

本文引用: 林洁, 陈玉霞, 章卫平. 肝脏调节胆固醇代谢稳态的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 737-743.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.09.001.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-09-0737-07

· 专家论坛 ·

肝脏调节胆固醇代谢稳态的研究进展

林洁, 陈玉霞, 章卫平

(海军军医大学病理生理学教研室, 上海市 200433)

[专家简介] 章卫平, 海军军医大学基础医学院病理生理学教研室主任、教授, 博士研究生导师。2002—2005 年于美国哈佛大学公共卫生院从事博士后研究。主要从事内分泌与代谢性疾病的病理生理机制研究, 先后承担国家重点研发计划、863 计划、973 计划和国家自然科学基金杰出青年基金、重点项目等国家级基金课题 10 余项, 在 *Hepatology*、*Nature Communications*、*eLife*、*PNAS* 和 *Gastroenterology* 等国际学术刊物发表 SCI 论文 70 余篇, 入选国家“万人计划”科技创新领军人才、新世纪国家百千万人才工程国家级人选、科技部中青年科技创新领军人才和上海市科技创新领军人才。



[关键词] 动脉粥样硬化; 高胆固醇血症; 脂质代谢; 脂质稳态; 分泌与外排

[摘要] 胆固醇代谢稳态是机体发挥生理功能的重要保障。胆固醇代谢紊乱引起的体内胆固醇异常积聚可导致肝脏脂肪病变以及高胆固醇血症, 与动脉粥样硬化等心血管疾病的发生发展密切相关。肝脏在维持机体胆固醇代谢稳态过程中发挥着关键性作用, 其胆固醇代谢涉及摄取、合成、生物转化以及外排等多个环节。文章就肝脏调节胆固醇代谢稳态的最新进展作一综述。

[中图分类号] R363; R589

[文献标识码] A

Progress in liver regulation of cholesterol homeostasis

LIN Jie, CHEN Yuxia, ZHANG Weiping

(Department of Pathophysiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[KEY WORDS] arteriosclerosis; hypercholesterolemia; lipid metabolism; lipid homeostasis; secretion and efflux

[ABSTRACT] Cholesterol homeostasis is critical for proper cellular function in the organism. Abnormal accumulation of cholesterol in the body caused by metabolic disorder can lead to hepatic steatosis and hypercholesterolemia, which is closely correlated to cardiac cerebrovascular disease such as arteriosclerosis. The liver plays a key role in maintaining cholesterol homeostasis through regulating its uptake, biosynthesis, conversion, and efflux. This paper reviews the progress in the regulation of cholesterol metabolic homeostasis by the liver.

胆固醇不仅是细胞膜必不可少的结构成分, 还是合成胆汁酸、脂溶性维生素和甾醇类激素等生物活性分子的前体物质。当胆固醇摄入和/或合成过多时, 超过其生物转化与排出能力, 可导致胆固醇在体内的异常积聚, 其中血浆胆固醇水平过高是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发生的重要原因。此外, 胆固醇代谢紊乱还与脂肪肝、糖尿病、胆结石等疾病的发生发展密切相关。

肝脏作为胆固醇代谢的中心器官, 直接影响着

机体全身胆固醇代谢稳态。肝脏胆固醇代谢涉及多个环节, 包括胆固醇的摄取、合成、生物转化以及外排^[1]。肝脏调节机体胆固醇代谢稳态的整体过程如图 1 所示。

1 肝脏摄取胆固醇

肝脏胆固醇的摄取主要是依靠 LDL 受体家族介导的胞吞途径和 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger

[收稿日期] 2021-12-31

[修回日期] 2022-02-17

[基金项目] 国家重点研发计划(2019YFA0802500); 国家自然科学基金重大研究计划(91857203, 31730042)资助

[作者简介] 林洁, 硕士研究生, 研究方向为胆固醇代谢, E-mail: lin183234302@163.com。通信作者章卫平, 博士后, 教授, 博士研究生导师, 主要从事内分泌与代谢性疾病的病理生理机制研究, E-mail: zhangwp@tmu.edu.cn。

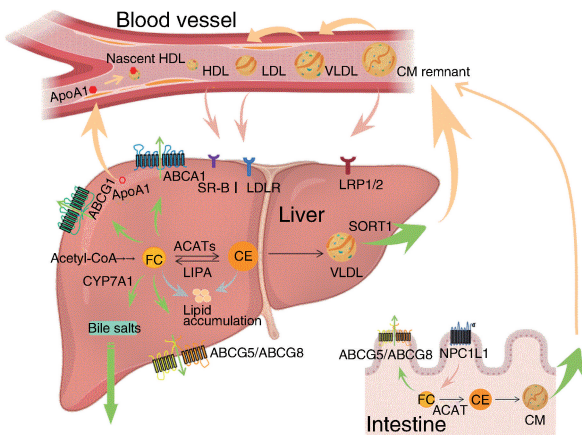


图 1. 肝脏调节胆固醇代谢稳态

FC: 游离胆固醇; CE: 胆固醇酯; Nascent HDL: 新生高密度脂蛋白;
CM: 乳糜微粒。

Figure 1. Regulation of cholesterol metabolic homeostasis by the liver

receptor class B I, SR-B I) 介导的选择性摄取途径来完成。食物来源的胆固醇经小肠黏膜吸收后以乳糜微粒(chylomicron, CM)的形式经由淋巴管运输到血浆中,在脂蛋白脂肪酶的作用下逐步分解生成乳糜微粒残粒后由肝脏表面相应受体摄取^[2]。肝脏摄取胆固醇能力的减弱会导致胆固醇在血浆的累积。此外,灵长类动物肝细胞胆小管膜上还高表达膜蛋白尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1(niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1),可介导肝细胞从胆汁中吸收游离胆固醇。

1.1 LDL 受体家族介导的胆固醇胞吞

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体家族由 LDL 受体(LDL receptor, LDLR)、LDLR 相关蛋白 1(LDLR-related protein 1, LRP1)、LRP1B、LRP2、LRP4、LRP8 和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)受体等 7 个核心成员组成^[3],属于单次跨膜蛋白,其共同的结构特征是胞外区含有一个或多个配体结合位点,胞内区含有高度保守的 NPxY (Asn-Pro-x-Tyr) 基序。LRP1 介导 CM 残粒的摄取;VLDL 受体介导 VLDL 的摄取;而 LDLR 则识别含 ApoB100 或 ApoE 的脂蛋白。血液中 LDL 与 LDLR 胞外段的配体结合域结合,导致其胞内区 NPxY 内吞序列暴露并与内吞适配器结合,继而招募网格蛋白、网格蛋白受体等相关分子后与 LDL 形成内吞囊泡进入胞内。内吞囊泡运输至溶酶体后,LDL 与 LDLR 复合体降解分离。LDLR 返回细胞膜表面再利用,而胆固醇酯水解成游离胆固醇后通过溶酶体-过氧化物酶体-内质网膜接触的方式

转移至内质网中。LDLR 表达下调可使脂质在血液中蓄积,导致高胆固醇血症。

LDLR 的表达调控可发生在转录水平和转录后水平。肝细胞中胆固醇的含量可以通过调节转录因子固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBP)的活性状态来调控肝脏中 LDLR 的转录表达。此外,作为泛素连接酶的低密度脂蛋白受体诱导型降解子能被肝脏 X 受体转录激活,从而泛素化 LDLR,使其在溶酶体中发生降解。前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin-9 型(protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一种分泌蛋白,可以影响 LDLR 蛋白稳定性^[4],它通过与 LDLR 结合使之在溶酶体中降解,实现在翻译后水平对 LDLR 表达的调节。在没有 PCSK9 的情况下,LDL 与 LDLR 结合,促使 LDLR 再循环以及血中低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平降低。PCSK9 对 LDLR 的降解依赖于 PCSK9-LDLR 复合物的内化,LDLR 的 EGF-A 结构域与 PCSK9 催化亚基的相互识别、结合形成 PCSK9-LDLR 复合物。这种稳定的复合体通过一种尚未明确的机制运输到溶酶体进行降解,阻止 LDLR 循环回到细胞表面。

LDLR 介导的肝细胞内吞清除血液中 LDL 以及对胆固醇内源性合成的反馈调节是血液中 LDL 水平的关键调控环节。LDLR 敲除小鼠在高胆固醇饮食刺激后出现高脂血症的表型^[5],而且其血管结构还会随着胶原蛋白含量的增加而改变,是研究动脉粥样硬化常用的模型动物。PCSK9 可以通过促进肝脏 LDLR 降解来调节血浆 LDLC 水平。因此,PCSK9 已成为降低 LDLC 水平和预防动脉粥样硬化的潜在治疗靶点。目前已有多种方法可以下调体内 PCSK9 的表达,从而达到降低血中 LDLC 水平的目的。一种方法是抑制 PCSK9 与 LDLR 的相互作用^[6],包括使用单克隆抗体、黏附素、EGF-A 样重复序列和模拟肽。其中单克隆抗体能够高特异性抑制且长半衰期地抑制 PCSK9 表达,是迄今为止降低 LDL 水平最成功的药物。还有一种主要的方法是利用小干扰 RNA 靶向 PCSK9 的 mRNA 阻滞其翻译为蛋白,或用反义寡核苷酸药物抑制 PCSK9 表达^[4]。其他还包括生产针对人体自身 PCSK9 的自身抗体,利用基因编辑技术抑制 PCSK9 表达等方式来降低血中 LDLC 水平,为临床治疗高胆固醇血症以及动脉粥样硬化等心血管疾病提供更多治疗思路。

1.2 SR-B I 受体介导的 HDL 胆固醇逆向转运

SR-B I 是一种多功能膜蛋白受体^[7],既可以介导肝外细胞(如巨噬细胞)内源性游离胆固醇排泌到高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL),也介导肝细胞从 HDL 中摄取胆固醇酯,因而被认为是高亲和力的 HDL 受体。与 LDL 受体以内吞脂蛋白颗粒方式摄取胆固醇不同,肝脏 SR-B I 选择性摄取循环血 HDL 中的胆固醇酯:首先,富含胆固醇酯的供体脂蛋白颗粒利用两亲 α -螺旋结构域结合 SR-B I 的细胞外环结构域;结合之后,SR-B I 可以促进胆固醇酯(cholesterol ester, CE)从脂蛋白颗粒转移到质膜;最后,胆固醇酯流出后的脂蛋白颗粒回到血液中。SR-B I 对于胆固醇酯的摄取率与 HDL 颗粒中最初存在的胆固醇酯量成正比。虽然,SR-B I 促进胆固醇酯向质膜转移的机制尚不完全清楚,但目前较为公认的一种模型是脂蛋白颗粒与细胞膜受体的胞外结构域形成疏水通道,然后胆固醇酯以浓度梯度方式扩散^[8]。

胆固醇逆向转运是以 HDL 作为特定胆固醇载体转运肝外组织中多余胆固醇到肝脏的过程。进入肝细胞内的胆固醇酯在激素敏感性酯酶的作用下水解成游离胆固醇,进而将胆固醇直接外排至胆道或转化成胆汁酸盐代谢^[10]。位于肝细胞膜上的 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)负责转运细胞内的胆固醇和磷脂到 ApoA1 以形成盘状的新生 HDL。在血浆中卵磷脂胆固醇酰基转移酶、胆固醇酯转移蛋白以及磷脂转运蛋白等分子的参与下,新生的盘状 HDL 从肝外组织获取更多胆固醇后逐渐成熟为球形 HDL,后者更容易被 SR-B I 介导摄取到肝脏。ATP 结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)虽然不参与新生 HDL 的装配,但可促进外周组织细胞中游离胆固醇流出到成熟 HDL,增加 HDL 的胆固醇含量^[10]。

SR-B I 在肝脏、肠道、肾上腺和血管细胞(如巨噬细胞和内皮细胞)中均表达。SR-B I 全身敲除小鼠血液中存在异常大的、富含胆固醇的功能障碍性 HDL,相较于对照小鼠更容易发生动脉粥样硬化^[11]。相比之下,SR-B I 过表达的小鼠血浆中高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平降低,动脉粥样硬化程度减轻^[7]。肝脏中的 SR-B I 介导选择性摄取 HDL,驱动胆固醇的反向运输。也就是说,肝脏 SR-B I 表达水平的降低会造成 HDL 不能被肝脏正常摄取,使胆固醇酯在血浆

中异常堆积,从而诱发心血管疾病。在易患动脉粥样硬化的小鼠中,肝脏特异性敲除 SR-B I 会导致血浆高密度脂蛋白胆固醇酯水平升高和 HDL 颗粒异常增大,并增加动脉粥样硬化病变面积^[12]。在 ApoE 全身敲除小鼠中沉默 SR-B I 基因的表达,小鼠发生动脉粥样硬化的时间提前,还表现出广泛的心肌纤维化、心脏功能异常等更重的心血管疾病症状^[13]。

2 肝脏合成胆固醇

虽然大多数细胞合成胆固醇,但肝脏在胆固醇合成和体内平衡中起着核心作用。在肝脏中以乙酰辅酶 A 为原料,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)作为限速酶催化胆固醇生物合成的重要前体甲羟戊酸,该步骤是胆固醇生物合成的限速环节。胆固醇在肝脏中生物合成的调节通过两条经典的调控通路完成:转录因子 SREBP 介导的转录调控和胆固醇合成限速酶 HMGCR 的转录后调节。

2.1 胆固醇合成的转录调节

膜结合转录因子 SREBP 是肝脏胆固醇生物合成的重要调节因子,由一个含碱性-螺旋-环-亮氨酸拉链基序的 N-末端转录因子结构域、两个跨膜片段以及一个 C-末端调节结构域组成。SREBP 包含 SREBP1a、SREBP1c 和 SREBP2 三个亚型,其中 SREBP2 主要参与胆固醇内源性合成和外源性吸收过程中相关基因的调控。SREBP2 在细胞中一般以非活化状态的前体形式锚定在内质网中。当内质网膜上胆固醇达到总胆固醇水平的 5% 以上时, SREBP2 前体的 C-末端结构域与 SREBP 裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)结合,促使 SCAP 上 S2~S6 五个跨膜片段组成的固醇敏感结构域(sterol-sensing domain, SSD)与胰岛素诱导基因编码蛋白(insulin-induced gene proteins, INSIG)相互作用,阻止外壳蛋白复合物 II(the coat protein complex II, COP II)与 SCAP 的结合,从而使 SCAP-SREBP2 复合体滞留在内质网中。SCAP 与 INSIG 的结合也稳定了 INSIG,否则 INSIG 会通过泛素-蛋白酶体途径降解。在体内胆固醇耗竭的条件下,INSIG 的这种降解有助于 SCAP-INSIG 复合物快速解离以及 SREBP2 途径的激活。SREBP2 前体从内质网转移到高尔基体中依次被位点 1 蛋白酶(site 1 protease, S1P)和 S2P 两种蛋白酶剪切产生有转录活性的 N 端结构域,从而激活 SREBP 途径。加工

后的 SREBP2,命名为核 SREBP2(nuclear SREBP2, nSREBP2),然后以同源二聚体的形式进入细胞核,与目标基因启动子中的固醇调节元件序列结合,并上调它们的转录表达^[14]。调控肝脏胆固醇合成的 SREBP 通路如图 2 所示。

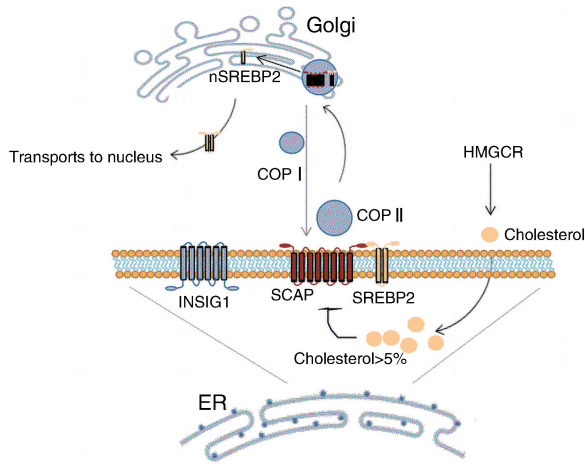


图 2. SREBP 通路调控肝脏胆固醇合成
Figure 2. SREBP pathway regulates hepatic cholesterol synthesis

许多分子参与了肝细胞中 SCAP-SREBP 循环的调节。锚定于内质网膜上的 E3 泛素连接酶环指蛋白 5(the ubiquitin ligase ring finger protein 5, RNF5),通过介导 SCAP 的泛素化,从而激活 SREBP2。机制研究表明,RNF5 与 SCAP 的跨膜区结合,并泛素化位于 SCAP 胞质环 2 的 Lys305。RNF5 介导的泛素化增强了 SCAP 管腔环 1 和环 7 之间的相互作用,进而正向调节了 SREBP2 的激活^[15]。作为 M2 型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)的下游效应器,内质网跨膜蛋白 33(transmembrane protein 33, TMEM33)也可以调节 SREBP 的激活和脂质代谢。PKM2 的缺失可以上调 TMEM33 的表达,继而招募 E3 泛素连接酶 RNF5,以促进 SCAP 的降解。近来有研究发现,一种高尔基体相关蛋白神经纤维蛋白样蛋白 1(neurobeachin-like protein 1, NBEAL1)参与胆固醇代谢的调节。当细胞胆固醇水平下降时,SREBP2 前体运输到高尔基体进一步水解。高尔基上的跨膜蛋白 adipoQ 受体 3(adipoQ receptor 3, PAQR3)将 SREBP2 前体锚定在高尔基体中并促使其成熟。NBEAL1 则是增强 PAQR3 与 SREBP2 前体相互作用来促进 SREBP2 激活^[16]。此外,线粒体水通道蛋白 8 可以通过激活 SREBP2/HMGCR 途径增加肝细胞中胆固醇的合成^[17]。而在禁食或低浓

度的胰岛素及 IGF-1 条件下,肝脏叉头蛋白 O3(forkhead box O3, FOXO3)可以招募沉默信息调节因子 6(silent information regulator 6, SIRT6)到 SREBP2 邻近的启动子,通过使组蛋白 H3K9 和 H3K56 脱乙酰位点去乙酰化而抑制 SREBP2 及其靶基因的表达^[18]。

2.2 肝脏胆固醇合成的转录后调节

定位在内质网膜上的多聚体糖蛋白 HMGCR,催化肝脏胆固醇生物合成的限速反应。HMGCR 由两个主要结构域共同组成:8 次跨膜的 N 端固醇敏感结构域和 C 端催化结构域,它们分别负责甾醇的结合和酶催化活性的调节。HMGCR 的表达水平受到多种因素的广泛调控。胆固醇以及胆固醇前体可调节 HMGCR 的转录和泛素化修饰降解。当这些胆固醇相关化合物水平降低时,SREBP2 途径激活,进入细胞核与 HMGCR 基因的启动子区域结合,促使 HMGCR 转录;而随着胞内固醇水平的升高,INSIG 与 HMGCR 结合,E3 连接酶 gp78 泛素化 HMGCR,继而通过内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)途径降解 HMGCR。ERAD 由泛素-蛋白酶体系统介导,其中 INSIG 和甾醇诱导的泛素化是 HMGCR 通过 ERAD 降解的必备条件^[19]。

胆固醇的生物合成与饮食状态有关,禁食状态下机体胆固醇合成受抑制,摄食后则增加,但其中的具体机制尚未完全明确。宋保亮团队^[20]的最新研究表明,饮食状态对胆固醇生物合成的调节是通过 mTORC1-USP20-HMGCR 轴实现的。泛素特异性蛋白酶 20(ubiquitin-specific protease, USP20)在摄食状态下能稳定 HMGCR。餐后胰岛素和葡萄糖浓度的增加可以刺激哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)磷酸化 USP20 的 S132 和 S134 位点,磷酸化的 USP20 继而被招募到 HMGCR 复合物并抑制其降解,从而促进胆固醇的生物合成。酰基辅酶 A 结合蛋白可能通过与 SREBP2 的相互作用负向调节 HMGCR 基因转录。微小核糖核苷酸(miRNA, miRNA)通过转录后机制在 HMGCR 的表达调控中发挥关键作用。例如,miR-21 和 miR-29 通过直接与 HMGCR 的 3' 非翻译区(3' -UTR)结合,显著抑制 HMGCR 在肝细胞中的表达,从而减轻肝脏游离胆固醇在肝脏中的异常积聚。AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是介导 HMGCR 磷酸化的关键酶,可在翻译后水平调节 HMGCR 活性。当细胞内 AMP/ATP 比值增加时,AMPK 磷酸化 HMGCR 活性位点上保守的 Ser871 位点,从而降低 HMGCR 活性。此

外,还发现酰基辅酶 A 结合蛋白 (acyl-coenzyme binding protein, ACBP) 可能通过与 SREBP2 的物理相互作用来负向调节 HMGCR 基因转录。

临床上,他汀类药物是 HMGCR 的强有力竞争性抑制剂,可以直接与酶的催化域结合^[21-22],是降低动脉粥样硬化等心血管疾病风险的一线治疗药物。他汀类药物通过减少肝脏胆固醇的产生、上调肝脏 LDL 受体以及增加 LDL 和 LDL 相关颗粒的摄取来降低血中胆固醇水平以及心血管疾病风险^[23]。在最近的研究中发现,HMGCR 在催化结构域起始处表达活性很高的反应性半胱氨酸,而抗炎环戊烯酮前列腺素可以与半胱氨酸残基结合,从而抑制 HMGCR 活性减少胆固醇的合成^[24]。

3 肝脏胆固醇生物转化的机制

在肝细胞中,内化的脂蛋白颗粒被输送到溶酶体和内分泌体,胆固醇酯水解成游离胆固醇,然后输送到不同的细胞器。肝脏中的游离胆固醇可以直接分泌到胆道中或转化为更具水溶性的胆汁酸后进行代谢。限速酶胆固醇 7 α 羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 是一种定位于肝细胞内质网上的细胞色素 P450 酶,仅在肝细胞的内质网中表达,催化游离胆固醇生物转化为胆汁酸,其表达和活性受最终产物胆汁酸的反馈调节。食物摄入可以调节胆汁酸的合成,特别是富含胆固醇的食物。在野生型小鼠中,高胆固醇饮食刺激能够促进 CYP7A1 基因转录进而增加胆汁酸的合成^[25]。越来越多的研究表明,CYP7A1 单核苷酸多态性与总胆固醇以及低密度脂蛋白水平相关,CYP7A1 在抗动脉粥样硬化方面有着重要作用。对肝脏中过表达 CYP7A1 的转基因小鼠进行高脂肪饮食刺激,其出现程度更轻的肥胖、脂肪肝和胰岛素抵抗表型。而且过表达 CYP7A1 小鼠肝脏 VLDL 的分泌增加,但血浆甘油三酯水平维持稳定状态,这可能与外周组织中甘油三酯清除率增加有关^[26]。也就是说,增加 CYP7A1 可以改善小鼠的高胆固醇血症,而小鼠的 CYP7A1 缺失会导致高胆固醇血症和动脉粥样硬化前表型^[27]。

4 肝脏胆固醇的排出

胆固醇由特定蛋白介导流出或作为血浆脂蛋白的主要成分分泌入血是肝脏胆固醇排出以及胆固醇进入血液循环的重要途径。

4.1 肝脏胆固醇的分泌入血

肝脏将内源性合成和外源性获得的胆固醇酯包装成 VLDL 后以分泌小泡的形式输送到血液中。该过程需要甘油三酯、胆固醇、ApoB100 以及微粒体甘油三酯转运蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTTP) 等多种分子的参与。其中,MTTP 在肝脏 VLDL 的组装和分泌中起着至关重要的作用,在 MTTP 缺失的情况下,ApoB 会被降解。这表明 MTTP 阻止载脂蛋白的降解,并有利于其组装成脂蛋白。据相关文献报道,MTTP 可能通过两种主要方式协助脂蛋白组装^[28]。MTTP 可以利用不含任何蛋白的囊泡将脂质转移到 ApoB。MTTP 很可能是利用一种非特异性模式识别和转移脂质。虽然 MTTP 实现脂质转移的具体机制尚不清楚,但 MTTP 与 ApoB 或磷脂单分子层的结合可能促进脂质的转移,它与膜双层的相互作用是获得脂质的最佳途径。其次,MTTP 与 ApoB 的 N-末端之间的离子相互作用也参与了脂蛋白的组装。这些相互作用随着 ApoB 长度的增加和酯化而减少。这些蛋白质相互作用对于确保新生 ApoB 进一步酯化所需的正确构象来说可能是非常重要的^[29]。

VLDL 的正确组装与分泌是机体维持脂质代谢平衡的基础。MTTP 的缺乏会导致无 β 脂蛋白血症,这是一种罕见的遗传性疾病,存在血浆中含 ApoB 的脂蛋白水平降低和脂肪肝的症状。抑制 MTTP 的表达目前正用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症,这有助于降低这些患者中 LDLC 等含 ApoB 的脂蛋白水平^[30]。

4.2 肝脏胆固醇的外排

胆固醇从肝脏输出是维持肝脏胆固醇稳态所必需的。ABCA1 和 ABCG1 是介导胆固醇从肝脏输出的关键蛋白。丹吉尔病患者由于体内 ABCA1 的缺失,血浆 HDL 水平低于正常水平的 5%,甘油三酯水平明显升高,肝脏 ABCA1 特异性敲除小鼠具有相似的脂质表型,其血浆 HDL 水平仅为正常的 20%^[31]。共聚焦荧光显微镜发现,肝脏 ABCA1 位于基底外侧表面和相关的内吞小泡上^[32],参与肝脏胆固醇的外排。

仅在肝细胞和肠道上皮细胞中表达的 ABCG5 和 ABCG8 也均属于 ABC 转运蛋白超家族,它们结合形成异二聚体来介导肝细胞内胆固醇流出至肝内胆管。但 ABCG5 和 ABCG8 识别和输出胆固醇的具体机制目前尚未阐明^[33]。小鼠中 ABCG5/8 基因的沉默导致胆道胆固醇降低和血浆胆固醇水平升

高。Molusky 等^[34]利用小鼠以及小鼠原代肝细胞、人类肝细胞的研究表明,二甲双胍和 AMPK 活化能够增加固醇转运蛋白 ABCG5/8 的表达,具有潜在的抗动脉粥样硬化作用。AMPK 激活被证明可以减少昼夜节律转录抑制子 PER2 (period 2, PER2) 在 ABCG5/8 启动子上的结合,该机制可解释小鼠禁食期间或白天 ABCG5/8 表达和胆汁胆固醇排泄增加的现象。

5 小结与展望

肝脏是参与人体代谢的核心器官,维持着机体糖、脂代谢的稳态。饮食中的胆固醇以乳糜微粒残留物的形式由肝脏通过 VLDL 受体或 LDL 受体摄取,同时内源性合成的胆固醇作为 VLDL 的一部分由肝脏分泌,并以中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 或 LDL 的形式回到肝脏^[35]。机体中胆固醇进出肝脏的整个过程维持着动态平衡。肝细胞中胆固醇的过量合成、摄取障碍或流出增加不仅会使胆固醇在肝脏异常蓄积,还会导致高胆固醇血症的发生,进而诱发动脉粥样硬化等心血管疾病,严重威胁人类健康。肝脏胆固醇代谢对于机体胆固醇代谢的平衡至关重要,虽然先前的研究已经取得重要进展,但肝脏胆固醇代谢过程极其复杂,对其中部分细节仍不清楚,如 HDL 与 SR-B I 结合被肝脏摄取的具体结合构象;ABCG5/ABCG8 介导胆固醇从肝脏流出的分子机制等,所以,在此过程中可能还存在未被发现的潜在的调控节点和药物靶点。

[参考文献]

- [1] LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 225-245.
- [2] LI H, LIU G, WAN X, et al. The zinc finger and BTB domain containing protein ZBTB20 regulates plasma triglyceride metabolism by repressing lipoprotein lipase gene transcription in hepatocytes [J]. *Hepatology*, 2022, 75(5): 1169-1180.
- [3] ALABI A, XIA X D, GU H M, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase promotes LDL receptor shedding and accelerates the development of atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1889.
- [4] TAECHALERTPAISARN J, ZHAO B, LIANG X, et al. Small molecule inhibitors of the PCSK9 · LDLR interaction [J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(9): 3242-3249.
- [5] LAUZIER B, DELEMASURE S, COLLIN B, et al. Effect of a chronic cholesterol-rich diet on vascular structure and oxidative stress in LDLR^{-/-} mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27(1): 31-36.
- [6] BROUSSEAN M E, CLAIRMONT K B, SPRAGGON G, et al. Identification of a PCSK9-LDLR disruptor peptide with in vivo function [J]. *Cell Chem Biol*, 2021. DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.08.012.
- [7] SHEN W J, AZHAR S, KRAEMER F B. SR-BI: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 95-116.
- [8] BRIAND O, TOUCHE V, COLIN S, et al. Liver X receptor regulates triglyceride absorption through intestinal down-regulation of scavenger receptor class B, type 1 [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(3): 650-658.
- [9] OUMET M, BARRETT T J, FISHER E A. HDL and reverse cholesterol transport [J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1505-1518.
- [10] POWNALL H J, ROSALES C, GILLARD B K, et al. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 712-723.
- [11] CONTRERAS-DUARTE S, SANTANDER N, BIRNERGRUENBERGER R, et al. High density lipoprotein cholesterol and proteome in SR-B1 KO mice: lost in precipitation [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 309.
- [12] 万进东, 冉飞, 夏思维, 等. 高密度脂蛋白颗粒大小与青年冠心病无症状性心肌缺血的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1054-1059.
WAN J D, RAN F, XIA S W, et al. Association between high density lipoprotein particle size and silent myocardial ischemia in young patients with coronary heart disease [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(12): 1054-1059.
- [13] YU P, XIONG T, TENEDERO C B, et al. Rosuvastatin reduces aortic sinus and coronary artery atherosclerosis in SR-B1 (scavenger receptor class B type 1)/ApoE (apolipoprotein E) double knockout mice independently of plasma cholesterol lowering [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(1): 26-39.
- [14] YAN R, CAO P, SONG W, et al. Structural basis for sterol sensing by Scap and Insig [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(13): 109299.
- [15] YC K, TAKAHASHI Y, MARUYAMA T, et al. Ring finger protein 5 activates sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) to promote cholesterol biosynthesis via inducing polyubiquitination of SREBP chaperone SCAP [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(12): 3918-3928.
- [16] BINDESBOLL C, ASA A, OGMUNSDOTTIR M H, et al. NBEAL1 controls SREBP2 processing and cholesterol metabolism and is a susceptibility locus for coronary artery

- disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4528.
- [17] DANIELLI M, MARRONE J, CAPIGLIONI A M, et al. Mitochondrial aquaporin-8 is involved in SREBP-controlled hepatocyte cholesterol biosynthesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 370-375.
- [18] TAO R, XIONG X, DEPINHO R A, et al. Hepatic SREBP-2 and cholesterol biosynthesis are regulated by FoxO3 and Sirt6[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(10): 2745-2753.
- [19] SCHUMACHER M M, DEBOSE-BOYD R A. Posttranslational regulation of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme in synthesis of cholesterol[J]. *Annu Rev Biochem*, 2021, 90: 659-679.
- [20] LU X Y, SHI X J, HU A, et al. Feeding induces cholesterol biosynthesis via the mTORC1-USP20-HMGCR axis [J]. *Nature*, 2020, 588(7838): 479-484.
- [21] FRIESEN J A, RODWELL V W. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductases [J]. *Genome Biol*, 2004, 5(11): 248.
- [22] 白娜, 张亮清, 朱利军, 等. 对他汀类药物反应不同者治疗前后血脂和胆固醇代谢标志物变化及其相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(3): 265-269.
- BAI N, ZHANG L Q, ZHU L J, et al. Changes of blood lipid and cholesterol metabolism markers and their correlation before and after treatment in subjects with different responses to statins [J]. *Chin J Arterioscler*, 2016, 24(3): 265-269.
- [23] LEDUC V, BOURQUE L, POIRIER J, et al. Role of rs3846662 and HMGCR alternative splicing in statin efficacy and baseline lipid levels in familial hypercholesterolemia [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(1): 1-11.
- [24] GUTIERREZ L, MARQUES C V, SCOMAZZON S P, et al. A-family anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins: a novel class of non-statin inhibitors of HMG-CoA reductase [J]. *Biochimie*, 2021, 182: 37-50.
- [25] CHAMBERS K F, DAY P E, ABOUFARRAG H T, et al. Polyphenol effects on cholesterol metabolism via bile acid biosynthesis, CYP7A1: a review [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2588.
- [26] LI T, OWSLEY E, MATOZEL M, et al. Transgenic expression of cholesterol 7alpha-hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. *Hepatology*, 2010, 52(2): 678-690.
- [27] PULLINGER C R, ENG C, SALEN G, et al. Human cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(1): 109-117.
- [28] NEWBERRY E P, XIE Y, KENNEDY S M, et al. Prevention of hepatic fibrosis with liver microsomal triglyceride transfer protein deletion in liver fatty acid binding protein null mice [J]. *Hepatology*, 2017, 65(3): 836-852.
- [29] LIU Y, CONLON D M, BI X, et al. Lack of MTP activity in pluripotent stem cell-derived hepatocytes and cardiomyocytes abolishes apoB secretion and increases cell stress [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(7): 1456-1466.
- [30] ABULIZI A, VATNER D F, YE Z, et al. Membrane-bound sn-1, 2-diacylglycerols explain the dissociation of hepatic insulin resistance from hepatic steatosis in MTP knockout mice [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(12): 1565-1576.
- [31] LIU M, CHUNG S, SHELNESS G S, et al. Hepatic ABCA1 deficiency is associated with delayed apolipoprotein B secretory trafficking and augmented VLDL triglyceride secretion [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(10 Pt A): 1035-1043.
- [32] HE Y, RONSEIN G E, TANG C, et al. Diabetes impairs cellular cholesterol efflux from ABCA1 to small HDL particles [J]. *Circ Res*, 2020, 127(9): 1198-1210.
- [33] SUN Y, WANG J, LONG T, et al. Molecular basis of cholesterol efflux via ABCG subfamily transporters [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(34): e2110483118.
- [34] MOLUSKY M M, HSIEH J, LEE S X, et al. Metformin and AMP kinase activation increase expression of the sterol transporters ABCG5/8 (ATP-binding cassette transporter G5/G8) with potential antiatherogenic consequences [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7): 1493-1503.
- [35] LI H, YU X H, OU X, et al. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis [J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 83: 101109.
- (此文编辑 许雪梅)