

肝 X 受体——胆固醇逆转运与炎症的共同平台

李涛, 向蕾 综述, 涂剑 审校

(南华大学药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 肝 X 受体; 胆固醇逆转运; 炎症

[摘要] 肝 X 受体(LXR)属于核受体家族,包括 LXR α 和 LXR β 两种亚型,不但参与胆固醇逆转运过程中多种靶基因的调节,促进体内胆固醇逆向转运,还对多种炎症因子及炎症介质的表达具有重要的调控作用。本文主要结合 LXR 作为胆固醇逆转运与炎症的共同平台作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Liver X Receptors: the Common Platform of Reverse Cholesterol Transport and Inflammation

LI Tao, XIANG Lei, and TU Jian

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Liver X Receptors; Reverse Cholesterol Transport; Inflammation

[ABSTRACT] Liver X receptors (LXRs) belong to the nuclear receptor superfamily, contain two kinds of isoforms including LXR α and LXR β . It not only regulates the expression of various kinds of target genes in the process of reverse cholesterol transport, promotes reverse cholesterol transport in vivo, but also plays an important role in the regulation of the expression of inflammatory cytokines and inflammatory mediators. Therefore, this paper mainly recount that LXR is the common platform of reverse cholesterol transport and inflammation.

肝 X 受体(liver X receptor, LXR)是核受体家族成员之一,最早是 1995 年由 Willy 等^[1]在肝脏 cDNA 文库中分离得到,因其在肝脏中表达丰富而被命名。LXR 在与特定的受体激动剂结合后可被激活,这个过程可促进与视黄醇类 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体后与特异的靶基因启动序列(LXR response element, LXRE)结合,调节胆固醇的吸收、储存和代谢。LXR 的内源性激动剂为羟固醇,如 22(R)-羟胆固醇、20(S)-羟胆固醇、24(S),25-环氧胆固醇及 27-羟胆固醇等。此外,已发现大量的人工合成 LXR 激动剂,在实验研究中最常用的有 TO901317 和 GW3965^[2]。LXR 包括 LXR α (NR1H3)和 LXR β (NR1H2)两种亚型,二者在 DNA 和配体结合域的氨基酸同源性约为 77%。其中,人 LXR α 基因位于染色体 11p11.2,而人 LXR β 基因位于染色体 19p13.3。LXR α 主要在代

谢活跃的组织如肝脏、小肠、肾脏、脂肪组织、巨噬细胞等高表达;而 LXR β 在全身多种组织中均有表达,特别是在脑发育期有高表达^[3]。

近年来研究发现,LXR 不仅参与调节胆固醇逆转运,而且在炎症调控方面也具有重要作用^[4]。因此,本文主要结合 LXR 作为胆固醇逆转运与炎症的共同平台作一综述。

1 肝 X 受体与胆固醇逆转运

肝外游离胆固醇通过高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)转运至肝脏,在肝脏生成胆汁酸后排泄,这个过程称为胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT),是机体排出过多胆固醇的途径。HDLC 在 RCT 进程中起到重要作用,它可促进外周组织游离胆固醇流出后

[收稿日期] 2013-11-18

[基金项目] 湖南省大学生创新性实验计划项目(2012cshncx5);衡阳市科技局课题(2013KJ22);湖南省十二五重点学科建设项目

[作者简介] 李涛,硕士研究生,研究方向为分子药理学,E-mail 为 lit_08@163.com。向蕾,南华大学船山学院 2010 级药学专业 1 班学生。通讯作者涂剑,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为分子药理学,E-mail 为 tujian0734@aliyun.com。

运送至肝脏转化为胆汁酸排泄^[5]。最初发现 LXR α 在维持肝脏内胆固醇的平衡起到重要作用,认为 LXR 可能调控了 RCT。随后的研究揭示 LXR 在 RCT 过程中的每一步均起到促进作用^[2]。

LXR 调节 RCT 涉及的靶基因包括:三磷酸腺苷结合盒转运体家族(ATP binding cassette A1, G1, G5, G8 等)、载脂蛋白 E(apolipoprotein, ApoE)、胆固醇 7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)和胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)等^[6]。

1.1 三磷酸腺苷结合盒转运体家族

合成的 LXR 激动剂在巨噬细胞中可上调基因编码 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ATP binding cassette A1, ABCA1)及 G1(ATP binding cassette G1, ABCG1),因此可以促进胆固醇的流出;而 ABCA1 是一种整合膜蛋白,主要在肝脏、巨噬细胞、小肠等分布,可转运磷脂和胆固醇;通常认为 ABCA1 是胆固醇逆转运的限速步骤。ABCA1 缺失可引起以 HDL 缺乏为特征的 Tangier 病^[7]。ABCA1 在 HDL 生成的起始步骤中可发挥重要作用,因此被认为是 HDL 代谢的限速因子^[8]。在人及鼠类的巨噬细胞中 LXR 的直接靶基因是 ABCA1, LXR 激动剂可通过增加胆固醇向质膜的转运及对 ABCA1 的诱导从而促进 ApoA1 介导的胆固醇流出^[9]。ABCG1 主要分布在巨噬细胞,通过转移过量的胆固醇到 HDL 从而抑制泡沫细胞的形成。有研究发现 ABCA1 和 ABCG1 具有协同作用,可以共同促进胆固醇的外流^[6]。除 ABCA1 与 ABCG1 外, LXR 还可调节的 ATP 结合盒转运蛋白包括 ABCG5 和 ABCG8, ABCG5 和 ABCG8 可作为异二聚体促进胆固醇从肝脏到胆汁的转运^[4]。合成的 LXR 激动剂可上调肝脏及小肠内 ABCG5 及 ABCG8 的表达,促进胆固醇从肠细胞至肠腔的再循环,并促进胆汁及胆固醇残渣的排泄^[6,10]。

1.2 载脂蛋白 E

ApoE 是主要的胆固醇转运蛋白,在巨噬细胞和外周组织中 ApoE 可被 LXR 选择性的调控。ApoE 是 HDL 颗粒的一个组成成分,在 ABCA1 流出通路中可能作为受体存在^[4]。ApoE 作为脂蛋白的组成部分和功能蛋白,可对血脂的代谢起到调节作用^[11]。研究发现 22(R)-羟胆固醇及合成的 LXR 激动剂 T090317 在野生型而不在 LXR α 缺失的小鼠巨噬细胞中上调 ApoE 的表达,证实了 ApoE 在巨噬细胞中表达上调是 LXR α 依赖性的,与 ApoE 启动子包含共有序列 LXRE 相一致^[12]。

1.3 胆固醇 7 α 羟化酶

CYP7A1 是细胞色素 P450 家族的一员,被认为是胆固醇合成脂肪酸的限速酶。在鼠类(不包括人)的肝脏, LXR 在 CYP7A1 基因的诱导下增加胆汁酸的合成来增加胆固醇的新陈代谢^[13]。合成的 LXR 激动剂虽然可增加 CYP7A1 的表达,但对粪便中胆汁酸盐的排泄没有影响,这被认为是由于胆汁酸的快速重吸收和再循环的作用^[9]。在外周细胞特别是巨噬细胞中, LXR 介导的 ABCA1、ABCG1 及 ApoE 表达上调促进了游离胆固醇及磷脂的流出以产生 HDL。HDL 转运至肝脏,肝脏内 LXR 依赖性 CYP7A1 表达增加引起胆汁酸合成及排泄的增加^[14]。在小鼠或者大鼠的 CYP7A1 启动区包含 LXRE,在内源性的或者合成的 LXR 激动剂处理下, CYP7A1 的表达急剧上升。CYP7A1 的 LXRE 结合 LXR α 远多于 LXR β ,因此在高胆固醇饮食条件下 LXR α ^{-/-}鼠大量的胆固醇在肝脏积聚后引起肝肿大和肝损伤。与小鼠或大鼠相反,由于人 CYP7A1 基因不包含 LXRE,因此在高胆固醇饮食条件下可引起高胆固醇血症^[6]。

1.4 胆固醇酯转运蛋白

CETP 是在小肠、肝脏及外周组织合成的一种疏水性糖蛋白,在胆固醇逆转运中起到关键作用。人体中遗传性的 CETP 缺失与高 HDL 水平相关。CETP 是肝 X 受体的直接靶基因,可使 HDL 降低,颗粒缩小。CETP 可将胆固醇酯从高密度脂蛋白转运至极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)^[15]。

1.5 其他

磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)是存在于血浆中的糖蛋白,主要表达在人的肝脏、小肠、卵巢、胸腺、胎盘及肺。近来发现 PLTP 在巨噬细胞及动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病变部位也出现高表达^[16]。PLTP 与血浆中 HDL 颗粒大小密切相关,它可促进磷脂的转运,使胆固醇的转移增加。在 PLTP 过表达时可诱发动脉粥样硬化, Tangier 患者中不仅 HDL 含量偏低而且 PLTP 的活性降低^[17]。

脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)是丝氨酸酯酶家族成员,在肝脏和巨噬细胞中受到肝 X 受体的调控。肝脏中的 LPL 可将甘油三酯水解为乳糜微粒(chylomicron, CM)和极低密度脂蛋白,引起 HDL 分解的磷脂质和脂蛋白的摄取增加^[18]。

2 肝 X 受体与炎症

LXR 可调控炎症基因的表达与先天免疫^[7]。LXR 常被认为是抗炎因子,是由于其抑制了经典的促炎细胞因子的表达。配体激活 LXR 可抑制经典炎症基因的表达诱导 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导的信号通路下游。在培养的巨噬细胞中 LXR 可抑制炎症介质的表达,包括环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、MCP-3 及基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)。在野生型, LXR α 缺失及 LXR β 缺失的鼠源性巨噬细胞(不包括 LXR α / β 缺失的鼠源性巨噬细胞)中可观察到配体激活 LXR 受到抑制,表明两种 LXR 亚型均具有抗炎作用^[19]。

枯否细胞(Kupffer cell, KC)是肝脏中的单核巨噬细胞,在炎症和免疫反应中起至关重要的调节作用^[20]。巨噬细胞作为机体抵抗病原体的防线,也是 LXR 参与炎症活动的主要场所。在鼠的枯否细胞中 LXR 激活后可减弱脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 TNF- α 和前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的释放。然而,也有报道指在羟固醇活化 LXR 后引起相反的作用。鉴于此, LXR 的配体 22(R)-羟胆固醇处理人外周血单核细胞或已分化的巨噬细胞株 THP-1,可特异的有效地诱导促炎细胞因子 TNF- α 的释放^[7]。

3 肝 X 受体——胆固醇逆转运与炎症的共同平台

LXR 不仅参与调节胆固醇逆转运,而且参与了炎症反应的调控。而过量的胆固醇与一些慢性疾病如 As 相关,炎症也是伴随着 As 过程中血管内脂质蓄积的重要组成部分^[4]。As 是血管内膜退行性疾病,其特点为血管内有过量的胆固醇与炎症。在炎症与 LXR 介导的脂质代谢间存在着相互调控。LXR 激动剂可抑制炎症介质的表达及微生物复合物阻止 LXR 靶基因的诱导^[21]。

在多种动物模型中,活化的 LXR 可减弱 As 的发展进程,减少 As 斑块的再形成,抑制巨噬细胞的

泡沫化。重要的是,在骨髓移植实验中揭示了在巨噬细胞中选择性激活 LXR 通路,特别是选择那些涉及胆固醇流出的通路,在很大程度上有助于发挥 LXR 全部的抗动脉粥样硬化作用。然而,合成的 LXR 激动剂在临床上发展应用主要的一个限制因素是在肝脏内 LXR α 激活后可引起高甘油三酯血症和脂肪肝。因此,靶向 LXR α 激动剂到肝外组织或使用 LXR β 特异性激动剂可作为替代方式。Ishibashi 等^[22]研究发现 LXR β 沉默后对 LXR 靶基因如 ABCA1 和 ABCG1 的表达没有影响,并且对胆固醇的流出没有影响。与之相反, LXR α 沉默后可降低 LXR 靶基因的作用及抑制胆固醇流出至 ApoA1、HDL₂ 或内源性的 ApoE。重要的是,在 LXR α 和 LXR α / β 敲除后对 LXR 靶基因的作用及胆固醇的流出没有区别。因此,在 LXR α 表达受损的状态下在人原代巨噬细胞中 LXR β 激活后不能保持胆固醇流出的最大能力^[22]。

LXR 激动剂可增加尼曼-匹克 C1 蛋白(Niemann-Pick C1, NPC1)和 NPC2 的表达,刺激胆固醇从内体小室到胞浆膜的重新分布,这一过程可促进胆固醇流出到胞外受体^[6]。Terasaka 等报道 LXR 激动剂 TO901317 在高胆固醇饮食条件下低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)缺失的小鼠中可减少病变区约 70%。在炎症基因表达受到抑制的情况下 ABCA1 及 ABCG1 的表达增加。这些基因参与了脂质流出及增加了胆固醇逆转运,因此可用于防止 As^[23]。

4 展望

LXR 的作用是复杂的,不仅参与了 RCT 与炎症反应,还参与了其他的代谢过程。关于 LXR 靶基因的作用机制与生理功能的研究日益受到重视,但目前在对 LXR 的研究中还有许多问题尚未完全得到解决。比如, LXR 是否仅有抗炎作用抑或兼有促炎作用?在用 LPS 诱导的 LXR 缺乏的鼠源性巨噬细胞中,促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 表达上调,显示 LXR 具有抗炎作用。而在 LPS 诱导的人单核细胞中用 TO901317 或 GW3965 处理后 TNF- α 的表达增高,在人体中通过 LXR 的作用可增强 Toll 样受体 4 的表达,说明 LXR 激动剂似乎可发挥促炎作用^[24]。因此还需要进一步的研究。

[参考文献]

[1] Willy PJ, Umesono K, Ong ES, et al. LXR: a nuclear re-

- ceptor that defines a distinct retinoid response pathway[J]. *Genes Dev*, 1995, 9(9): 1 033-045.
- [2] Baranowski M. Biological role of liver X receptors[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(Suppl 7): 31-55.
- [3] Alba G, Reyes ME, Santa-María C, et al. Transcription of liver X receptor is down-regulated by 15-deoxy- $\Delta(12,14)$ -prostaglandin J(2) through oxidative stress in human neutrophils[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e42 195.
- [4] Zhang Y, Chan JF, Cummins CL. Liver X receptors as therapeutic targets for managing cholesterol: implications for atherosclerosis and other inflammatory conditions[J]. *Clin Lipidol*, 2009, 4(1): 29-40.
- [5] Martel C, Li W, Fulp B, et al. Lymphatic vasculature mediates macrophage reverse cholesterol transport in mice [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1 571-579.
- [6] Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A, Horoszewicz K, et al. Liver X receptors (LXRs)--Part I: structure, function, regulation of activity, and role in lipid metabolism[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2007, 61: 736-759.
- [7] Zhang Y, Breevoort SR, Angdisen J, et al. LXR α expression is crucial for whole body cholesterol homeostasis and reverse cholesterol transport in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(5): 1 688-699.
- [8] 孙明慧, 马依彤. ABCA1 与早发冠状动脉粥样硬化性心脏病[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2010, 2(3): 184-186.
- [9] Bultel S, Helin L, Clavey V, et al. Liver X receptor activation induces the uptake of cholesteryl esters from high density lipoproteins in primary human macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12): 2 288-295.
- [10] Naik SU, Wang X, Da Silva JS, et al. Pharmacological activation of liver X receptors promotes reverse cholesterol transport in vivo [J]. *Circulation*, 2006, 113(1): 90-97.
- [11] 李燕, 杨毅宁. 家族性高胆固醇血症与早发冠心病研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2011, 3(4): 302-304.
- [12] Majdalawieh A, Ro HS. PPAR γ 1 and LXR α face a new regulator of macrophage cholesterol homeostasis and inflammatory responsiveness, AEBP1[J]. *Nucl Recept Signal*, 2010, 8: e004.
- [13] Laffitte BA, Joseph SB, Chen M, et al. The phospholipid transfer protein gene is a liver X receptor target expressed by macrophages in atherosclerotic lesions[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2003, 23(6): 2 182-191.
- [14] Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, et al. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(21): 18 793-800.
- [15] Hall J, Qiu X. Structural and biophysical insight into cholesteryl ester-transfer protein[J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(4): 1 000-005.
- [16] Jiang XC, Jin W, Hussain MM. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on lipoprotein metabolism [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2012, 9(1): 75.
- [17] Samyn H, Moerland M, van Gent T, et al. Reduction of HDL levels lowers plasma PLTP and affects its distribution among lipoproteins in mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(8): 790-796.
- [18] Fujita K, Maeda N, Kozawa J, et al. A case of adolescent hyperlipoproteinemia with xanthoma and acute pancreatitis, associated with decreased activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase [J]. *Intern Med*, 2010, 49(22): 2 467-472.
- [19] Liu Y, Qiude K, Ma X. Liver X receptors bridge hepatic lipid metabolism and inflammation[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(2): 69-74.
- [20] Huang HF, Zeng Z, Chen MQ. Roles of kupffer cells in liver transplantation [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(116): 1 251-257.
- [21] Szanto A, Roszer T. Nuclear receptors in macrophages: a link between metabolism and inflammation [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 106-116.
- [22] Ishibashi M, Filomenko R, Rébé C, et al. Knock-down of the oxysterol receptor LXR α impairs cholesterol efflux in human primary macrophages: Lack of compensation by LXR β activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(1): 122-129.
- [23] Zhu Y, Li Y. Liver X receptors as potential therapeutic targets in atherosclerosis[J]. *Clin Invest Med*, 2009, 32(5): E383-E394.
- [24] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR- α , PPAR- γ , and LXRs in mice and men [J]. *Arteriosclera Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(6): 1 050-059.

(此文编辑 曾学清)