生理学报 *Acta Physiologica Sinica*, December 25, 2012, 64(6): 721–728
http://www.actaps.com.cn

综 述

尼曼-匹克C1型类似蛋白1影响胆固醇代谢的研究进展

杨俊瑶，胡炎伟，张 鹏，郑 磊，王 前*

南方医科大学南方医院检验医学科，广州 510515

摘 要：尼曼-匹克C1型类似蛋白1 (Niemann-Pick type C1 Like 1, NPC1L1)是一种跨膜蛋白，是外源性胆固醇吸收的重要因子，在体内胆固醇代谢过程中发挥十分重要的作用。NPC1L1与多种脂质转运体共同影响着胆固醇的代谢。细胞核受体主要通过作用于NPC1L1启动子区域调控NPC1L1的表达，进而影响胆固醇的吸收，但其影响胆固醇吸收的具体机制还没有完全清楚。NPC1L1的表达受多种因子的调节。多不饱和脂肪酸通过甾体调节原件结合蛋白2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2)途径下调NPC1L1的表达。姜黄素及鞘氨醇等也参与NPC1L1表达的调节。降脂药物依泽替米贝(ezetimibe)可通过降低NPC1L1的表达减少胆固醇的吸收从而降低血浆胆固醇的水平，同时对其它脂类代谢病也有一定的作用。本文对NPC1L1在结构、功能和调节方面的研究进展做一综述。

关键词：尼曼-匹克C1型类似蛋白1；胆固醇；依泽替米贝
中图分类号：R363

Progress of Niemann-Pick type C1 Like 1 on cholesterol metabolism

YANG Jun-Yao, HU Yan-Wei, ZHANG Peng, ZHENG Lei, WANG Qian*

Laboratory Medicine Centre, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: The polytopic transmembrane protein, Niemann-Pick type C1 Like 1 (NPC1L1), is the key point of exogenous cholesterol absorption and plays an important role in cholesterol metabolism. However, the molecular mechanism of NPC1L1's role in cholesterol uptake remains unclear. NPC1L1 expression is highly regulated by a variety of molecular actors. Nuclear receptors regulate NPC1L1 expression through its promoter region. Polyunsaturated fatty acids down-regulates NPC1L1 expression by the way of sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2). In addition, curcumin and sphingosine-phosphate take part in the regulation of NPC1L1 expression. NPC1L1 has been recognized as an essential protein for sterol absorption and is the molecular target of ezetimibe. Moreover, inhibition of the expression of NPC1L1 has been shown to have beneficial effects on components of the metabolic syndrome. The recent progress in the structure, function and regulation of NPC1L1 is reviewed.

Key words: Niemann-Pick type C1- Like 1; cholesterol; ezetimibe

尼曼 - 匹克 C1 型类似蛋白 1 (Niemann-Pick type C1 Like 1, NPC1L1) 是尼曼 - 匹克样蛋白家族的一员。近年来研究发现 NPC1L1 在胆固醇吸收代谢过程中起着极其重要的调节作用 [1]，与动脉粥样硬化等心血管疾病的发生发展有着密切的关系，所以 NPC1L1 的分布、结构、功能及表达调控目前受到人们的极大关注。

1 NPC1L1的分布

NPC1L1 的分布具有组织特异性，在消化系统相关组织中高表达。目前研究较多的是人类和啮齿类的 NPC1L1，研究发现 NPC1L1 的体内分布存在着细微的物种差异。

在人类，NPC1L1 在肝脏和小肠组织高表达，其次在胃、卵巢、肺脏组织中表达，甚至在脑组织

Received 2012-03-01 Accepted 2012-06-04
This review was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071416).
*Corresponding author. Tel: +86-20-61641757; E-mail: nfyywangqian@163.com

中也有微量表达[2]。进一步研究显示，小肠组织中 NPC1L1 主要位于空肠上皮细胞而非回肠上皮细胞[3]。以前认为 NPC1L1 蛋白仅在细胞膜上表达，尤其是在肠绒毛膜皱褶的上皮层细胞膜上高表达[1]。最近有实验证明 NPC1L1 在细胞膜上和胞浆内均有分布[4]。

对于啮齿类动物，NPC1L1 主要在小肠高表达，在肝脏组织中表达极少。此外，小鼠的睾丸组织及大鼠的胆囊组织中 NPC1L1 表达量也较高[2]。目前，一般认为物种之间 NPC1L1 的分布差异性可能与物种进化程度有关，也可能是由于生存环境不同而长期选择的结果。

2 NPC1L1的结构

人类 NPC1L1 基因位于染色体 17P13，编码区核苷酸约有 50% 与 C 型尼曼 - 匹克蛋白 1 (NPC1) 相同。NPC1L1 蛋白全长 1 332 个氨基酸残基，与 NPC1 蛋白约有 42% 相同，51% 相似[5]。NPC1L1 具有 13 个跨膜结构域和广泛的糖基化位点，还具有 NPC1 蛋白家族特征性的氨基酸保守序列 (NPC1 结构域) 和固醇敏感结构域 (sterol sensing domain, SSD)[6]。SSD 结构域广泛存在于其它与胆固醇代谢密切相关的调节蛋白亚结构中，如羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA 还原酶)、固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白 (SCAP) 和 NPC1 等[7]。也正是基于以上两点，Davis 等[6] 推测它们属于同一蛋白质家族。此外，NPC1L1 具有两个 YXXØ 模体 (YQRL 模体和 YAPF 模体)，YXXØ 模体是基于酪氨酸分选信号的一种四肽，它通过衔接蛋白 2 (adaptin 2, AP2) 的 μ 亚基与细胞膜上内源性囊泡表面的多种膜蛋白结合[8]。

3 NPC1L1的表达与调控

NPC1L1 蛋白水平和活性受到转录和转录后过程的高度调节。有效活化和抑制 NPC1L1 功能对胆固醇吸收代谢的平衡有着十分重要的意义。NPC1L1 的表达受高度的系统性调节，并且受到与其它胆固醇转运体及相关核受体的影响，此外，还涉及到很多生物分子共同作用 (见表 1)。如：多不饱和脂肪酸 (PUFA) 家族的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 可以通过 SREBPs 和 LXR/RXR 途径下调 NPC1L1 的表达[9]，从而起到降低心血管疾病发病率的作用[10]；姜科植物的根茎提取物姜黄素 (curcumin, CUR) 能降低 NPC1L1 在 mRNA 和蛋白水平的表达，并且很可能通过下调 NPC1L1 减少胆固醇的吸收从而实现其降血脂的作用[11]；还有研究发现鞘脂类物质鞘氨醇 (sphingosine) 能抑制肠道 NPC1L1 依赖性的胆固醇吸收，且呈剂量依赖性，而增加细胞内的胆固醇反过来又抑制鞘氨醇的吸收，推测其可能是竞争性抑制的结果[12]。

表1. NPC1L1表达和活性的调节

Table 1. Regulation of NPC1L1 expression and activity

Biomolecule	Characteristic	Function	Reference
PUFA	May down regulate the NPC1L1 expression by reducing the level of SREBPs	Down regulation	[9], [10]
EPA	Lowers cholesterol and triglyceride content, and down regulates NPC1L1 expression through LXR/RXR	Down regulation	[9]
DHA	Down regulates NPC1L1 expression on SREBPs way, and inhibits cholesterol deposition on walls of the vessel	Down regulation	[9]
CUR	Can obviously reduce the absorption of cholesterol, and down regulate the expression of NPC1L1 in mRNA and protein levels	Down regulation	[11]
Sphingosine	May restrain cholesterol absorption mediated by NPC1L1 and on a dose dependent manner	Down regulation	[12]
LXRα	Regulates the genes related to reverse cholesterol transportation, and inhibits NPC1L1 expression in its promoter region	Down regulation	[21], [31], [33]
PPARδ	Reduces bowel cholesterol absorption through down regulating the expression of NPC1L1, at the same time, feedback adjustment effect of NPC1L1 on PPARδ is also excited	Down regulation	[35], [36]
HNF4α	Through directly function in NPC1L1 promoter area, increases NPC1L1 protein expression on transcription	Up regulation	[37]

4 NPC1L1的功能

4.1 NPC1L1对胆固醇吸收的影响

在人体内，胆固醇吸收主要在小肠的近端空肠，饮食胆固醇和胆汁胆固醇均在此被吸收。以前的研究认为[13]，定位于空肠细胞的清道夫受体 B1 (scavenger receptor class B type I, SR-B1) 在肠道吸收胆固醇中扮演重要角色，但是靶向灭活此基因的小鼠中，胆固醇吸收并没有受到影响。胆固醇吸收二级动力学和胆固醇吸收抑制剂依泽替米贝 (ezetimibe) 的药理学研究均表明，在肠道调节胆固醇的吸收过程中还存在着一些更加重要的调控基因或转运蛋白[14]。据此，Altmann 等人[2] 利用基因 - 生物技术对来自大鼠的两个互补 DNA 文库，超过 16 500 个 ESTs (expressed sequence tag) 序列片段分析，搜寻存在于肠道细胞的基因；再针对能表现与胆固醇吸收相关蛋白质的基因进行筛选，发现只有 NPC1L1 基因符合其跨膜结构域、细胞信号肽以及 N- 糖基化等特征。

临床研究[15] 显示，NPC1L1 基因剔除小鼠胆固醇吸收降低了 69%，同时存在着其它不同脂质的细胞膜摄取和后续转运障碍。NPC1L1 基因剔除小鼠对高脂饮食所诱发的高胆固醇血症是抵抗的。另一项研究[16] 报道，当喂饲高胆固醇食物的同时抑制胆汁酸和胆汁酸盐的分泌与排泄，发现正常小鼠胆固醇吸收没有增加，NPC1L1 也没有明显改变。推测可能只有当胆汁酸盐和胆固醇膳食同时存在时，NPC1L1 才能发挥功能。

由于人类与啮齿类动物 NPC1L1 的分布差异，因而普通的小鼠模型的研究结果不能全面反映该蛋白在人体肝脏细胞中的定位以及在整个肝肠循环中的作用[17]。有研究[4] 采用免疫组化方法检测人体肝脏组织，观察到肝脏中 NPC1L1 在肝细胞胆小管侧细胞膜上表达。由此他们提出假说：当肝细胞内胆固醇含量降低，NPC1L1 移动到肝细胞胆小管侧细胞膜，将胆汁中胆固醇重新摄取进入肝细胞内。为进一步证明该推断，有研究[18] 采用转基因技术，使小鼠肝脏过度表达人类 NPC1L1 基因后，结果显示胆汁中胆固醇含量降低了 10~20 倍，血浆中胆固醇含量升高了 30%~60%。

4.2 NPC1L1影响胆固醇吸收的机制

目前 NPC1L1 蛋白在小肠吸收胆固醇过程中的重要作用已经明确，它是肠内植物甾醇和胆固醇的运载体，在全身胆固醇稳态中起关键的调节作用。但是对于 NPC1L1 在小肠细胞发挥作用的具体机制目前还没有完全弄清楚。

有观点认为[18]NPC1L1 可能以两种形式发挥作用：其一是作为游离胆固醇的细胞膜受体，NPC1L1 蛋白 N 末端与外环境中的游离胆固醇结合形成一个“顶点样 (apical-like)”复合亚结构域再将胆固醇转运至细胞内；其二是 NPC1L1 预先与细胞膜结合作为 NPC1L1 依赖的胆固醇吸收的结构基础，与 NPC1L1 结合的细胞膜和网状蛋白一起内陷形成囊泡，发挥内吞作用摄取胆固醇。

还有人认为[2, 3]，胆固醇在跨膜转运过程中，直接与 NPC1L1 蛋白的 SSD 区结合，引起该蛋白构象改变，AP2 介导进入网格蛋白装配的囊泡内触发其内吞作用，囊泡沿微丝移至核内区，NPC1L1 和胆固醇贮存于此。当细胞内胆固醇减少时，NPC1L1 又经微丝返回至细胞膜，介导胆固醇的摄取。

为进一步探究依赖NPC1L1 的胆固醇吸收机制，Yu 等[4] 采用转铁蛋白标记 NPC1L1，细胞内这些转铁蛋白被 AP2 与大量的网格蛋白包被后形成内源性循环囊泡 (endocytic recycling compartment, ERC)，这种囊泡能较快地往返于细胞膜和细胞内核周区域，而在细胞核周区域的 ERC 是胆固醇聚集区，当细胞内的胆固醇水平降低时，含 NPC1L1 的囊泡迅速向细胞膜靠近并最终融合，此时大量的 NPC1L1 就暴露于细胞膜表面，优先形成“顶点样”亚结构域，这样就增加了胆固醇的摄入量。当胆固醇摄入过多时，NPC1L1 则转换储存在 ERC 中[5,19](图 1)。

最近有报道[20] 发现两个名叫 Flotillin-1 和 Flotillin-2 的同源蛋白和 NPC1L1 蛋白相互作用形成一个含有高浓度胆固醇的特殊膜结构域，犹如载有大量胆固醇的卡车一般，该结构域通过膜泡内吞，将大量胆固醇高效摄取进入细胞，这可能是饮食胆固醇高效吸收的重要原因之一。

4.3 NPC1L1与其它胆固醇转运体共同作用调控体内胆固醇的平衡

体内胆固醇的平衡主要受到吸收、代谢和排出三个过程的影响，这些过程受到多种基因的调控和影响。NPC1L1 促进小肠内胆固醇吸收的作用已经得到共识，已有研究表明它与体内多种胆固醇转运蛋白，如 SR-B1、小窝蛋白 -1 (Caveolin-1)、以及 C 型 2 类尼曼 - 匹克蛋白 (Niemann-Pick C2 protein, NPC2) 等共同作用调控体内胆固醇的平衡。

4.3.1 SR-B1与NPC1L1

由于 SR-B1 与 NPC1L1 均位于小肠空肠上皮刷

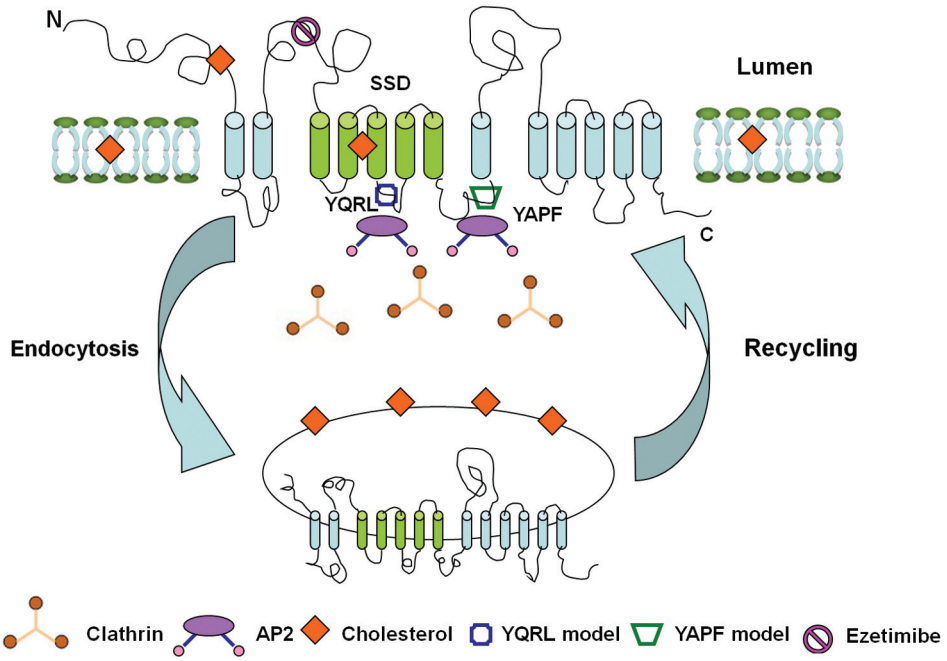

图 1. NPC1L1介导的胆固醇吸收模式图

Fig. 1. Proposed model of NPC1L1-dependent cholesterol uptake. When cellular cholesterol level is low, NPC1L1 is enriched at the plasma membrane. Extracellular cholesterol is bound to the NPC1L1-containing micro-domain, and then sensed by NPC1L1's SSD, whose two potential YXXØ motifs facilitate. And the clathrin-mediated endocytosis of many plasma membrane proteins via interaction with the subunit of AP2 is also taking part in the procession. NPC1L1 and its sterol cargo are dissociated in the sorting endosome and/or the endocytic recycling compartment, freeing NPC1L1 to be recycled back to the plasma membrane to take up additional cholesterol, particularly during cholesterol deprivation[5]. Ezetimibe interacts with the second extracellular loop of NPC1L1, causing conformational changes of NPC1L1 protein, thereby inhibiting cholesterol uptake. Reproduced with permission from Betters and Yu (2010) [5].

状缘[21]，有研究采用 SR-B1 和 NPCILI 缺失的小鼠研究胆固醇吸收的情况，结果表明：在 NPC1L1 缺失、SR-B1 与 NPC1L1 两种基因联合缺失的小鼠中，胆固醇吸收减少的程度十分相似，约比正常小鼠减少 90%，提示如果 NPC1L1 缺失，SR-B1 对抑制脂质吸收可能几乎没有作用[22]。为进一步证实该推测，有实验[23]从 mRNA 水平对其进行验证，发现与脂质代谢相关的基因在 SR-B1 缺失的小鼠与野生型小鼠中 mRNA 表达并无明显变化，而在 NPC1L1 缺失以及 NPC1L1/SR-B1 联合缺失的小鼠中变化明显。由此可以推测 SR-B1 在小肠吸收胆固醇过程中很可能与 NPC1L1 一起发挥协同作用。

4.3.2 Caveolin-1与NPC1L1

Caveolin-1 是分子量为 2l~24 kDa 的整合膜蛋白，为小凹家族中最重要的成员，富集于细胞膜特异结构小凹、内质网和高尔基体等，并可在胞浆和胞膜之间穿梭[24]。研究表明[25]，它参与多种信号的接收和转运，维持细胞胆固醇进出平衡，辅助脂质小滴的形成等。有研究表明[26]，在 NPC1L1 缺陷的细胞中，Caveolin-1 的定位发生改变，其转运细胞内胆固醇的功能受到抑制，而这种改变可以增加胆固醇的流出。因此，有人推测 NPC1L1 缺陷所导致的脂质吸收转运障碍可能与干扰 Caveolin-1 转运胆固醇的作用有关。

4.3.3 NPC2与NPC1L1

NPC2 是尼曼 - 匹克样蛋白家族中的一员，基因定位于 14 号染色体长臂 24 区 3 带[27]，它是一种小的可溶性胆固醇结合蛋白，在肝脏等多组织中都有表达，参与细胞内的胆固醇的转运过程。有研究报道[28]肝脏中 NPC2 蛋白通过 ABCG5/G8 介导的胆固醇流出增加胆汁胆固醇的分泌。最近 Yamanashi 等[29]发现 NPC1L1 抑制 NPC2 的转运及分泌功能，但并不影响 NPC2 的 mRNA 表达水平。进一步研究显示，NPC1L1 是在转录后水平抑制

NPC2 的成熟促进其凋亡，肝细胞内的 NPC1L1 通过抑制 NPC2 的转运及分泌功能调控肝内胆固醇的平衡。

4.4 核受体通过NPC1L1调节胆固醇吸收

核受体是配体依赖性转录因子超家族，与许多代谢性疾病密切相关，部分核受体对脂肪酸代谢、胆固醇代谢、胆固醇逆向转运及载脂蛋白的表达具有调控作用[30]。其中肝脏 X 受体 α (liver X receptor alpha, LXRα)、过氧化物酶体增殖体活化受体 δ (peroxisome proliferator activated receptor δ, PPARδ) 以及肝细胞核因子 4α (hepatic nuclear factor 4 alpha, HNF4α) 等可通过对 NPC1L1 的调节而影响胆固醇的吸收 (见表 1)。

4.4.1 LXRα和NPC1L1

LXRα 属于核受体超家族，它可以调节外周组织胆固醇逆向转运、胆酸形成和胆固醇分泌过程中相关基因的表达[31]。LXRα 的活化程度与小肠和肝脏中胆固醇的吸收效率密切相关，有研究报道抑制 NPC1L1 基因的表达，将会导致 LXRα 的活化程度明显降低[32]。有报道表明用抑制剂直接抑制 Caco2/Tc7 细胞 LXRα 时，NPC1L1 mRNA 表达明显受抑，用同样的方法处理过的小鼠十二指肠，NPC1L1 表达降低 30%。由此，他们推测 LXRα 可能是固醇感受器，直接把信号传递给 NPC1L1，再通过 NPC1L1 摄取固醇类脂质，然而具体机制仍不清楚[21]。最近研究[33]表明 LXRα 激动剂可以下调 NPC1L1 表达，LXRα 激动剂与维甲酸受体 (retinoic acid receptor, RAR) 激动剂同时作用，下调 NPC1L1 mRNA 表达的趋势更加明显。他们利用生物信息学方法，在 NPC1L1 启动子区域找到两个 LXR/RXR 转录因子的识别元件和两个固醇调节元件 (sterol response elements, SREs) 二倍体。以上结果表明 NPC1L1 是 LXRα 的靶点基因，LXRα 是敏感的固醇感受器，很可能通过 NPC1L1 来调控胆固醇吸收，维持体内胆固醇的动态平衡[34]。

4.4.2 PPARδ和NPC1L1

PPARδ 作为核受体家族一员，可在转录水平上对脂质代谢的相关基因进行调控。以往的研究表明[35]，PPARδ 可减少肠道胆固醇吸收，可能是 PPARδ 通过激活肝 X 受体 (LXR) 来发挥作用。最近有报道表明，激活 PPARδ 能上调血中 HDL 水平，下调 NPC1L1 的表达，抑制肠道胆固醇吸收，而高表达 NPC1L1 对 PPARδ 的激动剂有明显的抑制作用[36]。此项发现预示着 PPARδ 减少胆固醇吸收，很可能是直接作用于 NPC1L1 而发挥功能的，而 NPC1L1 对 PPARδ 也有反馈调节作用。

4.4.3 HNF4α和NPC1L1

HNF4α 是核受体超家族中的一种孤儿受体，广泛表达于人体各个器官，是脂质和糖代谢的关键调节因子。体外实验研究显示[37]，HNF4α 直接作用于 NPC1L1 的启动子区，与 SREBP2 协同作用在转录水平上调 NPC1L1，增加 NPC1L1 蛋白的表达，从而增加肠道对胆固醇的吸收，而敲除 HNF4α 基因的小鼠，NPC1L1 mRNA 的表达显著减少。因此，HNF4α 对人 NPC1L1 基因表达有重要的调节作用。

5 降脂药物依泽替米贝和NPC1L1

胆固醇是细胞膜的一种重要的生物组成部分，是胆汁酸和类固醇激素的前体。然而，高水平的血胆固醇则是动脉粥样硬化与冠心病的危险因素。依泽替米贝可以降低血胆固醇水平，从而在防治动脉粥样硬化与冠心病中起到积极作用[38]。研究显示[39]，NPC1L1 基因缺陷小鼠的胆固醇吸收减少 70% 以上，同时剩余的不到 30% 的胆固醇对降脂药泽替米贝不敏感。事实上，在 *ApoE* 基因敲除鼠中，依泽替米贝可以减少胆固醇吸收、降低血胆固醇、抑制动脉粥样硬化的发展[40]；同样地，在 *NPC1L1*/*ApoE* 双基因敲除小鼠，胆固醇吸收及血浆胆固醇水平明显下降，几乎可以达到完全预防动脉粥样硬化的发生[41]。这些结果都提示了 NPC1L1 是依泽替米贝的作用靶点，依泽替米贝通过抑制 NPC1L1 降低小肠内胆固醇吸收。

有报道[42]表明依泽替米贝通过抑制肝脏 NPC1L1，增加肝胆管胆固醇的分泌而导致胆结石的形成。这似乎与普遍的观点相矛盾，其实在依泽替米贝抑制肝脏 NPC1L1 的同时又抑制肠道 NPC1L1 的表达，减少肠道胆固醇吸收，从而减少运输到肝脏的胆固醇，降低肝胆管分泌排出的胆固醇。换言之，就是依泽替米贝从源头上减少了吸收的胆固醇，所以运输到肝脏的胆固醇以及肝胆管排出的胆固醇也相应地减少了。这样就很好地解释了大量动物实验的实验结果，即依泽替米贝治疗可以降低胆固醇饱和度并减少胆结石形成的几率。

最近一些报道[43]认为依泽替米贝除了能改善啮齿动物高胆固醇血症外，还对许多代谢性疾病也有积极的作用，但是这些作用是否对人类也有效还

需进一步研究。有研究表明[44]在一个研究肥胖和糖尿病的项目中用依泽替米贝处理 NPC1L1 缺陷的小鼠，给予其高脂饮食，发现有轻微的体重增加和胰岛素抵抗现象，但是这些干预因素是否会引起肝脂肪变性还有待进一步探究。在另一个探讨 NPC1L1 在蛋白转运和饮食诱导的高胆固醇血症中作用的研究中[45]，NPC1L1 基因敲除鼠被证明可以抵抗 Paigen 饮食诱导的肝脂肪变性，所谓 Paigen 饮食是指含有高胆汁酸、高胆固醇和高脂易导致结石的饮食[46]。尽管这些研究很有新意，但是 NPC1L1 缺陷或用依泽替米贝处理减轻肝细胞脂肪变性及胰岛素抵抗和肥胖的具体机制目前还需进一步研究。

综上所述，有一点是肯定的：NPC1L1 在脂质代谢疾病的发生机制中扮演着一个重要的角色，依泽替米贝抑制 NPC1L1 或 NPC1L1 依赖的肠道胆固醇吸收可能是一种潜在的预防与治疗代谢性疾病 (如脂肪肝、胰岛素抵抗、2 型糖尿病和向心性肥胖) 的方法。

6 总结

NPC1L1 是小肠吸收胆固醇的关键蛋白，它与多种蛋白及生物分子相互作用调节着胆固醇的平衡，同时也受多种转录因子的调节。NPC1L1 是依泽替米贝作用的分子靶标，依泽替米贝降低血胆固醇的效能可能归因于其抑制小肠与肝脏中 NPC1L1 功能。已有的动物实验表明，抑制 NPC1L 对多种代谢综合征如脂肪肝、肥胖、胰岛素抵抗等都有积极的影响。目前 NPC1L1 已成为胆固醇吸收以及动脉粥样硬化研究的焦点，今后的研究方向可能是 NPC1L1 是否直接与胆固醇结合，这种复合物如何影响胆固醇的内吞作用，并对 NPC1L1 影响代谢性疾病的分子机制及信号通路做进一步的探讨。

参考文献

1 Ma X, Hu YW, Mo ZC, Li XX, Liu XH, Xiao J, Yin WD, Liao DF, Tang CK. NO-1886 up-regulates Niemann-Pick C1 protein (NPC1) expression through liver X receptor alpha signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells. Cardiovasc Drugs Ther 2009; 23: 199–206.

2 Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004; 303: 1201–1204.

3 Meng GX (蒙广星), Yuan Q, Wang YJ, Meng H, Xia L, Bai FH. Role of Niemann-Pick C1-Like 1 in hepatic steatosis induced by high cholesterol diet. J Fourth Mil Med Univ (第四军医大学学报) 2009; 30 (23): 2794–2797 (Chinese, English abstract).

4 Yu L, Bharadwaj S, Brown JM, Ma Y, Du W, Davis MA, Michaely P, Liu P, Willingham MC, Rudel LL. Cholesterol-regulated translocation of NPC1L1 to the cell surface facilitates free cholesterol uptake. J Biol Chem 2006; 281: 6616–6624.

5 Betters JL, Yu L. NPC1L1 and cholesterol transport. FEBS Lett 2010; 584: 2740–2747.

6 Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, Yao X, Iyer SP, Lam MH, Lund EG, Detmers PA, Graziano MP, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. J Biol Chem 2004; 279: 33586–33592.

7 Tamasawa N. Disorder of cholesterol metabolism: regulation of intracellular cholesterol and membrane trafficking. Rinsho Byori 2010; 58: 1203–1210.

8 Betters JL, Yu L. Transporters as drug targets: discovery and development of NPC1L1 inhibitors. Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 117–121.

9 Mathur SN, Watt KR, Field FJ. Regulation of intestinal NPC1L1 expression by dietary fish oil and docosahexaenoic acid. J Lipid Res 2007; 48: 395–404.

10 Alvaro A, Rosales R, Masana L, Vallvé JC. Polyunsaturated fatty acids down-regulate *in vitro* expression of the key intestinal cholesterol absorption protein NPC1L1: no effect of monounsaturated nor saturated fatty acids. J Nutr Biochem 2010; 21: 518–525.

11 Feng D, Ohlsson L, Duan RD. Curcumin inhibits cholesterol uptake in Caco-2 cells by down-regulation of NPC1L1 expression. Lipids Health Dis 2010; 9: 40.

12 Sato K, Okajima F. Role of sphingosine1-phosphate in anti-atherogenic actions of high-density lipoprotein. World J Biol Chem 2010; 1: 327–337.

13 Reboul E, Soayfane Z, Goncalves A, Cantiello M, Bott R, Nauze M, Tercé F, Collet X, Coméra C. Respective contributions of intestinal Niemann-Pick C1-like 1 and scavenger receptor class B type I to cholesterol and tocopherol uptake: *in vivo* v. *in vitro* studies. Br J Nutr 2011; 107: 1296–1304.

14 Davis HR Jr, Basso F, Hoos LM, Tetzloff G, Lally SM, Altmann SW. Cholesterol homeostasis by the intestine: lessons from Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1). Atherosclerosis Suppl 2008; 9: 77–81.

15 Iyer SP, Yao X, Crona JH, Hoos LM, Tetzloff G, Davis HR Jr, Graziano MP, Altmann SW. Characterization of the puta-

tive and recombinant rat sterol transporter Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) protein. Biochim Biophys Acta 2005; 1722: 282–292.

16 Alrefai WA, Annaba F, Sarwar Z, Dwivedi A, Saksena S, Singla A, Dudeja PK, Gill RK. Modulation of human Niemann-Pick C1-like 1 gene expression by sterol: Role of sterol regulatory element binding protein 2. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 292: G369–G376.

17 Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, Crona JH, Davis HR Jr, Dean DC, Detmers PA, Graziano MP, Hughes M, Macintyre DE, Ogawa A, O'neill KA, Iyer SP, Shevell DE, Smith MM, Tang YS, Makarewicz AM, Ujjainwalla F, Altmann SW, Chapman KT, Thornberry NA. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 8132–8137.

18 Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. Eur J Pharmacol 2008; 584: 118–124.

19 Turley SD. The role of Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) in intestinal sterol absorption. J Clin Lipidol 2008; 2: S20–S28.

20 Wang LJ, Song BL. Niemann-Pick C1-Like 1 and cholesterol uptake. Biochim Biophys Acta 2012; 1821: 964–972 .

21 Hu YW, Wang Q, Ma X, Li XX, Liu XH, Xiao J, Liao DF, Xiang J, Tang CK. TGF-beta1 up-regulates expression of ABCA1, ABCG1 and SR-BI through liver X receptor alpha signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells. J Atheroscler Thromb 2010; 7: 493–502.

22 Haikal Z, Play B, Landrier JF, Giraud A, Ghiringhelli O, Lairon D, Jourdheuil-Rahmani D. NPC1L1 and SR-BI are involved in intestinal cholesterol absorption from small-size lipid donors. Lipids 2008; 43: 401–408.

23 Kruit JK, Plosch T, Havinga R, Kuipers F. Increased fecal neutral sterol loss upon liver X receptor activation is independent of biliary sterol secretion in mice. Gastroenterology 2005; 128: 147–156.

24 Epand RM, Sayer BG, Epand RF. Caveolin scaffolding region and choleslerol-rich domains. Mol Bid 2005; 345: 339–350.

25 Fu Y, Hoang A, Escher G, Parton RG, Krozowski Z, Sviridov D. Expression of caveolin-1 enhances cholesterol efflux in hepatic cells. J Biol Chem 2004; 279: 14140–14146.

26 Davies JP, Scott C, Oishi K, Liapis A, Ioannou YA. Inactivation of NPC1L1 causes multiple lipid transport defects and protects against diet-induced hypercholesterolemia. J Biol Chem 2005; 280: 12710–12720.

27 Naureckiene S, Sleat D E, Lackland H, Fensom A, Vanier M T, Wattiaux R, Jadot M, Lobe P. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. Science 2000; 290: 2298–2301.

28 Sunita R C, Zhi X, Roxanne D, Peter L, Judith S. Mechanism of cholesterol transfer from the Niemann-Pick Type C2 protein to model membranes supports a role in lysosomal cholesterol transport. J Biol Chem 2006; 281: 31594–31604.

29 Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H. Novel function of Niemann-Pick C1-like 1 as a negative regulator of Niemann-Pick C2 protein. Hepatology 2012; 55: 953–964.

30 Mekenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and co-regulators. Cell 2002; 108: 456–474.

31 Hu YW, Zheng L, Wang Q. Regulation of cholesterol homeostasis by liver X receptors. Clin Chim Acta 2010; 411: 617–625.

32 Kalaany NY, Gauthier KC, Zavacki AM, Mammen PP, Kitazume T, Peterson JA, Horton JD, Garry DJ, Bianco AC, Mangelsdorf DJ. LXRs regulate the balance between fat storage and oxidation. Cell Meta 2005; 1: 231–244.

33 Duval C, Touche V, Tailleux A, Fruchart JC, Fievet C, Clavey V, Staels B, Lestavel S. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. Biochem Biophys Res Commun 2006; 340: 1259–1263.

34 Tang WQ (唐蔚青), Li HX, Man Y. Genetic elimination of Niemann-Pick C1-Like 1 attenuates hepatic steatosis in mice induced by liver X receptor agonist. Chin J Arterios (中国动脉硬化杂志) 2008; 16(12): 953–956 (Chinese, English abstract).

35 Vander Veen JN, Kruit JK, Havinga R, Baller JF, Chimini G, Lestavel S, Staels B, Groot PH, Groen AK, Kuipers F. Reduced cholesterol absorption upon PPARdelta activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. J Lipid Res 2005; 46: 526–534.

36 Huang J, Jia Y, Fu T, Viswakarma N, Bai L, Rao MS, Zhu Y, Borensztajn J, Reddy JK. Sustained activation of PPARalpha by endogenous ligands increases hepatic fatty acid oxidation and prevents obesity in ob/ob mice. J FASEB 2012; 26: 628–638.

37 Iwayanagi Y, Takada T, Suzuki H. HNF4alpha is a crucial modulator of the cholesterol-dependent regulation of NPC1L1. Pharm Res 2008; 25: 1134–1141.

38 Vareka T, Vítková D, Zeman M, Vecka M, Zák A. Statin-ezetimibe combination in hyperlipidemia treatment. Cas Lek Cesk 2012; 151: 17–21.

39 Li L (李靓), Yuan HY, Tang ZW. NPC1L1 contributes to the inhibition of lipid accumulation induced by ezetimibe in RAW26417 cells. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)

2009; 25(12): 1563–1566 (Chinese, English abstract).

40 Davis HR Jr, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Zhu LJ, Graziano MP, Altmann SW. Deficiency of Niemann-Pick C1 Like 1 prevents atherosclerosis in ApoE$^{-/-}$ mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 841–849.

41 Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. FEBS Lett 2007; 581: 5664–5670.

42 Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2006; 12: 4369–4376.

43 Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX, Li BL, Song BL. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. Cell Metab 2008; 7: 508–519.

44 Tang W, Jia L, Ma Y, Xie P, Haywood J, Dawson PA, Li J, Yu L. Ezetimibe restores biliary cholesterol excretion in mice expressing Niemann-Pick C1-Like 1 only in liver. Biochim Biophys Acta 2011; 1811: 549–555.

45 Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kubota K, Saito S, Mizoue T, Masaki N, Nagashima Y, Terauchi Y, Nakajima A. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2009; 51: 548–556.

46 Lawrie A, Hameed AG, Chamberlain J, Arnold N, Kennerley A, Hopkinson K, Pickworth J, Kiely DG, Crossman DC, Francis SE. Paigen diet-fed apolipoprotein E knockout mice develop severe pulmonary hypertension in an interleukin-1-dependent manner. Am J Pathol 2011; 179: 1693–1705.

* * * * *

勘误表

2012年64卷第5期：

页数/栏/行	错误	更正
594/右/18	罗莽荪	罗苒荪
595/右/6	罗菲荪	罗苒荪
595/右/9	罗葙荪	罗苒荪