

高密度脂蛋白与动脉粥样硬化和冠心病

张慧平¹综述, 孙福成¹, 王 抒²审校

(卫生部北京医院 卫生部北京老年医学研究所 1. 心内科; 2. 老年生物化学研究室, 北京市 100730)

[关键词] 病理学与病理生理学; 高密度脂蛋白; 综述; 动脉粥样硬化; 冠状动脉疾病

[摘要] 高密度脂蛋白胆固醇水平降低是冠心病独立的预测因子和重要的危险因素。高密度脂蛋白的抗动脉粥样硬化机制有: 参与胆固醇逆转运; 抗氧化和抗炎; 抗血栓、促纤溶; 保护内皮功能等。高密度脂蛋白与载脂蛋白和其密度、大小相关的异质性与动脉粥样硬化有关。升高高密度脂蛋白胆固醇水平能明显减少心血管病事件的发生。冠心病或有冠心病危险因素的患者, 应对低高密度脂蛋白胆固醇水平进行治疗, 包括生活方式的改变和药物的治疗。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

冠心病(coronary heart disease, CHD)是由遗传与环境等多种因素导致冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)而引起的慢性疾病^[1]。在As和冠心病的防治中, 低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)一直占据主导地位。流行病学研究发现, 2/3的冠心病患者LDL胆固醇(LDL-cholesterol, LDL-C)虽已达目前血脂防治指南的标准, 但仍发生冠心病或冠心病事件。目前认为, 除其他危险因素外, 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)对抗不足是另一不可忽视的重要因素^[2]。

1 高密度脂蛋白与冠心病的流行病学研究

协作性脂蛋白表型研究资料表明, 冠心病患者血清HDL-C(HDL-cholesterol, HDL-C)水平明显低于非冠心病患者, 其差异平均为0.104 mmol/L(40 mg/L)。在Framingham研究中, HDL-C与冠心病的患病危险呈显著负相关。流行病学研究荟萃分析表明, 血清HDL-C水平降低是冠心病独立的预测因子和重要的危险因素, 血清HDL-C每升高0.026 mmol/L(10 mg/L), 冠心病的相对危险在男性中降低2%, 女性中降低3%, 在校正了其它危险因素后, 这种危险仍持续存在。LRC(Lipid Research Clinics)研究还提出, 测定总胆固醇/HDL-C之比对评估冠心病的危险性具有重要意义, 比值>4.5时冠心病的危险明显增高。临床上常测定HDL-C水平以衡量HDL能否为冠心病带来保护作用。但也有研究认为, 低HDL-C与冠心病之间无明确的因果关系, 低HDL-C对冠心病的作用还受其它多种因素的影响。升高血清HDL-C水平的药物试验结果也不一致, 因此, 有必要对HDL在冠心病中的作用进行深入研究。

[收稿日期] 2004-05-17

[修回日期] 2004-11-03

[作者简介] 张慧平, 主治医师, 心血管内科硕士, 研究方向为冠心病的诊治, 为本文通讯作者, 联系电话为010-65132266转6152, E-mail为2zi@sohu.com。孙福成, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压和冠心病的基础和临床研究, 主要从事冠心病的介入诊治, 联系电话为010-65132266转6152。王抒, 研究员, 研究方向为脂蛋白代谢与动脉硬化, 联系电话为010-65132266转3704。

2 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的机制

动脉粥样硬化的形成与发展与下列机制有关: 血管内皮对LDL等大分子的通透性增加; LDL被血管壁捕获及氧化修饰; 血小板在血管内皮局部聚集; “致炎”基因被刺激表达单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、细胞间粘附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞粘附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)和E选择素, 导致单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞聚集、浸润和激活并进入内膜下。上述过程导致血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)从血管中层向内膜下转移并增殖; SMC、巨噬细胞吞入脂质和脂蛋白, 转变为泡沫细胞; SMC合成可使脂蛋白沉积的胶原蛋白、弹性蛋白、葡糖胺聚糖及其他组织连接成分; 过氧化损伤增强了富胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)和富甘油三酯(triglyceride, TG)脂蛋白的致As的能力^[3-5]。

高密度脂蛋白作用于上述过程的多个环节, 促进动脉壁中胆固醇流出, 减少脂质斑块内容物, 对新生脂肪条纹的形成有潜在抑制作用。

2.1 胆固醇逆转运

胆固醇除提供正常的生理需要外, 多余的部分需通过血浆HDL转运回肝脏代谢, 这一过程称为胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)。成熟HDL富含CE, 是胆固醇从肝外组织转运回肝脏的主要形式。通过血浆胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)的介导, CE由HDL转移至富TG脂蛋白, 后者被肝脏摄取后, CE即转运回肝脏。HDL还能被肝脏的B族I型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-BI)摄取, 直接完成RCT^[6]。机体通过RCT可减少富含胆固醇的巨噬细胞在动脉壁沉积, 延缓As的发生、发展。

2.1.1 胆固醇外流 胆固醇通过3种途径外流到HDL。

水性扩散: 细胞膜和HDL之间的胆固醇分子通过吸附和亲水性弥散作用双向流出, 净流向依赖于胆固醇的浓度梯度, 效率不高。④SR-BI介导: SR-BI在巨噬细胞膜表达能刺

激游离胆固醇在细胞和 HDL 之间双向流出, HDL 与 SR-BI 的结合使胆固醇双向流出明显增强, 净流向也依赖于胆固醇的浓度梯度。④ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导: ABCA1 是一种膜整合蛋白, 介导巨噬细胞内游离胆固醇、磷脂或其他亲脂性分子的主动流出, 流向含脂质较少的前 β -HDL, 上调 ABCA1 表达可提高血浆 HDLC 水平。目前认为, 肝脏 ABCA1 对血浆 HDLC 水平的影响最重要。编码 ABCA1 基因的变异将导致脂蛋白代谢紊乱和 As。Tangier 病是一种罕见的由 ABCA1 基因突变所致的 HDL 缺陷性疾病, 患者血浆载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, apoA1) 和 HDLC 水平极低, 胆固醇大量沉积在细胞内, 临床上出现早发性冠状动脉硬化^[7-9]。

2.1.2 游离胆固醇的酯化 卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin: cholesterol acyltransferase, LCAT) 是 RCT 的关键酶之一, 它催化 HDL 表面卵磷脂的第二位酰基转移到游离胆固醇的第三位羟基, 前者形成溶血卵磷脂 (lysophosphatidylcholine, lyso-PC), 后者转化为 CE, 因失去极性而移入 HDL 的脂质核心。转基因小鼠或家兔的 LCAT 基因过表达会导致 HDLC 水平明显升高, 而 LCAT 缺陷小鼠的 HDLC 和载脂蛋白 A1 水平则显著降低。LCAT 与 As 的关系较复杂, LCAT 缺陷和 As 的相关性尚不明确。LCAT 过表达的转基因小鼠或 As 发展加重, 或未见 LCAT 基因过表达对 As 有保护性作用; 也有报道, LCAT 缺陷小鼠的 As 发展显著减轻。深入研究发现, LCAT 基因过表达虽可使 HDLC 水平升高, 但要发挥抗 As 作用, 需 CETP 和 LDL 受体的正常存在^[10]。

家族性 LCAT 缺乏症是由载脂蛋白 LP1 位点的突变引起, 表现为血浆总 LCAT 活性丧失和胆固醇酯化功能缺陷, HDLC 极度降低, 与冠心病密切相关。鱼眼病为 LCAT 的基因突变所致, LCAT 活性和血浆 HDLC 均显著降低, 但无早发冠心病。

2.1.3 胆固醇酯的转运 在 RCT 过程中, CETP 作为 CE 和 TG 的载体, 往返于 CM、VLDL 及其残粒与 HDL 之间, 介导分别位于 HDL 和富 TG 脂蛋白上 CE 与 TG 的转运及交换。在 CETP 作用下, HDL₂ 颗粒内 80% 的 CE 被迅速转移到极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、中密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 和 LDL。CE 能抑制 LCAT 的活性, CE 从 HDL₂ 移出后, LCAT 的活性恢复, 胆固醇酯化继续进行。由 LCAT 和 CETP 介导的这一过程, 使 HDL 表面和肝外组织细胞表面持续存在一游离胆固醇的浓度差, 外周组织的胆固醇得以不断向 HDL 转移, 再被转移至血浆中的 IDL 和 LDL, 最后由肝 LDL 受体清除。

胆固醇酯转运蛋白缺乏会致 HDL 中 CE 向含载脂蛋白 B 脂蛋白的转运障碍, 引起 HDL 中 CE 蓄积、TG 降低, VLDL、LDL 中 CE 减少、TG 增加, 出现高 HDL 血症, 改变 As 的易感性。CETP 与 HDLC 和 As 三者间的关系较复杂。CETP 缺陷可能对冠心病有保护性作用, 但也有研究称会促进 As 的发展。CETP 缺陷纯合子多见于日本人群, 其家族成员往往长寿, HDLC 水平显著升高。将小鼠的 CETP 基因过表达可促进 As 的发展。对有高甘油三酯血症小鼠的 CETP 进行过表

达则见 As 的发展减轻。Fielding 等^[11]认为, CETP 存在两种不同的特性: 即致 As 性——通过向含载脂蛋白 B 脂蛋白转移 CE 可以提高 LDLC 和 VLDLC 的水平; 抗 As 性——促使载脂蛋白 A1 从 HDL 分离导致前 β -HDL 形成, 加速细胞游离胆固醇向前 β -HDL 转移。此外, RCT 过程中, 在 CETP 作用下生成的 HDLCE 除了通过有关受体为肝脏摄取以外, 还通过有关受体进入包括动脉壁在内的肝外组织, 动脉壁中的 CE 增多显然能促进 As 的发展。CETP 缺陷患者血中 LDL 颗粒明显增大, 与细胞膜 LDL 受体亲和力降低, 导致血浆 LDLC 水平升高, 也是诱发 As 的一个重要因素^[12]。CETP 抑制剂——JTT-705 可通过抑制 CETP 活性而升高 HDLC 水平。动物实验表明, JTT-705 能提高血浆 HDLC 水平, 抑制兔动脉硬化的进展, 但其对冠心病的影响尚需临床验证^[13]。

2.1.4 胆固醇酯的摄取 B 族 I 型清道夫受体能与 HDL、LDL 和氧化型 LDL 等多种配体结合, 是唯一介导细胞与 HDL 作用的膜受体, 又称 HDL 受体。SR-BI 结合 HDL 后, 只引起 HDL 核心的 CE 进入细胞, 并不介导对 HDL 全颗粒的内吞性摄取和降解, 因此, 这一过程是对 HDL-CE 的选择性摄取, 是向肝脏和类固醇源性组织输送 HDL-CE 的主要途径。SR-BI 通过促进胆固醇外流和介导细胞对 HDL-CE 的选择性摄取, 能防止游离胆固醇和 CE 在动脉壁中堆积。SR-BI 基因表达障碍的小鼠, 血浆 HDLC 水平升高; 使小鼠的 SR-BI 基因缺陷, 尽管 HDLC 水平升高, As 的形成却明显加速; 相反, 肝脏 SR-BI 过表达的转基因小鼠, 除 HDLC 水平下降, LDLC 等含载脂蛋白 B 脂蛋白水平也见降低, As 的发生显著减少。

参与 RCT 可能是 HDL 抗 As 的一个重要机制, 但尚缺乏直接证据。要评价 RCT, 必须针对 As 中最重要的胆固醇积聚细胞——巨噬细胞。RCT 是一整体, 只有同时改变一个以上的环节才能影响 RCT。

2.2 抗氧化和抗炎作用

低密度脂蛋白升高在 As 中的主要致病原因在于其氧化修饰产物氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL)^[14, 15]。HDL 的抗氧化作用可能与屏氧酶 (paraoxonase 1, PON-1)、血小板活化因子乙酰水解酶 (platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH) 和载脂蛋白 A_{iv} 等蛋白成分有关。抗炎作用主要表现为: 抑制 LDL 氧化, 减少由 ox-LDL 衍生的氧化磷脂 (oxidized phospholipids, ox-PL) 引起的化学趋化作用; 通过 PON-1 和 PAF-AH 降解、灭活具有致炎效应的 PAF 和 ox-PL; 在转录水平上, 抑制内皮细胞 (endothelial cell, EC) 由细胞活素, 如白介素-1 α , 诱导的 VCAM-1、ICAM-1 和 E-选择素的表达; 抑制 EC 由肿瘤坏死因子- κ 刺激的鞘氨醇激酶活性的表达, 减少鞘氨醇磷酸盐的生成和降低核因子 κ B 信号级联等^[16-18]。

屏氧酶是一种钙依赖性、HDL 的专有酯酶, 具有磷脂酶 A₂ 活性, 能水解 ox-PL 和 PAF。用 PON1 基因敲除的转基因小鼠可以证实 PON1 潜在的抗 As 性^[19]。Gnasso 等^[20]也发现, HDLC 水平升高的受检者, 其 PON1 基因的 192 位 Arg 变异与颈动脉粥样硬化显著相关。

血小板活化因子乙酰水解酶是一种不依赖于钙存在的磷脂酶 A (2), 特异性作用于磷脂底物 sn2 位的短乙酰基团,

它催化的去乙酰反应能导致 PAF 失去活性。PAF-AH 还降解具有致 As 作用的 α -PL, 产生 lysor-PC 和氧化脂肪酸^[18, 21, 22]。已知 PAF、 α -PL 和 lysor-PC 是 As 斑块中有生物活性的脂类。PAF 是最具活性的一类致炎因子, 其甘油骨架 sn-2 位的乙酰基团为保持其生物活性所必需。PAF 还能刺激巨噬细胞产生超氧阴离子, 使 LDL 氧化。Ox-PL 则与许多病理过程有关, 如细胞膜结构的破坏, PAF 样致炎反应。

血浆 PAF-AH 主要与含载脂蛋白 B 的脂蛋白 LDL 有关, 与 HDL 相关的 PAF-AH 活性仅占血浆总 PAF-AH 活性的一小部分^[23]。通过与 LDL、HDL 结合, 血浆 PAF-AH 可以保护其不被氧化, 减少致 As 脂蛋白的产生。腺病毒介导的 PAF-AH 过表达转基因小鼠, 血浆 PAF-AH 活性升高 70~140 倍, 所有 PAF-AH 过表达的脂蛋白均显示了抗氧化能力的提高^[18]。炎症性疾病患者的血浆 PAF-AH 活性常发生改变, 抑制 PAF-AH 的功能或 PAF-AH 基因的失活突变能增加炎症疾病的易感性^[24]。PAF-AH 基因最常见的功能缺失突变, G994→T (V279F), 见于 31% 的日本受检者 (4% 纯合子, 27% 杂合子), 这一基因的单核苷酸多态性及所导致的酶功能缺陷, 目前被认为是许多炎症性疾病基因水平上的一种危险因素。PAF-AH 基因多态性与急性心肌梗死相关性已见报道。检测血浆 PAF-AH 的基因多态性及 PAF-AH 的酶活性, 有助于炎症疾病的诊断, 而 PAF-AH 替代治疗有可能成为炎症疾病的治疗手段^[25]。

2.3 抗血栓、促纤溶作用

高密度脂蛋白可促进 EC 和 SMC 环加氧酶-2 的表达, 促使前列环素释放并增加其稳定性。HDL 还作为辅助因子参与蛋白 C 的激活, 抑制血小板的黏附和聚集, 灭活血浆 α_2 和 α_1 因子。此外, HDL 能使内皮正常释放组织纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂 1, 起到间接调控纤溶酶及调节纤溶过程的作用。

2.4 保护内皮功能

高密度脂蛋白可激活内皮一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成酶, 促进 NO 的合成。内皮源性 NO 不仅调节内皮下平滑肌的张力, 而且抑制 SMC 的增殖与迁移、血小板聚集、LDLC 的氧化、单核细胞和血小板的黏附及炎症因子的合成等多种病理过程。

3 高密度脂蛋白的异质性与动脉粥样硬化

高密度脂蛋白的异质性即 HDL 由于所含载脂蛋白和密度、大小的不同而在组份上呈现的不均一性。HDL 的异质性与 As 的关系尚不明确。

3.1 载脂蛋白相关的异质性

载脂蛋白 A_{iv}、载脂蛋白 A_⑤ 是 HDL 主要的载脂蛋白, 二者对 HDL 代谢及 As 的影响不尽相同。目前认为, 载脂蛋白 A_{iv} 是 As 的一种保护性因素: 通过与 ABCA1 结合, 促进巨噬细胞的胆固醇外流; 激活 LCAT, 促进游离胆固醇酯化; 位于 HDL 表面, 与 SR-BI 结合, 保障由 SR-BI 介导对 HDL-CE 的选择性摄取。载脂蛋白 A_{iv} 基因缺陷的纯合子 (apoA_{iv}^{-/-}) 小鼠, 肾上腺皮质细胞内的 CE 严重缺乏^[26]。载脂蛋白 A_⑤

对 HDL 代谢和 As 的影响较复杂, 是 RCT 的一种调节性因素, 除促进胆固醇外流, 载脂蛋白 A_⑤ 还通过多个环节对 As 的发生及发展产生不同影响, 不利方面包括抑制 LCAT 活性及肝脏 SR-BI 介导对 CE 的摄取, 而抑制 CETP, 提高 HL 活性则是其有利一面^[27]。根据所含载脂蛋白 A_{iv} 和载脂蛋白 A_⑤ 的不同, 体内 HDL 颗粒分为仅含载脂蛋白 A_{iv} 的 HDL (LpA_{iv}), 占总 HDL 颗粒的 1/3, 在小肠和肝脏产生; 包含载脂蛋白 A_{iv} 和载脂蛋白 A_⑤ 的 HDL (LpA_{iv}:A_⑤), 占总 HDL 颗粒的 2/3, 主要由肝脏生成。两种颗粒促进胆固醇外流的能力可能不同, 与 LpA_{iv}:LpA_⑤ 相比, LpA_{iv} 更易被肝脂酶 (hepatic lipase, HL) 水解。有人提出, LpA_{iv} 是 As 更好的保护因素^[10]。载脂蛋白 I 和载脂蛋白 A_⑤ 还有抗氧化作用。载脂蛋白 A_{iv} 不仅能迅速地从 LDL 上清除 LDL 氧化所必需的“播种分子”——氢过氧化十八碳二烯酸和氢过氧化二十碳四烯酸, 还进一步清除血管壁细胞上的“播种分子”^[28]。Boisfer 等^[29] 研究载脂蛋白 A_⑤ 的抗氧化作用后发现, 人载脂蛋白 A_⑤ 过表达的转基因小鼠, 显示有高 VLDL 水平和低 HDL 水平, PON1 和 PAF-AH 活性均显著降低。PON1 和 PAF-AH 活性降低主要与低 HDL 水平有关, 这种 PON1 和 PAF-AH 活性明显降低的载脂蛋白 A_⑤ 过表达转基因小鼠, 其 HDL 仍能有效的保护 VLDL 不被氧化, 由此推断, 富含载脂蛋白 A_⑤ 的 HDL 能保持足够的抗氧化能力以防止脂蛋白被氧化。

3.2 密度、大小相关的异质性

根据密度和大小不同, HDL 分为: 密度较小、颗粒较大的 HDL₂; 密度较大、颗粒较小的 HDL₃; 比 HDL₃ 更致密, 颗粒更小的前 β -HDL, 即新生 HDL。冠心病患者的 HDL 颗粒较小, 大颗粒 HDL 可能对冠心病更具保护性作用^[30]。HDL₂ 上的 TG 和磷脂被 HL 水解后转变为 HDL₃, 即 HDL 的重塑。经过重塑, HDL 表面的胆固醇/磷脂比例增高, 利于肝脏摄取其上的胆固醇和 CE。血浆 HL 活性升高与 HDLC 水平下降和小颗粒 HDL 增加有关; HL 基因缺陷与 HDLC 水平中度升高和大颗粒 HDL 增加有关。HL 与 As 的相关性不明确。小鼠 HL 过表达会使 As 发生减少, 而 HL 基因缺陷患者虽 HDL 以大颗粒为主且 HDLC 水平上升, 但 As 的发病危险却明显增加^[10]。HL 基因变异者的 HL 活性降低, 血浆 HDLC 增加, 似乎可降低 As 的发病危险; 但另一方面, 由于 HL 还水解 IDL 中的 TG, HL 缺乏者血浆中富含 TG 和胆固醇的 IDL 增多, 这也将导致早发性 As。临床上可见 HL 缺乏者 HDL₂ 增高, 却表现出对 As 的易感性。

4 低高密度脂蛋白胆固醇的治疗

2000 年美国心脏病协会 (AHA) 将低 HDLC 与吸烟、高血压、高胆固醇和高血糖一并作为冠心病的一类致病性危险因素。美国国家胆固醇教育计划第 3 报告 (NCEP ATP III) 将低 HDLC [$< 1.03 \text{ mmol/L}$ (400 mg/L)] 作为除 LDL 升高以外突出的危险因素之一, 并建议冠心病或有冠心病危险因素的患者, 应对孤立性低 HDLC 水平进行治疗, 建议使用升高 HDLC 水平的调脂药物。冠心病的一级和二级预防试验都表明升高血清 HDLC 水平能明显减少心血管病事件。VA-HIT (Ver-

erans Affairs High Density Lipoprotein Trial) 以血清 HDLC 水平 $\leq 1.03 \text{ mmol/L}$ (400 mg/L) 为主要血脂异常的冠心病患者作为研究对象, 观察应用吉非贝齐治疗 (1200 mg/d) 后, 平均随访 5.1 年, 结果表明, 吉非贝齐使血清 HDLC 水平升高 6%, 非致死性心肌梗死或冠心病死亡的相对危险率下降 22%。许多结合冠状动脉造影的冠状动脉病变消退试验也证明包括升高 HDLC 水平在内的调脂治疗可使 As 逆转或消退。CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis) 和 LOCAT (the Lipid Coronary Angiography Trial) 研究证明, HDLC 增高可促进 As 消退或延缓其进展; 吉非贝齐治疗对以 HDLC 水平降低为主的男性冠心病患者, 能使 HDLC 显著升高, 并延缓冠状动脉的 As 和冠状动脉旁路手术后移植血管 As 的形成。

低 HDLC 的治疗包括有氧运动、降低体重、减少饱和脂肪酸及胆固醇摄取等生活方式的改变和药物治疗。适量饮酒可提高 HDLC 水平, 但酒精能抑制 CETP 活性, 能否对心脏提供保护作用尚不明确。药物治疗首选贝特和烟酸类药物。贝特类药物通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体- α (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR- α), 激活 RCT, 增加 HDL 的动力学作用, 促进肝脏合成载脂蛋白 A_{iv} 和载脂蛋白 A_{iv} 升高 HDLC、降低 TG, 显著降低低 HDLC 患者的心血管疾病的发病危险。烟酸通过减少载脂蛋白 A_{iv} 的分解而升高 HDLC 水平, 并呈剂量依赖性, 是目前升高 HDLC 的最有效药物。辛伐他汀联合烟酸的治疗中, HDLC 水平升高与冠心病事件减少相关。他汀类药物能增加载脂蛋白 A_{iv} 水平, 虽仅轻度升高 HDLC, 却显著减少低 HDLC 患者的心血管病事件, 但很难确定这种益处有多少归因于 HDLC 的增加。CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial) 和 LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) 研究均显示, HDLC 变化与心血管事件减少无关。他汀类药物还抑制 CETP 的活性, 这种作用对 As 的影响不明。另有一些处于研究阶段的药物, 把重点放在 HDL 代谢和 RCT 上。ABCA1 激活类药物能动员 As 病变处巨噬细胞中胆固醇移出细胞, 有效地预防、逆转 As 的发生、发展。其他药物还有 CETP 抑制剂、新型 PPAR 激动剂和静脉输入磷脂脂质体等。通过转基因技术改变 SR-BI、LCAT 或 HL 的表达, 可影响 HDLC 水平, 但它们对 As 易感性的改变尚处于研究阶段。

[参考文献]

- [1] Kareinen A, Viitanen L, Halonen P, Lehto S, Laakso M. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance cluster in families with early-onset coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 1346-352
- [2] Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Beyond LDL-C—the importance of raising HDL-C. *Curr Med Res Opin*, 2002, **18**: 36-44
- [3] 方微, 张慧信, 王绿娅. 粘附分子、炎症与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (39): 64-66
- [4] Price MJ, Shah PK. New strategies in managing and preventing atherosclerosis: focus on HDL. *Rev Cardiovasc Med*, 2002, **3**: 129-37
- [5] Blankenhorn DH, Hodis HN. Atherosclerosis—reversal with therapy. *West J Med*, 1993, **159**: 172-179
- [6] Krause BR, Auerbach BJ. Reverse cholesterol transport and future pharmacological approaches to the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, **2**: 375-381
- [7] Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, De La Llera-Moya M, Phillips

- MC, Rothblat GH. Importance of Different Pathways of Cellular Cholesterol Efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 712-719
- [8] Owen JS, Mulcahy JV. ATP-binding cassette A1 protein and HDL homeostasis. *Atheroscler Suppl*, 2002, **3**: 13-22
- [9] 曾武威, 吴钢, 薛红, 陈保生. ABCA1 与高密度脂蛋白代谢. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (39): 77-78
- [10] Rader DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 2002, **90**: 627-70i
- [11] Fielding CJ, Havel RJ. Cholesteryl ester transfer protein: friend or foe? *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2687-688
- [12] Wang J, Qiang H, Chen D, Zhang C, Zhuang Y. CETP gene mutation (D442G) increases low-density lipoprotein particle size in patients with coronary heart disease. *Clin Chim Acta*, 2002, **322**: 85-90
- [13] Greetje J de Grooth, Jan Albert Kuivenhoven, Anton F H Stalenhoef, Jacqueline de Graaf, Aeilko H Zwinderman, Jan L Posma, et al. Efficacy and Safety of a Novel Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor, JTT-705, in Humans: A Randomized Phase II Dose-Response Study. *Circulation*, 2002, **105**: 2159-165
- [14] 田庆印. 氧化修饰脂蛋白与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 1996, **4**: 149-153
- [15] 刘乃丰. 氧化型低密度脂蛋白在动脉粥样硬化发生中的作用. *中国病理生理杂志*, 1994, **10**: 104-106
- [16] Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Gamble JR. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1987-994
- [17] 徐红新. 核因子 κB 与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 179-181
- [18] Noto H, Hara M, Karasawa K, Iso ON, Satoh H, Togo M, et al. Human Plasma Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase Binds to All the Murine Lipoproteins, Conferring Protection Against Oxidative Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 829-835
- [19] Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl*, 2002, **3**: 49-55
- [20] Gnasso A, Motti C, Irace C, Di Gemaro I, Pujia A, Lelo E, et al. The Arg allele in position 192 of PON1 is associated with carotid atherosclerosis in subjects with elevated HDLs. *Atherosclerosis*, 2002, **164**: 289-295
- [21] Tselepis AD, John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl*, 2002, **3**: 57-68
- [22] Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, Bairaktari E, Miltiadous G, Geudevenos JA, et al. Altered distribution of platelet-activating factor acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia. *J Lipid Res*, 2002, **43**: 256-263
- [23] Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, Bairaktari E, Chapman JM, Elisaf M, et al. Fenofibrate induces HDL-associated PAF acetylhydrolase but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *J Lipid Res*, 2003, **44**: 927-934
- [24] Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM. Sol Sherry lecture in thrombosis: molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 727-733
- [25] Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH). *Prog Lipid Res*, 2003, **42**: 93-114
- [26] Temel RE, Parks JS, Williams DL. Enhancement of Scavenger Receptor Class B Type I-mediated Selective Cholesteryl Ester Uptake from apoA_{iv}^{-/-} High Density Lipoprotein (HDL) by Apolipoprotein A-I Requires HDL Reorganization by Lecithin Cholesterol Acyltransferase. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 4792-799
- [27] Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2002, **164**: 1-13
- [28] Mohamad Navaba, Susan Y Hamaa, C Justin Cooke GM. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *Journal of Lipid Research*, 2000, **41**: 1481-494
- [29] Boisfer E, Stengel D, Pastier D, Lapland PM, Dousset N, Ninio E, et al. Antioxidant properties of HDL in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein A-II. *J Lipid Res*, 2002, **43**: 732-741
- [30] Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*, 1996, **7**: 209-216

(此文编辑 朱雯霞)