A、B、C、D 和 E 五类, 它们均具有广泛的配体识别谱, 可识别多种带负电荷的配体, 包括化学修饰的脂蛋白, 如氧化型 LDL、乙酰 LDL、糖基化 LDL 以及带阴离子的磷脂和细菌脂多糖等, 但各类 SR 在动脉粥样硬化中所起的作用不尽相同。

1.1 A 类清道夫受体(SR-A)

A 类清道夫受体(SR-A)包括 SR-AI、SR-AII、SR-AIII 和带

胶原结构的巨噬细胞受体, 它们均为三聚体。SR-AI 和 SR-AII 即通常所指的 I 型和 II 型 SR, 其结构已研究得非常清楚, 这里不再详述。体外实验表明, SR-A 在多种类型的巨噬细胞中均有表达; 某些平滑肌细胞和成纤维细胞亦可表达 SR-AI 和 SR-AII。而在动脉粥样硬化病变区, SR-AI 和 SR-AII 主要在巨噬细胞表达, 它们是否在平滑肌细胞上表达, 目前的研究结果还不一致。迄今尚未发现动脉粥样斑块有带胶原结构的巨噬细胞受体表达, 它可能仅在脾脏和淋巴结巨噬细胞亚型中表达。研究表明, 可能只有一亚类巨噬细胞在特定的分化阶段才能表达 SR-AI 和 SR-AII, 并受动脉粥样斑块分泌的几种细胞因子的调节。巨噬细胞集落刺激因子可诱导 SR 的表达, γ 干扰素、血小板源生长因子、转化生长因子、肿瘤坏死因子以及粒细胞集落刺激因子则起下调作用。而上述大多数细胞因子在体外均可诱导平滑肌细胞表达 SR-AI 和 SR-AII^[2]。

A 类清道夫受体 I 和 SR-AII 不受细胞内胆固醇的下调作用, 它们在动脉壁的表达可能导致体内泡沫细胞的形成。上述作用在敲除 SR-AI/AII 基因小鼠中得到证实。敲除 SR-AI/AII 基因小鼠体内亦缺乏载脂蛋白 E, 相比单敲除载脂蛋白 E 基因小鼠, 前者动脉粥样硬化程度要低 60%, 但血浆胆固醇水平明显高于后者。而在体外, 存在 SR 缺陷的腹膜巨噬细胞乙酰 LDL 和氧化 LDL 的降解分别被抑制 70% 和 50%。此外, 新近发现的 SR-AIII 也能结合氧化型 LDL(α -LDL), 但与 SR-AI/AII 不同, 它不能将 α -LDL 运往溶酶体, 从而不能形成泡沫细胞。

在动脉粥样硬化病变早期, 病变好发区内皮细胞活化, 吸引血液中的单核细胞粘附于动脉壁, 然后迁移进入内皮下间隙, 并分化成巨噬细胞, 后者过度摄取脂质而成为泡沫细胞。在上述过程中, SR-A 可能促进单核巨噬细胞与病变区域多种细胞的粘附, 包括内皮细胞、平滑肌细胞及其它巨噬细胞等, 这一作用在多个体外研究中得到证实^[3]。

另外, SR-A 还可调控病变区巨噬细胞的活性。研究表

[收稿日期] 2001-05-14 [修回日期] 2002-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金(39870298)资助

[作者简介] 刘皓, 女, 生物化学与分子生物学专业在读博士研究生; 刘秉文, 男, 生物化学与分子生物学教授, 博士研究生导师, 本文通讯联系人。Tel: (028) 5501289. E-mail: BWLiu1205@hotmail.com

明,多种不同 SR-A 配体,包括修饰 LDL 和 AGE-修饰蛋白(advanced glycation end, AGE),均能调节巨噬细胞的活性,从而使其分泌的细胞因子发生改变,最终导致病变区域多种细胞的活性发生改变,并影响炎症反应。但值得注意的是,在不同情况下,上述变化可能会产生不同影响,即抗动脉粥样硬化或致动脉粥样硬化。研究发现,糖尿病患者的动脉基底膜经常出现非酶性糖基化,并最终形成 AGE 产物。巨噬细胞可通过 SR-A 结合 AGE 产物,从而刺激巨噬细胞释放原炎性细胞因子和生长因子,从而提高病变区域对血液单核细胞的吸引力,并加剧炎症反应。提示 SR-A 可能促进了糖尿病患者动脉粥样硬化的发展。还有研究表明,SR-A 可拮抗巨噬细胞的凋亡。在分化的 THP-1 单核细胞和 CHO 细胞中,SR-A 的表达使得上述细胞抵抗 G-蛋白偶联凋亡的能力增强。SRA 的抗凋亡作用可能极大地影响了病变区细胞的凋亡^[3]。

1.2 B 类清道夫受体(SR-B)

B 类清道夫受体(SR-B)包括 SR-BI 和 CD36 两种亚型。SR-BI 是一种二次跨膜蛋白,由 509 个氨基酸残基组成,其分子结构可分为 5 个部分,即 N-末端胞浆域、一次跨膜域、细胞外域、二次跨膜域和 C-末端胞浆域。其中,细胞外域特别长,共含 408 个氨基酸残基,包括 6 个半胱氨酸残基,并有多数 N-糖基化位点。SR-BI 可识别多种配体,包括天然 LDL 和 HDL、修饰脂蛋白和带负电荷的磷脂酸等。SR-BI 在肾上腺皮质、睾丸、卵巢等甾源性组织和肝脏中高水平表达,在人单核细胞、人和小鼠巨噬细胞系中有少量表达。最近在缺乏载脂蛋白 E 的小鼠和人动脉粥样硬化区域的泡沫细胞中检测出 SR-BI。

B 类清道夫受体 BI 最早发现于甾源性组织和肝脏,并被确定为一种 HDL 受体。研究表明,SR-BI 是一种选择性摄取受体,能选择性摄取 HDL 胆固醇酯。在小鼠甾源性组织和肝脏中,SR-BI 介导选择性摄取 HDL 胆固醇酯,并决定血浆 HDL 胆固醇水平,但其分子机制尚不十分清楚。目前的研究资料大多支持下述设想:SR-BI 可识别 HDL 中载脂蛋白(可能包括载脂蛋白 AI、AII、C 和 E)的双性螺旋结构,两者相互结合后,与靶细胞膜蛋白一起形成复合物,并在细胞质膜形成一疏水通道,HDL 中的胆固醇酯则沿着该通道顺浓度梯度由 HDL 扩散至细胞质。研究表明,SR-BI 细胞外域可能在疏水通道的形成中起重要作用^[4]。

B 类清道夫受体-BI 亦可选择性摄取 LDL 胆固醇酯,其作用机制可能类似于上述 HDL 胆固醇酯的摄取过程,即通过识别 LDL 中载脂蛋白 B 分子的双性螺旋结构,从而形成一疏水通道。另有实验表明,SR-BI 对 LDL 胆固醇酯的选择性吸收可能使相当数量的胆固醇分配到表达 SR-BI 的细胞,从而引起含载脂蛋白 B 颗粒的代谢发生变化。而 LDL 经选择性摄取过程后,其结构和组成均发生变化,间接影响了血浆载脂蛋白 B 的清除速率。

另外,SR-BI 还能刺激游离胆固醇在细胞和 HDL 颗粒间双向流动,而且这种刺激并非简单地归结于 HDL 颗粒与细胞表面的结合。COS-7 细胞上表达的 CD36 可显著促进细胞

结合 HDL,但对游离胆固醇的流出却作用甚微,表明 HDL 颗粒粘附于细胞表面不足以促进游离胆固醇的流出。SR-BI 可能通过某种方式改变了膜的脂质排列或组成,从而促进了游离胆固醇的流出。

清道夫受体-BI 介导 HDL 和 LDL 胆固醇酯的选择性吸收以及促进肝外细胞游离胆固醇流出的作用,可能在肝脏胆固醇逆向转运的最后阶段十分重要。在一定程度上,肝脏 SR-BI 可能促进肝脏胆固醇的流入,从而阻碍游离胆固醇和胆固醇酯在动脉壁的聚集。最近有研究表明 SR-BI 有抗动脉粥样硬化的作用,但其作用大小亦依赖于膳食类型和 SR-BI 的表达水平,且作用机制十分复杂,可能涉及 SR-BI 对 HDL 水平、游离胆固醇和胆固醇酯的逆向转运以及含载脂蛋白 B 脂蛋白代谢的影响。Fluiter 等报道,SR-BI 可介导选择性吸收 HDL 氧化胆固醇酯,推测 SR-BI 可能促进氧化 HDL 脂质的快速清除,从而有利于 LDL 氧化脂质的流出,促进 SR-BI 抗动脉粥样硬化作用^[4]。

CD36 是另一个 SR-B 亚型,它在多种类型的细胞上均有表达,包括内皮细胞、血小板、单核细胞及动脉粥样硬化斑块巨噬细胞,可介导 ox-LDL 和多种其它配体的摄取和降解。Febbraio 等^[5]发现,敲除 CD36 基因小鼠的血浆胆固醇、甘油三酯和脂肪酸水平均显著升高,推测 CD36 可能参与了体内脂肪酸的摄取和脂质代谢。为了解 CD36 在动脉粥样硬化发生中的作用,Febbraio 等^[5]构建了 CD36-载脂蛋白 E 双基因敲除小鼠,并分别用正常膳食和高脂膳食饲养,以单纯敲除载脂蛋白 E 基因小鼠作对照,研究其动脉粥样硬化病变的发展情况。结果表明:高脂膳食组的粥样病变面积减少 76.5%,正常膳食组的粥样病变面积减少 45%。另外,CD36-载脂蛋白 E 双基因敲除小鼠巨噬细胞摄取 Cu²⁺ 氧化 LDL 及 NO₂ 氧化 LDL 的能力,明显低于对照组,其脂质的富集和泡沫细胞的形成也显著减少。上述研究结果亦证实了以前的设想:ox-LDL 的摄取减少及体外泡沫细胞的形成减少与动脉粥样硬化病变的减少程度呈正相关。因此 Febbraio 等^[5]认为,CD36 可能是摄取致动脉粥样硬化修饰 LDL 的主要受体。另外,CD36 在血管内皮损伤的早期还可启动单核细胞粘附于内皮细胞,促进单核细胞的迁移和在皮下聚集,介导单核细胞与血小板及细胞外基质的相互作用,启动凝血系统。

1.3 其它清道夫受体

目前已发现的 C 类 SR 有 SR-CI 和 SR-CII,它们均从黑腹果蝇中克隆,但尚不清楚它们是否与脊椎动物具有同源性,是否在动脉粥样硬化病变中表达。

CD68/巨噬蛋白属于 D 类 SR,它们亦能结合 ox-LDL 和 ac-LDL,通常作为巨噬细胞标记物。人 CD68 是一种分子质量约为 120 kDa 的膜嵌合糖蛋白,主要在组织巨噬细胞和一些肿瘤细胞中表达。小鼠巨噬蛋白分子质量约为 94~97 kDa,其氨基酸序列与人 CD68 有 72% 相同。目前尚不清楚人 CD68 和小鼠巨噬蛋白在动脉粥样硬化发病机制中的作用^[6]。

E 类 SR 凝集素样 ox-LDL 受体(lectin-like ox-LDL receptor, LOX-1)最初发现于小牛和人内皮细胞,随后 Draude 等在

动脉粥样病变区的巨噬细胞及平滑肌细胞亦发现有它的表达。LOX-1 与凝集素有同源性,分子中含一凝集素样结合域,并有多磷酸化位点,可能参与细胞-细胞间的相互作用和粘附。LOX-1 可介导 α -LDL 的摄取与降解,并受 α -LDL 的上升调节,因而推测动脉粥样硬化斑块巨噬细胞表达的 LOX-1 可能促进脂质在细胞内持续聚集^[7]。

内皮细胞 SR 是一种表达于人内皮细胞膜的 SR,可介导 Ac-LDL 的摄取和降解。Adachi 等于 1997 年成功克隆并测定它的 cDNA 序列,其一级结构与其它类型的 SR(包括 LOX-1)没有同源性,但它结合的配体类似于 I 型和 II 型巨噬细胞 SR 的配体。内皮细胞 SR 的 C 末端胞浆区域很长,包括一个富含丝氨酸/脯氨酸的区域和一个富含甘氨酸的区域,在 C 末端尾部,还有一丝氨酸磷酸化位点,从这些结构特点推测,内皮细胞 SR 的胞浆区域可能介导某些生物信号传递;N 末端胞外域含 5 个 EGF 样重复结构,并含一疏水区域作为信号传导序列;分子中部亦含一疏水区域,作为跨膜序列。多个学者研究表明,内皮细胞 SR 与配体结合后,可诱导与血管功能相关的蛋白质如内皮素的表达,如 ac-LDL 和 α -LDL 与内皮细胞 SR 结合后,可刺激内皮素的释放,导致高脂血症患者及动脉粥样硬化患者血液中内皮素浓度升高,因而推测内皮细胞 SR 可能促进动脉粥样硬化的发生^[8]。

鼠类受体组 II 家族成员 FcRIF-B2 亦属于 SR 家族,它是一种单跨膜糖蛋白,分子量为 50 kDa,可识别 IgG 的 Fc 区域,并通过被膜小窝介导免疫复合物的内吞。FcRIF-B2 在巨噬细胞上亦有表达,并可介导巨噬细胞特异性地摄取 α -LDL。FcRIF-B2 结合多价免疫复合物后可导致细胞毒力因子和炎症因子的合成,如过氧化氢和其它活性氧成分,因而推测 FcRIF-B2 结合 α -LDL 后可能导致上述因子的释放,从而产生更多的 α -LDL^[9]。Fc 受体识别 α -LDL 在动脉粥样硬化发生中的作用有待进一步的研究。

2 低密度脂蛋白受体家族

低密度脂蛋白(LDL)受体基因家族由一类结构上与 LDL 相似的细胞膜表面受体所组成,其成员均含有 4 种共同的结构:(1) LDL 受体配体结合重复序列;(2) EGF 重复序列和 EGF 前体同源域;(3) 单一的跨膜片段;(4) 至少有 1 拷贝的“NPXY”内移信号。但 LDL 受体基因家族成员的组织分布却各有不同,其具体功能与表达部位有关。

2.1 低密度脂蛋白受体

低密度脂蛋白(LDL)受体是目前研究得最为详尽的脂蛋白受体,它在肝脏和肾上腺皮质、睾丸、卵巢等甾源性组织的脂蛋白代谢中发挥重要作用。大量研究表明,LDL 受体在正常动脉壁内膜及动脉粥样硬化病变区域很少表达,因而普遍认为 LDL 受体可能在动脉粥样硬化病变过程中并不起重要作用。

但也有学者认为,动脉壁 LDL 受体直接参与了动脉粥样硬化的形成。最近有研究报道, J774 细胞和小鼠腹腔巨噬细胞可结合和内吞非修饰 LDL;另外,巨噬细胞 LDL 受体可摄取其它致动脉粥样硬化脂蛋白,如 VLDL 和 CM 等。其中

VLDL 是唯一诱导巨噬细胞转化成泡沫细胞的天然非修饰脂蛋白,因而认为巨噬细胞表达的 LDL 受体可能影响了 VLDL 的代谢和清除。研究表明,在 LDL 过量的情况下,巨噬细胞 LDL 受体的表达对泡沫细胞的形成没有影响。但在特定膳食条件下,巨噬细胞 LDL 受体在细胞脂质聚集过程中发挥重要作用。当血浆 LDL 水平或总胆固醇水平不足以引起巨噬细胞 LDL 受体下调时,LDL 受体参与了巨噬细胞源性泡沫细胞的形成^[10,11]。

2.2 低密度脂蛋白受体相关蛋白/2-巨球蛋白受体

低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)是 1988 年 Herz 等发现的,近 10 年来,对 LRP 结构及功能的研究又有不少新进展。从分子结构来看,LRP 就象一个大的 LDL 受体,羧基端的胞浆区有介导配体入胞的 NPVY 序列,和 LDL 受体相同的 EGF 前体相似区和配基结合区则有 4 个,但 LRP 没有 LDL 受体的糖链区,而代之以一段与 EGF 本身相同的所谓 EGF 重复区。

低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)亦是一种多功能受体,其配体包括富含载脂蛋白 E VLDL 残粒、LPL、富含 LPL-甘油三酯脂蛋白复合体、2-巨球蛋白和多种蛋白酶-抗蛋白酶复合物等。作为 LDL-载脂蛋白 E 脂蛋白复合物的组份,LRP 亦可介导 α -LDL 的摄取,其表达调节与 SR 很相似^[11,12]。

目前已发现多种外周组织表达较大量的 LRP,在人、兔和小鼠动脉粥样病变区域的巨噬细胞和平滑肌细胞中均发现有 LRP 的表达,其中 LRP 在人平滑肌细胞的表达特别丰富。研究发现,LRP 对脂蛋白的摄取不受胆固醇的下降调节,它可能促进细胞脂质的聚集,并在泡沫细胞的形成中起重要作用;此外,动脉壁上的其它配体如 LPL、载脂蛋白 E 和蛋白多糖亦可能促进脂蛋白与 LRP 的结合。由于纯合子型 LRP 敲除小鼠在妊娠早期就已死亡,目前尚无资料直接证明 LRP 的缺失对动脉粥样硬化发生有无影响。

2.3 极低密度脂蛋白受体

极低密度脂蛋白(VLDL)受体由 846 个氨基酸残基组成,与 LDL 受体具有高度的同源性,仅在结合域中多 1 个重复序列。它主要分布于心脏、肌肉及脂肪组织中,并可能参与了这些组织的 VLDL 代谢。但敲除小鼠研究表明,VLDL 受体在血浆 VLDL-甘油三酯的清除过程中并不起主要作用^[13]。另外,VLDL 受体在人及兔动脉内皮细胞、中膜平滑肌细胞及动脉粥样斑块巨噬细胞均有表达,提示该受体可能参与了 VLDL 在动脉壁的转运,因而可部分解释动脉壁为何有富含载脂蛋白 E 的残粒。

体外研究表明,VLDL 受体不仅可结合 VLDL,还可介导 VLDL 及 LP(a) 的摄取与降解,且不受细胞内游离胆固醇的负反馈调节,因而推测它也可能参与泡沫细胞的形成^[14]。但另有学者报道,既使用高脂膳食诱导,敲除 VLDL 受体小鼠血浆脂质水平仍保持正常,提示 VLDL 受体的缺失并不会对小鼠动脉粥样硬化的发展造成太大影响^[15]。

其它几种 LDL 受体基因家族成员可能在动脉壁脂蛋白摄取中并不起主要作用。Gp330 巨型 LRP-2(Gp330 megalin LRP-2)为一种肾脏膜蛋白,其结合特性类似 LRP,可结合含

载脂蛋白 E 脂蛋白, 但组织分布特点却与 LRP 不同。在大鼠中, 它仅表达于上皮细胞, 在肝脏和组织巨噬细胞中均未发现它的表达, 提示它可能并不参与致动脉粥样硬化的过程。人载脂蛋白 E 受体 2 (apoE-R2) 主要在大脑和睾丸中表达, 其结构与 LDL 受体也很相似, 含 7 个配体结合域, 但其连接部位的序列与 VLDL 受体相似, 导致其结合的脂蛋白成分与 VLDL 受体的类似。最近分别从人和兔中克隆到 LR11 和 sorLA-1 两种受体, 它们也属于 LDL 受体基因家族, 组织分布类似于载脂蛋白 E-R2。目前的资料显示, 载脂蛋白 E-R2、LR11 和 sorLA-1 可能主要在中枢神经系统中起作用^[16, 17]。

3 载脂蛋白 B48 受体

体内大多数 CM 经脂解形成 CM 残粒, 通过载脂蛋白 E 被肝细胞的 LDL 受体摄取, 但动物实验表明, 网状内皮细胞、骨髓及脾脏中的巨噬细胞可摄取相当数量的 CM, 上述过程并不依赖载脂蛋白 E。Gianturco 等曾设想鼠和人巨噬细胞存在一种不依赖载脂蛋白 E 的受体, 即载脂蛋白 B48 受体, 它并不摄取正常 VLDL 或 LDL, 但可与食物 TRL 中所含的载脂蛋白 B48 或 HTG-VLDL 中载脂蛋白 B100 的类似区域结合, 从而介导细胞快速摄取 CM、HTG-VLDL, 导致小鼠或人巨噬细胞中脂质聚集。Brown 等^[18]于 2000 年成功克隆出载脂蛋白 B48 受体, 其基因定位于 16 号染色体 p11 区。载脂蛋白 B48 受体的分子结构不同于一般脂蛋白受体, 分子内没有富含半胱氨酸的功能区域, 只有 8 个半胱氨酸残基散在分布在分子中, 且在分子内部形成二硫键, 并不直接参与配体的结合。巨噬细胞的分化及胆固醇对该受体无调节作用, 因而使其有别于 LDL 受体家族和清道夫受体家族。

载脂蛋白 B48 受体仅在少数几种细胞上有表达, 且只能特异性结合载脂蛋白 B48, 因而推测它可能有效促进必需脂源性脂质和脂溶性维生素及其它营养物质等分布到网状内皮细胞, 特别是免疫系统的单核细胞和巨噬细胞, 及胎盘。载脂蛋白 B48 受体的配体特异性保证了细胞摄取富含脂质和营养物的 CM, 也就是说, 在 CM 过度水解及载脂蛋白 E 转移到 CM 中形成 CM 残粒, 并被肝细胞上依赖载脂蛋白 E 的 LDL 受体或其它相关受体所摄取之前, CM 已被表达载脂蛋白 B48 受体的细胞所摄取。

对载脂蛋白 E 缺陷小鼠进行研究发现, 正常的胚胎发育、早期泡沫细胞的形成及动脉粥样硬化的发生并不需要载脂蛋白 E 的参与, 但随着小鼠的长大, 即使不用高脂膳食诱导, 载脂蛋白 E 缺陷小鼠也会产生严重的动脉粥样硬化, 推测可能是由于血浆中含载脂蛋白 B48 的致动脉粥样硬化脂蛋白水平过高所致。总之, 在血浆甘油三酯水平升高或持续摄入 TRL 等病理状态下, 载脂蛋白 B48 受体可能促进泡沫细胞的形成, 导致动脉粥样硬化的发生和网状内皮细胞损伤。

综上所述, 动脉粥样硬化斑块上表达的脂蛋白受体参与了动脉粥样硬化发生的多个过程, 包括泡沫细胞的形成、细胞粘附及细胞激活等。它们在动脉粥样硬化发生中的作用

值得进一步研究。另外, 在小鼠中发现, SR-BI 可通过多种机制阻碍游离胆固醇和胆固醇酯在动脉壁的聚集, 表现出抗动脉粥样硬化的作用。深入研究 SR-BI 与动脉粥样硬化发生的关系及其表达调控有望为防治动脉粥样硬化提供一种新的思路。

[参考文献]

- [1] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362** (29): 801-808
- [2] Hiltunen TP, Herttuala SY. Expression of lipoprotein receptors in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 1998, **137** (Suppl): S81-S88
- [3] Winther MPJ, Dijk KWV, Havekes LM, et al. Macrophage scavenger receptor class A: a multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (2): 290-297
- [4] Willams DL, Connelly MA, Temel RE, et al. Scavenger receptor BI and cholesterol trafficking. *Curr Opin Lipidol*, 1999, **10**: 329-339
- [5] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*, 2000, **105** (8): 1 049-056
- [6] Kooij MA, Mark EM, Kruijt JK, et al. Human monocyte-derived macrophages express an \approx 120-kD ox-LDL binding protein with strong identity to CD68. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (11): 3 107-116
- [7] Draude G, Hrboticky N, Lorenz RL. The expression of the lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle cells and monocytes and its downregulation by levastation. *Biochem Pharmacol*, 1999, **57** (4): 383-386
- [8] Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, et al. Expression cloning of a novel scavenger receptor from human endothelial cells. *J Biol Chem*, 1997, **272** (50): 31 217-220
- [9] Stanton LW, Tyler White R, Bryant C, et al. A macrophage Fc receptor for IgG is also a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1992, **267** (31): 22 446-451
- [10] Linton MF, Babaev VR, Gleaves LA, et al. A direct role for the macrophage low density lipoprotein receptor in atherosclerotic lesion formation. *J Biol Chem*, 1999, **274** (27): 19 204-210
- [11] 张春妮, Miyazaki Akira, Hakamata Hideki, 等. 低密度脂蛋白受体基因敲除鼠极低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白组分诱导 J774 巨噬细胞胆固醇酯蓄积. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (4): 329-331
- [12] Krieger M, Herz J. Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Annu Rev Biochem*, 1994, **63**: 601-637
- [13] 阮秋蓉, 石桥敏幸, 邓仲端. 白细胞介素-1 β 上行调节兔血管平滑肌细胞极低密度脂蛋白受体 mRNA 的表达. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (3): 237-239
- [14] Suzuki J, Takahashi S, Oida K, et al. Lipid accumulation and foam cell formation in Chinese hamster ovary cells over-expressing very low density lipoprotein receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, **206**: 835-842
- [15] Frykman PK, Brown MS, Yamamoto T, et al. Normal plasma lipoproteins and fertility in gene-targeted mice homozygous for a disruption in the gene encoding very low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 8 453-457
- [16] Yamazaki H, Bujo H, Kusunoki J, et al. Elements of neural adhesion molecules and a yeast vacuolar protein sorting receptor are present in a novel mammalian low density lipoprotein receptor family member. *J Biol Chem*, 1996, **271** (40): 24 761-768
- [17] Jacobsen L, Madsen P, Moestrup SK, et al. Molecular characterization of a novel human hybrid-type receptor that binds the 2-macroglobulin receptor-associated protein. *J Biol Chem*, 1996, **271** (49): 31 379-383
- [18] Brown ML, Ramprasad MP, Umeda PK, et al. A macrophage receptor for apolipoprotein B48: cloning, expression, and atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (13): 7 488-493

(此文编辑 胡必利)