

过氧化体增殖物激活型受体 α 的激活与胆固醇逆向转运

王兆君 综述, 叶平 审核

(中国人民解放军总医院老年心血管科, 北京市 100853)

[关键词] 病理生理学; 过氧化体增殖物激活型受体 α ; 综述; 脂质代谢; 胆固醇逆向转运

[摘要] 胆固醇逆向转运是周围细胞胆固醇转运至肝脏转化、清除的重要生理过程。研究证实, 胆固醇逆向转运实际上是高密度脂蛋白在多种生物活性分子参与下, 由新生前 β -高密度脂蛋白到成熟 α -高密度脂蛋白递变的过程。过氧化体增殖物激活型受体 α 是一种核内受体转录因子, 具有多种生物学效应, 其激活后可影响决定高密度脂蛋白结构和功能的基因表达, 从而调节胆固醇逆向转运过程。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)是机体胆固醇与脂蛋白代谢的重要环节, 与冠心病等动脉粥样硬化疾病的发生发展密切相关。近年来研究表明, 过氧化体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)在调节高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)介导的 RCT 过程中具有重要作用。本文重点讨论有关 PPAR α 对体内 HDL 介导的 RCT 过程的分子机制。

1 过氧化体增殖物激活型受体

过氧化体增殖物激活型受体是一类配体可诱导的转录因子, 与甲状腺激素受体、甾体类激素受体和维生素 D 受体等同属核激素受体大家族。PPAR 的主要作用方式是和目标基因 DNA 直接结合, 发挥转录活化作用。PPAR 需要与视黄酸类受体(retinoid X receptor, RXR)异二聚体化, 形成的复合物结合于靶基因启动子上的特定 DNA 序列即过氧化体增殖物反应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)而活化靶基因转录。PPRE 一般由 2 个以 AGGTCA 为核心序列的顺向重复序列组成, 其间隔有 1 个或 2 个核苷酸; PPAR/RXR 异二聚体与它结合时 PPAR 占据 5' 端的一半, 而 RXR 占据 3' 端的另一半^[1]。PPAR 按结构和功能可分为 3 种类型: α 、 β 和 γ , 它们的表达存在组织特异性。PPAR α 主要表达于肝脏、肾脏、十二指肠、心肌、骨骼肌、性腺和动脉壁的细胞内^[2], 主要功能为调节一些与脂肪氧化、脂质转运和糖异生等有关的基因的表达, 维持脂代谢的稳定。PPAR γ 主要表达于褐色和白色脂肪组织, 并于大肠、视网膜和部分免疫系统有相对少量表达, 主要功能为调节脂肪细胞的分化、影响胰岛素信号途径, 同时也影响一些与脂质代谢和转运相关的基因的表达。PPAR β 表达最广泛, 但其功能并不明确。目前对 PPAR 功能的研究主要集中于 PPAR α 和 PPAR γ ^[1]。许

多化合物都可以作为配体激活 PPARs, 白三烯 B₄(LTB₄)、8-羟二十碳四烯酸(8-HEPE)和贝特类调脂药分别是 PPAR α 特有的内源性和外源性激活剂。

2 过氧化体增殖物激活型受体 α 的激活与胆固醇逆向转运

胆固醇逆向转运是一个多步骤的过程, 它由高密度脂蛋白介导, 从肝外组织将胆固醇转运至肝脏进行代谢, 通过这种机制, 机体可将外周组织细胞膜中的胆固醇转运至肝脏代谢。这一过程可使外周组织免受过多胆固醇堆积而发展成粥样斑块。

贝特类调脂药对胆固醇逆向转运的作用是通过 PPAR α 激活^[3]调节 HDL 来完成的。PPAR α 激活后作用于 5 种编码与 HDL 代谢有关的蛋白基因, 分别是载脂蛋白 A iv(apolipoprotein A iv)和载脂蛋白 A Ⅲ(apolipoprotein A Ⅲ)、脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)、B 族 1 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B1)和 ABCA1 基因(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)。

2.1 载脂蛋白 A iv 和 A Ⅲ

载脂蛋白 A iv 是 HDL 的主要成分, 它能从外周细胞摄取胆固醇, 并激活血浆中卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(lacithin cholesterol acyl transferase, LCAT), 使游离胆固醇变成胆固醇酯而向 HDL 核内转移, 最终成为成熟的球形 HDL。细胞之间存在着非酯化的胆固醇分子及 HDL 分子间的双向灌流, 大量胆固醇从细胞内流出, 在水相阶段被动弥散, 细胞膜与 HDL 间形成了浓度梯度, 这种浓度梯度需对 HDL 中的胆固醇进行酯化维持。完全酯化后载脂蛋白 A iv 对提高胆固醇的水相扩散非常重要, 因为载脂蛋白 A iv 为 LCAT 的辅助因子; 再者载脂蛋白 A iv 可溶解磷脂成为小型分子, 提高细胞表面胆固醇分子移动。不完全酯化的载脂蛋白 A iv 可从细胞表面吸收磷脂和胆固醇酯, 细胞表面的胆固醇又可以促进前 β -HDL 微粒从细胞内移出磷脂和胆固醇酯^[4]。

贝特类调脂药直接作用于人载脂蛋白 A iv 基因启动子区远端序列, 抑制载脂蛋白 A iv 基因转录。然而在载脂蛋白 A iv 基因启动子区有 A 区, 此区存在 PPRE 可与 PPAR 发生反

[收稿日期] 2003-03-02

[修回日期] 2003-06-12

[作者简介] 王兆君, 女, 1974 年出生, 北京市人, 硕士, 住院医师, 从事血脂代谢的分子生物学研究, 联系电话: 010-66958976, E-mail: leewang_cn@sina.com。叶平, 女, 1953 年出生, 浙江省杭州市人, 博士生导师, 主任医师, 从事血脂代谢的分子生物学研究, 联系电话: 010-66937593, E-mail: yeping@sina.com。

应,促进载脂蛋白 A iv 的表达。由于上述两种相反机制对载脂蛋白 A iv 的精细调节,决定贝特类调脂药对载脂蛋白 A iv 基因表达的总效应^[5]。贝特类调脂药可增加血浆中高密度脂蛋白胆固醇(HDL cholesterol, HDLC)的水平,还可不同程度的增加载脂蛋白 A iv 水平和载脂蛋白 A Ⅲ水平。Vur-Dac 等^[6,7]发现,贝特类调脂药增加人血浆中 HDLC 的浓度至少部分是由于诱导人载脂蛋白 A iv 和 A Ⅲ的基因表达^[6,8]。对人载脂蛋白 A iv 的转基因小鼠中肝载脂蛋白 A iv 的调节研究发现,贝特类调脂药可提高血浆中 HDLC 和载脂蛋白 A iv^[9],对人载脂蛋白 A iv 水平的作用是因为增加其转录率。而且贝特类调脂药作用于人原代肝细胞可增加 mRNA 水平和载脂蛋白 A iv 的分泌,进一步支持贝特类调脂药直接作用与人肝中载脂蛋白 A iv 的表达而致血浆中的载脂蛋白 A iv 和 HDLC 水平升高。

贝特类调脂药也影响人 HDL 另一种主要成分载脂蛋白 A Ⅲ的表达^[6]。在人原代肝细胞和人 HepG2 细胞中,可诱导载脂蛋白 A Ⅲ mRNA 水平,载脂蛋白 A Ⅲ的分泌增加。PPAR α 与位于人载脂蛋白 A Ⅲ启动子上的 PPRE 具有高亲和力,因而激活载脂蛋白 A Ⅲ基因转录。

2.2 脂蛋白脂肪酶

高密度脂蛋白水平与甘油三酯呈负相关。脂蛋白脂肪酶脂解富含甘油三酯的脂蛋白,可产生 RCT 过程中的主要受体前 β -HDL。前 β -HDL 主要包括前 β_1 -HDL、前 β_2 -HDL 和前 β_3 -HDL 3 种亚型。体内合成前 β -HDL 的主要器官是肝脏和小肠。肝脏新合成的载脂蛋白 A iv 以前 β_1 -HDL 颗粒的形式分泌到细胞间液;小肠合成的载脂蛋白 A iv 先与乳糜微粒结合,在脂蛋白脂肪酶的作用下,乳糜微粒内核的甘油三酯水解,表面的载脂蛋白 A iv 脱落形成新生盘状前 β_2 -HDL。前 β -HDL 在 RCT 中起重要作用:前 β_1 -HDL 可以特异识别周围细胞膜上 HDL 受体,是细胞移出游离胆固醇的最初接受体;④细胞间液的前 β_2 -HDL 进入血循环后,通过与其他脂蛋白的交换,载脂蛋白 A iv 构象恢复正常,转化成前 β_3 -HDL;④当前 β_3 -HDL 内胆固醇酯不断增多,其颗粒膨胀成成熟的球形 HDL,经血循环转运至肝脏,所含胆固醇酯被肝细胞摄取、转化和清除。因此前 β -HDL 不仅参与周围细胞游离胆固醇的移出,而且还在酯化及转运中起重要作用。

脂蛋白脂肪酶表达的诱导在转录水平。被激活的 PPAR α 与位于人和小鼠基因启动子上的 PPRE 相连接,PPAR α 被贝特类调脂药激活后可诱导脂蛋白脂肪酶基因表达^[9],而致富含甘油三酯的脂蛋白脂解作用增加,脂解作用增加可致 RCT 过程中的主要受体前 β -HDL 增加^[10]。

2.3 B 族 1 型清道夫受体(SR-BI)

B 族清道夫受体包括 SR-BI 和 CD36 两种亚型。SR-BI 是位于细胞表面的一种糖蛋白,与 CD36 同属 B 族清道夫受体家族,两者在结构上有许多相似之处,两者多肽之间氨基酸序列的同源性约为 30%。SR-BI 作为 HDL 受体^[11],介导 HDL 胆固醇酯的选择性摄取,参与 RCT 过程的最后阶段^[12]。HDL 在外周组织与胆固醇结合,LCAT 将其酯化为胆固醇酯,以 HDLC 的形式运至肝脏和肾上腺等组织。从 HDL 中选择

性吸收胆固醇主要发生在肝脏、肾上腺等组织。当来自外周组织胆固醇酯的 HDL 与这些组织细胞表面 SR-BI 特异性结合后,HDL 中的胆固醇酯被选择地摄取入细胞内。被细胞摄取胆固醇酯用于合成胆汁酸和类固醇激素等,而失去胆固醇酯的 HDL 颗粒与 SR-BI 分离,重新进入血循环。另外,HDL 颗粒对游离胆固醇的作用甚微,SR-BI 还能促进游离胆固醇在细胞和 HDL 颗粒之间双向流动,SR-BI 主要分布在肝脏和类固醇激素生成组织,其分布和胆固醇的摄取部位一致。在载脂蛋白 A iv 基因敲除鼠和 LCAT 基因敲除鼠中,SR-BI 在肾上腺的表达上调,说明 SR-BI 表达受胆固醇代谢的影响^[13]。PPAR 在人巨噬细胞中表达^[14],Chinetti 等^[15]发现 PPAR 激活物可调节 SR-BI。PPAR 激活物作用于人巨噬细胞可诱导 SR-BI 表达。在载脂蛋白 E 缺乏小鼠的大动脉给予 PPAR 激活物可诱导 SR-BI 表达^[15]。

2.4 ABCA1 基因

1999 年 Nature Genetics 上发表了 3 篇文章,解决了外周细胞胆固醇如何流向 HDL 的问题。胆固醇流出调节蛋白(cholesterol efflux regulatory protein, CERP)是由 ABCA1 基因编码的蛋白质,在 RCT 中起重要作用^[16]。Tangier 病是一种罕见的常染色体隐性遗传病,表现为 HDL 极其缺乏而致大量胆固醇堆积于网状内皮细胞系统,ABCA1 基因的突变是其发病遗传学机制^[16~18]。该病的基本特征是细胞胆固醇流出障碍,使大量胆固醇酯沉积。这些含有大量胆固醇酯的细胞聚集在扁桃体使扁桃体呈橙黄色肿大,聚集在肝、脾,使肝、脾肿大;患者血浆中 HDLC 浓度很低甚至完全缺乏。

ABCA1 是 HDL 代谢必不可少的参加者,它将缺乏脂质的载脂蛋白 A iv 颗粒转变成 HDL。ABCA1 主要在肝、肾、肾上腺、小肠和中枢神经系统^[19]表达,在粥样斑块的泡沫细胞中显著表达,而正常情况下巨噬细胞中 ABCA1 mRNA 和蛋白表达量低。ABCA1 受环磷酸腺苷、类固醇、视黄酸、PPAR 激活剂和干扰素 γ 调节。Chinetti 等^[20]报道,PPAR 激活剂不仅诱导 ABCA1 表达,还可通过降低胆固醇酯与游离胆固醇的比值诱导正常巨噬细胞中 HDL 介导的胆固醇流出^[20,21],但在 Tangier 病人无此现象。目前尚未在 ABCA1 基因启动子上发现功能性 PPARE,而肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR)受 PPAR 激活剂的诱导,提示 PPAR 激活剂可能通过激活 LXR 通路间接调节 ABCA1 基因的表达,说明在 ABCA1 基因表达的调节方面 PPAR 与 LXR 存在相容性。PPAR 可增加 ABCA1 的表达,促胆固醇从细胞内流出^[20]。最近证实,非诺贝特可诱导人巨噬细胞中 ABCA1 的表达,PPAR α 激活后 ABCA1 mRNA 增加,随之 ABCA1 合成增加^[20],可促进胆固醇逆向转运,达到抑制动脉粥样硬化进展的疗效^[22]。

3 结语

胆固醇逆向转运是指胆固醇从外周细胞移出、酯化、转运、分配以及最后被肝脏清除的过程,这一过程同 HDL 的成熟过程密不可分。HDL 在由新生小颗粒、盘状到成熟球状颗粒,即前 β_1 -HDL/前 β_2 -HDL $\rightarrow$ 前 β_3 -HDL $\rightarrow$ HDL₃ $\rightarrow$ HDL₂ 递变的代谢过程就是 RCT 的全过程。贝特类调脂药对胆固醇逆向转运作用是通过 PPAR α 激活后调节 5 种编码有关 HDL 代

谢的蛋白基因来完成的,在抗动脉粥样硬化的过程中起到关键作用。

[参考文献]

- [1] Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Ronleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentration during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trail. *Circulation*, 1998, **97** (15): 1 446-452
- [2] Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature*, 1998, **393** (6 687): 790-793
- [3] Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frereng V, Riou JP, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes*, 1997, **46** (8): 1 319-327
- [4] Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoprotein by plasma factors. *Atherosclerosis*, 1999, **145** (2): 227-238
- [5] 叶平. 过氧化体增殖物激活受体与脂质代谢. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (4): 369-372
- [6] Vir-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A- I expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest*, 1995, **96** (2): 741-750
- [7] Vir-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B, et al. Negative regulation of the human apolipoprotein A iv promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem*, 1994, **269** (49): 31 012-018
- [8] Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouet S, Auwerx J, Guillouzo A, et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-iv by fibrates in human apolipoprotein A-iv transgenic mice. *J Clin Invest*, 1996, **97** (11): 2 408-416
- [9] Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, et al. PPAR alpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *Embo J*, 1996, **15** (19): 5 336-348
- [10] Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J*, 1998, **19** (suppl A): A31-A35
- [11] Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science*, 1996, **271** (5248): 518-520
- [12] Trigatti B, Rigotti A, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11** (2): 123-131
- [13] Ji Y, Jian B, Wang N, Sun Y, Moya ML, Philips MC, et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem*, 1997, **272** (34): 20 982-985
- [14] Chimetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*, 1998, **273** (40): 25 573-580
- [15] Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, Mallat Z, Antonucci M, Poulain P, et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation*, 2000, **101** (20): 2 411-417
- [16] Young SG, Fielding CJ. The ABCs of cholesterol efflux. *Nat Genet*, 1999, **22** (4): 316-318
- [17] Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Botcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet*, 1999, **22** (4): 347-351
- [18] Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, Van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*, 1999, **22** (4): 336-345
- [19] Lawn RM, Wade DP, Couse TL, Wilcox JN. Localization of human ATP-binding cassette transporter1(ABCA1) in normal and atherosclerotic tissues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (3): 378-385
- [20] Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Totta IP, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABC-1 pathway. *Nat Med*, 2001, **7**: 53-58
- [21] Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha reduces cholesterol esterification in macrophages. *Circ Res*, 2003, **92** (2): 212-217
- [22] Schmitz G, Drobnik W. ATP-binding cassette transporters in macrophages: promising drug targets for treatment of cardiovascular disease. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, **3** (6): 853-858

(此文编辑 朱雯霞)