

# 载脂蛋白 E 研究进展

张雪梅, 刘秉文

(华西医科大学生物化学与分子生物学研究所, 成都 610041)

[主题词] 载脂蛋白 E; 高脂蛋白血症; 动脉粥样硬化; Alzheimer 病

[摘要] 载脂蛋白 E 是人血浆脂蛋白主要载脂蛋白之一, 主要介导乳糜微粒、极低密度脂蛋白及其残骸在肝脏的清除, 在血浆富含甘油三酯脂蛋白代谢中起重要作用。载脂蛋白 E 对动脉粥样硬化具有抑制作用。腺病毒介导的转载脂蛋白 E 基因已用于治疗实验性高脂蛋白血症及动脉粥样硬化。载脂蛋白 E 对 Alzheimer 病的淀粉样多肽毒性及 Tau 蛋白磷酸化有调节作用。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

载脂蛋白 E 是 Shore 在 1973 年于正常人极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)中首先发现的, 其分子量为 34 kDa, 主要分布于 VLDL、乳糜微粒(chylomicron, CM)及其残骸中, 它既是机体 LDL 受体的配基, 也是肝细胞膜 CM 及 VLDL 残骸和部分 HDL(含载脂蛋白 E)受体的配基, 在脂蛋白代谢中发挥重要作用。载脂蛋白 E 主要有三种异构体, 载脂蛋白 E3、载脂蛋白 E2(Arg<sup>158</sup>→Cys)和载脂蛋白 E4(Cys<sup>112</sup>→Arg), 其基因频率在中国人群中分别为 0.88、0.05 和 0.06。同时载脂蛋白 E 也参与神经系统的正常生长和损伤后修复过程, 对神经系统的生理和病理都有广泛的影响。载脂蛋白 E4 为 Alzheimer 病的独立危险因子。随着转载脂蛋白 E 基因小鼠的应用, 近年来从载脂蛋白 E 结构与功能出发, 研究载脂蛋白 E 在血浆脂蛋白代谢、高脂血症及相关疾病发病机制中的作用取得很大进展, 本文就此作一综述。

## 1 载脂蛋白 E 与血浆脂蛋白代谢

### 1.1 载脂蛋白 E 的结构与功能

成熟载脂蛋白 E 由 299 个氨基酸残基组成, 富含精氨酸, 它具有结合脂质及与载脂蛋白 E 受体(包括 LDL 受体、VLDL 受体及 LDL 受体相关蛋白等)结合的功能。载脂蛋白 E 的二级结构由  $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -片层、 $\beta$ -转角和不规则结构组成, 不规则结构将载脂蛋白 E 分子分为两个独立的结构域。载脂蛋白 E 氨基端结构域第 20~180 位氨基酸由 4 段  $\alpha$ 螺旋组成, 具有与脂质和受体结合的功能。最近利用荧光共振能量转换技术(FRET)观察到载脂蛋白 E N-末端与脂质结合后, 其构象发生改变, 在其  $\alpha$ -1, 2 螺旋与  $\alpha$ -3, 4 螺旋之间形成一空隙, 推测这种变化可能是受其与受体结合的影响<sup>[1]</sup>。新发现的载脂蛋白 E4 F(Leu<sup>28</sup>→Pro)异构体由于 Pro 的引入, 其结构中的  $\alpha$ -1 螺旋受到破坏, 此异构体与受体结合未发

现异常, 而且与富含甘油三酯(triglyceride, TG)脂蛋白(TRL)的结合也正常<sup>[2]</sup>。这表明载脂蛋白 E N-末端第一个  $\alpha$ 螺旋对其功能影响不大。

载脂蛋白 E 的 C-末端有 255~299 个氨基酸, 具有结合脂质的功能。另外 Dong 等<sup>[3]</sup>在研究与  $\Theta$ 型高脂蛋白血症有关的载脂蛋白 E3-Leiden 异构体时发现, 其与受体结合能力和载脂蛋白 E3 223 及载脂蛋白 E3 224 这两种 C-末端截短的异构体相似, 仅为正常载脂蛋白 E3 的 25%, 这表明完整的 C-末端是受体结合的必需结构。Taku 等<sup>[4]</sup>发现与高脂血症显著相关的罕见变异载脂蛋白 E7(Glu<sup>244</sup>→Lys, Glu<sup>245</sup>→Lys)的受体亲和力显著下降, 而其 N-末端未见改变, 显然 C-末端的突变影响了 N-末端的功能。载脂蛋白 E4 N-末端结构域 Arg-61 和 C-末端结构域 Glu-255 相互结合可影响载脂蛋白 E4 N-末端结构域的构象变化。

### 1.2 载脂蛋白 E 介导富含甘油三酯脂蛋白代谢的途径

乳糜微粒和 VLDL 富含 TG, 被称为富含甘油三酯脂蛋白(TRL), 它们在血浆运输过程中, 其内核 TG 被血浆脂蛋白脂酶(LPL)逐步水解, 同时接受由 HDL 转运而来的胆固醇酯, 其颗粒逐渐变小, 形成富含胆固醇酯的 CM 及 VLDL 残骸和中密度脂蛋白, 统称为  $\beta$ -VLDL。这些脂蛋白经血液循环进入肝脏 Disse 间隙血窦, 在肝内皮细胞肝脂酶(HL)作用下, 使残余的 TG 水解。同时通过其所含载脂蛋白 E 介导的几条途径被肝细胞摄取。目前发现载脂蛋白 E 至少参与三条肝脏摄取 CM 及 VLDL 残骸的途径。

1.2.1 低密度脂蛋白受体途径 少量 CM 和 VLDL 及其残骸可通过载脂蛋白 E 与 LDL 受体结合, 进入肝细胞进行分解代谢。载脂蛋白 E 不同异构体与 LDL 受体结合能力不同。载脂蛋白 E2 异构体不能与 LDL 受体结合, 致使 CM 及 VLDL 及其残骸不能被肝脏摄取, 导致血浆 VLDL 水平上升。同时由于 VLDL 转变为 LDL 减少, 使肝脏所能利用的 LDL 减少, 导致肝细胞 LDL 受体调节上升, 细胞摄取 LDL 增加, 使血浆中 LDL 水平进一步降低。这是载脂蛋白 E2 携带者常伴有血 TG 升高而血总胆固醇和 LDLC 降低的重要原因。而载脂蛋白 E4 异构体与 LDL 受体亲和力高, 含有载脂蛋白 E4 的

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(编号 39770322)

[作者简介] 张雪梅, 女, 重庆医科大学临床检验诊断学博士生。刘秉文, 男, 华西医科大学生物化学教授、博士生导师、课题负责人、研究生指导教师, 为本文通讯联系人。

VLDL 及其残骸与 LDL 受体结合增加, 肝脏摄取 VLDL 增加, 使血 TG 下降, LDL 及总胆固醇增加。

最近研究表明, 清除血循环中富含巨噬细胞合成的载脂蛋白 E 的脂蛋白残骸, LDL 受体是必须的<sup>[5]</sup>。使载脂蛋白 E 缺陷小鼠的巨噬细胞表达载脂蛋白 E, 其血载脂蛋白 E 水平为野生型小鼠的 2%, 可使其 VLDL 和 LDL 的胆固醇水平分别下降 12 和 4 倍, 从而可抑制动脉粥样硬化的形成。而使载脂蛋白 E 和 LDL 受体都缺陷小鼠的巨噬细胞表达载脂蛋白 E, 尽管其血载脂蛋白 E 水平可达野生型小鼠的 93%, 其 VLDL 的胆固醇水平仅下降 2 倍, 且对动脉粥样硬化病灶无抑制作用。可见 LDL 受体在富含巨噬细胞合成的载脂蛋白 E 的脂蛋白残骸清除中有重要作用。

### 1.2.2 硫酸肝素糖蛋白-低密度脂蛋白受体相关蛋白途径

LRP(LDL 受体相关蛋白)是一种多配体型受体, 除肝脂酶、LPL、 $\alpha_2$ -巨球蛋白等是其配体外, LRP 还能介导富含载脂蛋白 E 脂蛋白在肝细胞的摄取。敲除 LDL 受体(LDLr-/-)小鼠的血浆胆固醇水平上升, 而其 CM、VLDL 及其残骸水平并无显著变化, 表明 LDL 受体对 CM、VLDL 及其残骸清除作用不大。在 LDLr-/- 小鼠体内有一种受体结合蛋白(RAP)表达增加, RAP 能抑制 LRP 与其所有配体结合, 此时血浆胆固醇和 TG 水平增高 10 倍以上, 同时 CM 和 VLDL 的残骸大量增加。将标记的 CM 注射入 LDLr-/- 小鼠或敲除载脂蛋白 E 基因(载脂蛋白 E-/-)小鼠或正常小鼠中, 发现 LDLr-/- 小鼠和正常小鼠均能摄取 CM, 而载脂蛋白 E-/- 小鼠不能摄取标记的 CM。这些实验表明 LDL 受体缺乏时, CM 及 VLDL 残骸可通过 LRP 途径被肝脏清除, 而不含载脂蛋白 E 脂蛋白则不能被清除。肝细胞的 Disse 间隙中含有丰富的硫酸肝素糖蛋白(heparin sulphate proteoglycans, HSPG), 它参与含载脂蛋白 E 脂蛋白在肝脏的清除。体内实验表明 LRP 只有与 HSPG 结合后构象发生改变, 才具有与其配体结合的能力<sup>[6]</sup>, 因此此途径被称为 HSPG-LRP 途径。在这一途径中, 含载脂蛋白 E 脂蛋白可先与 Disse 间隙中的 HSPG 结合, 然后与 LRP 作用进入肝细胞; 也可与肝细胞膜上的 HSPG-LRP 复合物直接作用进入肝细胞。

1.2.3 硫酸肝素糖蛋白受体途径 硫酸肝素糖蛋白也可作为受体介导含有载脂蛋白 E 的脂蛋白在肝中清除。利用肝素酶水解 CHO 细胞表面硫酸乙酰肝素的寡聚糖, 可破坏 HSPG 的结构, 但不影响 LRP 的活性。这种 CHO 细胞与富含载脂蛋白 E 的  $\beta$ -VLDL 结合比具有 HSPG 的 CHO 细胞减少 4~7 倍<sup>[7]</sup>。研究还发现敲除 LRP 基因(LRP-/-)的成纤维细胞与富含载脂蛋白 E 的脂蛋白结合比一般含载脂蛋白 E 脂蛋白的结合增加约 6 倍, 并发现在增加的结合中, 10% 可被抗 LDL 受体抗体抑制, 而 90% 可被肝素酶抑制。这表明 HSPG 可作为受体单独介导含载脂蛋白 E 脂蛋白的结合与摄入。

此外, 载脂蛋白 E 还介导 VLDL 和  $\beta$ -VLDL 与 VLDL 受体的结合。VLDL 受体是新近发现的脂蛋白受体, 它广泛分布于骨骼肌、心肌、脂肪和脑等代谢活跃的组织, 但肝脏不含 VLDL 受体。研究发现, 用腺病毒介导转 VLDL 受体基因入

载脂蛋白 E2 及载脂蛋白 E3-Leiden 型高胆固醇血症的小鼠, 可使高血浆胆固醇水平恢复正常<sup>[8]</sup>, 提示 VLDL 受体对于 LDL 受体结合缺陷的患者有替代治疗作用。

### 1.3 载脂蛋白 E 与高脂血症

临床研究表明血浆 TG 水平变化有 20%~40% 与载脂蛋白 E 有关。在载脂蛋白 E 基因缺陷(载脂蛋白 E-/-)小鼠的体内外实验中发现, 其肝细胞分泌 VLDL 的 TG 含量较野生型小鼠显著减少, 如肝脏载脂蛋白 E 表达增加, 则可使 VLDL-TG 含量增加。转人载脂蛋白 E3 于载脂蛋白 E-/- 小鼠中, 使其高水平表达, 可使血浆 TG 含量比正常高 3 倍。这可能是由于高水平的载脂蛋白 E 刺激 VLDL 中 TG 合成增加及特异地抑制 LPL 对 TG 的水解所致<sup>[9]</sup>。而据报道, HTG 患者血浆以含载脂蛋白 E 少的 VLDL 升高为主, 它们在血浆中的清除速率较富含载脂蛋白 E 的 VLDL 慢, 这表明载脂蛋白 E 含量太少会减少富含 TG 的脂蛋白及其残骸的清除, 从而导致 HTG。因此调节载脂蛋白 E 基因表达的调控元件可能有潜在的治疗 HTG 的作用。

载脂蛋白 E 与血浆胆固醇水平密切相关。CM 和 VLDL 的残骸清除主要由载脂蛋白 E 介导, 由于其 TG 含量减少, 胆固醇酯含量增加, 当载脂蛋白 E 缺陷时则导致高胆固醇血症。载脂蛋白 E2 纯合子伴有高胆固醇血症, 这与载脂蛋白 E2 同 LDL 受体的亲和力低下有关。但载脂蛋白 E2 与 HSPG 的亲和力为载脂蛋白 E3 的 50%~90%, 含载脂蛋白 E2 的脂蛋白可通过 HSPG 途径清除, 因此仅有 5% 的载脂蛋白 E2 纯合子患有高胆固醇血症。

随着基因治疗的开展, 用腺病毒转载脂蛋白 E 基因于肝细胞可用于高脂血症的治疗。一般在注射带有载脂蛋白 E 基因的腺病毒 4~5 d 后, 血浆载脂蛋白 E 水平达到高峰, 3~4 周以后血浆载脂蛋白 E 含量恢复正常。在敲除 LDL 受体基因小鼠中利用腺病毒使载脂蛋白 E 表达增加, 可使血浆胆固醇水平显著降低, 即使给予高胆固醇膳食也不增加<sup>[10]</sup>。用腺病毒转载脂蛋白 E 基因于载脂蛋白 E-/- 小鼠中, 即使低水平的载脂蛋白 E 表达也能使其血胆固醇降低。如同时敲除载脂蛋白 E 基因和 LDL 受体基因, 则只有中等水平载脂蛋白 E 表达才能使胆固醇水平下降( $35.2 \pm 6.7$  降至  $14.6 \pm 2.3$  mmol/L), 同时血浆 VLDL 消失<sup>[11]</sup>。

## 2 载脂蛋白 E 与动脉粥样硬化

近二十年的研究表明载脂蛋白 E 具有抗动脉粥样硬化(As)作用, 可能与载脂蛋白 E 能增加外周细胞胆固醇流出及血浆中含胆固醇脂蛋白的清除有关。载脂蛋白 E-/- 小鼠为典型的高胆固醇血症模型, 即使在低脂/低胆固醇膳食条件下都会自发形成 As。而高表达载脂蛋白 E 的转基因小鼠即使在高胆固醇膳食的情况下也不会形成 As。载脂蛋白 E-/- 小鼠易于形成 As, 用腺病毒介导转载脂蛋白 E 基因表达可抑制 As 的形成。

载脂蛋白 E 也能在动脉粥样硬化的斑块局部发挥作用。转基因小鼠 C57BL/6 通过骨髓移植可在巨噬细胞中表达载脂蛋白 E, 这种小鼠不形成 As, 其血脂水平不受影响, 仅局部

区域载脂蛋白 E 含量显著高于其它部位。重度高脂血症并伴发 As 的载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 小鼠使其巨噬细胞载脂蛋白 E3 达到野生型小鼠的血浆载脂蛋白 E 水平的 5% (称此种小鼠为载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> hgtE<sup>+</sup>/O 小鼠), 此时其血脂并不降低, 但却显著抑制 As 病灶扩散<sup>[12]</sup>。而且还发现载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> hgtE<sup>+</sup>/O 小鼠巨噬细胞胆固醇流出比野生型小鼠的胆固醇流出减少 11%~25%, 比载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> 小鼠巨噬细胞胆固醇的流出多 10% 以上; 且载脂蛋白 E<sup>-/-</sup> hgtE<sup>+</sup>/O 小鼠与野生型小鼠胆固醇的酯化程度显著高于敲除载脂蛋白 E 基因小鼠。这些结果表明巨噬细胞表达载脂蛋白 E 可通过增加胆固醇的流出而防止 As 的形成。最近也有研究发现巨噬细胞分泌的载脂蛋白 E 能促进膳食诱导的 As 发生<sup>[13]</sup>。而通过骨髓移植逆转录病毒转移载脂蛋白 E 基因于载脂蛋白 E 缺陷小鼠中, 发现只有在泡沫细胞形成期转载脂蛋白 E 基因才有抑制 As 的作用, 以后再转移则无效, 因此转载脂蛋白 E 基因只能用于 As 的早期治疗<sup>[14]</sup>。

载脂蛋白 E 抗 As 作用还有以下几方面: ①抑制血小板衍生生长因子 (PDGF) 诱导的血管平滑肌细胞 (SMC) 迁移和增殖<sup>[15]</sup>, 可能与抑制 Cyclin D 的表达有关; ②载脂蛋白 E 能抑制脂蛋白氧化, 减少 Ox-LDL 和 Ox-VLDL 等的形成, 从而减少泡沫细胞的形成, 而载脂蛋白 E4 则具较低的抗氧化活性, 这可能是其致 As 的原因之一; ③载脂蛋白 E 能激活 NO 合酶, 刺激血小板产生足够的 NO 释出胞外, 抑制血小板聚集<sup>[16]</sup>; ④抑制淋巴细胞增殖。载脂蛋白 E 的这些活性可抑制多种血管疾病的形成, 包括胆固醇诱导的 As, 血管重塑或损伤诱导的再狭窄和移植诱导的 As、加速形成等。

### 3 载脂蛋白 E 与 Alzheimer 病

现已证实 Alzheimer 病的病理学变化如老年斑 (SP) 神经原纤维缠结 (NET)、脑血管淀粉样变性中都有载脂蛋白 E 存在。在载脂蛋白 E 缺陷小鼠中, 发现前脑部基底胆碱能突触显著降低, 而脑部其他胆碱能神经无改变, 表明前者更依赖于载脂蛋白 E<sup>[17]</sup>。流行病学显示 Alzheimer 病患者及其亲属中, 载脂蛋白 E 的 ε4 基因频率较正常人群显著增高。且随着 ε4 基因数目的增多, Alzheimer 病患者的生存期也随之缩短。也有研究发现大脑高表达载脂蛋白 E2 与淀粉样蛋白血管病中纤维蛋白样坏死相关, 其具体机制尚不清楚。

#### 3.1 载脂蛋白 E 与淀粉样多肽

已证实淀粉样多肽 (Aβ) 对海马神经元有毒性作用, 而在海马神经系统的实验发现, 载脂蛋白 E 可通过受体调节机制降低 Aβ 的胞外毒性。载脂蛋白 E 与 Aβ 以高亲和力相互结合, 而脑中存在多种载脂蛋白 E 受体 (LDLR、LRP、VLDLR), 神经元细胞在通过载脂蛋白 E 受体摄取载脂蛋白 E 的同时摄入 Aβ, 从而降低 Aβ 在胞外的水平, 减少其胞外毒性<sup>[18]</sup>。但只有载脂蛋白 E3 而非载脂蛋白 E4 能使 Aβ 在神经元间质中降低。这可能与载脂蛋白 E4 与 Aβ 的亲合力显著低于载脂蛋白 E3 有关; 同时载脂蛋白 E4 能使细胞中 Aβ 的前体 App770 的 mRNA 水平增加 9 倍, 并减弱细胞的生存力。非丝状的单链 Aβ 及其 N-末端截断的蛋白都可诱导皮层神经元凋亡,

而最近研究表明, 载脂蛋白 E2 和 E3 可与其 C-末端形成稳定的复合物, 从而抑制其神经毒性, 但载脂蛋白 E4 不能与其 C-末端结合, 因而没有这种作用<sup>[19]</sup>。这可能是载脂蛋白 E4 作为 Alzheimer 病的独立危险因子的两个重要原因。

载脂蛋白 E 在正常人及 Alzheimer 病患者脑中表现出不同效应。在正常人脑中载脂蛋白 E 可有效地与 Aβ 结合, 阻止 Aβ 的聚合; 而在 Alzheimer 病患者脑中载脂蛋白 E-Aβ 结合反使 Aβ 严重聚合, 促进 SP 形成, 这表明载脂蛋白 E 对 Aβ 的调节可能有新的机制存在。

#### 3.2 载脂蛋白 E 与 NET

Tau 蛋白是成对螺旋丝 (paired helical filament, PHF) 中的主要成分, PHF 聚集在 Alzheimer 病患者脑中累及神经元形成 NFT (neurofibrillary tangle), 成为 Alzheimer 病。研究发现载脂蛋白 E2 或载脂蛋白 E3 能与 Tau 蛋白微管结合区结合形成双分子复合物, 减少其磷酸化或过磷酸化, 阻止其自行装配形成 NET, 其机制可能与 Ca<sup>2+</sup> 偶联的信号传导途径有关<sup>[20]</sup>。实验证明载脂蛋白 E 引起 Thr231 和 Ser235 的脱磷酸依赖于胞外 Ca<sup>2+</sup> 流入, 而其引起 Ser396 的脱磷酸则受百日咳毒素敏感的 G-蛋白调节。用磷酸酶 2B 抑制剂环孢菌素 A 可抑制载脂蛋白 E 诱导 Tau 蛋白的 Thr231 和 Ser235 脱磷酸, 但不影响 Ser396; 而用蛋白磷酸酶 2A 抑制剂 Okadaic 酸, 则三个部位的脱磷酸都被抑制。表明载脂蛋白 E 可能通过 Ca<sup>2+</sup> 偶联的信号传导途径增加蛋白磷酸酶 2A 和 2B 活性, 从而减少 Tau 蛋白的磷酸化。载脂蛋白 E4 因不能与 Tau 蛋白结合而不具备这种功能, 显然这也是载脂蛋白 E4 与 Alzheimer 病相关的原因之一。

随着载脂蛋白 E 在血浆脂蛋白代谢、高脂血症及相关疾病中的作用机理深入研究, 高脂血症、As、Alzheimer 病等的发病机制将得到进一步阐明, 必将使载脂蛋白 E 在这些疾病中的治疗及诊断有更大应用。

#### 参考文献

- [1] Naravanasami V, Ryan RO. A molecular analysis of structure function relationship of human apolipoprotein E [J]. *FASEB*, 1999, **13** (7): A1 570
- [2] Orth M, Weng W, Funke H, et al. Effect of frequent apolipoprotein E isoform: apoE4 Freiburg (Leu28 → Pro) on lipoprotein and the prevalence of coronary artery disease in Whites [J]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (5): 1 306-315
- [3] Dong LM, Innerarity TL, Arnold KS, et al. The carboxyl terminus in apolipoprotein E2 and the seven amino acid repeat in apolipoprotein E - Leiden role in receptor-binding activity [J]. *J Lipid Res*, 1998, **39** (6): 1 173
- [4] Taku Y, Dong LM, Yamamoto A. Characterization of apolipoprotein E7 (Glu224 → Lys, Glu245 → Lys), a mutant apolipoprotein E associated with hyperlipidemia and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 253
- [5] Van EM, Van DKW, Herijgers M, et al. Essential role for the (hepatic) LDL receptor in macrophage apolipoprotein E- induction in serum cholesterol levels and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*,

- 2001, **154**(1): 103– 112
- [6] Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell- surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 91– 106
- [7] Ji ZS, Brecht DA, Miranda RW. Role of heparan sulfate proteoglycans in the binding and uptake of apolipoprotein E- riched remnant lipoproteins by cultured cell [J]. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 10 160 – 167
- [8] Van DKW, Barf JM, Van V, et al. Reversal of hypercholesterolemia in apolipoprotein E<sub>2</sub> and apolipoprotein E<sub>3</sub>- Leiden transgenic mice by adenovirus- mediated gene transfer of the VLDL receptor [J]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 7
- [9] Rensen PCN, Van Berkel TJC. Effectively inhibits lipoprotein lipase- mediated lipolysis of chylomicron- like triglyceride- rich lipid emulsions in vitro and in vivo [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271**(25): 14 791
- [10] Ichipsuga J, Yonemoto M, Yamada N, et al. Cholesterol lowering in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing apolipoprotein E [J]. *Clin Invest*, 1998, **102**(2): 386– 394
- [11] Van DKW, Bart JM, Van V, et al. In LDL receptor- deficient mice, catabolism of remnant lipoprotein requires a high levels of apoE but is inhibited by excess apoE [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 336 – 344
- [12] Zhu YH, Bellosta S, Langer C, et al. Low- dose expression of a human apolipoprotein E transgene in macrophages restores cholesterol efflux capacity of apolipoprotein E- deficient mouse plasma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(13): 7 585– 590
- [13] Boisvert WA, Curtiss LK. Elimination of macrophage- specific apolipoprotein E reduces diet- induced atherosclerosis in C57BL/6J male mice [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 806
- [14] Hasty AH, Linton MF, Brandt SJ, et al. Retroviral gene therapy in apoE- deficient mice apoE expression in the artery wall reduces early foam cell lesion formation [J]. *Circulation*, 1999, **99**(19): 2 571 – 576
- [15] Ishigami M, Feger DW, Granholm NA, et al. apoE inhibits platelet- derived growth factor- induced vascular smooth muscle cell migration and proliferation by suppressing signal transduction and preventing cell entry to G1 phase [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**(32): 20 156– 161
- [16] Riddell DR, Gramam A, Owen JS. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L- arginine nitric oxide pathway: implications for vascular disease [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**(1): 89
- [17] Leifeld O, Diebler MF, Chapman S, et al. The effects of apolipoprotein E deficiency on brain cholinergic neurons [J]. *Int J Dev Neurosci*, 1998, **16**(7– 8): 755
- [18] Pappolla MA, Sos M, Omar RA, et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide [J]. *J Neurosci*, 1997, **17**: 1 683– 690
- [19] Drouet B, Fife A, Pincon RM, et al. ApoE protects cortical neurons against neurotoxicity induced by the non- fibrillar C- terminal domain of the amyloid- ss peptide [J]. *J Neurochem*, 2001, **76**(1): 117– 127
- [20] Wang X, Lue BP, Gruenstein E, et al. Apolipoprotein E peptide regulates tau phosphorylation via two different signaling pathway [J]. *J Neurosci Res*, 1998, **51**(5): 658– 665
- (2000– 05– 22 收到, 2001– 02– 10 修回)  
(此文编辑 朱雯霞)

## •读者•作者•编者•

欢迎向《中国动脉硬化杂志》投稿!

欢迎订阅《中国动脉硬化杂志》!

欢迎引用《中国动脉硬化杂志》的文章!

欢迎在《中国动脉硬化杂志》上刊发广告!

《中国动脉硬化杂志》自 1993 年 12 月创刊以来,一直是全国有影响的医学专业期刊,1999 年的影响因子位居全国科技期刊第 178 位。同其编排规范,可读性强而深受欢迎。应广大作者和读者的要求,经上级管理部门批准,本刊自 2001 年下半年起改为双月刊,单月 30 日出版,开本与页码不变,内芯仍用铜版纸印制。为等集办刊经费,自 2002 年起,定价调整为每期 11 元,全年 66 元。本刊为邮发,邮发代号 42– 165,编辑部热情欢迎全国各地各级医院及广大医药卫生技术人员到当地邮局订阅。若错过邮局征订时间,个人可直接向编辑部订阅或邮购,给予九折优惠(每期 10 元,全年 60 元)。编辑部现尚有 1993~ 2000 年的少量余刊,欢迎邮购。

本刊编辑部热情欢迎并采取下述措施激励广大同仁引用本刊的文章:在《中国科技论文统计原期刊》和《中国科学引文数据库》来源期刊发表的文章中引用了本刊近二年的文章者,将当期封面、目次页和文章的复印件寄到本刊编辑部,可获赠第二年全年的杂志一份。

编辑部