DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2017.02.017

·小专论·

SR-BI 在动脉粥样硬化、恶性肿瘤和感染性疾病中的作用

唐振丽,任 坤,彭小珊,易光辉*

(南华大学心血管病研究所 动脉硬化湖南省重点实验室,湖南 衡阳 421001)

摘 要: B 族 I 型清道夫受体(SR-BI)是高密度脂蛋白(HDL)的高亲和力受体。它最主要的作用是通过肝脏在胆固醇逆向转运(RCT)中选择性的摄取高密度脂蛋白(HDLs)。SR-BI 与 HDL 相互作用调节脂质代谢和影响参与动脉粥样硬化(As)过程的各种血管细胞功能。此外,SR-BI 还参与了恶性肿瘤和感染性疾病的发生发展。本文综述了 SR-BI 的功能及其在动脉粥样硬化、恶性肿瘤和感染性疾病中的作用及潜在治疗靶点。

关键词: B 族 I 型清道夫受体; 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 恶性肿瘤; 感染性疾病

中图分类号:R3 **文献标识码:**A

B 族 I 型清道夫受体(Scavenger receptor class B,type I,SR-BI)是第一个在分子水平确定的高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)的天然膜受体,它也是 HDL 的生理相关性高亲和力受体。SR-BI 主要在肝、肾上腺、卵巢和睾丸组织中表达,特别是肝脏组织。在血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和肾上腺皮质细胞中也有分布。SR-BI 位于细胞表面的小窝中,是细胞膜上的胆固醇调节器。它含有 509 个氨基酸,其分子量约为 82 kDa。SR-BI 包含了两个短的胞内 N-和 C-末端的胞质结构域、两个跨膜结构域以及一个大的、含有 5~6 个半胱氨酸残基和多个 N-连接的糖基化位点的胞外结构域[1-2]。SR-BI 的胞外环可以与多种蛋白相互作用,尤其是 HDL。在各类哺乳动物中 SR-BI 蛋白的预测序列共享 70%~80%的序列同源性。SR-BI 的经典作用是通过胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport ,RCT)介导体内外高密度脂蛋白—胆固醇酯(HDL-CE)的选择性摄取[3]。有趣的是,SR-BI 也能够介导未酯化胆固醇和磷脂在脂蛋白和细胞之间的双向流动[4]。在肝脏中,还能调节 HDL 颗粒大小和组成[5]。大量研究表明,SR-BI 在抗动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)中起着至关重要的作用。除 AS 外,SR-BI 还与恶性肿瘤和感染性疾病的发生发展相关联。本文主要对 SR-BI 的功能及其在动脉粥样硬化、恶性肿瘤和感染性疾病中的作用和潜在治疗靶点作一简要综述。

1 SR-BI 的生理功能

1.1 细胞信号转导 SR-BI 有许多生理功能,信号功能是其中之一。作为 HDL 的受体,SR-BI 能够直接或间接的调控 HDL 的信号。一些研究证明,SR-BI 可以激活下游信号分子,如 Src 激酶,PI3 激酶,Akt 激酶,Erk1/2 有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK),这些非受体酪氨酸激酶组成多种信号通路以刺激内皮型一氧化氮合酶磷酸化[6]。

与 HDL 相互作用后,SR-BI 可以启动多种信号通路。在内皮细胞中,信号事件的启动需要 PDZK1,它是一种含有 4 个 PDZ 结构域的衔接蛋白,能够识别 SR-BI 的 C-末端域[7]。肝脏中的 PDZK1 与 SR-BI 相互作用明显影响血浆 HDL 的代谢和结构。研究表明,PDZK1 对 HDL 介导的 Src 磷酸化和 SR-BI 介导 HDL 刺激的许多下游信号通路的激活至关重要,包括 Src 的激活、eNOS 磷酸化、细胞迁移以及血管周围电损伤后的颈动脉血管的再内皮化。因此,HDL/SR-BI/PDZK1 的相互作用对维持单层内皮细胞的完整性必不可少。在凋亡细胞和巨噬细胞中,结合磷脂酰丝氨酸的 SR-BI 能够介导 Src 磷酸化和质膜聚集,从而激活 PI3K 和 Rac1 以吞噬和清除凋亡细胞[8]。而在巨噬细胞中,缺乏 SR-BI 会引起 Src/PI3K/AKT/Rac1 信号通路调控的胞吞作用信号的缺陷,从而导致斑块面积增大、炎症和坏死。

收稿日期:2017-01-10;**修回日期:**2017-02-20

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270360);湖南省重点科技计划资助项目(2014FJ2012).

* **通讯作者,**E-mail:ghyi6108@163.com.

1.2 **细胞内胆固醇内稳态** SR-BI 是第一个被确定的可调节 HDL 代谢的细胞表面受体。在某些类型的细胞中,如巨噬细胞、脂肪细胞和角质形成细胞,胆固醇代谢的改变与诱导 SR-BI 表达有关。巨噬细胞胆固醇平衡的调节在动脉粥样硬化的发病机制中起着至关重要的作用,如胆固醇流入平衡失调,胞内运输和外排将导致巨噬细胞胆固醇的过度蓄积,并转化为泡沫细胞。一系列研究表明 HDL 在动脉粥样硬化斑块中自然蓄积,与 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)和 ATP 结合盒转运体 G1(ABCG1)及 SR-BI 相互作用,通过 RCT 引起脂质过多的巨噬细胞清除胆固醇并运输到肝脏中[9]。

众所周知,胆固醇内稳态引起的复杂的程序网主要发生在肝脏。因此,肝脏被认为是新陈代谢的“发电站”。膳食胆固醇通过 HDLs 从肠道转运至肝脏,与肝细胞的 SR-BI 相互作用后,所有的 HDL 颗粒都内化于肝脏中。成熟的 HDL 通过 SR-BI 直接将胆固醇转运至肝脏或通过 CETP 的介导间接的转运至载脂蛋白 apoB 中,随后通过低密度脂蛋白受体(LDLR)由肝脏摄取[10]。因此,SR-BI 对维持细胞和全身胆固醇平衡起着关键作用。研究表明,肝脏 X 受体 α(LXRα)是 PPARγ 的靶基因。通过 LXRα/PPARγ 通路能够增加 THP-1 巨噬细胞胆固醇的清除率。据报道,激活 LXR 可诱导巨噬细胞中多不饱和脂肪酸(PUFA)的合成,导致巨噬细胞内脂质成分的显著改变。在动脉粥样硬化病变中用 LXR 激动剂处理后可调节 PUFA 的代谢。因此,胆固醇转运体(ABCA1,ABCG1 和 SR-BI)及核受体(PPARγ 和 LXRα)在维持胆固醇代谢及内稳态中都发挥着重要的作用。

2 SR-BI 相关的疾病

2.1 **SR-BI 与动脉粥样硬化** 作为心血管疾病的主要原因,动脉粥样硬化不仅是一种脂质紊乱的状态,而且是一种慢性炎症性疾病,它以胆固醇在动脉内膜过度蓄积为特征。小鼠模型证明 SR-BI 过表达可防止动脉粥样硬化,如果 SR-BI 在人体中也产生类似的生理和病理生理作用,它将成为治疗和干预心血管与生殖疾病的有效靶点。然而,大多数动脉粥样硬化患者没有受体或载体有缺陷。apoA-I(HDL)/SR-BI/eNOS 轴能够高度防护下肢深静脉血栓(DVT),可为预防和治疗静脉血栓提供新的靶点。实验直接或间接的表明了 SR-BI 作为 HDL 的功能性相关受体和识别额外 HDL 的潜在受体可能会为动脉粥样硬化的预防和/或治疗提供新的治疗途径。此外,由于肝脏和血管 SR-BI 在 RCT 的表达中都很重要,因此器官定向的 SR-BI 基因治疗可能也会成为治疗动脉粥样硬化的有效途径。

一些研究表明,利用转基因和基因敲除小鼠已经解决了 SR-BI 对动脉粥样硬化倾向的影响,证明了 SR-BI 的抗动脉粥样硬化作用。用 PPARg 或 PPARa 配体处理 ApoE 基因敲除小鼠,动脉粥样硬化病变的 SR-BI 表达明显增加。而在缺乏脂质负荷的情况下,SR-BI 明显有助于巨噬细胞胆固醇的双向流动。因此,SR-BI 可能对巨噬细胞内胆固醇的调节和功能起着重要的作用,从而促进其抗动脉粥样硬化效应。SR-BI 对 HDL 胆固醇代谢和预防动脉粥样硬化的作用是间接的,对维持正常血小板功能和预防血栓形成至关重要。在高脂饮食条件下,巨噬细胞 SR-BI 能大大促进体内巨噬细胞胆固醇的动态平衡,是降低动脉粥样硬化风险的关键。

2.2 **SR-BI 与恶性肿瘤** 恶性肿瘤对人类健康构成严重威胁,且发病率呈逐年上升趋势。肿瘤细胞的特点是胆固醇酯(CEs)含量高,而肿瘤病人的 HDLs 水平较低。因此,一些研究验证了 HDL 和恶性肿瘤之间的复杂关系,并且阐明了 HDL 的高亲和力受体 SR-BI 在恶性肿瘤发生发展中的潜在作用。动物实验发现在 SR-BI 基因敲除小鼠模型中肿瘤的面积明显减小,体外细胞增殖和迁移也减少。此外,Lu 等[11]还以重组 HDL(rHDL)为基础构建了 rHDL/MB/CCPs,这将成为一种用于检测肿瘤的安全肿瘤靶向探针。SR-BI 在多个肿瘤细胞系中高表达,包括前列腺癌、乳腺癌、肝癌、直肠癌、胰腺癌、卵巢癌和鼻咽癌。在这些癌症中,HDL/SR-BI 在前列腺癌和乳腺癌中的作用得到了最广泛的研究。最近的研究结果表明,SR-BI 的表达水平与乳腺癌和前列腺癌的侵袭性和低生存率相关[12]。

前列腺癌是男性最常见的实体器官恶性肿瘤之一。一些不利因素,如高脂、高胆固醇饮食以及高脂血症的存在已经被证实会增加前列腺癌的风险[13]。研究表明,SR-BI 在前列腺癌的发生发展过程中具有关键作用,特别是前列腺癌细胞的抗原分泌和活性。在前列腺癌细胞(C4-2 和 LNCaP 细胞系)中 SR-BI 的下调会显著降低细胞活力和减少前列腺特异性抗原(PSA)分泌[14]。此外,在前列腺癌细胞

中,SR-BI 是胆固醇流入的关键蛋白,并且在进展至去势抵抗性前列腺癌(CRPC)过程中有所增加[15]。而在 C4-2 细胞中,虽然活化了胆固醇合成,但 SR-BI 对 PSA 的产生和帽(CaP)细胞的细胞活力仍具有重要影响,这表明需要探索人类恶性肿瘤中的 SR-BI 并确定它是否可以作为去势抵抗性疾病治疗的靶点。

乳腺癌是全世界女性的主要公共卫生问题,而西方国家乳腺癌的发病率普遍较高。流行病学研究表明,某些西方生活方式与乳腺癌之间存在着密切的联系,如膳食脂肪摄入量、肥胖和饮酒都可能增加乳腺癌的风险。癌症患者的血清脂蛋白水平表明,HDL 水平在肿瘤进展中受影响最大[15]。HDL 的生理性受体 SR-BI 与乳腺癌的发生发展相关联,但其在乳腺癌中的临床意义尚不清楚。在乳腺癌中,作为一种生长因子,HDL 可以通过 SR-BI 将胆固醇转运至细胞。研究表明,在乳腺癌细胞系中,SR-BI 的表达下调与细胞内胆固醇含量的减少和肿瘤的侵袭性降低有关,但 SR-BI 调控的信号通路与胆固醇内稳态是否解耦联还有待确定。高表达的 SR-BI 与越来越多类型恶性肿瘤的传统参数指标相关联,这可能会成为人类乳腺癌不完全临床结果中一种新的预后标志物。

2.3 SR-BI 与感染性疾病 除了 AS 和恶性肿瘤,SR-BI 在感染性疾病中也发挥了重要作用,尤其是脓毒症和丙型肝炎病毒(HCV)。SR-BI 基因敲除小鼠对内毒素休克显示出极端的表型,而且对脓毒症也如此。Sophie Gilibert 等[16]证明,SR-BI 在宿主防御内毒素休克中的主要作用与其在肾上腺皮质的表达有关。在内毒素休克或细菌感染后,肾上腺皮质 SR-BI 是下丘脑—垂体—肾上腺轴的一个关键组成部分,可有效提供糖皮质激素依赖的宿主防御。研究报道,乙型肝炎病毒(HBV)与丙型肝炎病毒(HCV)感染仍然是一个全球性的健康问题,全世界大约有 4~5 亿慢性感染者[17]。大量研究表明,许多感染没有症状,并且 60%~80%呈持续性感染,慢性感染可导致严重的肝纤维化、肝硬化、肝衰竭和肝癌(HCC),是癌症的第二大死亡原因[17]。HCV 不仅是一种包膜病毒,而且是人类病原体,属于黄病毒科家族的肝炎病毒属。HCV 有两种包膜糖蛋白 E1 和 E2,其中 E2 对病毒的入胞过程尤为重要,它可以与宿主细胞因子 SR-BI 和 CD81 结合,并可以逃避宿主免疫应答。也有研究报道,SR-BI、人类 CD81、封闭蛋白(OCLN)和紧密连接蛋白 1(CLDN1)是 HCV 进入细胞的关键受体或共受体,而树鼩的 SR-BI 和 CD81 可能与 HCV 包膜蛋白 2(E2)相互作用。

SR-BI 的两种天然配体,HDL 和 ox-LDL 可能会分别促进和抑制 HCV 的进入。ox-LDL 以非竞争性的方式抑制 HCV 和 SR-BI 相互作用。Philipp Solbach 等[18]证明 ox-LDL 并不是炎症标志物或干扰素反应性调节剂,而是 HCV 从细胞向细胞扩散的有效抑制剂。有几项研究生产了一种人源性 SR-BI 单克隆抗体(mAb),mAb16-71,它能有效抑制 Huh-7.5 肝癌细胞感染,主要是肝细胞培养衍生的 HCVcc,人 mAb 靶向 HCV 的共同受体 SR-BI 可完全抑制感染和肝内不同 HCV 基因型的传播[19]。SR-BI 单克隆抗体(mAbs),主要是 mAb8 和 mAb151,可成为肝移植术后抑制 HCV 再感染的新治疗方法的代表。值得注意的是,Zuiani 等[20]发现,所有病毒的附件与 SR-BI 基因编辑的细胞相似,突变的病毒影响后附件的交互环节需要 SR-BI 的参与,因此他们运用大规模的诱变研究来识别病毒的变种。通过其胞外环与包膜糖蛋白 E2 的共同作用,SR-BI 被确定为 HCV 的潜在受体。然而,SR-BI 绑定后的重要功能是启动和维持 HCV 感染并且不需要受体-E2/HDL 的相互作用。研究证实,靶向宿主细胞的关键受体是 SR-BI,可介导病毒在肝脏中的感染和传播。还有研究表明,人的 SR-BI 是 HCV 的关键受体,它参与 HCV 感染的早期阶段。与 HCV 包膜反应的 SR-BI 可能是指种属特异性蛋白质组分。除了有能力预防进行正常肝移植的慢性感染 HCV 患者的移植物感染,还能在抗病毒治疗期间或之后抑制 HCV 逃逸突变体存在和病毒反弹,因此,SR-BI 靶点可能会代表一种新的免疫治疗策略。

3 小结与展望

综上所述,SR-BI 可以防止动脉粥样硬化、调节 HDL 代谢、治疗 DVT,可作为各种恶性肿瘤的潜在治疗靶点、抑制 HCV 感染等。而且,对 SR-BI 功能和分子间的相互作用机制的阐释有助于开发更有效的基于 SR-BI 的药物运输策略。尽管 SR-BI 的主要功能已发现 20 多年了,但其生理意义尚存争议。在过去的 26 年里降脂药物得以成功运用,而血管壁炎症的新型治疗策略和动脉粥样硬化的标志近年来才出现[9]。血脂的分布,尤其是 HDL 和 LDL 胆固醇,

是监测动脉粥样硬化风险的重要工具。然而,SR-BI 介导的流出是来自不同的还是相似的细胞胆固醇池目前还不清楚。值得重视的是,SR-BI 的功能及其在疾病(动脉粥样硬化、恶性肿瘤和感染)中的治疗潜力应获得进一步研究。

参考文献:

[1] 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.

[2] Shen WJ, Hu J, Hu Z, et al. Scavenger receptor class B type I (SR-BI): a versatile receptor with multiple functions and actions [J]. Metabolism, 2014, 63(7): 875-886.

[3] Trigatti BL, Fuller M. HDL signaling and protection against coronary artery atherosclerosis in mice [J]. J Biomed Res, 2015, 30(2): 94-100.

[4] Mo ZC, Ren K, Liu X, et al. A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 106(Pt A): 132-147.

[5] Chadwick AC, Sahoo D. Functional genomics of the human high-density lipoprotein receptor scavenger receptor BI: an old dog with new tricks [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obe, 2013, 20(2): 124-131.

[6] 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.

[7] Zannis VI, Fotakis P, Koukos G, et al. HDL biogenesis, remodeling, and catabolism [J]. Handb Exp Pharmacol, 2015, 224: 53-111.

[8] Tao H, Yancey PG, Babaev VR, et al. Macrophage SR-BI mediates efferocytosis via Src/PI3K/Rac1 signaling and reduces atherosclerotic lesion necrosis [J]. J Lipid Res, 2015, 56(8): 1449-1460.

[9] Sanchez-Gaytan BL, Fay F, Lobatto ME, et al. HDL-mimetic PLGA nanoparticle to target atherosclerosis plaque macrophages [J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(3): 443-451.

[10] Hu YW, Ma X, Huang JL, et al. Dihydrocapsaicin Attenuates Plaque Formation through a PPARgamma/LXRalpha Pathway in apoE Mice Fed a High-Fat/High-Cholesterol Diet [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66876.

[11] Lu H, Zhang H, Zhang D, et al. A biocompatible reconstituted high-density lipoprotein nano-system as a probe for lung cancer detection [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2726-2733.

[12] Mooberry LK, Sabnis NA, Panchoo M, et al. Targeting the SR-B1 receptor as a gateway for cancer therapy and imaging [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 466.

[13] Schorghofer D, Kinslechner K, Preitschopf A, et al. The HDL receptor SR-BI is associated with human prostate cancer progression and plays a possible role in establishing androgen independence [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 88.

[14] Gutierrez-Pajares JL, Ben Hassen C, Chevalier S, et al. SR-BI: Linking Cholesterol and Lipoprotein Metabolism with Breast and Prostate Cancer [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 338.

[15] Yuan B, Wu C, Wang X, et al. High scavenger receptor class B type I expression is related to tumor aggressiveness and poor prognosis in breast cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3581-3588.

[16] Gilibert S, Galle-Treger L, Moreau M, et al. Adrenocortical scavenger receptor class B type I deficiency exacerbates endotoxic shock and precipitates sepsis-induced mortality in mice [J]. J Immunol, 2014, 193(2): 817-826.

[17] Colpitts CC, Verrier ER, Baumert TF. Targeting Viral Entry for Treatment of Hepatitis B and C Virus Infections [J]. ACS Infect Dis, 2015, 1(9): 420-427.

[18] Solbach P, Westhaus S, Deest M, et al. Oxidized low-density lipoprotein is a novel predictor of interferon responsiveness in chronic hepatitis C infection [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2015, 1(3): 285-294.

[19] Meuleman P, Catanese MT, Verhoye L, et al. A human monoclonal antibody targeting scavenger receptor class B type I precludes hepatitis C virus infection and viral spread in vitro and in vivo [J]. Hepatology, 2012, 55(2): 364-372.

[20] Zuiani A, Chen K, Schwarz MC, et al. A library of infectious hepatitis C viruses with engineered mutations in the E2 gene reveals growth-adaptive mutations that modulate interactions with scavenger receptor class B type I [J]. J Virol, 2016, 90(23): 10499-10512.

(本文编辑:蒋湘莲)