

清道夫受体 BI 与动脉粥样硬化

杜芬, 喻红

(武汉大学基础医学院 湖北省发育源性疾病重点实验室, 湖北省武汉市 430071)

[关键词] 清道夫受体 BI; 高密度脂蛋白; 胆固醇代谢; 动脉粥样硬化

[摘要] 清道夫受体 B 族 I 型(SR-BI)是细胞膜上首个被定义为高密度脂蛋白(HDL)受体的糖蛋白,其介导细胞选择性摄取高密度脂蛋白胆固醇(HDL),影响细胞胆固醇平衡、炎症表型。肝脏 SR-BI 在胆固醇逆向转运中扮演重要角色,而与 HDL 的代谢及其抗动脉粥样硬化(As)作用密切相关,并且已发现人类存在 SR-BI 基因多态性。本文重点从 SR-BI 结构、功能、调节及其对 As 的作用进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Scavenger receptor BI and atherosclerosis

DU Fen, YU Hong

(School of Basic Medical Sciences, Wuhan University & Hubei Key Laboratory of Developmental Diseases, Wuhan, Hubei 430071, China)

[KEY WORDS] scavenger receptor BI; high density lipoprotein; cholesterol metabolism; atherosclerosis

[ABSTRACT] Scavenger receptor type B class I (SR-BI) is the first glycoprotein defined as a high density lipoprotein (HDL) receptor on the cell membrane, which mediates the selective uptake of high density lipoprotein cholesterol (HDL) by cells, affecting cell cholesterol balance and inflammatory status. Liver SR-BI plays an important role in reverse cholesterol transport, and is closely related to HDL metabolism and its role in anti-atherogenesis. It has been found that humans have SR-BI gene polymorphisms. This review focuses on SR-BI structure, function, regulation and its role on atherosclerosis.

清道夫受体 B 族 I 型(scavenger receptor class B type I, SR-BI)是第一个被确定为高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)受体的糖蛋白^[1]。已证实,细胞膜上 SR-BI 可高亲和力结合 HDL 而介导细胞选择性摄取高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC),故肝脏 SR-BI 在胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)及 HDL 代谢中扮演重要角色,同时 SR-BI 还调节血管壁细胞胆固醇平衡、介导 HDL 起始的信号传导和发挥抗炎活性,从而涉及多种细胞生理作用和动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)相关的病理过程^[2]。最近报道,人 SR-BI 基因(SCARB1)的单核苷酸多态性与循环中 HDLC 异常及动脉粥样硬化性血管疾病的发生有关^[3-4],因此,本文拟从 SR-BI 结构、功能、调节及其与 As 的相关性进行综述。

1 SR-BI 的结构特点与细胞定位

SR-BI 是 B 族清道夫受体(CD36)的成员之一,由全长 75 kb 的 SCARB1 基因编码,含 13 个外显子及 12 个内含子。人类 SR-BI 基因定位于人第 12 号染色体上。SR-BI 含 509 个氨基酸残基,相对分子量约为 83 kDa。SR-BI 的拓扑结构呈马蹄形,N 末端和 C 末端位于胞质内,分别含 8 个和 45 个氨基酸残基,称为胞质域;紧接着 N 末端和 C 末端分别是 28 个和 25 个氨基酸残基构成的跨膜域;胞外域由 403 个氨基酸残基构成,存在多个糖基化位点,其中 Asn-108 和 Asn-173 是 SR-BI 的正确表达和功能体现所必需的^[5]。早期研究发现,肝脏 SR-BI 的膜定位及相关的信号传导高度依赖于 C 端胞质域尾部的 4 个氨基酸残基(EAKL),其可与支架蛋白

[收稿日期] 2018-06-15

[修回日期] 2018-07-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81670423,81670412,81270364)

[作者简介] 杜芬,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化分子机制与防治,E-mail 为 fen.du@whu.edu.cn。通信作者喻红,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化分子机制与防治,E-mail 为 yu.hong@whu.edu.cn。

PDZK1 (PDZ domain containing 1) 发生相互作用^[6]; 其次, SR-BI 的功能也可能与 C 端胞质域尾部脂酰化修饰有关。SR-BI 的 N 端跨膜甘氨酸二聚化基序 (G15_G18_G25) 已被定义为正常的受体寡聚化和脂质转运所需的^[7]。Piloting 通过突变实验发现, 在 SR-BI 胞外结构域的 N 端和 C 端区域以及 Trp-415, 对于脂蛋白结合和 HDLC 选择性吸收是至关重要的^[8]。

SR-BI 广泛分布于许多组织的细胞膜上, 肝脏是 SR-BI 表达丰度最高的一个器官, 其次是肾上腺和性腺等组织。SR-BI 的表达水平与其选择性摄取胆固醇的功能密切相关, 现已发现, 其也在多种组织细胞中有不同水平的表达, 包括肺、脑、肠以及血小板、脂肪细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞^[9]。

2 SR-BI 的功能特点

早期实验证实, 膜上受体 SR-BI 可与天然的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、乙酰化 LDL、氧化 LDL、磷脂酰丝氨酸、阴离子磷脂等结合。但 Krieger 实验室于 1996 年首次提出 SR-BI 为生理性 HDL 受体, 其作用是通过与 HDL 高亲和力结合而介导胆固醇从 HDL 向细胞的选择性转移^[1], 并在成功构建 SR-BI 基因敲除 (SR-BI gene deficient, SR-BI^{-/-}) 小鼠之后, 证实该小鼠表现为异常高的 HDLC 水平, 高脂饮食后产生 As 易感性, 而小鼠肾上腺胆固醇含量下降了 72%, 同时出现网状细胞增多症、贫血、血小板减少症、脾大、雌性不孕等病理现象^[10-11]。近年越来越多的证据表明, SR-BI 不仅在 HDL 代谢、类固醇代谢、体内胆固醇平衡中发挥重要作用, 也对机体的生殖发育、细胞稳态、免疫炎症状态也有重要影响^[2]。

2.1 SR-BI 参与 HDLC 代谢

肝脏 SR-BI 对于小鼠 HDLC 代谢及 RCT 中的重要调控作用已被公认^[1-2]。肝细胞 SR-BI 可选择性摄取 HDL-胆固醇酯 (cholesteryl ester, CE), 促 RCT 介导的血浆胆固醇清除过程, 目前认为该作用可分为两个独立阶段, 首先是 SR-BI 胞外结构域与 HDL 中载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI) 的特定结构域和构象结合形成脂蛋白/受体复合物; 其次, 将 HDL 中 CE 被选择性转运到细胞质膜, 而失去胆固醇的 HDL 释放入血, 这种介导细胞摄取 CE 的过程是选择性的而非整个 HDL 颗粒的内化, 是一种不同于通过小窝和囊泡结构内吞的受体作用方

式, 其确切作用机制还有待进一步研究^[2]。对 SR-BI^{-/-}小鼠的研究发现, 小鼠肝细胞完全丧失从 HDL 选择性摄取 CE 的能力, 血浆中 HDLC 经 RCT 进入肝脏被清除的途径明显受阻, 继而肝脏胆固醇转变为胆汁酸、从胆汁分泌外排量也减少, 导致小鼠血浆 HDLC 水平明显升高, 而且突出的表现在血浆游离胆固醇 (free cholesterol, FC) 与 CE 的比值增高 (较野生型小鼠的 FC 高 2~3 倍), 这可能与卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) 活性的降低密切相关^[12]; 其次, 该小鼠血中 ApoAI 含量相对不变, 仅仅增加 HDL 的大小和胆固醇含量, 而并未增加 HDL 颗粒绝对数量; HDL 颗粒中没有发现载脂蛋白 A II (apolipoprotein A II, ApoA II), 而增加了载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 的比例, 因此, 血浆中 HDLC 堆积形成荷脂的、载脂蛋白成分变化的大颗粒 HDL^[11]。有研究认为这种大颗粒的 HDL 由于组成成分含量或分布发生变化, 可转变为失功能 HDL 而发挥促 As 发生发展的作用^[13]。

人类 SR-BI 也在肝脏等组织中高表达, 但人类的血脂谱与小鼠的不同, 人血浆中存在胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP), 可介导 CE 从 HDL 转移至极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和 LDL 再进入肝内, 因此, 曾认为人类 SR-BI 功能缺陷的后果不太严重。但最近几年, 不断出现人群中 SR-BI 新的突变体与 HDL 代谢、功能改变以及心血管疾病等相关性报道, 引起人们的关注: 最早确定的 SR-BI 基因 (SCARB1) 遗传变异是外显子 1 的 rs4238001 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 其导致 SR-BI 蛋白的第 2 位氨基酸突变 (G2S); 这种变异在高 α 脂蛋白血症患者群体中显示 SR-BI 蛋白水平与 HDLC 水平、HDL 颗粒大小呈明显负相关^[14]; 该错义突变在多种族群体中与冠心病的发生显著相关^[15]; 另有研究显示, 人群中常出现的第 8 外显子 rs5888 同义变异 (C>T) 可改变 SR-BI 的 RNA 二级结构, 而使巨噬细胞中 SR-BI 蛋白翻译明显降低, 可能与 SR-BI 蛋白表达和功能有关^[16]; Vergeer 等^[3]首先发现了一个 SCARB1 错义突变 (889C>T), 导致点突变 SR-BI (P297S), 其携带者的 HDLC 水平较非携带者的高 32%, HDL 颗粒变大, 体外实验证实此 HDL 不能介导巨噬细胞胆固醇流出, 表达 P297S-SR-BI 的肝细胞丧失选择性摄取 HDL-CE 的能力; 其后发现的 SR-BI 错义突变 (S112F 及 T175A) 的携带者也表现 HDLC 水平增加, 并且 SR-BI 结合 HDL

及其介导胆固醇转运功能也受损;2016 年 Zaroni 等^[4]也报道了一种与功能缺失有关的 *SCARB1* 编码基因的变异 (P376L), 该突变的纯合子携带者 HDLC 水平明显升高, 但其冠心病风险也增高, 同时实验证实 P376L 变异可减弱 SR-BI 翻译后的加工修饰并丧失其对 HDLC 的选择性摄取功能。

2.2 SR-BI 参与细胞脂质调节

不同细胞膜表面上的 SR-BI 可涉及不同组织细胞的生物学功能^[9]。除了肝细胞 SR-BI 介导 HDLC 的选择性摄取而在 RCT 途径中扮演重要角色。类固醇合成组织细胞(如肾上腺细胞、卵巢等)高表达的 SR-BI 通过选择性摄取 HDLC 参与类固醇激素生成, 仓鼠卵巢细胞中 SR-BI 可通过影响 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 而抑制 ABCG1 介导的胆固醇外流。内皮细胞表达的 SR-BI 在 HDL 诱导的内皮细胞迁移和内皮修复中发挥重要作用。转基因小鼠模型证实, 内皮细胞高表达 SR-BI 可改善血管壁跨内皮细胞的胆固醇流动, 降低 As 斑块的发展^[17]。最近研究揭示, SR-BI 在脑微血管内皮细胞中介导 HDL 的穿胞作用不同于其他细胞中介导的脂质摄取和信号传导途径^[18]。

较特殊的是, SR-BI 在 As 斑块或培养的单核巨噬细胞中的表达在胆固醇转运中发挥双向调节作用, 早期发现, 巨噬细胞的 SR-BI 可介导多种天然或修饰脂蛋白(含 ApoB 的脂蛋白及乙酰化 LDL 或 ox-LDL 等)的摄取, 导致荷脂的泡沫化巨噬细胞形成; 另一方面, SR-BI 与 HDL 相互作用又能介导胞内 FC 外流至 HDL 颗粒, 这是一种被动不耗能的, 具有浓度梯度依赖性的物质转运, 与 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ABCG1 介导胆固醇转运的方式不同^[19]。从 SR-BI^{-/-}小鼠模型上可观察到动脉壁内胆固醇平衡紊乱以及脂质在动脉壁的沉积, 说明巨噬细胞 SR-BI 介导独特的细胞胆固醇外流, 有可能在血管壁的胆固醇平衡中起着重要作用。Ji 等^[20]的研究揭示, 骨髓来源的巨噬细胞分化过程中脂质转运相关受体 (SR-BI、CD36) 及转运体 (ABCA1、ABCG1) 各有其表达规律, SR-BI 在细胞分化早期出现短暂性表达高峰, 此时未改变细胞内胆固醇的含量, 说明非荷脂细胞中 SR-BI 发挥促胆固醇双向流动作用的重要性, 并且胆固醇通过 SR-BI 外流的对象是较大的 HDL 而非小 HDL₃ 颗粒; 而荷脂后细胞 SR-BI 的表达则是降低的, 胆固醇外流主要通过上调 ABCA1 和 ABCG1 表达。

研究也发现, SR-BI 也直接参与肝细胞从 LDL 和 VLDL 颗粒中选择性摄取 CE, 在 SR-BI^{-/-}小鼠中表现出非 HDLC 水平的显著升高, 原因可能与肝脏对含 ApoB 脂蛋白的胆固醇清除减少直接相关^[21]; 在人群研究中也发现 *SCARB1* 基因 rs4765615 的遗传变异与血浆 ApoB 水平显著相关^[22]。

2.3 SR-BI 参与免疫炎症反应

SR-BI 是一种多功能蛋白, 除调节脂质代谢外, SR-BI 可介导 HDL 激活内皮细胞中一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), 参与抑制细胞凋亡, 也通过激活 PI3K/Akt 信号通路负调节内皮细胞鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 及其受体介导的炎症^[23]; 动物的体内外实验证实, SR-BI 可通过促 LPS 清除、抑制巨噬细胞 Toll 样受体介导的核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化及相关炎症因子的产生而抗败血症及降低动物死亡^[24]; SR-BI^{-/-}小鼠表现淋巴细胞内稳态失衡, 如脾肿大, 脾脏 T、B 淋巴细胞失衡性增殖, 并导致细胞中干扰素 γ (interferon γ , INF γ) 和白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 产生失衡; 同时巨噬细胞产生炎症因子也增加^[25], 这些研究结果增加了 SR-BI 在自身免疫炎症反应中作用的理解。

巨噬细胞 SR-BI 介导胆固醇双向流动的同时, 还显著影响细胞的炎症表型^[2]。研究证实, SR-BI 可能通过降低质膜胆固醇的含量间接影响细胞的炎症信号, SR-BI^{-/-}巨噬细胞对 Toll 样受体诱发的炎症反应应答增强^[26]。2004 年 Van Eck 等报道, 骨髓来源的巨噬细胞表达 SR-BI 可抑制 LDL 受体基因敲除 (LDLR^{-/-}) 小鼠 As 进展后期的斑块病变程度, 而对早期脂纹的形成则是促进作用, 尽管其影响机制尚需进一步研究, 但其中的原因有可能是通过减少细胞炎症因子的产生。最近报道^[27], HDL 的抗炎作用是依赖于单核巨噬细胞 SR-BI 的表达, 敲除 SR-BI 或者抑制 SR-BI 配体结合可降低 HDL 的抗炎作用; 此外, 抑制 SR-BI 功能或表达可增强糖化 HDL 诱导的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 产生, 这均说明巨噬细胞 SR-BI 在 HDL 介导炎症反应中起着重要作用。

2.4 参与 HDL 信号通路

关于 SR-BI 直接及间接调节 HDL 信号通路的证据主要来自对内皮细胞的研究^[28]。质膜上 SR-BI 以其 C 末端残基与含 PDZ 结构域的衔接蛋白 PDZK1 相互作用, 直接参与 HDL 介导的细胞内相关信号通路; SR-BI 作为摄取 HDL 上活性脂质 (磷脂、S1P、甾醇激素等) 的中介者, 可参与其对细胞信

号的活化,如介导 S1P 激活 eNOS;SR-BI 也是质膜胆固醇的调节者,SR-BI 以其 C 末端跨膜结构域的胆固醇结合位点,结合定位于小凹中,通过改变胆固醇分布/含量而激活大分子 PPA2A/HePTP 磷酸酶复合物,并进一步使下游的 ERK1/2 去磷酸化而活化该信号通路,该结构域的突变可严重阻碍 HDL 信号通路的传导^[29];另一方面,胆固醇外流也可增强 HDL 触发的信号传导,胞外的胆固醇受体如珊瑚精,或者含 ApoAI 的重组 HDL 能增强 SR-BI 介导的信号通路传导。

非受体酪氨酸激酶 Src 与 SR-BI 的胞质侧 C 端尾部结合而磷酸化活化,可导致 AMP 蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 激活,进而激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase, CAMK) 和/或丝氨酸/苏氨酸激酶 B1 (LKB1),从而构成了 SR-BI 信号传导的起始阶段^[30]。活化的 Src 和 AMPK 可激活 PI3K 及下游的蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), Akt 和 MAPK 的共同激活构成了 SR-BI 触发的信号级联的核心。两种激酶都能介导内皮细胞中 HDL 引发的 eNOS 激活及 NO 生成、血管舒张等过程;MAPK 的激活可伴随小 G 蛋白 Rac1 的活化而促进 HDL 诱导的内皮细胞迁移;且 PI3K/Akt/eNOS 信号通路参与 HDL 诱导的环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达以及前列环素 (PGI₂) 的释放^[31];PI3K/Akt/MAPK 信号途径还介导 HDL 诱导的骨源性间充质干细胞增殖^[32];HDL 对缺氧下血管生成的增强作用依赖于 SR-BI 介导的 Akt 活化,与缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的翻译后调节有关^[33]。

3 SR-BI 的调节

3.1 SR-BI 的调节因素

基础条件下,肝实质细胞 SR-BI 表达可受各种膳食、激素、糖脂代谢和药物的调节。仓鼠实验中,食物中给予多不饱和脂肪酸可刺激肝脏 SR-BI 表达,而饮食中肉豆蔻酸(又称为十四烷酸,一种饱和脂肪酸)则降低肝脏 SR-BI 表达;高胆固醇膳食喂养的小鼠和大鼠使肝脏 SR-BI 蛋白在翻译后水平下调 3 倍^[34];糖皮质激素地塞米松可使 SR-BI 水平下降。此外有报道,SR-BI 的表达可受 α -生育酚浓度和食物维生素 E 供应的负反馈调节;血浆中胰岛素样生长因子、葡萄糖、瘦素及维生素 A 可通过激活胞内

第二信使调节 SR-BI 的 mRNA 水平;有研究从 6000 种微生物次生代谢产物中筛选鉴定出上调 SR-BI 的化合物:30,5,7-羟基异黄酮、染料木素、大豆苷元、曲古抑菌素 A 等;多种药物,如非诺贝特、他莫昔芬、甲状腺素类似物、普罗布考被报道可有不同机制影响 SR-BI 表达水平。

3.2 SR-BI 的调节机制

近年一系列研究揭示,在人类 SR-BI 基因启动子区鉴定出多种转录因子结合的反应元件,肝脏 SR-BI 基因表达可受多种核因子的转录水平调节^[35],如类固醇生成因子 1 (steroidogenic factor-1, SF-1)、肝受体同源体 1 (liver receptor homolog-1, LRH-1)、肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 和过氧化物酶体增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 等,它们与 SR-BI 启动子结合,调节 SR-BI 基因转录活性。SF-1 能应答类固醇激素作用而作为 cAMP 依赖的人类和大鼠 SR-BI 启动子的调节者;LRH-1 可与 SF-1 一起与人 SR-BI 启动子的近端应答元件结合并激活 SR-BI 启动子,肝细胞高表达 LRH-1 可诱导 SR-BI 基因表达,其机制可能与启动子组蛋白 H3 乙酰化有关;LXR α/β 也参与肝脏 SR-BI 基因表达调控,受氧化甾醇激活后均可诱导小鼠和人细胞系 SR-BI 的基因表达;PPAR 可经配体激活与类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成二聚体调节基因表达,PPAR α 和 PPAR γ 均能特定结合 SR-BI 启动子的远端反应元件,分布于肝脏和骨骼肌的 PPAR α 或脂肪组织的 PPAR γ 可由其配体激活,而抑制 SR-BI 的蛋白表达。

有研究表明,雌激素通过雌激素受体 α/β 结合 SCARB1 启动子上雌激素反应元件从而调节 SR-BI 启动子活性;细胞内胆固醇水平可通过固醇调节元件结合蛋白 1a (sterol regulatory element binding protein-1a, SREBP-1a) 结合 SCARB1 基因启动子上两个固醇反应元件而调节基因转录。已证明,转录因子 Sp1 和 Sp3 结合启动子近端的 GC 盒,对 SCARB1 启动子的基础活性及 SREBP-1a 介导的转录激活发挥重要作用;而转录因子 YY1 则直接结合于 SCARB1 启动子上的两个位点,通过干扰 SREBP-1a 与启动子结合而下调 SR-BI 转录活性。另外,一种锌指转录因子 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 也被证明与 SR-BI 启动子 -342/-329 bp 的 KLF4 元件结合,并上调 HDL 处理的细胞中 SR-BI 的表达^[36]。

有报道,核受体法呢醇 X 受体 (farnesoid X re-

ceptor, FXR) 可结合基因内含子而诱导肝 SR-BI 表达, 缺乏 FXR 小鼠的 SR-BI mRNA 水平降低^[37]; 激动剂特异激活 FXR 可通过调节肝脏调节因子 p-JNK 和 HNF4a 来上调 SR-BI 表达; 胆汁酸作为一种 FXR 激活剂可显著增加该诱导作用; 但也有相反研究报道, 给予胆汁酸可降低 SR-BI 启动子活性而抑制小鼠肝脏 SR-BI 表达, 这似乎矛盾的结果可能是不同条件下胆酸激活 FXR 的同时, 也激活其它代谢途径从而影响 SR-BI 表达。孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 作为一种外源性核受体, 也可调节 SR-BI 基因表达, 利福平、石胆酸等可激活 PXR 而抑制肝细胞 SR-BI 表达^[38]。

最近研究发现, 多种微小 RNA (microRNA, miRNA) 涉及 SR-BI 表达的转录后调节。miRNA-125a 和 miRNA-455 可结合 SR-BI mRNA 的 3'-UTR, 负性调节类固醇合成细胞中 SR-BI 的表达及其介导的 HDLC 摄取功能, 促激素或 cAMP 可下调这两种 miRNA 表达^[39]; miR-185、miR-96、miR-223 和 miR-24 也先后被报道结合 SR-BI 的 3'-UTR, 在肝细胞或巨噬细胞中直接下调 SR-BI 的表达水平^[40-41], 因此, 通过调节相关的 miRNA 促进 SR-BI 表达, 可能对于 As 具有潜在的治疗价值^[42]。

SR-BI 表达的翻译/翻译后调节对其表达水平也有重要影响。SR-BI 的稳定性主要是由其适配蛋白 PDZK1 控制, 动物实验证实, PDZK1 敲除可使小鼠肝脏 SR-BI 蛋白水平减少约 95%, PDZK1 同源物能作为 SR-BI 功能性表达的翻译/翻译后调节因子^[43]; 在皮肤成纤维细胞中可通过蛋白酶体调节 SR-BI 的降解^[44]; 此外, Ras/MEK/ERK 信号级联通路可调节肝细胞 SR-BI 的蛋白水平, 与 PPAR α 诱导的降解途径有关; PI3K/Akt 信号途径的激活也能以翻译后修饰方式调节 SR-BI 亚细胞定位, 从而促进肝细胞 SR-BI 的表达和功能^[45]。

4 SR-BI 与动脉粥样硬化

炎症反应的调控, 即促炎与抗炎失衡可能是 As 发生发展的核心所在^[46], SR-BI 参与脂质代谢的同时也参与炎症调控, 作为一多功能的生理性 HDL 受体, 其在 As 中的重要性已从一系列 SR-BI 基因修饰小鼠的相关研究中获得了有力证据^[2]; SR-BI^{-/-}小鼠因 RCT 受阻导致失功能性 HDL 积累、血浆高 FC 水平、胆道胆固醇外排减低等, 增加了小鼠对 As 的敏感性, 尤其在 As 易发的小鼠种系杂交后可大大加剧 As 的发生, 如 SR-BI 和 ApoE 双基因敲除小

鼠, 其表现典型的早发 As、阻塞性冠状动脉疾病、心肌梗死及早发性死亡; 肝细胞 SR-BI 具有抗 As 的功能, 肝脏高表达 SR-BI 或转基因小鼠可增加 RCT 途径, 胆道胆固醇排出增加, 显著减轻 As 的严重程度; 采用骨髓移植实验表明, 巨噬细胞 SR-BI 在泡沫细胞形成和 As 形成中起双重作用, 骨髓来源的巨噬细胞中 SR-BI 缺陷可抑制 LDLR^{-/-}小鼠的早期 As 斑块形成; 而促进 LDLR^{-/-}小鼠的晚期 As 斑块发展; ApoE^{-/-}小鼠模型中, 巨噬细胞 SR-BI 失活促进 As 斑块形成, 说明巨噬细胞 SR-BI 的表达能促进巨噬细胞胆固醇的局部平衡, 其抗 As 作用可能取决于 As 病变发展的不同阶段。

综合多方面研究提示, SR-BI 可能是通过以下一种或多种机制防御 As^[2,47]: ①肝脏 SR-BI 是选择性摄取循环 HDL-CE 并促胆固醇从胆汁分泌的主开关, 因此促进 RCT 为主的 HDL 代谢、维系机体胆固醇代谢平衡, 是有效阻抑 As 的主要途径, 此外, 肝细胞 SR-BI 参与清除含 ApoB 的脂蛋白, 因此肝细胞 SR-BI 具有双重有效的调脂及抗 As 作用; ②血脂紊乱导致机体高炎症状态是 As 易感的关键诱因之一, HDL 的抗炎作用依赖于细胞 SR-BI 表达, 可通过脂质转运活性间接调节或 SR-BI 直接作为细胞炎症信号受体的效应, 如 SR-BI 结合并内化 LPS, 从而抑制 NF- κ B 活化, 降低炎症因子分泌; 此外, LPS 诱导的 SR-BI^{-/-}小鼠表现内毒素血症、炎症加重, 也与应激下该小鼠产生抗炎的糖皮质激素不足有关^[48]; ③SR-BI 可直接影响多种血管壁细胞的功能和状态; 巨噬细胞 SR-BI 可影响细胞和 HDL 之间的胆固醇流动, 并调控巨噬细胞炎症反应; 内皮细胞 SR-BI 可介导 HDL-依赖的 eNOS 激活, 而涉及 NO 介导的血管保护, 并通过 PI3K/Akt 途径抑制血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等表达, 在内皮细胞迁移和修复中发挥作用; 其次, SR-BI 也促进内皮祖细胞的释放和迁移; ④淋巴细胞 SR-BI 可通过调节细胞增殖、INF γ 和 IL-4 细胞因子产生及 HDL 功能来调节淋巴细胞稳态^[25]; ⑤血小板上 SR-BI 与 HDL 的直接相互作用是维系正常血小板功能的必要条件, 否则造成血小板异常活化、血栓形成高敏性^[49]; ⑥SR-BI 表达可通过控制红细胞成熟和预防贫血影响动脉氧供应。SR-BI^{-/-}小鼠的典型表型有贫血和网状细胞增多症^[11]。

5 结 语

已公认 SR-BI 是一多功能的 HDL 受体, 其突出

功能表现为介导肝脏选择性摄取 HDL-CE 而在 RCT 中发挥关键作用,同时 SR-BI 也参与 HDL 起始的信号传导、调节血管壁细胞胆固醇平衡和发挥抗炎效应,而具有抗 As 功能。尽管已发现人 *SCARB1* 基因的 SNP 与循环中 HDLC 异常及动脉粥样硬化性血管疾病的发生可能有关,但对 SR-BI 在人体内表达的调节因素及调控机制的认识仍十分有限,*SCARB1* 基因的直接调控元件及关键转录因子有待明确。SR-BI 跨膜的关键结构域如何介导胆固醇选择性转运及信号传导功能? SR-BI 突变是否为人 As 发生的独立危险因素? 如何有效调节 SR-BI 的功能? 是否能达到防治疾病的目的? 因此,这些针对性的 SR-BI 研究,都将是未来的 HDL 代谢及 As 所致心脑血管疾病防治研究中有待关注和深入的问题。

[参考文献]

- [1] Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor[J]. *Science*, 1996, 271(5248): 518-520.
- [2] Linton MF, Tao H, Linton EF, et al. SR-BI: A multifunctional receptor in cholesterol homeostasis and atherosclerosis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6): 461-472.
- [3] Vergeer M, Korpelaar SJ, Franssen R, et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 136-145.
- [4] Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease[J]. *Science*, 2016, 351(6278): 1166-1171.
- [5] Vinals M, Xu S, Vasile E, et al. Identification of the N-linked glycosylation sites on the high density lipoprotein (HDL) receptor SR-BI and assessment of their effects on HDL binding and selective lipid uptake[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(7): 5325-5332.
- [6] Kocher O, Yesilaltay A, Cirovic C, et al. Targeted disruption of the PDZK1 gene in mice causes tissue-specific depletion of the high density lipoprotein receptor scavenger receptor class B type I and altered lipoprotein metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(52): 52820-52825.
- [7] Gaidukov L, Nager AR, Xu S, et al. Glycine dimerization motif in the N-terminal transmembrane domain of the high density lipoprotein receptor SR-BI required for normal receptor oligomerization and lipid transport[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(21): 18452-18464.
- [8] Holme RL, Miller JJ, Nicholson K, et al. Tryptophan 415 is critical for the cholesterol transport functions of scavenger receptor BI[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(1): 103-113.
- [9] Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(3): 357-387.
- [10] Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, et al. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(23): 12610-12615.
- [11] Dole VS, Matuskova J, Vasile E, et al. Thrombocytopenia and platelet abnormalities in high-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(6): 1111-1116.
- [12] Thacker SG, Rousset X, Esmail S, et al. Increased plasma cholesterol esterification by LCAT reduces diet-induced atherosclerosis in SR-BI knockout mice[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(7): 1282-1295.
- [13] 尔璐, 边云飞, 宋晓苏, 等. 失功能高密度脂蛋白与心血管疾病研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(3): 309-313.
- [14] West M, Greason E, Kolmakova A, et al. Scavenger receptor class B type I protein as an independent predictor of high-density lipoprotein cholesterol levels in subjects with hyperalphalipoproteinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1451-1457.
- [15] Manichaikul A, Wang XQ, Musani SK, et al. Association of the lipoprotein receptor SCARB1 common missense variant rs4238001 with incident coronary heart disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125497.
- [16] Constantineau J, Greason E, West M, et al. A synonymous variant in scavenger receptor, class B, type I gene is associated with lower SR-BI protein expression and function[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 177-182.
- [17] Vaisman BL, Vishnyakova TG, Freeman LA, et al. Endothelial expression of scavenger receptor class B, type I protects against development of atherosclerosis in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 607120.
- [18] Fung KY, Wang C, Nyegaard S, et al. SR-BI mediated transcytosis of HDL in brain microvascular endothelial cells is independent of caveolin, clathrin, and PDZK1[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 841.
- [19] 唐朝克. 以 ABCA1 为靶点防治动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(11): 879-884.
- [20] Ji A, Meyer JM, Cai L, et al. Scavenger receptor SR-BI in macrophage lipid metabolism[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 106-112.
- [21] Van Eck M, Hoekstra M, Out R, et al. Scavenger receptor BI facilitates the metabolism of VLDL lipoproteins in vivo[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(1): 136-146.
- [22] Niemsiri V, Wang X, Pirim D, et al. Impact of genetic variants in human scavenger receptor class B type I (SCARB1) on plasma lipid traits[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(6): 838-847.
- [23] Ren K, Lu YJ, Mo ZC, et al. ApoA-I/SR-BI modulates S1P/S1PR2-mediated inflammation through the PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs[J]. *J Physiol Biochem*, 2017, 73(2): 287-296.
- [24] Guo L, Song Z, Li M, et al. Scavenger receptor BI protects against septic death through its role in modulating inflammatory response[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(30): 19826-19834.
- [25] Feng H, Guo L, Wang D, et al. Deficiency of scavenger receptor BI leads to impaired lymphocyte homeostasis and autoimmune disorders in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2543-2551.
- [26] Cai L, Wang Z, Meyer JM, et al. Macrophage SR-BI regulates LPS-induced pro-inflammatory signaling in mice and isolated mac-

- rophages[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(8): 1472-1481.
- [27] Song GJ, Kim SM, Park KH, et al. SR-BI mediates high density lipoprotein (HDL)-induced anti-inflammatory effect in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(1): 112-118.
- [28] Al-Jarallah A, Trigatti BL. A role for the scavenger receptor, class B type I in high density lipoprotein dependent activation of cellular signaling pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(12): 1239-1248.
- [29] Saddar S, Carriere V, Lee WR, et al. Scavenger receptor class B type I is a plasma membrane cholesterol sensor [J]. *Circ Res*, 2013, 112(1): 140-151.
- [30] Kimura T, Tomura H, Sato K, et al. Mechanism and role of high density lipoprotein-induced activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(7): 4387-4397.
- [31] Zhang QH, Zu XY, Cao RX, et al. An involvement of SR-BI mediated PI3K-Akt-eNOS signaling in HDL-induced cyclooxygenase 2 expression and prostacyclin production in endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(1): 17-23.
- [32] Xu J, Qian J, Xie X, et al. High density lipoprotein cholesterol promotes the proliferation of bone-derived mesenchymal stem cells via binding scavenger receptor-B type I and activation of PI3K/Akt, MAPK/ERK1/2 pathways [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 371(1-2): 55-64.
- [33] Tan JT, Prosser HC, Vanags LZ, et al. High-density lipoproteins augment hypoxia-induced angiogenesis via regulation of post-translational modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha[J]. *FASEB J*, 2014, 28(1): 206-217.
- [34] Niemeier A, Kovacs WJ, Strobl W, et al. Atherogenic diet leads to posttranslational down-regulation of murine hepatocyte SR-BI expression[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 169-175.
- [35] Leiva A, Verdejo H, Benitez ML, et al. Mechanisms regulating hepatic SR-BI expression and their impact on HDL metabolism[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 299-307.
- [36] Yang T, Chen C, Zhang B, et al. Induction of Krüppel-like factor 4 by high-density lipoproteins promotes the expression of scavenger receptor class B type I [J]. *FEBS J*, 2010, 277(18): 3780-3788.
- [37] Li G, Thomas AM, Williams JA, et al. Farnesoid X receptor induces murine scavenger receptor Class B type I via intron binding [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35895.
- [38] Sporstol M, Tapia G, Malerod L, et al. Pregnane X receptor-agonists down-regulate hepatic ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor class B type I [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(4): 1533-1541.
- [39] Hu Z, Shen WJ, Kraemer FB, et al. MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(24): 5035-5045.
- [40] Wang L, Jia XJ, Jiang HJ, et al. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(10): 1956-1964.
- [41] Ren K, Zhu X, Zheng Z, et al. MicroRNA-24 aggravates atherosclerosis by inhibiting selective lipid uptake from HDL cholesterol via the post-transcriptional repression of scavenger receptor class B type I [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 57-67.
- [42] Dai Y, Condorelli G, and Mehta JL. Scavenger receptors and non-coding RNAs: relevance in atherogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(1): 24-33.
- [43] Hu Z, Hu J, Zhang Z, et al. Regulation of expression and function of scavenger receptor class B, type I (SR-BI) by Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factors (NHERFs) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(16): 11416-11435.
- [44] Sticozzi C, Belmonte G, Pecorelli A, et al. Scavenger receptor BI post-translational modifications in Rett syndrome [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(14): 2199-2204.
- [45] Huang CX, Zhang YL, Wang JF, et al. MCP-1 impacts RCT by repressing ABCA1, ABCG1, and SR-BI through PI3K/Akt post-translational regulation in HepG2 cells [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1231-1240.
- [46] 李 靛, 谢 巍, 姜志胜, 等. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(11): 1182-1188.
- [47] Hoekstra M. SR-BI as target in atherosclerosis and cardiovascular disease--A comprehensive appraisal of the cellular functions of SR-BI in physiology and disease [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 258: 153-161.
- [48] Cai L, Ji A, de Beer FC, et al. SR-BI protects against endotoxemia in mice through its roles in glucocorticoid production and hepatic clearance [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(1): 364-375.
- [49] Nofer JR, van Eck M. HDL scavenger receptor class B type I and platelet function [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(4): 277-282.
- (此文编辑 文玉珊)