

ABCA1:调控胆固醇逆向转运与炎症激活之间关系的研究新进展

李佳珊¹ 关秀茹^{1,2}

(1.哈尔滨医科大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150001; 2.哈尔滨医科大学附属第一医院检验科,黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 过量胆固醇蓄积和炎症激活是动脉粥样硬化(AS)发展过程中的两个主要病理过程。据研究报道三磷酸腺苷结合盒转运体(ABCA1)能转运细胞内的胆固醇至载脂蛋白 A-I,形成高密度脂蛋白前体,使过多的胆固醇转运至肝脏代谢后重新利用,或随排泄物排出体外,减少泡沫细胞的形成,抑制 AS 的发生和发展。目前越来越多的研究发现 ABCA1 还能调控炎症反应或激活炎症小体,意味着在胆固醇代谢与炎症之间有密切的联系,但具体机制还未阐明。现综述 ABCA1 调控的胆固醇逆向转运与炎症激活之间关系的最新研究进展,突出 ABCA1 在 AS 整个病理过程中举足轻重的作用。以 ABCA1 为切入点,将为临床上预防和治疗 AS 提供新的靶点。

【关键词】 ABCA1;胆固醇转运;炎症;动脉粥样硬化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.018

ABCA1: New Progress in Regulating the Relationship Between Cholesterol Reverse Transport and Inflammation Activation

LI Jiashan¹, GUAN Xiuru^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Laboratory Department, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Excessive cholesterol deposition and inflammation activation are the two main pathological processes in the development of atherosclerosis (AS). It has been reported that ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) can transport intracellular cholesterol to apolipoprotein A-I to produce high-density lipoprotein precursor, so that excessive cholesterol can be transported to the liver for metabolism, reuse or excretion in vitro, reducing the formation of foam cells, and inhibiting the occurrence and development of AS. Currently, more and more studies have found that ABCA1 can regulate inflammatory reaction or activate inflammasome, indicating a certain close relationship between cholesterol metabolism and inflammation, but the specific mechanism is still unclear. This paper reviews the latest research progress on the relationship between ABCA1 regulated cholesterol reverse transport and inflammatory activation, highlighting the pivotal role of ABCA1 in the whole pathological process of AS. Taking ABCA1 as the entry point will provide new targets for clinical prevention and treatment of AS.

【Key words】 ATP-binding cassette transporter A1; Reverse cholesterol transport; Inflammation; Atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以脂质沉积和炎症反应为特点的慢性炎症性疾病。临床研究指出高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)血清含量与 AS 发病率呈负相关^[1]。HDL 的主要功能是将胆固醇从外周组织运输到肝脏,这一过程被称为“反向胆固醇转运”(reverse cholesterol transport, RCT),它可清除动脉血管中多余的胆固醇,从而减少脂质沉积,阻止泡沫细胞的形成并预防 AS 的发生。为了启动 RCT,三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP-binding cassette transporter, ABC)A1 运输磷脂和胆固醇,随后将其装载到载脂蛋白 A-I(ApoA-I)形成 HDL

前体^[2]。ABC 转运蛋白是一类整合膜蛋白家族,能够利用 ATP 的水解作用,穿过细胞膜的磷脂双分子层化学转运不同的底物。目前已知有 49 种不同的基因编码人类的 ABC 转运蛋白,这些转运蛋白广泛参与细胞过程,能转运大量不同的疏水化合物穿越细胞边界。由于某些基因在转录的过程中被交替剪接,因此这 49 个基因中的每个基因不只编码一种蛋白质,而是编码多种 ABC 蛋白变体。基于基因结构的相似性以及核苷酸结合域和跨膜域的序列同源性,ABC 转运蛋白又分为 7 个亚科,被命名为 ABCA~G。ABCA 亚家族有 12 个成员,其中就包括 ABCA1,其主要参与脂质分子

基金项目:国家自然科学基金(81672084)

通信作者:关秀茹, E-mail: gxr0451@sina.com

穿越细胞膜的运动^[3]。但目前的研究认为 ABCA1 不仅能逆向转运细胞内的胆固醇,减少泡沫细胞的形成,而且在 AS 的慢性炎症反应过程中扮演着重要作用。ABCA1 贯穿 AS 形成的整个过程,靶向 ABCA1 既可减少脂质沉积又可减弱炎症反应,可作为治疗和预防 AS 的关键靶点。根据最近的研究报道,以 ABCA1 为药物靶点的治疗已在动物实验中取得很好的效果^[4],而相关药物是否可用于临床上治疗人类心血管疾病还有待进一步研究。现对 ABCA1 调控的胆固醇代谢与炎症反应之间关系的最新进展进行综述。

1 ABCA1 的结构与功能

ABC 转运蛋白家族主要由四个核心结构域组成,即两个跨膜结构域和两个核苷酸结合结构域。ABCA1 是一个结构完整的转运蛋白,而这四个结构域是由一条包含 2 261 个残基的多肽链构成。ABCA 转运蛋白亚型,特别是 ABCA1 具有两个糖基化修饰的胞外结构域,并含有一定数量的二硫键。这些附属结构域可调节蛋白与蛋白之间的相互作用。近年研究发现 ABCA1 在 HDL 的生物合成和维持胆固醇稳态方面具有重要作用^[5]。

ABCA1 基因突变可导致常染色体隐性遗传病: HDL 缺乏症,以血清中较低的 HDL 含量以及组织巨噬细胞内胆固醇沉积为特点,可引发 AS 的形成^[6]。转运蛋白可调控磷脂和游离胆固醇从细胞质膜释放并与细胞外基质中的 ApoA-I 结合,从而产生 HDL 前体颗粒。ABCA1 和其他 ABC 转运蛋白的作用则是促进细胞内游离胆固醇外流并结合 ApoA-I,增强胆固醇从巨噬细胞逆向转运到肝脏进行代谢,从而预防心血管疾病的发生^[7]。

2 在 AS 中的 ABCA1 依赖性胆固醇转运和炎症反应

胆固醇代谢阻碍和炎症反应是促进 AS 发展的两个重要过程。近年,一些研究报道了在 AS 形成的两个过程的病理性改变。槲树素是一种典型的黄酮成分,研究表明它可通过下调巨噬细胞和平滑肌细胞内的肿瘤坏死因子(TNF)- α /核因子(NF)- κ B 通路抑制炎症反应发生。此外槲树素下调 SR-A1 mRNA,阻止巨噬细胞样泡沫细胞形成,同时上调 B 类清道夫受体和 ABCA1 基因的表达,进而增强 RCT 代谢过程^[8]。有关 RCT 和炎症反应的病理变化在动物体内实验中也有相似的文献报道。Ou 等^[9]发现在 ApoE^{-/-}小鼠体内,血管生成素-1(Ang-1)调控 Tie2/TFE3/LXR α 通路,进而下调 ABCA1 和 ABCG1 的表达,引起小鼠 RCT 下降,同时血清中 HDL 胆固醇含量显著减少。Ang-1 增加 TNF- α 、白介素(IL)-6 和 IL-1 β 炎症因子的表达,促进脂质在斑块细胞内的积累,同时促进炎症性 M1 亚型巨噬细胞生成,这些作用加速了炎症反应并加重了 AS 的发生。Zhang 等^[10]探究了 Wnt5a/Ror2 通路

在致心血管疾病方面的作用机制,在 ApoE^{-/-}小鼠中 Wnt5a 高表达,敲除 Wnt5a 发现细胞内胆固醇积累与炎症反应下降,而过表达 Wnt5a 能抑制 ABCA1 的合成与表达,同时促进 NF- κ B 和促炎细胞因子的表达,敲除 Ror2 可逆转过表达 Wnt5a 的作用。此外抑制 ABCA1 后胆固醇积累和炎症反应也相应增多。上述研究提示 Wnt5a/Ror2 通路对胆固醇转运和炎症反应的重要作用。胆固醇受阻导致的脂质沉积和炎症反应是 AS 早期的主要病理特征,进一步探索二者之间的关系将为预防和治疗 AS 提供新思路。

3 ABCA1 调节细胞内的炎症信号

3.1 ABCA1 对内皮细胞炎症反应的调控作用

清除内皮内膜下过量的脂质沉积可有效地减少 AS 的发生。基因治疗是一种新方法,通过增加血管壁 ApoA-I 和 ABCA1 基因的表达,促进 RCT,可有效地预防或逆转 AS。之前研究报道了利用辅助病毒依赖型腺病毒载体在高脂喂养兔子的内皮细胞中表达 ApoA-I,结果发现表达 ApoA-I 的内皮细胞胆固醇流出能力增强,同时斑块面积明显缩小,脂质以及炎症细胞积累也相应减少^[11-12]。然而由于 ApoA-I 调控的胆固醇代谢依赖于 ABCA1 的表达,治疗效果有局限性。其他研究者尝试在内皮细胞中过表达 ABCA1,结果表明大动脉中 AS 的发生显著减少。与此同时,血清中 HDL 胆固醇升高 40%,排除了内皮细胞中 ABCA1 过表达对减少 AS 的局部作用^[13]。最近一项新的研究报道了在内皮细胞中同时过表达 ApoA-I 和 ABCA1,胆固醇外流增强,炎症标志物表达减少。但单独 ABCA1 过表达处理对内皮细胞增殖、迁移、代谢以及炎症标志物表达的影响很小,只有 ApoA-I 和 ABCA1 共同过表达的条件下,效果才比较显著^[14]。ABCA1 促进 ApoA-I 转运至内皮内膜下,加速细胞内胆固醇的转运和清除,因此 ApoA-I/ABCA1 可能作为治疗 AS 新的靶点。

3.2 巨噬细胞内炎症反应的调控与 ABCA1

ABCA1 能将过量的脂质从细胞内转运到 ApoA-I,并参与 HDL 的合成。最近研究表明 ABCA1 与 ApoA-I 相互作用,通过激活 Janus 激酶 2,进而激活信号转导和转录激活因子 3(STAT3),可显著减少巨噬细胞内促炎细胞因子的表达。随后的研究表明在缺乏胆固醇外流能力的情况下,ApoA-I 与 ABCA1 共同作用激活 STAT3,可显著减少巨噬细胞内促炎细胞因子的表达,证明 ApoA-I/ABCA1/STAT3 通路具有明显的抑炎作用。在另一组对照实验中,ApoA-I/ABCA1 调控胆固醇外流正常但缺乏 STAT3 激活的能力,发现巨噬细胞内炎症反应也减少。以上研究表明 ApoA-I/ABCA1 激活胆固醇外流和此通路,进一步激活 STAT3,二者以协同的方式抑制巨噬细胞炎症反应的发生^[15],另一项研究也证明 ABCA1 对炎症反应的调控作用。巨噬细

胞浸润在肺气肿和 AS 中都很常见,香烟烟雾可下调巨噬细胞内胆固醇转运子 ABCA1 的表达,导致巨噬细胞来源的泡沫细胞形成。在体内和体外研究中,暴露于香烟烟雾的巨噬细胞都表现出对 ABCA1 依赖性 RCT 产生不利的影响,同时增强 Toll 样受体 4 (TLR4)/髓系分化初级反应基因 88 信号,并导致基质金属蛋白酶上调和炎症加重。LXR 激动剂可恢复短期烟雾导致的 ABCA1 表达异常,并明显减少炎症反应,但 LXR 激动剂不能减弱 ABCA1 敲除的巨噬细胞以及小鼠体内的炎症反应,证明 LXR 激动剂减弱巨噬细胞炎症反应依赖于 ABCA1 的作用机制^[16]。Zhang 等^[17]探究参红通络配方对心血管保护作用的机制,参红通络处理氧化修饰低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞,可减少巨噬细胞内活性氧积累,减少炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,同时巨噬细胞内脂质蓄积减少。进一步研究发现 PPAR γ /LXR- α /ABCA1 信号通路作为参红通络的靶点,抑制下游炎症信号以及细胞内脂质蓄积,对心血管具有保护作用。综上所述,ABCA1 转运子对于巨噬细胞内脂质蓄积以及炎症因子的释放具有重要作用,靶向巨噬细胞内的 ABCA1 可能有助于减少泡沫细胞形成,缓解血管炎症环境,起到抑制 AS 发展的作用。

3.3 平滑肌细胞中 ABCA1 对炎症激活的调控作用

平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 内胆固醇积累可诱导细胞分化为泡沫细胞表型。细胞内沉积的胆固醇下调 SMC 标志物 ACTA2 和钙调蛋白的表达,增加炎症相关基因 Mac-2、CD11b 和 MHC II 的表达。HDL3 与 ABCA1 相互作用调节下游 miR-153/145,恢复 SMC 标志物的表达,减少炎症反应,可有效地阻止 SMC 分化为泡沫细胞表型,抑制 AS 的发生^[18]。靶向 ABCA1 可减少泡沫细胞形成,可能作为抑制 SMC 表型转化的新靶点。

4 炎症刺激对 ABCA1 介导胆固醇转运的作用

最近一项研究报道了慢性温和刺激 (chronic unpredicted mild stress, CUMS) 通过激活 TLR4 对 AS 发展的作用机制。ApoE^{-/-} 小鼠给予 CUMS,结果发现 HMGB1、TLR4 以及促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达均增高,而 PPAR γ 、LXR α 和 ABCA1 蛋白表达下调。进一步的分析表明在 CUMS 作用下,上调的 HMGB1/TLR4 炎症信号通过抑制 PPAR γ /LXR α /ABCA1 信号通路加速泡沫细胞形成以及 AS 的发展^[19]。托法替尼可减少类风湿关节炎患者的关节滑膜炎。报道称托法替尼通过抑制 JAK/STAT 信号,增加细胞 LXR α 和 ABCA1 的表达, RCT 增强,加速细胞内脂质释放^[20]。以上研究表明 LXR α /ABCA1 通路在炎症损害 RCT 方面扮演着十分重要的作用。D'Amore 等^[21]的研究表明 NF- κ B 靶向 miR-9-5p 可抑制 ABCA1 的表

达,阻碍 RCT。而在 2019 年的一项体外试验研究中,利用 TNF 预处理两种肺上皮细胞系 (BEAS-2B 和 A549),模拟炎症环境,研究发现只有在 BEAS-2B 细胞中 ABCA1 表达上调,说明两种细胞系应对炎症环境的反应有差异性^[22]。这些研究为炎症反应与 ABCA1 调控的胆固醇转运之间的关系提供了新的靶点通路和视角,ABCA1 作为炎症反应的下游靶点,对于以慢性炎症为特点的 AS 的发展具有至关重要的作用。

5 ABCA1 调节的 RCT 与炎症小体

CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) 试验证明拮抗 IL-1 β 可减少既往患有心肌梗死和系统性炎症疾病患者的冠心病风险,这说明诱导 IL-1 β 分泌的通路可能增加心血管疾病的患病风险。胆固醇在细胞内不断积累可刺激骨髓细胞内 NLRP3 炎症小体激活,促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与分泌。但目前 NLRP3 炎症小体的致动脉粥样硬化形成的机制还不清楚。研究表明,骨髓细胞 ABCA1/G1 缺失诱导 IL-1 β 和 IL-18 大量分泌,再同时抑制 NLRP3 或 caspase-1/11 表达,即可恢复 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平。同样,在 ABCA1/G1 缺陷的 LDLR^{-/-} 小鼠中,敲除 NLRP3 或 caspase-1/11 基因即可减少斑块面积^[23]。以上结果证明 ABCA1/G1 基因缺陷能通过上调 NLRP3/caspase-1 通路促进 AS 斑块的形成,而抑制 NLRP3/caspase-1 通路可有效缓解 AS 的发生和发展。但 NLRP3/caspase-1 通路促进 AS 斑块形成的机制还不明了。接下来的研究表明骨髓细胞 ABCA1/G1 基因缺失不仅可增加单核细胞和巨噬细胞内 caspase-1 的裂解成熟,对中性粒细胞也会产生相同作用。研究表明炎症小体激活可导致斑块内中性粒细胞的招募聚集以及中性粒细胞胞外陷阱的形成,引起斑块内中性粒细胞激活和积累。近些年的研究表明中性粒细胞胞外陷阱的形成过程能加快小鼠 AS 斑块的发展^[24],并且与人类 AS 斑块的不稳定和侵蚀性有关^[25-26]。家族性 HDL 缺乏症患者,骨髓细胞内胆固醇内容物增加,同时炎症小体相关标志物也相应增加^[23,27],暗示了胆固醇积累诱导炎症小体形成的人类相似性,有待进一步研究。

6 展望

动脉粥样硬化性心血管疾病的一个标志是脂质和胆固醇在血管内皮下间隙和内膜的泡沫细胞内不断地累积。目前已识别了几种 ABC 转运蛋白在外排和运输细胞内脂质以及胆固醇方面具有重要作用,而某种 ABC 转运蛋白的缺失可能加重 AS 的发展。研究表明 ABCA1、ABCA5、ABCG1、ABCG5、ABCG8 和 ABCB4 都能通过作用于 RCT,进而对心血管疾病的发展产生影响^[28]。此外,内皮细胞功能失调以及复杂的不稳定斑块可诱导血管紧张性收缩,管腔变窄,引起急性血

一:促进
一:抑制

图1 ABCA1介导的RCT及炎症应答的交互作用

参考文献

- 收稿日期:2020-11-15