

## 脂肪细胞胆固醇稳态与动脉粥样硬化

杨金芝, 孙晓东, 丁芳芳, 赵颖

(苏州大学病理与病理生理学系, 江苏省苏州市 215123)

[关键词] 脂肪细胞; 胆固醇稳态; 胆固醇外流; 动脉粥样硬化

[摘要] 肥胖是动脉粥样硬化发展的重要危险因素。肥胖的发生伴随着脂肪细胞内胆固醇含量与分布的改变。胆固醇是细胞膜脂筏区的重要组成成分与调节因子。而且, 它本身还是信号分子, 可直接调控脂肪细胞的代谢与功能。脂肪细胞自身合成胆固醇的能力极其有限, 因此主要依赖摄取与流出来调控胆固醇稳态。最新研究更发现阻断脂肪细胞上胆固醇的主动流出可抑制肥胖的发生。本文将详细介绍脂肪细胞摄取与外排胆固醇的通路, 并讨论胆固醇稳态对脂肪细胞的重要性及脂肪细胞胆固醇稳态在动脉粥样硬化发展中的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Adipocyte cholesterol homeostasis and atherosclerosis

YANG Jinzhi, SUN Xiaodong, DING Fangfang, ZHAO Ying

(Department of Pathology & Pathophysiology, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

[KEY WORDS] adipocyte; cholesterol homeostasis; cholesterol efflux; atherosclerosis

[ABSTRACT] As an important risk factor for the development of atherosclerosis, the occurrence of obesity is accompanied by changes in cholesterol content and distribution in adipocytes. Cholesterol is an essential component and regulator of lipid rafts in cell membrane. Moreover, it itself is a signaling molecule, which can directly regulate the metabolism and function of adipocytes. The ability of adipocytes to synthesize cholesterol is very limited, so they rely mainly on uptake and flow to regulate cholesterol homeostasis. Recent studies have found that blocking the active efflux of cholesterol on fat cells can inhibit the occurrence of obesity. This article will detailedly describe the cholesterol uptake and efflux pathways of adipocytes, and elucidate the importance of cholesterol homeostasis for adipocytes and the role of adipocyte cholesterol homeostasis in the development of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种由血脂异常导致的慢性血管炎症。As 斑块的增大与破裂是临床心脑血管事件心肌梗死和脑中风发生的元凶。As 病灶的标志性病理变化是泡沫细胞, 它的形成与胆固醇代谢(包括摄入与流出)障碍有关。游离胆固醇(free cholesterol, FC)有毒性, 细胞可将 FC 转化为胆固醇酯(cholesteryl ester, CE), 大量 CE 的胞内积聚可致脂滴形成与细胞泡沫化。与泡沫细胞类似, 脂肪细胞本身就含有大量脂滴, 但是, 这些脂滴内主要成分是甘油三酯(triglyceride, TG)。尽管胆固醇不是脂肪细胞内最主要的脂质, 胆固醇稳态在维持脂肪细胞正常功能中仍发挥着重要作用。去除 3T3-L1 脂肪细胞膜上的胆固醇不仅显著

地抑制脂肪酸的摄取和葡萄糖的氧化, 还增强了炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6) 的转录表达<sup>[1]</sup>。与普通脂肪细胞相比, 肥胖脂肪细胞在胆固醇的含量及分布上都发生了显著改变。脂肪细胞随着 TG 存储的增多而变大, 且所含胆固醇也增多。然而, 细胞膜上胆固醇的相对含量(胆固醇与磷脂的比值)却随着脂肪细胞的增大而降低<sup>[1]</sup>。最新研究还发现改变脂肪细胞上胆固醇转运子的表达可影响肥胖的发生<sup>[2-3]</sup>; 未引发任何代谢异常的肥胖也能促进 As 斑块的生长<sup>[4]</sup>; 心外膜的脂肪厚度还是冠心病的独立危险因素<sup>[5]</sup>。因此, 脂肪细胞胆固醇稳态的异常与 As 的发展间存在着重要的

[收稿日期] 2018-05-02

[修回日期] 2018-06-11

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470564)

[作者简介] 杨金芝, 硕士, 研究方向为脂肪细胞的胆固醇稳态, E-mail 为 1316528591@qq.com。通信作者赵颖, 博士, 副教授, 研究方向为胆固醇稳态与动脉粥样硬化, E-mail 为 yzhao@suda.edu.cn。

关联。

## 1 脂肪细胞胆固醇稳态的调控

脂肪组织是人体最大的胆固醇存储器官,所含胆固醇约占到全身总量的 25%。肥胖发生时,脂肪的胆固醇储量更可高达全身总量的 50%。脂肪细胞内的 CE 极少,超过 93%的胆固醇是 FC。FC 主要(约 88%)位于胞内脂滴的表面。脂肪细胞不仅能够从脂蛋白中摄取 CE,自身也能将 FC 转化为 CE<sup>[1]</sup>。因此,CE 的高效水解是脂肪细胞抑制 CE 积聚的重要途径。与此一致,脂肪细胞确实含有大量的胆固醇酯酶<sup>[1]</sup>。需要注意的是,CE 的高效水解需要功能良好的胆固醇胞内运输。敲除 CE 转运蛋白(CE transfer protein, CETP)可导致脂肪细胞内 CE 无法运送至脂滴而沉积于内质网(endoplasmic reticulum, ER)<sup>[6]</sup>。早期研究还发现,脂肪细胞将乙酸转化为胆固醇的能力仅为肝细胞的 4%<sup>[1]</sup>,它们更喜欢用乙酸来合成脂肪酸。脂肪细胞极难将角鲨烯转化为胆固醇<sup>[1]</sup>,这导致了其合成胆固醇能力的低下。因此,脂肪细胞主要依赖于胆固醇的摄取与流出途径来维持胆固醇稳态。

### 1.1 脂肪细胞的胆固醇摄取途径

给予猴子高胆固醇饮食,其腹腔内脂肪组织的胆固醇含量随着外周血总胆固醇(total cholesterol, TC)水平的升高而不断增加<sup>[7]</sup>。高血脂可上调脂肪组织中三磷酸腺苷结合盒转运子 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和 ABCG1 的表达从而促进胆固醇的外流<sup>[7]</sup>。因此,在高血脂条件下,脂肪细胞主要是从脂蛋白中获取胆固醇。外周血中的脂蛋白有乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、中密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。在疾病发生过程中,脂蛋白还可被修饰成病理性脂蛋白,比如氧化低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)。脂蛋白中的胆固醇可通过不同机制经 LDL 受体家族成员或清道夫受体家族成员被脂肪细胞所摄取。

**1.1.1 内吞脂蛋白的摄取通路** 高胆固醇饮食可提高外周血中 VLDL 和 LDL 的胆固醇水平,而血浆 LDLC 的水平与脂肪细胞的大小成正比<sup>[7]</sup>。VLDL 和 LDL 所含的 TG 可被脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)水解变为残余颗粒。VLDL、LDL 及其残余颗粒都含有载脂蛋白 E(apoli-

poprotein E, ApoE)。ApoE 可与脂肪细胞上表达的 LDL 受体(LDL receptor, LDLR)、VLDL 受体(VLDL receptor, VLDLR)和 LDLR 相关蛋白 1(LDLR-related protein 1, LRP1)结合来介导脂蛋白颗粒的内吞。LDLR、VLDLR 和 LRP1 都属于 LDL 受体家族;它们虽然功能相似,但对不同脂蛋白的亲合力却不相同<sup>[8]</sup>。VLDLR 更易结合 IDL;LDLR 可与 CM 和 VLDL 的残余颗粒以及 LDL 结合,但是很难与新生的 CM 和 VLDL 发生相互作用;LRP1 也更易结合 CM 和 VLDL 的残余颗粒。在特殊饮食诱导的肥胖模型中, ApoE<sup>-/-</sup>、LDLR<sup>-/-</sup>、VLDLR<sup>-/-</sup>和 LRP1<sup>ad-/ad-</sup>(脂肪细胞特异性缺失 LRP1)小鼠的体重增长都较野生型对照小鼠更加缓慢<sup>[8]</sup>。这些结果表明上述 3 个脂蛋白摄取通路在脂肪细胞肥大中的重要作用是不可相互替代的。

与肝细胞相比,脂肪细胞上 LDLR 的表达水平并不高。LDLR 的转录表达主要受甾醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2)调控。ER 表达无活性的 SREBP-2 前体分子,它需要 SREBP 剪切活化蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)将其护送至高尔基体进行剪切。剪切后的核型 SREBP-2(nuclear SREBP-2, nSREBP-2)才能进入细胞核激活靶基因(如 LDLR)的转录。胆固醇可促进 SCAP/SREBP 与 ER 膜上胰岛素诱导基因 1(insulin-induced gene 1, Insig1)和 Insig2 的结合,从而导致 SCAP/SREBP 滞留于 ER。他汀类药物就是通过抑制 ER 膜上 3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, HMG-CoA)还原酶来抑制胆固醇合成,从而间接地促进了 nSREBP-2 的生成和 LDLR 的转录。肥大脂肪细胞内显著增多的 nSREBP-2 提示 ER 膜上的胆固醇含量不足<sup>[1]</sup>。而胞内 LDLR 转录的增强则表明:肥大脂肪细胞可通过 LDLR 介导的通路增加胆固醇的摄取。相反,禁食则抑制脂肪细胞表达 LDLR 并减少胆固醇的摄取。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是 LDLR 蛋白表达的负向调节子,LDLR 与 PCSK9 结合后即发生胞内降解。但敲除 PCSK9 仍可促进 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠腹部脂肪细胞的增生肥大,这主要是脂肪细胞上 VLDLR 表达增高的结果<sup>[9]</sup>。VLDLR 并不表达于脂肪前体细胞。随着脂肪细胞的分化,VLDLR 的表达不断增强,直至细胞成熟时达到顶峰<sup>[10]</sup>。VLDLR 的启动子区含有应答转录因子过氧化物酶体增殖

物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )、CCAAT/增强子结合蛋白 (CCAAT-enhancer-binding protein, C/EBP) 和核转录因子 Y (nuclear transcription factor Y, NFY) 的序列<sup>[11]</sup>。脂肪细胞分化成熟过程中 PPAR $\gamma$ 、C/EBP 和 NFY 的激活是 VLDLR 表达增强的重要机制。需要注意的是,尽管 VLDLR 的启动子区含有固醇反应元件,但 VLDLR 的 mRNA 水平并不受胆固醇调控。因此,肥胖饮食上调节脂肪细胞上 VLDLR 的表达<sup>[12]</sup>应该也与胞内胆固醇的增多无关。与 VLDLR 类似,LRP1 也只表达于分化成熟的脂肪细胞。LRP1 的启动子区含有应答 PPAR $\gamma$  的序列<sup>[13]</sup>,但无固醇反应元件。PPAR $\gamma$  的活化可改善脂肪细胞的胰岛素应答,而胰岛素上调 LRP1 的表达则主要是促进了其再循环至细胞膜。此外,VLDLR 和 LRP1 的启动子区都含有缺氧应答元件,缺氧诱导因子 1 可与之结合上调它们的转录表达<sup>[14-15]</sup>。

**1.1.2 内吞病理性脂蛋白的摄取通路** 病理性脂蛋白 ox-LDL 也是脂肪细胞内胆固醇的重要来源。A 类清道夫受体(class A scavenger receptor, SR-A)、分化抗原 36(cluster of differentiation 36, CD36)、B 类 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type 1, SR-BI)和凝集素型 ox-LDL 受体 1(lectin-type ox-LDL receptor-1, LOX-1)都可介导 ox-LDL 的内吞入胞<sup>[16]</sup>。其中 CD36 与 LOX-1 可能是脂肪细胞摄取 ox-LDL 的主要受体。

CD36 表达在脂肪细胞膜表面的脂筏区,其表达水平随着脂肪细胞的分化成熟而不断升高,与此同时,脂肪细胞摄取 ox-LDL 的能力也显著增强。阻断 CD36 与 ox-LDL 的结合,可抑制脂肪细胞摄取 ox-LDL。PPAR $\alpha$  激动剂非诺贝特和他汀类药物阿托伐他汀都可刺激脂肪细胞通过 CD36 摄取 ox-LDL<sup>[16]</sup>。相反,脂多糖下调 CD36 继而抑制脂肪细胞摄取 ox-LDL<sup>[17]</sup>;有趣的是,HDL 可逆转脂多糖的这一抑制作用<sup>[17]</sup>。需要注意的是,尽管 CD36 是 PPAR $\gamma$  的靶基因,但 PPAR $\gamma$  表达的减少并不一定改变 CD36 的转录水平。最新的研究还发现,PCSK9 可促进 CD36 在脂肪细胞内的降解<sup>[18]</sup>。

与 CD36 不同,LOX-1 在成熟脂肪细胞上的表达水平并不高。但肥胖小鼠脂肪组织中 LOX-1 的表达水平是非肥胖小鼠的两倍<sup>[19]</sup>。而且,过表达 LOX-1 可促进 ox-LDL 的摄取从而增加脂肪细胞的胆固醇含量<sup>[19]</sup>。更重要的是,PPAR $\gamma$  激动剂噻唑烷二酮在体内仅通过 LOX-1 来促进脂肪细胞摄取

ox-LDL<sup>[19]</sup>。

**1.1.3 脂肪细胞选择性摄取 CE 的通路** 脂肪细胞内大量的胆固醇还来源于 HDL。HDL-CE 可通过一种特殊途径被脂肪细胞“选择性”摄取。这个过程与上述受体介导的内吞过程完全不同,因为 HDL 颗粒并不被内化降解。载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 在 HDL 向脂肪细胞输送 CE 中发挥着重要作用。饮食中的非饱和脂肪酸可促进脂肪细胞选择性地摄取 HDL-CE。目前的研究已发现 SR-BI、LRP/ApoE 以及 CETP 可通过不同机制促进脂肪细胞选择性地摄取 HDL-CE。

SR-BI 高表达于成熟的脂肪细胞。它位于细胞表面的穴样内陷(caveolae)——胆固醇的富集区。SR-BI 在与 HDL 结合后首先将 CE 载入 caveolae, 后者的内吞将 CE 带入胞内<sup>[16]</sup>;该经典途径介导了大约 25%~30% 的 HDL-CE 摄取。胰岛素和血管紧张素 II 可促进脂肪细胞内 SR-BI 快速地转位至细胞膜<sup>[20]</sup>。更重要的是,这两个激素增强了 SR-BI 介导的 HDL-CE 摄取并显著降低了外周血中高密度脂蛋白胆固醇的水平<sup>[20]</sup>。此外,HDL 可通过活化肝 X 受体(liver X receptor, LXR)刺激 3T3-L1 细胞的脂肪生成<sup>[20]</sup>。有趣的是,脂肪细胞内 LXR 可结合 SR-BI 的启动子区,且 LXR 激动剂能上调 SR-BI 的转录表达<sup>[21]</sup>。笔者猜测 SR-BI 介导的 CE 摄入可能参与了 HDL 的促脂肪生成作用。

LRP1 和 ApoE 也可协同地通过一种非经典的“流出-再摄取”过程将 HDL-CE 载入脂肪细胞<sup>[22]</sup>。首先,HDL-CE 被载入细胞膜,随后,这些 CE 与 ApoE 结合并外流出细胞。ApoE/CE 经 LRP1 被内吞,最终脂肪细胞获取 CE;脂肪细胞通过该途径选择性摄取了约 40% 的 HDL-CE。脂肪细胞还可通过 CETP 选择性地摄取 HDL-CE, CETP 可将 HDL-CE 转运给 LDL,后者再通过受体(如 LDLR)介导的内吞进入脂肪细胞。但是,这并不是 CETP 介导脂肪细胞选择性摄取 HDL-CE 的机制,因为敲除脂肪细胞上 LDLR 或者通过受体相关蛋白抑制 LDL 受体家族成员(包括 LRP 和 VLDLR)与其配基的结合都不能阻断 CETP 介导的 HDL-CE 摄取。因此,McPherson 教授提出了两个可能的机制模型:(1) CETP 可直接将 HDL 内的 CE 载入细胞膜,这个过程可能需要脂肪细胞上某个蛋白的帮助;(2) CETP 可将 HDL 内的 CE 转入特定的细胞膜的突出区域,该区域的表面曲率在分子水平上更接近脂蛋白。

## 1.2 脂肪细胞的胆固醇流出途径

胆固醇可通过多种方式从细胞流出<sup>[23]</sup>。浓度



梯度驱动了胆固醇的自由扩散,但该途径的效率极低。相比,胆固醇转运蛋白的排出效率更高。其中 ABCA1 促进细胞胆固醇流出至乏脂或贫脂的 ApoA1,而 SR-BI 和 ABCG1 则促进胆固醇流入成熟的 HDL。

**1.2.1 ABCA1 介导的胆固醇流出途径** 脂肪细胞分化成熟时,核受体 PPAR $\gamma$  可激活 LXR $\alpha$  上调 ABCA1 的表达。脂肪细胞上 ABCA1 介导的胆固醇流出参与了体内 HDL 的生物合成。因此,脂肪组织 ABCA1 的特异性缺失可致小鼠外周血高密度脂蛋白胆固醇水平的降低<sup>[24]</sup>。脂肪细胞自身合成胆固醇的能力极低,抑制其胆固醇合成并不影响 ABCA1 介导的胆固醇流出<sup>[25]</sup>。体外研究发现敲除 ABCA1 可抑制脂肪细胞的胆固醇流出至 ApoA1 和 HDL3<sup>[26]</sup>。ApoA1 与 ABCA1 的结合还可刺激脂肪细胞分泌 ApoE<sup>[25]</sup>。ApoE 能通过 ABCA1 依赖和非依赖的 2 种方式来促进巨噬细胞内胆固醇的外流。与巨噬细胞相比,脂肪细胞上 ABCA1 的表达水平并不低,但脂肪细胞上 ABCA1 介导的胆固醇外流率却显著降低<sup>[27]</sup>,这可能是由于脂肪细胞的脂解水平制约着 ABCA1 介导的胆固醇外流。需要注意的是,ABCA1 介导的胆固醇流出并不影响脂肪细胞的脂解<sup>[28]</sup>。脂肪细胞内 CE 转运障碍可抑制脂解<sup>[6]</sup>,而 ApoA1 和 HDL 则刺激脂肪细胞发生脂解<sup>[29]</sup>。脂解刺激的胆固醇外流并不改变脂肪细胞膜上胆固醇的含量及 ABCA1 的表达,但受制于胞内蛋白质的运输<sup>[30]</sup>。脂肪细胞表达 ApoE 与磷脂转运蛋白,它们都可通过 ABCA1 促进脂肪细胞的胆固醇外流<sup>[31]</sup>。但是,脂解刺激 ABCA1 介导的胆固醇外流是否依赖于 ApoE 和磷脂转运蛋白的分泌还有待进一步的研究。

脂肪细胞上 ABCA1 的表达水平受多因素调节。胰岛素可抑制脂肪细胞表达 ABCA1,且此作用在胰岛素耐受时还有所增强<sup>[32]</sup>。三价铬可激活腺苷酸活化蛋白激酶来逆转胰岛素对 ABCA1 的抑制作用<sup>[33]</sup>。ox-LDL 对 ABCA1 表达的调控与其浓度有关,低剂量促进表达,而高剂量则无上调作用<sup>[16]</sup>。调节脂肪细胞分化与成熟的微小 RNA 148 (microRNA 148, miRNA-148) 和 miRNA-33 都可沉默 ABCA1 的表达<sup>[34]</sup>。一些药物如烟酸、姜黄素和环氧化物水解酶抑制剂 t-AUCB 都可刺激脂肪细胞表达 ABCA1 从而促进胆固醇外流<sup>[35-37]</sup>。需要注意的是,ABCA1 的表达受到多种转录后修饰调节,因此其蛋白表达量并不与转录水平一致。与此一致,增加饮食摄入胆固醇并不改变脂肪细胞 ABCA1 的

转录水平,却可增加脂肪细胞 ABCA1 的蛋白表达量<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 ABCG1 介导的胆固醇流出途径** HDL 可与 ABCG1 结合刺激巨噬细胞的胆固醇外流。但是,ABCG1 在脂肪细胞胆固醇流出中的作用尚存在一些争议。Reilly 课题组<sup>[26]</sup>发现 3T3-L1 细胞在分化为脂肪细胞时,ABCG1 的表达水平极低。与野生型小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblast, MEF) 来源的脂肪细胞相比,ABCG1<sup>-/-</sup>脂肪细胞的胆固醇流出并无明显变化。然而,Le Goff 课题组<sup>[2]</sup>却发现 3T3-L1 细胞分化为脂肪细胞时,ABCG1 的转录水平增高了近 40 倍,且其蛋白表达并不低。稳定沉默 (>90%) ABCG1 的表达可抑制 3T3-L1 脂肪细胞的胆固醇流出至 HDL,沉默 ABCG1 尽管增加了脂肪细胞膜上脂筏的含量,但却显著降低了细胞的总胆固醇含量<sup>[2]</sup>,这可能是 ABCG1 抑制脂肪细胞分化成熟的结果。

**1.2.3 SR-BI 促进的胆固醇流出途径** 与 ABCA1 和 ABCG1 介导的单向逆浓度梯度转运不同,SR-BI 可促进胆固醇顺浓度梯度的流动。体外研究发现敲除 SR-BI 可抑制 MEF 源脂肪细胞的胆固醇流出至 HDL<sup>[26]</sup>,这表明胆固醇确实可经 SR-BI 流出脂肪细胞。但是,SR-BI 还介导了 HDL-CE 的选择性摄取,而且,体内脂肪细胞上 SR-BI 的表达水平与外周血中的总胆固醇水平成反比<sup>[38]</sup>。这说明体内脂肪细胞经 SR-BI 摄入的胆固醇应该远远大于流出的胆固醇。因此,尽管高脂饮食可抑制脂肪细胞表达 SR-BI 继而降低其介导的胆固醇流出<sup>[38]</sup>,但此时脂肪细胞经 SR-BI 摄入胆固醇的减少更不该忽略。

## 2 脂肪细胞的胆固醇异常与动脉粥样硬化

### 2.1 胆固醇稳态与脂肪细胞功能

胆固醇是细胞 (包括脂肪细胞) 信号传导的重要调节分子。以往研究多认为,胆固醇主要通过调节脂筏区内的信号分子来影响细胞功能。脂肪细胞上含有大量的脂筏——caveolae,该区域表达的小窝蛋白 (caveolin, Cav) 可与胆固醇结合<sup>[1]</sup>。脂肪细胞的 caveolae 上表达胰岛素受体和糖转运子 4 (glucose transporter type 4, Glut4),运用  $\beta$ -甲基环糊精移除胆固醇可破坏脂肪细胞膜上的 caveolae 并导致细胞发生胰岛素耐受;沉默脂肪细胞上 Cav-1 的表达也可减少膜表面的 caveolae 以及胰岛素受体与

Glut4 的表达<sup>[39]</sup>。脂滴包被蛋白(perilipin, PLN)所在的 caveolae 区还富含 TG 的合成酶<sup>[40]</sup>。Cav-1 突变导致了人类脂肪营养不良性糖尿病,它的发生主要是脂肪组织发生胰岛素耐受以及 TG 合成障碍的结果。尽管 Cav-1 敲除小鼠的食欲增强,但它们对高脂饲料诱导的肥胖并不敏感。此外,脂肪细胞膜的非 caveolae 脂筏区还表达胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1) 受体,而 IGF-1 信号通路参与调节了脂肪细胞的分化<sup>[41]</sup>。

转录因子 SREBP 是细胞内胆固醇的感受器,ER 胆固醇的含量影响着 SREBP 的翻译后修饰,即 nSREBP 的生成。SREBP 有 3 种亚型:SREBP-1a、SREBP-1c 和 SREBP-2,其中 SREBP-1a 和 SREBP-2 的靶基因调控着胆固醇的生物合成,而 SREBP-1c 靶基因的功能则与脂肪酸的合成有关。脂肪组织过表达 nSREBP-1c 引发白色脂肪分化障碍,但棕色脂肪更加肥大。这些脂肪组织的异常致使脂质发生异位沉积,从而导致高胰岛素血症和糖尿病<sup>[42]</sup>。细胞内的氧化固醇[包括 22(R)-羟化胆固醇、24(S)-羟化胆固醇、27-羟化胆固醇和胆甾烯醇酸]还可结合并激活转录因子 LXR。LXR 的活化不仅调节细胞胆固醇的外流,还影响着细胞葡萄糖的稳态及能量代谢。LXR 也有 2 个亚型:LXR $\alpha$  和 LXR $\beta$ ,敲除 LXR $\beta$  而非 LXR $\alpha$  可抑制饮食诱导的肥胖<sup>[43]</sup>。LXR $\alpha/\beta$  双基因敲除小鼠棕色脂肪上解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的表达增高,因此该小鼠的脂肪组织可消耗并释放更多的能量。反过来,给予野生型小鼠 LXR 的激动剂 GW3965 则抑制 UCP1 的表达并降低小鼠的能量消耗和体温<sup>[44]</sup>。有趣的是, GW3965 还能改变 ob/ob 小鼠皮下与腹腔内白色脂肪的分布,这与脂肪细胞内激素敏感脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)和脂肪 TG 脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)的表达改变有关<sup>[45]</sup>。体外研究也发现活化 LXR $\alpha$  可通过 PLN1 和 HSL 刺激人白色脂肪细胞的脂解<sup>[46]</sup>。

最近研究发现胆固醇本身就是信号分子,它可直接与刺猬蛋白(Hedgehog)信号通路中的 Hedgehog 和润滑蛋白(smoothened, SMO)结合,从而增强该信号通路<sup>[47-48]</sup>。需要注意的是,氧化固醇也可结合并激活 SMO。细胞内胆固醇合成障碍和胞内固醇含量的减少都可抑制 Hedgehog 的信号应答<sup>[49]</sup>。诱导脂肪细胞上 Hedgehog 通路的活化突变能不可逆地阻断白色脂肪细胞的分化,导致小鼠完全缺失白色脂肪。小鼠出生后激活 Hedgehog 信号

通路可有效对抗高脂饲料诱发的肥胖<sup>[50]</sup>。相反,抑制 Hedgehog 信号通路则促进脂肪生成,导致小鼠体重增加<sup>[51]</sup>。此外, Hedgehog 信号通路对棕色脂肪细胞的分化也有抑制作用<sup>[52]</sup>。有趣的是,活化 Hedgehog 信号通路还可促进白色脂肪在功能上的棕色化<sup>[53]</sup>。

## 2.2 脂肪组织胆固醇异常与动脉粥样硬化

临床研究发现白色脂肪尤其是腹部白色脂肪的增多是心血管疾病发生的重要危险因素,储存脂质的白色脂肪细胞在肥大时不仅引发炎症细胞浸润,自身也释放炎症细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等)。这些炎症因子可刺激前脂细胞增殖并抑制其分化成熟,继而促进了脂质的异位沉积,最终导致胰岛素耐受等代谢性病变,而这些代谢性病变都有促 As 发展的作用。与白色脂肪不同,棕色脂肪具有脂解产热的功能。激活棕色脂肪可调控 TG 的代谢,抑制白色脂肪的脂肪酸摄取,并对抗 As 的发展<sup>[54]</sup>。血管周围脂肪(perivascular adipose tissue, PAT)是不同于白色与棕色脂肪的第 3 类脂肪,缺乏 PAT 可促进 As 的发展<sup>[55]</sup>;寒冷引发的 PAT 降解不仅促进 As 斑块的生长而且降低斑块的稳定性<sup>[56]</sup>;这些研究结果都提示 PAT 有抗 As 的作用。但需要注意的是,一旦炎症提升,棕色脂肪和 PAT 都具有促 As 作用<sup>[54,57]</sup>。最新研究也已证实:即使没有脂肪的肥大及代谢性表型的改变,单纯性的脂肪炎症足以促进 As 病灶的增大<sup>[54]</sup>。

尽管肥大的脂肪细胞含有更多的胆固醇,但脂肪细胞胆固醇含量的增多并非不利于心血管疾病。腹腔脂肪组织介导的血脂清除可有效地对抗 As 的发展<sup>[58]</sup>。营养学研究发现鱼油的摄入可增加白色脂肪的胆固醇储量,而这有利于抑制脂肪肝与 As<sup>[59]</sup>。相比,敲除 LRP1 抑制脂肪细胞的肥大反而增加脂肪炎症继而促进 As 病灶的增大<sup>[57]</sup>。白色脂肪的营养不良也能导致血脂异常继而促发 As<sup>[40]</sup>。胆固醇的主动流出通路 ABCA1 和 ABCG1 在巨噬细胞泡沫化中发挥着重要作用,它们在脂肪细胞上的特异性缺失也改变了脂肪细胞的胆固醇含量,ABCA1 的缺失(ABCA1<sup>ad-/ad-</sup>)增加了脂肪细胞内胆固醇的含量<sup>[3]</sup>,而沉默 ABCG1 则减少脂肪细胞内胆固醇的含量<sup>[2]</sup>。脂肪细胞发生极度肥胖时上调表达的 miRNA-33 可降低 ABCA1 和 ABCG1 的表达<sup>[60]</sup>。然而,脂肪特异性缺失 ABCA1 或者 ABCG1 都可抑制小鼠肥胖的发生。敲除 ABCA1 可下调 PPAR $\gamma$  和 SREBP-1c 继而抑制脂肪合成<sup>[3]</sup>,而沉默

ABCG1 则通过减少 LPL 的表达继而影响脂肪酸的摄取<sup>[2]</sup>。需要注意的是,高能饮食下,体重的控制并未有效地改善 ABCA1<sup>ad-/-</sup>小鼠对胰岛素的敏感性等代谢表型<sup>[3]</sup>。而沉默 ABCG1 在限制脂肪肥大的同时还提高了外周血中 TC 和血糖的水平<sup>[2]</sup>。因此,抑制脂肪细胞上胆固醇的主动流出是否有利于对抗 As 仍有待进一步的研究。

### 3 总结与展望

脂肪组织是体内最大的胆固醇储存器官。脂肪细胞自身合成胆固醇的能力很有限,因此摄取与流出通路调控着脂肪细胞的胆固醇稳态。比较不同类型脂肪细胞间脂质摄取与流出通路的差异,可帮助我们发现不同脂肪细胞维持胆固醇稳态的方式与机制。胆固醇不仅是细胞膜脂筏区的组成成分,自身也是信号分子。胆固醇分布改变可通过不同机制影响脂肪细胞的功能。不同类型脂肪细胞功能的差异是否与胆固醇的分布有关尚不清楚。抑制胆固醇的主动外流可增加细胞膜的胆固醇含量并有效抑制白色脂肪细胞的肥大。各类型脂肪的形态与功能是否会因为胆固醇外流通路的阻断而发生改变仍待研究。观察脂肪组织特异性基因(与胆固醇稳态有关的重要介质)缺失小鼠体内 As 的发展可帮助我们明确脂肪组织胆固醇稳态在 As 中的作用。总之,脂肪细胞胆固醇稳态维持机制的研究将为肥胖与心血管疾病的防治提供更多有价值的思路与策略。

#### [参考文献]

- [1] Le Lay S, Ferré P, Dugail I. Adipocyte cholesterol balance in obesity [J]. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32 (Pt 1): 103-106.
- [2] Frisdal E, Le Lay S, Hooton H, et al. Adipocyte ATP-binding cassette G1 promotes triglyceride storage, fat mass growth, and human obesity [J]. *Diabetes*, 2015, 64(3): 840-855.
- [3] Cuffe H, Liu M, Key CC, et al. Targeted deletion of adipocyte ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) impairs diet-induced obesity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 733-743.
- [4] Kim TJ, Shin HY, Chang Y, et al. Metabolically healthy obesity and the risk for subclinical atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262: 191-197.
- [5] 熊雅明. 经胸超声心动图下的心脏外膜脂肪厚度与老年冠心病的相关性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 88-90.
- [6] Izem L, Morton RE. Possible role for intracellular cholesteryl ester transfer protein in adipocyte lipid metabolism and storage [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (30): 21856-21865.
- [7] Chung S, Cuffe H, Marshall SM, et al. Dietary cholesterol promotes adipocyte hypertrophy and adipose tissue inflammation in visceral, but not in subcutaneous, fat in monkeys [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (9): 1880-1887.
- [8] Hofmann SM, Zhou L, Perez-Tilve D, et al. Adipocyte LDL receptor-related protein-1 expression modulates postprandial lipid transport and glucose homeostasis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(11): 3271-3282.
- [9] Roubtsova A, Munkonda MN, Awan Z, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 785-791.
- [10] Tao H, Hajri T. Very low density lipoprotein receptor promotes adipocyte differentiation and mediates the proadipogenic effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82 (12): 1950-1962.
- [11] Tao H, Aakula S, Abumrad NN, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma regulates the expression and function of very-low-density lipoprotein receptor [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298 (1): E68-E79.
- [12] Kozak LP, Newman S, Chao PM, et al. The early nutritional environment of mice determines the capacity for adipose tissue expansion by modulating genes of caveolae structure [J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11015.
- [13] Gauthier A, Vassiliou G, Benoist F, et al. Adipocyte low density lipoprotein receptor-related protein gene expression and function is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(14): 11945-11953.
- [14] Shen GM, Zhao YZ, Chen MT, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes LDL and VLDL uptake through inducing VLDLR under hypoxia [J]. *Biochem J*, 2012, 441(2): 675-683.
- [15] Castellano J, Aledo R, Sendra J, et al. Hypoxia stimulates low-density lipoprotein receptor-related protein-1 expression through hypoxia-inducible factor-1α in human vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6): 1411-1420.
- [16] Yu BL, Zhao SP, Hu JR. Cholesterol imbalance in adipocytes: a possible mechanism of adipocytes dysfunction in



- obesity[J]. *Obes Rev*, 2010, 11(8): 560-567.
- [17] Zhong Q, Zhao S, Yu B, et al. High-density lipoprotein increases the uptake of oxidized low density lipoprotein via PPAR $\gamma$ /CD36 pathway in inflammatory adipocytes[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(3): 256-265.
- [18] Demers A, Samami S, Lauzier B, et al. PCSK9 induces CD36 degradation and affects long-chain fatty acid uptake and triglyceride metabolism in adipocytes and in mouse liver[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2517-2525.
- [19] Chui PC, Guan HP, Lehrke M, et al. PPAR gamma regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2244-2256.
- [20] Yvan-Charvet L, Bobard A, Bossard P, et al. In vivo evidence for a role of adipose tissue SR-BI in the nutritional and hormonal regulation of adiposity and cholesterol homeostasis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6): 1340-1345.
- [21] Malerød L, Juvet LK, Hanssen-Bauer A, et al. Oxysterol-activated LXR  $\alpha$ /RXR induces hSR-BI-promoter activity in hepatoma cells and preadipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(5): 916-923.
- [22] Vassiliou G, McPherson R. A novel efflux-recapture process underlies the mechanism of high-density lipoprotein cholesteryl ester-selective uptake mediated by the low-density lipoprotein receptor-related protein[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(9): 1669-1675.
- [23] Zhao Y, Van Berkel TJ, Van Eck M. Relative roles of various efflux pathways in net cholesterol efflux from macrophage foam cells in atherosclerotic lesions[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(5): 441-453.
- [24] Chung S, Sawyer JK, Gebre AK, et al. Adipose tissue ATP binding cassette transporter A1 contributes to high-density lipoprotein biogenesis in vivo[J]. *Circulation*, 2011, 124(15): 1663-1672.
- [25] Bencharif K, Hoareau L, Murumalla RK, et al. Effect of apoA-I on cholesterol release and apoE secretion in human mature adipocytes[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9(1): 75.
- [26] Zhang Y, McGillicuddy FC, Hinkle CC, et al. Adipocyte modulation of high-density lipoprotein cholesterol[J]. *Circulation*, 2010, 121(11): 1347-1355.
- [27] Howard AD, Verghese PB, Arrese EL, et al. Characterization of apoA-I-dependent lipid efflux from adipocytes and role of ABCA1[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 343(1-2): 115-124.
- [28] Lindahl M, Petrlova J, Dalla-Riva J, et al. ApoA-I Milano stimulates lipolysis in adipose cells independently of cAMP/PKA activation[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(12): 2248-2259.
- [29] Wei H, Averill MM, McMillen TS, et al. Modulation of adipose tissue lipolysis and body weight by high-density lipoproteins in mice[J]. *Nutr Diabetes*, 2014, 4(2): e108.
- [30] Verghese PB, Arrese EL, Soulages JL. Stimulation of lipolysis enhances the rate of cholesterol efflux to HDL in adipocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 302(1-2): 241-248.
- [31] Jiang H, Yazdanyar A, Lou B, et al. Adipocyte phospholipid transfer protein and lipoprotein metabolism[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 316-322.
- [32] 苑 聪, 吴 洁, 姜志胜, 等. 胰岛素可通过 calpain and proteasome 途径促进 3T3-L1 脂肪细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的降解[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(2): 141-145.
- [33] Sealls W, Penque BA, Elmendorf JS. Evidence that chromium modulates cellular cholesterol homeostasis and ABCA1 functionality impaired by hyperinsulinemia--brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 1139-1140.
- [34] Icli B, Feinberg MW. MicroRNAs in dysfunctional adipose tissue: cardiovascular implications[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 1024-1034.
- [35] Dong SZ, Zhao SP, Wu ZH, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPAR gamma-LXR  $\alpha$ -ABCA1 passway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1-2): 281-285.
- [36] Wu ZH, Zhao SP. Niacin promotes cholesterol efflux through stimulation of the PPAR gamma-LXR  $\alpha$ -ABCA1 pathway in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Pharmacology*, 2009, 84(5): 282-287.
- [37] Shen L, Peng H, Zhao S, et al. A potent soluble epoxide hydrolase inhibitor, t-AUCB, modulates cholesterol balance and oxidized low density lipoprotein metabolism in adipocytes in vitro[J]. *Biol Chem*, 2014, 395(4): 443-451.
- [38] Zhao SP, Wu ZH, Hong SC, et al. Effect of atorvastatin on SR-BI expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 365(1-2): 119-124.
- [39] González-Muñoz E, López-Iglesias C, Calvo M, et al. Caveolin-1 loss of function accelerates glucose transporter 4 and insulin receptor degradation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8): 3493-3502.
- [40] Briand N, Prado C, Mabilieu G, et al. Caveolin-1 expression and cavin stability regulate caveolae dynamics in adipocyte lipid store fluctuation[J]. *Diabetes*, 2014, 63

- (12): 4032-4044.
- [41] Hong S, Huo H, Xu J, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling in 3T3-L1 adipocyte differentiation requires lipid rafts but not caveolae[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(7): 714-723.
- [42] Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(20): 3182-3194.
- [43] Korach-André M, Parini P, Larsson L, et al. Separate and overlapping metabolic functions of LXR alpha and LXR beta in C57Bl/6 female mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(2): E167-E178.
- [44] Korach-André M, Archer A, Barros RP, et al. Both liver-X receptor (LXR) isoforms control energy expenditure by regulating brown adipose tissue activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1): 403-408.
- [45] Archer A, Stolarczyk E, Doria ML, et al. LXR activation by GW3965 alters fat tissue distribution and adipose tissue inflammation in ob/ob female mice [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1300-1311.
- [46] Stenson BM, Rydén M, Venticlef N, et al. Liver X receptor (LXR) regulates human adipocyte lipolysis[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1): 370-379.
- [47] Huang P, Nedelcu D, Watanabe M, et al. Cellular cholesterol directly activates smoothened in Hedgehog signaling[J]. *Cell*, 2016, 166(5): 1176-1187.
- [48] Luchetti G, Sircar R, Kong JH, et al. Cholesterol activates the G-protein coupled receptor smoothened to promote Hedgehog signaling[J]. *Elife*, 2016, 5: e20304.
- [49] Nachtergaele S, Mydock LK, Krishnan K, et al. Oxysterols are allosteric activators of the oncoprotein smoothened[J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(2): 211-220.
- [50] Shi Y, Long F. Hedgehog signaling via Gli2 prevents obesity induced by high-fat diet in adult mice [J]. *Elife*, 2017, 6: e31649.
- [51] Lee HJ, Jo SB, Romer AI, et al. Overweight in mice and enhanced adipogenesis in vitro are associated with lack of the Hedgehog coreceptor boc [J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2092-2103.
- [52] Nosavanh L, Yu DH, Jaehnig EJ, et al. Cell-autonomous activation of Hedgehog signaling inhibits brown adipose tissue development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(16): 5069-5074.
- [53] Moisan A, Lee YK, Zhang JD, et al. White-to-brown metabolic conversion of human adipocytes by JAK inhibition[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(1): 57-67.
- [54] van Dam AD, Boon MR, Berbée JFP, et al. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 82-92.
- [55] Chang L, Villacorta L, Li R, et al. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2012, 126(9): 1067-1078.
- [56] Dong M, Yang X, Lim S, et al. Cold exposure promotes atherosclerotic plaque growth and instability via UCP1-dependent lipolysis [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(1): 118-129.
- [57] Konaniah ES, Kuhel DG, Basford JE, et al. Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis-brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1046-1049.
- [58] Li X, Zhu M, Penfold ME, et al. Activation of CXCR7 limits atherosclerosis and improves hyperlipidemia by increasing cholesterol uptake in adipose tissue[J]. *Circulation*, 2014, 129(11): 1244-1253.
- [59] Saraswathi V, Gao L, Morrow JD, et al. Fish oil increases cholesterol storage in white adipose tissue with concomitant decreases in inflammation, hepatic steatosis, and atherosclerosis in mice[J]. *J Nutr*, 2007, 137(7): 1776-1782.
- [60] Engin AB. MicroRNA and adipogenesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 489-509.
- (此文编辑 曾学清)