

• 综 述 •

由 SR-B I 介导的胆固醇外流途径与系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化的相关性研究进展^{*}

朱星星^{1,2}, 原江水²综述, 宋卫青^{1,2△}审校

1. 青岛大学青岛医学院, 山东青岛 266000; 2. 山东省青岛市市立医院检验科, 山东青岛 266000

摘 要: 系统性红斑狼疮是一种涉及多系统损害的慢性、反复迁延的自身免疫性疾病。系统性红斑狼疮患者主要的死亡原因是多脏器严重损害和感染, 而远期的死亡原因有慢性肾功能不全、药物不良反应和其他并发症(包括动脉粥样硬化性心脏病、高血压、糖尿病等), 这与患者早发和高发血脂紊乱, 以及血浆中高密度脂蛋白水平有密切的联系。人体内的胆固醇主要的代谢去路是通过血浆中高密度脂蛋白将肝外组织和细胞内的胆固醇通过血液循环运送到肝脏, 在肝脏中转化成胆汁酸, 随胆汁排出, 这个过程为胆固醇逆向转运。大量研究表明将胆固醇从肝外细胞移出至高密度脂蛋白、载运胆固醇酯化及胆固醇酯的转运等过程均需要 B 类 I 型清道夫受体(SR-B I)的参与。现综述 SR-B I 在胆固醇外流途径中的作用, 以及系统性红斑狼疮患者发生动脉粥样硬化与 SR-B I 介导的胆固醇外流途径障碍的相关性。

关键词: B 类 I 型清道夫受体; 高密度脂蛋白; 胆固醇逆向转运; 系统性红斑狼疮; 动脉粥样硬化

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 21. 022 **中图法分类号:** R593. 24+1

文章编号: 1673-4130(2021)21-2657-06 **文献标志码:** A

Research progress on correlation between SR-B I mediated cholesterol efflux pathway and atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus^{*}

ZHU Xingxing^{1,2}, YUAN Jiangshui², SONG Weiqing^{1,2△}

1. Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China

Abstract: Systemic lupus erythematosus(SLE) is a chronic and repeated autoimmune disease with multiple system damage. The main death causes of the patients with SLE are severe multi-organ damage and infection. However, the long-term causes of death included the chronic renal insufficiency, drug adverse reactions and other complications(including atherosclerotic heart disease, hypertension, diabetes, etc.), which is closely related to the early-onset, high occurrence of dyslipidemia and plasma high density lipoprotein level. The main metabolic outlet of cholesterol in the human body is that extrahepatic tissue and intracellular cholesterol is transported to the liver by plasma high density lipoprotein, converted into bile acid in the liver and excreted with bile. This process is the reverse cholesterol transport. A large number of studies have shown that the transport processes such as the migration of cholesterol from extrahepatic cells to high density lipoprotein, cholesterol esterification and cholesterol ester transport need the participation of scavenger class B type I receptor(SR-B I). This paper reviews the role of SR-B I in the outflow pathway of cholesterol, as well as the correlation between the development of atherosclerosis and impairment of SR-B I mediated cholesterol efflux pathway in patients with systemic lupus erythematosus.

Key words: scavenger receptor class B type I; high density lipoprotein; reverse cholesterol transport; systemic lupus erythematosus; atherosclerosis

系统性红斑狼疮(SLE)是一种病因未明、多发生于育龄期女性的自身免疫性疾病。由于 SLE 会造成人体重要器官的不可逆损害, 对身体功能损伤较大,

曾一度被认为是高病死率的疾病^[1], 其死亡模式表现为双峰模式, 第一个死亡高峰主要是因为 SLE 的活动和感染, 第二个死亡高峰主要是由于动脉粥样硬化

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(31800680); 山东省青岛市民生科技计划项目(19-6-1-34-nsh)。

[△] 通信作者, E-mail: songweiqing68@163. com。

本文引用格式: 朱星星, 原江水, 宋卫青. 由 SR-B I 介导的胆固醇外流途径与系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化的相关性研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2657-2662.

(AS)引起的不良心血管事件。SLE 育龄期女性与一般人群相比发生心血管事件的风险增加了约 50 倍,据统计心血管疾病造成 SLE 患者晚期死亡的病死率占总病死率的 1/3 以上^[2-3]。SLE 患者高发心血管事件的主要原因是胆固醇外流途径障碍所致的血脂紊乱,目前已知的胆固醇外流途径主要有 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1)途径、B 类 I 型清道夫受体(SR-B I)途径、三磷酸腺苷结合转运子 G1(ABCG1)途径、水溶性扩散途径。前 3 种胆固醇外流途径对胆固醇的流出发挥着重要作用,而水溶性扩散途径在胆固醇外流过程中发挥的作用较弱。本文主要阐述 SR-B I 介导的胆固醇外流途径并探讨 SLE 患者由 SR-B I 介导的胆固醇外流途径障碍。

1 胆固醇逆向转运

1.1 高密度脂蛋白(HDL) HDL 由非极性三酰甘油、胆固醇酯(CE)等组成其核心,外周部分由载脂蛋白、胆固醇、磷脂组成^[4];HDL 富含载脂蛋白(Apo),主要来自 ApoA、ApoC、ApoE 三大家族。ApoA I 约占 HDL 总蛋白质含量的 70%;脂质成分是 HDL 的另一个关键组成部分,大部分脂质是磷脂,磷脂中含量最多的是磷脂酰胆碱,占总脂质质量的 40%~60%,与相关酶作用维持 HDL 的稳定性,在促进胆固醇流出中起着关键作用^[5]。区带离心技术按 HDL 组成颗粒的大小将其分为 HDL1、HDL2、HDL3,其中 HDL2 更易与 SR-B I 结合^[6],根据 HDL 密度不同将其分为高脂球状的成熟 α -HDL 与贫脂圆盘状的 per β -HDL 两种^[7]。

1.2 胆固醇逆向转运的过程 胆固醇逆向转运(RCT)是指 HDL 将肝外组织细胞中的胆固醇通过血液循环转运到肝,转化为胆汁酸排出体外。第一步,在 ABCA1 的介导下,细胞内胆固醇流出到 HDL^[8]。第二步为 HDL 所运载的胆固醇的酯化及 CE 的转运。新生 HDL 存在于细胞间液中,富含磷脂和 ApoA I,以及少量的游离胆固醇(FC)。SR-B I 与新生 HDL 结合时,介导 HDL 首先从肝外细胞摄取 FC,并分布在 HDL 的表面,在胆固醇酯酰转移酶(LCAT)作用下生成 CE,形成 HDL-CE,随即在 ApoD 脂蛋白的作用下转入 HDL 内核,表面可继续重复接受 FC。新生 HDL 先转变为密度较大、颗粒较小的 HDL3,随着内核 CE 的不断蓄加,转变为 HDL2。HDL-CE 随着血液循环到肝脏,与肝细胞表面的 SR-B I 特异性结合,完成胆固醇的逆向转运^[9]。RCT 的最后一步是,胆固醇在肝内转化成胆汁酸或者直接以 FC 的形式通过胆汁排出体外。HDL 携带的胆固醇还可通过胆固醇酯转运蛋白将胆固醇转移到极低密度脂蛋白(VLDL)、乳糜微粒(CM)的 ApoB 上,以 VLDL、CM 途径代谢体内的部分胆固醇^[10]。

1.3 SR-B I SR-B I 是 B 类清道夫受体家族(也称为 CD36 超级家族)的一员,又称为 SCARB1 或 CLA-

1。SR-B I 是定位在细胞质膜上胞外结构域小窝内的一种糖蛋白,与 HDL 上的 ApoA I 和 ApoA II 具有高度的亲和力^[11],SR-B I 与脂蛋白依赖性结合,选择性摄取 CE、磷脂、三酰甘油^[12],通过调节 CE 和三酰甘油的净流量,促进 HDL 核心的消耗,同时 SR-B I 也可介导未酯化胆固醇和磷脂在脂蛋白和细胞之间双向流动^[13]。

SR-B I 定位于 Kupffer 细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等细胞中,是胆固醇调节的靶点^[14]。研究发现小鼠肝脏过表达 SR-B I 可加快细胞内胆固醇的流出速率,一方面肝脏表达 SR-B I 可能会促进巨噬细胞产生 HDL 受体,接受 FC,加快 RCT 的总速率;另一方面,促进肝脏从血浆中摄取高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),并直接将其排入胆汁中^[15]。对小鼠肝脏 SR-B I 的研究发现,SR-B I 蛋白可介导 HDL 选择性清除氧化脂质,从而防止血管中氧化脂质的沉积,并且增加 HDL 接受来自 VLDL 的氧化脂质的能力^[16]。此外,SR-B I 缺失会导致 HDL 的组成成分发生改变,导致 LCAT 不能与 HDL 结合,FC 在血管中蓄积^[17]。

2 SLE 患者 AS 的发生、发展

2.1 AS 与 SR-B I AS 以血管内膜形成粥样或者纤维斑块为特征,主要累及大动脉和中等动脉,致管壁变硬、管腔狭窄和弹性减弱,引起相应器官缺血性改变。低密度脂蛋白(LDL)被动脉壁细胞氧化修饰成氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)后,会加速粥样斑块的形成,并对血管内皮细胞和平滑肌细胞造成不可逆的损伤。被损伤的内皮细胞分泌细胞因子或生长因子,趋化单核细胞聚集、黏附于内皮,分化为巨噬细胞,并且迁入到内皮下间隙,摄取已进入内膜下的 ox-LDL,形成单核细胞源性泡沫细胞^[18];AS 的初期由 SR-B I 介导的胆固醇逆转运途径明显加强^[19]。在内皮细胞分泌的生长因子的趋化作用下,动脉中膜平滑肌细胞(SMC)经内弹力膜的窗口迁入内膜,在其表面受体的介导下吞噬脂质形成 SMC 源性的泡沫细胞,是 AS 进展期的主要泡沫细胞。ox-LDL 不能被正常的 LDL 受体识别,而易被巨噬细胞表面的清道夫 A 受体、CD36 识别并快速摄取,促进巨噬细胞形成泡沫细胞^[20]。泡沫细胞内的 CE 首先被中性胆固醇酯水解酶水解成 FC,在 SR-B I 的介导下由细胞内流出至 HDL^[21]。HDL 可通过胆固醇的逆向转运,竞争性抑制 LDL 与内皮细胞受体结合,减少胆固醇的摄取^[22];HDL 具有抗氧化作用,防止 LDL 氧化,干预 AS 的进程^[18]。

骨髓移植的相关研究证实,造血细胞表达 SR-B I 基因具有预防 AS 的作用。造血细胞 SR-B I 基因缺失导致 AS 增加的原因,局限在对动脉壁的影响,因为造血细胞 SR-B I 缺失,对血浆胆固醇和脂质的分布不会产生影响。虽然 SR-B I 在很多骨髓来源的细

胞上都有表达,但研究发现 T 细胞、B 细胞 SR-B I 缺失并不会影响小鼠 AS 的进程和存活率^[23-24]。而巨噬细胞是 AS 中含量最多的细胞,是造血细胞预防 AS 发生机制中的关键性细胞。介导巨噬细胞胆固醇流出的两种主要蛋白是 ABCA1 和 SR-B I,而 ABCA1 不是关键性的胆固醇转运蛋白^[25]。在一些研究中发现,巨噬细胞在睾酮的调节下,会减少细胞内胆固醇的储存,且发现 SR-B I 的表达水平会上调而 ABCA1 水平不会发生变化^[26]。使用小分子脂质转运阻断剂 BLT-1 阻断 SR-B I 与 HDL 结合,发现巨噬细胞胆固醇的流出量显著减少^[27]。此外,有研究发现 SR-B I 定位于巨噬细胞的溶酶体上,巨噬细胞缺乏 SR-B I,将导致溶酶体内 FC 和中性脂质蓄积^[28]。

目前发现内皮细胞在减缓 AS 的病程中也发挥着重要的作用。在内皮细胞中特异性地过表达 SR-B I 减少了野生小鼠 AS 的发病率,在一些研究中发现,内皮细胞 HDL 从基底外侧吞饮大分子物质是由 SR-B I 介导的^[29],SR-B I 介导 HDL-C 的摄取以转运至顶端侧。推测内皮细胞清除从内膜下巨噬细胞裂解释放出来的胆固醇^[30]。

总的来说,SR-B I 的正常表达所涉及的保护性机制有以下几种:(1)由 SR-B I 介导的肝脏对血浆中 HDL-C 的摄取和排入胆汁以及将胆固醇作为原料运到其他组织生成类固醇激素,对减少血浆中胆固醇的蓄积有重要作用^[31];(2)SR-B I 在巨噬细胞中表达,介导巨噬细胞对胆固醇、氧化脂质的摄取,抑制脂质沉积于内膜,同时保护血管内皮不受氧化脂质对血管造成损伤^[32];(3)由 SR-B I 受体介导的血管内皮细胞胆固醇外流途径,需要 HDL 对 eNOS 进行激活,才能发挥抗 AS 的作用^[33];(4)SR-B I 的表达可促进机体表达其他抑制 AS 的保护性基因^[34];(5)SR-B I 的表达可促进网织红细胞的成熟,从而对机体缺氧环境进行改善^[21]。

2.2 SLE 患者胆固醇代谢障碍导致 AS 发病率较高的可能原因

2.2.1 SLE 患者 HDL 功能变化的原因

与一般人群比较,SLE 患者还受全身慢性炎症、自身抗体和与疾病治疗相关的非传统因素的影响,导致 SLE 患者发生心血管事件的风险增加了 10 倍^[2]。这与 SLE 患者血脂异常和自身抗体形成有关,在健康人体内 HDL 发挥着抗炎的作用,然而在 SLE 患者机体炎症的影响下,HDL 的组分发生变化,HDL 转变为促炎性高密度脂蛋白(pi-HDL)^[35]。与功能正常的 HDL 相比,pi-HDL 中的血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平增加,ApoA I 水平降低且氧化增加,对氧磷酶(PON)的活性降低^[36],pi-HDL 无法正常地转运胆固醇,也无法发挥抗炎和抗氧化功能,HDL 从抗炎状态转变为促炎状态,导致 LDL 的氧化增加。这可能是 SLE 患者 HDL 功能障碍的机制之一。有研究将 51 例 SLE 患

者的 ApoA I /HDL 比值与 49 例健康者进行比较发现,前者高于后者,但是总体 ApoA I 水平 SLE 患者组较低^[37]。研究发现,SLE 患者脂蛋白上的 ApoA I 主要通过以下几种方式使 HDL 功能失调:(1)血清中的 MPO 和脂质过氧化物通过化学和酶促途径使 ApoA I 上的甲硫氨酸和酪氨酸发生氧化,导致蛋白质构象改变,ApoA I 分子 C 端的 α 螺旋转变为 β 折叠,引起淀粉样变性并与 HDL 解离,导致 HDL 将胆固醇流出细胞外和抗氧化的能力下降^[38]。(2)通过增加血清 SAA 使 HDL 表面的 ApoA I 发生移位^[39],在 GAAL 等^[36]和 LOPEZ 等^[40]的研究中发现,与健康组相比,SLE 患者的 SAA 水平显著升高。(3)通过 HDL 相关酶调节。PON 是存在于 HDL 颗粒中的一种抗氧化酶,ApoA I 的存在有利于 PON 的稳定性,PON-1 或 PON-3 活性减低也会影响 HDL 的功能^[41]。

2.2.2 SLE 患者自身抗体形成

在欧美国家和日本约有 7.7%~32.5% 的 SLE 患者可检测到针对 ApoA I 的高反应性 IgG 抗体,可以结合到未与 FC 结合的 ApoA I 上或者已经与 FC 结合的 ApoA I 上^[3],且已在 SLE 小鼠模型验证了抗-ApoA I 水平与 HDL 水平、PON-1 活性呈负相关^[42]。研究发现大约有 20% 的非自身免疫性疾病患者发生急性冠脉综合征时,可在其血液中检测到抗-ApoA I^[43],说明这些自身抗体在 AS 的发展中起着一定促进作用。有研究发现约 80% SLE 患者体内的 ox-LDL 抗体水平是升高的,并且其滴度与 SLE 的活动性有关^[44]。ox-LDL 具有很强的免疫原性,会刺激机体不断地产生自身抗体,与 ox-LDL 结合形成免疫复合物,直接造成内皮细胞的损伤^[45]。SLE 产生的自身抗体会与脂质代谢相关的酶和脂蛋白脂肪酶结合形成复合物,从而导致以 VLDL 升高、HDL 水平降低为特征的继发性高脂血症^[46]。在一项研究中发现,与对照组相比,SLE 患者血清中抗-ApoA I、抗-HDL、抗-CRP 的 IgG 抗体水平较高,SLE 活动性的持续与抗-ApoA I、抗-HDL 的 IgG 显著相关,但与抗-CRP 无关^[47]。

据统计,30%~40% SLE 患者会在病程的某个阶段出现抗磷脂抗体水平升高,大约一半合并有抗磷脂抗体综合征^[48]。抗磷脂抗体是指狼疮抗凝物质、抗 β 2GP I 抗体(抗 β 2GP I 抗体)、抗心磷脂抗体等, β 2GP I 是一种与血浆脂蛋白代谢相关的糖蛋白。1999 年首次在人类 AS 斑块中的 CD4⁺ 淋巴细胞和 ox-LDL 中发现 β 2GP I,表明这种糖蛋白可能参与 AS 斑块的形成^[49]。有研究发现在小鼠模型中,当 β 2GP I 和抗 β 2GP I IgG 抗体共存时可以显著增强巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取^[50],而 SLE 患者抗磷脂抗体与磷脂结合会导致血管血栓形成。

2.2.3 SLE 患者发生不良心血管事件与 SR-B I 介导胆固醇外流途径受阻的相关性

AS 形成的始动环

节是泡沫细胞的形成,其主要是巨噬细胞内胆固醇的吸收、酯化和外排失衡所致,胆固醇的流出主要由 SR-B I 和 ABCA1 来调节。SLE 患者细胞内环境具有复杂性,胆固醇代谢紊乱是多种机制共同参与的,探讨由 SR-B I 介导的胆固醇逆转运,将沉积动脉壁巨噬细胞中过量胆固醇转运到肝脏中清除是 AS 和改善心血管事件预后的关键过程。研究发现,从 SLE 患者中分离出来的 HDL 与健康对照组 HDL 相比,RCT 能力下降了约 15%^[51];AHMAD 等^[52]招募 30 例 RA 患者、30 例 SLE 患者、30 例健康者,对 3 组人群 4 种胆固醇外流途径所介导的胆固醇外流能力(CEC)进行研究,发现这 3 组研究对象由 SR-B I 介导的 CEC 有明显差异,且由 SR-B I 介导的 CEC/HDL 的比值 SLE 患者组明显低于健康人群。与健康人群的 CEC 相比较,SLE 患者由 SR-B I 介导的胆固醇外流途径不能发挥正常的生理功能。

AS 是一个涉及 LDL 氧化为 ox-LDL 的过程。在了一项病例对照研究中发现,SLE 患者的 ox-LDL% 明显高于类风湿关节炎患者,且有动脉粥样斑块形成的 SLE 患者 ox-LDL% 显著高于无斑块形成的患者^[53]。在泡沫细胞形成的过程中,ox-LDL 可诱导胆固醇摄取相关受体 CD36 的表达,降低胆固醇外排受体 SR-B I 的表达^[54],导致细胞内胆固醇的蓄积,而胆固醇外流受阻,这可能是 SLE 患者易发生心血管疾病的原因之一。

SR-B I 介导 FC 的流出需要 HDL 中的磷脂。研究发现,细胞内胆固醇的流出与血清中磷脂的水平高度相关,此外,不同细胞中 SR-B I 表达水平的高低使得不同细胞对血清中磷脂水平刺激胆固醇流出的敏感性不同^[54]。可以推断出,HDL 颗粒中的磷脂含量变化会使 SR-B I 介导的 RCT 发生变化。目前尚不能确定 SLE 患者产生的抗磷脂抗体对血浆中磷脂成分或者对肝脏合成磷脂是否存在影响。

3 小 结

在预防 AS 的发生、发展中,HDL 是一种保护性脂蛋白。在 HDL 发挥重要作用的过程中,SR-B I 是不可或缺的一员。SLE 患者机体内复杂的内环境,导致细胞内胆固醇摄取增加,由 SR-B I 途径介导的胆固醇流出受阻;HDL 组成成分发生变化,SR-B I 不能特异性地与 HDL 结合,使得内膜下胆固醇不断地积累,多种原因作用最终导致各种心血管事件的发生,危及患者的生命安全。身处精准医学的时代,充分、深入地了解 SR-B I 在 SLE 患者体内胆固醇代谢障碍的靶点,对预防 SLE 患者发生 AS 具有重要意义。

参考文献

[1] DRENKARD C, LIM S S. Update on lupus epidemiology: advancing health disparities research through the study of minority populations[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31

(6):689-696.

[2] LI D, YOSHIDA K, FELDMAN C H, et al. Initial disease severity, cardiovascular events and all-cause mortality among patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(3):495-504.

[3] KIM S Y, YU M, MORIN E E, et al. High-density lipoprotein in lupus: disease biomarkers and potential therapeutic strategy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(1):20-30.

[4] 曹保卫, 吴鹏, 覃学美, 等. 高密度脂蛋白及其亚类与冠心病[J]. *心脏杂志*, 2009, 21(5):748-752.

[5] KONTUSH A, LHOMME M, CHAPMAN M J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(11):2950-2963.

[6] LIADAKI K N, LIU T, XU S Z, et al. Binding of high density lipoprotein (HDL) and discoidal reconstituted HDL to the HDL receptor scavenger receptor class B type I-effect of lipid association and APOA- I mutations on receptor binding[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(28):21262-21271.

[7] 张天凤, 王大新. 高密度脂蛋白胆固醇亚型抗动脉粥样硬化的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(6):467-471.

[8] LINTON M F, TAO H, LINTON E F, et al. SR-B I: a multifunctional receptor in cholesterol homeostasis and atherosclerosis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6):461-472.

[9] GANESAN L P, MATES J M, CHEPLOWITZ A M, et al. Scavenger receptor B1, the HDL receptor, is expressed abundantly in liver sinusoidal endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):20646-20650.

[10] 滕胜男, 杨军. 高密度脂蛋白促胆固醇逆转运作用与冠心病发病的关系[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 5(23):20-22.

[11] RHODE S, BREUER A, HESSE J, et al. Visualization of the uptake of individual HDL particles in living cells via the scavenger receptor class B type I [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2004, 41(3):343-356.

[12] THUAHNAI S T, LUND-KATZ S, WILLIAMS D L, et al. Scavenger receptor class B, type I-mediated uptake of various lipids into cells. Influence of the nature of the donor particle interaction with the receptor [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(47):43801-43808.

[13] MO Z C, REN K, LIU X, et al. A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 106(PtA):132-147.

[14] SHEN W J, HU J, HU Z G, et al. Scavenger Receptor class B type I (SR-B I): a versatile receptor with multiple functions and actions[J]. *Metabolism*, 2014, 63(7):875-886.

[15] TAKIGUCHI S, AYAORI M, YAKUSHIJI E, et al. Hepatic overexpression of endothelial lipase lowers high-density lipoprotein but maintains reverse cholesterol transport in mice: role of scavenger receptor class B type

- I /ATP-binding cassette transporter A1-dependent pathways[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (7): 1454-1467.
- [16] VAN ECK M, HOEKSTRA M, HILDEBRAND R B, et al. Increased oxidative stress in scavenger receptor BI knockout mice with dysfunctional HDL[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2413-2419.
- [17] YANCEY P G, BORTNICK A E, KELLNER-WEIBEL G, et al. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(5): 712-719.
- [18] NAVAB M, HAMA S Y, ANANTHARAMAIAH G M, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein; steps 2 and 3[J]. *J Lipid Res*, 2000, 41 (9): 1495-1508.
- [19] VAN ECK M, BOS I S, HILDEBRAND R B, et al. Dual role for scavenger receptor class B, type I on bone marrow-derived cells in atherosclerotic lesion development [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(3): 785-794.
- [20] CHISTIakov D A, MELNICHENKO A A, MYASOEDOVA V A, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95 (11): 1153-1165.
- [21] 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.
- [22] ZHANG Y Z, ZANOTTI I, REILLY M P, et al. Overexpression of apolipoprotein A- I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo[J]. *Circulation*, 2003, 108(6): 661-663.
- [23] YING P, XING C, DINA A, et al. SR-BI in bone marrow derived cells protects mice from diet induced coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72492.
- [24] KARACKATTU S L. Lymphocytes are not required for the rapid onset of coronary heart disease in scavenger receptor class B type I /Apolipoprotein E double knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2005, 25 (4): 803-808.
- [25] LARREDE S, QUINN C M, JESSUP W, et al. Stimulation of cholesterol efflux by LXR agonists in cholesterol-loaded human macrophages is ABCA1-dependent but ABCG1-independent [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2009, 29(11): 1930-1936.
- [26] LANGER C, GANSZ B, GOEPFERT C, et al. Testosterone up-regulates scavenger receptor B I and stimulates cholesterol efflux from macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296(5): 1051-1057.
- [27] BADEAU R M, METSO J, WAHALA K, et al. Human macrophage cholesterol efflux potential is enhanced by HDL-associated 17 beta-estradiol fatty acyl esters[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 116(1/2): 44-49.
- [28] YANCEY P G, JEROME W G, YU H, et al. Severely altered cholesterol homeostasis in macrophages lacking apoE and SR-B I [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48 (5): 1140-1149.
- [29] ROHRER L, OHNSORG P M, LEHNER M, et al. High-density lipoprotein transport through aortic endothelial cells involves scavenger receptor B I and ATP-binding cassette transporter G1 [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (10): 1142-1150.
- [30] VAISMAN B L, VISHNYAKOVA T G, FREEMAN L A, 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.
- [31] SHEN W J, ASTHANA S, KRAEMER F B, et al. Scavenger receptor B type 1: expression, molecular regulation, and cholesterol transport function[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(7): 1114-1131.
- [32] ROSALES C, GILLARD B K, XU B, et al. Revisiting reverse cholesterol transport in the context of high-density lipoprotein free cholesterol bioavailability[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2019, 15(1): 47-54.
- [33] NAPOLI C, IGNARRO L J. Nitric oxide and atherosclerosis[J]. *Nitric Oxide*, 2001, 5(2): 88-97.
- [34] VAN ECK M, TWISK J, HOEKSTRA M, et al. Differential effects of scavenger receptor B I deficiency on lipid metabolism in cells of the arterial wall and in the liver [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(26): 23699-23705.
- [35] G H B, RAO V S, KAKKAR V V. Friend turns foe: transformation of anti-inflammatory HDL to proinflammatory HDL during acute-phase response[J]. *Cholesterol*, 2011, 2011: 274629.
- [36] GAAL K, TARR T, LORINCZ H, et al. High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 60-65.
- [37] EL-HADIDI K, GAMAL S M, SAAD S. Inter-observer agreement of standard joint count examination and disease global assessment in a cohort of Egyptian Rheumatoid Arthritis patients[J]. *Reumatol Clin(Engl Ed)*, 2019, 15 (5): 258-263.
- [38] TOLMACHEVA A S, BUNEVA V N, NEVINSKY G A. Substrate specificity of IgGs with peroxidase and oxidoreductase activities from sera of patients with systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis [J]. *J Mol Recognit*, 2019, 32(12): e2807.
- [39] HAN CY, TANG C R, GUEVARA M E, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 796-796.
- [40] LOPEZ P, RODRIGUEZ-CARRIO J, MARTINEZ-ZAPICO A, et al. IgM anti-phosphorylcholine antibodies associate with senescent and IL-17⁺ T cells in SLE patients with a pro-inflammatory lipid profile[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(2): 407-417.
- [41] BATUCA J R, AMARAL M C, FAVAS C, et al. Extended-release niacin increases anti-apolipoprotein A- I anti-

- bodies that block the antioxidant effect of high-density lipoprotein-cholesterol; the EXPLORE clinical trial[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(5):1002-1010.
- [42] VUILLEUMIER N, REBER G, JAMES R, et al. Presence of autoantibodies to apolipoprotein A-1 in patients with acute coronary syndrome further links autoimmunity to cardiovascular disease[J]. J Autoimmun, 2004, 23(4):353-360.
- [43] SOEP J B, MIETUS-SNYDER M, MALLOY M J, et al. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2004, 51(3):451-457.
- [44] HOLVOET P, VANHAECKE J, JANSSENS S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease[J]. Circulation, 1998, 98(15):1487-1494.
- [45] GOMEZ-ZUMAQUERO J M, TINAHONES F J, DE RAMON E, et al. Association of biological markers of activity of systemic lupus erythematosus with levels of anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies [J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43(4):510-513.
- [46] LOPEZ P, RODRIGUEZ-CARRIO J, MARTINEZ-ZAPICO A, et al. Serum levels of anti-PON1 and anti-HDL antibodies as potential biomarkers of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(11):2194-2206.
- [47] O'NEILL S G, GILES I, LAMBRIANIDES A, et al. Antibodies to apolipoprotein A- I , high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(3):845-854.
- [48] GEORGE J, HARATS D, GILBURD B, et al. Immunocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques; potential implications for lesion progression[J]. Circulation, 1999, 99(17):2227-2230.
- [49] XU Y, KONG X, ZHOU H, et al. oxLDL/ β 2GP I /anti- β 2GPI complex induced macrophage differentiation to foam cell involving TLR4/NF-kappa B signal transduction pathway[J]. Thromb Res, 2014, 134(2):384-392.
- [50] SMITH C K, VIVEKANANDAN-GIRI A, TANG C, et al. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9):2532-2544.
- [51] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9):1580-1588.
- [52] AHMAD H M, SARHAN E M, KOMBER U. Higher circulating levels of oxLDL/% of LDL are associated with subclinical atherosclerosis in female patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(5):617-623.
- [53] YU X H, FU Y C, ZHANG D W, et al. Foam cells in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424:245-252.
- [54] KUDINOV V A, ZAKHAROVA T S, TORKHOVSKAYA T I, et al. Improving of HDL capacity for macrophages cholesterol efflux after plasma incubation with phospholipid nanoparticles[J]. Biomed Khim, 2018, 64(3):253-256.

(收稿日期:2021-01-19 修回日期:2021-09-01)

• 综 述 •

铁死亡在胃癌中的研究进展*

王 黎¹综述, 严 萍², 李雪梅², 范红平², 樊玉娟¹, 赵卫东^{1△} 审核

1. 大理大学临床医学院, 云南大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院, 云南大理 671000

摘 要:铁死亡作为一种新型细胞死亡方式, 其机制主要与机体铁状态、细胞谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Gpx4) 的消耗、活性氧的产生、过氧化脂质沉积有关。胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 而目前关于胃癌的铁死亡研究仍较少。该文总结了铁死亡发生的相关机制以及与肿瘤间的关系, 重点对胃癌相关分子和铁死亡间的关系及一些作用于铁死亡途径的抗胃癌药物进行综述, 以期为今后胃癌发生、发展机制的研究以及抗癌药物的研发提供方向。

关键词:铁死亡; 抗癌药物; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.023

文章编号:1673-4130(2021)21-2662-05

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960363);云南省高层次卫生计生技术人才培养经费资助项目(H-2019045);云南省地方本科高校基础研究联合专项项目(202001BA070001-040 & 202001BA070001-055)。

△ 通信作者, E-mail: wdzhao@dali.edu.cn。

本文引用格式:王黎, 严萍, 李雪梅, 等. 铁死亡在胃癌中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21):2662-2666.