

本文引用: 丁芳芳, 杨燕, 刘立民, 等. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的组织特异性功能与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 357-363.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0357-07

· 文献综述 ·

三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的组织特异性功能与动脉粥样硬化

丁芳芳, 杨燕, 刘立民, 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] 胆固醇; 动脉粥样硬化; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 组织特异性

[摘要] 动脉粥样硬化是一种脂质沉积引发的慢性血管炎症。动脉粥样硬化的发生发展与细胞胆固醇稳态的破坏密切相关。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 介导了细胞胆固醇流出至载脂蛋白 AI、pre β 高密度脂蛋白 (HDL) 和 HDL₃。当该通路胆固醇流出障碍可致细胞内胆固醇沉积。更重要的是, ABCA1 的功能障碍还影响着动脉粥样硬化斑块的生长及临床冠心病的发生。最近研究显示 ABCA1 对动脉粥样硬化的调控作用具有组织特异性。本文介绍了胆固醇逆向转运与动脉粥样硬化的相关性, 并着重讨论了 ABCA1 的组织特异性功能及其调控动脉粥样硬化的作用和机制。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The tissue specific function of ATP-binding cassette transporter A1 and atherosclerosis

DING Fangfang, YANG Yan, LIU Limin, ZHAO Ying

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

[KEY WORDS] cholesterol; atherosclerosis; ATP-binding cassette transporter A1; tissue specific

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic vascular inflammation caused by lipid deposition. The onset and progression of atherosclerotic lesions are closely related to the disturbance of cellular cholesterol homeostasis. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) mediates active cholesterol efflux to apolipoprotein A I, pre β high density lipoprotein (HDL), and HDL₃. The impairment of this cholesterol efflux pathway leads to the intracellular accumulation of cholesterol esters. Importantly, loss-of-function mutations of ABCA1 influence the growth of atherosclerotic plaques and the incidence of coronary heart diseases. Recent studies using transgenic animals have shown that effects of ABCA1 on atherosclerosis are tissue/cell-specific. This paper focuses on the role of tissue/cell-specific ABCA1 in atherosclerosis and underlying mechanisms after briefly introducing reverse cholesterol transport and atherosclerosis.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是脂质沉积于动脉血管内膜引发的血管炎症, 是众多脑血管病、冠状动脉疾病和外周动脉疾病的病理基础。细胞内胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 的驻留与泡沫细胞的形成是 As 斑块发生和发展的重要原因, 而胆固醇主动排出障碍是泡沫细胞形成的重要机制。作为胆固醇的主动转运蛋白, 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 可将胞内胆固醇排出至载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI)、pre β 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein,

HDL) 和 HDL₃, 是胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 中的关键分子。本文主要综述了表达于不同组织细胞中的 ABCA1 在 RCT 中的作用以及对 As 发生发展的影响。

1 高密度脂蛋白、胆固醇逆向转运与动脉粥样硬化

胆固醇是细胞维持生理功能的重要营养物质。除了自身合成, 细胞所需胆固醇主要通过摄取脂蛋

[收稿日期] 2021-04-20

[修回日期] 2021-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81970371); 江苏高校优势学科建设工程资助项目

[作者简介] 丁芳芳, 硕士, 研究方向为脂肪细胞的胆固醇稳态, E-mail 为 15837361671@163.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。

白—胆固醇的运输载体来实现。而且,细胞内过多的胆固醇也需要通过 ApoA I 和 HDL 排出细胞。研究发现血浆 HDL 胆固醇(HDL cholesterol, HDLC)水平与冠心病的患病风险呈负相关。所以,HDL 一直被认为是“好”胆固醇的携带者。这些“好”胆固醇可通过 RCT 被排出体外(图 1),RCT 因而被认为是 HDL 发挥抗 As 作用的最主要机制。ApoAI 是 HDL 的主要载脂蛋白,由肝脏和肠道合成。在肝脏和肠道中,ApoAI 结合 ABCA1 促进了细胞膜上磷脂(phospholipids, PL)和游离胆固醇(free cholesterol, FC)与 ApoAI 融合生成 pre β -HDL^[1]。贫脂的 pre β -HDL 和成熟 HDL₃ 可继续通过 ABCA1 获取 PL 和 FC 不断变大^[2-3],而更大的 HDL₂ 则通过 ABCG1 和 B 族 I 型清道夫受体(scavenger receptor B type I, SR-BI)从细胞获取 FC^[2]。其中,HDL 内卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)酯化 FC 成 CE 是成熟球形 α -HDL 形成的关键步骤。ABCA1、ApoAI 和 LCAT 基因的功能突变都可导致外周血中 HDLC 的显著降低或缺失^[4],但只有 ABCA1 与 ApoAI 的功能性突变可增加心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的患病风险^[4]。除了 LCAT,磷脂转移蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)、胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)、肝脂酶(hepatic lipase, HL)与内皮脂酶(endothelial lipase, EL)也调控着血浆中 HDL 颗粒的重塑。PLTP 介导的颗粒融合和表面残基转移将 HDL₃ 转化为 HDL₂,并释放出无脂或贫脂的 ApoAI,而 CETP 将自身 CE 转移到 non-HDL 继而促进 HDL₂ 转化为 HDL₃。研究显示人体内低活性 PLTP 与 CETP 的基因型都与低 CVD 患病风险相关^[5-6]。HL 和 EL 介导的 PL 和甘油三酯(triglyceride, TG)水解也促进了 HDL₂ 转变为 HDL₃^[7-8]。此外,SR-BI 介导的肝脏选择性摄取 CE 不仅促进 HDL₂ 向 HDL₃ 转化,还是体内过剩胆固醇经 RCT 排出体外的关键步骤^[2]。更重要的是,SR-BI 功能突变导致的 RCT 障碍,增加了 CVD 的患病风险^[9]。

2 ABCA1 的功能障碍与心血管疾病

ABCA1 是 ABCA 亚家族的成员,定位于人类染色体 9q31,由 50 个外显子组成,含有 2 261 个氨基酸^[10]。ABCA1 的两个跨膜域(trans membrane domain, TMD)各含有 6 个 α 螺旋,分别位于其序列的前 1/3 末端和后 1/3 序列的开头^[11],紧随其后的是

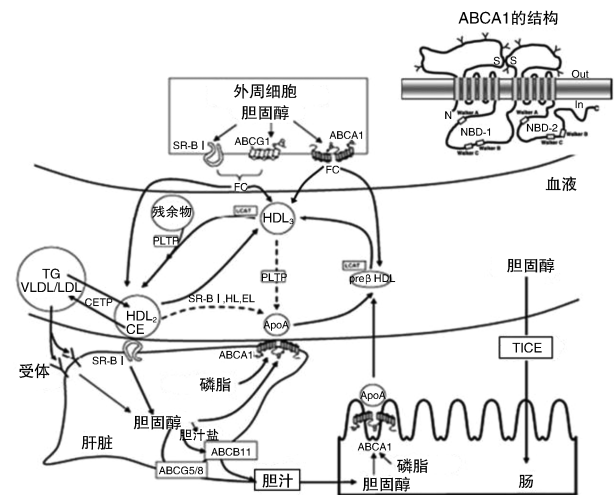


图 1. 胆固醇逆向转运示意图

VLDL: 极低密度脂蛋白; HDL₃: 高密度脂蛋白 3;

HDL₂: 高密度脂蛋白 2; TICE: 跨肠道胆固醇外流。

Figure 1. The schematic diagram of reverse cholesterol transport

一个细胞质区域,该区域包括一个核苷酸结合域(nucleotide binding domains, NBD)和一个小的调节(regulatory, R)结构域。NBD 和 R 结构域是 ABCA 亚家族中最保守的元素,而 R 结构域可调节转运蛋白的活性。此外,ABCA1 有两个很大的胞外结构域(extracellular domain, ECD)1 和 2。一直以来,科学家都认为“交替进入”模型是 ABC 蛋白转运底物的机制,两个 TMD 形成跨膜通道参与底物的识别与跨膜转运,而位于胞质区的 NBD 负责结合 ATP/ADP 调控跨膜域的构象,形成物质传输通道的开关^[10]。最近 Qian 等^[12]通过单粒子低温电子显微镜解析人的 ABCA1 结构时发现,即使 NBD 没有结合核苷酸, TMD 区域也能处于“向外开放”的状态。ECD1 和 ECD2 中的螺旋结构域共同包围,形成一条细长的隧道,这可能是脂类的临时储存或输送通道。由此提出了“侧向进入”的转运模型,即底物可从细胞膜内侧进入 TMD,继而通过 ECD 的通道结合 ApoA I。当细胞胆固醇负荷增加时,ABCA1 可调整细胞膜上脂质的分布,产生富含胆固醇和磷脂的膜域,这些结构域通过质膜弯曲形成有利于 ApoA I 结合的脂质表面。当 ApoA I 与 ABCA1 结合后可激活信号分子 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2),后者自动磷酸化可进一步增加两者的相互作用。而两者的紧密结合更有利于 ApoA I 与突出的脂类结构域的相互作用,加速脂质的流出。

ABCA1 的转录主要受胆固醇依赖信号通路的

调控。胞内胆固醇可转化为氧化甾醇继而活化转录因子肝 X 受体(liver X receptor, LXR)。活化的 LXR 与维甲酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体后与 ABCA1 基因的启动子结合促进其转录。作为胞内胆固醇的感受器,甾醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2)的激活反而降低了 ABCA1 的表达。这可能是其内含子中 miR-33a 靶向结合并降解 ABCA1 mRNA 的结果^[13]。当 ABCA1 的基因突变导致其 mRNA 无法与 miR-33 结合时,细胞中 ABCA1 的表达可显著提高^[13]。由于 SREBP-2 是核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的靶基因,各类炎性因子和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)配体都可激活 NF- κ B 继而通过 SREBP-2 抑制 ABCA1 的表达^[14]。相反,环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)信号通路则抑制 NF- κ B 而促进 ABCA1 的表达^[15]。细胞膜上 ABCA1 蛋白的降解主要依赖硫酸酯酶和钙蛋白酶。其中,钙蛋白酶介导的蛋白降解由 ABCA1 胞质中的 PEST(Pro-Glu-Ser-Thr)肽段磷酸化所引发,而胞质内钙调蛋白与 PEST 肽段周围区的结合则有效地抑制了 ABCA1 的降解。当 ApoA I 与 ABCA1 相互作用时,钙离子大量内流,激活钙调蛋白,可稳定细胞膜上 ABCA1 的表达。

ABCA1 基因纯合子功能突变引发丹吉尔病(Tangier disease, TD),而杂合子突变导致家族性低脂蛋白血症。ABCA1 的杂合子突变患者的 HDLC 显著降低,而 TD 患者则完全缺失 HDLC。因此,ABCA1 介导的 FC 和 PL 外流是机体 HDL 生物合成的限速步骤。而患病机体内巨噬细胞和内皮细胞的泡沫化则是细胞胆固醇流出及 RCT 发生障碍的结果,部分 TD 患者体内的脂质沉积,甚至出现在神经元细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和成纤维细胞内。尽管杂合子突变患者的 As 易感性增高,但 TD 患者因为血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)中胆固醇(LDLC)水平的显著降低,反而没有增加患 As 的风险。上述研究提示在 LDLC 正常或升高的情况下,缺失 ABCA1 可加速 As 性心血管疾病的发生。

3 组织特异性 ABCA1 的功能与动脉粥样硬化发展

3.1 肝细胞 ABCA1 的表达与 As

ABCA1 高表达于肝脏,有研究通过构建肝脏特

异性 ABCA1 过表达与基因敲除小鼠证明肝脏 ABCA1 的主要功能是介导 pre β -HDL 的生成,继而维持外周血中 HDLC 的水平^[16]。因此,肝脏的 ABCA1 是 RCT 中 HDL 生物合成的关键分子。将肝脏特异性敲除(liver-specific knockout, LSKO)小鼠回交至 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}背景下进一步观察肝脏表达的 ABCA1 在 As 发展中的作用。LSKO 小鼠在两种基因背景与实验条件下血浆中 HDLC 与非 HDLC(non-HDLC)的水平都显著下降了约 50%,但它们体内 As 病灶的发展却截然相反^[16]。ABCA1 在肝脏中特异性的缺失显著增加了普通饮食下 ApoE^{-/-}小鼠发生 As 的易感性,而在需要高脂饮食诱导 As 的 LDLR^{-/-}小鼠体内特异性敲除肝脏 ABCA1 反而抑制了病灶的增大。由于高脂喂养下 LDLR^{-/-}小鼠主动脉内胆固醇的含量大约是普通饮食 ApoE^{-/-}小鼠的 3 倍,这提示随着血脂升高与主动脉中胆固醇沉积的增多,表达于肝脏的 ABCA1 所具有的抗 As 作用被显著抑制。将负载³H-胆固醇的巨噬细胞注射入喂食高脂饮食的 LDLR^{-/-}小鼠体内,发现从细胞排出进入 LSKO 小鼠血清的胆固醇量只下降了 24%,而最终经肝脏与胆汁排入粪便的胆固醇量与对照组小鼠无差异。这些结果不仅说明体内 HDLC 水平无法反映 RCT,而且提示肝细胞上 ABCA1 的功能性表达促进肝细胞内胆固醇排入血清 HDL,同时可能减少了肝细胞内胆固醇进入胆汁向粪便的排出。Bashore 等^[17]最近发现 LSKO 小鼠体内经肝脏选择性摄入 HDL 的 CE 量及随后排入粪便的胆固醇量都显著高于对照组小鼠,而经肝脏摄取后再进入血清中的胆固醇量反而减少。敲降肝脏 LDLR 的表达尽管不影响 LSKO 小鼠肝脏对 HDLCE 的选择性摄入,却显著减少了经胆汁排入粪便的胆固醇量。这提示 LDLR 也调控着 RCT 中肝细胞内胆固醇向胆汁的分流。最新的研究还发现巨噬细胞 RCT 入 HDL 的胆固醇也可转移至 LDL,然后通过 LDLR 通路经肝脏排入胆汁^[18]。与 LSKO 小鼠类似,体内肝脏过表达 ABCA1 对 As 影响的研究结果也并不完全一致。尽管在 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠体内过量(约 30 倍)表达人 ABCA1,升高了外周血中 HDLC 的水平,但大幅升高的 non-HDLC 仍可加速 As 的发展。相比,肝脏上适量表达人 ABCA1(约 2 倍)则可在不影响血脂的同时抑制 LDLR^{-/-}小鼠体内 As 斑块的增大。更重要的是,LDLR^{-/-}/ABCA1^{-/-}小鼠肝脏上人 ABCA1 的适量表达虽然也提升 LDLC,但仍减缓了 As 病灶的发展^[19]。尽管适度上调肝脏 ABCA1 的表达对 As 病灶发展的影响,尤其

是对 RCT 的影响尚不完全清楚,但其作为治疗 CVD 的策略已展现了较好的潜力(图 2)。

3.2 巨噬细胞与骨髓细胞上 ABCA1 的表达与 As

巨噬细胞也高表达 ABCA1。ABCA1 在巨噬细胞上的缺失阻断了胞内胆固醇主动外排至贫/乏脂的 ApoA I 和 HDL₃,并显著减少了小鼠体内巨噬细胞的 RCT。除了参与调控胆固醇稳态,ABCA1 还调控着巨噬细胞的吞噬功能与炎症。由于 ABCA1 可促进磷脂酰丝氨酸定位于凋亡细胞的细胞膜外,因而有利于巨噬细胞对凋亡细胞的识别与吞噬。ApoA I 与 ABCA1 的结合可通过增强巨噬细胞对凋亡细胞的胞葬来抑制炎症^[20]。而且,ABCA1 缺失的巨噬细胞中炎症因子水平明显增多,提示其具有抗炎作用。巨噬细胞上 ABCA1 的抗炎作用与其脂质转运功能密不可分,因为 ABCA1 介导的 FC 外流可降低细胞膜脂筏含量,进而减少巨噬细胞脂筏内 TLR4 的表达量及其下游髓系分化初级反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 介导的炎症信号^[21-22]。ApoA I 和 ABCA1 相互作用还可激活 JAK2/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路,继而抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子的表达^[23]。值得注意的是,JAK2/STAT3 信号通路的激活并不依赖于 ABCA1 的脂质运输功能。

巨噬细胞泡沫化是 As 病灶的标志变化。病灶中胆固醇在巨噬细胞中沉积所诱导的 ABCA1 表达增强一直被认为是机体抑制病灶发展的重要机制^[2]。由于巨噬细胞来源于骨髓,早前骨髓移植研究被用于观察巨噬细胞上 ABCA1 表达改变对 As 的影响。尽管骨髓来源细胞上 ABCA1 的缺失并不影响 HDLC 水平,其促进 As 的作用却相当一致^[24]。而且,骨髓细胞上 ABCA1 的过表达还可抑制 LDLR^{-/-}小鼠体内 As 的发展。最近,Price 等^[13]构建了新的 ABCA1 基因突变小鼠,该小鼠细胞内 ABCA1 的 mRNA 无法与 miR-33 结合,因此 ABCA1 的表达显著增加。接受这种突变型骨髓移植的 LDLR^{-/-}小鼠体内 As 病灶的发展也变得缓慢。由于骨髓细胞上 ABCA1 表达的升高有效地增强了移植小鼠体内巨噬细胞胆固醇的外流,并抑制了泡沫细胞的形成,提示巨噬细胞上表达的 ABCA1 具有抗 As 作用。然而,构建巨噬细胞特异性基因敲除 (ABCA1^{M-/M-}) 小鼠,结果发现巨噬细胞上特异性地敲除 ABCA1 并未显著增加高脂喂养下 LDLR^{-/-}小鼠 As 的易感性。

起初认为 LDLR^{-/-}背景及骨髓移植本身可能影响了巨噬细胞上 ABCA1 抗 As 的作用。但是,利用骨髓移植实验却发现 LDLR 基因缺失并不影响骨髓来源 ABCA1 的抗 As 作用^[25]。而且,移植 ABCA1^{M-/M-}小鼠的骨髓入 LDLR^{-/-}中也再次证实巨噬细胞上表达的 ABCA1 对 As 发展的调控作用有限^[26]。上述研究提示骨髓表达的 ABCA1 可能主要通过非髓系性免疫细胞来发挥抗 As 作用,然而 ABCA1 对其他类型的细胞,如 T 细胞、B 细胞和肥大细胞功能的影响及其在 As 发展中的作用尚不清楚(图 2)。

3.3 血管细胞上 ABCA1 的表达与 As

在动脉血管中,内皮细胞和 VSMC 都表达 ABCA1。ABCA1 在动脉血管细胞中的表达参与了 LDL 的氧化^[27],后者是血管内皮细胞功能失调及血管炎症持续的重要原因。内皮细胞表达的 ABCA1 兼具双向作用。一方面,它可促进 ApoA I 跨内皮进入内膜下继而移除病灶脂质,抑制炎症^[2]。而且内皮细胞过表达 ABCA1 可促进自身胆固醇流出,并抑制炎症因子表达^[28]。另一方面,它还参与了内皮细胞释放微粒—内皮功能失调的标志。内皮细胞释放的一氧化氮可抑制 ABCA1 的表达^[28-29]。在促 As 斑块生成的低剪切力作用下,一氧化氮生成的减少可激活 ABCA1 在内皮中的表达,继而促进血管内皮释放微粒。这些可能也是内皮细胞过表达 ABCA1 对不同 As 模型影响不同的主要原因。小鼠内皮细胞过表达 ABCA1 对 ApoE^{-/-}小鼠体内 As 的易感性没有显著影响,但野生型小鼠内皮细胞过表达 ABCA1 则可减缓胆酸盐饮食诱导的 As 斑块生成与发展^[30]。

与巨噬细胞类似,内膜中的 VSMC 也可吞噬脂蛋白,并分化为富含脂质的泡沫细胞。而与巨噬细胞不同的是,VSMC 在摄取聚合 LDL 后无法有效生成 27-羟化胆固醇来激活 LXR^[31]。因此,人类冠状动脉切片染色结果显示 As 斑块内 VSMC 源泡沫细胞中 ABCA1 的表达显著降低。而且 LXR 激活提升动脉 VSMC 表达 ABCA1 也很难逆转其与 ApoA I 的结合及胆固醇排出。研究还发现 VSMC 大量摄入胆固醇可促进其由收缩型转变为合成型,进而迁移入内膜参与病灶的发展。体外 VSMC 的增殖与表型转变都可抑制 ABCA1 的表达,并促进胆固醇脂沉积。仅 HDL₃ 而非 ApoA I 可通过 ABCA1 减少胆固醇负载引发的 VSMC 表型转变^[32]。因此,VSMC 参与病灶的发生可能也受 ABCA1 表达的影响。最近研究发现增加溶酶体酸性脂解酶可促进 VSMC 内胆固醇

流出至 ApoA I, 而 As 斑块中该酶表达水平的降低则促进了 VSMC 的泡沫化^[31](图 2)。

3.4 其他组织细胞上 ABCA1 的表达与 As

除了肝脏, 肠道与脂肪组织表达的 ABCA1 也参与了 HDL 的生物合成^[33]。尽管胆固醇和高血糖都可增加肠上皮 ABCA1 的表达, 肠道 ABCA1 的表达改变对 RCT 和 As 发展的影响尚不清楚。脂肪细胞在分化过程中 ABCA1 的转录表达增强, 但其蛋白表达的变化不大。ABCA1 也主要介导脂肪细胞胆固醇流出至 ApoA I。值得注意的是, ApoA I 和 ApoA I Milano 还都可通过非 ABCA1 途径促进脂肪细胞胆固醇流出^[34]。最早有研究者利用 aP2-Cre 与 ABCA1^{flox/flox} 小鼠构建了脂肪组织特异性敲除 (ABCA1^{ad/ad-}) 小鼠。在高脂饮食下, ABCA1^{ad/ad-} 小鼠的脂肪储脂与炎症都显著增强, 并降低了小鼠对胰岛素的敏感性^[35]。且 ABCA1^{ad/ad-}LDLR^{-/-} 小鼠腹部脂肪的炎症也显著增加^[36]。由于 aP2-Cre 也表达在巨噬细胞上, 因此上述构建的脂肪组织敲除小鼠的巨噬细胞也缺失 ABCA1。尽管骨髓来源 ABCA1 的缺失可诱导单核细胞增多, 并促进饮食诱发胰岛素耐受^[37], 但巨噬细胞特异性 ABCA1 敲除小鼠在喂食高脂饲料后的肥胖程度、胰岛素敏感性以及脂肪肝水平都并未加重^[38]。因此, 脂肪炎症的放大很可能还是脂肪细胞自身缺失 ABCA1 的结果。Cuffe 等^[39]发现 adiponectin-Cre 构建的脂肪细胞特异性 ABCA1 敲除小鼠在高脂饲料喂养下肥胖的发展变缓, 这提示抑制脂肪细胞 ABCA1 的表达可对抗脂肪增生与肥胖发生。因此, 临床肥胖和胰岛素耐受患者腹部脂肪组织中 ABCA1 表达的显著降低也极可能是机体应答控制肥胖发展的结果^[40-41]。研究还发现可溶性环氧化物水解酶的抑制剂可有效提升脂肪表达 ABCA1, 继而增强 HDL 介导的 RCT 并发挥抗 As 作用^[42]。此外, 胰岛细胞上 ABCA1 的表达对其胆固醇稳态及胰岛素生成的调控也极可能参与糖尿病的发生并影响 As 的发展^[43]。而肠道、脂肪、胰岛细胞上 ABCA1 过表达与基因缺失对 As 的影响仍有待于进一步研究(图 2)。

4 结论与展望

As 是一种脂质及炎细胞沉积于动脉管壁引发的慢性血管炎症, 它的发生和发展与细胞内胆固醇流出障碍密切相关。ABCA1 不仅介导 HDL 的生物合成, 还促进细胞排出多余的胆固醇。ABCA1 基因突变可引起细胞内胆固醇沉积并在高血脂水平下

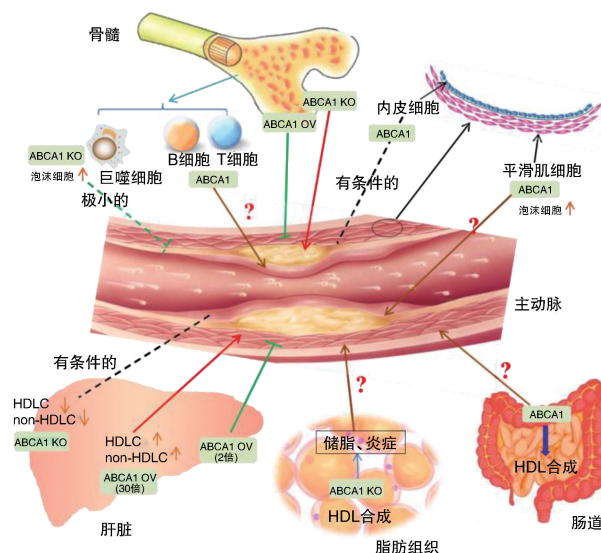


图 2. 组织特异性 ABCA1 对动脉粥样硬化的影响

ABCA1 OV: ABCA1 过表达。↑: 增加; ↓: 降低;

?: 未知; →: 促进; ⊥: 阻断

Figure 2. Effects of tissue-specific ABCA1 on atherosclerosis

增加 As 的患病风险。ABCA1 在肝脏和骨髓细胞的过表达具有抑制 As 发展的作用。其中, 肝脏 ABCA1 的保护作用似乎受其表达水平及血管脂质负荷的影响, 而非髓系来源的各类细胞在骨髓源 ABCA1 的抗 As 作用中的贡献还尚不清楚。血管细胞尤其是 VSMC 上 ABCA1 的表达对 As 发展的影响仍有待明确。脂肪细胞上 ABCA1 的表达调控着脂肪细胞的储脂功能及肥胖的发展, 但是, 脂肪细胞上 ABCA1 的表达变化对腹腔脂肪及血管周围脂肪炎症的调控是否影响 As 的发展仍需要进一步的研究。

[参考文献]

- [1] 周黎, 李俊宜, 何平平, 等. 高密度脂蛋白结构、代谢和功能研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(10): 911-916.
- [2] ZHAO Y, VAN BERKEL T J, 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.
- [3] DU X M, KIM M J, HOU L, et al. HDL particle size is a critical determinant of ABCA1-mediated macrophage cellular cholesterol export[J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1133-1142.
- [4] GELLER A S, POLISECKI E Y, DIFFENDERFER M R, et al. Genetic and secondary causes of severe HDL deficiency and cardiovascular disease[J]. J Lipid Res, 2018, 59(12): 2421-2435.
- [5] JIANG X C. Impact of phospholipid transfer protein in lipid

- metabolism and cardiovascular diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1276: 1-13.
- [6] FERNÁNDEZ-RUIZ I. Dyslipidaemia; is CETP inhibition a viable therapeutic strategy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(7): 382-383.
- [7] BRUNZELL J D, ZAMBON A, DEEB S S. The effect of hepatic lipase on coronary artery disease in humans is influenced by the underlying lipoprotein phenotype [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(3): 365-372.
- [8] NAGAO M, MIYASHITA K, MORI K, et al. Serum concentration of full-length-and carboxy-terminal fragments of endothelial lipase predicts future cardiovascular risks in patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(5): 839-846.
- [9] 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.
- [10] PHILLIPS M C. Is ABCA1 a lipid transfer protein[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(5): 749-763.
- [11] DERGUNOV A D, SAVUSHKIN E V, DERGUNOVA L V, et al. Significance of cholesterol-binding motifs in ABCA1, ABCG1, and SR-BI structure[J]. *J Membr Biol*, 2019, 252(1): 41-60.
- [12] QIAN H, ZHAO X, CAO P, et al. Structure of the human lipid exporter ABCA1[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1228-1239. e10.
- [13] PRICE N L, ROTLLAN N, ZHANG X B, et al. Specific disruption of ABCA1 targeting largely mimics the effects of miR-33 knockout on macrophage cholesterol efflux and atherosclerotic plaque development[J]. *Circ Res*, 2019, 124(6): 874-880.
- [14] LIU T, ZHANG L, JOO D, et al. NF- κ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [15] LUU W, SHARPE L J, GELISSEN I C, et al. The role of signalling in cellular cholesterol homeostasis[J]. *IUBMB Life*, 2013, 65(8): 675-684.
- [16] VAN ECK M, VAN BERKEL T J. ATP-binding cassette transporter A1 in lipoprotein metabolism and atherosclerosis: a new piece of the complex puzzle[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 2281-2283.
- [17] BASHORE A C, LIU M, KEY C C, et al. Targeted deletion of hepatocyte ABCA1 increases plasma HDL (high-density lipoprotein) reverse cholesterol transport via the LDL (low-density lipoprotein) receptor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9): 1747-1761.
- [18] CEDÓ L, METSO J, SANTOS D, et al. LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models[J]. *Circ Res*, 2020, 127(6): 778-792.
- [19] BRUNHAM L R, SINGARAJA R R, DUONG M N, et al. Tissue-specific roles of ABCA1 influence susceptibility to atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4): 548-554.
- [20] CHEN W, LI L, WANG J, et al. The ABCA1-efferoctosis axis: a new strategy to protect against atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 16(518): 1-8.
- [21] YVAN-CHARVET L, WELCH C, PAGLER T A, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages free cholesterol accumulation, increased signaling via Toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 2008, 118(18): 1837-1847.
- [22] ZHU X, OWEN J S, WILSON M D, et al. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor trafficking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(11): 3196-3206.
- [23] TANG C, LIU Y, KESSLER P S, et al. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(47): 32336-32343.
- [24] VAN ECK M, VAN BERKEL T J. ATP-binding cassette transporter A1 in lipoprotein metabolism and atherosclerosis: a new piece of the complex puzzle[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 2281-2283.
- [25] OUWENEEL A B, ZHAO Y, CALPE-BERDIEL L, et al. Impact of bone marrow ATP-binding cassette transporter A1 deficiency on atherogenesis is independent of the presence of the low-density lipoprotein receptor [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 319: 79-85.
- [26] BI X, ZHU X, GAO C, et al. Myeloid cell-specific ATP-binding cassette transporter A1 deletion has minimal impact on atherogenesis in atherogenic diet-fed low-density lipoprotein receptor knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1888-1899.
- [27] REDDY S T, HAMA S, NG C, et al. ATP-binding cassette transporter 1 participates in LDL oxidation by artery wall cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1877-1883.
- [28] STAMATIKOS A, DRONADULA N, NG P, et al. ABCA1 overexpression in endothelial cells *in vitro* enhances ApoA1-mediated cholesterol efflux and decreases inflammation[J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(2): 236-248.
- [29] 王玉香, 燕燕, 李永芳, 等. 沉默 MAP4K4 通过调控 PPAR γ /ABCA1 通路缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 54-59.

- [30] VAISMAN B L, DEMOSKY S J, STONIK J A, et al. Endothelial expression of human ABCA1 in mice increases plasma HDL cholesterol and reduces diet-induced atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(1): 158-167.
- [31] DRUŽBICKI K, LAVÉN R, ARMSTRONG J, et al. Cation dynamics and structural stabilization in formamidinium Lead iodide perovskites[J]. *J Phys Chem Lett*, 2021, 12(14): 3503-3508.
- [32] CASTIGLIONI S, MONTI M, ARNABOLDI L, et al. ABCA1 and HDL₃ are required to modulate smooth muscle cells phenotypic Switch after cholesterol loading[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266: 8-15.
- [33] CHUNG S, SAWYER J K, GEBRE A K, et al. Adipose tissue ATP binding cassette transporter A1 contributes to high-density lipoprotein biogenesis in vivo[J]. *Circulation*, 2011, 124(15): 1663-1672.
- [34] LINDAHL M, PETROVA 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.
- [35] DE HAAN W, BHATTACHARJEE A, RUDDLE P, et al. ABCA1 in adipocytes regulates adipose tissue lipid content, glucose tolerance, and insulin sensitivity[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3): 516-523.
- [36] YANG J, ZHANG L, SUN X, et al. Enhanced adipose tissue inflammation by deletion of ATP-binding cassette transporter A1 in adipocytes and macrophages reduces the development of atherosclerotic lesions in male LDL receptor knockout mice on western-type diet[J]. *Circulation*, 2018, 138: A13319.
- [37] TANG C, LIU Y, YANG W, et al. Hematopoietic ABCA1 deletion promotes monocytosis and worsens diet-induced insulin resistance in mice[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(1): 100-108.
- [38] ZHU X, CHUNG S, BI X, et al. Myeloid cell-specific ABCA1 deletion does not worsen insulin resistance in HF diet-induced or genetically obese mouse models[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(10): 2708-2717.
- [39] CUFFE H, LIU M, KEY C C, 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.
- [40] VINCENT V, THAKKAR H, AGGARWAL S, et al. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) expression in adipose tissue and its modulation with insulin resistance in obesity[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 275-284.
- [41] CHOROMANSKA B, MYSLIWIEC P, HADY H R, et al. The implication of adipocyte ATP-binding cassette A1 and G1 transporters in metabolic complications of obesity[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(1): 143-152.
- [42] SHEN L, PENG H, PENG R, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2): 557-565.
- [43] BABASHAMSI M M, KOUKHALOO S Z, HALALKHOR S, et al. ABCA1 and metabolic syndrome; a review of the ABCA1 role in HDL-VLDL production, insulin-glucose homeostasis, inflammation and obesity[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1529-1534.

(此文编辑 秦旭平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更正启事

发表在《中国动脉硬化杂志》2022 年第 30 卷第 1 期 21-26 页,题目为“脂肪功能紊乱参与心血管稳态失衡调控的研究进展”的文章作者由“石晓东,阮承超”更正为“石晓东,庄涛,卢宁,阮承超”。

编辑部特此更正。