

巨噬细胞内胆固醇平衡机制研究进展

林韬琦, 卢德赵, 沃兴德

(浙江中医药大学生命科学院, 浙江省杭州市 310053)

[关键词] CD36 清道夫受体 A-iv; 清道夫受体 B-iv; ABC家族; 泡沫细胞

[摘要] 巨噬细胞内脂质含量增多形成泡沫细胞是动脉粥样硬化早期病变的特征变化之一。巨噬细胞可以通过 CD36和清道夫受体 A-iv等膜受体摄入胆固醇, 同时通过清道夫受体 B-iv、ABC家族等逆转运膜受体将胆固醇逆转运出细胞, 从而维持细胞内胆固醇平衡, 阻止其在细胞内堆积形成泡沫细胞。本文对巨噬细胞内与胆固醇平衡机制做一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Progress in Mechanism of Cholesterol Homeostasis in Macrophages

LIN Tao-Qi LU De-Zhao and WO Xing-De

(College of Life Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[KEY WORDS] CD36 SR-A iv; SR-B iv; ABC Family Foam Cell

[ABSTRACT] One of pathologic characteristics in atherosclerosis is the accumulation of increased lipid in cells. Macrophages uptake cholesterol by membrane receptor CD36 and SR-A iv, and the cellular cholesterol efflux is mediated by SR-B iv and ABC family. At the same time, various of proteins balance cholesterol via esterification and deesterification to prevent accumulation of cholesterol which may contribute to the formation of foam cell.

巨噬细胞内胆固醇平衡与动脉粥样硬化息息相关, 当细胞内胆固醇酯含量超过总胆固醇含量的 50%, 可形成巨噬细胞源性泡沫细胞。泡沫细胞的形成贯穿动脉粥样硬化发生发展, 是动脉粥样硬化标志点^[1]。因此, 维持巨噬细胞内胆固醇含量的动态平衡至关重要。

在脂蛋白中, 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 与细胞内胆固醇代谢相关性较高。LDL为细胞外主要的胆固醇载体, 其氧化修饰产物与泡沫细胞形成相关。HDL在胆固醇逆运转中发挥重要作用。以巨噬细胞源性泡沫细胞为例, 细胞内调节胆固醇平衡的方式主要通过胆固醇摄入与转化、逆转运出细胞和对逆转运机制调控等环节进行。

1 胆固醇摄入与转化

胆固醇摄入方式主要由游离胆固醇扩散, 游离胆固醇颗粒内化, 受体介导的选择性摄取这三条途径。其中, 受体介导摄取占主导地位。巨噬细胞表面表达大量受体, 可识别并吞噬未氧化或已氧化的脂蛋白。对前者的识别吞噬主要由低密度脂蛋白受体介导 (LDLR), 由细胞内胆固醇含量负反馈调节, 不引起细胞内胆固醇堆积及泡沫细胞生成。对后者

的识别吞噬主要为清道夫受体 A-iv (SR-A iv) 和 CD36。该摄入过程可直接导致细胞泡沫化^[2]。

SR-A iv可介导巨噬细胞摄取氧化修饰 LDL。在巨噬细胞被诱导生成泡沫细胞的过程中, SR-A iv一直处于高表达状态。研究表明 SR-A iv基因敲除小鼠动脉粥样硬化发展较慢, 且其巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 摄取含量较对照组少^[3]。M • kinen^[4]进一步研究发现巨噬细胞敲除 SR-A 可降低乙酰化低密度脂蛋白 (ac-LDL) 诱导的泡沫细胞生成的机率。说明 SR-A iv在脂蛋白摄取过程中起重要作用。

CD36是一种多功能受体, 与清道夫受体 B类家族同源, Endemann等^[5]在 1993年发现 CD36在巨噬细胞中可识别吞噬 ox-LDL介导的细胞泡沫化。研究报道证实该受体还可与 ac-LDL, mda-LDL等结合, 同样引起细胞内胆固醇堆积, 导致细胞泡沫化。Boullier等^[6]研究发现 CD36与 ox-LDL的识别由氧化磷脂介导, 识别位点为氧化的脂质。Febbraio等^[7]研究 apoE基因敲除小鼠时发现靶向断裂 CD36基因可降低动脉粥样硬化病变发病率。Moore等^[8]研究 apoE与 CD36基因双敲除小鼠时得到与 Febbraio一致的结果。这些结果提示 CD36过表达可促进泡沫细胞形成。

胆固醇是许多生物活性物质 (如各种固醇激素、维生素 D等) 的前体, 在各种酶作用下转化成上述物质, 发挥作用^[9]。细胞内胆固醇可由受体吞噬获得或由甲羟戊酸途径内源生成, 满足细胞正常新陈代谢需要。受体介导细胞内吞 LDL或 ox-LDL至溶酶体, 将胆固醇酯水解为游离胆固醇。当细胞内胆固醇含量超过所需时, 脂酰辅酶 A胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 发挥作用, 使游离脂肪酸与胆固醇结合生成

[收稿日期] 2010-08-10 [修回日期] 2010-10-03

[作者简介] 林韬琦, 硕士, 研究方向为中药降血脂抗动脉粥样硬化, E-mail为 ts19@163.com。卢德赵, 博士, 讲师, 研究方向为蛋白质组学研究, E-mail为 ludezhao@126.com。通讯作者沃兴德, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脂质代谢与动脉粥样硬化, E-mail为 woxdtm@126.com。

胆固醇酯,并以脂滴形式储存^[10]。细胞内胆固醇代谢不同于体内多数生物活性物质,不被降解氧化成水和二氧化碳,其代谢排出体外的场所主要在肝脏^[11]。因此巨噬细胞内一旦出现胆固醇大量堆积,引起胆固醇代谢失衡,胆固醇酯含量增加,细胞内脂滴大量聚集,就可形成泡沫细胞。

2 胆固醇逆转运

巨噬细胞源性泡沫细胞中,胆固醇摄入不受细胞内调控通路调控,同时细胞不能降解胆固醇,除封闭摄入相关的受体或降低该类受体表达外,目前看来并无其他有效方法降低细胞对胆固醇的摄入量。因此维持胆固醇的平衡状态主要依靠胆固醇逆运转机制。胆固醇逆运转指 HDL 将细胞内多余胆固醇转运至肝脏进行代谢循环或以胆酸形式排出。目前已知的逆运转方式主要有 3 种,富含磷脂的受体介导的水溶性扩散途径、清道夫受体 B-iv /HDL 途径、ABCA1/apoA1 途径。

富含磷脂的受体介导的水溶性扩散在胆固醇逆运转中的作用微乎其微。细胞膜内外胆固醇浓度梯度直接决定扩散效率,只有当细胞内胆固醇浓度高于细胞外时,胆固醇才能与富含磷脂的脂蛋白(如 HDL)结合,通过 HDL 介导的胆固醇逆运转通路可将细胞内过量胆固醇排出细胞外。同时游离胆固醇与 HDL 结合的方式属“随机碰撞结合”,碰撞频率同样限制流出效率。

Kozarsky 在 1997 年发现腺病毒介导的 SR-Biv 在肝细胞中过表达导致血浆内 HDL 水平降低及胆固醇分泌增加。提示胆固醇逆运转过程中,清道夫受体 B-iv (SR-Biv) 可能为 HDL 特异性受体。Treguier 等^[12]在稳定转染 SR-Biv 后发现过表达 SR-Biv 可提高胆固醇流出率。同样 Trigatti 等^[13]也发现 SR-Biv 的表达水平与细胞内游离胆固醇的流出率相关。增加 SR-Biv 表达可促进细胞内游离胆固醇与 HDL 结合并被转运至肝脏进行代谢,降低细胞内胆固醇含量,抑制泡沫细胞生成^[11]。HDL 在肝细胞内脂化和去脂化可保证其在胆固醇逆运转中的循环利用。该途径与 HDL 中磷脂含量密切相关,如果 HDL 的卵磷脂被磷脂酶降解,就会降低 HDL 对胆固醇的逆向转运作用^[14]。

ABCA1 是三磷酸腺苷结合转运体超家族 (ABC 超家族) 成员。它是一类膜蛋白,通过消耗 ATP 介导蛋白质、胆固醇、磷脂等多种物质的跨膜运输。该家族中与细胞内胆固醇逆运转有关的成员主要有 ABCA1 和 ABCG1^[15]。ABCA1 可介导胆固醇从细胞内流出至载脂蛋白 A iv (apoA iv) 上,相互作用形成紧密交叉连接^[16]。研究^[17]发现该过程需要 ATP 酶、apoA iv 和小凹蛋白协助,ABCA1 与 apoA iv 结合,消耗 ATP 介导磷脂外流,后者与 apoA iv 形成复合物。该复合物结合细胞内胆固醇后形成新生 HDL 颗粒,促进胆固醇流出^[18]。同时,ABCA1 可影响膜内磷脂与胆固醇的含量,通过升高二者在膜外的含量,进一步促进胆固醇流出^[18]。ABCG1 同样是 ABC 超家族成员,与胆固醇逆运转至 HDL 成熟相关,涉及的调节机制与 ABCA1 不同^[15]。Xu 等^[19]发现 ABCG1 在巨噬细胞中对 oxLDL 衍生的氧化固醇逆运转起主

要作用。可见通过提高 ABCA1 和 ABCG1 的表达,可有效控制细胞内胆固醇含量,阻止泡沫细胞生成。

3 胆固醇平衡的调控机制

近年来,对体内胆固醇平衡所涉及的相关膜受体调控的研究以对胆固醇逆运转相关受体的调节机制研究为主。目前,研究较多的为肝 X 受体 (LXR) 通路和 PPAR 通路等。

肝 LXR 属核激素受体蛋白质超家族成员,分 α 和 β 两类亚型,其特异性配体为氧化固醇。LXR 主要与视黄酸类受体 (RXR) 结合形成 LXR/RXR 二聚体发挥作用。Chunyan 等^[20]发现巨噬细胞中激活 LXR α 后 ABCA1、ABCG1 及 ApoE 表达增加,促进胆固醇逆运转。且 LXR 与 PPAR 通路耦联,增加 CD36 与 ABCA1 的表达,调控脂质摄入和逆运转^[21]。

PPAR 即过氧化物酶体增殖激活受体,同属于核受体超家族成员,有 α 、 β 和 γ 三类亚型,与巨噬细胞内胆固醇平衡密切相关。Chinetti 等^[22]发现 ox-LDL 的脂质部分可促进 CD36 表达,提示可能加速泡沫细胞生成,加快动脉粥样硬化进程。同时它激活 PPAR α , 可升高 HDL 水平、调节 SR-Biv、激活 LXR, 进一步促进 ABCA1 表达等,抑制泡沫细胞生成^[23]。这些矛盾的研究结果说明 PPAR 在泡沫细胞生成过程中可能扮演“双刃剑”的角色^[24]。

目前,对于巨噬细胞内胆固醇平衡机制仍没有完整的答案,对于胆固醇摄入来说,是否存在其他的调控机制和未知受体介导摄入还有待继续深入研究。而发现新的胆固醇逆运转相关受体蛋白的调控因子及靶向降脂药物筛选和开发还需深入研究。

[参考文献]

- [1] Chemobelsky A, Ashen MP, Blumenthal RS, et al. High-density lipoprotein cholesterol: a potential therapeutic target for prevention of coronary artery disease [J]. *Prev Cardiol* 2007; **10** (1): 26-30
- [2] Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein [J]. *Biol Chem*, 1989; **264** (5): 2 599-604
- [3] Willen J, Sde Villiers Eric JS. Macrophage scavenger receptors and foam cell formation [J]. *J Leukocyte Biology*, 1999; **66** (5): 740-746
- [4] Mäkinen PJ, Lappalainen JP, Heinonen SE, et al. Silencing of either SR-A or CD36 reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice and reveals reciprocal upregulation of these receptors [J]. *Cardiovasc Res* 2010; **88** (3): 530-538
- [5] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2007; **277** (51): 49 982-988
- [6] Boullier A, Bird DA, Chang MK, et al. Scavenger receptors oxidized LDL, and atherosclerosis [J]. *Ann NY Acad Sci* 2001; **947**: 214-223
- [7] 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]. *J Clin Invest* 2005; **115** (8): 1 049-056
- [8] Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *J Clin Invest* 2005; **115** (8): 2 192-201
- [9] Daniels TF, Killinger KM, Michal JJ, et al. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health [J]. *Int J Biol Sci* 2009; **5** (5): 474-488

- [10] Jones NL, Reagan JW, Willingham MC. The Pathogenesis of foam cell formation: modified LDL stimulates uptake of co-incubated LDL via macrophocytosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (3): 773-781.
- [11] Yancey PG, Bortnick AE, Kelher-Webel G, et al. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (5): 712-719.
- [12] Treguier M, Moreau M, Sposito A, et al. LDL particle subspecies are distinct in their capacity to mediate free cholesterol efflux via the SR-Biv / CLA-1 receptor [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1771** (2): 129-138.
- [13] Trigatti B, Covey S, Bizzi A. Scavenger receptor class B type I in high density lipoprotein metabolism, atherosclerosis and heart disease: lessons from gene targeted mice [J]. *Biochem Soc Trans*, 2004, **32** (1): 116-120.
- [14] Bungert S, Molloy LL, Molloy RS. Membrane topology of the ATP binding cassette transporter ABCR and its relationship to ABC1 and related ABCA transporters: identification of N-linked glycosylation sites [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276** (26): 23 539-546.
- [15] Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, **30** (2): 139-143.
- [16] Soumian S, Albrecht C, Davies AH, et al. ABCA1 and atherosclerosis [J]. *Vasc Med*, 2005, **10** (2): 109-119.
- [17] 覃丽, 廖端芳. Caveolae/caveolin-1与细胞胆固醇转运 [J]. 中国病理生理杂志, 2007, **23** (10): 2 067-070.
- [18] Smith JD, Wacke C, Howitz A, et al. Evaluation of the role of phosphatidylserine translocase activity in ABCA1 mediated lipid efflux [J]. *Bio Chem*, 2002, **277** (20): 17 797-803.
- [19] Xu M, Zhou H, Tan KC, et al. ABCG1 mediated oxidized LDL-derived oxysterol efflux from macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **390** (4): 1 349-354.
- [20] Chunyan Zhao, Karin Dahlman-Wright. Liver X receptor in cholesterol metabolism [J]. *J Endocrinol*, 2010, **204** (3): 233-240.
- [21] Hozoji M, Muneira Y, Ikeda Y, et al. Direct Interaction of Nuclear Liver X Receptor-beta with ABCA1 Modulates Cholesterol Efflux [J]. *J Biol Chem*, **283** (44): 30 057-063.
- [22] Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway [J]. *Nat Med*, 2001, **7** (1): 53-58.
- [23] Ogata M, Tsujita M, Hossain MA, et al. On the mechanism for PPAR agonists to enhance ABCA1 gene expression [J]. *Atherosclerosis*, 2009, **205** (2): 413-419.
- [24] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, **28** (6): 1 050-059.

(此文编辑 李小玲)