

血浆富含甘油三酯脂蛋白残粒与动脉粥样硬化

颜雯综述; 赵水平 审校

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 血浆富含甘油三酯脂蛋白; 残粒样颗粒; 残粒样脂蛋白; 动脉粥样硬化; 降脂治疗; 冠心病; 综述

[摘要] 富含甘油三酯脂蛋白残粒已成为目前心血管疾病基础与临床研究的一个热点, 其作为心血管事件的一个独立危险因素以及在动脉粥样硬化发生发展过程中所扮演的重要角色已逐渐被广泛认知。本文就其性质及测定、与动脉粥样硬化的关系、降脂治疗对其影响以及临床意义等方面的研究进展作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

血浆富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride rich lipoprotein, TRL) 包括极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、乳糜微粒 (chylomicra, CM) 及其残粒, 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发生发展密切相关, 是冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的一个独立危险因素^[1,2]。然而, 由于脂蛋白大小与其穿过内皮进入动脉壁内的能力成反比, 如 CM 与大颗粒 VLDL 不易进入动脉壁不致 As, 而 CM 残粒与中密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 等则易透入内膜致 As。因而简单测定 TG 量, 并不能将 TRL 中致 As 与非致 As 成分相分离。日益增加的试验和临床证据提示: TRL 部分分解代谢产物—残粒样脂蛋白 (remnant-like lipoprotein, RLL; 或称为残粒样颗粒 remnant-like particle, RLP) 是一项优于总 TG 的冠心病危险预测因子, 在 AS 病因学中扮演着重要角色, 是致 AS 性脂蛋白谱的又一特征。

1 残粒样脂蛋白的性质与测定

1.1 残粒样脂蛋白的形成

肠源性含载脂蛋白 (apolipoprotein) B48 的 CM 和肝源性含载脂蛋白 B-100 的 VLDL 经脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 作用, 逐渐水解去除大量 TG、磷脂和载脂蛋白 C, 并经胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 作用, 摄取胆固醇酯与载脂蛋白 E, 形成比其初生前体更小更致密但富含载脂蛋白 E 与胆固醇 (酯) 的 CM 残粒与 VLDL 残粒, 即 RLP。血浆 TRL 中多数 TG 在脂肪和肌肉等外周组织中清除, 部分 VLDL 残粒和 CM 残粒由肝脏摄取代谢, 部分 VLDL 残粒则经另外的代谢途径形成 IDL 和 LDL。TRL 与 RLP 的差别见表 1^[3,4]。

1.2 残粒样脂蛋白的分离与测定

以往由于 RLP 的以下特点: 在血浆中迅速分解代谢、④浓度相对较低、④在分解代谢不同阶段存在高度异质性、相似成分脂蛋白的干扰等, 使之难以用便捷的生化技术分离定量。虽已可依 RLP 密度、大小、极性、特异性脂质组成、载脂蛋白构成等测定^[3], 也对其有了一定了解, 然而这些检查方法均昂贵并且费时, 无论是用于大规模临床研究或是用于常规检查分析都不理想, 使 RLP 的广泛研究受到限制。

表 1. 富含甘油三酯脂蛋白与残粒样脂蛋白的区别

项目	TRL	RLP
密度 (kg/L)	< 1.006	1.006~ 1.019
电荷	负电荷	较少负电荷
分子大小 (nm)	60~ 400	20~ 60
脂质组成	富含 TG, 少量胆固醇	失去 TG, 富含胆固醇
载脂蛋白组成	较少量载脂蛋白 B, 富含载脂蛋白 C	较多载脂蛋白 B, 富含载脂蛋白 E

1996 年, Nakajima 等^[5]发明了一种利用免疫亲和性原理分离和定量分析这些残粒样颗粒的新方法, 为临床直接检测 RLP 提供了一种新手段: 将含有直接抗载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 B100 抗原决定簇的特异性单克隆抗体混合在琼脂糖凝胶 4B 中, 前一种抗体识别所有高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 和新合成含载脂蛋白 AI 的 CM, 后一种抗体识别除某些富含载脂蛋白 E 颗粒外所有含载脂蛋白 B100 的脂蛋白, 因而这种免疫亲和性凝胶能与血中 HDL、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 及新生大 CM 和大多数 VLDL 颗粒结合, 未被结合的主要是富含载脂蛋白 E 的 CM 残粒和 VLDL 残粒, 将这些浮在表层的游离脂蛋白通过其胆固醇的含量而定量, 即为残粒样脂蛋白胆固醇 (remnant-like particle cholesterol, RLP-C) 浓度, 也可用其 TG 含量 (RLP-TG) 或特定脂蛋白来表示。

正常人群的血浆 RLP-C 波动在 0.16~ 0.24 mmol/L (6.2

[收稿日期] 2005-08-29 [修回日期] 2006-08-11

[作者简介] 颜雯, 硕士研究生, 医师, 研究方向为动脉粥样硬化和血脂, 现在深圳市福田区人民医院心内科工作, 通讯地址为广东省深圳市福田区深南中路 3025 号福田区人民医院心内科, 邮编 518033。赵水平, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为血脂代谢异常与动脉粥样硬化, 现任湖南省心血管病研究所心内科研究室主任。

~ 9.3 mg/dL) 之间, 其中男性和女性存在着很大的差异, 男性要高于女性。然而不论男女, 其血浆 RLPC 水平均随着年龄增加而增长, 且绝经后的女性其血浆 RLPC 水平升高^[6,7]。

2 残粒样脂蛋白与动脉粥样硬化性疾病

2.1 残粒样脂蛋白与血脂代谢紊乱性疾病

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH) 为 LDL 受体基因突变所致, 这种突变与以血浆胆固醇和 LDLC 升高为特征的脂蛋白谱有关。具有空腹高 TG 的杂合性 FH 亚型患者, 其空腹及餐后 RLPC 升高^[8] 而与 LDLC 无关^[9,10]。

Ⅱ型高脂血症者以 RLP 升高为特征, 显示为载脂蛋白 E ϵ 2/ ϵ 2 的基因型, 其表达能使载脂蛋白 E 介导的肝脂蛋白受体途径 TRL 摄取异常, 从而导致循环中 RLP 蓄积^[11]。然而仅有小部分具此基因型的个体会发展成为 Ⅱ型高脂血症, 因而用其他临床指标识别具有表达载脂蛋白 E ϵ 2/ ϵ 2 易感性的个体是有益的, 通过测定 RLPC 及 RLPC/TG 值评估 TRL 中胆固醇的含量为此提供了选择, 最适宜于 TC > 5.18 mmol/L、TG 在 2.26~ 9.04 mmol/L 范围此类病人的诊断^[12]。

对于继发性血脂紊乱性疾病, RLP 也是一个重要的危险因素。例如在胰岛素抵抗者中, 空腹 RLPC 升高比在正常者中更为常见。通过多重回归分析, HOMA (homeostasis model assessment) 率(胰岛素抵抗的一个指标) 与血浆 RLPC 浓度成正比, 提示 RLPC 与胰岛素抵抗密切相关^[13]。2 型糖尿病为心血管疾病的等危症, 其一个重要特征就是 TG 和 sLDL 升高。有研究显示患者空腹和餐后 RLPC 均有升高, 且在女性患者中表现更为显著, 因其具有更高的 sLDL 比例(取决于血浆 TG 浓度) 和 RLPC 水平, 而这两个参数均促成 2 型糖尿病所表现出的致 As 性脂蛋白表型^[14,18]。肾功能障碍患者其致 As 性脂蛋白谱常为 TRL 升高及其所致 RLPC 的升高。肾小球疾病和蛋白尿(24hr 尿蛋白 > 2g) 与 RLPC 升高有关。然而血浆 RLPC 浓度与肾功能(以肌酐清除率评估) 没有必然联系, 但却与血浆 TG 浓度密切相关^[19]。

2.2 残粒样脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化

血脂异常者餐后常有 TRL 和 RLP 蓄积, 而餐后 TRL 蓄积是致 As 性脂蛋白表型的一个重要特征。冠心病患者(包括传统血脂筛查不能检出的正常血脂冠心病患者) RLP 显著增高, 餐后增高幅度更大。已经在 As 病变中发现 RLP 存在^[20]。在 Framingham 等研究中, RLPC, 而非总 TG, 是心血管疾病的一个独立危险因素^[21,22], 不依赖于血浆 HDL 和 LDL 的水平^[23]。血管痉挛性心绞痛的患者无论有无心肌梗死病史, 其血浆 RLPC 浓度是预测心肌梗死的一个主要危险因素, 其机制可能与上调冠脉血管平滑肌细胞内 Rho 激酶以及增强冠状动脉血管痉挛活性有关^[24]。此外, 还发现血浆 RLPC 浓度与移植血管中 As 形成有着重要的联系^[25]。定量冠脉造影研究提示, 动脉血管狭窄病人 RLPC 显著升高而 HDLC 降低, 它们的比值是冠状动脉血管狭窄具高显著性的预测因子, 累及血管数增加, 比值也显著增加。

2.3 残粒样脂蛋白致动脉粥样硬化的机制

脂质在动脉壁的沉着取决于脂蛋白在血管内膜下进入

和积蓄状况。脂蛋白流入动脉内膜的量随其浓度升高而增加, 分子直径增大而减少, > 75 nm 的 TRL 分子不能进入动脉壁, 部分脂解后分子较小的 RLP(20~ 60 nm) 则易透入内膜, 具潜在的致 As 性。

2.3.1 损伤内皮功能 内皮功能失调是 As 的早期标志。冠心病患者血浆 RLPC 浓度升高, 可导致内皮功能异常^[26]。对已经发生过至少一次心血管事件、年龄 > 50 岁的患者进行干预显示^[27], 颈动脉中、内膜厚度与空腹血浆 RLPC 浓度成正相关, 不受 TG 和 LDLC 影响。Wilmink 等^[28] 也发现餐后 RLPC 升高与内皮细胞功能减弱存在一定的联系, 且能被短程他汀类治疗所改善, 而不依赖于 TG 和胆固醇水平。单独雌激素或雌孕激素联合的激素替代疗法可显著降低血浆 RLPC 水平并改善内皮细胞功能^[29,30]。

体外试验也说明 RLPC 能损伤培养的内皮细胞。利用 RLP 处理离体兔主动脉, 其对乙酰胆碱等所致血管内皮舒张功能受损^[31], 且经 NG-硝基 L-精氨酸甲酯预处理后的兔胸主动脉段血管舒张性降低, 而用肝素和乳铁蛋白阻断血管内皮细胞表面功能性糖蛋白并不影响 RLP 所致血管舒张功能障碍, 说明 RLP 可直接抑制内皮细胞功能而不需与其表面糖蛋白结合, 可能与降低冠脉的 NO 生物活性以及抑制载脂蛋白受体有关。此外, RLP 含大量卵磷脂过氧化, 可致细胞膜氧化损伤。用 RLP 而无 VLDL ($d < 1.006$ kg/L) 或 LDL ($1.019 < d < 1.063$ kg/L) 培养的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), 其分泌细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 以及组织因子 (tissue factor, TF) 增加, 而抗氧化剂 α 维生素 E 能剂量依赖性抑制 RLP 所致这些蛋白质 mRNA 的表达, 缓解血浆中可溶性 ICAM-1 和 VCAM-1 等升高, 明显降低 As 病变程度^[32]。Shin 等^[33] 发现 RLP 能加速 HUVEC 中 NAD(P)H 氧化酶依赖性过氧化物的形成, 并激活植物凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin like oxidized lowdensity lipoprotein receptor 1, LOX-1)、诱导促炎细胞因子的分泌, 促使 DNA 断裂从而导致内皮细胞凋亡。

2.3.2 促炎作用 动脉粥样硬化是一个慢性炎症过程。用 RLP 培养的 HUVEC 和流量控制模型中的单核细胞, 表达 CD11a、CD18、CD49d 以及 IL-1 β 增加^[34]; 且动物模型研究提示 RLP 可促进泡沫细胞形成, 说明残粒脂蛋白在血管炎症起始阶段有一定的促进作用。

2.3.3 促凝作用

残粒样脂蛋白在全血中增强血小板在 ADP 和胶原诱导下的聚集活性, 引致 ADP 从红细胞中渗漏, 介导血小板聚集, 增强凝血因子、血浆纤溶酶原激活抑制剂 1 (PAF-1) 活性, 并可单独诱导血小板在红细胞表面聚集从而促进血凝。这种促凝活性是 RLP 依赖性红细胞-血小板相互作用的结果, 可能是高脂血症病人通过刺激血小板产生血栓性并发症的原因之一。

2.3.4 其他 另有研究显示 RLP 可直接促进动脉平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC) 增殖。RLP 通过激活 SMC 中蛋

白激酶 C (protein kinase C, PKC), 活化表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 受体, 释放肝素结合 EGF 样生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF) 而促进 SMC 增殖^[35]。这可能是 RLP 致 As 的一个直接原因。

3 降脂治疗对残粒样脂蛋白胆固醇的影响

3.1 贝特类药物

贝特类药物是过氧化激体增值物激活型受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α) 激动剂, 其主要药理作用就是降低 TG 和升高 HDLC。参与 TG 代谢的一些主要基因, 如载脂蛋白 C ②和 LPL 基因, 其启动子上具有 PPAR α 调节因子: 贝特类药物能够下调载脂蛋白 C ②基因和上调 LPL 基因的表达。血浆 RLPC 浓度与 TG 成正比, 因而可以推测贝特类能够降低血浆 RLPC 水平。在 LOCAT (the Lipid Coronary Angiography Trial) 研究中, 已行冠状动脉旁路移植术的患者经两年吉非贝齐 (1 200 mg/d) 治疗后, 其 RLPC 下降了 34%^[25]。

对于有蛋白尿的肾病患者, 非诺贝特 (200 mg/d, 2 月) 则能明显下调 RLPC (约 35%), 与其降低 TG 密切相关 ($r^2 = 0.58, P < 0.005$)^[36]。此外, 2 型糖尿病和混和性高脂血症患者用吉非贝齐治疗 3 月, 其餐后 RLP 显著下降, 以增量曲线下面积 (area under the incremental curve, AUIC) 评估, 下降达 43%^[37]。

3.2 他汀类药物

他汀类的主要药理作用是降低 LDLC, 降 TG 与 RLP 的作用并不十分显著。在混合型高脂血症患者中^[38], 普伐他汀 (40 mg/d) 不降低 RLPC, 而辛伐他汀 (20 mg/d) 和阿托伐他汀 (10 mg/d) 则能显著降低 RLPC。尽管大剂量辛伐他汀治疗也能明显降低杂合性 FH 患者的 RLPC, 但仅 25% 患者能达到与其年龄性别匹配血脂正常者的血 RLPC 水平^[39]。总的来说, 他汀类药物对 RLPC 的影响, 可因药物种类不同而不同, 且其降低 RLPC 的浓度依赖于它对 TG 的降低。

3.3 饮食干预

饮食干预对血 RLPC 浓度的影响目前还没有得到广泛评估。经 3 周单纯每餐 20 g 豆类蛋白质饮食能够降低空腹血 RLPC 浓度约 9.8%^[40]。

4 结论与前景

目前已有大量资料表明, RLP 对动脉脂质沉积和 As 形成有直接作用, 为致 As 性脂蛋白表型 (即 sLDL 升高和 HDL 降低) 的一种特征性表现。RLP 水平升高增加冠心病危险性, 而这种升高能被降脂治疗所缓解。因此, RLP 不仅为冠心病的一个诊断指标还是一个评价对降脂治疗是否有效的指标。尽管近年来有大量关于 RLP 的研究报道, 但对于具心血管事件高风险的血脂异常患者, 降低血 RLP 水平的临床意义还有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Nakamura T, Kugiyama K. Triglycerides and remnant particles as risk factors

- for coronary artery disease [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2006, **8** (2): 107-110
- [2] Yamell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Thomas HF, Bainton D, Elwood PC, et al. Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease? Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (8): 1 340-345
- [3] Cohn JS, Marcoux C, Davignon J. Detection, quantification, and characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich remnant lipoproteins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (10): 2 474-486
- [4] 马百坤, 庄一义. 高富含三酰甘油脂蛋白残粒是动脉硬化的危险因素 [J]. *临床检验杂志*, 2004, **22** (1): 60-62
- [5] Nakajima K, Okazaki M, Tanaka A, Pullinger CR, Wang T, Nakano T, et al. Separation and determination of remnant-like particles in human serum using monoclonal antibodies to apoB-100 and apoA-I [J]. *J Clin Ligand Assay*, 1996, **19** (3): 177-183
- [6] McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Remnant lipoprotein cholesterol and triglyceride reference ranges from the Framingham Heart Study [J]. *Clin Chem*, 1998, **44** (6 Pt 1): 1 224-232
- [7] Bittner V, Tripputi M, Hsia J, Gupta H, Steffes M. Remnant-like lipoproteins, hormone therapy, and angiographic and clinical outcomes: The Women's Angiographic Vitamin & Estrogen Trial [J]. *Am Heart J*, 2004, **148** (2): 293-299
- [8] Twickler TB, Dallinga-Thie GM, de Valk HW, Schreuder PC, Jansen H, Cabezas MC, et al. High dose of simvastatin normalizes postprandial remnant-like particle response in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (11): 2 422-427
- [9] Sauvage-Nolting PR, Buima RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. Baseline lipid values partly determine the response to high-dose simvastatin in patients with familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **164** (2): 347-354
- [10] Sauvage Nolting PR, Twickler MB, Dallinga-Thie GM, Buima RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. Elevated remnant-like particles in heterozygous familial hypercholesterolemia and response to statin therapy [J]. *Circulation*, 2002, **106** (7): 788-792
- [11] Mahley RW, Huang YD, Rall SC Jr. Pathogenesis of type ② hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes [J]. *J Lipid Res*, 1999, **40** (11): 1 933-949
- [12] Wang T, Nakajima K, Leary ET, Warnick GR, Cohn JS, Hopkins P, et al. Ratio of remnant-like particle-cholesterol to serum total triglycerides is an effective alternative to ultracentrifugal and electrophoretic methods in the diagnosis of familial type ② hyperlipoproteinemia [J]. *Clin Chem*, 1999, **45** (11): 1 981-987
- [13] Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Relationship between insulin resistance and remnant-like particle cholesterol [J]. *Atherosclerosis*, 2002, **164** (1): 167-170
- [14] Schaefer EJ, McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Ordovas JM, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels in diabetic men and women in the Framingham Offspring Study [J]. *Diab Care*, 2002, **25** (6): 989-994
- [15] Ai M, Tanaka A, Ogita K, Sekine M, Numano F, Reaven GM, et al. Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38** (6): 1 628-632
- [16] Saito M, Eto M, Kaku K. Remnant-like lipoprotein particles in type 2 diabetic patients with apolipoprotein E3/3 and apolipoprotein E2 genotypes [J]. *Metabolism*, 2002, **51** (8): 964-969
- [17] Guerin M, Le Goff W, Lassel TS, Tol AV, Steiner G, Chapman MJ. Proatherogenic role of elevated cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 282-288
- [18] 蒋兴亮, 周京国, 唐中. 血清残粒脂蛋白胆固醇水平与 2 型糖尿病微血管病变的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2005, **15** (23): 3 610-612
- [19] Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria [J]. *Atherosclerosis*, 2001, **157** (1): 211-220
- [20] Proctor SD, Vine DF, Mano JC. Arterial retention of apolipoprotein B (48)- and B (100)-containing lipoproteins in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*,

- 2002, **13** (5): 461-470
- [21] 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 [J]. *Circulation*, 1999, **99** (22): 2 858-860
- [22] Fukushima H, Kugiyama K, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, et al. Comparison of remnant-like lipoprotein particles in postmenopausal women with and without coronary artery disease and in men with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2001, **88** (12): 1 370-373
- [23] Claudia I, Beatriz L R, John S G, et al. Are Remnant-Like Particles Independent Predictors of Coronary Heart Disease Incidence? The Honolulu Heart Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (8): 1 718-722
- [24] Oi K, Shimokawa H, Hiroki J, Uwatoku T, Matsumoto Y, Nakajima Y, et al. Remnant Lipoproteins from Patients with Sudden Cardiac Death Enhance Coronary Vasospastic Activity Through Upregulation of Rho-Kinase [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (5): 918-922
- [25] Karpe F, Taskinen MR, Nieminen MS, Frick MH, Kesaniemi YA, Pasternack A, et al. Remnant-like lipoprotein particle cholesterol concentration and progression of coronary and vein graft atherosclerosis in response to gemfibrozil treatment [J]. *Atherosclerosis*, 2001, **157** (1): 181-187
- [26] Nakamura T, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Ohata J, Kitta Y, et al. Remnant lipoproteinemia is a risk factor for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **181** (2): 321-327
- [27] Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides [J]. *J Lipid Res*, 2001, **42** (1): 17-21
- [28] Wilmsink HW, Twickler TB, Banga JD, Dallinger-Thie GM, Eeltink H, Erkelens DW, et al. Effect of statin versus fibrate on postprandial endothelial dysfunction: role of remnant-like particles [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, **50** (3): 577-582
- [29] Sanada M, Nakagawa H, Kodama I, Sakasita T, Ohama K. The effect of hormone replacement therapy on metabolism of lipoprotein remnants in post-menopausal women [J]. *Maturitas*, 2000, **34** (1): 75-82
- [30] Ossewaarde ME, Dallinger-Thie GM, Bots ML, van der Schouw YT, Rabelink TJ, Grobbee DE, et al. Treatment with hormone replacement therapy lowers remnant lipoprotein particles in healthy postmenopausal women: results from a randomized trial [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, **33** (5): 376-382
- [31] Doi H, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Matsumura T, Ohta Y, et al. Remnants of chylomicron and very low density lipoprotein impair endothelium dependent vasorelaxation [J]. *Atherosclerosis*, 1998, **137** (2): 341-349
- [32] Doi H, Kugiyama K, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism [J]. *Circulation*, 2000, **102** (6): 670-676
- [33] Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW. Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 activation: prevention by cilostazol [J]. *Circulation*, 2004, **109** (8): 1 022-028
- [34] Kawakami A, Tanaka A, Nakajima K, Shimokado K, Yoshida M. Atorvastatin attenuates remnant lipoprotein induced monocyte adhesion to vascular endothelium under flow conditions [J]. *Circ Res*, 2002, **91** (3): 263-271
- [35] Kawakami A, Tanaka A, Chiba T, Nakajima K, Shimokado K, Yoshida M. Remnant Lipoprotein Induced Smooth Muscle Cell Proliferation Involves Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation [J]. *Circulation*, 2003, **108** (21): 2 679-688
- [36] Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12** (2): 341-348
- [37] McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Leary E, Reaven GM. Comparison in patients with type 2 diabetes of fibric acid versus hepatic hydroxymethyl glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor treatment of combined dyslipidemia [J]. *Metabolism*, 2002, **51** (10): 1 355-359
- [38] Stein DT, Devaraj S, Balis D, Adams-Huet B, Jialal I. Effect of statin therapy on remnant lipoprotein cholesterol levels in patients with combined hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (12): 2 026-031
- [39] Sauvage Nolting PR, Twickler MB, Dallinger-Thie GM, Buima RJ, Hutten BA, Kastelein JJ. Elevated remnant-like particles in heterozygous familial hypercholesterolemia and response to statin therapy [J]. *Circulation*, 2002, **106** (7): 788-792
- [40] Higashi K, Abata S, Iwamoto N, Ogura M, Yamashita T, Ishikawa O, et al. Effects of soy protein on levels of remnant-like particles cholesterol and vitamin E in healthy men [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2001, **47**: 283-288

(此文编辑 胡必利)