

几种常见天然化合物对 ABCA1 表达影响的研究进展

廖凌骁¹, 龚朵², 周玉生¹, 唐朝克²

(1. 南华大学药物药理研究所 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技合作与创新联合实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 天然化合物; ABCA1; 巨噬细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化是心血管疾病的主要病理基础, 细胞内胆固醇蓄积引起的泡沫细胞形成是导致动脉粥样硬化发展的重要因素。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 在胆固醇代谢中有着重要作用。许多天然化合物如葛根素、姜黄素、芍药醇等能够增加 ABCA1 的表达, 促进胆固醇流出, 减少细胞内胆固醇蓄积, 抑制泡沫细胞形成。本文主要综述了天然化合物对 ABCA1 表达调控及动脉粥样硬化的影响, 为心血管疾病的预防与治疗提供新的思路。

[中图分类号] R972

[文献标识码] A

Research progress on the effects of several natural compound on ABCA1

LIAO Lingxiao¹, GONG Duo², ZHOU Yusheng¹, TANG Chaoke²

(1. Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China & Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] natural compound; ABCA1; macrophage; atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the main reason leading to cardiovascular diseases and foam cell formation is an important factor to promote the development of atherosclerosis. ATP binding cassette A1 (ABCA1) plays an important role in cholesterol metabolism and atherosclerosis. Many natural compound, such as puerarin, curcumin, paeonol and so on, can increase ABCA1 expression and cholesterol efflux to inhibit cholesterol accumulation and foam cell formation. This article reviews the effects of natural compound on ABCA1 regulation and atherosclerosis progression to provide the new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

天然化合物具有结构多样性和生物活性多样性等特征。它们与潜在的靶分子相互作用从而能防治心血管疾病。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 是一种 ATP 依赖的细胞膜结合盒转运蛋白。ABCA1 在介导细胞胆固醇和磷脂流出和高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 的生物合成中发挥重要作用。ABCA1 参与的胆固醇逆向转运是将多余胆固醇从外周组织转移到 HDL, 最终运输到肝脏进行胆汁酸合成和排泄, 具有抗动脉粥样硬化作用。

1 ABCA1 的转录水平调控

1.1 柚皮素

柚皮素是一种天然有机化合物, 具有抗炎和降低胆固醇的作用^[1]。在 THP-1 巨噬细胞和人外周血中性粒细胞中柚皮素通过增加肝 X 受体 α (LXR α) 的 mRNA 表达来促进 ABCA1 mRNA 表达。柚皮素使载脂蛋白 E (ApoE)^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化斑块面积减少^[2]。在 M1 型巨噬细胞中, 柚皮素及其代谢产物柚皮素-7-O-葡萄糖醛酸使 ABCA1

[收稿日期] 2021-01-18

[修回日期] 2021-04-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770461)

[作者简介] 廖凌骁, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 819900501@qq.com。通信作者周玉生, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 yszhou08@126.com。通信作者唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

mRNA 水平增加,在 M2 型巨噬细胞中,仅柚皮素诱导 ABCA1 mRNA 表达上调。

1.2 绿原酸

绿原酸是一种酚酸,存在于多种双子叶植物的叶和果实中,传统上用作泻药。绿原酸通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/LXR α 途径增加巨噬细胞 ABCA1 mRNA 表达;降低 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中甘油三酯、总胆固醇和 LDL 胆固醇水平,并减少动脉粥样硬化斑块面积。绿原酸及其提取物通过上调 AMPK mRNA 增加 HepG2 细胞中 ABCA1^[3] 和 CYP7A1 的 mRNA 表达。绿原酸在 RAW264.7 巨噬细胞中通过激活 SIRT1,促进 ABCA1 的 mRNA 表达从而抑制泡沫细胞的形成^[4]。

1.3 葛根素

葛根素是中药葛根中分离的具有扩冠作用的异黄酮类衍生物,具有退热、镇静和使冠状动脉血流量增加的作用,对垂体后叶素引起的急性心肌出血有保护作用。葛根素通过促进 THP-1 源性巨噬细胞 AMPK 激酶的磷酸化,上调 LXR α 和 PPAR γ 的 mRNA 和蛋白水平,从而增加 ABCA1 mRNA 和蛋白表达促进胆固醇流出。葛根素具有提高肝激酶 B1 mRNA 和蛋白水平,降低 miRNA-7 表达的功能,并通过 miRNA-7、肝激酶 B1 和 AMPK-PPAR γ -LXR α -ABCA1 途径增加胆固醇流出^[5]。

1.4 槲皮素

槲皮素是一种黄酮类化合物,存在于许多水果和蔬菜中。槲皮素通过抗炎和抗氧化作用降低冠心病的死亡率。槲皮素在 THP-1 细胞或 RAW264.7 细胞中均通过 LXR α 途径增加 ABCA1 的 mRNA 和蛋白表达。在 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中,槲皮素明显增加胆固醇逆转效率^[6]。槲皮素促进转化生长因子激活激酶 1 磷酸化,从而诱导有丝分裂原激活激酶 3/6 磷酸化,进而增加 p38 的磷酸化,磷酸化后的 p38 促进特异性蛋白 1 和 LXR 结合到 ABCA1 的启动子上,增强 ABCA1 的表达。

1.5 姜黄素

姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种二酮类化合物,传统上用于治疗炎症,具有保护心脏功能^[7]。姜黄素通过促进 LXR 与 ABCA1 启动子的结合,上调 ABCA1 mRNA 和蛋白水平,从而增加 J774A.1 细胞中 ApoA-I 介导的胆固醇流出。在 ox-LDL 和姜黄素共同孵育的 M1 型巨噬细胞中,姜黄素促进胆固醇摄取和胆固醇流出,导致泡沫细胞形成减少,同时减少炎症反应。

在 THP-1 巨噬细胞中,姜黄素可增加 p-AMPK

和 p-SIRT1 蛋白水平,上调 LXR α 、ABCA1 mRNA 和蛋白水平。姜黄素通过抑制 TLR4/NF- κ B/miR33a 信号通路来促进胆固醇外流,并减少泡沫细胞的形成和炎症因子的分泌^[8]。姜黄素使 ApoA-I 介导的 THP-1 巨噬细胞中胆固醇流出增加^[9]。

1.6 桑黄酮 G

桑黄酮 G 是一种黄酮类衍生物,具有抗炎和神经保护等多种生物活性,传统上用于治疗各种肺部疾病^[10]。在 RAW264.7 巨噬细胞中,桑黄酮 G 通过 LXR 途径上调 ABCA1 的 mRNA 和蛋白水平。在高脂肪饮食的 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中,桑黄酮 G 降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平、主动脉窦的病变面积变小,动脉粥样硬化斑块中的脂质沉积减少。在病变区,桑黄酮 G 可以减少巨噬细胞的含量但不影响平滑肌细胞或胶原蛋白的含量^[11]。

1.7 三七总皂苷

三七总皂苷是从三七中提取的有效药用成分,具有保护心脑血管的作用^[12]。三七总皂苷可降低总胆固醇(TC)、游离胆固醇(FC)、胆固醇酯(CE)水平以及 CE/TC 值。三七总皂苷提高 LXR α 的 mRNA 水平,使 LXR α 基因启动子转录激活,导致 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 mRNA 表达上调。三七总皂苷可以减少高脂饮食喂养的小鼠主动脉粥样硬化斑块,提高主动脉中 LXR α mRNA 和蛋白水平表达。

1.8 益母草碱

益母草碱取自唇形科植物细叶益母草的叶,或益母草、艾蒿益母草全草,常用作治疗妇产科疾病。益母草碱通过抑制炎症和氧化应激,减轻高脂饮食家兔动脉粥样硬化斑块^[13]。益母草碱在 THP-1 巨噬细胞中通过 PPAR γ /LXR α 途径增加 ABCA1 和 ABCG1 mRNA 及蛋白水平增加,从而导致胆固醇流出增加。益母草碱对 LXR α 和 PPAR γ 的 mRNA 和蛋白表达均有促进作用。在 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中,益母草碱通过增加 PPAR γ 、LXR α 、ABCA1 和 ABCG1 的表达,使主动脉根部的动脉粥样硬化斑块减少,血清甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇降低, HDL 胆固醇增加^[13]。

1.9 类胡萝卜素

9-顺式- β -胡萝卜素通过激活 RXR 增加巨噬细胞中 ABCA1 的 mRNA 和蛋白水平使胆固醇流出增加。虾青素是一种天然的类胡萝卜素,常用作食物色素。虾青素通过增加 ABCA1 启动子活性,促进细胞中 ABCA1 的表达。虾青素可促进 ApoE $^{-/-}$ 小鼠的胆固醇逆向转运起到抗动脉粥样硬化的作用^[14]。番茄红素是许多植物和光合微生物中最丰富的类

胡萝卜素色素。番茄红素通过上调 PPAR γ 和 LXR α 的 mRNA 及蛋白表达从而使 ABCA1 mRNA 与蛋白的表达增加。

1.10 其他

表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin gallate EGCG) 是绿茶中降低机体胆固醇含量的最重要的物质之一。在 THP-1 源性泡沫细胞中, EGCG 通过激活 Nrf2/Keap1 途径抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 激活, 上调 ABCA1 的表达, 促进细胞内胆固醇流出, 起到抗动脉粥样硬化的作用。

荷叶碱是荷叶中的一种阿朴啡型生物碱, 有降血脂、抗自由基、抑制高胆固醇血症和动脉硬化等功效, 而且还具有抗有丝分裂的作用^[15]。在 THP-1 源性巨噬细胞中, 荷叶碱通过 PPAR γ /LXR α 途径上调 ABCA1 表达, 促进胆固醇流出, 减少细胞内脂质聚集^[16]。

厚朴酚通过激活 RXR 提高巨噬细胞中 ABCA1 mRNA 和蛋白的表达。白藜芦醇具有保护心血管的作用, 能增加 LXR α 和 ABCA1 表达^[17]。芍药醇增加 LXR α 和 ABCA1 表达、促进胆固醇流出。芍药醇可激活 LXR α , 提高 ApoE $^{-/-}$ 小鼠 ABCA1 启动子的活性、增加主动脉 ABCA1 和 LXR α 蛋白表达, 使血清总胆固醇和甘油三酯水平降低, 减少动脉粥样硬化斑块。

2 转录后水平调控

2.1 汉黄芩素

汉黄芩素取自唇形科植物黄芩根、滇黄芩根、半枝莲根、夹竹桃科植物鳝藤(神葛)茎, 具有降低甘油三酯的作用^[18]。汉黄芩素呈剂量依赖性增加 ABCA1 蛋白水平和胆固醇的流出, 减少巨噬细胞脂质蓄积。汉黄芩素增加 ABCA1 蛋白稳定性但并不影响其 mRNA 水平。黄芩素通过调节 PP2B 与 ABCA1 之间的相互作用, 增加 ABCA1 蛋白的表达, 进而调节细胞脂质蓄积^[19]。

2.2 桦木酸

桦木酸是一种五环三萜化合物, 是从黄桦树和白桦树的树皮中提取的成分, 用于治疗炎症性疾病。桦木酸通过降低 I κ B α 和 p65 的磷酸化水平, 下调 miRN-33a/b, 促进 ABCA1 的表达。桦木酸降低血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平, 提高胆固醇逆向转运效率^[20]。桦木酸可提高 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中主动脉窦 ABCA1 蛋白的表达, 减少主动脉和主动脉窦的病变面积。

2.3 黄芪多糖

黄芪多糖是从中药黄芪中提取的主要活性成分, 用于治疗肝炎和调节免疫系统。在 RAW264.7 巨噬细胞中, 黄芪多糖使 ABCA1 蛋白表达增加^[21]。黄芪多糖提高 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中 ABCA1 蛋白表达^[22], 可能是由于抑制 TNF- α 诱导 NF- κ B p65 核易位从而影响 ABCA1 的蛋白表达。

2.4 芍药醇

芍药醇具有抗炎和抗细胞增殖的特性。芍药醇通过影响钙蛋白酶来调控 ABCA1 的表达, 在 THP-1 巨噬细胞中, 芍药醇可增加 ABCA1 蛋白水平, 但 mRNA 水平无明显变化^[23]。芍药醇可上调 ABCA1 蛋白水平, 增加 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中 RAW264.7 巨噬细胞的胆固醇流出, 减少动脉粥样硬化斑块的形成。

2.5 薯蓣皂苷

薯蓣皂苷用于治疗类风湿关节炎和慢性支气管炎^[24]。薯蓣皂苷元通过抑制 miRNA-19b, 上调 THP-1 巨噬细胞和 MPM 泡沫细胞 ABCA1 蛋白的表达从而促进巨噬细胞胆固醇流出, 减少 THP-1 巨噬细胞中 TC、FC、CE 的含量。在 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中, 薯蓣皂苷使 ABCA1 的表达上调、胆固醇逆转运增加、动脉粥样硬化斑块减少。

2.6 吴茱萸碱和吴茱萸次碱

中草药吴茱萸一般用于治疗高血压, 该药含有吲哚喹啉生物碱。在 THP-1 巨噬细胞中吴茱萸碱直接与 ABCA1 结合, 导致 ABCA1 的蛋白质水平提高, 但 mRNA 水平无明显变化^[25]。在 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中, 吴茱萸碱降低血脂, 使动脉粥样硬化斑块减少。吴茱萸碱可提高兔动脉粥样硬化模型高密度脂蛋白水平, 降低血清 TC、TG、低密度脂蛋白含量。

吴茱萸次碱是吴茱萸中的另一种吲哚喹啉生物碱。吴茱萸次碱具有保护心血管、抗炎、减肥、抗癌等生物活性。在 RAW264.7 巨噬细胞、HepG2 细胞和原代巨噬细胞中, 吴茱萸次碱上调 ABCA1 和 SR-B1 的表达。吴茱萸次碱在肝细胞中直接与 LXR α -LBD 和 LXR β -LBD 结合。吴茱萸次碱可减少 ApoE $^{-/-}$ 小鼠中动脉粥样硬化斑块面积, 降低血浆总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平。

3 小结

本文总结了许多调节 ABCA1 表达和抗动脉粥样硬化的天然化合物, 绝大部分天然化合物都来自于传统医学上用于治疗炎症性疾病的药物。这可

能与激活 LXR、PPAR γ 或 AMPK 和抑制 NF-KB 信号作用的分子机制有关,它们影响炎症和巨噬细胞的脂质代谢。其中一部分化合物如姜黄素、桦木酸、吴茱萸次碱等已经有动脉粥样硬化模型的体内研究,使得这些化合物更有前景。但这些化合物对 ABCA1 表达(如动脉粥样硬化)的相关疾病治疗的效果仍有待临床研究。因此,进一步研究天然化合物对 ABCA1 与动脉粥样硬化的影响,将为心血管疾病的预防和治疗带来更多的方案。

[参考文献]

- [1] ALAFIATAYO A A, LAI K S, SYAHIDA A, et al. Phytochemical evaluation, embryotoxicity, and teratogenic effects of curcuma longa extract on zebrafish (danio rerio)[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 3807207.
- [2] 杨颖, 罗晖, 吕湛. 柚皮苷与柚皮素对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉粥样硬化斑块形成的作用[J]. 医药导报, 2016, 35(11): 1181-1185.
- [3] LENG E, XIAO Y, MO Z, et al. Synergistic effect of phytochemicals on cholesterol metabolism and lipid accumulation in HepG2 cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 122.
- [4] LIU S, SUI Q, ZHAO Y, et al. Lonicera caerulea berry polyphenols activate SIRT1, enhancing inhibition of Raw 264.7 macrophage foam cell formation and promoting cholesterol efflux[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(25): 7157-7166.
- [5] LI C H, GONG D, CHEN L Y, et al. Puerarin promotes ABCA1-mediated cholesterol efflux and decreases cellular lipid accumulation in THP-1 macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811: 74-86.
- [6] CUI Y, HOU P, LI F, et al. Quercetin improves macrophage reverse cholesterol transport in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat diet[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 9.
- [7] ZANG W, BIAN H, HUANG X, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) astragalus membranaceus and curcuma wenyujin promote vascular normalization in tumor-derived endothelial cells of human hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2019, 39(6): 2739-2747.
- [8] ZHONG Y, LIU C, FENG J, et al. Curcumin affects ox-LDL-induced IL-6, TNF- α , MCP-1 secretion and cholesterol efflux in THP-1 cells by suppressing the TLR4/NF- κ B/miR33a signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 1856-1870.
- [9] SÁENZ J, ALBA G, REYES-QUIROZ M E, et al. Curcumin enhances LXR α in an AMP-activated protein kinase-dependent manner in human macrophages[J]. J Nutr Biochem, 2018, 54: 48-56.
- [10] MIN T R, PARK H J, PARK M N, et al. The root bark of morus alba L. suppressed the migration of human Non-Small-Cell lung cancer cells through inhibition of epithelial-mesenchymal transition mediated by STAT3 and Src[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2244.
- [11] LIU X X, ZHANG X W, WANG K, et al. Kuwanon G attenuates atherosclerosis by upregulation of LXR α -ABCA1/ABCG1 and inhibition of NF κ B activity in macrophages[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 341: 56-63.
- [12] DUAN L, XIONG X, HU J, et al. Panax notoginseng saponins for treating coronary artery disease: a functional and mechanistic overview[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 702.
- [13] JIANG T, REN K, CHEN Q, et al. Leonurine prevents atherosclerosis via promoting the expression of ABCA1 and ABCG1 in a ppar γ /Lxr α signaling pathway-dependent manner[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1703-1717.
- [14] ZOU T B, ZHU S S, LUO F, et al. Effects of astaxanthin on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 4625932.
- [15] LI Z, LIU J, ZHANG D, et al. Nuciferine and paeoniflorin can be quality markers of Tangzhiqing tablet, a Chinese traditional patent medicine, based on the qualitative, quantitative and dose-exposure-response analysis[J]. Phytomedicine, 2018, 44: 155-163.
- [16] 邹瑾, 赵真旺, 吴洁, 等. 荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达与胆固醇流出的影响及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 872-876+924.
- [17] DYBKOWSKA E, SADOWSKA A, ŚWIDERSKI F, et al. The occurrence of resveratrol in foodstuffs and its potential for supporting cancer prevention and treatment. a review[J]. Rocznik Panstw Zakl Hig, 2018, 69(1): 5-14.
- [18] 颜彦, 吴琳, 郑海龙. 汉黄芩素对 2 型糖尿病小鼠糖尿病视网膜病变的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(4): 382-385.
- [19] CHEN C Y, SHYUE S K, CHING L C, et al. Wogonin promotes cholesterol efflux by increasing protein phosphatase 2B-dependent dephosphorylation at ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages[J]. J Nutr Biochem, 2011, 22(11): 1015-1021.
- [20] GUI Y Z, YAN H, GAO F, et al. Betulin attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by up-regulating ABCA1 and ABCG1[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(10): 1337-1348.
- [21] 郭静, 王治平, 高小花, 等. 黄芪多糖对上调 ABCA1 表达与泡沫细胞内胆固醇含量的关系分析[J]. 长治医学院学报, 2017, 31(4): 244-246.
- [22] ZHAO Z W, ZHANG M, WANG G, et al. Astragaloside II retards atherosclerosis by promoting cholesterol efflux and inhibiting the inflammatory response via upregulating ABCA1 and ABCG1 expression in macrophages[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(2): 217-227.
- [23] 袁娜, 朱明燕, 杨宏发, 等. 芍药苷对脂多糖诱导的 THP-1 细胞炎症因子分泌和 ABCA1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(9): 895-898.
- [24] OU-YANG S H, JIANG T, ZHU L, et al. Dioscorea nipponica makino: a systematic review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profiles[J]. Chem Cent J, 2018, 12(1): 57.
- [25] WANG L, EFTEKHARI P, SCHACHNER D, et al. Novel interactomics approach identifies ABCA1 as direct target of evodiamine, which increases macrophage cholesterol efflux[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11061.

(此文编辑 蒋湘莲)