

## 酯酰辅酶 A:胆固醇酰基转移酶的研究进展

王晓微, 高明明

(河北医科大学基础医学研究所脂代谢研究室, 河北省石家庄市 050017)

[关键词] 胆固醇; 酯酰辅酶 A:胆固醇酰基转移酶; 动脉粥样硬化; 神经退行性疾病

[摘要] 胆固醇对细胞的存活至关重要,胆固醇及其代谢产物与动脉粥样硬化、癌症、神经退行性疾病等的发病机制有关。酯酰辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 催化细胞内胆固醇的酯化,在细胞内胆固醇的稳态中发挥重要作用,是多种疾病治疗干预的药物靶点。本文将对 ACAT 对胆固醇代谢的作用及其与疾病的关系进行综述。

[中图分类号] R3

[文献标识码] A

### The progress of esterase coenzyme A: cholesterol acyltransferase

WANG Xiaowei, GAO Mingming

(Lipid Metabolism Laboratory, Institute of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

[KEY WORDS] cholesterol; acyl-CoA:cholesterol acyltransferase; atherosclerosis; neurodegenerative diseases

[ABSTRACT] Cholesterol is crucial for the survival of cells, and cholesterol and its metabolites are involved in the pathogenesis of atherosclerosis, cancer, neurodegenerative diseases etc. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) catalyzes the esterification of cholesterol in cells, and plays an important role in the intracellular cholesterol homeostasis. ACAT is the therapeutic target of many diseases. This article will review the role of ACAT in cholesterol metabolism and associated diseases.

胆固醇对细胞的生长和活力至关重要,其代谢物包括甾醇类、氧化固醇和胆汁酸,这些都有着重要的生理作用。胆固醇及其代谢物与人类的多种疾病的发病机制有关,包括动脉粥样硬化、癌症、神经退行性疾病和糖尿病等等。细胞内胆固醇的来源主要有两个:一是自身合成,限速酶是 HMG-CoA 还原酶;二是细胞膜通过膜上的低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 摄取血浆低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 中的胆固醇<sup>[1]</sup>。

酯酰辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 (acyl-CoA:cholesterol acyltransferase, ACAT), 也称为酰基辅酶 A 胆固醇 O-酰基转移酶或甾醇 O-酰基转移酶,是内质网膜蛋白, N 末端位于胞浆, C 末端位于内质网腔中,每个跨膜区含有一个酪氨酸蛋白激酶结构域和两个 N-连接的糖基化位点,在 N 末端有一个亮氨酸锌指模序<sup>[2]</sup>。ACAT 是细胞内唯一可以催化胆固醇

酯 (cholesteryl ester, CE) 合成的酶,底物分别是游离胆固醇 (free cholesterol, FC) 和长链脂肪酸,在调节细胞内胆固醇的动态平衡中发挥着关键作用。ACAT 是多种疾病治疗干预的药物靶点,包括动脉粥样硬化、阿尔茨海默病以及癌症等等<sup>[3]</sup>。ACAT 主要的甾醇底物是 FC,使用长链脂肪酰基辅酶 A 作为脂肪酰基供体,将胆固醇转化为 CE。细胞膜中 FC 的过度积累会对细胞产生毒性,因此,ACAT 的一个主要功能是防止细胞膜上不必要的 FC 的产生,减少对细胞的脂毒性。除胆固醇之外,在 C-3 处具有 3- $\beta$ -OH 基团的类固醇环 A 的其他甾醇,包括孕烯醇酮、氧化固醇、各种各样的植物甾醇等,都可以作为 ACAT 底物。ACAT 含有两种不同的甾族分子结合位点,可以由多种甾醇激活<sup>[4]</sup>。所有具有异辛基侧链的甾醇包括胆固醇、氧化固醇、各种植物甾醇都可以激活 ACAT。因此,在 ACAT 全酶中,存在以甾醇为底物的结合位点和以甾醇为激活剂的

[收稿日期] 2018-04-17

[修回日期] 2018-05-23

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (31771306); 国家自然科学基金青年科学基金 (81700386)

[作者简介] 王晓微,主要从事脂质代谢及相关疾病研究, E-mail 为 814352419@qq.com。高明明,博士,副教授,主要从事脂代谢紊乱、动脉粥样硬化研究, E-mail 为 g.m0515@163.com。

结合位点,这些位点互不相同<sup>[5]</sup>。以上特征有助于进一步分析 ACAT 的结构功能,为探索出新的具有治疗价值的 ACAT 抑制剂奠定了基础。

酵母、小鼠、仓鼠、猴和大鼠中都发现了 ACAT 的同源基因。在哺乳动物中,有两种 ACAT 基因,编码两种不同的酶,分别是 ACAT1 和 ACAT2。ACAT1 在组织中广泛表达,合成的 CE 储存于脂滴中。ACAT2 特异性表达于小肠和肝脏中,合成的 CE 分别包装成乳糜微粒和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)<sup>[1]</sup>。ACAT 参与调节全身的胆固醇平衡(图 1)。摄入的胆固醇在小肠绒毛上皮细胞以 FC 形式吸收,大部分被 ACAT2 酯化为 CE,再以乳糜微粒形式分泌入淋巴液或血液中,

参与全身循环。进入肝脏中的 CE 在胆固醇酯水解酶(cholesterol ester hydrolase, CEH)作用下水解为 FC,可再被 ACAT2 酯化为 CE,与 ApoB 组装成 VLDL 分泌入血。在巨噬细胞中,ACAT1 能够调节胆固醇/CE 的比率。巨噬细胞中的 FC 一部分被 ACAT1 酯化为 CE,储存于细胞内;一部分则外流细胞,组装成 HDL,参与胆固醇逆向转运。因为存在血脑屏障,外周的胆固醇不能进入脑内,脑内的胆固醇是由星形胶质细胞合成的。过量的 FC 一部分在 ACAT1 的作用下酯化成 CE,另一部分则可在胆固醇 24-羟化酶(CYP46)的作用下合成 24-羟基胆固醇,24-羟基胆固醇可以通过血脑屏障,由 LDL 运回肝脏,进行代谢<sup>[6-7]</sup>。

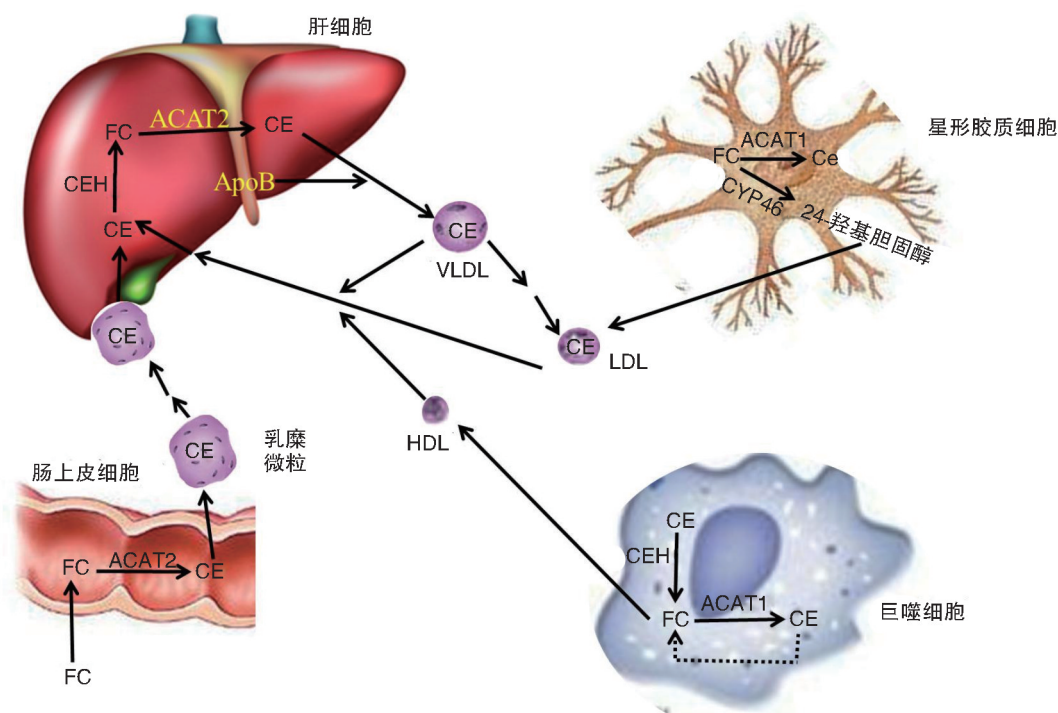


图 1. ACAT 调节细胞内胆固醇平衡

Figure 1. ACAT regulates intracellular cholesterol balance

## 1 ACAT1 的作用

人 ACAT1 基因长度超过 100 kb,包含 18 个外显子,编码序列位于第 2~15 外显子。ACAT1 cDNA 长度为 4.0 kb,包括一个 1650 bp 的开放阅读框架(open reading framework, ORF)、1396 bp 的 5'非翻译区和 965 bp 的 3'非翻译区。ACAT1 具有 9 个跨膜的拓扑结构(transmembrane domains, TMD),而位于靠近内质网腔面的 443-Arg 和 462-Tyr 之间的 TMD 内的 460-His 是 ACAT1 催化活性所必需的残基<sup>[8]</sup>。ACAT1 有

多个单核苷酸多态性位点,一个错义突变(R526G)、一个 5'非翻译区突变(-77G>A)以及 3'非编码区多态性(其中 rs1044925 多态性最常见)。其中,R526G 基因的变异不影响血浆脂质和载脂蛋白水平。而-77G>A 突变体使高脂血症患者血浆 HDLC 和 ApoAI 的水平明显升高<sup>[9]</sup>。ACAT1 单核苷酸多态性 rs1044925 与多种疾病相关,包括血脂、冠状动脉疾病、缺血性中风以及散发性阿尔茨海默病<sup>[10]</sup>。

### 1.1 ACAT1 与神经系统性疾病

在脑中产生的 24(S)-羟基胆固醇(24S-OHC)

可以诱导脂滴形成和细胞死亡,研究发现脂滴在 24S-OHC 处理的人骨髓神经母细胞瘤细胞株 SH-SY5Y 早期阶段形成,用特异性抑制剂处理或通过 siRNA 敲低 ACAT1,这些脂滴几乎完全消失,同时细胞的生存力得到恢复<sup>[11]</sup>。这表明 ACAT1 催化 24S-OHC 的酯化以及由此产生的脂滴是造成 24S-OHC 诱导的细胞死亡的最初关键事件。24S-OHC 通过受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor interaction protein kinase 1, RIPK1)-RIPK3 复合物的途径介导半胱天冬酶非依赖性细胞死亡<sup>[12]</sup>。值得注意的是 24S-OHC 主要在大脑中产生,并且可能是神经变性中神经元死亡的原因。因此,ACAT1 抑制剂可能成为神经退行性疾病的潜在治疗策略。

尼曼-皮克病,又称为鞘磷脂沉积病,属先天性糖脂代谢性疾病。其特点是单核巨噬细胞和神经系统有大量的含有神经鞘磷脂的泡沫细胞<sup>[13]</sup>。C 型尼曼-皮克病 (Niemann-Pick's disease, NPC),是一种伴有渐进的神经退行性病变的遗传性溶酶体贮存疾病,是由于 NPC1 蛋白缺乏引起的。晚期内体 (late endosome, LE) 产生的 FC 由转运蛋白 NPC1/NPC2 转运到细胞膜,过量的 FC 则会进一步转运到内质网,被位于内质网的 ACAT1 催化成 CE。因此修饰或天然的 LDL 来源的 FC 在内质网会重新被酯化,释放到胞浆中,以脂滴形式储存,这些是形成泡沫状转化巨噬细胞的过程。而 NPC1 蛋白缺乏会使 LE 中 FC 积累,抑制酸性鞘磷脂酶。也就是说, NPC 会引起 FC 和鞘磷脂的积累,导致细胞毒性<sup>[14]</sup>。治疗 NPC 的一种策略是使用甲基- $\beta$ -环糊精,清除 LE 和细胞膜上的 FC<sup>[15]</sup>。

在高脂血症条件下,巨噬细胞积累 CE 并发展成泡沫状转化的巨噬细胞。在这种转化过程中,巨噬细胞表现出内质网片段化,从而产生 ACAT1 阳性的 LE (ACAT1-LE)。ACAT1-LE 阳性的巨噬细胞可以有效地酯化修饰的或天然的 LDL 来源的 FC,导致胆固醇酯化以及动脉粥样硬化斑块形成。当 LE 的 FC 流出口受损时,这些巨噬细胞会有明显的 CE 形成,这表明 FC 在 ACAT1-LE 中被酯化。LE 的胆固醇出口先天性阻断会引发 NPC。诱导 NPC 表型的巨噬细胞中的 ACAT1-LE 可以明显恢复胆固醇的酯化。另外,体内 ACAT1-LE 的诱导显著延长了 NPC 表型小鼠的寿命<sup>[16]</sup>。因此,ACAT1-LE 不仅可以调节细胞内胆固醇代谢,还能够改善 NPC 病理生理学改变。

淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 是一种跨膜蛋白,可以通过  $\alpha$ -或  $\beta$ -加工进行切

割, $\alpha$ -加工是主要的加工过程,APP 被  $\alpha$ -分泌酶切割产生神经营养和神经保护片段 sAPP $\alpha$ ,具有促进轴突延伸,增强神经细胞存活,并保护神经元免受兴奋毒素的作用等。而在  $\beta$ -加工 (即次要加工) 中,APP 被  $\beta$ -和  $\gamma$ -分泌酶连续切割以产生沉积在脑中的淀粉样蛋白  $\beta$ -肽 ( $A\beta_s$ ),作为阿尔茨海默病的神经病理标志<sup>[17]</sup>。有研究用人神经母细胞瘤细胞株 SK-N-SH,使用 ACAT1 抑制剂 CP-113、CP-818 或敲低 ACAT1,细胞膜 FC 升高,质膜的流动性降低,可能阻断了  $\alpha$ -分泌酶与切割位点的接触,导致 APP- $\alpha$  处理减少,同时抑制前体 APP 的内吞作用,导致内体发生 APP- $\beta$  的加工减少。相反,在病理条件下,ACAT1 可以显著减少细胞膜 FC,这将进一步促进 APP 的胞吞作用和 APP- $\beta$  处理<sup>[18]</sup>。ACAT1 酶活性变化可能是调节细胞膜 FC 的动力学和质膜流动性的主要原因,对预防和治疗某些神经系统疾病具有重要作用。

## 1.2 ACAT1 与动脉粥样硬化

肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 在肝纤维化的发展中起重要作用。当 ACAT1 缺失后 FC 在 HSC 中积累,增加膜上 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的蛋白水平,促进 TLR4 信号转导,从而下调骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂,使 HSC 对 TGF- $\beta$  敏感,导致 HSC 活化与肝纤维化<sup>[19]</sup>。由于 ACAT1 缺乏加重肝纤维化的主要原因是 HSC 中 FC 增多,但不影响 CE 累积,因此调节 HSC 中 ACAT1 的活性可能是治疗肝纤维化的靶点之一。有研究显示,ACAT1 缺失的巨噬细胞中 FC 累积增强,在动脉粥样硬化的进展中发挥了中心作用。细胞内 FC 的过量积累是有细胞毒性的,FC 在 ER 膜的积累提高 ER 应激,导致体外和体内巨噬细胞凋亡<sup>[20]</sup>。这些结果表明,减少 ACAT1 活性可能是通过增加细胞内 FC 积累,而非减少 CE 含量来调节疾病的发生发展的。

在动脉粥样硬化形成的早期,慢性炎症加速单核细胞对动脉壁活化内皮细胞的黏附,导致更多的单核细胞浸润到内皮下间隙并转化为巨噬细胞。在持续高胆固醇血症中,巨噬细胞继续吞噬变性的脂蛋白,将过量的胆固醇转化为 CE,并转变成泡沫状<sup>[21]</sup>。胆固醇转化成酯的过程是由 ACAT 催化的,主要是 ACAT1。多年来,靶向 ACAT1 减少泡沫细胞形成已被视为治疗动脉粥样硬化的策略。

全身 ACAT1 敲除小鼠动脉粥样硬化病变内的细胞凋亡增加,并出现一些并发的不良表型,包括脱发、干眼、白细胞增多、黄瘤病和寿命缩短。为了



确定 ACAT1 在动脉粥样硬化单核/巨噬细胞中的作用,应用骨髓特异性 ACAT1 敲除小鼠 (ACAT1<sup>-M/-M</sup>) 和动脉粥样硬化易感的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠模型,发现 ACAT1<sup>-M/-M</sup> 小鼠可以减少斑块面积,但不会引起白细胞增多、干眼、脱发或缩短寿命的表型<sup>[22]</sup>。动脉粥样硬化病变分析表明,ACAT1<sup>-M/-M</sup> 小鼠可减少巨噬细胞数量,降低胆固醇和 CE 负荷,而不引起凋亡细胞的死亡。体内白细胞迁移分析表明,ACAT1<sup>-M/-M</sup> 激活的内皮中白细胞的数量很少。抑制单核细胞和巨噬细胞中的 ACAT1,细胞表面整合素  $\beta 1$  大大减少,这减弱了单核细胞与内皮细胞之间的相互作用<sup>[23]</sup>。ACAT1 缺陷小鼠动脉粥样硬化病变内的巨噬细胞减少,部分是因为缺乏 ACAT1 的炎性单核细胞/巨噬细胞与激活的内皮之间的相互作用降低。

有研究表明 miR-9 可以靶向人 ACAT1 mRNA 的 3' 非翻译区,抑制蛋白翻译功能,特异性地减少人类 ACAT1 或荧光素酶报告蛋白水平,降低 ACAT1 酶活性,而 mRNA 的表达不受影响,从而使脂滴中 CE 的合成减少,最终减少 THP-1 衍生的巨噬细胞中泡沫细胞的形成<sup>[24]</sup>。这些研究结果表明,miR-9 可能是细胞内一个重要的调节胆固醇稳态的因子,通过降低 ACAT1 蛋白来减少体内泡沫细胞的形成。

## 2 ACAT2 的作用

ACAT2 基因全长约 18 kb,包括 15 个外显子,ORF 起源于第 1 外显子,止于第 15 外显子。ACAT2 具有两个 TMD,且均靠近 N 末端。Cdx-2 是肠特异性转录因子,Cdx-2 元件位于 ACAT2 启动子区域,这表明 Cdx-2 在调节肠细胞 ACAT2 的表达中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。人 ACAT2 有多种基因多态性,比如:错义突变,第 1 外显子 41A>G (Glu>Gly, rs9658625) 和第 7 外显子 734C>T (Thr>Ile, rs2272296);点突变,第 1 内含子 IVSI-8G>A 和 IVSI-8G>C;3 个内含子单个碱基的改变,IVS4-57-58 插入一段 48 bp 的碱基 (D/I) 等等。这些基因多态性与冠心病风险和血浆脂质水平有关,但其作用与性别和种族的差异不一致。其中,41A>G (Glu>Gly, rs9658625) 的突变会使 ACAT2 的酶活性增高大约两倍,这主要是由于 ACAT2 蛋白的表达和/或稳定性增加引起的<sup>[26]</sup>。

### 2.1 ACAT2 与高胆固醇血症和动脉粥样硬化

大量研究表明,ACAT2 选择性抑制剂治疗高胆固醇血症和动脉粥样硬化更有效。由于 ACAT2 仅

在肝脏和小肠中选择性表达,这两种组织分泌的 CE 都与动脉粥样硬化的发展有关。LDLR 缺失或 ApoE 缺失的小鼠中,ACAT2 全身敲除后导致动脉粥样硬化损伤区域显著减少,沉积在动脉粥样硬化斑块中的 CE 减少<sup>[27]</sup>。

分别敲除两种组织中的 ACAT2 后,观察 LDLR 缺失和 ApoE 缺失小鼠患动脉粥样硬化的情况。数据显示,尽管小肠 ACAT2 酶活性略高于肝脏,但是源自肝脏的 CE 似乎更能促进动脉粥样硬化的发展,这是由于肝脏分泌到脂蛋白中的 CE 更容易分布到 LDL 中,LDL 是动脉粥样硬化过程中在血浆中浓度较高、循环时间更长的脂蛋白<sup>[28]</sup>。肝脏或肠道中的 ACAT2 都可能是治疗动脉粥样硬化的药物靶点。

另外有研究用肝脏和小肠特异性 ACAT2 基因敲除小鼠,研究膳食胆固醇引起的肝脏脂质沉积和高胆固醇血症,发现仅敲除肠道中的 ACAT2,即阻断肠道中胆固醇的酯化与吸收,能够有效缓解循环和组织中大部分由膳食引起的胆固醇过量。肠道中 ACAT2 决定有多少胆固醇以 CE 的形式包装成乳糜微粒,在淋巴和血浆中运输。小肠中缺乏 ACAT2,乳糜微粒吸收和转运胆固醇的效率大大下降,因为不能形成 CE,乳糜微粒就不能将饮食来源的胆固醇转运到人体内<sup>[29]</sup>。结果表明,抑制肠道或肝脏 ACAT2 可改善动脉粥样硬化性高脂血症,并减少小鼠肝脏中 CE 的积累,这表明肝脏和肠道中的 ACAT2 可能成为预防高胆固醇血症和动脉粥样硬化进展的潜在药物靶点。

### 2.2 ACAT2 的调节与降解

据报道在各种病理条件下完全分化的巨噬细胞低表达 ACAT2。研究发现,ACAT2 基因的整个启动子的 CpG 低甲基化,受两个转录因子协同调节,即尾型同源框 2 (Cdx2) 和 HNF1 同源框  $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ )。在高表达 Cdx2 和 HNF1  $\alpha$  的人肝癌细胞系 HCC 中,ACAT2 基因的高表达需要整个启动子的低甲基化<sup>[25]</sup>。但是巨噬细胞中,ACAT2 基因的表达增加归因于 CCAAT/增强子结合蛋白 C/EBP 升高,因为特异性 CpG-低甲基化模式没有明显改变。

相关研究首先观察到特异性 CpG 低甲基化的启动子与单核巨噬细胞系 THP-1 中 ACAT2 基因的低表达相关。然后,在特异性 CpG 低甲基化启动子区域的活化区域内鉴定了两个 C/EBP 元件,并且当敲低 C/EBP 转录因子后,THP-1 细胞中 ACAT2 的表达显著降低。此外,在 THP-1 细胞中证实,C/EBP 直接结合到 ACAT2 基因低水平表达的元件上。

重要的是,在 ATRA 处理的 THP-1 细胞和培养的单核细胞分化而来的巨噬细胞中也发现 ACAT2 和 C/EBP 表达的共同增加。这些结果表明,在单核细胞中,含有特异性 CpG 低甲基化启动子的 ACAT2 基因,其低水平表达受 C/EBP 转录因子调控<sup>[30]</sup>。

ACAT2 的降解是通过泛素化途径,泛素化位点是 ACAT2 上 277 位的半胱氨酸,而不是常规认为的赖氨酸。研究表明,当细胞内胆固醇和脂肪酸含量较少时,ACAT2 会经过泛素化途径降解;当细胞内胆固醇和脂肪酸过量时,产生活性氧,活性氧可以氧化半胱氨酸,防止 ACAT2 被泛素化降解,提高 ACAT2 的稳定性,催化胆固醇和脂肪酸合成 CE,降低对细胞的脂毒性<sup>[31]</sup>。

### 3 展 望

ACAT 对维持细胞内胆固醇稳态发挥重要作用,并与多种疾病相关。未来对 ACAT 功能的深入研究将会影响人们对 ACAT 的认识,并为 ACAT 相关疾病的预防和诊疗提供新的策略。以往大部分研究都集中在靶向 ACAT 治疗动脉粥样硬化。最近的研究证实了抑制 ACAT 在阿尔茨海默病小鼠模型中的实质性益处<sup>[4]</sup>。另一个令人感兴趣的领域是 ACAT 在癌症中的作用。多项体外研究证实 ACAT 抑制剂可以改善乳腺癌、胶质母细胞瘤和淋巴细胞白血病等,此外,ACAT1 被认为是前列腺癌进展的预后指标<sup>[32]</sup>。另外,孕烯醇酮是 ACAT 的优选底物而不是活化剂,孕烯醇酮是所有神经甾体的前体,表明 ACAT 可能在控制中枢神经系统内的游离孕烯醇酮中起关键作用<sup>[33]</sup>,也是未来的研究方向。

#### [参考文献]

- [1] Chang T, Li B, Chang CC, et al. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferases [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(1): E1-E9.
- [2] 熊 纓, 李伯良. 人细胞内胆固醇酯化酶 ACAT[J]. *生命的化学*, 2014, 34(3): 337-345.
- [3] Murphy SR, Chang CC, Dogbevia G, et al. ACAT1 knock-down gene therapy decreases amyloid- $\beta$  in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(8): 1497-1506.
- [4] Bryleva EY, Rogers MA, Chang CC, et al. ACAT1 gene ablation increases 24(S)-hydroxycholesterol content in the brain and ameliorates amyloid pathology in mice with AD [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(7): 3081-3086.
- [5] Rogers MA, Liu J, Song B, et al. Acyl-CoA:cholesterol

acyltransferases (ACATs/SOATs): Enzymes with multiple sterols as substrates and as activators [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 151: 102-107.

- [6] Dietschy JM, Turley SD. Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(8): 1375-1397.
- [7] Björkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 806-815.
- [8] Guo ZY. The active site His-460 of human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase 1 resides in a hitherto undisclosed transmembrane domain [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 37814-37826.
- [9] Ohta T, Takata K, Katsuren K, et al. The influence of the acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-1 gene (-77G>A) polymorphisms on plasma lipid and apolipoprotein levels in normolipidemic and hyperlipidemic subjects [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1682(1-3): 56-62.
- [10] Wu DF, Yin RX, Cao XL, et al. Association between single nucleotide polymorphism rs1044925 and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 3546-3559.
- [11] Yamanaka K, Saito Y, Yamamori T, et al. 24(S)-hydroxycholesterol induces neuronal cell death through necroptosis, a form of programmed necrosis [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(28): 24666-24673.
- [12] Cho Y, Challa S, Moquin D, et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation [J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1112-1123.
- [13] Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches [J]. *J Neurochem*, 2011, 116(5): 789-795.
- [14] Kamikawa M, Lei X, Fujiwara Y, et al. ACAT1-associated late endosomes/lysosomes significantly improve impaired intracellular cholesterol metabolism and the survival of Niemann-Pick type C mice [J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2014, 47(2): 35-43.
- [15] Matsuo M, Togawa M, Hirabaru K, et al. Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick type C disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 108(1): 76-81.
- [16] Lei X, Fujiwara Y, Chang CC, et al. Association of ACAT1-positive vesicles with late endosomes/lysosomes in cholesterol-rich human macrophages [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(7): 740-750.
- [17] Burns MP, Rebeck GW. Intracellular cholesterol homeostasis and amyloid precursor protein processing [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(8): 853-859.

- [18] Askarova S, Yang X, Lee JC, et al. Impacts of membrane biophysics in Alzheimer's disease: From amyloid precursor protein processing to a peptide-induced membrane changes [J]. *Int J Alzheimer Dis*, 2011, 2011: 134971.
- [19] Tomita K, Teratani T, Suzuki T, et al. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1 mediates liver fibrosis by regulating free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 98-106.
- [20] Dickhout JG, Colgan SM, Lhotak S, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome a balancing act between plaque stability and rupture[J]. *Circulation*, 2007, 116(11): 1214-1216.
- [21] Huang L, Melton E, Li H, et al. Myeloid acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1 deficiency reduces lesion macrophage content and suppresses atherosclerosis progression [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(12): 6232-6244.
- [22] Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, et al. Absence of ACAT-1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(28): 21324-21330.
- [23] Rong JX, Blachford C, Feig JE, et al. ACAT inhibition reduces the progression of preexisting, advanced atherosclerotic mouse lesions without plaque or systemic toxicity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(1): 4-12.
- [24] Xu J, Hu G, Lu M, et al. MiR-9 reduces human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 to decrease THP-1 macrophage-derived foam cell formation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2013, 45(11): 953-962.
- [25] Song BL, Qi W, Wang CH, et al. Preparation of an anti-Cdx-2 antibody for analysis of different species Cdx-2 binding to acat2 promoter[J]. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)*, 2003, 35(1): 6-12.
- [26] He X, Leow KY, Yang H, et al. Functional characterization of two single nucleotide polymorphisms of acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase 2 [J]. *Gene*, 2015, 566(2): 236-241.
- [27] Parini P, Davis MA, Lada AT, et al. ACAT2 is localized to hepatocytes and is the major cholesterol-esterifying enzyme in human liver[J]. *Circulation*, 2004, 110(14): 2017-2023.
- [28] Zhang J, Sawyer JK, Marshall SM, et al. Cholesterol esters (CE) derived from hepatic sterol O-acyltransferase 2 (SOAT2) are associated with more atherosclerosis than CE from intestinal SOAT2 [J]. *Circ Res*, 2014, 115(10): 826-833.
- [29] Nguyen T, Sawyer JK, Kelley KL, et al. Cholesterol esterification by ACAT2 is essential for efficient intestinal cholesterol absorption: evidence from thoracic lymph duct cannulation[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(1): 95-104.
- [30] Guo D, Lu M, Hu X, et al. Low-level expression of human ACAT2 gene in monocytic cells is regulated by the C/EBP transcription factors [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2016, 48(11): 980-989.
- [31] Wang YJ, Bian Y, Luo J, et al. Cholesterol and fatty acids regulate cysteine ubiquitylation of ACAT2 through competitive oxidation[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(7): 808-819.
- [32] Saraon P, Trudel D, Kron K, et al. Evaluation and prognostic significance of ACAT1 as a marker of prostate cancer progression[J]. *Prostate*, 2014, 74(4): 372-380.
- [33] Vallee M, Vitiello S, Bellocchio L, et al. Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication[J]. *Science*, 2014, 343(6166): 94-98.
- (此文编辑 文玉珊)