

高密度脂蛋白的代谢相关基因表达产物与动脉粥样硬化

孙 屏 综述, 范乐明 审校

(南京医科大学动脉硬化研究中心, 江苏省南京市 210029)

[关键词] 病理学与病理生理学; 高密度脂蛋白代谢影响动脉粥样硬化; 综述; 高密度脂蛋白; 胆固醇逆向转运

[摘要] 高密度脂蛋白胆固醇水平降低是动脉粥样硬化性心脏病独立和重要的危险因素。血浆高密度脂蛋白胆固醇水平不仅决定于它的生成速率, 更重要的是取决于它的代谢水平。一系列的基因及其相关产物参与了高密度脂蛋白参与的胆固醇逆向转运过程, 包括与升高血浆高密度脂蛋白胆固醇水平的基因及其产物如三磷酸腺苷结合盒转运 A1、磷脂酰胆碱胆固醇酰基转移酶、磷脂转运蛋白和脂蛋白脂酶等, 以及降低血浆高密度脂蛋白胆固醇水平的基因和产物如清道夫受体 B1、胆固醇酯转运蛋白、肝脂肪酶和内皮细胞脂肪酶等。而高密度脂蛋白代谢与动脉粥样硬化的关系也是多方面的, 不能仅由血浆高密度脂蛋白胆固醇水平来明确推断对动脉粥样硬化的影响, 降低血浆高密度脂蛋白胆固醇水平与动脉粥样硬化有一定的关联但不是必然的联系。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是由遗传和环境多种因素导致冠状动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 而引起的疾病^[1]。在 As 和冠心病防治中, 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, LDLC) 虽已低于目前血脂防治指南标准, 但仍发生冠心病或冠心病事件。目前认为, 除其他因素外, 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 对抗不足是一不可忽视的重要因素^[2]。

临床流行病学研究证明, 动脉粥样硬化性心血管疾病的发生与血浆 HDL 水平呈负相关。目前 HDL 代谢与 As 的关系已经成为治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的研究热点。有关 HDL 代谢现在主要接受的是 HDL 介导的胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 学说, 即 HDL 促进外周细胞中多余的胆固醇流出, 经一系列血浆转运, 最后被转运至肝脏, 以胆汁内胆固醇及胆盐的形式排出体外。胆固醇逆向转运中涉及一系列酶、细胞表面蛋白和脂质转运蛋白等基因产物, 研究这些基因及基因产物与血浆中 HDL 胆固醇 (HDL-cholesterol, HDLC) 水平的关系, 进而研究与 As 的关系将会为 As 预防及治疗提供更多的理论依据和新的突破点。本文从一系列与胆固醇逆向转运相关的基因及其表达产物入手, 分析其与血浆 HDLC 水平及 As 的关系。文中所述 HDL 指高密度脂蛋白颗粒, 包括其所含的所有脂质和载脂蛋白, 往往作为一个整体在生理或病理过程中发挥作用。而 HDLC 则仅指其中的胆固醇含量, 属实验检测的一个指标, 可

部分反映 HDL 的水平和代谢状况。

1 提高血浆高密度脂蛋白水平的基因及其产物

1.1 三磷酸腺苷结合盒转运子 A1

胆固醇通过 3 种途径外流到 HDL^[3]。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, 其净流向依赖于胆固醇的浓度梯度, 效率不高。④B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor BI, SR-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。④三磷酸腺苷结合盒转运子 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, 效率明显高于以上两种方式, 在胆固醇逆向转运中起着守门员的作用。根据 Hamon 提出的转运模式, ABCA1 首先转运磷脂到游离的载脂蛋白 A-I, 形成磷脂-载脂蛋白 A-I 复合物, ABCA1 再转运外周细胞内的胆固醇流出到复合物上, 然后结合到新生的 HDL 上, 促进 HDL 的成熟。而 Tangier 病人由于 ABCA1 基因缺陷, 导致外周细胞胆固醇和磷脂的流出障碍, 这种病人的胆固醇聚集在网状内皮系统, 血浆 HDLC 水平极低^[4]。虽然 ABCA1 基因突变可导致血浆 HDLC 水平的降低, 但是高表达 ABCA1 后血浆 HDLC 水平是否升高、As 的风险是否降低目前尚无一致意见。

1.2 磷脂酰胆碱-胆固醇酰基转移酶

磷脂酰胆碱卵磷脂-胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 催化 HDL 表面卵磷脂的第 2 位酰基转移到游离胆固醇的第 3 位羟基, 前者形成溶血卵磷脂, 后者转化为胆固醇酯 (cholesterol ester, CE), 因失去极性而

[收稿日期] 2005-04-11

[修回日期] 2006-04-09

[作者简介] 孙屏, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化, 联系电话为 0510-82727501-3188, E-mail 为 sspingsun@163.com。通讯作者范乐明, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, 联系电话为 025-86862888, E-mail 为 lmfan@njmu.edu.cn。

移入 HDL 的脂质核心。在小鼠和兔子动物实验中,高表达 LCAT 可提高血浆 HDLC 水平,而 LCAT 缺陷则使血浆 HDLC 降低。在人类,有报道 LCAT 缺乏也导致 HDLC 及载脂蛋白 A-I 水平明显降低,并加速载脂蛋白 A-I 及载脂蛋白 A-Ⅱ的分解代谢^[5]。

卵磷脂胆固醇酰基转移酶与 As 的关系是复杂的。在高脂饮食喂养的家兔高表达 LCAT,可降低 As 的发生(有功能的 LDL 受体存在),而在小鼠中高表达人的 LCAT 基因,则导致 As 的发生,最起码也没有防止发生 As 的证据。这是因为家兔和人类都能表达出有功能的胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP)。进一步在小鼠中同时转基因高表达 LCAT 和 CETP,则由高胆固醇饮食引起的 As 得到了抑制,而只有 CETP 而无 LCAT 表达的小鼠则没有这种抑制 As 的效果^[6]。这些实验说明,LCAT 的抗 As 作用需要 CETP 的协同作用和 LDL 受体的正常存在。在人类,LCAT 基因缺陷与增加 As 的风险还没有明显的相关性。虽然 LCAT 对 HDL 的代谢有着重要影响,但它与 As 的关系仍然不清楚。虽然 LCAT 完全缺乏和部分缺乏(鱼眼病)都会增加发生 As 的风险,但高表达 LCAT 能否降低 As 的风险还是没有统一的答案。

1.3 磷脂转运蛋白

磷脂转运蛋白 (phospholipid transport protein, PLTP) 和 CETP 同属于一个基因家族。PLTP 催化磷脂从其它脂蛋白如乳糜微粒 (chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 以及细胞膜转运至 HDL。并且 PLTP 加强了 HDL 介导的周围细胞中胆固醇和磷脂流出。

小鼠肝脏高表达 PLTP 可增加血浆 HDL 水平,减少 As 的发生。PLTP 基因突变导致血浆 HDL 水平降低,可见,小鼠血浆中 PLTP 水平与 HDL 水平有一定的联系^[7]。但在人类,PLTP 与血浆 HDL 水平以及 As 的关系还没有明确。

1.4 脂蛋白脂肪酶

脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 主要在脂肪组织、肌肉及心肌细胞中合成,合成后的 LPL 被运输至毛细血管内皮细胞表面,通过硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG) 绑定在内皮细胞表面。LPL 主要水解富含甘油三酯 (triglycerides, TG) 的脂蛋白如 CM 和 VLDL。随着 TG 被水解,CM 和 VLDL 表面的磷脂和载脂蛋白分离,被 HDL 捕获。

在小鼠和人类,高表达 LPL 可提高 HDLC 水平,LPL 基因缺陷可导致严重的高甘油三酯血症和低血浆 HDLC 水平,而 LPL 基因突变的杂合子不影响血浆 HDLC 水平。肝素与 LPL 的亲合力强于细胞膜上的 HSPG。在人类,用肝素竞争性地与细胞膜表面 LPL 结合,形成可溶性“肝素-LPL 复合物”释放到血液中,使血浆中 LPL 的活性明显增高。血浆中肝素化的 LPL 活性与血浆 HDLC 水平有着直接联系^[8]。

下面是一些常见的 LPL 基因突变。LPL 基因的错义突变使 291 位的天冬酰胺 (Asn) 变成丝氨酸 (Ser),可降低血浆 HDLC 水平,增加心血管病的危险性;LPL 基因突变使第 9 位天冬氨酸变成天冬酰胺,也增加心血管病的风险;LPL 基

因第 447 位丝氨酸的一个终止突变使合成的 LPL 为截短的蛋白,从而丧失活性或功能,由此可增加血浆 HDLC 水平,降低 As 的风险^[9]。

脂蛋白脂肪酶的组织定位可能是血浆 HDLC 水平的重要决定因素。LPL 基因缺陷小鼠和只在心肌组织中表达 LPL 的小鼠杂交,子代鼠血浆 TG 和 HDLC 水平正常;而和只在骨骼肌组织中表达 LPL 的小鼠杂交,则子代小鼠的血浆 TG 水平正常, HDL 水平降低^[10]。通过转基因途径使 LPL 在多种组织(心肌和脂肪组织)表达,可使高脂喂养的 LPL 缺陷小鼠血浆 HDLC 水平升高,As 减少。同样,通过药物刺激提高血浆 LPL 也可以增加其血浆 HDLC 水平,降低 As 的发生。而通过骨髓移植使 LPL 只表达在巨噬细胞的小鼠,则反可促进 As 的发生,而对血浆 HDLC 则没有影响^[11]。总的说来,脂肪和心肌组织来源的 LPL 通过降解 CM 和 VLDL 等富含 TG 的脂蛋白,从而提高血浆 HDLC 的水平,表现出抗 As 的功能。

2 降低血浆高密度脂蛋白水平的基因及其产物

2.1 清道夫受体

B 族 I 型清道夫受体 (SR-BI) 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 在介导肝细胞和性腺组织细胞对 HDL 胆固醇的“选择性摄取”中起着重要的作用。被肝脏摄取的胆固醇最后以胆汁胆固醇或胆汁酸盐的形式排出体外。而被性腺组织如卵巢、肾上腺和睾丸等摄取 HDL 中的胆固醇则用于合成甾类激素或胆固醇的存储。所谓“选择性摄取”即 SR-BI 结合 HDL 后,只是引起 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,这一过程是向肝脏和类固醇源性组织输送 HDLCE 的主要途径。SR-BI 通过促进胆固醇外流和介导细胞对 HDLCE 的选择性摄取,能防止游离胆固醇和 CE 在动脉壁堆积。

在小鼠,SR-BI 基因表达障碍,血浆 HDLC 水平升高;SR-BI 基因突变的纯合子或 SR-BI 基因启动子区域的插入突变可增加血浆 HDLC 水平,但 As 的形成却加速;相反,肝脏高表达 SR-BI 的转基因小鼠虽可使血浆 HDLC 水平降低,但 LDLC 等含载脂蛋白 B 脂蛋白的水平也见降低,仍可减少 As 的发生^[12]。

在人类,SR-BI 的基因缺陷目前还未被报道。SR-BI 基因多态性与血浆 HDLC 水平没有明显的关系。SR-BI 与血浆 HDLC 及 As 的关系目前还不明确。增加肝脏 SR-BI 可提高胆固醇的逆向转运率,但血浆 HDLC 水平的降低有可能成为 As 的前导因素^[13]。尽管如此,SR-BI 促进胆固醇的逆向转运,从而降低 As 的发生,仍是一个具有潜力的研究方向。

2.2 胆固醇酯转运蛋白

胆固醇酯转运蛋白和前述 PLTP 同属一个基因家族,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 和富含 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 VLDL、中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 和 LDL 这些含载脂蛋白 B 的脂蛋

白上,而同时从含载脂蛋白 B 脂蛋白中转运回甘油三酯。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,最后可被肝 LDL 受体清除,从而完成另一条胆固醇逆向转运通路。当然也有可能被周围细胞摄取,从而成为潜在的致 As 的因素。

小鼠不表达 CETP,因此转基因高表达 CETP 可明显降低血浆 HDLC 水平。胆固醇酯转运蛋白缺乏会导致 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 和 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作用,但也有研究称会促进 As 的发展。在日本人群中曾有报道 CETP 基因缺陷的纯合子伴有明显增高的 HDLC 和载脂蛋白 A-I 水平,其家族成员往往长寿^[14]。到目前为止,其他国家还未发现有此类型基因突变。

从上可见,CETP 和 As 的关系也是不明确的,必须和脂蛋白代谢的其它因素共同起作用。大型流行病学调查研究发现,CETP 基因缺陷的杂合子伴有 HDLC 水平中度升高,但同时伴有 As 发生增加^[15]。虽然抑制 CETP 的活性可望提高血浆 HDLC 水平,但并不一定能降低 As 的风险性。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 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^[16]。

2.3 肝脂肪酶

肝脂肪酶 (hepatic lipase, HL) 和 LPL 基因有高度同源性,属同一基因家族。HL 主要由肝实质细胞合成,定位于肝窦周间隙内皮细胞表面,与 HSPG 结合成复合物。

和 LPL 相同,HL 有 TG 的水解活性,但 HL 同时还有磷脂酶活性。从而参与载脂蛋白 B 脂蛋白的代谢,水解 VLDL 残粒和 IDL,增加残粒的代谢效率和促进 LDL 的生成。HL 也作用于 LDL,水解 TG 和磷脂,从而形成小颗粒致密的 LDL。HL 还参与 HDL 的代谢,使大颗粒 HDL₂ 转变成小而致密的 HDL₃。

肝脂肪酶还有桥接作用,通过 HSPG 与肝细胞表面相连,另一端连接载脂蛋白 B 类脂蛋白和 HDLC,从而促进肝细胞摄取载脂蛋白 B 类脂蛋白和 HDL 中的胆固醇。

正常状态下血浆中 HL 活性极低,肝素与 HL 的亲和力强于细胞膜上的 HSPG,可竞争性地与 HL 结合,形成可溶性“肝素-HL 复合物”释放到血中,使血浆中 HL 活性明显增高。在小鼠和人类,高的血浆 HL 活性可降低血浆 HDLC 水平,形

成小而密的 HDL₃,而 HL 缺乏,则只有轻微的 HDL 提高^[17]。

肝脂肪酶的基因变化对血浆 HDLC 水平的影响只是整体中极小的一部分,说明 HL 也与其它因素共同作用才能有明显的效果。

肝脂肪酶对 As 的影响也很复杂。一些研究报道 HL 的基因多态性与增加的 As 风险相关,但另一些研究持否定态度。虽然抑制 HL 的活性可中度提高 HDLC 水平,但由于 HL 也参与载脂蛋白 B 脂蛋白的代谢,由此使 HL 对 As 的影响更趋复杂。最近有报道说 HL 缺乏增加了 As 的发生,致 As 脂蛋白水平增加。在一项强化降脂药物治疗来改善 As 的研究中发现 HL 的活性降低^[18]。因此可能存在于一个理想的 HL 活力水平。太低的 HL 活性和 HL 水平可削弱载脂蛋白 B 脂蛋白残粒的清除,从而增加心血管病的风险,而太高的 HL 活性和 HL 水平则降低 HDLC 水平,也增加了 As 的患病风险。

2.4 内皮细胞脂肪酶

内皮细胞脂肪酶 (endothelial lipase, EL) 是甘油三酯酶基因家族的一个新成员,在分子结构上与 LPL 有 44% 的同源性,与 HL 有 41% 的同源性^[19, 20]。与 LPL 及 HL 不同的是,EL 由内皮细胞合成并在生成的部位起作用。EL 主要表现为高磷脂酶活性和低水解 TG 活性^[21]。

转基因小鼠肝脏中高表达人类 EL 基因,可明显降低血浆 HDLC 水平,相反 EL 基因缺陷的小鼠血浆 HDLC 水平显著升高,表明 EL 在 HDL 的代谢中起着一定的生理角色^[19, 22]。另外,分子流行病学研究也发现 EL 基因中存在很多的单核苷酸多态性,其中 584 C/T 多态与血浆 HDLC 水平有着明显的关联^[23]。EL 定位于血管内皮细胞,它的表达受细胞因子和局部物理应切力的调节,且 EL 还影响局部单核细胞粘附和浸润血管壁^[21]。以上都表明,EL 在 As 的形成中也起着一定的作用,可能通过间接影响血浆 HDLC 水平或通过直接对血管壁起作用及影响单核细胞的粘附和浸润来参与 As 的形成和发展。

3 结束语

高密度脂蛋白代谢非常复杂,涉及一系列基因产物如细胞表面蛋白、脂质转运蛋白和脂代谢酶等。影响 HDL 成分的因素均可影响 HDL 的功能和代谢。而 HDL 代谢与 As 的关系也是多方面的,不能仅由血浆 HDLC 水平而明确推断对 As 的影响。最关键的还是胆固醇的逆向转运速率。涉及 HDL 代谢中单个环节单独起的作用可能很小甚至没有,应注意整体把握。

值得一提的是,参与 RCT 只是 HDL 发挥抗 As 作用的一部分,HDL 还有抗脂质氧化、抗炎、抗血栓和促纤溶等作用以及保护内皮功能,均与其 As 作用有关。HDL 的抗氧化作用可能与对氧磷酶 (paraoxonase-1, PON-1)^[24]、血小板活化因子乙酰水解酶 (platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH)^[25] 和载脂蛋白 A1、A2 和 M^[26] 等蛋白成分有关。抗炎作用主要为抑制 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;在转录水平上抑制内皮细胞 (endothelial cell, EC) 由细胞活素,如白

细胞素 1 α , 诱导的血管细胞粘附分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间粘附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 E 选择素 (E-selectin) 的表达等^[27]。HDL 可促进前列环素释放并增加其稳定性, 还作为辅助因子参与蛋白 C 的激活, 抑制血小板的粘附和聚集, 还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。高密度脂蛋白可激活内皮一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合酶, 促进 NO 的合成。内皮源性 NO 不仅调节内皮下平滑肌的张力, 而且抑制平滑肌细胞的增殖与迁移、血小板聚集、LDL 的氧化、单核细胞和血小板的粘附及炎症因子的合成等多种病理过程。

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 LDLC 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都应应对孤立性低 HDLC 水平进行治疗。建议使用升高 HDLC 水平的调脂药物, 一些处于研究阶段的药物都把重点放在 HDL 代谢和 RCT 上。ABCA1 激活类药物能促进 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、新型过氧化体增殖物激活型受体 α (peroxisome proliferators activated receptor, PPAR α) 激动剂等。通过转基因技术改变 SR-BI、LCAT 或 HL 的表达, 可影响 HDLC 的水平, 但它们对 As 易感性的改变尚处于研究阶段。虽然 HDL 代谢非常复杂, 与 As 的关系还没有明确, 但研究 HDL 代谢相关基因及其基因产物仍是一个有潜在潜力的抗 As 的靶标, 具有十分重要的意义。

[参考文献]

- [1] Kwasniewska M, Drugas W. Quality of life in patients with risk factors of coronary heart disease[J]. *Przegl Lek*, 2005, **62** (9): 863-870
- [2] Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Beyond LDLC: the importance of raising HDLC[J]. *Curr Med Res Opin*, 2002, **18** (1): 36-44
- [3] Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M, Phillips MC, Rothblat GH. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (5): 712-719
- [4] Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2005, **96** (12): 1 221-232
- [5] Temel RE, Parks JS, Williams DL. Enhancement of scavenger receptor class B type F-mediated selective cholesterol ester uptake from apoA-I-/- high density lipoprotein (HDL) by apolipoprotein A-I requires HDL reorganization by lecithin cholesterol acyltransferase[J]. *J Biol Chem*, 2003, **278** (7): 4 792-799
- [6] Brousseau ME, Kauffman RD, Herderick EE, Demosky SJ Jr, Evans W, Marcovina S, et al. LCAT modulates atherogenic plasma lipoproteins and the extent of atherosclerosis only in the presence of normal LDL receptor in transgenic rabbits[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (2): 450-458
- [7] Cheung MC, Albers JJ. Active plasma phospholipid transfer protein is associated with ApoA-I- but not ApoE-containing lipoproteins[J]. *J Lipid Res*, 2006, **47** (6): 1 315-321
- [8] Pruneta V, Autran D, Ponsin G, Marcais C, Duvillard L, Verges B, et al. Ex vivo measurement of lipoprotein lipase-dependent very low density lipoprotein (VLDL)-triglyceride hydrolysis in human VLDL: an alternative to the postheparin assay of lipoprotein lipase activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86** (2): 797-803
- [9] Ross CJ, Liu G, Kuivenhoven JA, Twisk J, Rip J, van Dop W, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPLS447X beneficial mutation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (10): 2 143-150
- [10] Clee SM, Bissada N, Miao F, Miao L, Marais AD, Herderson HE, et al. Plasma and vessel wall lipoprotein lipase have different roles in atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2000, **41** (4): 521-531
- [11] Ichikawa T, Liang J, Kitajima S, Koike T, Wang X, Sun H, et al. Macrophage-derived lipoprotein lipase increases aortic atherosclerosis in cholesterol-fed Tg rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 2005, **179** (1): 87-95
- [12] 张慧平, 孙福成, 王抒. 高密度脂蛋白与动脉粥样硬化和冠心病[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (6): 733-736
- [13] Kozarsky KF, Donahue MH, Glick JM, Krieger M, Rader DJ. Gene transfer and hepatic overexpression of HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed HDL receptor-deficient mouse[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (3): 721-727
- [14] Nagano M, Yamashita S, Hirano K, Takano M, Maruyama T, Ishihara M, et al. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2004, **11** (3): 110-121
- [15] Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki K, Chen R, Sharp DS, et al. A prospective study of HDLC and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly[J]. *J Lipid Res*, 2004, **45** (4): 948-953
- [16] 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[J]. *Clin Chim Acta*, 2002, **322** (1-2): 85-90
- [17] 沃兴德, 崔小强, 唐利华. 姜黄素对食饵性高脂血症大鼠血浆脂蛋白代谢相关酶活性的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (3): 223-226
- [18] Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002 (6890), **417**: 750-754
- [19] Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA, Choi SY, Leeper NJ, Quintana L, et al. Cloning of a unique lipase from endothelial cell extends the lipase gene family[J]. *J Biol Chem*, 1999, **274** (20): 14 170-175
- [20] Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, Marchadier D, Maugeais C, Doan K, et al. A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism[J]. *Nat Genet*, 1999, **21** (4): 424-428
- [21] Ishida T, Choi SY, Kundu RK, Spin J, Yamashita T, Hirata K, et al. Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (43): 45 085-092
- [22] Ishida T, Choi S, Kundu RK, Hirata K, Rubin EM, Cooper AD, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level[J]. *J Clin Invest*, 2003, **111** (3): 347-355
- [23] deLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, Sivapackianathan R, Rader DJ. Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol[J]. *Circulation*, 2002, **106** (11): 1 321-326
- [24] Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004, **4** (4): 211-217
- [25] Rufail ML, Schenkein HA, Barbour SE, Tew JC, van Antwerpen R. Altered lipoprotein subclass distribution and PAI-1 activity in subjects with generalized aggressive periodontitis[J]. *J Lipid Res*, 2005, **46** (12): 2 752-760
- [26] 祝成亮, 刘芳, 周信. 载脂蛋白 M 的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (5): 659-661
- [27] O'Connell BJ, Denis M, Genest J. Cellular physiology of cholesterol efflux in vascular endothelial cell[J]. *Circulation*, 2004, **110** (18): 2 881-888

(此文编辑 朱雯霞)