

# 胆固醇酯转运蛋白与动脉粥样硬化

郑克勤, 张克兰 综述, 张思仲 审校

(四川大学华西医学中心华西医院医学遗传研究室, 四川省成都市 610041)

[关键词] 胆固醇酯; 转运蛋白; 基因; 动脉粥样硬化

[摘要] 胆固醇酯转运蛋白是胆固醇逆向运输的关键蛋白质, 是血浆高密度脂蛋白水平的主要决定因素之一。关于胆固醇酯转运蛋白与动脉粥样硬化的关系目前尚有争论, 现有研究资料表明它具有促动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的双重作用。多数胆固醇酯转运蛋白基因的突变导致胆固醇酯转运蛋白水平下降, 高密度脂蛋白水平上升, 而使动脉粥样硬化风险降低; 但在高密度脂蛋白水平正常或较低的个体, 胆固醇酯转运蛋白水平的下降却使冠状动脉疾病的发病率升高。转基因动物的研究表明, 胆固醇酯转运蛋白对动脉粥样硬化的影响与脂蛋白代谢背景有关。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 能介导血浆中胆固醇酯和甘油三酯在高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 和含载脂蛋白 B 的脂蛋白 (低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白) 之间的交换, 调节血浆 HDL 的浓度、组成和颗粒的大小, 在胆固醇逆向转运中起着关键的作用, 是血浆 HDL 水平的主要决定因素之一, CETP 基因是动脉粥样硬化的易感基因之一<sup>[1]</sup>。对 CETP 的结构和功能以及 CETP 与动脉粥样硬化的关系进行深入的研究, 将为阐明动脉粥样硬化的分子病理机制和探索动脉粥样硬化的防治措施提供依据。

## 1 胆固醇酯转运蛋白的结构、合成及其调节

胆固醇酯转运蛋白是相对分子质量为 70~ 74 kDa 的疏水性糖蛋白, 由 476 个氨基酸残基构成, 其中高达 45% 的氨基酸是非极性氨基酸, 等电点为 4.6~ 5.4。人 CETP 基因位于 16q21, 邻近卵磷脂胆固醇酰基转移酶基因, 由 16 个外显子和 15 个内含子组成, 全长约 22 kb。从 cDNA 序列推断, CETP 的相对分子质量应为 53 108 Da, 但纯化的血浆 CETP 在十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) 电泳中则为 65 kDa 和 71 kDa 两种不同分子量的一条电泳宽带。血浆 CETP 是由 341 位 Asp 上不同糖基化形成的两种蛋白质的混合

物<sup>[2]</sup>。

胆固醇酯转运蛋白总的分子结构和 BPI (bactericidal/permeability-increasing) 蛋白相似, 尽管二者的核苷酸和氨基酸序列的同源性只有 23%。将二者氨基酸序列进行对比, CETP 长 12 个氨基酸残基, 长出的部分形成一个亲两性的螺旋结构和能抑制中性脂类 (不包括磷脂) 转运活性的单克隆抗体的表位<sup>[3]</sup>。基于与 BPI 结构的相似性以及多种抗 CETP 单克隆抗体的结合特点, 有人提出 CETP 含有类似折叠结构的两个主要区域, 每个区域各有一个非极性脂类结合囊, 开口于长形回飞棒状 CETP 蛋白分子的凹面, 每个囊内含有一个磷脂分子<sup>[4]</sup>。由氨基酸残基 215~ 219, 219~ 223, 223~ 227 和 444~ 450 所形成的 4 个表位位于中央  $\beta$  片层的外表面, 而由氨基酸残基 225~ 258 形成的第 5 个表位位于一个伸长的连接区, 能将 CETP 分子的两个主要区域连接起来。C 末端 461~ 476 氨基酸残基为中性脂类在血浆脂蛋白间的转运所必需, 这些氨基酸残基形成一个盖在 N 末端囊上的亲两性螺旋结构。这种蛋白结构在脂类转运中可能首先使脂蛋白表面脂类分子无序化, 进而使其排列打乱, 然后促使脂类分子快速进入疏水的脂质结合囊内<sup>[5]</sup>。

在灵长类动物, 肝脏是主要的血浆 CETP 来源。有关的研究仅在肝窦状细胞中检出较高浓度的 CETP mRNA, 因而肝窦状细胞可能是 CETP 最主要的合成场所。主动脉内膜和肌层的平滑肌细胞也能产生 CETP, 表明血管平滑肌细胞通过表达 CETP 参与过剩胆固醇酯的清除<sup>[6]</sup>。在肥胖个体中, CETP 水平还受到脂肪组织 CETP 合成的调控。因此脂肪

[收稿日期] 2002-01-28 [修回日期] 2002-09-15

[作者简介] 郑克勤, 男, 1955 年出生, 副教授, 在职博士研究生。张克兰, 女, 1973 年出生, 住院医师, 在职硕士研究生。张思仲, 男, 1935 年出生, 研究员, 博士生导师。

组织可能也是肥胖个体血浆 CETP 的一个主要来源。

高脂肪高胆固醇饮食能诱导 CETP 的表达,此时可见肝脏、脂肪细胞、心脏和骨骼肌中 CETP mRNA 含量增加。CETP 对高脂饮食的反应受载脂蛋白 E 基因型的调控<sup>[7]</sup>。底物的质或量的变化都能影响 CETP 活性。脂蛋白脂酶作用产生的脂肪酸在极低密度脂蛋白的聚集通过促进 CETP 与极低密度脂蛋白的结合而使胆固醇酯转运增加。肝脂酶对 HDL 颗粒的脂肪水解也能通过促进 CETP 与 HDL 的结合而使 CETP 活性升高。在脂肪细胞株 SW872 的实验表明,CETP 的生物合成与细胞脂类代谢状态直接相关。CETP 合成受抑制的细胞表现为胆固醇酯的转运不足,导致胆固醇酯堆积,表明体内脂类平衡与 CETP 的表达相耦联<sup>[8]</sup>。

## 2 胆固醇酯转运蛋白的生理功能

胆固醇转运蛋白(CETP)能介导胆固醇酯与甘油三酯在高密度脂蛋白与低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白之间的交换,是目前唯一已知具有此功能的蛋白质。它还能转运其他中性脂类,但亲和力较差。CETP 与另一种脂类转运蛋白——磷脂转运蛋白密切相关,事实上 CETP 介导了 50% 磷脂的转运。CETP 还在载脂蛋白 A<sub>IV</sub>从富含胆固醇酯的 HDL<sub>2</sub>、HDL<sub>3</sub> 到胆固醇含量低的前  $\beta$  HDL 颗粒的运输中起重要作用,而这些新产生的前  $\beta$  HDL 颗粒是细胞流至血浆中的胆固醇的最佳接受者。

胆固醇酯转运蛋白的最重要功能表现在胆固醇逆向运输过程之中。HDL、CETP、卵磷脂胆固醇酰基转移酶和肝脂酶都参与了胆固醇逆向运输,整个过程可分为 4 个主要步骤。首先,HDL 和外周细胞如血管内皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞等相互作用,游离的胆固醇从外周细胞流出并与 HDL 相结合。然后胆固醇被卵磷脂胆固醇酰基转移酶转化成胆固醇酯,在卵磷脂胆固醇酰基转移酶的继续作用下,HDL 颗粒内胆固醇酯的浓度不断升高,HDL 颗粒变得成熟,成为 HDL<sub>3</sub>。继而在 CETP 的介导下,富含载脂蛋白 A<sub>IV</sub>的 HDL 中的胆固醇酯与富含载脂蛋白 B 的低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白中的甘油三酯互相交换。最后,低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白中的胆固醇酯通过低密度脂蛋白受体被肝脏所摄取,或者再回到外周细胞,而 HDL 中残留的胆固醇酯经肝脂酶的作用从 HDL 中释放出来,可被肝脏清道夫 BI 受体(scavenger receptor class BI, SRBI)选择性地吸收,完成胆固醇逆向运输。这时 HDL 变得富含甘油三酯而成为 HDL<sub>2</sub>,而肝脂酶能水解甘油三酯,使 HDL<sub>2</sub> 转变成甘油三酯含量较低的小颗粒 HDL<sub>3</sub>,返回胆固醇逆向运输循环。这个过程释放出来的胆固醇酯、磷脂、脂肪酸和甘油被肝脏所摄取。部分 HDL<sub>2</sub> 在 CETP 和肝脂酶的作用下释放出载脂蛋白 A<sub>IV</sub>,成为游离的载脂蛋白 A<sub>IV</sub>或组成前  $\beta$  HDL,进入下一个胆固醇逆向运输循环<sup>[9]</sup>。以此方式 CETP 参与了高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平的调节并促进了 HDL 颗粒脂类成分的变化。

## 3 胆固醇酯转运蛋白与动脉粥样硬化

许多实验表明 CETP 活性升高具有促动脉粥样硬化作用,而较低 CETP 具有抗动脉粥样硬化作用。CETP 把胆固醇酯从 HDL 颗粒转运到有促动脉粥样硬化作用的含载脂蛋白 B 的低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白,从而促进胆固醇酯沉积,并使低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白在血浆中的水平升高,故被认为有促动脉粥样硬化作用。缺乏 CETP 活性的物种如小鼠等对高胆固醇饮食的有害作用具有抵抗能力,而有 CETP 活性的兔、猴子和人类在同等饮食条件下则易于发生高胆固醇血症和动脉粥样硬化。在许多动脉粥样硬化斑块形成速度较快的异常脂蛋白血症中,都有 CETP 活性升高,包括异常  $\beta$  脂蛋白血症、家族性高胆固醇血症和非家族性高胆固醇血症。饮酒通常与 HDL 水平升高和动脉粥样硬化风险下降相关,同时也表现为 CETP 活性下降。

已发现许多 CETP 突变基因,其中大部分都和血浆 CETP 活性降低、HDL 水平升高及动脉粥样硬化风险下降相关。这些突变大部分见于日本人群。如 CETP 内含子 14 第 1 个核苷酸 G $\rightarrow$ A 转换导致 mRNA 剪接缺陷而无正常的 CETP 合成,突变的纯合子有 HDLC 水平升高,使动脉粥样硬化风险降低且使寿命延长。这种突变基因的杂合子频率在日本正常人群中为 0.81%,而在 HDLC > 3.0 mmol/L 的个体中高达 50%<sup>[10]</sup>。另一个在日本人群中常见的突变是外显子 15 中的 A $\rightarrow$ G 转换,它导致 D442G 突变,使 CETP 分泌困难且活性降低,由于杂合子表现为 HDL 水平的显著上升而被认为是一种显性突变,其杂合子频率在日本一般人群中约为 5%,而在高  $\alpha$  脂蛋白血症患者中高达 18%<sup>[11]</sup>。其它一些突变的频率要低得多,包括外显子 10 的 Q309X 无义突变,它导致翻译过早终止而形成截短的无活性蛋白质,以及内含子 10 剪接位点突变导致成熟的 mRNA 中外显子 10 缺失和 CETP 分泌困难且活性下降。

另一方面,则有证据显示 CETP 有抗动脉粥样硬化的功能,其活性升高具有抗动脉粥样硬化的作用。CETP 能将甘油三酯从 HDL<sub>3</sub> 颗粒转运到 HDL<sub>2</sub> 颗粒,以及在 HDL<sub>2</sub> 的降解过程中释放出载脂蛋白 A<sub>IV</sub>以形成前  $\beta$  HDL 进入下一次胆固醇逆向运输。这时 CETP 活性的降低是有害的,因为 HDL<sub>2</sub> 降解和前  $\beta$  HDL 生成的减少将会使胆固醇逆向运输的方向逆转,可能会使更多的胆固醇酯进入含载脂蛋白 B 的脂蛋白中。

超声波检查发现 CETP 活性缺失的高  $\alpha$  脂蛋白血症患者颈动脉粥样硬化比 CETP 正常的对照组更为严重,超声心动图显示其降主动脉粥样硬化也更严重<sup>[12]</sup>。在夏威夷的日裔美国人中,HDL 水平在 1.06~1.55 mmol/L 的男性个体其 D442G 突变以及由此而导致的 CETP 缺乏与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)发病风险的升高相关,而 HDLC 较低或较高个体的 CHD 发病风险则不受这一突变影响<sup>[13]</sup>。在另一项以低 HDLC 水平个体为对象的研究中,曾发现该群体 CETP 活性呈双众数分布,即一小部分个体 CETP 较高而大部分正常。更有意思的是,与 HDL 水平较低而 CETP 活性正常的个体相比,HDL 水平较低但 CETP 活性较高的个体 CHD 发病率显著下降<sup>[14]</sup>。在血液

透析患者中,胆固醇逆向运输减弱而CHD风险增高。对这类患者的研究表明,CETP水平低的个体CHD的发病率大大提高,提示CETP可能作为透析患者抗CHD的保护因子,特别是对HDL水平较高或正常的患者更是如此<sup>[15]</sup>。

胆固醇转运蛋白(CETP)的双重作用产生原因可能与影响脂蛋白代谢的其他因素如卵磷脂胆固醇酰基转移酶、肝脂酶、脂蛋白脂酶、多种受体等的相互作用有关,即其他酶或受体的活动能够影响CETP的效应。一个简单的例子是:向体外培养的细胞加入纯的CETP时并不能增强细胞对HDL的选择性摄取,而在有CETP存在的条件下将HDL和富含甘油三酯的脂蛋白一起温育,使HDL中甘油三酯的含量增加,再用肝脂酶处理,细胞对HDL的摄取才显著增加。在这种情况下,CETP对细胞HDL水平的影响牵涉到胆固醇-甘油三酯的交换和肝脂酶的作用,然后才导致SRBI受体加强对HDL的摄取<sup>[16]</sup>。

#### 4 胆固醇酯转运蛋白转基因动物模型

对各种转基因动物模型的研究为CETP与动脉粥样硬化的关系提供了大量的宝贵资料。表达人载脂蛋白B和CETP的转基因小鼠在正常饲养条件下,高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白中胆固醇的百分比分别是30%、65%和5%<sup>[17]</sup>,脂蛋白组成类似于人类。在载脂蛋白B100/CETP转基因小鼠中则见肝脏低密度脂蛋白受体基因的转录水平有所下调<sup>[18]</sup>。至于动脉粥样硬化本身,最初曾有人报道猿猴CETP转基因小鼠在高脂肪高胆固醇饲料条件下,低密度脂蛋白胆固醇、极低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白B的水平大大上升,动脉粥样硬化的发展严重加速。而在正常饲料条件下其HDL水平比对照组还低。CETP的表达使(低密度脂蛋白+极低密度脂蛋白)/高密度脂蛋白比率上升,这个比率与主动脉平均损伤面积成正比<sup>[19]</sup>。

在载脂蛋白E基因或低密度脂蛋白受体基因被敲除而低密度脂蛋白及其残留物的清除过程受损的小鼠中,CETP表现出促动脉粥样硬化的作用,这种小鼠转入CETP基因后更多出现高甘油三酯血症,而高胆固醇血症较少,同时血浆胆固醇酯的清除减缓,促进了在正常饲料条件下载脂蛋白E基因敲除小鼠的动脉粥样硬化进程。同样,CETP转基因小鼠产生高胆固醇血症,导致低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠在高脂饲料情况下动脉粥样硬化增加<sup>[20]</sup>。

在Dahl盐敏感的高血压大鼠中可观察到自发性的复合高脂血症、CHD和低生存率。正常饲料条件下,这种大鼠也能产生严重的复合高脂血症,CETP转基因使其动脉粥样硬化加重<sup>[21]</sup>。雌激素可使载脂蛋白B100/CETP转基因小鼠低密度脂蛋白胆固醇水平增高,并促进其动脉粥样硬化进程<sup>[22]</sup>。

更直接的证据来自经静脉注射以肝脏为靶点的CETP反义核苷酸能使在高胆固醇饲料条件下家兔的主动脉粥样硬化严重程度比正义核苷酸组和对照组明显降低<sup>[23]</sup>。向家兔注射能与CETP形成二硫键的CETP抑制剂JIT-705也能产生类似效应<sup>[24]</sup>。

但另一些研究得出了相反的结论。如卵磷脂胆固醇酰

基转移酶转基因小鼠的HDL水平上升,而动脉粥样硬化却更严重<sup>[25]</sup>。在卵磷脂胆固醇酰基转移酶转基因小鼠和CETP转基因小鼠杂交形成的双重转基因小鼠,通过CETP的作用使血浆中胆固醇酯从HDL的清除增加以及肝脏从HDL摄取胆固醇酯增加。CETP/载脂蛋白C<sup>②</sup>或CETP/卵磷脂胆固醇酰基转移酶转基因小鼠比载脂蛋白C<sup>②</sup>或卵磷脂胆固醇酰基转移酶转基因小鼠动脉粥样硬化损伤更加降低<sup>[26]</sup>。卵磷脂胆固醇酰基转移酶基因表达导致的高 $\alpha$ 和高 $\beta$ 脂蛋白血症的小鼠由于CETP基因的表达,其平均主动脉粥样硬化损伤区域减少了41%,其原因可能是SRBI受体代谢途径的激活清除了过多的胆固醇酯。这样,CETP的表达纠正了卵磷脂胆固醇酰基转移酶转基因小鼠HDL的功能异常,并促进了肝脏对高密度脂蛋白胆固醇酯的摄取,从而减轻了动脉粥样硬化。在CETP/载脂蛋白C<sup>②</sup>复合高脂蛋白血症小鼠,由于CETP表达使血浆HDL和载脂蛋白A<sub>iv</sub>明显下降,HDL颗粒变小,但并不引起动脉粥样硬化的加速,反而大大增加了前 $\beta$ HDL小颗粒的形成,而这些小颗粒可能是细胞胆固醇流出后较佳的最初接受者<sup>[27]</sup>。在有某些类似家族性复合高脂血症特点的低密度脂蛋白受体缺失/载脂蛋白C<sup>②</sup>的小鼠,如果再转入CETP基因,将引起胆固醇从高密度脂蛋白和中等密度脂蛋白-低密度脂蛋白向极低密度脂蛋白的流动,以及甘油三酯从极低密度脂蛋白向中等密度脂蛋白-低密度脂蛋白和高密度脂蛋白的流动。

表达人CETP的载脂蛋白C<sup>②</sup>转基因高甘油三酯血症小鼠在高脂肪高甘油三酯饲料条件下,早期动脉粥样硬化斑的发展被抑制<sup>[28]</sup>。由此可见,CETP升高只在高甘油三酯血症的个体中才具有保护作用。另一项研究中,在CETP突变引起的HDL升高伴有肝脂酶活性降低的个体,其CHD发病率升高<sup>[29]</sup>。

综上所述,CETP与动脉粥样硬化的关系颇为复杂,根据目前已有的研究资料还不能得出全面完整的结论。由于在研究群体、临床表型和生物化学指标选择上的差异,不同研究者所得研究结果难以比较,有些研究结果互相矛盾。这一方面可能反映出种族间遗传和生活方式的差异,另一方面也反映出CETP对脂蛋白代谢的多方面影响及其与其它脂蛋白代谢影响因子之间的复杂相互作用。与此同时也说明CETP在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要作用,是动脉粥样硬化的主要易感基因之一。从对基因突变个体的研究来看,CETP基因的突变大多导致其活性降低,HDL升高而CHD发病率下降,但在HDL较低的个体,CETP活性的降低或丧失却与较高的CHD发病率相关联。在脂蛋白代谢与人类差别较大的转基因小鼠模型中,从已有的实验资料来看,CETP转基因可能根据代谢背景不同而对动脉粥样硬化产生双重影响,即一方面在高胆固醇血症或复合高脂血症时促进动脉粥样硬化,而另一方面,在高甘油三酯血症,高 $\alpha$ 或高 $\beta$ 脂蛋白血症时却具有抗动脉粥样硬化的作用<sup>[30]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*, 2000, **407**: 233-241
- [2] Stevenson SC, Wang S, Deng L, et al. Human plasma cholesteryl ester transfer protein consists of a mixture of two forms reflecting variable glycosylation at aspar-

- agine 341. *Biochemistry*, 1993, **32**: 5 121-126
- [3] Wang S, Wang X, Deng L, et al. Point mutagenesis of carboxyl-terminal amino acids of cholesteryl ester transfer protein: Opposite faces of an amphipathic helix important for cholesteryl ester transfer or for binding neutralizing antibody. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 1 955-959
- [4] Guyard-Dangremont V, Tenekjian V, Chauhan V, et al. Immunochemical evidence that cholesteryl ester transfer protein and bactericidal/permeability-increasing protein share a similar tertiary structure. *Protein Sci*, 1999, **8**: 2 392-398
- [5] Bruce C, Beamer LJ, Tall AR. The implications of the structure of the bactericidal/permeability-increasing protein on the lipid-transfer function of the cholesteryl ester transfer protein. *Curr Opin Struct Biol*, 1998, **8**: 426-434
- [6] Ishikawa Y, Ito K, Akasaka Y, et al. The distribution and production of cholesteryl ester transfer protein in the human aortic wall. *Atherosclerosis*, 2001, **156** (1): 29-37
- [7] Martin LJ, Connelly PW, Nanoo D, et al. Cholesteryl ester transfer protein and high density lipoprotein responses to cholesterol feeding in men: relationship to apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res*, 1993, **34**: 437-446
- [8] Izen L, Morton RE. Cholesteryl ester transfer protein biosynthesis and cellular cholesterol homeostasis are tightly interconnected. *J Biol Chem*, 2001, **276** (28): 26 534-541
- [9] Hill SA, McQueen MJ. Reverse cholesterol transport - a review of the process and its clinical implications. *Clin Biochem*, 1997, **30**: 517-525
- [10] Inazu A, Koizumi J, Haraki T, et al. Rapid detection and prevalence of cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by an intron 14 splicing defect in hyperalphalipoproteinemia. *Hum Genet*, 1993, **91**: 13-16
- [11] Takahashi K, Jiang XC, Sakai N. A missense mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene with dominant effects on plasma high density lipoproteins. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 2 060-064
- [12] Hirano K, Fushimi E, Maruyama T, et al. Cholesteryl ester transfer protein deficiency is substantially atherogenic: measurement of pulse wave velocity and quantification of carotid and aortic plaques. *Circulation*, 2000, **102** (Suppl): 595
- [13] Zhong S, Sharp DS, Grove JS, et al. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutations in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2 917-923
- [14] Tato F, Vega GL, Grundy SM. Bimodal distribution of cholesteryl ester transfer protein activities in normotriglyceridemic men with low HDL cholesterol concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 446-451
- [15] Kimura H, Miyazaki R, Suzuki S, et al. Cholesteryl ester transfer protein as a protective factor against vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38** (1): 70-76
- [16] Collet X, Tall AR, Serajuddin H, et al. Remodeling of HDL by CETP in vivo and by CETP and hepatic lipase in vitro results in enhanced uptake of HDL-CE by cells expressing scavenger receptor B-I. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 1 185-193
- [17] Grass DS, Saini U, Felkner RH, et al. Transgenic mice expressing both human apolipoprotein B and human CETP have a lipoprotein cholesterol distribution similar to that of normolipidemic humans. *J Lipid Res*, 1995, **36**: 1 082-091
- [18] Liu J, Zhang YL, Spence MJ, et al. Liver LDL receptor mRNA expression is decreased in human apo B/CETP double transgenic mice and is regulated by diet as well as the cytokine oncostatin M. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2 948-954
- [19] Marotti KR, Castle CK, Boyle TP, et al. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature*, 1993, **364**: 73-75
- [20] Plump AS, Masucci-Magoulas L, Bruce C, et al. Increased atherosclerosis in apo E and LDL receptor gene knock-out mice as a result of human cholesteryl ester transfer protein transgene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 1 105-110
- [21] Herrera VL, Makrides SC, Xie HX, et al. Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. *Nature Med*, 1999, **5**: 1 383-389
- [22] Zuckerman SH, Evans GF, Schekm JA, et al. Estrogen-mediated increases in LDL cholesterol and foam cell-containing lesions in human apo B100 x CETP transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 1 476-483
- [23] Sugano M, Makino N, Sawada S, et al. Effects of antisense oligodeoxynucleotides against cholesteryl ester transfer protein on the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 5 033-036
- [24] Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, et al. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature*, 2000, **406**: 203-207
- [25] Berard AM, Foger B, Remaley A, et al. High plasma HDL concentrations associated with enhanced atherosclerosis in transgenic mice overexpressing lecithin cholesteryl acyltransferase. *Nat Med*, 1997, **3**: 744-749
- [26] Foger B, Chase M, Amar MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesteryl acyltransferase transgenic mice. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 36 912-920
- [27] Masucci-Magoulas L, Goldberg IJ, Bisgaier CL, et al. A mouse model with features of familial combined hyperlipidemia. *Science*, 1997, **275**: 391-394
- [28] Hayek T, Masucci-Magoulas L, Jiang X, et al. Decreased early atherosclerotic lesions in hypertriglyceridemic mice expressing cholesteryl ester transfer protein transgene. *J Clin Invest*, 1995, **96**: 2 071-074
- [29] Sich D, Saidi Y, Giral P, et al. Hyperalphalipoproteinemia: characterization of a cardioprotective profile associating increased high density lipoprotein 2 levels and decreased hepatic lipase activity. *Metabolism*, 1998, **47**: 965-973
- [30] Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2000, **11**: 389-396