

高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用与细胞信号转导通路

龙石银 综述, 傅明德, 田英 审校

(四川大学华西医学中心基础医学与法医学院生物化学与分子生物学教研室, 四川省成都市 610041)

[关键词] 病理学与病理生理学; 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用; 综述; 信号传递; 胆固醇转运

[摘要] 高密度脂蛋白可通过多种途径发挥抗动脉粥样硬化的作用, 并与激活细胞内外信号转导网络途径密切相关。深入研究高密度脂蛋白参与的细胞信号转导途径有助于了解高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的分子机制, 将对动脉粥样硬化性血管疾病的预防和治疗具有重要意义。

[中图分类号] R362

[文献标识码] A

大量研究表明, 血浆高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)和冠心病的发生和严重程度呈负相关。HDL 抗 As 作用的一个重要的机制就是 HDL 参与胆固醇逆向转运, 将周围细胞(包括动脉壁细胞)内过剩胆固醇移出并转运至肝脏进行转化、清除。除此之外, HDL 还具有抗脂质氧化、抑制血小板聚集和粘附分子的表达、影响细胞的增殖、保护内皮和促进血管扩张等作用。HDL 发挥这些作用涉及到与特异的受体结合, 激活细胞内信号转导途径^[1]。深入研究 HDL 参与的细胞信号转导途径有助于了解 HDL 抗动脉粥样硬化的分子机制, 为 As 的研究和治疗提供新的途径。

1 高密度脂蛋白与胆固醇转运

在外周细胞中许多有助于 HDL 清除胆固醇的效应引出了细胞表面的 HDL 受体能传递信号到细胞内信号蛋白的信号转导途径。HDL 介导的细胞应答多样性说明 HDL 触发了多种细胞内信号事件, 包括活化磷脂酰肌醇和磷脂酰胆碱特异的磷脂酶 C 和 D(PH-PLC、PG-PLC 和 PG-PLD)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、丝裂素活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)、酪氨酸激酶、异源三聚体 G 蛋白, 而且产生了 cAMP、一氧化氮(nitric oxide, NO)和神经酰胺, 并引起细胞内 Ca²⁺ 释放^[1,2]。

1.1 肌醇磷脂使途径

早期研究显示, HDL 或不含载脂蛋白 A-I 的磷脂能诱导甘油二酯在脂肪细胞、血小板和成纤维细胞中的生成。载脂蛋白 A-I 能被 PKC 磷酸化, 不依赖钙离子或脂类, 形成 HDL 后载脂蛋白 A-I 的磷酸化被抑制, 载脂蛋白 A-I 诱导胆固醇从细胞流出与 PKC 激活相关联。在巨噬细胞中用 PKC 抑制剂选择性下调 PKC, 明显降低胆固醇流向细胞外的载脂蛋白

A-I^[3]。HDL 和载脂蛋白 A-I 能刺激由 PMA 诱导的人滋养细胞中的一个 80 kDa 蛋白的磷酸化作用。另外, 皮肤成纤维细胞 pp80、pp27 只被不含载脂蛋白 A-I 的 HDL 磷酸化, 而 pp18 能应答载脂蛋白 A-I, 推测 pp18 可能参与了载脂蛋白 A-I 介导的胆固醇流出^[4]。在研究 HDL 对内皮细胞内钙离子浓度的影响时却发现, 从 HDL 中分离的脂质部分能增加内皮细胞中钙离子的浓度, 不需要载脂蛋白参与, HDL 以剂量依赖方式促进细胞内钙库中钙的释放, 升高内皮细胞内钙离子的浓度^[5], 而载脂蛋白 A-I 和载脂蛋白 A-II 却没有类似的作用。这些研究表明, HDL 中的脂类和/或蛋白质可能激活细胞内不同的磷脂酶促进磷酸肌醇的水解。而磷酸肌醇的水解控制细胞内钙离子和 PKC 的激活, 从而影响 HDL 介导的胆固醇转运。

ATP 结合盒转运子 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)在载脂蛋白介导释放胆固醇和磷脂组装 HDL 维持细胞胆固醇内环境稳定中发挥了关键作用, Yamauchi 等^[6,7]发现载脂蛋白 A-I 介导 PG-PLC 去除鞘磷脂后触发产生甘油二酯而引起最初的信号级联激活 PKC 和 PKC 磷酸化 ABCA1, 从而稳定 ABCA1, 与细胞胆固醇释放有关。

1.2 cAMP/PKA 通路

用 cAMP 处理巨噬细胞能诱导载脂蛋白介导的胆固醇流出, 提示改变细胞内 cAMP 的浓度能够影响脂类转运途径的活性^[8]。近来在 RAW264 巨噬细胞中研究发现, 载脂蛋白 A-I 介导的脂质流出明显增加, 主要是由于双丁酰环磷腺苷(dBcAMP)显著增强 ABCA1 的表达, 放线菌素 D 等 PKA 的抑制剂能抑制这一过程^[9]。在观察不饱和脂肪酸对此过程的影响时也出现相同的抑制作用^[10]。因此认为 HDL 中载脂蛋白 A-I 介导的胆固醇转运可能与 cAMP/PKA 通路有关。

Haidar 等^[11]报道了在成纤维细胞中载脂蛋白 A-I 介导的依赖 cAMP/PKA 途径在 ABCA1 磷酸化和调节细胞脂质流出中起重要作用。他们发现 ABCA1 在未受刺激细胞中的表达在一个恒定水平, 增加载脂蛋白 A-I 的浓度也不能升高 cAMP 浓度。用 22 羟胆固醇和 9-顺式视黄酸增加 ABCA1 表达的同时, 引起了细胞内 cAMP 浓度显著性增加。进一步的研究证实载脂蛋白 A-I 先结合 ABCA1 转运子, 该转运子与

[收稿日期] 2005-03-21 [修回日期] 2005-09-05

[基金项目] 纽约中华医学基金(CMB)资助(编号 82-412)

[作者简介] 龙石银, 博士研究生, 讲师, 研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化, E-mail 为 longshiyin@163.com。通讯作者傅明德, 教授, 博士研究生导师, 主要从事脂蛋白与动脉粥样硬化的研究, 联系电话为 028-85502510, E-mail 为 fumingde@126.com。田英, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事脂蛋白与动脉粥样硬化的研究。

G α 偶联,引起腺苷酸环化酶活化、cAMP 生成和随后的 PKA 介导 ABCA1 磷酸化作用。从而阐明了载脂蛋白 A-I-ABCA1-G 蛋白分子间复杂的相互作用,也为预防和治疗动脉粥样硬化性血管疾病提供了信号靶点。

1.3 血小板源生长因子介导的信号传递

Fielding 等^[12]在研究陷窝内胆固醇转运至载脂蛋白 AI 时发现,血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 不影响载脂蛋白 AI 缺失时游离胆固醇的流出,当载脂蛋白 AI 存在时 PDGF 显著增加胆固醇的流出,同时, Caveolin 结合的游离胆固醇下降、PDGF 依赖的蛋白激酶被激活。结果提示,PDGF 介导的信号传递系统对胆固醇从细胞中流出有积极的作用。

1.4 Ras 丝裂素活化蛋白激酶信号传递途径

高密度脂蛋白能刺激多信号途径,HDL 活化 MAPK 通路能被 PKC 和(或)百日咳毒素敏感的 G 蛋白介导。Grewal 等^[13]研究表明 HDL 与 SR-BI 的结合活化 Ras 是通过一种 PKC 独立方式引起 MAPK 级联信号效应,并证实 HDL 活化 MAPK 途径为依赖 G 蛋白的 Raf-1 和 Mek-1 磷酸化作用。虽然 HDL 活化 MAPK 包括 Raf-1、Mek 和 Erk1/2,但 p21(ras) 对 Raf-1 和 MAPK 的活化在上游的贡献是不明确的。

1.5 其他信号通路

载脂蛋白 A-I 能引起由 Rho 家族 G 蛋白控制的肌动蛋白的聚合。Nofer 等^[14]报道载脂蛋白 A-I 能增加人纤维母细胞中活化的 Cdc42、Rac1 和 Rho 的数目。发现 2 个下游效应物 Cdc42/Rac1 信号, c-Jun N 末端激酶(JNK) 和 p38 MAPK 能够被载脂蛋白 A-I 激活。药物抑制 JNK 而不抑制 p38 MAPK 时,能减少载脂蛋白 A-I 介导的胆固醇的流出。然而 2 个 JNK 的直接激活剂茴香素和过氧化氢能部分的替代载脂蛋白 A-I 介导胆固醇流出的能力。表明在载脂蛋白 A-I 介导胆固醇流出过程中,载脂蛋白 A-I 对 Rho 家族 G 蛋白和激动型激酶的活化作用包含了 Cdc42 和 JNK 信号。

2 高密度脂蛋白与粘附分子的表达

内皮细胞在受到高血脂、高切应力、缺氧和感染等各种损伤因素影响时,释放大量细胞粘附分子,粘附分子促进白细胞粘附聚集到内皮细胞并形成炎症反应,促进 As 的形成、发展。细胞间粘附分子 (intercellular adhesive molecular 1, ICAM-1) 和 E 选择素与动脉粥样硬化呈显著正相关^[15]。鞘氨醇激酶的产物鞘氨醇 1-磷酸(SIP) 是介导肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 诱导粘蛋白表达的一个关键分子。在内皮细胞,HDL 强烈抑制 TNF 诱导的鞘氨醇激酶的活性,导致 SIP 下降和粘蛋白表达降低。同时 HDL 也能降低 TNF 介导的细胞外信号调节激酶和核因子 κ B 信号级联效应^[16]。提示 HDL 可能通过抑制鞘氨醇激酶信号通路调节白细胞粘附分子的表达。在实验动物模型中也同样观察到 HDL 抑制血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 和 E 选择素表达的作用^[17,18]。

但在人主动脉内皮细胞中发现^[19], HDL 不能明显的抑制 TNF- α 诱导的 VCAM-1、ICAM-1 和 E 选择素的表达,只有

PLPC-rHDL 能显著降低 TNF- α 诱导的 VCAM-1 的表达。HDL 是否具有抑制粘附分子表达的作用以及 PLPC-rHDL 中多聚不饱和和磷脂对 VCAM-1 表达的影响有待进一步研究。

3 高密度脂蛋白与内皮细胞

已有研究表明,HDL 促进内皮细胞的增殖可能与诱导依赖 PKC 的 HSP27 蛋白磷酸化有关。HDL 还可以通过脂蛋白中的 SIP 与 SIP1、SIP3 脂质受体发挥保护内皮细胞的作用,该作用与 Gi 蛋白和细胞内 PI3-K/Akt、p38 MAPK 途径和 Rho/Rho 激酶信号通路有关,很好地解释了 HDL 介导的不依赖于胆固醇代谢的抗动脉硬化作用^[20]。HDL 在人皮肤成纤维细胞中能诱导磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C(PF-PLC) 的激活作用,而载脂蛋白 A-I 没有类似的作用。虽然 HDL 和载脂蛋白 A-I 都能促进细胞内胆固醇的流出,但只有 HDL 诱导成纤维细胞增殖^[21],抑制 PF-PLC 或降低细胞内钙离子浓度都能使 HDL 诱导的细胞增殖下降,但不影响胆固醇流出;从 HDL 中分离的脂质部分也有类似的作用。

高密度脂蛋白能够抑制内皮细胞凋亡,HDL 中的载脂蛋白 A-I 也能够对抗肿瘤坏死因子 α 引发的内皮细胞凋亡。载脂蛋白 A-I 还可以结合 C9 补体因子,抑制补体引发的细胞溶解^[22]。而氧化型高密度脂蛋白(oxidized HDL, ox-HDL) 不但可引起内皮细胞凋亡,还可以促进细胞膜 Ca^{2+} 内流,使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加。内皮细胞内游离钙浓度的突然大幅度升高或达到一定的浓度,可导致内皮细胞损伤及死亡。因此认为 ox-HDL 与细胞特异受体结合激活 Ca^{2+} 信号转导通路可能是 ox-HDL 造成内皮细胞损伤的机制。并且引起细胞内 Ca^{2+} 水平升高的机制可能与氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL) 类似,即可通过激活肌醇磷脂途径,促进细胞内 Ca^{2+} 释放;另外氧化脂蛋白使细胞膜胆固醇含量和微粘度增加以及腺苷酸环化酶、 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性下降,从而促进了细胞外 Ca^{2+} 内流^[23]。

高密度脂蛋白能促进内皮细胞、血管平滑肌细胞生成前列环素(PGI₂), PGI₂ 又能有效地保护内皮细胞。Martinez 等^[24]在血管平滑肌细胞中发现 HDL 对血管内环境稳定是通过增加 PGI₂ 合成,而且 HDL 促进 PGI₂ 生成的机制与 G 蛋白偶联受体激活、触发环氧合酶 2 上调和 PGI₂ 释放是通过不依赖酪氨酸激酶受体的级联 MAPK 信号通路实现的。

4 高密度脂蛋白与血管钙化、粥样硬化斑块

钙化是动脉粥样硬化性损害常见的特征,导致动脉血管弹性和功能的丧失,出现心血管疾病的并发症。最近的研究显示,血管的钙化在细胞和分子水平上与骨形成有几个相似的特征,在动脉血管壁出现类似成骨细胞的钙化血管细胞。用 HDL 处理钙化的血管细胞,碱性磷酸酶明显下降,延长 HDL 的处理时间也能抑制这些细胞的钙化。HDL 抑制由 IL-1 β 、IL-6 诱导的成骨活性,也部分抑制 IL-6 诱导的信号转导活性,从 HDL 中提取的磷脂有相同的抑制作用,但从 HDL 中提取的载脂蛋白以及 rHDL 没有此作用^[25]。提示 HDL 可

能通过影响细胞因子诱导的信号转导通路抑制血管的钙化, 显示出 HDL 新的抗动脉粥样硬化作用。

动脉粥样硬化斑块中存在巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等, 巨噬细胞分泌 TNF 和集落刺激因子(MCSF) 等大量的细胞因子, 也可表达基质金属蛋白酶, TNF 和 MCSF 等能诱导基质金属蛋白酶的表达, 促进基质降解, 导致动脉粥样硬化斑块的不稳定, 易引起临床急性冠状动脉事件。Ardans 等^[26]证实, TNF- α 、GM-CSF 和 α -LDL 虽然只能轻度增加 MMP-9 但能显著增加 MMP-1 的表达, 而且不能被金属基质蛋白酶抑制剂 TIMP-1 所抑制。但 HDL 能抑制上述 3 种因素诱导的 MMP-1 表达, 表明 HDL 在维持动脉粥样硬化斑块的稳定和防止斑块破裂中发挥一定的作用。然而, 在巨噬细胞中观察到 MMP 能降解 HDL3, 尤其是对 HDL3c 羧基末端的降解, 在培养基中缺失钙离子或添加 EDTA 能抑制 HDL3 的分解^[27]。显然, HDL 对动脉粥样硬化斑块的稳定作用及其机理有必要进一步研究证实。

5 高密度脂蛋白与一氧化氮合酶

内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 合成 NO 通过激活平滑肌鸟苷酸环化酶导致血管舒张, NO 抑制血小板聚集和白细胞粘附到内皮。研究表明, α -LDL 中的溶血卵磷脂(LPC) 能够干扰内皮细胞膜上的 G 蛋白与其受体结合, 使 G 蛋白依赖性信号通路发生变化; 此外, LPC 还能够抑制磷酸肌醇的水解, 使得细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 影响 Ca^{2+} -CaM 信号通路。上述信号通路的变化不仅能够降低内皮细胞内 eNOS 的活性, 而且还能够抑制诱导型(iNOS) 基因转录, 而 HDL 中的载脂蛋白 A-I 可以吸收 α -LDL 中的 LPC, 促进内皮细胞生成 NO^[28], 从而发挥抗 As 作用。

近来研究表明, 在内皮细胞中 HDL、载脂蛋白 A-I 与 SR-BI 结合能激活 eNOS, 但载脂蛋白 A-II 和 LDL 没有类似的激活作用^[29]。HDL 与 SR-BI 结合后并不能促进细胞内钙离子水平升高, 也不能激活 Akt 激酶, 但可引起细胞内神经酰胺水平可逆的增加, C(2) 神经酰胺激活 eNOS 的作用与 HDL 类似。提示 HDL 与 SR-BI 结合激活 eNOS 作用主要是通过增加细胞内神经酰胺的水平^[30]。Assanasen 等^[2]在研究 HDL 引发信号事件的分子机制时发现内皮细胞中 HDL 和 β -甲基环糊精可引起同等的 eNOS 激活作用, β -甲基环糊精激活 eNOS 是依赖 SR-BI 的, 而负载胆固醇的 β -甲基环糊精没有该效应。负载磷脂酰胆碱的 HDL 比天然 HDL 引起更大的活化 eNOS 作用, 阻滞抗体封闭 SR-BI 能妨碍胆固醇流出, 阻止 eNOS 活化。在 COS-M6 细胞的重构模型中, HDL 和小的单层小囊泡都能使野生型的 SR-BI 介导 eNOS 活化, 而 SR-BI 突变体则没有此效应。因此, 认为 HDL 引发信号要求 SR-BI 作为细胞膜上胆固醇的感受器, 然后才能激发下游信号通路。

Ramet 等^[31]在人类的动脉内皮细胞中发现 HDL 和载脂蛋白 A1 都能活化 MAPK 和 PI3K 途径, 并且通过特殊的药理学抑制剂抑制这 2 条途径能废除 HDL 对 eNOS 的影响。证明 HDL 能激活细胞外信号调节激酶(ERK1/2) 和 Akt, 导致 eNOS 蛋白的稳定性加强和 eNOS 蛋白数量积累, 而且该机制

是翻译后水平的调控 eNOS 量。另外, HDL 活化 MAPK 通过 PI3K, MAPK/ERKK 抑制剂使 HDL 活化的 eNOS 完全减少, 而且没有 Akt 或 eNOS Ser-1179 磷酸化作用。相反, Ark 阴性也不能改变 HDL 对 MAPK 的激活。Mineo 等^[32, 33]认为 HDL 对 eNOS 的激活是通过共同的上游 Src 介导的信号通路, 导致 Akt 和 MAPK 的平行活化并独立调节酶活性。

综上所述, HDL 发挥抗动脉硬化作用与细胞信号转导途径有紧密的联系, 主要涉及肌醇磷脂信使途径、MAPK、细胞因子及多种受体家族等的信号转导。然而, 细胞内各条信号传递途径之间不是各自为政、互相孤立的, 而是相互联系, 形成网络。进一步研究 HDL 介导的抗动脉粥样硬化作用信号传递途径, 阐明 HDL 参与信号转导途径过程的确切机制, 找到 HDL 介导活化下游分子发生的特异的位点将对预防和治疗动脉粥样硬化性血管疾病有着重要的意义。

[参考文献]

- [1] von Eckardstein A, Hersberger M, Rohrer L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, 8 (2): 147-152
- [2] Assanasen C, Mineo C, Seetharam D, Yuhanna IS, Marcel YL, Connelly MA, et al. Cholesterol binding, efflux, and a PDZ-interacting domain of scavenger receptor-BI mediate HDL-initiated signaling. *J Clin Invest*, 2005, 115 (4): 969-977
- [3] Li Q, Tsujita M, Yokoyama S. Selective downregulation by protein kinase C inhibitors of apolipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux in macrophages. *Biochemistry*, 1997, 36 (40): 12 045-052
- [4] Garver WS, Deeg MA, Bowen RF, Culala MM, Bierman EL, Oram JF. Phosphoproteins, regulated by the interaction of high density lipoprotein with human skin fibroblasts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17 (11): 2 698-706
- [5] Honda HM, Wakamatsu BK, Goldhaber JL, Berliner JA, Navab M, Weiss JN. High density lipoprotein increases intracellular calcium levels by releasing calcium from internal stores in human endothelial cells. *Atherosclerosis*, 1999, 149 (2): 299-306
- [6] Yamauchi Y, Hayashi M, Abe-Dohmae S, Yokoyama S. Apolipoprotein A-I activates protein kinase C alpha signaling to phosphorylate and stabilize ATP binding cassette transporter A1 for the high density lipoprotein assembly. *J Biol Chem*, 2003, 278 (48): 47 890-897
- [7] Yamauchi Y, Chang CC, Hayashi M, Abe-Dohmae S, Reid PC, Chang TY, et al. Intracellular cholesterol mobilization involved in the ABCA1/apolipoprotein mediated assembly of high density lipoprotein in fibroblasts. *J Lipid Res*, 2004, 45 (10): 1 943-951
- [8] Sakr SW, Williams DL, Stoudt GW, Phillips MC, Rothblat GH. Induction of cellular cholesterol efflux to lipid-free apolipoprotein A-I by cAMP. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1 438 (1): 85-98
- [9] Abe-Dohmae S, Suzuki S, Wada Y, Aburatani H, Vance DE, Yokoyama S. Characterization of apolipoprotein-mediated HDL generation induced by cAMP in a murine macrophage cell line. *Biochemistry*, 2000, 39 (36): 11 092-099
- [10] Wang Y, Oram JF. Unsaturated fatty acids inhibit cholesterol efflux from macrophages by increasing degradation of ATP-binding cassette transporter A1. *J Biol Chem*, 2002, 277 (7): 5 692-697
- [11] Haidar B, Denis M, Marcell M, Krimbou L, Genest J Jr. Apolipoprotein A-I activates cellular cAMP signaling through the ABCA1 transporter. *J Biol Chem*, 2004, 279 (11): 9 963-969
- [12] Fielding PE, Russel JS, Spencer TA, Hakamata H, Nagao K, Fielding CJ. Sterol efflux to apolipoprotein A-I originates from caveolin-rich microdomains and potentiates PDGF-dependent protein kinase activity. *Biochemistry*, 2002, 41 (15): 4 929-937
- [13] Grewal T, de Diego I, Kirchhoff MF, Tebar F, Heeren J, Rinninger F, et al. High density lipoprotein-induced signaling of the MAPK pathway involves scavenger receptor type BF-mediated activation of Ras. *J Biol Chem*, 2003, 278 (19): 16 478-481

- [14] Nofer JR, Feuerborn R, Levkau B, Sokoll A, Seedorf U, Assmann G. Involvement of Cdc42 signaling in apoA-I-induced cholesterol efflux. *J Biol Chem*, 2003, **278** (52): 53 055-062
- [15] Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997, **96** (12): 4 219-225
- [16] Xia P, Vadas MA, Rye KA, Barter PJ, Gamble JR. High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. *J Biol Chem*, 1999, **274** (46): 33 143-147
- [17] Dimayuga P, Zhu J, Oguchi S, Chyu KY, Xu XO, Yano J, et al. Reconstituted HDL containing human apolipoprotein A-I reduces VCAM-1 expression and neointima formation following periaortic cuff-induced carotid injury in apoE null mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **264** (2): 465-468
- [18] Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch PG, Miller NE, et al. Elevation of plasma high density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation*, 2001, **103** (1): 108-112
- [19] Zhang WJ, Stocker R, McCall MR, Forte TM, Frei B. Lack of inhibitory effect of HDL on TNF α induced adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*, 2002, **165** (2): 241-249
- [20] Kimura T, Sato K, Malchinkhuu E, Tomura H, Tamama K, Kuwabara A, et al. High-Density Lipoprotein Stimulates Endothelial Cell Migration and Survival Through Sphingosine 1-Phosphate and Its Receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (7): 1 283-288
- [21] Nofer JR, Fobker M, Hobbel G, Voss R, Wolinska I, Tepel M, et al. Activation of phosphatidylinositol-specific phospholipase C by HDL-associated lysosphingolipid. Involvement in mitogenesis but not in cholesterol efflux. *Biochemistry*, 2000, **39** (49): 15 199-207
- [22] 勾蓝图, 傅明德. HDL 抗动脉粥样硬化的作用. 国外医学·心血管疾病分册, 2004, **31** (3): 150-152
- [23] 李莹, 张泉三, 曾智. 氧化型高密度脂蛋白对细胞凋亡及细胞内钙离子浓度的影响. 中国动脉硬化杂志, 2005, **13** (2): 186-188
- [24] Martinez-Gonzalez J, Escudero I, Badimon L. Simvastatin potencies PGI(2) release induced by HDL in human VSMC: effect on Cox-2 up-regulation and MAPK signalling pathways activated by HDL. *Atherosclerosis*, 2004, **174** (2): 305-313
- [25] Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res*, 2002, **91** (7): 570-576
- [26] Ardans JA, Economou AP, Martinson JM Jr, Zhou M, Wahl LM. Oxidized low-density and high-density lipoproteins regulate the production of matrix metalloproteinase-1 and -9 by activated monocytes. *J Leukoc Biol*, 2002, **71** (6): 1 012-018
- [27] Eberini I, Calabresi L, Wait R, Tedeschi G, Pirillo A, Puglisi L, et al. Macrophage metalloproteinases degrade high density lipoprotein associated apolipoprotein A-I at both the N- and C-termini. *Biochem J*, 2002, **362** (Pt 3): 627-634
- [28] Gong M, Wilson M, Kelly T, Su W, Dressman J, Kincer J, et al. HDL-associated estradiol stimulates endothelial NO synthase and vasodilation in an SR-BF-dependent manner. *J Clin Invest*, 2003, **111** (10): 1 579-587
- [29] Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, Hahner LD, Osborne-Lawrence S, Lu P, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*, 2001, **7** (7): 853-857
- [30] Li XA, Titlov WB, Jackson BA, Giltiay N, Nikolova-Karakashian M, Uittenborgaard A, et al. High density lipoprotein binding to scavenger receptor, Class B, type I activates endothelial nitric oxide synthase in a ceramide-dependent manner. *J Biol Chem*, 2002, **277** (13): 11 058-063
- [31] Ramet ME, Ramet M, Lu Q, Nickerson M, Savolainen MJ, Malzone A, et al. High-density lipoprotein increases the abundance of eNOS protein in human vascular endothelial cells by increasing its half-life. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (12): 2 288-297
- [32] Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ, Shaul PW. High density lipoprotein-induced endothelial nitric oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem*, 2003, **278** (11): 9 142-149
- [33] Mineo C, Shaul PW. HDL stimulation of endothelial nitric oxide synthase: a novel mechanism of HDL action. *Trends Cardiovasc Med*, 2003, **13** (6): 226-231

(此文编辑 朱雯霞)