

脂 蛋 白 脂 酶

侯 泽 综述 沃兴德 审校

(浙江中医学院分子医学研究所, 杭州 310009)

摘要 脂蛋白脂酶的基因位于8号染色体短臂P22区,约30 kb,含10个外显子和9个内含子。转录后的脂蛋白脂酶是一个糖蛋白,分子量56 000~70 000,由475个氨基酸组成。脂蛋白脂酶广泛分布于不同组织,但其主要作用部位在血管腔内表面,催化水解循环的乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的甘油三酯,产生游离脂肪酸和2-甘油一酯,供组织利用或储存。肝素与脂蛋白脂酶具有很高的亲和力,静脉注射肝素可释放脂蛋白脂酶,并且促进乳糜微粒在血中的廓清。载脂蛋白CⅠ,凝血酶和钙离子是脂蛋白脂酶的激活剂;而载脂蛋白CⅡ和高浓度盐则抑制脂蛋白脂酶活性。脂蛋白脂酶基因缺陷和载脂蛋白CⅡ的缺失以及某些脂蛋白脂酶的抑制物可导致I型高脂血症。在许多病理状态下和内分泌失调时造成的高甘油三酯血症常伴有脂蛋白脂酶活性降低。脂蛋白脂酶缺陷或活性降低是引起动脉粥样硬化的原因之一。

关键词 脂蛋白脂酶; 脂蛋白; 甘油三酯; 高甘油三酯血症

脂蛋白脂酶的发现可追溯到1943年^[1],1952年Anfinsen^[2]首次称之为“澄清因子”,直到1954年Korn^[3]通过实验第一次证明是一种脂酶,可催化分解乳

糜微粒内的甘油三酯,产生游离脂肪酸。60年代对脂蛋白脂酶的研究仅限于对不同组织提取液脂肪酶的活性测定。70年代的研究有以下几个方面的突破:①利用肝素亲和柱层析分离纯化脂蛋白脂酶;②利用组织灌注技术对酶动力学及甘油三酯组织的研究;③能特异地检测肝素化后血浆存在的二种脂酶—脂蛋白脂酶和肝脂肪酶的活性;④建立脂蛋白脂酶实验细胞株。80年代以来,由于分离技术的提高,杂交瘤技术推广和重组DNA技术的应用,对脂蛋白脂酶结构的研究大大加速,目前已完成了几种动物和人的全部DNA序列,用原位杂交还能方便地检定脂蛋白脂酶mRNA。因此,人们对脂蛋白脂酶的合成、分布、以及基因表达和调控有了较深入的认识。

1 脂蛋白脂酶的基本特性

脂蛋白脂酶是一个糖蛋白,含8%~12%糖,分子量56 000~70 000,PI 4.2。脂蛋白脂酶位于血管内皮细胞表面,催化水解循环中的乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的甘油三酯,产生游离脂肪酸和2-甘油一酯,供组织利用或储存。肝素可使脂蛋白脂酶释放入血,酶活性可被高浓度盐抑制,呈鱼精蛋白负性,最适pH 8.9,最大活性需辅助因子载脂蛋白Ⅰ。脂蛋白脂酶、肝脂肪酶、卵磷脂胆固醇酰基转移酶共同参与脂蛋白代谢。来自小肠的乳糜微粒和肝脏的极低密度脂蛋白富含甘油

三酯,是脂蛋白脂酶的最适底物。在脂蛋白脂酶作用下水解大部分甘油三酯变为乳糜微粒残余颗粒和中等密度脂蛋白。肝脂肪酶可进一步水解中等密度脂蛋白变成低密度脂蛋白。高密度脂蛋白是肝脂肪酶的底物,肝脂肪酶促进高密度脂蛋白3的形成,而脂蛋白脂酶则促进高密度脂蛋白3进一步获得脂和载脂蛋白变为高密度脂蛋白2,高密度脂蛋白中胆固醇代谢主要由卵磷脂胆固醇酰基转移酶完成。

脂蛋白脂酶是血浆甘油三酯代谢的限速酶,脂蛋白脂酶水解乳糜微粒和极低密度脂蛋白的甘油三酯产生游离脂肪酸。在白脂肪组织可重新酯化,以甘油三酯的形式储存能量,机体需要时由激素敏感酯酶分解;在心脏和骨骼肌中游离脂肪酸被用作氧化供能,在棕色脂肪游离脂肪酸主要用于产热,参与体温调节^[4]。脂蛋白脂酶在脑和肺中参与糖脂和磷脂的合成,在乳腺中参与奶液脂质及脂溶性维生素合成^[5],巨噬细胞也能合成脂蛋白脂酶,参与泡沫细胞的形成^[6],与动脉粥样硬化有关。此外脂蛋白脂酶还有轻微的磷脂酶活性,在水解脂蛋白核心甘油三酯之前,参与脂蛋白表面磷脂的水解。

关于脂蛋白脂酶的作用机制尚不清楚,可能是在循环中的乳糜微粒和极低密度脂蛋白表面的载脂蛋白CⅡ和脂质与脂蛋白脂酶结合,被固定在乳糜微粒和极低密度脂蛋白上,由载脂蛋白CⅡ激活完成甘油三酯的水解。由于在血浆中发现有中等密度脂蛋白、低密度脂蛋白等不同颗粒的脂蛋白,因此也可能脂蛋白脂酶对乳糜微粒和极低密度脂蛋白的水解是由一系列的附着和解离过程完成^[7]。

2 脂蛋白脂酶的结构和功能

由于脂蛋白脂酶在外周组织中含量极低,因此氨基酸序列只能通过脂蛋白脂酶的cDNA序列推测得知。目前已获得人、牛、荷兰猪、小鼠和鸡的脂蛋白脂酶cDNA序列^[8-10]。人的脂蛋白脂酶由475个氨基酸残基组成,包括一个27个氨基酸残基组成的疏水信号肽^[8]。哺乳动物脂蛋白脂酶87%~94%氨基酸序列相同,而鸡的同源性为73%~77%^[10]。脂蛋白脂酶的三级结构与人的胰脂肪酶相似,分子折叠成两部分,较大的部分是N端,具有典型的 α/β 结构,中央 β 片层;C端是 β 夹心,有二个 β 片层结构,N端形成一个半球形结构,较小的C端被拉长,形成一个弯曲的桶状结构^[12]。脂蛋白脂酶单体内除了27个氨基酸所组成的疏水信号肽外,还有6个功能位点:活性位点、载脂蛋白CⅡ结合位点、接触结合位点、肝素结合位点、糖基结合位点和非共价亚基结合位点。活性位点由外显子4编码,氨基酸序列为

Gly-X-Ser-X-Gly,这一结构是所有脂酶的共同结构^[12,13]在人的脂蛋白脂酶中Ser123以氢键与His241相连,His241又与Asp156形成氢键,形成与丝氨酸蛋白酶活性相同的氢键三元结构,而氢键内每个原子排列方式与胰蛋白酶完全相同。基因突变研究证明,脂蛋白脂酶Ser132用Thr、Ala或Aap取代后可使酶失去活性^[14]。在人的脂蛋白脂酶中除Ser132外,还含有8个Ser残基,基因突变后虽引起残基改变,但仍表现脂蛋白脂酶活性。载脂蛋白CⅡ的结合位点可能是在脂蛋白脂酶的N端的50个氨基酸残基^[15]。肝素结合位点的氨基酸序列为KVRAKRSSK。所有哺乳动物都相同。鸡相应的序列为RVRTKRNTK,此序列与肝脂肪酶同源,而胰脂肪酶则没有。脂蛋白脂酶和肝脂肪酶的肝素结合位点差异导致与肝素亲和力不同^[16],由于胰脂肪酶缺少此同源区,因此不能与肝素结合^[17]。最近Bernyman用基因突变研究证实有三个带正电荷的氨基酸残基(281~284之间)参与脂蛋白脂酶与肝素硫酸酯反应,当被中性氨基酸取代后,则脂蛋白脂酶与肝素的结合力就显著降低^[18]。也有人认为脂蛋白脂酶的肝素结合位点主要位于C端。脂蛋白脂酶有两个糖基结合位点,人的脂蛋白脂酶是Asn43和Asn359,其中Asn43对分泌功能性的脂蛋白脂酶是必需的。

人、鸡、豚鼠、小鼠基因中克隆出的脂蛋白脂酶基因,均含10个外显子^[19]。人脂蛋白脂酶基因位于8号染色体短臂P22区,约30kb,含10个外显子和9个内含子,10个外显子与脂蛋白脂酶功能区相对应。外显子1、2、4、5、6、8、10分别编码5'不翻译区、N糖基化位点、脂质结合区、活性位点、肝素结合位点、N糖基化位点和3'不翻译区。Southern blot分析表明脂蛋白脂酶由单基因编码。脂蛋白脂酶的组织特异性可能是由于不同组织性与脂蛋白脂酶基因共同作用的结果。

体内有多种脂肪酶:组织脂肪酶、激素敏感脂酶、胰脂肪酶、肠脂肪酶、舌脂肪酶,脂蛋白脂酶和肝脂肪酶。其中脂蛋白脂酶、肝脂肪酶与卵磷脂胆固醇酰基转移酶共同参与脂蛋白代谢,水解甘油三酯。但它们又各具特性和功能:胰脂肪酶消化食物脂肪,激素敏感脂酶在激素调节下水解脂肪细胞中的甘油三酯,肠脂肪酶分解细胞溶酶体内的甘油三酯,脂蛋白脂酶和肝脂肪酶分解血中脂蛋白中的甘油三酯。实验证明脂蛋白脂酶、肝脂肪酶和胰脂肪酶是一组同源酶,来自同一个祖基因,胰脂肪酶在进化中出现较早,而脂蛋白脂酶则出现较晚。同一脂肪酶不同种系间的关系是:胰脂肪酶是人、猪和狗;肝脂肪酶是人、兔和大鼠;脂蛋白脂酶是人、牛、小鼠、豚鼠和鸡^[20-23]。

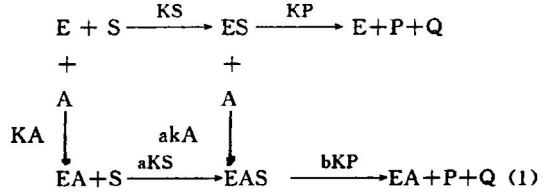
3 脂蛋白脂酶的分布与代谢

脂蛋白脂酶的作用部位在血管腔内表面,但内皮细胞本身不会合成脂蛋白脂酶。脂蛋白脂酶广泛分布于不同组织:脂肪、心脏、乳腺(泌乳期)、骨骼肌、肾上腺、卵巢、胸主动脉、脾、小肠、睾丸、肺、肾、脑和肝中^[24~27]。若以脂肪组织脂蛋白脂酶的活性为100%,则豚鼠的不同组织活性为:心脏86%、肺25%、肝15%、脾和卵巢7%、肾上腺5%、肾脏2%。脂蛋白脂酶分布有种种特异性,如小鼠肾脏可测到脂蛋白脂酶 mRNA,而大鼠和豚鼠则测不到。更为特异的是脂蛋白脂酶 mRNA 分子与组织发生的不同阶段及组织功能状态有关,成年大鼠脑内脂蛋白脂酶 mRNA 比新生大鼠低得多;新生的心脏脂蛋白脂酶活性表现在间质细胞;而成年后的心脏主要存在于心肌细胞,泌乳的乳腺上皮细胞与间质细胞均可测到脂蛋白脂酶及脂蛋白脂酶 mRNA,而泌乳时则显著降低。

脂蛋白脂酶在细胞内形成后经糖苷酶剪切,去除葡萄糖和一个甘露糖成为高甘露糖结构[Man8 (GlcNAc)2-Pro],然后聚合为二聚体(有活性),转运到高尔基体,进一步加工成为更复杂的多糖链,完成糖基化过程^[28,29]。新生的脂蛋白脂酶有三条出路:进入溶酶体被降解,实验证明脂肪组织合成的脂蛋白脂酶有80%在细胞中被降解^[28,29];结合于细胞膜表面,形成自发分泌的脂蛋白脂酶^[30];进入分泌囊泡,在接受分泌信号时快速大量释放^[31]。分泌的脂蛋白脂酶一般认为结合于细胞膜表面,有二种连接方式:①通过细胞蛋白以共价键形式与多糖肝素硫酸酯结合,由于此蛋白多糖中的氨基葡聚糖中与蔗糖羧基相连的硫酸酯和羧基产生负电荷,吸引脂蛋白脂酶正电荷分子,此种方式结合的脂蛋白脂酶可被肝素释放;②通过C端α-羧基以共价键与细胞膜多糖磷酸酯肌醇的乙醇胺形成酰胺键,由此结合的脂蛋白脂酶在体外可被肝素释放^[32]。各种组织释放率为:3T3-L1脂肪细胞6%~10%,心间质细胞30%~50%,心肌细胞60%~70%,巨噬细胞0%。但在体内脂蛋白脂酶的释放机制尚不清楚,可能是自发的释放和通过激素调节释放同时存在。脂蛋白脂酶通过乙酰肝素硫酸蛋白聚糖结合于血管内皮细胞。最近发现内皮细胞表面存在22 kDa的糖蛋白受体,动脉内皮细胞不参与脂蛋白脂酶降解。研究发现游离脂肪酸可使内皮细胞脂蛋白脂酶释放进入血液循环,循环中的脂蛋白脂酶半衰期很短,约一小时,大约70%被肝脏灭活。脂蛋白脂酶的产物能反馈抑制脂蛋白脂酶,可避免过度脂解^[33]。

4 脂蛋白脂酶的酶反应动力学机制

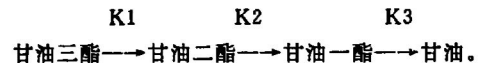
脂酶的底物是长链甘油酯,甘油酯在水溶性介质中形成乳化颗粒,脂酶在油水二相乳化界面起作用,这就使得对脂反应动力学研究带来极大困难^[34]。虽然人们曾用单层分子成像技术,但由于有空气作为第三相而仍得不到准确参数。直到1983年Posner等^[35]通过测定有效底物与分解产物的比例,才得到有用的动力学参数。脂蛋白脂酶的反应是一个迅速平衡的随机反应机制,反应式表示如下:



式中E为脂蛋白脂酶,S为底物甘油三酯,A为激活因子载脂蛋白C I,P为醇,Q为羧酸,K为平衡常数。反应速度由式(2)表示:

$$V = \frac{V_{max} \frac{[S]}{KS} + bV_{max} \frac{[A][S]}{aKAKS}}{1 + \frac{[S]}{KS} + \frac{[A]}{KA} + \frac{[A][S]}{aKAKS}} \quad (2)$$

脂蛋白脂酶的底物是血浆甘油三酯,没有胆固醇酯酶活性,然而它有磷脂酶A I活性,大约是甘油三酯活性的3%~5%^[36]。用甘油三酯作底物发现脂蛋白脂酶对1(3)酯键有位置特异性,优先水解1位酯键,产生2,3-二酰甘油,占产物总量的73%~96%^[37]。脂蛋白脂酶催化甘油三酯的反应概括为^[38]:



由于K1≠K2≠K3,所以脂蛋白脂酶对不同甘油酯有特异性;由于K2/K1>K3/K1说明甘油二酯是三种甘油酯中最适底物,所以在动物体内积累最少。由于甘油三酯水解比甘油二酯水解值大得多,因此一部分甘油三酯可直接转变为甘油一酯,而甘油一酯是甘油三酯水解的限速步骤,所以体外实验常有2-甘油一酯积累^[39]。但在体内由于血小板释放单酯甘油水解酶,所以不会有2-甘油一酯的蓄积。脂蛋白脂酶对甘油三酯中的不同脂肪酸也有特异性,对单价不饱和脂肪酸(18:1)的水解活性大于多价不饱和脂肪酸(18:2)和饱和脂肪酸(16:0)^[40],产物浓度以及产物与酶结合引起构象改变是酶促反应的限速因素。在体内脂蛋白脂酶水解甘油三酯中,由于白蛋白能快速转移游离脂肪酸和2-甘油一酯,因此甘油三酯的水解不受限制,反之水解速度减慢。

脂蛋白脂酶在内皮细胞表面与葡聚糖结合。由于

脂蛋白脂酶与肝素的亲和力是与肝素硫酸酯亲和力的40倍,所以静脉注射肝素可释放脂蛋白脂酶,并且促进乳糜微粒在血中的廓清。关于肝素-脂蛋白脂酶结合后如何影响酶的活性仍不清楚,一般认为肝素并不激活脂蛋白脂酶的活性。肝素对甘油三酯水解的促进作用可能是由于脂蛋白脂酶-肝素复合物增加了脂蛋白脂酶稳定性,延迟肝脏对循环脂蛋白脂酶的清除。实验证明肝素明显减少脂肪对细胞内脂蛋白脂酶的降解^[41]。但也有人认为肝素抑制脂蛋白脂酶活性,肝素竞争性地抑制长链甘油三酯,对短链甘油三酯无抑制作用,这表明肝素与底物结合在酶的相邻位点,长链甘油三酯受肝素大分子阻抑效应,产生竞争抑制,因此认为静脉注射肝素后脂解作用增强是由于脂蛋白脂酶释放入血所致^[35]。脂蛋白脂酶在没有载脂蛋白CⅡ时活性较低,载脂蛋白CⅡ存在时KM 0.01 mm,无载脂蛋白CⅡ时KM 0.6 mm。载脂蛋白CⅡ由78个氨基酸组成^[42],对脂蛋白脂酶的激活作用与51~79之间片段有关,合成的载脂蛋白CⅡ56~79肽与完整的载脂蛋白CⅡ作用相似^[43]。如突变使69位后的氨基酸缺失,就失去对脂蛋白脂酶的活性。载脂蛋白CⅡ基因突变可导致高乳糜微粒血症,以发现病人的地名命名的已有近十余种^[44]。与之相反载脂蛋白CⅡ明显地抑制脂蛋白脂酶。载脂蛋白E也有抑制作用,这种现象只有在血浆甘油三酯浓度增高时才起作用。因为高浓度的甘油三酯同时伴有高浓度的载脂蛋白CⅡ和载脂蛋白E^[45,46],这种抑制作用主要是在高浓度甘油三酯时不使游离脂肪酸释放过多。最近Ito等^[47]对转基因小鼠研究发现载脂蛋白CⅡ过度表达引起高甘油三酯血症。钙离子参与脂蛋白脂酶的激活过程,细胞外钙离子浓度减少,脂蛋白脂酶活性降低,其活性程度与细胞外钙离子浓度成正比。相反在体外发现较高浓度的盐,如 $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ NaCl}$ 则抑制脂蛋白脂酶的活性,但体内没有这种作用。凝血酶可产生最迅速持久的激活作用,因此被认为是体内脂蛋白脂酶的生理激活剂^[48]。由于脂蛋白脂酶以丝氨酸为活性中心,因此可被二异丙基氟磷酸产生不可逆性抑制。如前面所述,游离脂肪酸和甘油一酯聚集可对脂蛋白脂酶产生抑制作用,游离脂肪酸竞争性抑制肝素与脂蛋白脂酶的结合。

5 脂蛋白脂酶的调节

用脂肪细胞的前体细胞(3T3-F442A, 3T3-L1, 0b17)研究脂蛋白脂酶转录水平调节,发现在转录起始点附近有顺式和反式因子。Oct-1/OTF-1蛋白能识别位于-46的抑制子(ATTTGCAT)^[49],另一个转录调节蛋白NF-Y特异地与-65的抑制子(CAAT)结合,它

们共同完成脂蛋白脂酶的启动和转录。Previato等^[50]认为人脂蛋白脂酶启动子的5'端存在主动与被动调节部位,分别位于-368到-35和-724到-565。脂蛋白脂酶转录后调节主要是在脂蛋白脂酶蛋白糖基化、肝素结合区、以及激活因子载脂蛋白CⅡ的结合位点^[49~51]。

脂蛋白脂酶在不同组织中作用不完全相同,与组织功能状态相适应。根据酶动力学分析,不同组织脂蛋白脂酶KM不同,在心脏KM为0.01 mm,脂组织为0.7 mm。正常血浆甘油三酯浓度对心脏是饱和的,但对脂肪组织仍不饱和,当甘油三酯降低时,心脏脂蛋白脂酶仍发挥较大的活性,而对脂肪组织则浓度太低,因而脂蛋白脂酶活性也较低,这样就能保证心脏具有足够的游离脂肪酸供给^[52]。

空腹使小鼠脂肪垫的脂肪酶活性降低,而脂蛋白脂酶mRNA、脂蛋白脂酶合成均增加,同时细胞内降解也增加,使总的酶量不变。空腹使小鼠肌肉组织脂蛋白脂酶活性增加,酶量也增加,而脂蛋白脂酶mRNA及脂蛋白脂酶相对合成不变。空腹使心脏脂蛋白脂酶活性和mRNA均增加。泌乳期乳腺和新生肝脏脂蛋白脂酶活性调节也是典型的组织特异性例子之一,但这种机制仍不清楚。一般认为空腹、糖皮质激素、胰岛素、泌乳素和肾上腺素拮抗剂能抑制脂蛋白脂酶的合成,而进食、生长素、甲状腺素能促进脂蛋白脂酶的合成^[53~60]。

6 脂蛋白脂酶与临床

引起家族性高乳糜微粒血症(I型高脂血症)有三个原因。①脂蛋白脂酶缺乏。这是一种极罕见的常染色体隐性遗传性疾病,表现出不同的脂蛋白脂酶基因缺陷,特别是某些重要部位的基因突变导致脂蛋白脂酶失活。临床表现为严重的乳糜微粒血症伴反复发作的腹痛、胰腺炎、黄色瘤和视网膜脂血症。②脂蛋白脂酶的辅助因子载脂蛋白CⅡ缺乏^[61]。这也是一种常染色体隐性遗传疾病,与脂蛋白脂酶缺乏症相似,只是发现的年龄较迟,而且并发症较轻,给予正常人载脂蛋白CⅡ后症状会消失。③循环中某些脂蛋白脂酶抑制物可引起I型高脂血症,而且也有家族性倾向^[62]。

家族性高甘油三酯血症(极低密度脂蛋白合成增多),Ⅲ型高脂血症脂蛋白脂酶活性正常,而Ⅳ型病人则脂蛋白脂酶活性降低,家族性高甘油三酯血症伴宽β脂蛋白病人易引起粥样硬化^[63],而家族性内源性高甘油三酯血症致粥样硬化作用不明显^[64]。在很多病理状态下的高甘油三酯血症往往伴有脂蛋白脂酶活性降低,慢性酒精中毒脂肪酶活性增高,但大量饮酒短时间出现高甘油三酯血症,除极低密度脂蛋白合成增加外,

脂蛋白脂酶活性也降低^[55,56]。糖尿病无论是 I 型或还是 II 型脂蛋白脂酶活性均明显降低,而且与胰岛素缺乏的程度有关^[55]。雌激素降低使脂肪组织脂肪酶活性降低^[54],导致高甘油三酯血症。甲状腺功能减低、慢性肾炎和肾病综合症伴有脂蛋白脂酶活性降低,极低密度脂蛋白合成增加,出现高甘油三酯血症^[54,67]。

无论是遗传性或获得性的脂蛋白脂酶缺陷均伴有不同程度高密度脂蛋白胆固醇降低,而高密度脂蛋白胆固醇降低与动脉粥样硬化有关。可能脂蛋白脂酶活性降低,高甘油三酯血症使高密度脂蛋白有种类减少或成分改变,产生富含甘油三酯的高密度脂蛋白。脂蛋白脂酶促进极低密度脂蛋白向低密度脂蛋白转变,同时促进高密度脂蛋白 3 转变为高密度脂蛋白 2,因此在血管壁上的脂蛋白脂酶有促进极低密度脂蛋白残余颗粒和低密度脂蛋白浸润引起粥样硬化作用,而在循环中的脂蛋白脂酶有抗粥样硬化作用。巨噬细胞能分泌脂蛋白脂酶,易形成泡沫细胞,与动脉粥样硬化发生有关^[68]。

脂肪组织脂蛋白脂酶的水平影响脂肪细胞的大小,无论是遗传或饮食引起的肥胖,均与空腹时脂肪组织脂蛋白脂酶含量有关^[69]。动物实验发现在脂肪细胞的大小及重量增加之前脂肪组织脂蛋白脂酶水平不增加,因此认为脂肪组织脂蛋白脂酶水平增高是保持肥胖的关键因素,而不是引起肥胖的直接原因,对肥胖者来说,空腹导致脂蛋白脂酶的增加足以维持甘油三酯的储存^[70~72]。

参考文献

- Hahn PF, et al. *Science*, 1943, **98**: 19.
- Anfinsen CB, et al. *Science*, 1952, **115**: 583.
- Korn D. *Science*, 1954, **120**: 399.
- Camebein C, et al. *Am J Physiol*, 1984, **246**: E327.
- Farrell PM, et al. *Clin Perinatol*, 1978, **5**: 197.
- Jackson RL, et al. *Am Heart J*, 1987, **113**: 551.
- Petter BJ, et al. *Biochim Biophys Res Commun*, 1987, **148**: 1 370.
- Wion KL, et al. *Science*, 1987, **235**: 1 638.
- Gotoua T, et al. *Nucleic Acid Res*, 1989, **17**: 2 351.
- Cooper DA, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1989, **1 008**: 92.
- Enda M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, **84**: 4 369.
- Yang CY, et al. *J Biol Chem*, 1989, **264**: 1 6822.
- Baba T, et al. *Biochemistry*, 1991, **30**: 500.
- Davis RC, et al. *J Biol Chem*, 1990, **265**: 6 291.
- Voyta JC, et al. *J Biol Chem*, 1985, **260**: 893.
- Wang C, et al. *Clin Chem*, 1981, **27**: 663.
- Wang C, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1983, **754**: 142.
- Eckel RH, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, **81**: 7 604.
- Oka K, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1990, **1 049**: 21.
- Holm C, et al. *Science*, 1988, **241**: 1 503.
- Kirchgessner TG, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**: 9 647.
- Hide WA, et al. *J Lipid Res*, 1992, **33**: 167.
- Brantl D, et al. *Gene*, 1992, **121**: 237.
- Ben-Zeev V, et al. *J Lipid Res*, 1990, **31**: 1 307.
- Camps L, et al. *J Lipid Res*, 1991, **32**: 1 877.
- Goldberg IJ, et al. *J Lipid Res*, 1989, **30**: 1 569.
- Emenkovich CF, et al. *J Lipid Res*, 1989, **30**: 423.
- Vannier C, et al. *J Biol Chem*, 1987, **262**: 10 748.
- Rose JK, et al. *Ann Rev Cell Biol*, 1988, **4**: 217.
- Vannier C, et al. *Biochem Biophys Acta*, 1986, **857**: 344.
- Everson DL, et al. *Mol Cell Biochem*, 1988, **79**: 17.
- Chan BL, et al. *Science*, 1988, **241**: 1 670.
- Blancette-Mackie EJ, et al. *Am J Physiol*, 1989, **256**: E818.
- Sarda L, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1958, **30**: 513.
- Posner L, et al. *Biochemistry*, 1983, **22**: 4 041.
- Groot PHZ, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1978, **530**: 91.
- Nilsson Ehle P, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1971, **248**: 114.
- Wang C, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1985, **837**: 111.
- Bry K, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1979, **575**: 121.
- Nvena V, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1990, **1 043**: 161.
- Cheng Q, et al. *Biochem J*, 1990, **269**: 402.
- Myklebost O, et al. *J Biol Chem*, 1984, **259**: 4 401.
- Mosliner TA, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1979, **573**: 501.
- Menzel HJ, et al. *J Clin Invest*, 1986, **77**: 595.
- Karathanasis K, et al. *J Lipid Res*, 1985, **26**: 451.
- Emenkovich CF, et al. *J Biol Chem*, 1990, **265**: 5 429.
- Ito Y, et al. *Science*, 1990, **249**: 790.
- Oma MR, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1989, **1 103**: 307.
- Currie RA, et al. *Arch Biochem Biophys*, 1992, **298**: 630.
- Previtato L, et al. *J Biol Chem*, 1991, **266**: 18 958.
- Brault D, et al. *Gene*, 1992, **121**: 237.
- Emb H, et al. *Biochim Biophys Acta*, 1986, **876**: 249.

- 53 Chen YD, et al. *Diabetes*, 1980, **29**: 643.
- 54 Ong JM, et al. *Endocrinology*, 1992, **130**: 2 310.
- 55 Satfari B, et al. *J Lipid Res*, 1992, **33**: 241.
- 56 Kern PA, et al. *J Lipid Res*, 1988, **29**: 909.
- 57 Querfeid V, et al. *J Lipid Res*, 1990, **31**: 1 379.
- 58 White JR, et al. *J Lipid Res*, 1988, **29**: 1 379.
- 59 Raynolds MV, et al. *Mol Endocrinol*, 1990, **4**: 1 416.
- 60 Doglio A, et al. *Biochem J*, 1986, **238**: 123.
- 61 Breckenridge WC, et al. *N Eng J Med*, 1978, **298**: 1 265.
- 62 Brunzel JO, et al. *J Lipid Res*, 1983, **24**:12.
- 63 刘德文. 血浆脂蛋白代谢及高脂蛋白血症分型. 山西医学院学报, 1984, (增刊).
- 64 Lippel K, et al. *Arteriosclerosis*, 1981, **1**: 406.
- 65 Chneider J, et al. *Atherosclerosis*, 1985, **57**: 281.
- 66 Nikkila EA, et al. *Horm Metab Res*, 1987, **10**: 220.
- 67 Lithell H, et al. *Eur J Clin Invest*, 1981, **11**: 30.
- 68 Chait A, et al. *J Clin Invest*, 1982, **69**: 490.
- 69 Cameheim C, et al. *Am J Physiol*, 1984, **246**: E327.
- 70 Dvgail, et al. *Biochem J*, 1988, **249**: 45.
- 71 Echel RH, et al. *J Clin Invest*, 1987, **80**: 992.
- 72 Tunkurd AJ, et al. *N Engl J Med*, 1986, **314**: 193
(本文 1995-06-12 收到, 1995-08-29 修回)