

# 高密度脂蛋白亚型抗动脉粥样硬化血栓形成的作用机制

李霞<sup>1</sup>, 王静<sup>1</sup>, 易光辉<sup>1,2</sup>, 阮长耿<sup>2</sup>

(1. 南华大学医学院心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001;

2. 苏州大学附属第一医院血液研究所 江苏省血液研究所, 江苏省苏州市 215006)

[关键词] 病理学与病理生理学; 高密度脂蛋白亚型; 血栓形成; 动脉粥样硬化

[摘要] 高密度脂蛋白胆固醇浓度与冠状动脉粥样硬化发生的危险性呈负相关。血浆高密度脂蛋白是一类颗粒大小不均一的脂蛋白, 可分为两个大的亚型, 即体大质轻的高密度脂蛋白 2 和小而密的高密度脂蛋白 3。高密度脂蛋白及其载脂蛋白参与抗动脉粥样硬化可能涉及到的机制有: 促胆固醇转运, 维持内皮完整性, 抑制血细胞粘附于血管内皮, 抗氧化, 抗炎作用, 抗血栓和促纤溶等多方面作用。本文主要阐述高密度脂蛋白及其亚型抗血栓形成机制。其主要机制是通过上调内皮一氧化氮合酶表达和促进一氧化氮合酶生成来促进血管保护因子一氧化氮的合成, 同时还通过激活前列环素合成, 减少组织因子表达, 经蛋白 C 途径下调凝血酶生成, 直接或间接地减少血小板聚集, 减少凝血和促进纤溶来对抗血栓形成。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

大量的流行病学研究结果表明, 血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度与冠状动脉粥样硬化发生的危险性呈负相关, 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 被认为是抗动脉粥样硬化的保护因子。随着对血浆高密度脂蛋白及其载脂蛋白参与抗动脉粥样硬化和血管保护机制研究的深入, 发现其可能涉及到的机制有: 促胆固醇转运, 改善内皮功能, 抗体内低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 氧化, 抗炎作用, 抗血栓和促纤溶等多方面作用。高密度脂蛋白通过抑制血小板活化与聚集, 抑制凝血, 促进纤溶来抑制血栓形成, 发挥抗动脉粥样硬化作用。本文重点阐述高密度脂蛋白及其亚型的抗血栓机制。

## 1 高密度脂蛋白的结构特点和亚型

高密度脂蛋白是通过超速离心方法分离出来的一种血浆脂蛋白。高密度脂蛋白是血液中密度最高、颗粒最小的脂蛋白, 其密度介于 1.063~1.210 kg/L 之间, 大多数循环中的高密度脂蛋白呈球形, 直径为 5~17 nm。高密度脂蛋白主要是由肝脏合成, 它是由载脂蛋白、磷脂、胆固醇和少量脂肪酸组成。高密度脂蛋白颗粒小, 可以自由进出动脉管壁, 可以将血管内膜底层沉积下来的 LDL、胆固醇、甘油三酯等有害物质转运到肝脏进行分解排泄。其载脂蛋白以载脂蛋白 A<sub>iv</sub> 为主, 其余载脂蛋白为载脂蛋白 A<sub>i</sub>、载脂蛋白 C 和载脂

蛋白 E。血浆高密度脂蛋白是一类颗粒大小不均一的脂蛋白, 可分为两个大的亚群 (或亚组分), 即 HDL2 和 HDL3 (HDL2 的密度为 1.063~1.125 kg/L, 而 HDL3 的密度为 1.125~1.210 kg/L)。这两个亚群与心血管疾病患病危险性的关系可能不尽相同。早年的研究多提示血浆 HDL2 具有明显的抗动脉粥样硬化作用, 而 HDL3 的作用未得肯定。但是, 近年来已有较多研究报道认为 HDL3 和 HDL2 对冠心病具有同样的保护作用, 而且认为 HDL3 的保护作用明显大于 HDL2, 血浆 HDL3C 水平降低是心肌梗死的最大危险因素。还有些研究报道, 体内 HDL3 比 HDL2 更能有效地防止动脉粥样硬化, 可能是因为 HDL3 比 HDL2 抗 LDL 氧化的作用更强<sup>[1,2]</sup>。最新研究表明小而密的 HDL3 富含鞘磷脂 1 磷酸 (sphingosine 1-phosphate, SIP) 这一抗凋亡关键分子, 而缺乏鞘磷脂, 这种脂质结构与卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin: cholesterol acyl transferase, LCAT) 活性呈负相关, 这也证实了 HDL3 同样具有抗动脉粥样硬化的特性<sup>[3,4]</sup>。近年来也有人采用免疫技术将高密度脂蛋白颗粒按载脂蛋白类型分为 LpA<sub>iv</sub> 和 LpA<sub>i</sub> 两种亚型<sup>[5]</sup>。

## 2 高密度脂蛋白的抗动脉粥样硬化可能机制

目前认为可能与下列作用有关: 高密度脂蛋白颗粒具有胆固醇逆向转运作用, 即将动脉壁中多余的胆固醇直接或间接地转运给肝脏组织, 经相应的受体途径进行分解代谢。动物实验表明, 高密度脂蛋白能消退大鼠饮食源性所致的主动脉脂质沉着及脂肪条纹。有研究显示, 高密度脂蛋白还具有阻止 LDL 聚集的作用。而 LDL 的聚集被认为更有利于 LDL 被巨噬细胞吞噬。④高密度脂蛋白具有抗体内 LDL 被氧化的作用, 这可能与高密度脂蛋白颗粒中含有较为丰富的血小板激活因子乙酰水解酶有关。⑤高密度脂蛋白具有加强前列环素的作用。高密度脂蛋白中的载脂蛋白 A<sub>iv</sub> 具有

[收稿日期] 2008-05-05

[修回日期] 2008-09-03

[基金项目] 国家自然科学基金 (30570598)、国家博士后科学基金 (20060400953) 和江苏省“135 工程”开放课题资助项目

[作者简介] 李霞, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学和脂质转运代谢, E-mail 为 lixia1107@126.com。通讯作者易光辉, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病分子病理和脂质转运代谢细胞分子机制, E-mail 为 ghyi6108@163.com。阮长耿, 教授, 博士研究生导师, 主要从事出血与血栓性疾病的基础与临床研究、单克隆抗体的研究及其在血液学的应用以及血管生物学的研究, E-mail 为 changgengruan@hotmail.com。

前列环素的稳定因子作用。高密度脂蛋白可能还具有促进纤维蛋白溶解的作用,因而有利于微小血栓的溶解。也就是说,高密度脂蛋白可能通过多种方式而起着抗血栓形成的作用<sup>[6]</sup>。高密度脂蛋白能显著地抑制血管表皮生长因子诱导的血管平滑肌细胞增殖,这种作用与它所含的载脂蛋白 A<sub>iv</sub>和载脂蛋白 A<sub>iv</sub>有密切的关系。高密度脂蛋白的抗平滑肌细胞增殖作用可能是其抗动脉粥样硬化的机制之一。

### 3 高密度脂蛋白及其亚型的抗血栓形成机制

#### 3.1 高密度脂蛋白及其亚型调节血管的收缩与舒张功能

前列环素 (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>) 是由内皮细胞产生的一种前列环素,它作用于平滑肌细胞上的 PGI<sub>2</sub> 受体,启动腺苷酸环化酶系统,抑制血管收缩,还能够抑制血小板聚集<sup>[7]</sup>,以及增加内皮细胞中一氧化氮的合成,而反过来,一氧化氮也能增加 PGI<sub>2</sub> 舒张平滑肌的活性。高密度脂蛋白与 PGI<sub>2</sub> 的释放增加呈明显的剂量依赖关系,而且高密度脂蛋白的两个亚类 HDL<sub>2</sub> 和 HDL<sub>3</sub> 具有同样的作用,但环加氧酶抑制剂能阻止高密度脂蛋白的这个作用。血栓素 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) 也是由内皮细胞产生,与 PGI<sub>2</sub> 不同, TXA<sub>2</sub> 在血管收缩和血小板活化中起着重要的作用。PGI<sub>2</sub> 与 TXA<sub>2</sub> 之间的比例对于心血管系统功能的正常发挥很重要,而高密度脂蛋白则能调节这种平衡状态。生理剂量的高密度脂蛋白减弱凝血酶或胶原诱导的血小板活化,抑制 TXA<sub>2</sub> 的释放。Oravec 等发现 HDL<sub>2</sub> 能抑制内皮细胞中 TXA<sub>2</sub> 的表达,并呈剂量依赖性,但 HDL<sub>3</sub> 却刺激 TXA<sub>2</sub> 的表达,由于 HDL<sub>2</sub> 和 HDL<sub>3</sub> 的调节,在循环中保持着一个合理的 PGI<sub>2</sub> 与 TXA<sub>2</sub> 比例,有效地抑制了血小板的激活与聚集,在一定程度上减少了血栓的形成。

一氧化氮 (nitric oxide, NO) 即内皮源性的血管舒张因子,它是体内最重要的气体信使分子,它是以 L-精氨酸为底物,由一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化合成的。NOS 分为结构型 (eNOS) 和诱导型 (iNOS)。其主要作用是通过激活平滑肌细胞中的鸟苷酸环化酶使血管平滑肌舒张,同时,一氧化氮还可以抑制血小板聚集。研究表明,一氧化氮抑制血小板聚集的作用是通过增加血小板中环鸟苷酸的生成来实现的。而高密度脂蛋白通过恢复内皮细胞中被 LDL 等导致动脉粥样硬化的脂质削弱了的一氧化氮合成,间接地抑制了血小板的聚集<sup>[7]</sup>。Riddell 等认为高密度脂蛋白对血小板活化的作用取决于高密度脂蛋白中的载脂蛋白 E,因为载脂蛋白 E 能够与血小板表面的载脂蛋白 E 受体结合,激活血小板内的内皮型 NOS (eNOS),从而诱导血小板合成一氧化氮,使血小板活化受到抑制。Uittenbogaard 等<sup>[8]</sup> 用氧化型 LDL 处理内皮细胞,发现氧化型 LDL 会耗竭浆膜陷窝内的胆固醇,使 eNOS 自陷窝向细胞内移位,从而使 eNOS 对乙酰胆碱的刺激不敏感,因而会减少一氧化氮的生成;而高密度脂蛋白可以向内皮细胞陷窝提供胆固醇酯,防止 eNOS 移位,使其合成一氧化氮的功能得以发挥正常。此外,通过载脂蛋白 A<sub>iv</sub> 与 B 族 iv 型清道夫受体 (SR-B iv) 的结合,高密度脂蛋白还可以活化 eNOS<sup>[9]</sup>,促进一氧化氮合成,但游离于脂质的载

脂蛋白 A<sub>iv</sub> 不能单独活化 eNOS,而高密度脂蛋白与 SR-B iv 之间的相互作用还与细胞膜胆固醇的分布及形态有关,并潜在地影响 eNOS 活性<sup>[10,11]</sup>。同时,这种相互作用可导致复杂的级联系统的激活,使得细胞内神经酰胺增加,并最终导致 eNOS 的磷酸化和激活<sup>[9]</sup>。Cominacini 等<sup>[12]</sup> 则认为氧化型 LDL 主要不是通过抑制 eNOS 的活化,而是通过使过氧阴离子生成增多起效的,过氧阴离子与一氧化氮反应产生过硝酸盐,削弱了一氧化氮的生物活性;高密度脂蛋白可减少过氧阴离子的产生,提高一氧化氮的生物活性。这些研究说明高密度脂蛋白可以从增加一氧化氮的合成和提高一氧化氮的生物活性两个不同的途径,间接地抑制血小板聚集,从而抑制血栓形成。研究证实血浆高密度脂蛋白的主要成分 HDL<sub>3</sub> 可抑制凝血酶诱导的血小板 (GP IIb/IIIa) 与纤维蛋白原结合以及对血小板聚集呈浓度依赖性抑制<sup>[13]</sup>。研究发现在 HDL<sub>3</sub> 作用下,血小板发育过程中可产生一分子量为 48 kDa 的蛋白,这类蛋白属于蛋白激酶 C 的一个亚型。蛋白激酶 C 活化可刺激 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 的逆向转运以及胞质内的碱化作用,进而抑制胞质池中释放的 Ca<sup>2+</sup>,最终抑制血小板活化。这样在一定程度上抑制了血栓的形成。

#### 3.2 高密度脂蛋白调节抗凝与促凝作用

血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 是近年来发现的一种内源性脂类介质,在血栓形成等病理生理过程中起重要作用。PAF 作为最强的血小板聚集诱导剂,是由活化的内皮细胞合成的一种磷脂。在单核细胞、中性粒细胞、血小板、内皮细胞等表面有特异性的 PAF 受体。PAF 介导细胞间的粘附作用,提高血管的通透性,并通过 PAF 受体来促进血小板聚集和增强平滑肌收缩<sup>[14]</sup>。高密度脂蛋白能阻止内皮细胞活化合成 PAF,并呈剂量依赖性,而且高密度脂蛋白的脂质和脂蛋白成分对高密度脂蛋白的这种抑制作用的发挥起了重要的作用。研究还发现高密度脂蛋白的这种作用是通过细胞内乙酰辅酶 A: 脂酰 PAF 乙酰转移酶活性的减弱来实现的,而与高密度脂蛋白的 PAF-乙酰基水解酶 (PAF-acetylhydrolase, PAF-AH) 活性无明显关系。另外,高密度脂蛋白中所含的 LCAT、对氧磷酶 (paraoxonase, PON) 和 PAF-AH 都可以使 PAF 降解,失去其生物学活性<sup>[15,16]</sup>。因此,通过减少内皮细胞合成 PAF 和增强 PAF 的降解,高密度脂蛋白能够削弱血小板聚集,阻止血栓形成。

蛋白 C (protein C, PC) 是一种维生素 K 依赖性蛋白,属丝氨酸蛋白酶,由肝脏合成。PC 在血浆中以无活性的酶原形式存在,凝血酶是其唯一的生理性活化剂。凝血酶在内皮表面与凝血酶调节蛋白 (TM) 结合,形成凝血酶-凝血酶调节蛋白 (thrombin-thrombomodulin, T-TM) 复合物,此复合物作用于 PC 重链激活 PC 为活化蛋白 C (activated protein C, APC), APC 能使血浆中的因子 IIIa 和 IIa 失活,其辅因子蛋白 S 有着增强 APC 的抗凝活性作用。Griffin 等<sup>[17]</sup> 发现高密度脂蛋白能显著增强 APC 和蛋白 S 的抗凝活性,并呈剂量依赖关系,而高密度脂蛋白具有抗凝活性要归因于高密度脂蛋白颗粒本身,因为抗载脂蛋白 A<sub>iv</sub> 抗体能使其抗凝活性消失,而抗糖蛋白 IIb/IIIa 和抗载脂蛋白 B100 抗体则没有影响。此外,研

究发现,内源性高甘油三酯血症患者高密度脂蛋白颗粒直径呈变小趋势,血液凝血活性增强。纤维蛋白原与 HDL3b 呈正相关,与 HDL2a 和 HDL2b 呈负相关。在对凝血酶原时间进行分析时,还发现 APC/蛋白 S 复合物的抗凝反应与载脂蛋白 A<sub>IV</sub>水平相关,说明血浆高密度脂蛋白至少在体外能通过 APC 抗凝途径发挥其增强抗凝的作用。

组织因子(tissue factor,TF)是一种膜结合蛋白,它通过因子 V ④激活因子 ⑤和因子 ⑥以启动外源性凝血途径。高密度脂蛋白不影响 TF 的生成,但是高密度脂蛋白可以调节 TF 的活性。组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor,TFPI)是组织因子、因子和 ⑥因子的天然抑制物,在维持正常凝血中发挥关键的生理作用。TFPI 是外源性凝血途径的天然抑制物。该因子早在 20 世纪初就被发现,1983 年 Sander 等首先阐明了 TFPI 抑制外源性凝血途径的机制。1988 年 Wun 等首次克隆 TFPI 的 cDNA,并据此推断出它的氨基酸组成和空间构型,将其隶属于 Kunitz 型丝氨酸蛋白酶抑制物家族。生理条件下,TFPI 主要由微血管内皮细胞合成,大部分锚着于内皮细胞,少量以游离形式存在,或者与脂蛋白、血小板结合后进入血液循环。TFPI 的恒定表达对于内皮细胞的抗凝血功能及维持血液的正常流动非常重要。血管内皮细胞受损时,内皮下细胞表面的 TF 暴露于血液,外源性凝血途径立即启动。TF 与血液中少量的 F<sub>a</sub> (F<sub>a</sub>)结合,形成 F<sub>a</sub>/TF 复合物,而后活化 F<sub>a</sub>和少量 F<sub>a</sub>活化的 F<sub>a</sub>(F<sub>a</sub>)激活凝血酶原变为凝血酶,从而引起凝血,少量 F<sub>a</sub>对 F<sub>a</sub>的激活则产生放大作用。血浆高密度脂蛋白和 TFPI 之间有密切的关系,Moor 等认为特别是 HDL3b 亚型与 TFPI 之间关系更密切。Viswambharan 等<sup>[18]</sup>用重组高密度脂蛋白(reconstituted high density lipoprotein, rHDL)干预凝血酶诱导的人脐静脉和主动脉内皮细胞 TF 表达,发现 rHDL 抑制凝血酶通过 RhoA 与 PI3K 活化诱导的人内皮 TF 表达,而不是通过 AKt/eNOS 途径。由此表明,高密度脂蛋白可以间接地发挥抗凝作用从而防止血栓形成。

von Willebrand 因子(vWF)是一系列多聚体粘附糖蛋白,可被内皮细胞表达。vWF 通过复制介导血小板粘附于损伤的血管壁及血小板间粘附促发血栓。vWF 是血小板的配体,在血管损伤后的血小板粘附和聚集的过程中起着重要作用。Blann 等发现 vWF 患者血液循环中的 vWF 与高密度脂蛋白呈负相关,说明高浓度的高密度脂蛋白可以通过减少循环中的 vWF 减弱血小板粘附和聚集的抗血栓作用,然而具体机制目前仍需要进一步研究。

### 3.3 高密度脂蛋白双向调节纤溶活性

内皮细胞可以释放组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)和纤溶酶原激活物抑制剂 1(tissue plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),从而控制纤溶酶,溶解纤溶蛋白,以调节纤溶过程。Ren 等<sup>[19]</sup>发现 LDL 和糖化的 LDL 处理内皮细胞后 tPA 的生成减少而 PAI-1 的生成增加,而高密度脂蛋白能消除这种作用,并使内皮细胞恢复正常的 tPA 和 PAI-1 的释放。尽管有研究显示,PAI-1 与高密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇的比率呈负相关,但血液循环中的高密度

脂蛋白与 PAI-1 并不是直接相关的。此外,高密度脂蛋白中的载脂蛋白能直接增强由尿激酶所导致的纤溶酶原的活化,其中的具体机制还不清楚。而在给予小鼠静脉注射合成高密度脂蛋白(synthetic high density lipoproteins, sHDL)发现纤溶酶原活化会形成一些不稳定的血栓,且这种血栓具有自发溶解的趋势。由此可见,通过对 t-PA 和 PAI-1 间平衡的调节,高密度脂蛋白具有促进纤溶防止血栓形成的作用。还有研究表明 HDL3 通过诱导第二信使 1,2-二酰甘油和 1,4,5-三磷酸肌醇的生成减少抑制凝血酶诱导的血小板聚集和纤溶酶结合。由此说明高密度脂蛋白亚型在一定程度上起到抗血栓的作用。

## 4 展望

大量的研究表明,高密度脂蛋白具有明显抗血栓形成的作用。由于高密度脂蛋白组成、代谢和生物学活性等多方面的复杂性,使其在临床应用受到限制。尤其是最近对胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)抑制剂 Torcetrapib 的应用<sup>[20]</sup>。研究显示, Torcetrapib 在显著升高 HDLC 的同时,并不能显著延缓冠状动脉粥样斑块的进展,也不能减少患者的死亡率,进一步说明决定抗动脉粥样硬化作用的最主要的因素是高密度脂蛋白的功能而并非数量。因此高密度脂蛋白的功能研究越来越受到研究人员的关注。研究发现,血清中 HDL3 含量相对较稳定,而 HDL2 在各种疾病状态变化较大。LCAT 和胆固醇酯转移蛋白的活力与 HDL2 的形成有关;肝甘油酯水解酶活力也与高密度脂蛋白亚组份的分解代谢相关;同时 HDL2 水平也反映富含甘油三酯脂蛋白的转换率。HDL2C 在动脉硬化、心肌梗死、糖尿病及中风等时明显降低,其下降的比率大于 HDL3C,故 HDL2C 作为动脉粥样硬化危险指标优于 HDL3C<sup>[1-3]</sup>。此外, rHDL 已开始用于临床研究,并证实在人体内具有确切的抗动脉粥样硬化和逆转动脉粥样硬化的作用<sup>[21]</sup>,而载脂蛋白 A<sub>IV</sub>模拟肽有注射和口服两种剂型,更具有临床应用前景<sup>[22]</sup>。因此选择性的增加循环中的高密度脂蛋白对治疗动脉粥样硬化有促进作用,特别是,最近研究提出小而密的 HDL3 是治疗动脉粥样硬化血脂异常(尤其是与炎症密切相关的症状)新的治疗靶点。

## [参考文献]

- [1] Shimanuki S, Nagasawa T, Nishizawa N. Plasma HDL subfraction levels increase in rats fed prosc millet protein concentrate [J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12 (7): 221-226.
- [2] Jiang P, Yan PK, Chen JX, et al. High density lipoprotein 3 inhibits oxidized low density lipoprotein induced apoptosis via promoting cholesterol efflux in RAW264.7 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27 (2): 151-157.
- [3] Anadol Kontush, Patrice Therond, Amal Zerrad, et al. Preferential sphingosine 1-phosphate enrichment and sphingomyelin depletion are key features of small dense HDL3 particles: Relevance to antiapoptotic and antioxidative activities [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 1843-849.
- [4] 勾蓝图,傅明德,徐燕华,等. ④型高脂血症患者血清高密度脂蛋白亚类组成及含量[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13 (5): 597-600.
- [5] 吴新伟,傅明德,刘秉文,邓萍. 人血清 HDL 亚类免疫印迹检测法[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1999, 7 (3): 253-255.
- [6] Barter P, Gotto AM, Larosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (13): 1

- 301-310.
- [7] Mogielnicki A, Kramkowski K, Pietrzak L, et al. N-methylnicotinamide inhibits arterial thrombosis in hypertensive rats [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, **58** (3): 515-527.
  - [8] Uittenbogaard A, Shaul PW, Yuhanna S, et al. High density lipoprotein prevents oxidized low density lipoprotein induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 11 278-283.
  - [9] Yuhanna S, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase [J]. *Nat Med*, 2001, **7**: 853-857.
  - [10] Shaul PW. Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis [J]. *J Physiol*, 2003, **547**: 21-33.
  - [11] Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ, et al. High density lipoprotein induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 9 142-149.
  - [12] Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, et al. The binding of oxidized low density lipoprotein (oxLDL) to oxLDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 13 750-755.
  - [13] Nofer JR, Walter M, Kehrel B, et al. HDL $\beta$ -mediated inhibition of thrombin induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1, 2-diacylglycerol and inositol 1, 4, 5-tris-phosphate [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (6): 861-869.
  - [14] Laura C, Monica G, Guido F. Endothelial protection by high density lipoproteins: from bench to bedside [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 1 724-1731.
  - [15] Tselepis AD, Chapman MJ. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase [J]. *Atheroscler Suppl*, 2002, **3**: 57-68.
  - [16] Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, et al. Hydrolysis of platelet activating factor by human serum paraoxonase [J]. *Biochem J*, 2001, **354**: 1-7.
  - [17] Griffin JH, Kojima K, Banka CL, et al. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of protein S and activated protein C [J]. *J Clin Invest*, 1999, **103**: 219-227.
  - [18] Viswambharan H, Ming XF, Zhu SS, et al. Reconstituted high-density lipoprotein inhibits thrombin-induced endothelial tissue factor expression through inhibition of RhoA and stimulation of phosphatidylinositol $\beta$ -kinase but not Akt/endothelial nitric oxide synthase [J]. *Circ Res*, 2004, **94**: 918-925.
  - [19] Ren S, Shen GX. Impact of antioxidants and HDL on glycated LDL-induced generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 1 688-693.
  - [20] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events [J]. *N Engl J Med*, 2007, **357** (21): 2 109-122.
  - [21] Sumi M, Sata M, Miura S, et al. Reconstituted high-density lipoprotein stimulates differentiation of endothelial progenitor cells and enhances ischemia-induced angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27** (4): 813-818.
  - [22] Li D, Weng S, Yang B, et al. Inhibition of arterial thrombus formation by apoA iv milano [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (2): 378-383.

(此文编辑 文玉珊)