

生命科学与新药探索

LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY脂滴在类固醇激素合成中的作用及药物
对脂滴与激素合成的影响

曹梦琪, 黄鑫*

(中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室新药筛选与药效评价中心, 江苏 南京 210009)

【摘要】类固醇激素的合成以胆固醇为起始底物, 主要在线粒体和内质网中进行。脂滴作为细胞内重要的能量储存细胞器, 其动态转换对维持细胞内脂质稳态具有重要作用。在类固醇激素合成细胞中, 脂滴分解产生的胆固醇是类固醇激素合成的重要底物来源, 其动态分布和数量变化可影响线粒体和内质网的功能; 同时, 多种参与调控脂滴形成、分解及功能稳态的蛋白质, 不仅可维持细胞内脂滴的动态平衡, 还参与类固醇激素合成的调控过程。临床应用中, 他汀类、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等降脂药物, 以及糖皮质激素、口服避孕药等外源性激素类药物可导致部分患者发生体内激素分泌异常。综述脂滴对类固醇激素合成的影响, 以期深入理解细胞内脂质稳态与类固醇激素合成的关联提供参考。

【关键词】脂滴; 类固醇激素合成; 脂滴形成; 脂解; 胆固醇; 脂质稳态

【中图分类号】R963

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2026) 05-0430-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250062

The Role of Lipid Droplets in Steroid Hormone Synthesis and the Effects
of Drugs on Lipid Droplets and Hormone Synthesis

CAO Mengqi, HUANG Xin

(New Drug Screening and Pharmacodynamics Evaluation Center, State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

【Abstract】 Steroid hormone synthesis begins with cholesterol as the primary substrate, and occurs mainly in mitochondria and endoplasmic reticulum. As important organelles for energy storage in cells, lipid droplets play a crucial role in maintaining intracellular lipid homeostasis through their dynamic turnover. In steroidogenic cells, cholesterol derived from lipid droplet catabolism is an important source of substrates for steroid hormone synthesis, and the dynamic distribution and quantity changes of lipid droplets can influence the functions of mitochondria and endoplasmic reticulum. Meanwhile, various proteins involved in regulating the formation, catabolism and functional homeostasis of lipid droplets not only maintain the dynamic balance of intracellular lipid droplets, but also participate in the regulation of steroid hormone synthesis. In the clinical application of lipid-lowering drugs such as statins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, as well as exogenous hormonal drugs including glucocorticoids and oral contraceptives, some patients may exhibit abnormal steroid hormone secretion. This review summarizes the effects of lipid droplets on steroid hormone synthesis, aiming to provide some reference for further understanding the association between intracellular lipid homeostasis and steroid hormone synthesis.

【Key words】 lipid droplet; steroid hormone synthesis; lipid droplet formation; lipolysis; cholesterol; lipid homeostasis

类固醇激素是一类脂溶性激素, 包括糖皮质激素 (glucocorticoid, GC)、性激素及盐皮质激素, 具有调节水盐平衡、抗炎等作用^[1]。类固醇激素的

合成以胆固醇为起始底物, 细胞在受到促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 刺激后, 胞质中的胆固醇通过类固醇激素合成急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR) 转运至线粒体内, 随后经线粒体和内质网中细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 及羟类固醇脱氢酶 (hydroxysteroid dehydrogenase, HSD) 的催化作用生成类固醇激素。

接受日期: 2025-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82174072)

***通信作者:** 黄鑫, 副研究员

研究方向: 体内药物分析

E-mail: huangxin@cpu.edu.cn

近年来,动态细胞器脂滴被发现与类固醇激素合成相关。脂滴主要储存细胞内的中性脂质,如甘油三酯(triacylglycerol, TAG)和胆固醇酯(cholesterol ester, CE);其外部由磷脂单分子膜包裹,并在膜的表面结合或镶嵌着多种蛋白质,用于调节脂滴的大小、数量及分布^[2]。研究表明,采用促黄体生成素或8-溴-环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)刺激小鼠睾丸间质细胞瘤细胞后,类固醇激素合成途径被激活,细胞内大脂滴变成小而多的脂滴并分散在细胞质中,且分离细胞内脂滴后检测到其中含有类固醇生成酶,提示脂滴参与类固醇激素合成的调控过程^[3]。此外,脂滴也是干扰卵巢颗粒细胞类固醇激素合成的靶亚细胞器^[4]。上述研究证实,脂滴不仅是储存细胞中性脂质的重要结构,还可参与并调控类固醇激素的合成。基于上述研究背景,结合临床中观察到降脂类药物及外源性激素药物使用过程中常伴随激素分泌异常的现象,本文就脂滴在类固醇激素合成中的作用,以及药物对脂质代谢和类固醇激素合成的影响进行综述。

1 脂滴的生成、降解与功能

脂滴的组成在不同组织细胞中存在很大差异:脂肪细胞、肝脏细胞和肌肉细胞内的脂滴主要由TAG和甘油二酯(diacylglycerol, DAG)组成^[5],而肾上腺皮质细胞、卵巢颗粒细胞和睾丸间质细胞等类固醇激素合成细胞内的脂滴则以CE为主要成分。

1.1 脂滴的生成

脂滴生成的第一步是合成中性脂质TAG和CE,其中关键催化酶为二酰基甘油酰基转移酶和脂肪酰辅酶A-胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT);此外,跨膜蛋白68^[6]可催化DAG合成TAG。随着中性脂质不断增多,在内质网双分子层间隙形成油透镜样结构;在内质网表面张力作用下,脂肪储存诱导跨膜蛋白、脂肪营养不良蛋白(seipin)及脂滴包被蛋白(perilipin)共同作用,使储存的脂质释放并组装形成初始脂滴,随后,初始脂滴进一步发生扩张和融合,完成脂滴的生成过程^[7]。

脂滴的生成过程在不同细胞中具有相似的机制,但由于细胞功能和代谢需求的不同,其脂质来源及具体调控机制可能存在差异。在脂肪细胞中,CCAAT/增强子结合蛋白 α 和 β 可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), PPAR γ 与甾体调节元

件结合蛋白协同作用,进而促进脂滴生成和脂肪细胞成熟^[8]。内皮细胞中脂滴的生成主要依赖脂蛋白脂酶介导的脂蛋白水解^[9],磷脂酶A催化释放的花生四烯酸也可作为其脂质来源。免疫细胞的脂滴生成多由免疫激活信号(如Toll受体信号、炎症因子等)触发:树突状细胞被激活时,细胞内糖酵解水平升高,生成的丙酮酸不再经线粒体进一步氧化,而是转化为乳酸和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),最终导致细胞内脂滴积累^[10];中性粒细胞的脂滴生成还受脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)和半乳糖凝集素12的调控^[11]。在肿瘤细胞中,受体酪氨酸激酶可通过增加磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路相关蛋白表达,同时上调乙酰辅酶A羧化酶、脂肪酸合酶和硬脂酰辅酶A去饱和酶1的表达,增加细胞内脂肪酸和胆固醇合成,从而促进脂滴形成^[12]。

1.2 脂滴的降解

当机体营养不足时,细胞内脂滴主要通过脂解或脂噬途径释放游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)来供能。脂解过程是指脂滴在ATGL、激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)和单酰甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)的依次催化下,逐步释放FFA;脂噬则是脂滴通过巨自噬途径被分解,进而实现能量供给。另有研究发现,伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)也参与脂滴降解过程,脂肪分化相关蛋白(脂滴包被蛋白2, perilipin 2, PLIN2)和PLIN3是其特异性底物,且二者通过CMA的降解过程早于脂肪分解。值得注意的是,巨自噬优先介导细胞内较小脂滴的清除,提示自噬体对脂滴的吞噬过程受脂滴大小的限制;脂解和CMA共同减小脂滴体积,从而促进脂噬过程更高效地进行^[13]。

不同细胞对脂滴降解途径的依赖程度存在差异。脂肪细胞主要依赖ATGL-HSL-MAGL途径逐步降解脂滴,当脂肪细胞内脂质异常积累时,会激活炎症信号通路并诱导胰岛素抵抗,进而促进代谢性疾病发生^[14]。内皮细胞主要通过ATGL介导的脂解和自噬途径降解脂滴,研究显示,ATGL缺失会通过降低内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达、激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)促炎通路以及诱发内质网应激,导致内皮细胞脂滴积累,加速动脉粥样硬化形成^[9],而内皮细胞自噬在动脉粥样硬化发生发展中可能发挥双重作用。肿瘤细胞和正常中性粒细胞分化过程中,脂滴降解主要依赖自噬过程^[15]。HSL

在肾上腺皮质瘤细胞中高表达，其主要功能是催化胆固醇酯水解，为类固醇激素合成提供前体物质，提示其在类固醇激素合成过程中发挥重要作用。

1.3 脂滴的功能

脂滴的生理功能主要体现在 3 个方面：一是为细胞提供 FFA，满足细胞生长所需能量；二是储存膜磷脂合成前体及信号脂质（如 DAG、类二十烷酸），参与调控细胞各项生理功能；三是通过与内质网、线粒体等细胞器建立膜接触位点，隔离细胞内过量脂质^[16]，缓解脂质过量积累引发的细胞应激。此外，脂滴动态平衡异常与多种疾病的发生发展密

切相关，包括代谢综合征（如肥胖、胰岛素抵抗）、恶性肿瘤（通过调控癌细胞内脂代谢重编程过程参与肿瘤进展）、神经退行性疾病（如 β -淀粉样蛋白沉积相关的脂质紊乱）、感染性疾病等^[13]。

2 脂滴对类固醇激素合成的影响

2.1 脂滴上与类固醇激素合成相关的蛋白家族

脂滴膜表面镶嵌或结合着多种蛋白质，蛋白质组学研究发现，脂滴上存在与类固醇激素合成相关的蛋白，主要包括激素合成相关蛋白和脂滴调控相关蛋白两大类（见表 1）。

表 1 脂滴上与类固醇激素合成相关的蛋白家族

蛋白类别	蛋白名称	功能
激素合成相关蛋白	LSS	催化胆固醇、类固醇激素和维生素 D 生物合成的第一步
	SQLE	胆固醇生物合成的关键步骤
	NSDHL	参与胆固醇的生物合成
	HSDs (HSD17B7、HSD17B11、HSD3B1、HSD3B2)	参与激素合成
	CYP17A1、CYP21A2	参与激素合成
脂滴调控相关蛋白	PLIN 家族	通过促进或抑制脂肪酶活性维持脂滴稳定性，参与细胞内脂质代谢调控
	SNARE 家族	负责细胞内膜融合

LSS：羊毛甾醇合酶；SQLE：角鲨烯单加氧酶；NSDHL：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（磷酸）依赖型类固醇脱氢酶样蛋白；HSD17B7：17 β -羟类固醇脱氢酶 7 型；HSD17B11：17 β -羟类固醇脱氢酶 11 型；HSD3B1：3 β -羟类固醇脱氢酶 1 型；HSD3B2：3 β -羟类固醇脱氢酶 2 型；CYP17A1：细胞色素 P450 家族 17 亚家族 A 成员 1；CYP21A2：细胞色素 P450 家族 21 亚家族 A 成员 2；PLIN：脂滴包被蛋白；SNARE：可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体

2.1.1 PLIN 家族 PLIN 家族位于脂滴膜表面，可通过促进或抑制脂肪酶活性维持脂滴稳定性，参与细胞内脂质代谢调控。该家族包含 5 个主要成员，分别为 PLIN1、PLIN2、PLIN3、PLIN4（质膜相关蛋白）和 PLIN5（心肌脂滴蛋白）^[17]。

PLIN1 通过 2 种机制调控脂解过程：一是直接与 HSL 相互作用；二是在 β -肾上腺素能刺激下发生磷酸化，释放 CGI-58 (comparative gene identification-58)，进而激活 ATGL，是脂肪分解的主要调节因子^[18]。在脂肪细胞分化过程中，PPAR γ 蛋白激活可促进 *PLIN1* 表达上调，而 *PLIN1* 致病性突变可引发家族性部分脂肪营养不良症 4 型。沉默公鸡睾丸间质细胞的 *Plin1* 后，脂滴分解增加，细胞内游离胆固醇含量升高，睾酮合成水平上升^[19]。然而在 *Plin1* 缺失小鼠中，血清睾酮和 17 β -雌二醇含量以及类固醇激素合成相关基因表达水平均未发生显著变化^[20]。上述研究结果表明，PLIN1 对类固醇激素合成的调节作用可能存在物种差异性。

PLIN2 在肝脏组织中高表达，其基因突变可通过影响脂肪分解和脂质沉积过程，间接调控非酒精性脂肪性肝炎的发生发展。在促激素诱导下，*PLIN2* 过表达可导致脂滴积累增加，孕酮合成减

少^[21]。*Plin2*^{-/-}小鼠肾上腺皮质细胞的脂滴数量增多，肾上腺体积显著大于野生型 *Plin2*^{+/+}小鼠，但皮质酮水平无明显差异^[22]。这一现象提示，PLIN2 对类固醇激素合成的影响具有组织特异性。

2.1.2 SNARE 家族 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 主要由囊泡相关膜蛋白 (vesicle-associated membrane protein, VAMP)、突触融合蛋白 (syntaxin, STX) 以及可溶性 NSF 附着蛋白 (soluble NSF attachment protein, SNAP) 3 类蛋白组成，介导细胞器之间及细胞器与质膜的融合过程。在细胞自噬过程中，SNARE 可介导自噬体与溶酶体的融合，其中 STX18、SNAP23 和 SEC22B 可调控脂滴的动态变化^[23]；STX17、SNAP29、VAMP8 等则通过影响 SNARE 复合物的组装调控自噬过程，其功能异常与卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤，非酒精性脂肪性肝病、糖尿病等代谢性疾病及神经退行性疾病等多种疾病密切相关^[24]。研究表明，SNARE 家族同样参与类固醇激素合成的调控。在 ACTH 刺激的类固醇激素合成细胞中，SNARE 家族蛋白表达水平上调。在大鼠原代颗粒细胞中，敲除 *Snap25*、*Napa*、*Stx5* 或

Stx17 可显著降低 cAMP 诱导的孕酮合成,而敲除 *Snap23* 或 *Stx7* 后,细胞分泌的类固醇激素未出现明显变化^[25]。上述结果提示,SNARE 家族中特定成员(SNAP25、 α -SNAP、STX5、STX17)在类固醇激素合成中发挥关键作用。

2.1.3 HSD 家族 HSD 家族属于氧化还原酶类,参与类固醇激素的合成和代谢过程。研究发现,脂滴上存在类固醇激素合成途径相关酶类,包括 3 β -羟类固醇脱氢酶(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD)和 17 β -羟类固醇脱氢酶 11 型(hydroxysteroid 17- β dehydrogenase 11, HSD17B11)。其中,3 β -HSD 表现出物种差异性,3 β -HSD1 仅在大鼠中被鉴定,3 β -HSD2 则在雌猴和人类中高表达^[26]。这些发现表明,脂滴可能是除内质网和线粒体之外的新型类固醇激素合成位点^[27]。此外,在 HeLa 细胞中过表达 *HSD17B11* 会导致 ATGL 蛋白表达水平下降^[28],提示 *HSD17B11* 可能参与脂滴动态调控,在维持细胞脂质稳态中发挥作用。

2.2 脂滴对内质网和线粒体功能的影响

在人肾上腺皮质癌细胞 H295R 中,米托坦抑制细胞 ACAT1 表达,导致细胞内脂滴减少,胞内游离胆固醇和 FFA 过量蓄积,细胞内脂质稳态失衡,进而引发内质网应激并诱导细胞凋亡,最终导致类固醇激素分泌减少^[29]。脂滴对内质网应激的调控有双向作用:一方面,脂滴可将细胞内氧化损伤的蛋白质从内质网表面转移至自身,从而抑制内质网应激,另一方面,持续的脂质积累会破坏内质网结构并减少其数量^[30],进而影响激素分泌过程。

脂滴与线粒体存在相互作用:其一,脂滴与线粒体接触可促进脂滴的氧化分解,从而快速为细胞提供大量能量;其二,线粒体包裹在脂滴周围,为脂质合成提供 ATP,进而促进脂滴中的脂质积累和脂滴体积增大^[31]。病理状态下,线粒体-脂滴相互作用会发生紊乱,如增塑剂暴露于类固醇细胞后,会导致细胞内脂滴数量增多、线粒体功能异常,引发细胞氧化应激^[32]。在多囊卵巢综合征小鼠模型中,卵巢组织内脂滴积聚和类固醇激素合成异常同时存在,且伴有氧化应激反应增强,表现为沉默信息调节因子 1 表达升高,超氧化物歧化酶 2 蛋白水平上调^[33]。此外,脂滴含量减少和氧化应激(如线粒体膜电位降低、超氧化物增多等)加剧是卵母细胞发育能力下降的主要原因^[34]。

综上,脂滴可通过调节内质网应激水平维持细胞生存与激素分泌功能,同时通过与线粒体的相互作用维持细胞能量代谢和脂质代谢稳态。任何导致脂滴数量或形态异常的因素,均可能通过破坏内质

网、线粒体功能,最终引发类固醇激素合成障碍。

2.3 影响脂滴大小及数量的蛋白

2.3.1 ACAT ACAT 是一种胆固醇代谢相关酶,在巨噬细胞和肾上腺中主要以 ACAT1 亚型表达,在肝脏中主要以 ACAT2 亚型表达。ACAT 通过胆固醇酯化作用,将细胞内胆固醇维持在无毒性或低毒性浓度范围内。研究表明,甾醇 O-酰基转移酶 1(sterol O-acyltransferase 1, *SOAT1*, 旧称 *ACAT1*)与阿尔茨海默病及多种癌症的发生发展有关;而在肠道或肝脏中特异性敲除甾醇 O-酰基转移酶 2(sterol O-acyltransferase 2, *SOAT2*, 旧称 *ACAT2*),可阻止膳食来源脂质的积累并预防高胆固醇血症。*SOAT1* 是核受体亚家族 5A 组成员 1[nuclear receptor subfamily 5 group A member 1, *NR5A1*, 俗称类固醇生成因子(steroidogenic factor-1, *SF1*)]的靶基因,*NR5A1* 对 *SOAT1* 的调控在维持细胞内胆固醇稳态中具有重要意义。此外,在 H295R 细胞中,ACAT 抑制剂 YM750 可抑制醛固酮合酶基因表达并减少醛固酮分泌^[35]。基于 *SOAT1* 对细胞内脂稳态及相关基因调控作用,一系列新型 ACAT 抑制剂已被设计合成,有望用于肾上腺相关疾病的治疗,且部分已进入临床试验阶段^[36]。

2.3.2 Seipin Seipin 是一种内质网蛋白,在人脑、睾丸和脂肪组织中高表达,可在内质网-脂滴接触位点形成寡聚复合物,促进脂滴成熟和扩张。尽管 Seipin 缺失不会阻止脂滴的生物发生,但会导致脂质代谢失调,例如在脂肪组织中 Seipin 缺失会导致严重的脂肪营养不良。在生殖系统中,Seipin 缺失可导致小鼠分娩缺陷,以及精子数量减少及精子功能受损^[37]。在 Seipin 缺失小鼠中,肾上腺脂滴和 CE 积累明显减少,肾上腺及性腺(卵巢/睾丸)在促激素刺激下,类固醇激素分泌显著降低(皮质酮、睾酮、孕酮分别下降 80%、50%、40%),且外源性胆固醇无法逆转 Seipin 缺失引起的小鼠性激素分泌降低,提示 Seipin 缺失可能在某种程度上损害了胆固醇从内质网到线粒体的转运过程^[38]。此外,Seipin 还可通过调节内质网-线粒体接触位点的线粒体钙内流,影响线粒体能量代谢^[39],表明 Seipin 缺失可能通过影响线粒体功能,间接调控类固醇激素合成。

2.3.3 HSL HSL 是肾上腺、卵巢、睾丸中主要的胆固醇酯酶,可通过脂解作用释放胆固醇,为类固醇激素合成提供原料,这一过程对维持能量平衡和类固醇激素稳态至关重要。HSL 敲除小鼠的肾上腺皮质球状带和束状带出现脂滴聚集,在 ACTH 刺激后,血清皮质酮水平显著降低^[40],肾上腺中清道夫

B型受体1和低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的蛋白表达出现代偿性升高,提示细胞脂质稳态发生改变。HSL的活性受磷酸化修饰调控,其磷酸化位点包括Ser660、Ser563、Ser565^[41]。蛋白激酶A和腺苷酸活化蛋白激酶可介导HSL的翻译后修饰,并调控黄体细胞类固醇激素生成^[42]。HSL可与StAR蛋白的N-末端及其182和205/225位氨基酸之间的区域结合,这种相互作用能够促进胆固醇从脂滴向线粒体转运,从而满足类固醇激素的生成^[43]。因此,HSL不仅为类固醇激素合成提供底物,还受多种信号通路调控,在维持类固醇激素合成与脂质稳态中发挥重要作用。

3 药物干预对脂滴及类固醇激素的影响

3.1 降脂药

目前应用较广的降脂类药物包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂、PCSK9抑制剂和 ω -3脂肪酸;此外,一些新型降脂药也展现出良好的治疗效果,如血管生成素样蛋白3抑制剂、载脂蛋白C3抑制剂等。有文献报道,高脂血症患者在使用降脂药物期间可能出现睾酮水平下降^[44]。

他汀类药物可降低循环中低密度脂蛋白水平,抑制细胞内胆固醇合成及睾酮合成途径中相关酶的表达^[45]。该类药物可降低小鼠肝脏及原代肝细胞中*Plin5*,以及人原代肝细胞中*PLIN5*的表达水平,但对其他脂滴相关基因的表达无明显影响^[46]。在人原代肝脏类器官脂肪肝模型中,辛伐他汀、洛伐他汀处理后,细胞内脂滴大小无明显变化,但数量显著减少,且该效应在较高药物浓度下更显著^[47]。PCSK9抑制剂通过阻断PCSK9和LDLR的结合,防止LDLR降解,从而降低血脂水平。敲低*Pcsk9*可导致足细胞内脂滴增多、线粒体损伤和细胞凋亡^[48]。常用的 ω -3脂肪酸类降脂药主要包括二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA);研究发现,EPA可促进脂滴形成,并将其转移至线粒体进行 β 氧化^[49],而DHA可促进细胞内脂滴降解^[50],且能抑制皮质醇分泌,在调节类固醇激素代谢方面发挥作用。

3.2 外源性激素类药物

外源性激素类药物主要包括GC、性激素、胰岛素和胰高血糖素等,在调控类固醇激素合成和脂滴代谢中发挥作用。长期过量暴露于GC可引发库欣综合征,表现为皮质醇分泌过多。经GC处理的大鼠棕色脂肪组织中可见脂滴积聚^[51],但也有文献表明,GC可通过磷酸化HSL和PLIN1促进脂滴分

解^[52]。大鼠腹腔注射胰高血糖素后,类固醇激素合成细胞内脂滴减少,同时血清皮质类固醇水平升高^[53]。孕激素可诱导孕激素受体阳性乳腺癌细胞的脂质积累^[54],外源性促性腺激素可促进颗粒细胞中脂滴合成,进一步证实脂滴合成受激素调控。

4 靶向脂滴-类固醇合成轴的药物研发进展

基于脂滴与类固醇激素合成的调控机制,相关化合物已被设计开发并用于临床疾病治疗,具体包括:

1) ACAT1抑制剂。米托坦、阿伐麦布及处于临床前研究阶段的YM-750,在肾上腺皮质癌、原发性醛固酮增多症和前列腺癌的治疗中发挥作用^[35]。

2) HSD17B11抑制剂。奥西卓司他通过阻断皮质醇再生,已被批准用于成人库欣综合征的治疗,基于HSD17B11的药物设计研发已进入临床阶段^[55]。

3) CYP450酶抑制剂。左旋酮康唑可靶向CYP21A2、CYP11B1和CYP17A1,具有多靶点抑制作用,被用于库欣综合征的治疗^[56]。

4) PPAR γ 激动剂。罗格列酮增强脂滴生成能力,临床研究中可使内源性库欣综合征患者皮质醇水平下降^[57]。

目前,脂滴与类固醇激素合成的精细调控机制尚不明晰,挖掘脂滴相关蛋白、脂滴-线粒体接触位点等在类固醇激素合成中的潜在应用十分必要,以期发现新的治疗靶点。开发多靶点抑制剂或联合用药策略,也有望提高临床疗效。

5 总结

类固醇激素合成的基本原料为胆固醇,其来源、储存、动员及排出对激素合成至关重要。肾上腺皮质功能减退症、先天性肾上腺皮质增生症、多囊卵巢综合征等激素分泌异常疾病中,均存在脂滴积聚现象,且可能伴随脂代谢异常。类固醇激素合成的主要场所为内质网和线粒体,脂滴的大小和数量对这些细胞器的功能具有显著影响。此外,脂滴作为花生四烯酸的主要储存库,在特定刺激下可通过脂肪酶作用释放游离花生四烯酸,进一步调控*STAR*基因表达。脂滴表面还存在类固醇激素合成过程中的关键酶和蛋白,提示脂滴可能是除内质网和线粒体之外的类固醇激素合成新位点。综上所述,脂滴在类固醇激素合成中扮演着关键角色,但脂滴调控类固醇激素的深层机制尚不明晰,系统探究脂滴与类固醇激素之间的联系,对于维持细胞内脂质稳态及保障激素正常分泌功能具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 寇珊杉, 黄鑫. 中药对肾上腺功能的调控作用研究进展[J]. 药学进展, 2023, 47(11): 875-882.
- [2] McPhee M J, Salsman J, Foster J, *et al.* Running 'LAPS' around nLD: nuclear lipid droplet form and function[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 837406.
- [3] Yamaguchi T, Fujikawa N, Nimura S, *et al.* Characterization of lipid droplets in steroidogenic MLTC-1 Leydig cells: protein profiles and the morphological change induced by hormone stimulation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(10): 1285-1295.
- [4] Liu Q, Liang Y, Gao N, *et al.* Regulation of lipid droplets via the PLC β 2-PKC α -ADRP pathway in granulosa cells exposed to cadmium[J]. *Environ Pollut*, 2020, 267: 115541.
- [5] Shen W J, Azhar S, Kraemer F B. Lipid droplets and steroidogenic cells[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 340(2): 209-214.
- [6] McLelland G L, Lopez-Osias M, Verzijl C R C, *et al.* Identification of an alternative triglyceride biosynthesis pathway[J]. *Nature*, 2023, 621(7977): 171-178.
- [7] 孙韩, 王学凯, 彭宗根. 细胞内脂滴的生命周期和功能[J]. 生理科学进展, 2022, 53(4): 247-253.
- [8] Klemm R W, Carvalho P. Lipid droplets big and small: basic mechanisms that make them all[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2024, 40(1): 143-168.
- [9] Xu S, Offermanns S. Endothelial lipid droplets drive atherosclerosis and arterial hypertension[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(6): 453-455.
- [10] Zhang W, Xu L, Zhu L, *et al.* Lipid droplets, the central hub integrating cell metabolism and the immune system[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 746749.
- [11] Jiang J, Tu H, Li P. Lipid metabolism and neutrophil function[J]. *Cell Immunol*, 2022, 377: 104546.
- [12] Cheng C, Geng F, Cheng X, *et al.* Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 27.
- [13] Mathiowetz A J, Olzmann J A. Lipid droplets and cellular lipid flux[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(3): 331-345.
- [14] 姚庆, 王浩安, 高文婷, 等. 脂肪细胞分泌的炎症因子及相关信号通路介导的肥胖和胰岛素抵抗[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(4): 341-345.
- [15] Shan R, Liu N, Yan Y, *et al.* Apoptosis, autophagy and atherosclerosis: relationships and the role of Hsp27[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105169.
- [16] Zadoorian A, Du X, Yang H. Lipid droplet biogenesis and functions in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(8): 443-459.
- [17] 王群, 孙雨欣, 王海峰. 脂滴表面蛋白 perilipin 家族在癌症中的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(8): 139-144.
- [18] Grisetti E, Bello A A, Bieth E, *et al.* Molecular mechanisms of perilipin protein function in lipid droplet metabolism[J]. *FEBS Lett*, 2024, 598(10): 1170-1198.
- [19] Chen M, Wang H, Li X, *et al.* *PLIN1* deficiency affects testicular gene expression at the meiotic stage in the first wave of spermatogenesis[J]. *Gene*, 2014, 543(2): 212-219.
- [20] Zhu Q, Guo L, An W, *et al.* Melatonin inhibits testosterone synthesis in Roosters Leydig cells by regulating lipolysis of lipid droplets[J]. *Theriogenology*, 2022, 189: 118-126.
- [21] Plewes M R, Talbott H A, Schott M B, *et al.* Unraveling the role of lipid droplets and perilipin 2 in bovine luteal cells[J]. *FASEB J*, 2024, 38(11): e23710.
- [22] Li Y, Khanal P, Norheim F, *et al.* Plin2 deletion increases cholesteryl ester lipid droplet content and disturbs cholesterol balance in adrenal cortex[J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100048.
- [23] 李彩银, 刘源, 郭柔佳, 等. SNARE 复合物在自噬及相关疾病中的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(1): 188-194.
- [24] Fu Y, Ding B, Liu X, *et al.* Qa-SNARE syntaxin 18 mediates lipid droplet fusion with SNAP23 and SEC22B[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 115.
- [25] Kraemer F B, Shen W J, Azhar S. SNAREs and cholesterol movement for steroidogenesis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 441: 17-21.
- [26] Liang B, Fu L, Liu P. Regulation of lipid droplet dynamics and lipid homeostasis by hydroxysteroid dehydrogenase proteins[J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(2): 153-165.
- [27] Plewes M R, Talbott H A, Saviola A J, *et al.* Luteal lipid droplets: a novel platform for steroid synthesis[J]. *Endocrinology*, 2023, 164(9): bqad124.
- [28] Liu Y, Xu S, Zhang C, *et al.* Hydroxysteroid dehydrogenase family proteins on lipid droplets through bacteria, *C. elegans*, and mammals[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(8): 881-894.
- [29] LaPensee C R, Hammer G D. Targeting of a new node in lipid metabolism as a potential treatment strategy for ACC[J]. *Endocrinology*, 2023, 164(3): bqad003.
- [30] Lei N, Song H, Zeng L, *et al.* Persistent lipid accumulation leads to persistent exacerbation of endoplasmic reticulum stress and inflammation in progressive NASH via the IRE1 α /TRAF2 complex[J]. *Molecules*, 2023, 28(7): 3185.
- [31] Wang Y, Pope I, Brennan-Craddock H, *et al.* A primary effect of palmitic acid on mouse oocytes is the disruption of the structure of the endoplasmic reticulum[J]. *Reproduction*, 2021, 163(1): 45-56.
- [32] Rajkumar A, Luu T, Beal M A, *et al.* Phthalates and alternative plasticizers differentially affect phenotypic parameters in gonadal somatic and germ cell lines[J]. *Biol Reprod*, 2022, 106(3): 613-627.
- [33] Emidio G D, Placidi M, Rea F, *et al.* Methylglyoxal-dependent glycation stress and deregulation of SIRT1 functional network in the ovary of PCOS mice[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 209.
- [34] Malott K F, Reshel S, Ortiz L, *et al.* Glutathione deficiency decreases lipid droplet stores and increases reactive oxygen species in mouse oocytes[J]. *Biol Reprod*, 2022, 106(6): 1218-1231.
- [35] Shimada H, Hata S, Yamazaki Y, *et al.* YM750, an ACAT inhibitor, acts on adrenocortical cells to inhibit aldosterone secretion due to depolarization[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12803.

- [36] Smith D C, Kroiss M, Kebebew E, *et al.* A phase 1 study of nevanimibe HCl, a novel adrenal-specific sterol O-acyltransferase 1 (SOAT1) inhibitor, in adrenocortical carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(5): 1421-1429.
- [37] Li Y, Yang X, Peng L, *et al.* Role of seipin in human diseases and experimental animal models[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 840.
- [38] Shen W J, Cortez Y, Singh A, *et al.* Mice deficient in ER protein seipin have reduced adrenal cholesteryl ester lipid droplet formation and utilization[J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(12): 100309.
- [39] Combet Y, Salo V T, Chadeuf G, *et al.* Seipin localizes at endoplasmic-reticulum-mitochondria contact sites to control mitochondrial calcium import and metabolism in adipocytes[J]. *Cell Reports*, 2022, 38(2): 110213.
- [40] Li H, Brochu M, Wang S P, *et al.* Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes lipid storage in the adrenal cortex and impaired corticosterone response to corticotropin stimulation[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(9): 3333-3340.
- [41] Grabner G F, Xie H, Schweiger M, *et al.* Lipolysis: cellular mechanisms for lipid mobilization from fat stores[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(11): 1445-1465.
- [42] Przygodzka E, Hou X, Zhang P, *et al.* PKA and AMPK signaling pathways differentially regulate luteal steroidogenesis[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(4): bqab015.
- [43] Kraemer F B. Adrenal cholesterol utilization[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 265/266: 42-45.
- [44] 胡鑫, 王晓明. 降脂药物研究的新进展[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(5): 601-605.
- [45] Stamerra C A, Di Giosia P, Ferri C, *et al.* Statin therapy and sex hormones[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 890: 173745.
- [46] Langhi C, Marquart T J, Allen R M, *et al.* Perilipin-5 is regulated by statins and controls triglyceride contents in the hepatocyte[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(2): 358-365.
- [47] Ayada I, van Kleef L A, Zhang H, *et al.* Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study[J]. *EBioMedicine*, 2023, 87: 104392.
- [48] Wu M, Yoon C Y, Park J, *et al.* The role of PCSK9 in glomerular lipid accumulation and renal injury in diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(9): 1980-1997.
- [49] Yamamoto T, Takabatake Y, Minami S, *et al.* Eicosapentaenoic acid attenuates renal lipotoxicity by restoring autophagic flux[J]. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1700-1713.
- [50] Tang H, Liu Z, Han G, *et al.* Unexpected omega-3 activities in intracellular lipolysis and macrophage foaming revealed by fluorescence lifetime imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(15): e2321255121.
- [51] Bolin A P, de Fatima Silva F, Salgueiro R B, *et al.* Glucocorticoid modulates oxidative and thermogenic function of rat brown adipose tissue and human brown adipocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(9): 1-12.
- [52] Kuo T, Chen T C, Lee R A, *et al.* Pik3r1 is required for glucocorticoid-induced perilipin 1 phosphorylation in lipid droplet for adipocyte lipolysis[J]. *Diabetes*, 2017, 66(6): 1601-1610.
- [53] Capaldo A, Gay F, Laforgia V, *et al.* The adrenal gland of *Triturus carnifex* after glucagon administration[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2006, 145(2): 188-194.
- [54] Schlaepfer I R, Hitz C A, Gijón M A, *et al.* Progesterin modulates the lipid profile and sensitivity of breast cancer cells to docetaxel[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 363(1/2): 111-121.
- [55] Oda S, Ashida K, Uchiyama M, *et al.* An open-label phase I/IIa clinical trial of 11 β -HSD1 inhibitor for Cushing's syndrome and autonomous cortisol secretion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(10): e3865-e3880.
- [56] Fleseriu M, Auchus R J, Greenman Y, *et al.* Levoketoconazole treatment in endogenous Cushing's syndrome: extended evaluation of clinical, biochemical, and radiologic outcomes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(6): 859-871.
- [57] Vetrivel S, Tamburello M, Oßwald A, *et al.* PPARG dysregulation as a potential molecular target in adrenal Cushing's syndrome[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1265794.



【专家介绍】黄鑫：中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室新药筛选与药效评价中心副研究员、硕士生导师。2013年获中国药科大学药物分析理学博士学位，2015—2016年在美国加州大学旧金山分校从事访问学者（含博士后研究）工作。主持3项国家自然科学基金项目，参与多项国家自然科学基金和国家重大新药创制项目研究，并主持和参与多项新药开发相关的校企课题研究，发表文章60余篇。主要从事药物体内分析和中药药效相关性研究，利用现代分析技术，多学科结合，研究机体内源性物质和外源药物的体内行为变化与毒性、药效之间的关系，揭示有毒药物的药效相关性。

（责任编辑：邢爱敏）