

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-05-002

· 专家论坛 ·

· EXPERT FORUM ·

## Sortilin 促进心血管疾病的研究进展<sup>①</sup>

李慧娟<sup>②</sup>, 刘芳, 陈诗芮, 明新月, 吕运成<sup>③</sup>

(桂林医学院基础医学院广西糖尿病系统医学重点实验室/基础医学研究所, 广西 桂林 541199)

**专家简介** 吕运成, 博士, 教授, 博士生导师, 访问学者, 留学归国人员, 主要从事脂代谢与心血管疾病的基础研究。南华大学“十佳”优秀教师, 船山青年学者, 湖南省解剖青年科学家, 湖南省解剖科学学会青年委员会副主委及学会理事, 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会 RCT 学组委员。主持国家自然科学基金2项、南华船山人才工程项目1项、加拿大萨斯卡彻温省博士后健康研究基金1项、广西自然科学基金项目1项、广西教育厅研究生教改课题1项、湖南省自然科学基金项目1项、湖南省教育厅科研及教改课题3项、衡阳市科技局科技计划项目1项, 参与国家自然科学基金项目6项。近十年发表SCI收录论文60余篇, 其中以第一作者及通信作者发表20篇; 获湖南省自然科学奖二等奖2项, 衡阳市科技进步奖二等奖2项。



**摘要** Sortilin 是由人 *SORT1* 基因编码的分拣蛋白, 分选、运输细胞内相关蛋白底物。Sortilin 不仅参与脂蛋白代谢升高血脂促进巨噬细胞内脂质蓄积与泡沫细胞形成, 而且通过调控细胞因子分泌及免疫细胞间相互作用促进炎症反应。Sortilin 经翻译后修饰及其介导细胞分化还可促进血管壁及瓣膜钙化。此外, Sortilin 调控鞘磷脂代谢相关酶的胞内运输促进氧化应激。Sortilin 主要通过增加内皮氧化应激损害血管舒缩功能导致高血压, 还可通过促进动脉内皮下脂质蓄积、炎性细胞浸润及动脉壁钙盐沉着促进动脉粥样硬化性心血管疾病, 并且能通过促进外周血管钙化与糖脂代谢紊乱引发微循环障碍, 进而促进糖尿病外周血管疾病。总之, Sortilin 在心血管疾病的发生发展中发挥重要致病作用, 并具备潜在干预价值。

**关键词:** Sortilin; 高血压; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 糖尿病外周血管疾病

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)05-0007-09

① 基金项目: 国家自然科学基金项目(82160098); 广西自然科学基金项目(2019JJA140728)。

② 第一作者简介: 李慧娟, 硕士研究生在读, 研究方向为脂代谢及相关疾病。

③ 通信作者: 吕运成, E-mail: anthony0723@163.com。

## Research advances of Sortilin in cardiovascular diseases<sup>①</sup>

LI Huijuan<sup>②</sup>, LIU Fang, CHEN Shirui, MING Xinyue, LYU Yuncheng<sup>③</sup>

(Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine/Institute of Basic Medical Sciences,  
School of Basic Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Sortilin, a sorting protein encoded by the human gene *SORT1*, can select and transport cellular substrate proteins. Sortilin not only participates in lipoprotein metabolism, which elevates blood lipids and promotes lipid accumulation and foam cell formation within macrophages, but also modulates the secretion of cytokines and the interaction between immune cells to promote inflammatory response. The epigenetically modified Sortilin-mediated differentiation of cells can facilitate the calcification of vessel walls and valves. In addition, Sortilin-transported enzymes have related to sphingolipid metabolism to ignite intracellular oxidative stress. The capacity of arterial vasomotoricity mainly eroded by Sortilin-aroused endothelial oxidative stress, ultimately caused the occurrence of hypertension. The development of atherosclerotic cardiovascular disease is impelled by Sortilin-promoted aortic lipid deposition, inflammatory infiltration and calcareous deposit in subendothelial space. Furthermore, Sortilin-boosted calcification of peripheral vascular and Sortilin-elicited disorders of glycolipid metabolism have triggered microcirculation disorders, leading to the progression of peripheral vascular complications of diabetes. In conclusion, Sortilin plays a crucial role in the processes of cardiovascular diseases, and is the potential value of therapeutic intervention.

**Keywords:** Sortilin; hypertension; atherosclerotic cardiovascular disease; peripheral artery disease

自 2007 年以来,大量全基因组关联研究鉴定出 1p13.3 染色体在调节糖脂代谢中具有重要作用。该位点包含 4 个候选基因,人 *CELSR2*、人 *PSRC1*、人 *MYBPHL* 和人 *SORT1*,其中人 *SORT1* 被证明与循环低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 水平及急性心肌梗死风险、冠状动脉狭窄、冠状动脉钙化、腹主动脉瘤、主动脉瓣钙化密切相关。由人 *SORT1* 基因编码的 Sortilin 蛋白于 1997 年首次在人脑组织中被发现,属于酵母空泡蛋白分拣受体 10 (vacuolar protein sorting receptor 10, VPS10) 家族<sup>[1]</sup>,其表达受增强子结合蛋白  $\alpha$ 、转录激活因子 3、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 、信号转导与转录激活因子 1 以及 DNA 甲基化等多种因子调节<sup>[2]</sup>。心血管疾病是一种多基因疾病,包括冠心病、下肢动脉疾病、高血压等,当前在中国约有 3.3 亿心血管疾病患者。近年,Sortilin 密切参与心血管疾病发病过程,其致病机制包括促进脂代谢紊乱、炎症反应、血管钙化、氧化应激等。Sortilin 甚至还可以作

为心血管疾病的潜在生物标志物<sup>[3]</sup>。基于此,本文首先回顾了 Sortilin 的蛋白结构和生物学功能,包括 Sortilin 的产生、组织分布及胞内转运;紧接着总结了 Sortilin 促进心血管疾病的致病机制;然后综述了 Sortilin 促进心血管疾病发生发展的实验研究及临床观察,力图阐明 Sortilin 在心血管疾病中的致病作用及其潜在价值,为将来针对 Sortilin 开发心血管疾病的新防治策略提供参考。

### 1 Sortilin 介绍

神经营养因子前体蛋白转运受体 (Sortilin) 属于 VPS10 家族成员,是分子量约 100 kDa 的跨膜蛋白,由位于染色体 1p13.3 的人 *SORT1* 基因编码<sup>[1]</sup>。Sortilin 蛋白由胞外 Vps10p 结构域、跨膜结构域及包含两个溶酶体分选基序的胞质尾部构成。其中, Vps10p 结构域主要存在于跨膜区域,由一个 N 端  $\beta$ -螺旋结构以及两个富含半胱氨酸的 10CC-a 和 10CC-b 小模序组成,10 个半胱氨酸形成 5 个二硫键

参与结合及转运某些底物蛋白<sup>[2]</sup>。位于 C 端胞质尾部的结构域在结构上与阳离子依赖的甘露糖-6-磷酸受体同源,其包含几个潜在信号序列可与适配因子结合,如结合 Golgi-相关  $\gamma$ -耐受蛋白 2 的 VHS 结构域或网格蛋白相关的衔接蛋白-2,从而调控 Sortilin 在反式高尔基体网络(trans-Golgi network, TGN)到胞内体的蛋白底物分选及底物分选后的运输<sup>[2, 4]</sup>。

Sortilin 主要表达于体内的肝细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞及淋巴细胞等细胞<sup>[2]</sup>,其首先在网中以前体形式生成,此时 N 端含有 44 个氨基酸的前肽。前肽在功能上帮助 Sortilin 前体在早期高尔基体内的运输,并在空间上阻止 Sortilin 底物蛋白进入由  $\beta$  螺旋结构形成的隧道内结合位点。当通过 TGN 时,Sortilin 前肽经 furin 蛋白内切酶的切割裂解后转化为成熟形式,从而暴露底物结合区<sup>[2]</sup>。成熟的 Sortilin 绝大部分定位于高尔基体,能在 TGN 和胞内体之间往返穿梭,从而发挥分选与运输多种蛋白底物的生物学功能。目前文献报道,Sortilin 可分选和运输胞内酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASMase)、鞘磷脂酶激活蛋白、组织蛋白酶到溶酶体<sup>[2]</sup>。小部分 Sortilin(约 10%)能通过分泌囊泡转运到细胞表面上,并促进蛋白底物到细胞膜分泌出胞外。胞膜上的 Sortilin 部分被 Adam10 切割,释放可溶性结构域到胞外作为某些疾病的标志<sup>[5]</sup>。剩余完整的 Sortilin 在细胞膜上作为配体结合位点发挥作用,或作为信号受体转导胞内相关信号<sup>[2]</sup>,亦可作为内吞受体介导脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)等内吞并运输至溶酶体降解<sup>[6]</sup>。

## 2 Sortilin 促进心血管疾病的致病机制

### 2.1 Sortilin 促进脂代谢紊乱

Sortilin 参与体内脂蛋白代谢过程并引发血脂代谢紊乱。Sortilin 作为载脂蛋白 B-100(apolipoprotein B-100, ApoB-100) 高亲和力受体在高尔基体与 ApoB-100 共定位,直接参与肝细胞内 ApoB-100 运输及分泌,介导 ApoB-100 或新生极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)颗粒由 TGN 向胞外释放进入循环,被脂解为中密度脂蛋白、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等脂蛋白,导致血脂升高。Kjolby 等<sup>[7]</sup>将小鼠 *Sort1* 敲除和小鼠 *Sort1*、*Ldlr*

双敲除小鼠高脂饮食喂养 6 周后,血浆 LDL-C 水平与野生组相比均明显降低,而肝脏特异性过表达 Sortilin 组小鼠结果则相反,从而证实 Sortilin 作为 ApoB-100 高亲和力受体,调节肝细胞内 ApoB-100 的运输和释放,促进血液极低密度脂蛋白生成及 LDL 升高。此外,Clark 等<sup>[8]</sup>在 HepG2 细胞系稳定表达 17kringle 重组载脂蛋白 Apo(a) 变体中证实 Sortilin 通过结合 ApoB-100 间接调控脂蛋白 Lp(a) 组分中 Apo 的分泌,据此推断 Sortilin 可能通过促进 Apo(a) 分泌加速血浆中 Lp(a) 生成。Sortilin 还可作为 Kexin 样前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9, PCSK9) 的高亲和力受体,在 TGN 结合并转运 PCSK9 至胞膜。PCSK9 在肝细胞表面介导低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR) 靶向溶酶体降解,抑制肝脏摄取血浆 LDL<sup>[9]</sup>。Nielsen 等<sup>[6]</sup>使用 3T3-L1 脂肪细胞及 CHO-K1 细胞发现,Sortilin 在细胞表面表达时能够介导 LPL 的内吞和降解。LPL 限制循环脂蛋白中甘油三酯(triglyceride, TG) 水解的速率,导致 TG 水平升高。

Sortilin 参与巨噬细胞脂质代谢过程,促进胞内脂质蓄积与泡沫细胞形成。Patel 等<sup>[10]</sup>使用经高脂喂养 18 周的 *Sort1* 敲除小鼠骨髓来源巨噬细胞,发现这些巨噬细胞对脂质的摄取显著降低,进而减少泡沫细胞的形成。相反,巨噬细胞内过度表达小鼠 *Sort1* 基因导致 LDL 摄取上调。Li 等<sup>[11]</sup>证实,Sortilin 介导人肝脏羧酸酯酶 1(carboxylesterase 1, CES1) 靶向溶酶体降解,抑制中性胆固醇酯和甘油三酯水解,减少巨噬细胞内胆固醇的流出,增加胞内脂质蓄积。Lv 等<sup>[12]</sup>发现,Sortilin 促进脂质转运蛋白 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的溶酶体降解,抑制 ABCA1 介导巨噬细胞内胆固醇流出,加速胞内脂质蓄积及泡沫细胞形成。

### 2.2 Sortilin 促进炎症反应

Sortilin 主要通过调控细胞因子的分泌及免疫细胞间的相互作用参与促炎反应。Herda 等<sup>[13]</sup>证明,Sortilin 结合干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 并控制 T 细胞中 IFN- $\gamma$  的胞外分泌,且当 Sortilin 缺失时观察到 IFN- $\gamma$  明显滞留在高尔基体内。Mortensen 等<sup>[14]</sup>



用脂多糖刺激 *Sort1*<sup>-/-</sup> 小鼠骨髓来源巨噬细胞,进一步证实 Sortilin 是促炎细胞因子白介素-6(interleukin 6, IL-6)和 IFN- $\gamma$  的高亲和力受体,并促进这些细胞因子从辅助性 T(helper T, Th) 细胞和巨噬细胞向胞外分泌。靶向敲除小鼠 *Sort1* 能显著抑制巨噬细胞和 Th 细胞中促炎因子 IL-6 和 IFN- $\gamma$  的分泌,进而减缓炎症反应。Rabinowich 等<sup>[15]</sup> 在高脂饮食诱导肥胖小鼠 *Sort1*<sup>-/-</sup> 小鼠体内脂肪组织中同样检测到肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6 等炎性细胞因子水平降低。除了 IL-6 和 IFN- $\gamma$  外,研究人员<sup>[16]</sup> 还发现,Sortilin 亦广泛表达于其他免疫细胞中,并与 IL-10、IL-12 和 IL-17A 相互作用。这些细胞因子分别由 Treg 细胞、树突状细胞和 Th17 细胞分泌,提示 Sortilin 可能参与了这些细胞因子的分泌过程。研究人员<sup>[16]</sup> 从 C57BL/6 小鼠的股骨骨髓浆细胞样树突状细胞中发现,去除 Sortilin 导致干扰素- $\alpha$ (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )分泌减少,表明 Sortilin 对小鼠股骨骨髓浆细胞样树突状细胞中 IFN- $\alpha$  的胞外分泌起关键作用。Klingenberg 等<sup>[17]</sup> 证实,Sortilin 作为调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)耗竭的靶蛋白,进而参与免疫反应。Treg 细胞能通过分泌转化生长因子- $\beta$ 、IL-10 等抗炎细胞因子抑制炎症。Klingenberg 等<sup>[17]</sup> 在白喉毒素(特异性耗竭抗炎 FOXP3<sup>+</sup> Treg 细胞)处理的 *Ldlr*<sup>-/-</sup> 嵌合小鼠肝组织中发现,Sortilin 的 mRNA 显著减少,且抑制 Sortilin 表达的转录激活因子-3 在 Treg 耗竭小鼠的肝组织中显著增强。有趣的是,Pirault 等<sup>[18]</sup> 观察到 Treg 细胞耗竭增强促炎细胞 Th 活性并促进 IFN- $\gamma$  分泌,进而通过 JAK/STAT 途径抑制肝细胞中 Sortilin 表达,因此推测促炎细胞因子 IFN- $\gamma$  与 Sortilin 之间可能存在负反馈作用。

### 2.3 Sortilin 促进血管钙化

Sortilin 促进血管钙化与 Sortilin 翻译后修饰(磷酸化或氨甲酰化)密切相关,且近期有研究发现,Sortilin 通过介导细胞分化促进血管壁及瓣膜钙化。Sortilin 蛋白经磷酸化修饰后可促进胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)对钙化蛋白相关组织非特异性碱性磷酸酶(tissue non-specific alkaline phosphatase, TN-ALP)的装载运输,从而赋予其催化钙化潜力<sup>[19]</sup>。Goetsch 等<sup>[19]</sup> 证实,平滑肌细胞中

Sortilin C 端 Ser825 磷酸化后结合 TN-ALP,随后促进 TN-ALP 依赖富含 Rab11 的内体运输到专门表达小凹蛋白 1 的膜域。Sortilin/TN-ALP 复合物随后释放进入 EVs,从而产生具有钙化潜力的 EVs。EVs 属于已被证明有助于微钙化发展的基质囊泡(matrix vesicles, MVs)亚群,由血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)释放并与细胞外基质蛋白相互作用,促使大量 Ca<sup>2+</sup> 进入 MVs 形成羟基磷灰石结晶, TN-ALP 参与钙化结晶的扩增及从囊泡外渗等过程。Sortilin  $\beta$  螺旋隧道侧链 Lys260(Lys227)经氨甲酰化修饰后,显著增强与 IL-6 的结合能力以促进血管钙化。研究<sup>[20-21]</sup> 观察到,在中性 pH 环境中,Sortilin  $\beta$  螺旋隧道含 Lys260(Lys227)的侧链能与神经降压素-tyr11 结合;但在酸性 pH 环境中,神经降压素-tyr11 与 Lys260(Lys227)侧链没有相互作用。IL-6 的 C 端尾部含有与神经降压素-tyr11 等效位置的精氨酸残基,据此猜测氨甲酰化修饰 Sortilin 可与 IL-6 结合并促进其转运分泌。IL-6 诱导 VSMCs 向成骨细胞样细胞分化,而 VSMCs 表达成骨细胞表型是血管钙化过程的中心环节<sup>[22]</sup>。Iqbal 等<sup>[23]</sup> 证明,Sortilin 通过介导人瓣膜间质细胞分化为炎症性肌纤维化成骨-瓣膜间质细胞,从而增加碱性磷酸酶 ALP 的活性和钙化潜力。

### 2.4 Sortilin 促进氧化应激

Sortilin 通过调控鞘磷脂代谢相关酶的胞内运输,促进内皮细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生及氧化应激。一般情况下,Sortilin 可使 ASMase 靶向溶酶体降解。有趣的是,Bao 等<sup>[24]</sup> 发现,在死亡配体(fas ligand, FasL)刺激下,原本靶向溶酶体的 ASMase 却通过 Sortilin 运输到胞膜且暴露于细胞表面,这一过程引起冠状动脉内皮细胞中脂筏聚集及 NADPH 氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)活化,NOX 产生 ROS 诱导氧化应激的发生。有学者<sup>[25]</sup> 在此研究的基础上发现,Sortilin 本身不仅能够直接激活 NOX,还能增加人脐静脉内皮细胞内 ASMase 活性,催化鞘磷脂水解为神经酰胺,进而代谢成磷酸鞘氨醇 1 激活 3 型 S1P 受体,最后经 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 驱动的 NADPH 氧化酶 2(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2)激活促进

ROS 产生,诱导血管氧化应激。胞内 ASMase 和中性鞘磷脂酶活性又因 ROS 的增加而增强,因而形成恶性循环,进一步加剧血管内皮细胞氧化应激。Sortilin 促进心血管疾病的致病机制如表 1 所示。

表 1 Sortilin 促进心血管疾病的致病机制

| 动物/细胞模型                | 干预方式                           | Sortilin 表达 | 病理生理改变                        |
|------------------------|--------------------------------|-------------|-------------------------------|
| Ldlr <sup>-/-</sup> 小鼠 | Sortilin 腺病毒转染 <sup>[7]</sup>  | ↑           | 血浆 TC、LDL-C ↑                 |
|                        | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[7]</sup>    | ↓           | 血浆 LDL-C ↓                    |
|                        | Sortilin 慢病毒转染 <sup>[12]</sup> | ↑           | 主动脉壁 ABCA1 ↓<br>血浆 LDL-C ↑    |
|                        | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[19]</sup>   | ↓           | MVs ↓                         |
|                        | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[23]</sup>   | ↓           | 小叶胶原蛋白 ↓<br>α-SMA ↓           |
| C57BL/6J 小鼠            | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[7]</sup>    | ↓           | 血浆 TC、LDL-C ↓<br>肝脏 ApoB 分泌 ↓ |
|                        | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[9]</sup>    | ↓           | 血浆 PCSK9 ↓                    |
|                        | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[11]</sup>   | ↓           | 肝脏 CES1 ↑<br>TC 分泌 ↓          |
|                        | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[15]</sup>   | ↓           | TNF-α、IL-6 ↓                  |
|                        | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[13]</sup>   | ↓           | IFN-γ 分泌 ↓                    |
| HepG2 细胞               | Sortilin 表达质粒转染 <sup>[8]</sup> | ↑           | 肝脏 ApoB、Apo(a) 分泌 ↑           |
| 原代肝细胞                  | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[9]</sup>    | ↓           | 肝脏 PCSK9 分泌 ↓                 |
| 小鼠骨髓来源巨噬细胞             | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[10]</sup>   | ↓           | LDL 摄取 ↓                      |
| J774 巨噬细胞              | Sortilin 慢病毒转染 <sup>[10]</sup> | ↑           | LDL 摄取 ↑                      |
| CHO-K1 细胞              | Sortilin 表达质粒转染 <sup>[6]</sup> | ↑           | LPL ↓                         |
| 小鼠骨髓来源巨噬细胞             | 小鼠 Sort1 全敲除 <sup>[14]</sup>   | ↓           | IL-6、IFN-γ 分泌 ↓               |
| 小鼠股骨骨髓来源浆细胞样树突状细胞      | 小鼠 Sort1 敲低 <sup>[16]</sup>    | ↓           | IFN-α 分泌 ↓                    |
| 牛冠状动脉内皮细胞              | 牛 Sort1 敲低 <sup>[24]</sup>     | ↓           | NOX 活化 ↓ NO ↑ ROS ↓           |
| 人脐静脉血管内皮细胞             | Sortilin 孵育 <sup>[25]</sup>    | ↑           | ASMase 活性 ↑ NOX2 ↑ ROS ↑      |

↑ 增加/促进, ↓ 减少/抑制。

### 3 Sortilin 促进心血管疾病发生发展

#### 3.1 Sortilin 促进高血压

Sortilin 通过参与脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗等促进高血压(hypertension, HTN)的发生发展。脂代谢紊乱、氧化应激不仅直接损伤内皮细胞,减少 NO 的释放,还通过提高血管紧张素 II 的活性、增加促炎性单核细胞的黏附及平滑肌细胞增生等促使内皮细胞功能障碍<sup>[26]</sup>。已有研究表明,内皮素-1、金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,

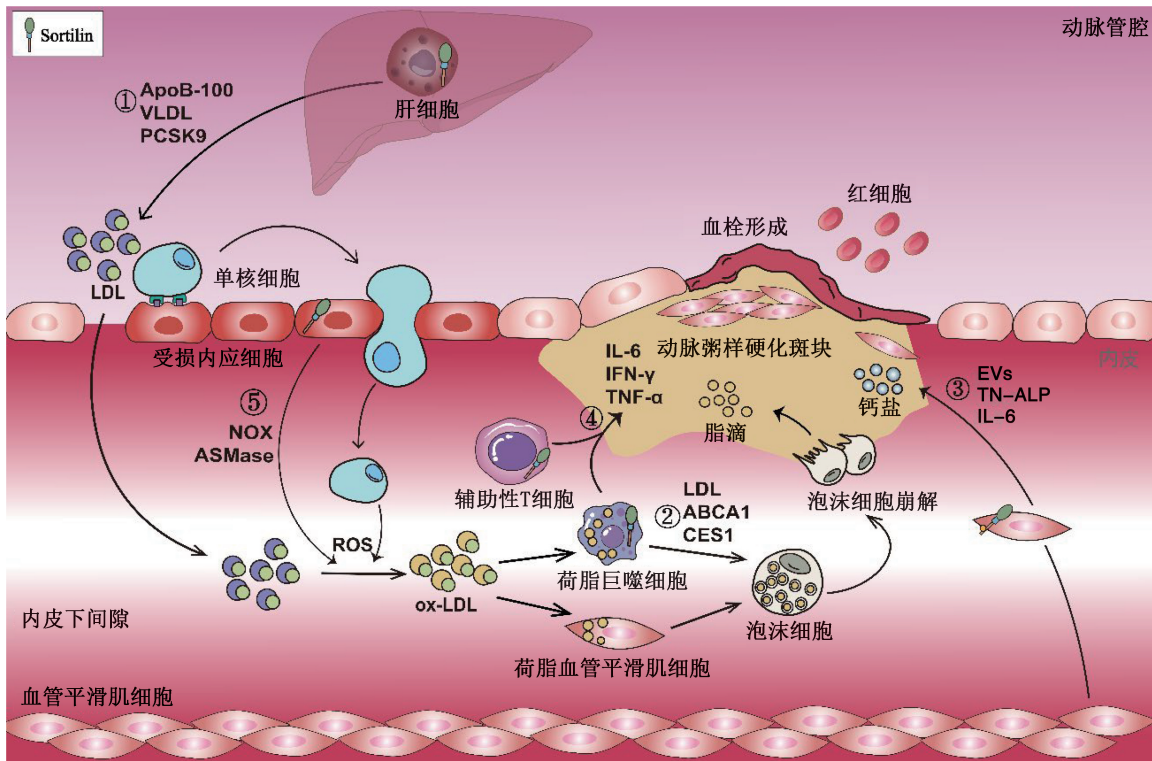
MMP)、TNF-α、CRP、不对称二甲基精氨酸是内皮功能障碍的关键标志物<sup>[27]</sup>。Di Pietro 等<sup>[25]</sup>首次证明 Sortilin 通过激活 NOX 使维持血管功能的内皮衍生因子 NO 利用率下降,增加氧化应激,进而致使血管舒张功能受损,这一作用可通过抑制 ASMase 或 S1P 来阻止。Avvisato 等<sup>[3]</sup>证明 Sortilin 通过破坏鞘磷脂/神经酰胺代谢稳态以及触发氧化应激来驱动 HTN 的发生。临床检测发现有内皮功能障碍的 HTN 患者血浆中 ASMase 活性增强,Sortilin、S1P 和可溶性 NOX2 衍生肽水平平均升高,特别在血压不可

控的 HTN 受试者中升高更为显著。这项独立研究证实<sup>[3]</sup>, 血浆中 Sortilin 水平升高与 HTN 患者原发性高血压和亚临床颈动脉粥样硬化风险增加显著相关。

### 3.2 Sortilin 促进动脉粥样硬化性心血管疾病

Sortilin 通过多种机制参与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发病过程。Sortilin 介导动脉内皮下脂质蓄积和氧化修饰引发一种以含脂巨噬细胞、VSMCs 和 T 细胞为主的炎性细胞浸润。巨噬细胞分泌的血小板源性生长因子使 VSMCs 迁移至血管内皮下, 在 TNF- $\alpha$ 、成纤维细胞生长因子等的作用下于脂质核心表面构成纤维帽, 形成 AS 斑块。此外, Sortilin 还可促进动脉壁及瓣膜钙盐沉着, 使血管壁变硬、弹性下降、瓣膜穿孔及功能障碍, 导致斑块不稳定性较高、易破裂栓塞, 引发严重的晚期 AS 心血管事件及促进钙化性主动脉瓣疾病的进展<sup>[23]</sup>。Siddiq 等<sup>[28]</sup> 使用藏红花素处理 HepG2 细胞。实验发现, PCSK9、Sortilin 的 mRNA 水平均有降低, 证明

藏红花素可作为 Sortilin、PCSK9 抑制剂, 拮抗 Sortilin 及 PCSK9 介导的血浆胆固醇升高, 进而延缓 AS 的发生。Werida 等<sup>[29]</sup> 发现, 冠心病患者血清 Sortilin 蛋白水平与 Gensini 评分、空腹血糖、LDL-C、三酰甘油、总胆固醇、CRP、PCSK9 水平均呈正相关, 且证明 Sortilin 可以作为冠心病诊断与病情评估的新型生物学标志物。临床观察亦发现, 在无心血管病史但有心血管风险患者中, 血浆可溶性 Sortilin 水平显著升高, 表明可溶性 Sortilin 水平与心血管危险因素呈正相关。AS 斑块的破裂诱导活化血小板的黏附和聚集。Ogawa 等<sup>[5]</sup> 检测证实从活化血小板释放的是缺乏 C 端胞质尾部的可溶性 Sortilin。临床采用阿司匹林治疗能抑制活化血小板释放可溶性 Sortilin, 且阿司匹林治疗的冠心病患者血浆 Sortilin 与 CRP 水平呈正相关, 而 CRP 由 VSMCs 产生, 因此 Sortilin 是否会在 AS 病变的 VSMCs 中产生还有待研究。Sortilin 促进动脉粥样硬化发生发展机制如图 1 所示。



①Sortilin 促进血脂代谢紊乱;②Sortilin 促进巨噬细胞内脂质蓄积及泡沫细胞形成;③Sortilin 促进血管钙化;④Sortilin 促进炎症反应;⑤Sortilin 促进氧化应激。

图 1 Sortilin 促进动脉粥样硬化发生发展机制图



### 3.3 Sortilin 促进糖尿病外周血管疾病

Sortilin 与糖尿病及其外周血管疾病的发生发展密切相关。首先,Oh 等<sup>[30]</sup>发现,循环 Sortilin 水平升高与糖尿病相关。Rabinowich 等<sup>[15]</sup>通过对饮食诱导肥胖的 *Sort1*<sup>-/-</sup>小鼠和野生型小鼠体内发现,缺乏 Sortilin 可增强饮食诱导肥胖后小鼠体内肝脏和脂肪组织胰岛素信号转导,抑制 AS<sup>Mase</sup> 活性,下调由其生成的神经酰胺进而提高胰岛素敏感性。其次,Sortilin 促进糖尿病血管钙化引起管壁增厚、扩张能力下降,进而导致肢体末端微血管管腔狭窄、闭塞,远端肢体缺血缺氧,最终促进糖尿病外周血管疾病(peripheral artery disease, PAD) 的发生。孙振等<sup>[31]</sup>将因糖尿病足截肢治疗的 30 位患者分为对照组和钙化组,进行钙定量检测胫前动脉钙化情况,发现钙化组 Sortilin 的表达量增加了 3.92 倍。体外实验显示,在 Sortilin 重组蛋白刺激下,人主动脉 VSMCs 钙化程度加重及 TNAP 表达水平也显著提高。Biscetti 等<sup>[32]</sup>发现,在未服用他汀类药物的糖尿病人群中,Sortilin 与下肢 PAD 间存在显著且独立相关。Giovannini 等<sup>[33]</sup>证明,Sortilin 与脂肪因子网膜素 1 的比值是 2 型糖尿病患者 PAD 的预测因素,并且可能是临床中下肢 AS 的标志物。Nε-羧甲基赖氨酸能促进糖尿病 AS 钙化的进展和 AS 斑块中 Sortilin 高表达。Jing 等<sup>[34]</sup>观察到高浓度 Nε-羧甲基赖氨酸促进 Sortilin 向 MVs 的募集,从而促进糖尿病血管钙化,拮抗 Sortilin 能显著减少 MVs 引起的细胞钙化,这一发现可能为糖尿病血管钙化的靶向预防提供新策略。相关研究<sup>[35]</sup>发现,使用叶酸和安慰剂治疗 2 型糖尿病患者 12 周后,叶酸组血清 Sortilin 水平降低 33.7%,空腹血糖降低 8.7%,胰岛素抵抗降低 21.7%,提示叶酸能抑制 Sortilin 表达,增强血糖控制和改善胰岛素抵抗,可能减少糖尿病外周血管疾病的发生。

## 4 结语

综上所述,Sortilin 作为跨膜蛋白在肝细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞及淋巴细胞等细胞内发挥分选、运输多种蛋白底物的生物学功能,通过促进脂代谢紊乱、炎症反应、血管钙化、氧化应激等机制广泛参与心血管疾病发生发展过程,包括 HTN、AS、

PAD 等。此外,临床上已有越来越多的数据表明,Sortilin 在多种心血管疾病中可能作为关键风险标志物,且有多种生化因子和药物可调控其表达水平,这可能为确定心血管疾病潜在的治疗靶点拓展了思路。然而目前的研究表明,Sortilin 在底物蛋白分选转运及体内信号转导等方面存在较为复杂的生物学行为,导致 Sortilin 在体内脂质代谢中的调节作用及其在胰岛素抵抗中究竟发挥何种作用等存在矛盾和争议之处,给人们认识 Sortilin 与脂代谢疾病、糖尿病的关系带来疑惑。Sortilin 胞质尾区可能对决定其运输蛋白底物的方向和目的地起着决定性作用。当前关于胞质尾区结构域的定位及其与适配蛋白因子的具体结合位点仍未知,这对确定 Sortilin 转运行为及其运输目的地具有重要意义。此外,Sortilin 在胞膜上由 Adam10 蛋白酶剪切成可溶性形式入血,当前认为其可溶性形式释放入血的分子机制可能是由于活化血小板引起的,但具体的剪切条件、可溶性 Sortilin 何时入血、对血管壁有无直接或间接影响仍需阐明。同时值得注意的是,由于 Sortilin 在体内多种组织均有分布,针对心血管治疗干预 Sortilin 可能会给其他组织器官带来一定的毒副作用,比如对神经系统。由于 Sortilin 在神经组织中控制有关递质传输和神经营养因子的释放,对神经元的正常活动至关重要,因此开发较为特异性的 Sortilin 干预策略可能值得进一步考虑。如今,已有相当多的证据表明,Sortilin 表达水平及转运行为受转录因子、非编码 RNA、表观遗传修饰及适配因子等多因素多层面的严密调控,在糖脂代谢、炎症反应、钙化沉积及氧化应激等病理生理学过程中发挥重要作用,因此进一步探讨上游调控途径、确定具体的下游底物靶标及干预其转运的生物学行为对心血管疾病的防治具有重要作用。基于 Sortilin 在心血管疾病中的具体作用以及临床观察仍存在争议,未来有待更多动物实验以及大规模多中心联合随访调查进一步明确,为将来针对 Sortilin 开发新的治疗方法提供可靠的实验依据及临床证据。

### 参考文献:

- [1] KJOLBY M, NIELSEN M S, PETERSEN C M. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its

- suggested functions in cardiovascular disease [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(4):496.
- [2] MITOK K A, KELLER M P, ATTIE A D. Sorting through the extensive and confusing roles of sortilin in metabolic disease[J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(8):100243.
- [3] AVVISATO R, JANKAUSKAS S S, VARZIDEH F, et al. Sortilin and hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023, 32(2):134-140.
- [4] NIELSEN M S, MADSEN P, CHRISTENSEN E I, et al. The sortilin cytoplasmic tail conveys Golgi-endosome transport and binds the VHS domain of the GGA2 sorting protein[J]. *EMBO J*, 2001, 20(9):2180-2190.
- [5] OGAWA K, UENO T, IWASAKI T, et al. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249:110-115.
- [6] NIELSEN M S, JACOBSEN C, OLIVECRONA G, et al. Sortilin/neurotensin receptor-3 binds and mediates degradation of lipoprotein lipase[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(13):8832-8836.
- [7] KJOLBY M, ANDERSEN O M, BREIDERHOFF T, et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(3):213-223.
- [8] CLARK J R, GEMIN M, YOUSSEF A, et al. Sortilin enhances secretion of apolipoprotein(a) through effects on apolipoprotein B secretion and promotes uptake of lipoprotein(a)[J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(6):100216.
- [9] GUSTAFSEN C, KJOLBY M, NYEGAARD M, et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(2):310-318.
- [10] PATEL K M, STRONG A, TOHYAMA J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2015, 116(5):789-796.
- [11] LI J B, WANG Y F, MATYE D J, et al. Sortilin 1 modulates hepatic cholesterol lipotoxicity in mice via functional interaction with liver carboxylesterase 1[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(1):146-160.
- [12] LV Y C, YANG J, GAO A, et al. Sortilin promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis through lysosomal degradation of ATP-binding cassette transporter A1 protein [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(5):471-483.
- [13] HERDA S, RACZKOWSKI F, MITTRUCKER H W, et al. The sorting receptor Sortilin exhibits a dual function in exocytic trafficking of interferon- $\gamma$  and granzyme A in T cells[J]. *Immunity*, 2012, 37(5):854-866.
- [14] MORTENSEN M B, KJOLBY M, GUNNERSEN S, et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12):5317-5322.
- [15] RABINOWICH L, FISHMAN S, HUBEL E, et al. Sortilin deficiency improves the metabolic phenotype and reduces hepatic steatosis of mice subjected to diet-induced obesity[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):175-181.
- [16] YABE-WADA T, MATSUBA S, TAKEDA K, et al. TLR signals posttranscriptionally regulate the cytokine trafficking mediator sortilin[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26566.
- [17] KLINGENBERG R, GERDES N, BADEAU R M, et al. Depletion of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1323-1334.
- [18] PIRAULT J, POLYZOS K A, PETRI M H, et al. The inflammatory cytokine interferon-gamma inhibits sortilin-1 expression in hepatocytes via the JAK/STAT pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(11):1918-1924.
- [19] GOETTSCHE C, HUTCHESON J D, AIKAWA M, et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1323-1336.
- [20] JANKOWSKI V, SARITAS T, KJOLBY M, et al. Carbamylated sortilin associates with cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(3):574-584.
- [21] MASSY Z A, LIABEU S. Sortilin, carbamylation, and cardiovascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(3):456-459.
- [22] KUROZUMI A, NAKANO K, YAMAGATA K, et al. IL-6 and sIL-6R induces STAT3-dependent differentiation of human VSMCs into osteoblast-like cells through JMJD2B-mediated histone demethylation of RUNX2[J]. *Bone*, 2019, 124:53-61.
- [23] IQBAL F, SCHLOTTER F, BECKER-GREENE D, et al. Sortilin enhances fibrosis and calcification in aortic valve disease by inducing interstitial cell heterogeneity[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(10):885-898.



- [24] BAO J X, JIN S, ZHANG F, et al. Activation of membrane NADPH oxidase associated with lysosome-targeted acid sphingomyelinase in coronary endothelial cells [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(6):703-712.
- [25] DI PIETRO P, CARRIZZO A, SOMMELLA E, et al. Targeting the ASMase/S1P pathway protects from sortilin-evoked vascular damage in hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3):e146343.
- [26] MARTINEZ-CASALES M, HERNANZ R, ALONSO M J. Vascular and macrophage heme oxygenase-1 in hypertension: a mini-review [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:643435.
- [27] CHUKAEVA II, SPIRYAKINA Y G, ORLOVA N V, et al. [Evaluation of inflammatory and endothelial dysfunction's biomarkers in patients with hypertension at achieving the target blood pressure] [J]. *Klin Lab Diagn*, 2018, 63(6):337-340.
- [28] SIDDIQ A A, MARTIN A. Crocetin exerts hypocholesterolemic effect by inducing LDLR and inhibiting PCSK9 and Sortilin in HepG2 cells [J]. *Nutr Res*, 2022, 98:41-49.
- [29] WERIDA R H, OMRAN A, EL-KHODARY N M. Sortilin and homocysteine as potential biomarkers for coronary artery diseases [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:6167-6176.
- [30] OH T J, AHN C H, KIM B R, et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):92.
- [31] 孙振, 李丽华, 包正阳, 等. Sortilin 在糖尿病血管钙化演进中的作用机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(8):792-797.
- [32] BISCETTI F, NARDELLA E, RANDO M M, et al. Sortilin levels correlate with major cardiovascular events of diabetic patients with peripheral artery disease following revascularization: a prospective study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):147.
- [33] GIOVANNINI S, BISCETTI F, BRAU F, et al. Sortilin/Omentin-1 ratio in peripheral artery disease: a cross-sectional study on 295 unselected elderly patients [J]. *Mech Ageing Dev*, 2022, 205:111677.
- [34] JING L L, LI L H, REN X M, et al. Role of Sortilin and matrix vesicles in Ns-Carboxymethyl-lysine-induced diabetic atherosclerotic calcification [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:4141-4151.
- [35] EL-KHODARY N M, DABEES H, WERIDA R H. Folic acid effect on homocysteine, sortilin levels and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Nutr Diabetes*, 2022, 12(1):33.

[收稿日期:2023-03-27]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿]