

乳糜微粒和极低密度脂蛋白代谢残粒与 动脉粥样硬化关系的研究进展

汪俊军, 封小美, 张春妮

(中国人民解放军南京军区南京总医院全军检验中心, 江苏省南京市 210002)

[关键词] 生物化学; 极低密度脂蛋白代谢残粒与动脉粥样硬化的关系; 综述; 动脉粥样硬化; 乳糜微粒; 甘油三酯; 脂蛋白代谢

[摘要] 高甘油三酯作为动脉粥样硬化性心脑血管疾病的强危险因素已经得到公认, 但是否作为一个独立的危险因素一直存在争论。脂蛋白分解代谢产物残粒样颗粒是富含甘油三酯的脂蛋白——乳糜微粒和极低密度脂蛋白的分解代谢产物。免疫吸附结合酶法测定脂蛋白代谢残粒中胆固醇含量, 简便易行, 被广泛应用于临床。研究证明, 乳糜微粒和极低密度脂蛋白是非致病性的, 而脂蛋白代谢残粒是具有强致病性的组分。血浆脂蛋白代谢残粒水平升高是冠心病的强危险因素, 且与疾病的程度相关; 同时其在肾病、糖尿病、Ⅲ型高脂血症及家族性高胆固醇血症等患者中均升高。本文就脂蛋白代谢残粒的生物化学特征、代谢过程、检测方法及临床研究作一综述。

[中图分类号] Q5

[文献标识码] A

高甘油三酯(triglyceride, TG)作为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性心脑血管疾病的强危险因素已得到公认, 但是否为一个独立的危险因素一直存在争论。血浆中 TG 分布于富含 TG 的脂蛋白中, 主要包括乳糜微粒、极低密度脂蛋白, 以及乳糜微粒和极低密度脂蛋白分解代谢产物残粒样颗粒(remnant-like particles, RLP)。乳糜微粒和新生的极低密度脂蛋白为非致病性的; 而代谢残粒具有很强的致 As 作用。目前测定血浆总 TG 水平的缺陷在于不能将富含 TG 的脂蛋白中致病性的和非致病性的组分分开。代谢残粒的测定早期采用超速离心, 限制了临床应用; 日本学者报道了一种免疫吸附结合酶法测定代谢残粒, 该法被广泛采用^[1]。大量的研究证实代谢残粒是冠心病的强危险因素, 且与疾病程度相关^[2,3], 同时在糖尿病、肾病、Ⅲ型高脂血症及家族性高胆固醇血症等患者中均升高^[4,7]。

1 代谢残粒的代谢过程

1.1 代谢残粒的形成

乳糜微粒和极低密度脂蛋白是分别来源于肠和肝富含 TG 的大颗粒分子, 用以运输外源饮食中的和内源性合成的脂肪成分。乳糜微粒和极低密度脂蛋白进入血浆即开始被脂蛋白脂酶脂解, 逐渐失去 TG、磷脂和载脂蛋白 A、C, 分别形成密度较大、分子较小的乳糜微粒和极低密度脂蛋白残粒样颗粒。代谢残粒中相对富含胆固醇、胆固醇酯和载脂蛋白 E、TG 和载脂蛋白 C 则降低^[5], 这与脂蛋白脂酶和肝脂酶选择性脂解 TG, 而对胆固醇酯不活泼有关; 且餐后胆固醇酯转运蛋白和卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性升高, 经胆固醇酯转

运蛋白介导将极低密度脂蛋白和乳糜微粒中的 TG 与高密度脂蛋白中的胆固醇酯交换, 卵磷脂胆固醇酰基转移酶可将游离胆固醇转变为胆固醇酯; 同时代谢残粒从高密度脂蛋白中获得载脂蛋白 E; 载脂蛋白 C 丢失机制尚不清楚^[8]。

血浆代谢残粒的聚积是由于产生和清除的不平衡所致。如静脉注射肝磷脂可瞬间诱导代谢残粒的聚积, 肝磷脂取代血管内皮细胞的蛋白多糖结合位点上的脂蛋白脂酶和肝脂酶, 导致脂解活性迅速升高, 代谢残粒水平亦迅速升高; 因受体结合能力缺陷导致经载脂蛋白 E 途径清除受损是代谢残粒聚积的另一原因。先天性脂蛋白脂酶或其激活物载脂蛋白 CⅡ缺失可导致乳糜微粒和极低密度脂蛋白大量堆积, 同时代谢残粒的形成受阻, 血浆代谢残粒水平降低。肝脂酶在代谢残粒形成中的具体作用目前尚不确定^[9]。

代谢残粒来源于乳糜微粒和极低密度脂蛋白代谢产物, 包括核心代谢残粒和表面代谢残粒。乳糜微粒、极低密度脂蛋白经脂蛋白脂酶迅速脂解 TG 作用后, 分别产生富含胆固醇酯的核心代谢残粒; 脱离出的过多的表面物质形成圆盘状颗粒的表面代谢残粒, 主要是磷脂和载脂蛋白。表面代谢残粒在正常的空腹样本中不存在, 而在肝磷脂诱导的脂解活性升高和有先天性或获得性卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺陷的病人中易出现^[9]。

1.2 代谢残粒的清除

1.2.1 乳糜微粒和极低密度脂蛋白的清除 不同大小的乳糜微粒均须在丢失甘油三酯、转换为代谢残粒以后才能被清除, 大颗粒的乳糜微粒较小颗粒的被清除得快; 而极低密度脂蛋白则代谢为低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL), 极少通过代谢残粒形式被清除。外源性的脂肪贮存于乳糜微粒中, 通过淋巴管汇入上腔静脉再运送到肝脏, 蛋白质和糖类经小静脉运送到肝脏。极低密度脂蛋白由肝细胞分泌到狄氏(Disse)间隙, 通过肝淋巴系统进入静脉循环,

[收稿日期] 2003-05-12

[修回日期] 2003-10-20

[作者简介] 汪俊军, 男, 1966 年出生, 安徽省怀宁县人, 硕士, 副主任技师。主要从事脂蛋白与动脉粥样硬化发病的关系研究, 在国内发表有关研究论文 50 多篇; E-mail: wangjj6@jionline.com。

肝外组织获得新分泌的乳糜微粒和极低密度脂蛋白并经脂蛋白脂酶将其中的大部分 TC 水解。代谢残粒的清除分 3 步:①代谢残粒的形成;②代谢残粒在肝中滞留;③细胞摄取代谢残粒^[9,10]。

1.2.2 参与代谢残粒清除的受体 受体在代谢残粒清除中起重要作用,包括 LDL 受体、LDL 相关蛋白、细胞表面的蛋白多糖以及其他与脂蛋白脂酶、肝脂酶作用有关的受体。Cooper 等^[11]发现,针对 LDL 受体的特异性抗体可完全抑制鼠肝细胞对乳糜微粒残粒的降解,并可部分抑制代谢残粒与可溶性肝细胞膜的结合,经静脉注射该抗体可部分抑制乳糜微粒残粒的降解;而经雌二醇治疗上调 LDL 受体的表达,则加快乳糜微粒和极低密度脂蛋白残粒的清除,降低代谢残粒水平^[12]。Herz 等^[13,14]发现,只有在 LDL 受体基因缺失的纯合子鼠中,LDL 相关蛋白活性缺陷才引起代谢残粒清除受损;仅缺乏 LDL 受体的人,清除代谢残粒的能力并无太大损害,血浆中代谢残粒未见大量聚积。研究证实,LDL 受体主要通过载脂蛋白 E 介导的途径在代谢残粒的代谢中发挥作用,同时存在一种可供选择不依赖 LDL 受体—载脂蛋白 E 介导的清除途径。通过对家族性高胆固醇血症患者的研究,发现体内存在另一种受体,该受体在代谢残粒清除中与 LDL 受体显著不同,即使是在纯合了家族性高胆固醇血症患者体内,代谢残粒也只有中度堆积,认为在人类 LDL 受体对残粒的清除作用有限^[14]。纯合子家族性高胆固醇血症病人棕榈酸酯的清除基本正常,而载脂蛋白 E 受体缺陷患者(纯合子载脂蛋白 E2)该过程显著延迟^[15]。可见,与载脂蛋白 E 结合有关的蛋白在其中承担作用,即大分子的 LDL 相关蛋白位于细胞表面,与 LDL 受体高度同源。GP330、极低密度脂蛋白受体、载脂蛋白 E2 受体都属于 LDL 受体家族,在结构和功能上具很大的同源性,但只有 LDL 受体和 LDL 相关蛋白在肝脏中含量丰富,为代谢残粒受体。蛋白多糖可将脂蛋白聚集于细胞表面,以便通过扩散等形式与 LDL 或 LDL 相关蛋白受体结合,利于代谢残粒的清除^[9]。

1.2.3 配体与代谢残粒清除 在代谢残粒清除中,某些配体起着重要作用,如载脂蛋白 E 和 C。载脂蛋白 E 可协助巨噬细胞、血小板、内皮细胞和其它表达 LDL 受体或代谢残粒受体的细胞摄取代谢残粒^[16]。载脂蛋白 E 与 LDL 受体有高亲和力。狄氏间隙中 LDL 相关蛋白可识别细胞表面载脂蛋白 E 与代谢残粒形成的复合结构。载脂蛋白 E 通过分泌—再摄取机制清除代谢残粒。肝细胞或其它细胞分泌的载脂蛋白 E 与临近的脂蛋白结合后可被重新摄取。肝脏过度表达载脂蛋白 E 的转基因鼠血浆中代谢残粒清除加快,同时肝细胞表面的载脂蛋白 E 下降加快,表明载脂蛋白 E 可能参与代谢残粒的清除。载脂蛋白 E 在介导代谢残粒清除的过程中起主要作用但并非唯一作用,即使载脂蛋白 E 完全缺失,血浆中代谢残粒的积聚也有一定限度^[17,18]。脂蛋白脂酶通过以下机制促进代谢残粒的清除:①暴露与 LDL 受体结合的载脂蛋白 E 结合位点;②脂蛋白脂酶—代谢残粒复合物与 LDL、LDL 相关蛋白受体的直接结合;③代谢残粒与细胞表面蛋白多糖结合。过度表达脂蛋白脂酶的转基因鼠血浆极低

密度脂蛋白显著降低,而脂蛋白脂酶基因受损的杂合子鼠极低密度脂蛋白显著升高^[19,20]。肝脂酶缺乏患者血浆代谢残粒发生积聚,可见肝脂酶在代谢残粒清除中亦起作用。

2 代谢残粒的生物化学特性和检测

2.1 乳糜微粒、极低密度脂蛋白与代谢残粒的区别

乳糜微粒、极低密度脂蛋白与代谢残粒的区别见表 1。

表 1. 乳糜微粒、极低密度脂蛋白与代谢残粒的区别

项 目	乳糜微粒	极低密度脂蛋白	代谢残粒
电荷	负电荷	负电荷	较少负电荷
密度 (kg/L)	<1.006	<1.006	1.006~1.019 ^[8]
分子大小 (nm)	100~500	30~50	20~60
脂质组成	富含 TG, 少量胆固醇	富含 TG, 少量胆固醇	失去 TG, 富含胆固醇
载脂蛋白组成	较少载脂蛋白 B, 富含载脂蛋白 C	较少载脂蛋白 B, 富含载脂蛋白 C	较多载脂蛋白 B, 富含载脂蛋白 E

2.2 代谢残粒的检测

根据代谢残粒的以上生物化学特性,可识别、分离和量化血浆中代谢残粒:超速离心分离 1.006~1.019 kg/L 的组分,即为代谢残粒;用聚丙烯酰胺梯度凝胶电泳分离,代谢残粒位于 LDL 和极低密度脂蛋白之间。上述方法较复杂、费时,限制临床大规模应用。

日本学者 Nakajima 等^[1]报道,用免疫吸附亲和和层析结合酶法测定代谢残粒中胆固醇或 TG 的方法,简便易行,被临床广泛应用。将特异性载脂蛋白 B100 单抗(针对载脂蛋白 B51 位点,不与载脂蛋白 B48 反应)和载脂蛋白 A I 单抗结合到琼脂糖珠上,与血浆孵育(抗载脂蛋白 B100 分别与极低密度脂蛋白、LDL、中间密度脂蛋白结合,抗载脂蛋白 A I 分别与高密度脂蛋白及乳糜微粒结合),离心,取上清液,再行测定代谢残粒中的胆固醇或 TG 含量。在此基础上,有学者报道了更简便和适用于临床实验室应用的高灵敏度的循环酶法测定代谢残粒的胆固醇含量^[21]。由于血浆中代谢残粒的浓度较低,且在分解代谢的不同时期大小和组成存在不均一性,使测定方法目前很难标准化。

3 代谢残粒的致病机制

在体外,单核巨噬细胞与代谢残粒一起孵育可引起胆固醇酯的蓄积,而载脂蛋白 E 抗体可抑制细胞对代谢残粒的摄取,表明通过载脂蛋白 E 介导的途径发生作用。从载脂蛋白 E 基因敲除鼠中分离的天然极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白与巨噬细胞孵育,可引起细胞内脂质蓄积,表明存在不依赖于载脂蛋白 E 途径与富含 TG 的脂蛋白结合^[22,23]。Gianturco 等^[24]将从高 TG 患者血浆中分离的乳糜微粒、极低密度脂蛋白与单核巨噬细胞作用,认为细胞不是通过载脂蛋白 E 途径吞噬,而是通过富含 TG 的脂蛋白和其他受体途径摄取。大于 75 nm 的代谢残粒不易透过血管内膜进入动脉壁,部分

脂解后较小的代谢残粒(20~60 nm)易于进入动脉壁。代谢残粒的致病机制至今尚未完全阐明清楚。Doi 等^[25]从高 TC 血症患者血浆中分离出代谢残粒,与细胞孵育,可显著提高细胞间粘附因子 1、血管内皮细胞粘附因子和组织因子等致动脉血栓形成的蛋白质及其 mRNA 水平;而加入抗氧化剂维生素 E 或 N-乙酰半胱氨酸联合孵育则可抑制上述分子的表达,故认为代谢残粒可通过氧化作用导致内皮细胞中致动脉血栓形成。

血浆中代谢残粒可促进二磷酸腺苷和胶原蛋白引起的小血小板聚集,同时使血小板与红细胞相粘附,进一步加强红细胞释放出二磷酸腺苷,诱发血栓形成,加速 As 的发生^[16]。

4 代谢残粒的临床研究

有关代谢残粒的临床研究文献众多。在冠心病、糖尿病、血液透析、Ⅲ型高脂血症及家族性异常脂血症等患者,血浆代谢残粒胆固醇水平发生变化,饮食(饱餐或空腹)、年龄亦对其有影响^[2,7]。

研究表明代谢残粒胆固醇与冠心病密切相关,Devaraj 等^[26]研究发现,血脂水平正常的冠心病患者和Ⅲ型高脂血症患者,代谢残粒胆固醇水平均明显升高;Kugiyama 等^[27]对 135 例冠心病患者随访 3 年,发现高水平的代谢残粒显著增加心血管病的发生率。McNamara 等^[28]对 83 例女性心血管病患者与 1 484 例正常人进行病例-对照研究,显示代谢残粒胆固醇与代谢残粒中 TG 水平均显著升高,认为在女性中代谢残粒胆固醇是一个独立的危险因素;Masuoka 等^[29]报道,在总胆固醇水平正常人群中代谢残粒胆固醇亦是冠心病发生的独立危险因素。Takeichi 等^[2,30]分别对冠心病患者及对照组进行尸检分析,发现前者代谢残粒胆固醇和 LDL 胆固醇水平明显高于后者(分别为 135 mg/L 和 85 mg/L, $P < 0.001$),且作为 As 的危险指标代谢残粒胆固醇较 LDL 胆固醇更佳;进一步研究发现代谢残粒水平与 As 发生程度、进展密切相关^[2,3]。

Ⅱ型糖尿病患者以高 TG、高密度脂蛋白水平降低为脂质异常特征,是冠心病发生的一个重要因素,但脂代谢异常及其他传统危险因素不能完全解释该类病人冠心病的高发生率;而代谢残粒水平、胰岛素抵抗等具致病作用。Hirany 等^[4]报道,伴有大血管病变的Ⅱ型糖尿病患者代谢残粒胆固醇、代谢残粒中胆固醇/TG 的比值较对照组均显著升高,而单纯糖尿病患者仅代谢残粒胆固醇升高;且伴有血管病变的患者较单纯糖尿病患者代谢残粒胆固醇水平更高。胰岛素抵抗患者代谢残粒胆固醇水平亦显著增加,且代谢残粒胆固醇水平与胰岛素抵抗水平密切相关^[31]。代谢残粒水平在糖耐量受损的病人以及Ⅱ型糖尿病患者体内均升高,并增加 As 发生的风险^[32]。可见,代谢残粒、脂质异常及胰岛素抵抗相互作用,导致糖尿病患者 As 的发生发展。

慢性肾衰血液透析患者代谢残粒胆固醇水平升高,且并发冠心病患者代谢残粒胆固醇变化更为显著,是预测 As 危险的强有力指标^[33]。

高 TC 患者在饱餐、空腹状态下代谢残粒胆固醇和代谢

残粒中 TC 水平均显著升高;餐后高脂血症所引起的代谢残粒的升高具致 As 的潜能^[34]。高 TC 血症患者与血脂正常人相比,血浆代谢残粒大小、组成不同;Ⅲ型和Ⅳ型高脂血症患者代谢残粒中载脂蛋白 E 和载脂蛋白 CⅢ组成亦不相同^[6]。家族性高胆固醇血症患者由于 LDL 受体部分或完全丧失,影响代谢残粒的清除,但代谢残粒可通过 LDL 相关蛋白途径清除,故血浆代谢残粒浓度仅中度升高^[7]。

代谢残粒作为乳糜微粒和极低密度脂蛋白的分解代谢产物,具有强的致 As 作用。大量研究表明,代谢残粒与 As 的发生和发展密切相关,是 As 发生的强危险因素,且与糖尿病、高脂血症、肾病相关联。有关代谢残粒的致病机制尚未充分阐明。流行病学调查目前尚不能证实 TG 是 As 性冠心病的独立危险因素,尽管以 TG 水平的单变量分析可作为冠心病的危险因素,但当其与其他相关血脂因素如高密度脂蛋白胆固醇等做多因素分析时, TG 与冠心病的关系达不到统计学意义;而代谢残粒的检测比 TG 更有临床预测价值。

【参考文献】

- [1] Nakajima K, Saito T. Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti-apolipoprotein B100 and anti-apolipoprotein A I immunofluorescence mixed gels. *Clin Chim Acta*, 1993, 223 (1-2): 53-71
- [2] Takeichi S, Yukawa N, Nakajima Y, Osawa M, Saito T, Seto Y, et al. Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death. *Atherosclerosis*, 1999, 142(2): 309-315
- [3] Karpe F, Taskiran MR, Nieminen MS, Frick MH, Kesäniemi YA, Pasternack A, et al. Remnant-like lipoprotein particle cholesterol concentration and progression of coronary and vein-graft atherosclerosis in response to gemfibrozil treatment. *Atherosclerosis*, 2001, 157 (1): 181-187
- [4] Hirany S, O'Byrne D, Devaraj S, Jialal I. Remnant-like particle cholesterol concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Clin Chem*, 2000, 46 (5): 667-672
- [5] Oda H, Yorioka N, Okushin S, Nishida Y, Kushiata S, Ito T, et al. Remnant-like particle cholesterol may indicate atherogenic risk in patients on chronic hemodialysis. *Nephron*, 1997, 76 (1): 7-14
- [6] Marcoux C, Tremblay M, Nakajima K, Davignon J, Cohn JS. Characterization of remnant-like particles isolated by immunoaffinity gel from the plasma of type III and type IV hyperlipoproteinemic patients. *J Lipid Res*, 1999, 40 (4): 636-644
- [7] Dane-Stewart CA, Watts GF, Mamo JC, Dimmitt SB, Barrett PH, Redgrave TG. Elevated apolipoprotein B48 and remnant-like particle cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest*, 2001, 107 (2): 113-117
- [8] Marcoux C, Tremblay M, Fredenrich A, Jacques H, Krimbou L, Nakajima K, et al. Plasma remnant-like particle lipid and apolipoprotein levels in normolipidemic and hyperlipidemic subjects. *Atherosclerosis*, 1998, 139 (1): 161-171
- [9] Chappell DA, Medh JD. Receptor-mediated mechanisms of lipoprotein remnant catabolism. *Prog Lipid Res*, 1998, 37 (6): 393-422
- [10] Moulin P. Cholesteryl ester transfer protein: an enigmatic protein. *Horm Res*, 1996, 45 (3-5): 238-244
- [11] Nagata Y, Chen J, Cooper AD. Role of low density lipoprotein receptor-dependent and receptor-independent sites in binding and uptake of chylomicron remnants in rat liver. *J Biol Chem*, 1988, 263 (29): 15 151-158
- [12] Sanada M, Nakagawa H, Kodama I, Sakasita T, Ohama K. The effect of hormone replacement therapy on metabolism of lipoprotein remnants in postmenopausal women. *Maturitas*, 2000, 34 (1): 75-82
- [13] Herz J, Clouthier DE, Hammer RE. LDL receptor-related protein internalizes and degrades uPA-PAI-1 complexes and is essential for embryo implantation. *Cell*, 1992, 71 (3): 411-421
- [14] Herz J, Clouthier DE, Hammer RE. Correction: LDL receptor-related protein internalizes and degrades uPA-PAI-1 complexes and is essential for embryo implantation. *Cell*, 1993, 73 (3): 428
- [15] Rubinstein DC, Cohen JC, Berger GM, van der Westhuyzen DR, Coetzee GA,

- Gevers W. Chylomicron remnant clearance from the plasma is normal in familial hypercholesterolemic homozygotes with defined receptor defects. *J Clin Invest*, 1990, **86** (4): 1 306-312
- [16] Sanabadi AR, Umemura K, Suzuki Y, Kondo K, Ikeda Y, Adachi M, et al. Adenosine 5'-diphosphate as a factor in platelet aggregation induced by human plasma remnant lipoproteins. *Life Sci*, 1998, **63** (12): 1 065-074
- [17] Ji ZS, Fazio S, Lee YL, Mahley RW. Secretion-capture role for apolipoprotein E in remnant lipoprotein metabolism involving cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem*, 1994, **269**(4): 2 764-772
- [18] Shimano H, Nambu Y, Ohsuga J, Kawamura M, Yamamoto K, Shimada M, et al. Secretion-recapture process of apolipoprotein E in hepatic uptake of chylomicron remnants in transgenic mice. *J Clin Invest*, 1994, **93** (5): 2 215-223
- [19] Shimada M, Ishibashi S, Inaba T, Yagyu H, Harada K, Ohsuga JI, et al. Suppression of diet-induced atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (14): 7 242-246
- [20] Coleman T, Seip RL, Gimble JM, Lee D, Maeda N, Semenkovich CF. COOH-terminal disruption of lipoprotein lipase in mice is lethal in homozygotes, but heterozygotes have elevated triglycerides and impaired enzyme activity. *J Biol Chem*, 1995, **270** (21): 12 518-525
- [21] Kishi K, Ochiai K, Ohta Y, Uemura Y, Kanatani K, Nakajima K, et al. Highly sensitive cholesterol assay with enzymatic cycling applied to measurement of remnant lipoprotein-cholesterol in serum. *Clin Chem*, 2002, **48** (5): 737-741
- [22] Hakamata H, Sakaguchi H, Zhang C, Sakashita N, Suzuki H, Miyazaki A, et al. Very low and intermediate density lipoprotein fraction isolated from apolipoprotein E-knockout mice transforms macrophages to foam cells through an apolipoprotein E independent pathway. *Biochemistry*, 1998, **37** (39): 13 720-727
- [23] 张春妮, Miyazaki A, Hakamata H, Sakaguchi H, Horiuchi S. 低密度脂蛋白受体基因敲除鼠极低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白组分诱导 J774 巨噬细胞胆固醇酯蓄积. 中国动脉粥样硬化杂志, 1999, **7** (4): 329-331
- [24] Gianturco SH, Bradley WA. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: cellular aspects. *Clin Cardiol*, 1999, **22**(6 Suppl): II 7-14
- [25] Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S. Remnant lipoproteins induce pro-atherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation*, 2000, **102** (6): 670-676
- [26] Devaraj S, Vega G, Lange R, Grundy SM, Jialal I. Remnant-like particle cholesterol levels in patients with dysbetalipoproteinemia or coronary artery disease. *Am J Med*, 1998, **104** (5): 445-450
- [27] Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1999, **99** (22): 2 858-869
- [28] McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 2001, **154** (1): 229-236
- [29] Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, Ozaki M, Kuwassaki A, Tanaka T, et al. Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *Am Heart J*, 2000, **139** (2): 305-310
- [30] Takeichi S, Nakajima Y, Osawa M, Yukawa N, Saito T, Seto Y, et al. The possible role of remnant-like particles as a risk factor for sudden cardiac death. *Int J Legal Med*, 1997, **110** (4): 213-219
- [31] Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Relationship between insulin-resistance and remnant-like particle cholesterol. *Atherosclerosis*, 2002, **164** (1): 167-170
- [32] Sone H, Takahashi A, Shimano H, Ishibashi S, Yoshino G, Morisaki N, et al. HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life Sciences*, 2002, **71** (20): 2 403-412
- [33] Sekihara T, Nakano T, Nakajima K. High postprandial plasma remnant-like particles-cholesterol in patients with coronary artery diseases on chronic maintenance hemodialysis. *Nippon Jinzo Gakkaishi*, 1996, **38** (5): 220-228
- [34] Tada N, Watanabe H, Matsuo N, Tokimitsu I, Okazaki M. Dynamics of postprandial remnant-like lipoprotein particles in serum after loading of diacylglycerols. *Clin Chim Acta*, 2001, **311** (2): 109-117