

肥胖与高密度脂蛋白代谢异常研究进展

宁小晖 综述, 彭道泉 审校

(中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 肥胖; 高密度脂蛋白胆固醇; 高甘油三酯血症; 炎症; 载脂蛋白 M

[摘要] 肥胖是代谢综合征发生发展的中心环节, 其与代谢综合征的各个危险因素密切相关。高密度脂蛋白胆固醇水平降低是代谢综合征的特征性血脂代谢异常之一。有研究表明肥胖可通过多种途径影响体内高密度脂蛋白水平和功能, 如高甘油三酯血症, 脂肪细胞因子, 炎症状态, 载脂蛋白 M 异常等。而高密度脂蛋白胆固醇水平降低及功能异常是动脉粥样硬化进展的独立危险因素。本文就肥胖与高密度脂蛋白异常及其影响因素的研究进展作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

随着生活方式、膳食结构的改变以及体力活动减少, 肥胖的发生率呈上升趋势。肥胖已被世界卫生组织列为导致疾病负担的十大危险因素之一。研究表明肥胖与体内高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol HDLC) 水平降低有密切相关性^[1], 而流行病学和临床实验已经证实, 冠心病的发病率与 HDLC 水平呈负相关。HDLC 水平降低是动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 进展的独立危险因素^[2]。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein HDL) 通过促进胆固醇逆转运、改善内皮功能、抗氧化、抗炎和抗血栓而发挥心血管保护作用。HDL 已成为冠心病防治工作的新靶点。研究肥胖对 HDL 的结构、代谢和功能的影响能够深入了解脂质代谢过程和 As 发生机制。

1 肥胖患者血脂紊乱的特点

研究发现肥胖患者血脂代谢紊乱的主要表现为极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein VLDL)、甘油三酯 (triglyceride TG) 和总胆固醇 (total cholesterol TC) 增高, HDLC 降低, 小而致密的低密度脂蛋白 (low density lipoproteins LDL) 增加^[3]。HDL 亚型改变有血清中小颗粒的前 β 1 (pre β 1) HDL, HDL3 含量明显增加, 而大颗粒的 HDL2 含量显著减少。肥胖者血浆 HDL 成熟代谢受阻, 机体胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport RCT) 有减弱的倾向。

2 总胆固醇水平升高对肥胖患者高密度脂蛋白代谢的影响

2.1 富含甘油三酯的脂蛋白生成增加, 清除减慢

肥胖患者脂肪分解产生的过多游离脂肪酸 (free fat acid FFA) 通过门静脉系统进入肝脏, 使肝脏合成 VLDL 和

TG 增加。FFA 与代谢综合征和代谢综合征组分中的腹部肥胖、高 TG 血症相关^[4]。肥胖患者存在胰岛素抵抗, 其载脂蛋白 B100 的降解速率减慢, 导致肝脏过度产生 VLDL, 并使脂蛋白之间的脂质交换增加。血浆中胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein CETP) 和肝脂酶活性增加, 卵磷脂-胆固醇脂酰转移酶 (lecithin cholesterol acyl transferase LCAT) 及脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase LPL) 活性降低^[5]。肝脂酶活性增加促使 HDL 中的 TG 水解, 使 HDL2 转变为 HDL3 同时其表面的载脂蛋白 Aiv 和磷脂脱落产生新的前 β 1-HDL。LCAT 催化游离胆固醇酯化, 促进 HDL 由前 β 1-HDL 和 HDL3 向 HDL2 的转变和成熟。LCAT 活性降低导致 HDL 成熟受阻, 造成小颗粒 HDL 水平的升高, 后者易被肾脏清除。LPL 减少, 使 TG 分解缓慢, 富含 TG 的 VLDL 和死糜微粒代谢缓慢, 其分解产物如载脂蛋白 Aiv、载脂蛋白 A II 、载脂蛋白 C II 及磷脂等减少, 致使 HDL2 合成减少。

2.2 高密度脂蛋白残粒形成, 加速高密度脂蛋白清除

富含 TG 的 HDL 被肝脂酶水解后生成 HDL 残粒。Xiao 等^[6]比较了人空腹血浆分离出的 HDL, 空腹血浆与 VLDL 共同孵育后分离的 HDL (即富含 TG 的 HDL) 和富含 TG 的 HDL 与肝脂酶孵育后分离得到的 HDL (即 HDL 残粒) 三者的分解代谢速率。相比于富含 TG 的 HDL 以及正常的 HDL, HDL 残粒更容易被 HepG2 细胞和肾脏 HEK293 细胞结合和吞噬, 也更容易被 HEK293 细胞降解。HDL 残粒的组成和结构有其独特性, 其颗粒变小, 载脂蛋白 Aiv 的含量下降, 脂质环境的液态流动性也发生了改变, 并且含有更高浓度的游离脂肪酸。影响了它的亲和力以及与细胞表面结合的位点, 使其容易脱落, 进而被肾小球滤过和肾小管细胞吞噬。这是造成肥胖、高 TG 血症和胰岛素抵抗的病人血浆 HDL 水平下降的重要原因。

Watts 等^[7]在关于代谢综合征的研究中发现血浆 HDL 及载脂蛋白 Aiv 水平减低是由于载脂蛋白 Aiv 分解代谢增加所致。这与高 TG 血症促进 HDL 和 VLDL 之间的脂质交换, 以及肝脂酶活性增加影响 HDL 的组成及结构, 加速 HDL 在肝脏和肾脏的清除有关。

[收稿日期] 2009-06-11 [修回日期] 2009-09-12

[作者简介] 宁小晖, 硕士研究生, E-mail 为 nxh0525@hotmail.com。通讯作者彭道泉, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂、炎症与动脉粥样硬化, E-mail 为 pengdq@hotmail.com。

2.3 载脂蛋白 CⅢ水平增高

Chan等^[8]研究发现高甘油三酯血症与载脂蛋白 CⅢ的增高以及肝脏脂肪聚集密切相关。血浆载脂蛋白 CⅢ聚集有利于不稳定的富含 TG 的 HDL 的形成,进而增加 HDL 载脂蛋白 AⅣ的分级分解率 (fractional catabolic rates FCR)。因而血浆载脂蛋白 CⅢ增高是 HDL 载脂蛋白 AⅣ高分解代谢的预测因子。载脂蛋白 CⅢ可以通过抑制肝脏 LDL 受体摄取富含 TG 的脂蛋白以及肝脂酶活性,阻碍富含 TG 的脂蛋白的脂解。

2.4 腹部脂肪聚集

Taskiran 等^[9]在肝脏脂肪聚集和富含 TG 的脂蛋白代谢的研究中发现过度的肝脏脂肪聚集导致肝脏分泌富含 TG 的 VLDL1 增多。Fabbrini 等^[10]也有类似发现。对腹型肥胖病人的脂蛋白代谢的研究证实,腹部脂肪聚集增加肝脏 VLDL 载脂蛋白 B 的分泌,延缓肝脏对乳糜微粒残粒、VLDL 和 LDL 载脂蛋白 B 的清除,加速 HDL 载脂蛋白 AⅣ的降解。

3 脂肪细胞因子对高密度脂蛋白水平及功能的影响

脂肪组织不仅仅是能量储备器官,而且具有旺盛的内分泌功能。其分泌的细胞因子可分为脂肪组织特异表达的脂肪因子如瘦素、脂联素等和非特异表达的脂肪因子如多种炎症因子等。近年新的脂肪因子不断被发现,同时已肯定脂肪因子参与体内多种代谢活动。

3.1 脂联素

3.1.1 肥胖患者体内脂联素水平下降 脂联素是脂肪组织特异性血浆蛋白,在血浆中含量丰富,是至今为止发现的唯一一种当脂肪组织容积变大时,其血浆浓度反而下降的脂肪细胞因子,与其他炎症因子呈负相关。肥胖者脂联素及其 mRNA 水平下降,体重下降后可再增高。

3.1.2 脂联素参与高密度脂蛋白胆固醇代谢 研究证实,血浆 APN 水平与 HDLC 呈显著正相关,APN 通过调节富含 TG 的脂蛋白的代谢以及脂蛋白脂酶和肝脂酶的活性抑制 HDL 的分解代谢^[11]。Verges 等^[12]还发现 APN 和载脂蛋白 AⅣ的分级分解率呈显著负相关。且这种相关性独立于其他一些影响载脂蛋白 AⅣ的分级分解率的因素,如性别、胰岛素敏感性、肥胖及血 TG 水平等。最近的体外实验研究发现脂联素能增加人肝癌细胞株 HepG2 细胞载脂蛋白 AⅣ的分泌,并促进其 ABCA1 的表达,由此增加 HDL 的合成,加强胆固醇逆转运。但 ABCG1 和 SR-BI 的表达并不增加^[13]。上述改变的具体机制尚需进一步明确,可能与脂联素调节肝脏核受体某些靶基因的表达有关。Fumihiko 等^[14]建立了脂联素基因敲除的小鼠,观察到其载脂蛋白 AⅣ水平和肝脏 ABCA1 的表达均下降,但血浆 HDLC 水平在基因敲除小鼠和野生型小鼠间无明显差异。推测两组之间 HDL 的载脂蛋白 AⅣ含量和逆转运功能可能存在差异。

3.2 炎症细胞因子

随着对 HDL 研究的深入,发现不仅 HDL 的水平对机体

非常重要,其功能对动脉粥样硬化的进展显得更为重要。在急性应激或慢性炎症环境下, HDL 抗动脉粥样硬化的作用减弱,甚至转而发生致动脉粥样硬化作用^[15]。肥胖时机体处于一种慢性炎症状态,肥胖时脂肪组织内 T 细胞和巨噬细胞明显增加,有多种炎症细胞因子的释放,研究表明炎症因子可活化内皮细胞,导致内皮酯酶释放增加,水解 HDL,造成其水平下降^[16]。

3.2.1 血清淀粉样蛋白 A 与高密度脂蛋白水平及功能异常

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种促炎症脂肪细胞因子。SAA 主要来源于肝脏,并与肥胖密切相关。Danesh 等^[17]研究发现,人群的 SAA 水平与肥胖显著相关。Javier 等^[18]研究发现,血浆 SAA 浓度在超重和肥胖的儿童中升高。提示体内脂肪聚集可在早年导致低度慢性的致炎状态,增加肥胖相关的心血管疾病的风险。SAA 也具有载脂蛋白的所有特性,主要与 HDL 结合。炎症状态下过量的 SAA 合成可导致血浆 SAA/HDL 水平的失衡^[19]。SAA 可取代 HDLC 中的载脂蛋白 AⅣ,抑制 LCAT 的活性,从而减缓胆固醇外流及清除,抑制胆固醇逆转运,增加脂质在动脉粥样硬化病灶的沉积。SAA/HDL 复合物对巨噬细胞有很强的亲和力,促进 HDL 在肝脏降解。SAA 还可以置换 HDL 中与抗脂质氧化相关的酶类,如血小板活化因子乙酰水解酶 (PAF-AH)、对氧磷脂酶 1 (PON1) 和 LCAT 等,使其功能缺陷,体内氧化型低密度脂蛋白和氧化磷脂的产生增加。

3.2.2 炎症状态与分级分解率功能异常 最近有多项关于炎症状态对 RCT 功能影响的研究。Fiona 等^[20]建立亚急性内毒素血症鼠的 RCT 模型评价体内炎症对胆固醇逆转运的影响。观察到内毒素血症情况下³H 标记的胆固醇从巨噬细胞流出减少,干预 48 h 后从胆汁和粪便排出的³H 标记的胆固醇较对照组显著减少,并且伴有肝脏 ABCG5、ABCG8 和 ABCB11 胆汁转运体表达降低。而低剂量的脂多糖刺激主要使³H 标记的胆固醇从胆汁和粪便排泄减少和胆汁转运体表达受抑,并未对胆固醇从巨噬细胞流出产生影响。该实验证实了炎症对胆固醇逆转运的多个环节都有影响,其中胆固醇从肝脏向胆汁和粪便排泄的过程受抑尤为明显。在体外实验中,脂多糖抑制³H 标记的胆固醇从人巨噬细胞向载脂蛋白 AⅣ流出,并降低胆固醇转运体 ABCA1 表达,对 ABCG 并无明显影响。

Khovid 等^[21]也研究发现内毒素下调小鼠肝细胞 ABCG5 和 ABCG8 以及鼠 J774 巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 的表达。体内外实验证实急性炎症可导致 HDL 组成和代谢的改变,使分解 HDL 磷脂的急性时相脂酶的产生增加,如磷脂酶 A2 内酯酶,急性时相 SAA 取代 HDL 载脂蛋白 AⅣ,下调肝胆固醇受体 SR-BI 进而损害其胆固醇逆转运^[22]。肥胖,代谢综合征和 2 型糖尿病的慢性炎症状态虽然仅引起 HDLC 和载脂蛋白 AⅣ水平轻度改变,但可损害 HDL 抗动脉粥样硬化的重要功能——胆固醇逆转运,并促进 As 的发展。

4 载脂蛋白 M 与高密度脂蛋白代谢

载脂蛋白 M 是一种新近发现的载脂蛋白,它主要存在

于 HDL 中, 少量存在于富含 TG 脂蛋白和 LDL 中, 其基因位于 6 号染色体的主要组织相容性复合物 (MHC), 在组织中特异表达于肝实质细胞和肾脏远曲小管上皮细胞^[23]。

4.1 载脂蛋白 M 调节血浆高密度脂蛋白水平和前 β -高密度脂蛋白形成

现有研究表明, 载脂蛋白 M 对 HDL 的代谢起重要作用, 是血浆 HDL 水平和前 β -HDL 形成的重要调节因素^[24]。Wolfum 等^[25]用 siRNA 干扰降低小鼠肝脏载脂蛋白 M 表达, 使其下降约 90%, 结果导致血浆中 HDLC 浓度下降约 25%, HDL 颗粒变大, 前 β -HDL 几近消失。提示载脂蛋白 M 是前 β -HDL 形成所需的重要因素。而腺病毒介导的载脂蛋白 M 过度表达, 使 LDL 受体缺陷小鼠主动脉根部的动脉粥样硬化病变在肉眼观或油红 O 染色下观察均减少了近 70%, 表明载脂蛋白 M 介导的前 β -HDL 形成在 HDL 抗动脉粥样硬化中起重要作用。上述研究结果支持载脂蛋白 M 是正常的 HDL 代谢所需的重要因素。研究发现冠心病患者血清载脂蛋白 M 水平较非冠心病者降低, 提示低载脂蛋白 M 水平与冠心病有关, 并可能有抑制 As 的作用^[26]。

4.2 Foxa2 与载脂蛋白 M

Foxa2 (forkhead box a2) 是一个新发现的对胰岛素敏感的转录因子, 是螺旋转录因子家族的成员, 也是肝脏用来监测脂质和葡萄糖代谢与循环胰岛素水平的传感器。Foxa2 是肝脏重要代谢基因的转录激活因子, 具有促进脂肪酸氧化的作用, 可以被胰岛素抑制。研究证实胰岛素通过活化磷脂酰肌醇诱导 Foxa2 磷酸化, 产生细胞核排斥, 使 Foxa2 不能进入细胞核内, 不能定位在细胞核而定位在细胞浆, 从而抑制依赖 Foxa2 的代谢基因的转录^[27]。

4.2.1 Foxa2 调节载脂蛋白 M 和血浆前 β -高密度脂蛋白水平 研究发现, 发生磷酸化缺陷突变的 Fox-a2 (Fox-a2T156A), 因为不能被胰岛素诱导发生磷酸化, 所以其功能不受胰岛素的影响^[28]。给 ob/ob 小鼠转染腺病毒表达的 Fox-a2T156A (Ad-T156A) 后, 其血浆 HDLC 浓度增加了 1 倍。通过对胰岛素抵抗动物模型 ob/ob 小鼠及固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c) 小鼠的体内研究, 发现胰岛素抵抗小鼠的前 β -HDL 水平下降, 而 Foxa2 可增加前 β -HDL 水平。研究还表明, 在 ob/ob 小鼠及 SREBP-1c 小鼠, Foxa2 增加肝脏载脂蛋白 M 的表达, 增加血浆载脂蛋白 M 的水平, 而对载脂蛋白 Aiv 没有影响。因此 Foxa2 通过调节载脂蛋白 M 和血浆前 β -HDL 水平增加 HDL 水平。另外, 体外试验表明, Foxa2 促进胆固醇 (主要是前 β -HDL) 从巨噬细胞溢出。

4.2.2 胰岛素通过 Foxa2 介导的机制抑制载脂蛋白 M 表达

Wolfum 等^[28]还发现肥胖小鼠在高胰岛素水平下, Foxa2 受抑, 导致载脂蛋白 M 表达和前 β -HDL 水平下降。给 ob/ob 小鼠转染腺病毒表达的 Fox-a2T156A (Ad-T156A) 后, 胰岛素不能通过诱导 Foxa2 磷酸化而抑制 Foxa2 的功能, 从而激活载脂蛋白 M 表达, 其血浆 HDLC 浓度增加。相反, 伴 Foxa2 单一缺陷 (Foxa2^{-/-}) 的小鼠显示肝脏载脂蛋白 M 的表达下降, 血浆前 β -HDL 和 HDL 水平下降。Foxa2 激活使前 β -HDL 和 HDL 生成增加是由载脂蛋白 M 特异性介导

的, 因为在载脂蛋白 M^{-/-}小鼠, 活化的 Foxa2 的表达对 HDL 水平并无影响。该试验中 Ad-T156A 小鼠除了血浆载脂蛋白 M 的水平有所增加, 载脂蛋白 Aiv 水平也增加。载脂蛋白 Aiv 增加的具体机制并不清楚, 可能是由于 HDL 合成增加, 诱导 HDL 的主要脂蛋白成分—载脂蛋白 Aiv 分泌增多。

还有研究表明慢性高胰岛素血症导致 Foxa2 的永久性失活, 载脂蛋白 M 的转录活性受损^[29]。给 (ob/ob) 鼠瘦素治疗, 可迅速降低血糖和胰岛素水平, 导致 Foxa2 重新激活, 促进载脂蛋白 M 基因表达。因而调节载脂蛋白 M 表达的 Foxa2 有望成为治疗肥胖和 2 型糖尿病相关的低 HDLC 水平的新靶标。

5 展望

肥胖导致 HDLC 水平下降是多因素作用的结果, 既有导致 HDL 分解代谢加速的因素, 又有抑制其生成的因素作用。已有大量证据表明 HDLC 减低可能与 LDLC 升高一样是冠心病的重要危险因子, 而升高 HDL 可减少冠心病危险。随着对肥胖导致 HDLC 水平下降的机制进一步深入了解, 有望开发出新而有效的干预手段。

参考文献

- [1] Cali AM, Zem TL, Taksali SE, et al. Intrahepatic fat accumulation and alterations in lipoprotein composition in obese adolescents: a perfect proatherogenic state [J]. *Diabetes Care* 2007; **30** (12): 3 093-098
- [2] 陈少敏, 郭丽君, 高 炜. 高密度脂蛋白胆固醇对冠状动脉粥样硬化的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2008; **24** (3): 223-225
- [3] Howard BV, Ruotolo G & Robbins DC. Obesity and dyslipidemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **32** (4): 855-867
- [4] 刘 静, 赵 冬, 刘 军. 代谢综合征与自由脂肪酸的关系 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005; **33** (7): 653-657
- [5] 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
- [6] Xiao Changting, Takehiko Watanabe, Zhang Yi, et al. Enhanced cellular uptake of remnant high-density lipoprotein particles: a mechanism for high-density lipoprotein lowering in insulin resistance and hypertriglyceridemia [J]. *Circ Res* 2008; **103** (2): 159-166
- [7] Watts GF, Barrett P, H, Ji J, et al. Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome [J]. *Diabetes* 2003; **52** (3): 803-811
- [8] Chan DC, Nguyen MN, Watts GF, et al. Plasma apolipoprotein C-III transport in centrally obese men: associations with very low-density lipoprotein apolipoprotein B and high-density lipoprotein apolipoprotein A-I metabolism [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93** (2): 557-564
- [9] Adiels M, Taskiran MR, Packard C, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man [J]. *Diabetes* 2006; **49** (4): 755-765
- [10] Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology* 2008; **134** (2): 424-431
- [11] Neumeier M, Signeuer A, Eggenhofer E, et al. High molecular weight adiponectin reduces apolipoprotein B and E release in human hepatocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **352** (2): 543-548
- [12] Verges B, Petit M, Duvillard L, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26** (6): 1 364-369
- [13] Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **358** (4): 1 091-095

- [14] Hiroyuki Oku, Fumihiko Matsuura, Masahiro Koseki, et al. Adiponectin deficiency suppresses ABCA1 expression and ApoA1 synthesis in the liver [J]. *FEBS Letters*, 2007, 581 (26): 5 029-033
- [15] Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, et al. High-density lipoprotein function recent advances [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (10): 1 792-798
- [16] Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (2): e22
- [17] Danesh J, Muir J, Wong YK, et al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins: a population-based study [J]. *Eur Heart J*, 1999, 20 (13): 954-959
- [18] Gomez-Ambrosi J, Azcona C, Patrio-Garcia A, et al. Serum amyloid A concentration is increased in obese children and adolescents [J]. *J Pediatric*, 2008, 153 (1): 71-75
- [19] Cai H, Song C, Endoh I, et al. Serum amyloid A induces monocyte tissue factor [J]. *J Immunol*, 2007, 178 (3): 1 852-860
- [20] Fiona C, McGillicuddy, Margaritadela IM, et al. Inflammation Impairs Reverse Cholesterol Transport In Vivo [J]. *Circulation*, 2009, 119 (8): 1 135-145
- [21] Khovidhunkit W, Moser AH, Shigenaga JK, et al. Endotoxin down-regulates ABCG5 and ABCG8 in mouse liver and ABCA1 and ABCG1 in J774 murine macrophages: differential role of LXR [J]. *Lipid Res*, 2003, 44 (9): 1 728-736
- [22] Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al. Endothelial lipase is increased in vivo by inflammation in humans [J]. *Circulation*, 2008, 117 (5): 678-685
- [23] Luo GH, Zhang XY, Nilsson-Ehle P, et al. Apolipoprotein M [J]. *Lipid Health Dis*, 2004, 3 (10): 21
- [24] Christoffersen C, Jauhainen M, Moser M, et al. Effect of apolipoprotein M on high density lipoprotein metabolism and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knock-out mice [J]. *Biol Chem*, 2008, 283 (4): 1 839-847
- [25] Wolfum C, Poy MN, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for β -HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2005, 11 (4): 418-422
- [26] 胡志高, 屈晓冰, 胡敏. 载脂蛋白 M 与冠状动脉病变的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (8): 224-226
- [27] Wolfum C, Stoffel M. Coactivation of Foxa2 through Pgc-1 β promotes liver fatty acid oxidation and triglyceride/VLDL secretion [J]. *Cell Metab*, 2006, 3 (2): 99-110
- [28] Christian Wolfum, Jessica Howell, Esther Ndungo, et al. Foxa2 activity increases plasma HDL levels by regulating apolipoprotein M [J]. *Biol Chem*, 2008, 283 (24): 16 940-949
- [29] Wolfum C, Asilmaz E, Luca E, et al. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes [J]. *Nature*, 2004, 432 (7 020): 1 027-032

(此文编辑 李玲玲)