

脂肪分化相关蛋白对泡沫细胞形成中脂质蓄积的影响

张 瑞, 李晓歌, 袁 旭, 郭东铭, 袁中华

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 脂肪分化相关蛋白; 泡沫细胞; 脂质蓄积; 动脉粥样硬化

[摘 要] 动脉粥样硬化是一种常见的心血管代谢性疾病, 它的主要并发症心肌梗死与缺血性脑卒中已经成为世界首要的死因。泡沫细胞的形成在动脉粥样硬化的发生和发展中起到关键作用。这些细胞的产生与细胞内脂质蓄积密切相关。脂肪分化相关蛋白 (PLIN2) 能够促进细胞内脂质蓄积。本文主要阐述在泡沫细胞形成中, PLIN2 对于脂质蓄积的影响, 为动脉粥样硬化防治提供新的思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of adipose differentiation-related protein on lipid accumulation in foam cell formation

ZHANG Rui, LI Xiaoge, YUAN Xu, GUO Dongming, YUAN Zhonghua

(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] adipose differentiation-related protein; foam cell; lipid accumulation; atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a common cardiovascular metabolic disease, and its main complications, myocardial infarction and ischemic stroke, have become the first cause of death in the world. The formation of foam cells plays a key role in the development and progression of atherosclerosis. The production of these cells is closely related to intracellular lipid accumulation. Adipose differentiation-related protein (PLIN2) can promote intracellular lipid accumulation. This article mainly discusses the effect of PLIN2 on lipid accumulation in the formation of foam cells, providing new ideas for the prevention and treatment of atherosclerosis.

动脉血管壁脂质积聚和慢性炎症是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的特征。当机体处于高脂血症状态时, 循环中的低密度脂蛋白会浸润到血管内膜并进行氧化修饰, 激活内皮细胞以及固有免疫细胞, 导致趋化因子和黏附分子的表达。这些细胞因子的表达能够使循环中的单核细胞迁移到内膜分化成巨噬细胞, 当脂质蓄积到一定程度就会衍生成泡沫细胞。泡沫细胞是 As 的细胞学标志, 在 As 的发生和发展中起到重要的作用。随着积聚的泡沫细胞在内膜内凋亡, 如果机体不能够及时清除就会形成血栓和炎症坏死核心。巨噬细胞通过分泌细胞因子进一步加重血管损伤处的炎症, 相关蛋白酶的激活也会使得斑块不稳定。斑块破裂后会导致血栓形成和缺血性心血管意外——心肌梗死或

中风。巨噬细胞内脂质蓄积的程度代表了细胞外摄取脂质与脂质逆向转运间的平衡。当细胞外胆固醇的流入及酯化增加或者细胞内胆固醇的流出减少, 使得细胞内聚集大量的游离胆固醇 (free cholesterol, FC) 及胆固醇酯 (cholesterol ester, CE), 巨噬细胞就会转变为泡沫细胞^[1-2]。

当细胞内脂质过多时, 多余的脂质就会储存在脂滴中。当细胞内能量缺乏时, 储存在脂滴中的脂质又会被分解从而释放能量。在哺乳动物体内脂滴在细胞内脂质平衡中起到重要的作用。脂滴的核心由中性脂质 (胆固醇酯及甘油三酯) 构成, 外周被单层磷脂膜及脂滴相关蛋白围绕。最早发现的三个脂滴相关蛋白 perilipin、ADRP 以及 TIP47, 取其首字母的组合将它们命名为 PAT 家族 (PAT fami-

[收稿日期] 2018-03-20

[修回日期] 2018-05-03

[基金项目] 湖南省青年基金资助项目 (2018JJ3459)

[作者简介] 张瑞, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 1522076384@qq.com。通信作者袁中华, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 yzh5555@163.com。

ly)。由于脂滴相关蛋白具有高度同源的 N 末端结构域,因此,这个结构域被称为 PAT 结构域。目前, PAT 家族由 perilipin-1(围脂滴蛋白 1)、perilipin-2(围脂滴蛋白 2, ADRP)、perilipin-3(围脂滴蛋白 3, TIP47)、perilipin-4(围脂滴蛋白 4)和 perilipin-5(围脂滴蛋白 5)组成。脂质的储存和利用是通过脂滴相关蛋白 PAT 家族来调控的。脂滴表面会存在两个或者多个 PAT 家族的脂滴相关蛋白,它们保护脂滴免受脂肪酶的水解。体内大多数细胞内的微小脂滴表面都会表达 perilipin-2 和 perilipin-3,而特殊的储存脂肪的细胞内较大的脂滴表面也会表达 perilipin-1、perilipin-4 和 perilipin-5。在脂滴形成的过程中 perilipin-2 逐渐被 perilipin-1 所取代^[3]。脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation-related protein, ADRP)又名 perilipin-2(PLIN2)、adipophilin,定位于内质网(endoplasmic reticulum, ER)和脂滴上,是一种膜蛋白。它在细胞内普遍表达并且是细胞内主要的脂滴相关蛋白,具有高度的亲脂性,参与肝脏和外周组织中脂滴的形成、甘油三酯的蓄积、脂肪酸的摄取和低密度脂蛋白的调节。PLIN2 的表达反应了细胞内脂质含量,无论是生理还是病理条件下都被认为是脂质蓄积的一个标志。因此本文主要阐述在泡沫细胞形成中 PLIN2 对于脂质蓄积的影响及其相关的机制^[4]。

1 脂肪分化相关蛋白的结构及特性

脂肪分化相关蛋白广泛表达于各种组织,如肝脏、骨骼肌、乳腺、心脏以及肠上皮等。人的 PLIN2 基因位于 9p22.1-p22.3,基因总长 5003 bp。PLIN2 是由 437 个氨基酸残基组成的蛋白质。PLIN2 蛋白的 PAT 结构域高度保守,位于 N 端区域的第 1~115 位氨基酸。PAT 结构域与脂质蓄积以及脂滴、蛋白的稳定有关。在细胞脂质蓄积的过程中 PLIN2 的表达增加,一方面是因为脂质蓄积诱导其表达,另一方面是由于其定位于脂滴时蛋白质会更加稳定。当细胞内缺乏脂质时,PLIN2 易被泛素-蛋白酶体降解。PLIN2 的降解和泛素化依赖其 N 端区域的第二和第三氨基酸序列^[5]。PLIN2 的 C 端区域以及中间区域则是两个相互独立的能够与脂滴结合的部位,PLIN2 的第 119~251 位氨基酸残基对脂质有高度的亲和性。当 C 端区域第 251 位的丝氨酸发生突变转变为脯氨酸后,就会降低血浆中甘油三酯的含量和极低密度脂蛋白的分泌^[6-7]。由于 PLIN2 具有这样的结构特性,因此决定了它会在脂质蓄积中起

到至关重要的作用。

2 脂肪分化相关蛋白对细胞内脂质蓄积的影响

氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)被细胞摄取和细胞内胆固醇流出被抑制在 As 的形成中起到了至关重要的作用。在脂质蓄积以及炎症环境中,随着巨噬细胞表面清道夫受体 A(scavenger receptor class A, SR-A)、CD36 等表达增加,导致 ox-LDL 的摄取增多。由于这些清道夫受体不受细胞内胆固醇水平的调节,会从氧化的脂蛋白中摄取大量的 CE,促进巨噬细胞向泡沫细胞转变^[8]。CD36 与 SR-A 主要负责胆固醇的摄取。乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 1(acetyl coenzyme A cholesterol acyltransferase 1, ACAT1)负责细胞内胆固醇的酯化反应,而中性胆固醇酯水解酶(neutral cholesterol ester hydrolase, nCEH)负责细胞内 CE 的水解。ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、ABCG1 以及清道夫受体 B1(scavenger receptor class B type 1, SR-B1)在巨噬细胞胆固醇流出中起到关键作用。

2.1 抑制脂质的分解

在 As 病变血管中 PLIN2 的表达远高于正常血管中的表达,且大部分表达在富含脂质的巨噬细胞中。在修饰的 LDL 培养的巨噬细胞中增加 PLIN2 的表达会促进细胞内甘油三酯和胆固醇的储存,减少胆固醇的流出。高脂饮食喂养后,PLIN2 敲除的小鼠与野生型小鼠相比,肝脏中甘油三酯的储存明显减少。脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)具有水解甘油三酯的能力,是甘油三酯水解的主要限速酶^[9]。这说明随着脂滴表面 PLIN2 表达的增加,细胞内脂肪分解会减弱。PLIN2 过表达时会减少 ATGL 对脂肪的分解。Kaushik 等^[10]发现分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)是启动脂肪分解所必需的。CMA 选择性地从脂滴表面降解 PLIN2 和 PLIN3,从而促进胞质中脂肪酶和自噬效应蛋白募集到脂滴。禁食时脂质开始分解,细胞内 AMP/ATP 升高会激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)。缺乏 CMA 功能的细胞不能够使 PLIN2 磷酸化,此时细胞免疫印迹显示 AMPK 磷酸化水平降低 43%~60%,AMPK 的总量也降低 21%~34%。因此,脂质分解时 PLIN2 的磷酸化依赖于 AMPK;当 PLIN2 磷酸化时,使用 AMPK 抑制剂会使

磷酸化的 PLIN2 降低 49% ~ 76%。相反,使用 AMPK 激动剂则会使 PLIN2 的磷酸化增强。当位于脂滴表面的分子伴侣 HSPA8/HSP70 与 PLIN2 相互作用后,促使 PLIN2 发生磷酸化。当 PLIN2 被 CMA 降解后,胞质中的 ATGL 以及自噬效应蛋白就会被募集到脂滴,进行脂肪分解^[11]。

PLIN2 在细胞内脂肪变性中起到了重要的作用,而这些作用能够被激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)逆转。Ueno 等^[12]发现不管是饥饿还是喂养后的小鼠,PLIN2 过表达的小鼠与野生型小鼠相比,心肌细胞甘油三酯的含量增加 8~9 倍。同时,PLIN2 过表达后细胞内 HSL 的活性也会降低大约 60%。而当 HSL 过表达时,细胞内甘油三酯的水平会降低 90%左右,此时能够逆转 PLIN2 过表达导致的脂肪变性。这表明在受到脂肪分解刺激(如禁食)时,PLIN2 诱导脂肪变性形成的脂滴很容易被 HSL 水解。PLIN2 很可能通过抑制 HSL 从而影响细胞内脂肪变性。因此我们可以推测脂滴表面的 PLIN2 能够形成一个特殊的屏障,当脂滴形成时 PLIN2 会阻止 HSL、ATGL 向脂滴移位。当受到脂肪分解刺激时,这种屏障功能又会减弱,磷酸化的脂肪酶(ATGL、HSL)移位到脂滴进行水解,增强了脂肪分解和脂肪酸的流出。PLIN2 敲除的小鼠骨骼肌细胞中的中性脂质蓄积减少,脂滴的分解增多。脂肪酸的流出增加会导致能量代谢平衡从葡萄糖氧化向脂肪酸氧化转变^[13]。因此,PLIN2 能够改变细胞内的能量代谢,其导致脂质蓄积的一个机制可能是通过调节脂肪酶来实现的。

2.2 抑制胆固醇酯的水解及胆固醇的流出

细胞内只有非酯化胆固醇或 FC 可以从细胞内转运至细胞外的胆固醇受体上进行代谢。nCEH 是细胞内催化 CE 水解的酶,使其水解为 FC 和脂肪酸,FC 会再酯化或者从细胞内流出,减少细胞内脂质的蓄积。我们实验室通过免疫荧光实验证实了 PLIN2 与 nCEH 同时存在于脂滴表面,它们通过氨基酸的疏水键作用相互结合,当 PLIN2 发生磷酸化后其保护脂滴的屏障作用消失,随后 nCEH 就会水解 CE。当 nCEH 表达增高时,CE 的水解增加,细胞内脂质蓄积就会减少,并且不影响胆固醇的酯化,不会增加细胞内胆固醇毒性。而当 PLIN2 表达增加时,PLIN2 与 nCEH 在脂滴表面的结合也会相应增多,减少了 nCEH 对于脂滴中 CE 的水解。因此 PLIN2 可能通过抑制 nCEH 的活性,减少 CE 的水解,从而促进细胞内脂质蓄积^[14-15]。

当细胞内 FC 过多时,ABCA1 就会介导巨噬细

胞内胆固醇与磷脂流向肝脏和肠道产生的载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1),从而形成新生高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。细胞内 ABCG1 又能与 HDL 相互作用进一步增强细胞内胆固醇的流出。胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)是指细胞内流出的胆固醇被 HDL 携带到肝脏中进行代谢的过程。在培养的巨噬细胞中,PLIN2 表达增加会促进细胞内 CE 的储存,此时胆固醇的流出率也是降低的,这表明 PLIN2 会抑制储存在脂滴中的胆固醇流出。研究表明在胆固醇受体 ApoA1 存在时,细胞内胆固醇的流出随着时间的增加而增多。当 PLIN2 过表达时细胞内胆固醇向 ApoA1 的流出则随着时间的增多而减少,同时细胞内 CE 与总胆固醇的含量及比例也都增高。但是 siRNA 介导的 PLIN2 沉默表达后并不会影响 ApoA1 介导的胆固醇流出,此时细胞内脂质减少可能是由于 ApoE 表达的增加或者 ABCA1 以外的机制介导胆固醇的流出增多^[16]。在泡沫细胞形成的过程中 PLIN2 会通过抑制胆固醇的流出来增加脂质蓄积。Pourcet 等^[17]提出抑制细胞内胆固醇蓄积和促进巨噬细胞内胆固醇通过 RCT 途径流出,能够共同减少斑块中脂质负荷,增加平滑肌细胞和胶原蛋白含量,降低巨噬细胞含量与基质金属蛋白酶的活性,以增强斑块的稳定性。

2.3 增加胆固醇的摄取及胆固醇酯的合成

Libby 等^[18]发现在肝细胞中 PLIN2 敲除后,肝脏中脂肪变性减少,此时固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)的 mRNA 活性降低 50%以上,其蛋白表达水平也是降低的。SREBP 是位于内质网上的膜蛋白,对于细胞内胆固醇及脂肪酸的代谢起到重要作用。当 PLIN2 敲除后,使用气相色谱法检测从细胞内分离出来的内质网膜脂质成分,发现内质网膜上长链多不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸的比值显著增加。在 PLIN2 敲除的小鼠肝细胞中,可能增加了内质网膜上长链不饱和脂肪酸的含量,进而调节 SREBP 的活性。在 PLIN2 敲除后,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)以及清道夫受体 CD36 的表达也受到抑制^[19]。这表明 PLIN2 敲除后细胞内胆固醇的合成及通过清道夫受体摄取的胆固醇都会减少。在 As 斑块区域,CD36 与 SR-A、PLIN2 联系紧密,并且它们都是潜在的致 As 蛋白。Collot-Teixeira 等^[20]发现与周围正常组织相比,As 斑块中 ADRP、ACAT1 以及 CD36 的

mRNA 水平都显著增加。巨噬细胞表面的 CD36 和 SR-A 在修饰低密度脂蛋白的摄取中起到了至关重要的作用。巨噬细胞摄取 ox-LDL 后上调了 CD36 和 SR-A 的表达,降低了血浆胆固醇受体 ApoA1 的表达。我们的研究表明,ox-LDL 处理的巨噬细胞中 PPAR γ 以及 PLIN2 的表达呈时间依赖性增加,细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK1/2) 也会发生磷酸化。使用特异性的 ERK1/2 抑制剂处理细胞后会抑制 ox-LDL 诱导的 PPAR γ 及 PLIN2 的表达。ERK1/2 信号通路会激活 PPAR γ ,进而增加抑制胆固醇流出的 PLIN2 的表达^[21-22]。Li 等^[23]发现,在体外,使用 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 处理的 3T3-L1 前脂肪细胞抑制脂滴形成的程度达到 79% $\pm$ 9.3%,并且 PPAR γ 和 PLIN2 的 mRNA 水平与对照组相比分别下降了 80% $\pm$ 10% 和 25% $\pm$ 8%。在低维生素 D 饮食的小鼠中,使用 HE 染色脂滴着色程度增加 242% $\pm$ 23% ($P<0.0001$),同时脂滴蛋白 PLIN2 和 PPAR γ 的表达也有不同程度的增加。这是首次在体内模型中验证了维生素 D 通过调控 PPAR γ 及 PLIN2 的表达从而减少细胞内脂质蓄积。在细胞内脂质蓄积的过程中,PLIN2 受到 ERK1/2 信号通路及 PPAR γ 的调控,通过增加胆固醇的摄取及合成,与 SR-A、CD36 协同促进泡沫细胞形成。

ACAT 是细胞内唯一合成 CE 的酶,能够减少细胞内 FC 的含量。ACAT 分为 2 种: ACAT1 和 ACAT2。ACAT1 使 FC 酯化为 CE 储存在脂滴中, ACAT2 使 FC 酯化为 CE,构成了小肠和肝脏产生的脂蛋白核心。细胞内胆固醇水平增加到一定阈值后,ACAT1 就会被激活,使胆固醇酯化为 CE 储存在脂滴中。我们实验室发现,与周围正常组织相比, As 斑块中 PLIN2 和 ACAT1 的表达都增高,且 PLIN2 的表达增加与 ACAT1 的活性呈正相关。而 PLIN2 的反义寡核苷酸会使 ACAT1 活性降低。当细胞内 ACAT1 被抑制后细胞内 FC 不能再被酯化,增多的胆固醇会造成细胞毒性以及内质网应激,反而会增加 As^[24]。PLIN2 敲除后会导致储存在脂滴中的部分胆固醇在细胞内重新分布,增加胆固醇通过内质网的再循环,但是并不会影响巨噬细胞对乙酰化低密度脂蛋白的结合与胆固醇的摄取。此时胆固醇的酯化不会受到影响,不会引起内质网应激^[23]。在 ox-LDL 处理的 RAW264.7 巨噬细胞中,使用蛋白激酶 C α (protein kinase C α , PKC α) 的 siRNA 处理 24 h 后 PLIN2 和 ACAT1 表达都显著下调,细胞内 CE 及脂滴的聚集也减少。而我们使用

PLIN2 的 siRNA 处理 RAW264.7 巨噬细胞后,细胞内 CE 及 ACAT1 的表达都下降。这些结果说明 PKC α 信号通路参与 PLIN2 及 ACAT1 表达的调控。在 ox-LDL 诱导的 CE 的蓄积中,PKC α 信号通路会激活 PPAR γ ,进而来调节 PLIN2 的表达^[16]。在 RAW264.7 巨噬细胞内通过 PKC α -PLIN2-ACAT1 通路来促进细胞内脂质蓄积^[25-28]。

3 脂肪分化相关蛋白参与的炎症反应对脂质蓄积的影响

单核细胞来源的巨噬细胞转化为富含脂质的泡沫细胞是 As 疾病潜在的一个炎症进程。在慢性炎症环境下,单核细胞分泌的黏附分子增加,使得单核细胞募集到内皮而后迁移至内膜,分化为巨噬细胞。巨噬细胞表面的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号传导会通过低密度脂蛋白受体、CD36 和 SR-A 的表达增强 ox-LDL 的摄取,加上胆固醇从细胞内流出受阻会共同导致细胞内脂质聚集,形成泡沫细胞^[29]。研究表明,使用小剂量的 TLR4 激动剂脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理巨噬细胞后,会上调 PLIN2 的 mRNA 以及蛋白的表达,促进细胞内脂质蓄积。PLIN2 的过表达会促进 THP-1 巨噬细胞肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 以及白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的分泌和表达,而使用 siRNA 抑制 PLIN2 的表达则会降低这些炎症因子的分泌和表达。因此, PLIN2 参与了巨噬细胞引发的炎症反应。众所周知,巨噬细胞具有可塑性和多样性, M1 型巨噬细胞是促炎的,而 M2 型巨噬细胞是抗炎的,它们呈现出巨噬细胞激活后的两个极端。我们的研究表明,在巨噬细胞极化的过程中,PLIN2 与 M1 型巨噬细胞密切相关,很可能是 M1 型巨噬细胞的另一种标志^[30]。这也为我们进一步研究 As 性炎症的发病机制提供了一个可能的方向。我们未来的研究应该关注 PLIN2 与 As 炎症的关系,以及如何减缓 As 炎症的发展。使用 LPS 处理巨噬细胞后通过上调 PLIN2 的表达来促进炎症因子的分泌。TNF- α 、MCP-1 以及 IL-6 这些炎症因子在 As 中起到重要的作用。TNF 通过核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路上调 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA) 及 ACAT1 的表达,促进胆固醇合成和酯化,同时也下调肝 X 受体 (liver X receptor, LXR),抑

制胆固醇通过胆固醇外排转运蛋白(例如 ABCA1)至 HDL 和载脂蛋白的流出^[31-33]。因此,TLR 和 LXR 信号通路可能相互作用进而介导脂质和炎症引起的泡沫细胞的形成。在 ApoE 敲除的小鼠中,使用 NF- κ B 抑制剂处理后,斑块的形成明显受到抑制。研究表明,NF- κ B 抑制剂能够通过 NF- κ B 途径抑制 ox-LDL 诱导产生的与 As 有关的基因表达,如 TNF- α 、ICAM-1、CD36 等,进而抑制了泡沫细胞的形成^[34]。在 As 形成的炎症反应中,PLIN2 可能增加炎症因子的分泌,进而通过 NF- κ B、LXR 信号通路促进细胞内脂质的蓄积。PLIN2 敲除的小鼠能通过调节食物的摄取及物理活动来抑制高脂饮食诱导

的肥胖,并且减少炎症因子和内质网应激标志物的表达,阻止与肥胖相关的脂肪组织炎症和肝脂肪变性^[35-36]。虽然高脂血症使得循环中的脂质增多,细胞荷脂后形成泡沫细胞。但是,炎症环境增加了脂质的氧化,通过降低胆固醇的流出而促进 As 形成。炎症刺激能够协同或独立地促使泡沫细胞的形成。因此 PLIN2 参与的炎症反应可能也是巨噬细胞泡沫化的一个潜在作用因素^[37]。

综上所述,PLIN2 通过抑制脂解、增加 CE 合成、减少 CE 水解及胆固醇流出来增加细胞内脂质蓄积(图 1)。

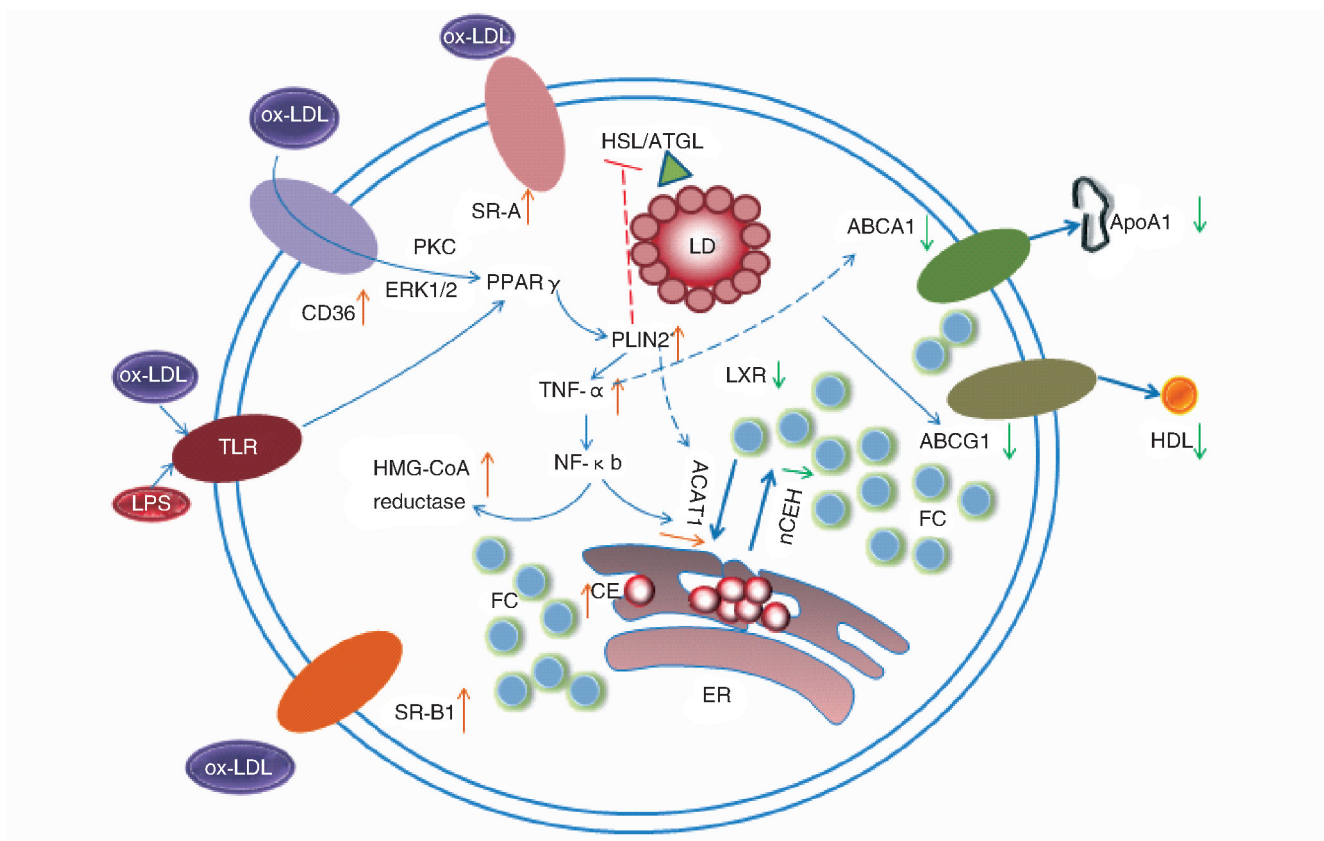


图 1. PLIN2 在细胞内脂质蓄积过程中发挥的作用 LD:脂滴(lipid droplet)。↓:减少;↑:增多;→:促进;---:抑制。

Figure 1. The role of PLIN2 in intracellular lipid accumulation

4 展 望

在 As 中影响细胞内脂质蓄积因素的研究一直是重点、热点。PLIN2 在能量代谢的平衡中起到了至关重要的作用。PLIN2 会通过抑制脂解、增加 CE 的合成、减少 CE 的水解及胆固醇的流出来增加细胞内脂质蓄积。不管炎症因素还是脂质因素引起的泡沫细胞形成,PLIN2 都参与其中。Niccoli 等^[38]

发现,在药物洗脱支架植入后形成的新生 As 中,PLIN2 的蛋白表达水平(342.47 ± 75.63)与原发冠状动脉疾病(119.51 ± 20.95)相比显著增加。这是在人类中首次报道,PLIN2 与晚期的支架内再狭窄有关。这一领域的研究以 PLIN2 为治疗靶点,为类似的非传统危险因素导致支架内新生 As 的治疗打开了新的大门,解决了介入治疗的一个重要并发症。因此,PLIN2 的病理生理作用应该得到证实,其临床作

用机制也应更好的被阐明。本课题组一直致力于研究 PLIN2 对 As 的影响。我们希望通过研究 PLIN2 对于脂质蓄积的作用机制来找到防治 As 的方法。目前关于 PLIN2 在细胞内的具体作用机制还不清楚。因此寻找到调控 PLIN2 在细胞内作用的途径,通过靶向调节 PLIN2 来防治 As 病变仍是我们努力的方向。

[参考文献]

- [1] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis[J]. *J Mol Med*, 2017, 95(11): 1153-1165.
- [2] 孙雨萌, 左海奇, 田野. 巨噬细胞在血管炎症及动脉粥样硬化中的作用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(12): 1541-1543.
- [3] Ducharme NA, Bickel PE. Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(3): 942-949.
- [4] Conte M, Franceschi C, Sandri M, et al. Perilipin 2 and age-related metabolic diseases: A new perspective [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(12): 893-903.
- [5] Takahashi Y, Shinoda A, Kamada H, et al. Perilipin 2 plays a positive role in adipocytes during lipolysis by escaping proteasomal degradation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20975.
- [6] Magne J, Aminoff A, Perman-Sundelin J, et al. The minor allele of the missense polymorphism Ser251Pro in perilipin 2 (PLIN2) disrupts an alpha-helix, affects lipolysis, and is associated with reduced plasma triglyceride concentration in humans[J]. *FASEB J*, 2013, 27(8): 3090-3099.
- [7] Sentinelli F, Capoccia D, Incani M, et al. The perilipin 2 (PLIN2) gene Ser251Pro missense mutation is associated with reduced insulin secretion and increased insulin sensitivity in Italian obese subjects [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(6): 550-556.
- [8] Cochain C, Zernecke A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Pflug Arch Eur J Phy*, 2017, 469(3-4): 485-499.
- [9] 王彦方. 三酰甘油脂肪酶与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(7): 879-880, 884.
- [10] Kaushik S, Cuervo AM. AMPK-dependent phosphorylation of lipid droplet protein PLIN2 triggers its degradation by CMA[J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 432-438.
- [11] Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1862(10 Pt B): 1221-1232.
- [12] Ueno M, Suzuki J, Hirose M, et al. Cardiac overexpression of perilipin 2 induces dynamic steatosis: prevention by hormone-sensitive lipase[J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2017, 313(6): E699-E709.
- [13] Feng YZ, Lund J, Li Y, et al. Loss of perilipin 2 in cultured myotubes enhances lipolysis and redirects the metabolic energy balance from glucose oxidation towards fatty acid oxidation [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(11): 2147-2161.
- [14] Ghosh S, Zhao B, Bie J, et al. Macrophage cholesteryl ester mobilization and atherosclerosis[J]. *Vasc Pharmacol*, 2010, 52(1-2): 1-10.
- [15] 孟磊, 谭艳美, 袁中华. 中性胆固醇酯水解酶与动脉粥样硬化[J]. *中南医学科学杂志*, 2015, 43(2): 217-221.
- [16] Larigauderie G, Furman C, Jaye M, et al. Adipophilin enhances lipid accumulation and prevents lipid efflux from THP-1 macrophages: potential role in atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 504-510.
- [17] Pourcet B, Staels B. Perilipin2/adipophilin and ApoA-1 team up to combat atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(2): 193-195.
- [18] Libby AE, Bales E, Orlicky DJ, et al. Perilipin-2 deletion impairs hepatic lipid accumulation by interfering with sterol regulatory element-binding protein (SREBP) activation and altering the hepatic lipidome[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(46): 24231-24246.
- [19] Forcheron F, Legedz L, Chinetti G, et al. Genes of cholesterol metabolism in human atheroma: overexpression of perilipin and genes promoting cholesterol storage and repression of ABCA1 expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(8): 1711-1717.
- [20] Collot-Teixeira S, Barbatis C, Bultelle F, et al. CD36 is significantly correlated with adipophilin in human carotid lesions and inversely correlated with plasma ApoA1[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2008, 2008(1): 813236.
- [21] de Villiers WJ, Smart EJ. Macrophage scavenger receptors and foam cell formation[J]. *J Leukocyte Biol*, 1999, 66(5): 740-746.
- [22] Liu Q, Dai Z, Liu Z, et al. Oxidized low-density lipoprotein activates adipophilin through ERK1/2 signal pathway in RAW264.7 cells[J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2010, 42(9): 635-645.
- [23] Li J, Mihalcioiu M, Li L, et al. Vitamin D prevents lipid accumulation in murine muscle through regulation of PPAR gamma and perilipin-2 expression [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 177: 116-124.
- [24] Fazio S, Linton M. Failure of ACAT inhibition to retard atherosclerosis [J]. *New Engl J Med*, 2006, 354(12): 1307-1309.
- [25] Son SH, Goo YH, Chang BH, et al. Perilipin 2 (PLIN2)-

- deficiency does not increase cholesterol-induced toxicity in macrophages[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33063.
- [26] 乔运城, 彭娟, 刘志强, 等. 巨噬细胞荷脂过程中脂肪分化相关蛋白与酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12): 1201-1206.
- [27] 袁中华, 贾薇, 黄谕非, 等. 脂肪分化相关蛋白通过酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 1 促进巨噬细胞脂质蓄积[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(2): 101-106.
- [28] Qiao Y, Guo D, Meng L, et al. Oxidized-low density lipoprotein accumulates cholesterol esters via the PKC α -adipophilin-ACAT1 pathway in RAW264.7 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3599-3606.
- [29] Feingold KR, Kazemi MR, Magra AL, et al. ADRP/ADFP and Mal1 expression are increased in macrophages treated with TLR agonists[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 81-88.
- [30] Tan Y, Zhang H, Guo D, et al. Adipophilin involved in lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cell via extracellular signal-regulated kinase 1/2-peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(12): 1159-1167.
- [31] Angelovich TA, Hearps AC, Jaworowski A. Inflammation-induced foam cell formation in chronic inflammatory disease[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(8): 683-693.
- [32] Lei L, Xiong Y, Chen J, et al. TNF- α stimulates the ACAT1 expression in differentiating monocytes to promote the CE-laden cell formation[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(6): 1057-1067.
- [33] 高小花, 王庸晋. 酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶-1 与动脉粥样硬化[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(4): 604-606.
- [34] Plotkin JD, Elias MG, Dellinger AL, et al. NF- κ B inhibitors that prevent foam cell formation and atherosclerotic plaque accumulation[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2017, 13(6): 2037-2048.
- [35] McManaman JL, Bales ES, Orlicky DJ, et al. Perilipin-2-null mice are protected against diet-induced obesity, adipose inflammation, and fatty liver disease[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1346-1359.
- [36] Najt CP, Senthivayagam S, Aljazi MB, et al. Liver-specific loss of perilipin 2 alleviates diet-induced hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(9): G726-G738.
- [37] Chen FL, Yang ZH, Wang XC, et al. Adipophilin affects the expression of TNF- α , MCP-1, and IL-6 in THP-1 macrophages[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 337(1-2): 193-199.
- [38] Niccoli G, D'Amario D, Borovac JA, et al. Perilipin 2 levels are increased in patients with in-stent neoatherosclerosis: A clue to mechanisms of accelerated plaque formation after drug-eluting stent implantation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258: 55-58.
- (此文编辑 曾学清)