

B 类 I 型清道夫受体与胆固醇的双向转运

孙琳, 冯惊涛 综述; 易光辉 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 清道夫受体; 高密度脂蛋白; 胆固醇酯; 胆固醇; 双向转运

[摘要] B 类 I 型清道夫受体是一种细胞膜的糖蛋白, 具有广泛的配基识别谱, 在多种组织中高度表达。它是一种高密度脂蛋白(HDL)的高亲和力受体, 在细胞水平上介导高密度脂蛋白和低密度脂蛋白选择性摄取胆固醇酯。在介导游离胆固醇的双向转运, 参与动脉壁胆固醇的清除中起着重要作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-BI)是细胞膜上的一种清道夫受体, 在动脉粥样硬化的发生发展过程中发挥了重要的生物学功能。目前的研究发现 SR-BI 含有 509 个氨基酸, 分子质量为 82 kDa, 由一个胞外域、两个跨膜域以及细胞内 N 末端和 C 末端组成。它主要分布在肝脏及类固醇激素生成组织(如肾上腺、睾丸及卵巢等), 介导细胞选择性摄取高密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇酯。通过与高密度脂蛋白(HDL)的相互作用, SR-BI 介导清除肝外组织多余胆固醇, 显示 SR-BI 具有跨膜双向转运胆固醇的作用。本文就这一研究进展作简要综述。

1 B 类 I 型清道夫受体的发现及基因定位

1.1 B 类 I 型清道夫受体的发现

对 HDL 受体 SR-BI 的认识始于美国麻省理工学院的分子生物学家 Krieger 研究小组^[1]。Brown 和 Goldstein 等在 20 世纪 70 年代末发现, 当 LDL 被化学修饰后(例如乙酰化修饰), 其与受体的结合特性发生明显改变, 化学修饰 LDL 丧失了与 LDL 受体的结合能力, 转而从“乙酰化 LDL 受体”进入细胞, 并导致脂质在细胞中积蓄, 形成泡沫细胞。由于这类受体的识别范围广, 能与多种配体结合, 因而现称清道夫受体。SR-BI 最早就是在以乙酰化 LDL 为配体克隆的清道夫受体家族中发现的, 属于清道夫受体家族 B 类 I 型, 而人类 SR-BI(hSR-BI)是作为 CD36 膜蛋白超家族以及溶酶体整合膜蛋白相关蛋白(LMP)被独立发现的, 所以又称 CLA-1(CD36 and LIMPII Analogous 1)^[2]。迄今为止在所有已经阐明一级结构的脂蛋白受体中, B 类 I 型清道夫受体是唯一的真正能够介导 HDL 与细胞作用的膜受体, 是 CD36 蛋白超家族成员。

1.2 B 类 I 型清道夫受体的结构与基因定位

人 SR-BI 定位于第 12 号染色体上 12q24.22qter 位, 基因全长 75 kb, 包括 13 个外显子和 12 个内含子; 人、豚鼠、小鼠和牛 SR-BI 的 DNA 序列有 85 % 同源性。SR-BI 在细胞膜上的结构如马蹄样, 由 5 个结构域构成: 一个大的环状细胞外域(403 个氨基酸残基)。此区域有 9 个 N 连接的糖基化位点, 富含半胱氨酸, 对于 HDL-C 的选择性摄取十分重要。④两个胞内域。N 端(8 个氨基酸残基)和 C 端(45 个氨基酸残基)分别连着跨膜域的 N 端和 C 端。④两个跨膜域, SR-BI 的跨膜域(N 端为 28 个氨基酸残基, C 端为 25 个氨基酸残基)锚定在细胞膜上^[3]。B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)在浆膜中的定位与 SR-BI 如何促进胆固醇流动直接相关。早期的研究已经显示, 培养细胞中一部分 SR-BI 可以从浆膜的凹陷部分分离得到, 这提示 SR-BI 定位在浆膜小凹区(caveolae)。最近的研究发现, 在光镜和电镜下观察, 多种类型细胞的浆膜小凹区中均未发现 SR-BI, SR-BI 并没有和小凹蛋白 1 联合定位^[4], 而是在浆膜微绒毛区发现了 SR-BI 群或簇。

2 B 类 I 型清道夫受体的表达与调节

B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)在多种哺乳动物的组织和细胞中表达, 包括脑、小肠、巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、角质细胞、脂肪细胞、血小板和人类胎盘, 在 HDL 胆固醇选择性摄取的主要场所如肝脏和类固醇激素生成组织中高度表达^[5]。

肝脏 SR-BI 的表达受到饮食、激素、代谢和药物等一系列因素的调节^[6], 饮食源多不饱和脂肪酸、核受体中的肝脏 X 受体(LXR)、肝脏受体同族体 1、过氧化物酶体增殖体活化型受体 γ (PPAR γ)和肝细胞核因子 4a(NR-4a)都能刺激 SR-BI 基因的表达。但是, SR-BI 在肝脏的调节与在其它类固醇组织中不一致, 其表达调节具有细胞类型特异性模式。研究发现:阿司匹林能调节人和小鼠巨噬细胞 SR-BI 的表达与功能^[7]。

另外有趣的是:研究人员发现与瘦弱组相比, WNIN/Ob 品系肥胖鼠体内血清 HDL-C 水平可异常升高。根据 SR-BI 在 HDL-C 代谢中的明确作用提出了假说:此种品系的肥胖

[收稿日期] 2006-05-26 [修回日期] 2007-01-04

[基金项目] 国家自然科学基金(30570958); 湖南省卫生厅科研课题(B2006-098)

[作者简介] 孙琳, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的脂质转运机制, 联系电话 0734-8281277 或 13016190830, E-mail 为 sunlin0207@126.com。通讯作者易光辉, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化发病机理研究, 尤其是脂质转运机制研究, 联系电话 0734-8282938 或 13974778329, E-mail 为 ghyi6108@163.com。

鼠体内肝脏 SR-BI 受体的表达下调,最后研究提出新亮点,也就是 vitamin A 在胆固醇逆向转运中的作用是通过下调肝脏 SR-BI 受体进而降低 WNI/Ob 品系肥胖鼠 HDL-C 的内环境稳态来实现的^[8]。

3 B 类 I 型清道夫受体介导的胆固醇双向转运

B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)在多种细胞的表达可刺激细胞与细胞外受体间固醇的双向运动,但究竟是介导固醇从细胞净流出还是净摄入细胞则取决于细胞的类型。SR-BI 不仅介导胆固醇酯从脂蛋白选择性摄取到肝脏和类固醇生成组织,但介导胆固醇从巨噬细胞流出到 HDL。

3.1 B 类 I 型清道夫受体介导细胞游离胆固醇的流出

B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)除了介导 HDL-CE 摄取外,还能刺激游离胆固醇(FC)从稳定表达 SR-BI 的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的流出。研究发现,SR-BI 的表达水平在很多细胞系中与游离胆固醇至 HDL 的流出率相关,当 SR-BI 与磷脂结合后能促进细胞内外胆固醇的双向交换;而且 SR-BI 的表达可能影响了细胞内 PAT 家族(包括 perilipin、ADRP、TIP47 和 S3-12)等脂滴包被蛋白(perilipin)的表达水平,从而加速胆固醇流出^[9]。

B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)介导的膜胆固醇构成改变能促进细胞和胞外受体间的双向胆固醇流动。研究证实,SR-BI 的表达能增强细胞与脂蛋白之间的胆固醇双向流动,其表达水平决定 FC 的流出率和细胞胆固醇稳态(通过调节细胞与 HDL 间胆固醇流动来实现)。由此可见,SR-BI 介导的 FC 流动是双向的,FC 净移动取决于胆固醇梯度的方向。虽然 SR-BI 介导 FC 双向流动的机制尚未明确,但已有足够的证据支持 SR-BI 在介导 FC 流动和胆固醇转运中具有重要性。

最新研究表明,小鼠肝脏中 SR-BI 的下调或过表达会分别导致肝脏摄取 HDL-C 的明显减少和增多^[10]。SR-BI 介导的 FC 流出是含磷酸卵磷脂(PC)接受体的一种功能。研究证实富含 PC 的 HDL 或血清能增强 SR-BI 介导的胆固醇流出,而用磷脂酶 A2(PLA2)处理损耗 HDL-PC 则会降低 SR-BI 介导的流出。用富含 PC 的化合物和 PLA2 处理后证实:表达 SR-BI 的 COS-7 细胞流出与 HDL-PC 含量之间存在高度正相关。同样,鼠血清磷脂的体内调节能影响 SR-BI 介导的流出,SR-BI 介导的 FC 流出也敏感地受调于磷脂的构成,例如, HDL 磷脂在 SR-BI 介导的 FC 流出中的作用是通过对高密度脂蛋白亚类 HDL3 磷脂酰胆碱和鞘磷脂含量的调节来实现的。除此之外, HDL-PL 含量的体内调节以一种相反的方式影响 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)和 SR-BI 介导的流出,表明体内作用于 HDL 的脂肪酶类型决定 FC 的流出途径,且酯解的程度决定 FC 经这条途径移动的效率^[11]。

最近研究表明,尽管 SR-BI 与细胞表面 SR-BI 配体具有高亲和力但还不足以有效刺激脂质转运。COS-7 细胞上 CD36 的表达虽然显著增加 HDL 的高亲和力,但只能以较小的程度增加流出,说明细胞表面 SR-BI 配体与 SR-BI 的结合同其介导流出的某种有效成分之间存在着紧密联系。另有

研究人员发现在 SR-BI 介导细胞 FC 流出的情况下其转运过程比较复杂,是由于 HDL 与 SR-BI 的结合能影响低 HDL 浓度水平下 FC 的流出,并且在 SR-BI 饱和的情况下膜上 SR-BI 的变化可以改变胆固醇外流^[12]。

3.2 B 类 I 型清道夫受体介导细胞对胆固醇酯的选择性摄取

B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)是介导小鼠肝脏 HDL-CE 选择性摄取的主要受体。SR-BI 介导 HDL-CE 选择性摄取的过程有两步: HDL 与受体结合;④CE 扩散入细胞内^[12],同时要求 SR-BI 与 HDL 的高亲和力随后将 CE 转运到细胞膜。SR-BI 将 HDL-CE 转运到其定位的细胞膜区域并在此通过细胞特殊的 CE 中间水解酶把 HDL-CE 水解成游离胆固醇。

血浆 HDL-C 和载脂蛋白 AI 的水平与心血管疾病的危险度呈负相关,并且载脂蛋白 AI 在逆向胆固醇转运中起着非常重要的作用。其作用过程为:首先,乏脂的载脂蛋白 AI 经 ABCA1 依赖的机制从外周细胞转运过量的 FC。然后,卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)促进 CE 的形成,使乏脂的载脂蛋白 AI 转变成球形 HDL 颗粒。研究发现,载脂蛋白 AI 缺乏导致 SR-BI 介导的 CE 选择性摄取的能力下降,而这种摄取能力的下降很可能是由于载脂蛋白 AI^{-/-}鼠体内的生类固醇细胞中 CE 聚集的显著减少所造成的^[13]。虽然野生型载脂蛋白 AI 的构成影响 HDL 与 SR-BI 的结合程度(第一步),但脂质转运过程的效率却是独立于野生型载脂蛋白 AI 成分之外的。在肾上腺,通过 SR-BI 运输的 HDL-CE 水解酶最有可能是激素敏感水解酶^[14]。对大鼠的研究也表明,可能还存在着另外的活性受体调节肝脏 HDL 水解,缺乏载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 AII 的分解代谢可导致 HDL 明显增加^[15]。

此外,有人研究了肝细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)在 SR-BI 功能和亚细胞定位中的作用,结果发现定位在肝细胞表面的 SR-BI 依赖于 PI3K 的活性^[16],而且还有研究发现 SR-BI 的选择性脂质摄取受细胞内信号级联放大系统调节^[17]。

虽然 SR-BI 介导的内吞作用与 HDL 再循环已被证实,但 SR-BI 介导有效的选择性摄取确切地发生在细胞膜还是内吞途径的另外位置还不清楚。有研究人员证实,影响细胞经 SR-BI 介导从 HDL 选择性摄取 CE 的能力既不是 HDL 的细胞内转运,也不是任何能量依赖的细胞过程^[18]。尽管鞘磷脂(SM)是脂蛋白中主要的磷脂,与 SR-BI 一样定位在胞膜脂筏,但其在 SR-BI 介导选择性 CE 摄取途径中的可能作用还不清楚。有研究表明细胞膜和脂蛋白的 SM 和神经酰胺可能是通过影响固醇环或 SR-BI 自身调节 SR-BI 介导的选择性 CE 摄取^[19]。

有人提出假说:载脂蛋白 A-I 抑制动脉粥样硬化的功能特异性并不决定于高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),而在于通过促进体内的逆向胆固醇转运和 HDL 抗炎功能。为了验证这一假说,研究人员建立了载脂蛋白 A-I 缺陷鼠动脉粥样硬化模型(其中 HDL-C 水平恒定),实验证实载脂蛋白 AI 是通过促进体内的逆向胆固醇转运和 HDL 抗炎功能抑制动脉粥样硬化的,而且这种抗动脉粥样硬化功能大部分是不依赖于这种鼠模型 HDL-C 血浆水平^[20]。

另外,目前虽然尚不清楚 SR-BI 是影响含载脂蛋白 B 脂蛋白的代谢,还是通过改变 HDL 的代谢后发生作用,但是许多转基因鼠实验表明:SR-BI 能影响血清 LDL-C 和载脂蛋白 B 的水平。因此,在 SR-BI 转基因动物中观察到的 LDL 代谢的某些改变可能是由于 SR-BI 对 LDL-C 的选择性摄取所造成的^[21]。而且关于载脂蛋白 B 与 SR-BI 的研究有了新的发现:心血管疾病常常伴随着 LDL(低密度脂蛋白)水平的提高和内皮机能障碍,有人希望能借助一种有着信号辅助作用的腺病毒载体系统同时表达载脂蛋白 B mRNA 编辑酶(ApoBec1)和 SR-BI 基因,并且受各自的启动子调控,来达到同时降低 LDL 水平和调整内皮功能的可能性。通过实验证实,在两种不同类型的细胞上转入一种载体传输系统表达两种基因可以形成细胞特异性的有利影响:即减少载脂蛋白 B100 的生成以及增加内皮一氧化氮合酶(eNOS)的活性。因此这种组合基因表达的方法可以提供一种更好的治疗策略:通过复合靶向参与心血管损伤机理^[22]。

4 B 类 I 型清道夫受体参与及调节高密度介导的逆向胆固醇转运

高密度脂蛋白(HDL)可通过多种机制发挥抗动脉粥样硬化作用,通过从肝外组织移走堆积的胆固醇在胆固醇逆转运中发挥重要作用是其中之一。HDL 与载脂蛋白 AI 之所以能抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)可能是由于其促进胆固醇从动脉壁中的巨噬细胞逆向转运到肝脏并生成胆汁,最终通过粪便形式排出。而 HDL 将多余胆固醇从周围组织(包括 As 斑块)转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄,这一过程就称为逆向胆固醇转运(RCT)。将未酯化的胆固醇从巨噬细胞流出到乏脂载脂蛋白是其中第一步也是关键性的一步,随后新生 HDL 转变成成熟的球形 HDL,从而使肝脏和类固醇激素生成组织中的 SR-BI 介导 CE 选择性摄取,最终 CE 作为胆汁和固醇激素被分泌。RCT 主要包括细胞胆固醇流出,胆固醇酯化及清除。此途径的关键步骤均需 SR-BI 参与。

B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)在肝脏中表达可促进 HDL 胆固醇酯的选择性摄取,由此被认为在逆向胆固醇转运中发挥重要作用。人类流行病学资料显示,肝脏 SR-BI 表达水平与动脉粥样硬化呈负相关。鼠肝脏 SR-BI 过表达不仅明显减少血浆 HDL-C 水平,而且还能减缓 As 进程。相反,鼠 SR-BI 基因敲除或下调可导致 HDL-C 水平大幅度增加,显著加快了 As 进程。有研究者用特殊物质标记胆固醇来跟踪其在体内的逆向转运过程,观察到载脂蛋白 A-I 过表达能促进巨噬细胞特有的 RCT。结果证实 SR-BI 在肝脏的表达对 RCT 起着重要的正性调节作用^[16]。并且有研究表明肝 SR-BI 表达对巨噬细胞 RCT 起着重要的调节作用,但其对 HDL-C 稳定的血浆水平的影响刚好与之相反。肝 SR-BI 表达对巨噬细胞 RCT 的影响可能有助于解释肝 SR-BI 的表达对动脉粥样硬化的影响^[23]。虽然巨噬细胞 SR-BI 对 HDL 循环水平影响不是很大,但肝脏 HDL 脂化作用和去脂作用的不断循环可确保受体介导胆固醇流出的有效性:维持动脉壁内巨噬细

胞胆固醇动态平衡,从而减缓 As 形成^[24]。

此外,研究人员通过对缺乏载脂蛋白 AI 的小鼠 As 模型研究发现,载脂蛋白 AI 的确能通过促进巨噬细胞逆向胆固醇转运和 HDL 抗炎作用抑制 As 形成,而且这种鼠模型的载脂蛋白 AI 抗动脉粥样硬化功能大部分是不依赖血浆 HDL-C 水平的^[20]。

最近有人研究出应激对鼠脂质代谢存在影响,特别是与胆固醇逆向转运直接相关的 SR-BI(能上调其表达)和肝酯酶^[25]。

5 结语

B 类 I 型清道夫受体(SR-BI)是肝脏和类固醇生成组织中 HDL 受体,参与 CE 的选择性摄取。然而人类此种受体的表达和调节还不清楚。实验证实,在人逆向胆固醇转运的初始和终末阶段 SR-BI 表达具有细胞类型特异性^[26]。另外,与 As 相关的 RCT 的最重要的一步:胆固醇从泡沫细胞流出,可能对 RCT 的整个过程仅发挥较小的作用。由于难以测定这种作用细微的胆固醇流出,因此, HDL 对巨噬细胞胆固醇流出调节的详细机制目前尚无令人满意的研究报道^[27]。尽管 SR-BI 在 As 鼠模型中的作用已经基本清楚,但是其在人类 As 中是否也具有同等重要的作用还需进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor [J]. *Science*, 1996, **271**: 518-520.
- [2] 谢湘竹,赵水平,贺达仁. 关于 B 族 I 型清道夫受体研究进展的认识 [J]. *医学与哲学*, 2006, **27** (2): 55-57.
- [3] Krieger M. Charting the fate of the "good cholesterol": identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI [J]. *Annu Rev Biochem*, 1999, **68**: 523-558.
- [4] Peng Y, Akmentin W, Connelly MA, Lund-Katz S, Phillips MC, Williams DL. Scavenger receptor BI (SR-BI) clustered on microvillar extensions suggests that this plasma membrane domain is a way station for cholesterol trafficking between cells and high-density lipoprotein [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, **15**: 2384-396.
- [5] 谢湘竹,赵水平. 动脉粥样硬化研究的新靶点: B 族 I 型清道夫受体 [J]. *中国循环杂志*, 2005, **20** (6): 479-481.
- [6] Rigotti A, Miettinen H, Krieger M. The role of the high density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues [J]. *End Rev*, 2003, **24**: 357-387.
- [7] Tancevski I, Wehinger A, Schgoer W, Eller P, Cuzzocrea S, Foeger B, et al. Aspirin regulates expression and function of scavenger receptor-BI in macrophages: studies in primary human macrophages and in mice [J]. *FASEB*, 2006, **20** (9): 1328-335.
- [8] Jeyakumar SM, Vajreswari A, Giridharan NV. Impact of vitamin A on high-density lipoprotein-cholesterol and scavenger receptor class BI in the obese rat [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, **15** (2): 322-329.
- [9] Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M, Phillips MC, Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (5): 712-719.
- [10] Parhofer KG. Beyond LDL-cholesterol: HDL-cholesterol as a target for atherosclerosis prevention [J]. *Exp Clin Endocrinol*, 2005, **113** (8): 414-417.
- [11] Yancey PG, Kawashiri MA, Moore R, Glick JM, Williams DL, Connelly MA, et al. In vivo modulation of HDL phospholipid has opposing effects on SR-BI- and ABCA1-mediated cholesterol efflux [J]. *J Lipid Res*, 2004, **45** (2): 337-346.
- [12] Thuthai ST, Lund-Katz S, Dhanasekaran P, de la Llera-Moya M, Connelly MA, Williams DL, et al. Scavenger receptor class B type I-mediated cholest-

- teryl ester-selective uptake and efflux of unesterified cholesterol. Influence of high density lipoprotein size and structure [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (13): 12 448-455.
- [13] Temel RE, Walzem RL, Banka CL, Williams DL. Apolipoprotein A-I is necessary for the in vivo formation of high density lipoprotein competent for scavenger receptor BI-mediated cholesteryl ester-selective uptake [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277** (29): 26 565-572.
- [14] Out R, Hoekstra M, Spijkers JA, Kruijt JK, van Eck M, Bos IS, et al. Scavenger receptor class B type I is solely responsible for the selective uptake of cholesteryl esters from HDL by the liver and the adrenals in mice [J]. *J Lipid Res*, 2004, **45** (11): 2 088-095.
- [15] Huard K, Bourgeois P, Rhainds D, Faltraut L, Cohn JS, Brissette L. Apolipoproteins C-II and C-III inhibit selective uptake of low- and high-density lipoprotein cholesteryl esters in HepG2 cells [J]. *J Biol Chem*, 2005, **37** (6): 1 308-318.
- [16] Zhang Y, Da Silva JR, Reilly M, Billheimer JT, Rothblat GH, Rader DJ. Hepatic expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI) is a positive regulator of macrophage reverse cholesterol transport in vivo [J]. *J Clin Invest*, 2005, **115** (10): 2 870-874.
- [17] Zhang Y, Ahmed AM, McFarlane N, Capone C, Boreham DR, Truant R. Regulation of SR-BI-mediated selective lipid uptake in Chinese hamster ovary-derived cells by protein kinase signaling pathways [J]. *J Lipid Res*, 2007, **48** (2): 405-416.
- [18] Harder CJ, Vassiliou G, McBride HM, McPherson R. Hepatic SR-BI-mediated cholesteryl ester selective uptake occurs with unaltered efficiency in the absence of cellular energy [J]. *J Lipid Res*, 2006, **47** (3): 492-503.
- [19] Subbaiah PV, Gesquiere LR, Wang K. Regulation of the selective uptake of cholesteryl esters from high density lipoproteins by sphingomyelin [J]. *J Lipid Res*, 2005, **46** (12): 2 699-705.
- [20] Moore RE, Navab M, Millar JS, Zimetti F, Hama S, Rothblat GH, et al. Increased atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein AI attributable to both impaired reverse cholesterol transport and increased inflammation [J]. *Circ Res*, 2005, **97** (8): 763-771.
- [21] Wang N, Arai T, Ji Y, Rinninger F, Tall AR. Liver-specific overexpression of scavenger receptor BI decreases levels of very low density lipoprotein Apo B, low density lipoprotein Apo B, and high density lipoprotein in transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273** (49): 32 920-926.
- [22] Zhong S, Liu C, Haviland D, Doris PA, Teng BB. Simultaneous expression of apolipoprotein B mRNA editing enzyme and scavenger receptor BI mediated by a therapeutic gene expression system [J]. *Atherosclerosis*, 2006, **184** (2): 264-275.
- [23] de La Llera-Moya M, Connelly MA, Drazul D, Klein SM, Favari E, Yancey PG, et al. Scavenger receptor class B type I affects cholesterol homeostasis by magnifying cholesterol flux between cells and HDL [J]. *J Lipid Res*, 2001, **42** (12): 1 969-978.
- [24] Van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, Out R, Van Berkel TJ. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, **16** (3): 307-315.
- [25] Rodriguez-Sureda V, Lopez-Tejero MD, Llobera M, Peinador-Onsurbe J. Social stress profoundly affects lipid metabolism: Over-expression of SR-BI in liver and changes in lipids in plasma and tissues of stressed mice [J]. *Atherosclerosis*, 2007, [Epub ahead of print].
- [26] Nakagawa-Toyama Y, Hirano K, Tsujii K, Nishida M, Miyagawa J, Sakai N, et al. Human scavenger receptor class B type I is expressed with cell-specific fashion in both initial and terminal site of reverse cholesterol transport [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **183** (1): 75-83.
- [27] Astrid E, van der Velde and Albert K. Groen. Shifting gears: liver SR-BI drives reverse cholesterol transport in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2005, **115** (10): 2 699-701.