[文章编号]　1007-3949(2011)19-11-0879-06　·专家论坛·

以 ABCA1 为靶点防治动脉粥样硬化

唐朝克
(南华大学心血管病研究所 湖南省动脉硬化学重点实验室，湖南省衡阳市 421001)

[作者简介]　唐朝克，男，1960 年 5 月出生，湖南邵阳人。医学博士、博士后、教授、博士研究生导师、留学归国人员。现任南华大学生命科学研究中心副主任、中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会常务委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会理事、湖南省生理科学会理事、湖南省病理生理学心血管专业委员会委员、国际动脉粥样硬化学会会员。担任《中国动脉硬化杂志》和《中南医学科学杂志》编委，《Am J Physiol Heart Circ Physiol》、《Acta Pharmacol Sin》和《生物化学与生物物理进展》、《生理学报》等杂志审稿专家。2009 年被聘请为湖南省高等学校教师高级职务任职资格评审委员会学科评议组专家，2010 年被聘请为湖南省中等学校教授级高级讲师职务任职资格评审委员会委员。在《Journal of Biological Chemistry》、《Atherosclerosis》、《Journal of Cardiovascular Pharmacology》、《Inflammation》、《Acta Biochim Biophys Sin》、《Acta Pharmacol Sin》和《生物化学与生物物理进展》等刊物上共发表科研论文 200 余篇，其中 SCI 收录 43 篇，单篇论文最高影响因子为 5.908，论文总计被引用 600 多次。先后主持国家自然科学基金资助项目 3 项、中国博士后科学基金资助项目 1 项、湖南省自然科学基金资助项目 1 项和湖南省自然科学衡阳联合基金资助项目 1 项。获得湖南省科技进步三等奖 1 项、湖南医学科技二等奖 2 项和衡阳市科技进步三等奖 1 项，获得湖南省和衡阳市多篇优秀论文奖。出版专著《胆固醇逆向转运基础与临床》。培养博士研究生 5 名，硕士研究生 24 名，其中 3 名硕士研究生的学位论文分别被评为 2009 年、2010 年和 2011 年湖南省优秀硕士学位论文。近年主要从事动脉粥样硬化病因学及发病机理的研究，尤其是对 ABCA1 在胆固醇逆向转运和动脉粥样硬化发生发展中的作用进行了较深入的研究。

[关键词]　三磷酸腺苷结合盒转运体 A1；　动脉粥样硬化；　胆固醇逆向转运；炎症

[摘　要]　动脉粥样硬化(atherosclerosis，As)是一个多因素参与的复杂疾病，其中血管壁胆固醇蓄积和炎症反应是其发生发展的两个关键环节，而两者又相互促进。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1（ATP binding cassette transporter A1，ABCA1)是一种膜整合蛋白，通过与载脂蛋白 AⅠ(apoAⅠ)结合，促进细胞内胆固醇流出并抑制血管壁炎症反应。人类 ABCA1 基因突变导致血浆高密度脂蛋白(HDL)水平降低，并增加心血管疾病的风险。ABCA1 基因敲除动物不仅表现出低的血浆 HDL 水平，还表现出胰腺 β 细胞功能紊乱、体内促炎状态和 As 斑块的形成。多种促 As 的炎症因子和代谢产物可能通过下调 ABCA1 的表达，从而促进 As 相关心血管疾病的发展。因此，ABCA1 有望成为心血管疾病和糖尿病新的治疗靶标和研究方向。

[中图分类号]　R363　　[文献标识码]　A

ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) as Novel Target for Treatment of Atherosclerosis

TANG Chao-Ke
(*Institute of Cardiovascular Research, Key Laboratory for Atherosclerology of Hunan Province, University of South China, Hengyang* 421001, *China*)

[KEY WORDS]　ATP Binding Cassette Transporter A1;　Atherosclerosis;　Inflammation;　Cholesterol Reverse Transport

[ABSTRACT]　Atherosclerosis (As) is a complex process where both of cholesterol accumulation and inflammation in vessel wall play crucial roles in its development.　ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) is an integral cell membrane protein that exports cholesterol from cells and suppresses vascular inflammation via binding of the apolipoprotein AⅠ (apoAⅠ).　ABCA1 mutations in human can reduce plasma HDL levels and increase the risk for cardiovascular disease.

[收稿日期]　2011-06-28
[基金项目]　国家自然科学基金资助项目(81170278，81070220)，湖南省自然科学衡阳联合基金资助项目(10JJ9019)

Genetic knockout of ABCA1 in animal not only affect plasma HDL levels but also impair pancreatic β cell function, inflammation and promoting the progress of atherosclerosis. Inflammatory cytokines and metabolites inhibit ABCA1 protein and decrease cholesterol export from macrophages, raising the possibility that an impaired ABCA1 pathway contributes to the enhanced atherogenesis associated with common inflammatory and metabolic disorders. The ABCA1 has therefore become a promising new therapeutic target for treating atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生是一个多因素参与的复杂疾病,其中血管壁胆固醇过量蓄积和炎症反应是其发生发展的两个关键环节,而两者又相互促进[1,2]。一方面,富含脂质的脂蛋白,如低密度脂蛋白(LDL)在血管壁经过氧化修饰等过程后,促进炎症细胞浸润、激活并释放多种炎症因子;另一方面,激活的巨噬细胞吞噬、降解修饰的脂蛋白,导致细胞内胆固醇蓄积和泡沫细胞形成,进一步释放炎症因子,而释放的多种炎症因子,如肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素1β(IL-1β)和干扰素γ(IFN-γ)等又加速细胞内胆固醇蓄积[3]。因此,抑制血管炎症和减少巨噬细胞内胆固醇蓄积是防治As的重要措施。三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)以ATP为能源,促进细胞内游离胆固醇和磷脂流出,并结合到细胞表面贫脂的载脂蛋白AⅠ(apoA-Ⅰ),这一过程对于减少血管壁脂质蓄积、泡沫细胞形成和血管壁炎症反应均具有重要意义[4]。ABCA1基因突变的丹吉尔病(Tangier, TD)病人和ABCA1基因敲除动物不仅表现出细胞内胆固醇和磷脂流出受阻,还具有细胞凋亡、炎症反应、胰岛细胞功能障碍和骨髓细胞过度增殖等特点[5,6]。因此,对于ABCA1功能及其调控机制的研究成为As、糖尿病等慢性炎性疾病防治新的方向,本文将就近几年ABCA1与As相关的研究做一简要回顾,为As的防治提供新的思路。

1 ABCA1的结构与表达

人类ABCA1基因定位于9q31,全长149 kb,包括50个外显子和49个内含子[7]。ABCA1蛋白是一个具有2261个氨基酸的膜整合蛋白质,由两个对称的跨膜结构域(TMD)组成,TMD包括6个跨膜片段(TMS)和1个核苷酸结合域(NBD)的串联重复序列,NBD是ATP结合位点,由两个命名为Walker A和Walker B的肽链组成,提供物质跨膜所需的能量[8]。ABCA1的膜拓扑结构显示其包括一个面向胞质的N-端和两个面向胞外的细胞外环,该外环高度糖基化并且由一个或多个半胱氨酸连接,与载脂蛋白AⅠ(apoAⅠ)特异性结合有关。TD和家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FHD)存在ABCA1的各种突变,这些突变主要发生在ABCA1结合区域和N端。

在细胞水平,ABCA1主要在巨噬细胞、T细胞和B细胞等炎症细胞中表达,也可见于纤维母细胞、间质细胞和肝细胞等非炎症细胞;ABCA1主要定位于细胞膜,这种膜定位是ABCA1作为脂质流出转运体的必要条件[7]。Oram等[9]用原位杂交法检测人组织中ABCA1 mRNA表达情况,发现ABCA1在含有炎症细胞和淋巴细胞的组织中广泛表达,虽然正常静脉和动脉不表达ABCA1 mRNA,但在As阶段ABCA1 mRNA的表达明显上调,尤其在巨噬细胞中表达尤为明显。

2 ABCA1的功能与调节

ABCA1主要存在于进行脂质分泌的膜区域,其表达能够使质膜胆固醇和鞘磷脂从脂筏到非脂筏重新分配。ABCA1通过一个ATP酶相关的功能,改变质膜上脂质的包装,从而促进游离胆固醇(FC)流出至贫脂的apoAI[10]。ABCA1控制高密度脂蛋白(HDL)形成的限速步骤,即控制apoAⅠ装配磷脂与FC。研究证明,肝细胞基底外侧膜ABCA1的表达维持血液循环中HDL水平,表明肝脏ABCA1主要参与体内HDL的生成[11]。动物实验和体外实验表明,ABCA1不仅具有调节胆固醇和磷脂流出的功能,还具有参与调节细胞凋亡、胰岛细胞功能和骨髓细胞增殖的作用[12],这种效应可能与ABCA1介导胞膜胆固醇流出,从而改变脂筏结构及其介导的信号转导有关[4,5,13]。最近,oram等发现ABCA1的胞内核苷酸结合区域(NBD)存在2个STAT3的激活位点,当apoAI与ABCA1结合后可迅速激活巨噬细胞STAT3信号途径,而活化STAT3在巨噬细胞具有显著的抗炎效应[6]。本课题组也发现,apoAI/ABCA1结合后可上调抗炎蛋白tristetraprolin(TTP)的表达[5],抑制STAT3激活和阻断TTP后可明显下调apoA-Ⅰ对巨噬细胞炎症因子表达的抑制作用,提示ABCA1调节巨噬细胞炎症反应与其激活的胞内信号途径有关[5]。

ABCA1 的表达在转录水平和转录后水平受到高度调控。ABCA1 的正向调节因子包括环磷酸腺苷(cyclic AMP，cAMP)、胆固醇负荷、反式维甲酸、肝 X 受体 α(liver X receptor α，LXRα)激动剂、过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR)α 和 PPARγ 激动剂等[4]；多聚不饱和脂肪酸，如亚油酸和花生四烯酸等可下调 ABCA1 的表达[14]。多种炎症因子(如 TNF-α、IL-1β 和 IFN-γ 等)和炎性蛋白(如 C 反应蛋白等)对 ABCA1 的表达也存在复杂的调控作用[4]。

microRNAs 是一类内生性的、长约 22 个核苷酸的单链成熟非编码 RNA，通常位于蛋白编码基因的内含子、外显子及基因间区域，与靶标 mRNA 的 3′非编码区(untranslated region，UTR)互补结合，在转录后水平直接降解靶标 mRNA 或抑制蛋白翻译[15]。近来研究发现，多种 microRNA 与 As、脂质代谢等密切相关[16]。miR-33 位于 SREBP 内含子区域，包括 miR-33a 和 miR-33b 两个亚基。Rayner 和 Najafi 两个课题组同时发现 miR-33a 与其宿主基因 SREBP-2 共转录，并通过与 ABCA1 mRNA 的 3′UTR 结合，下调 ABCA1 的表达及其胆固醇流出。在 C57BL6 小鼠、$LDLR^{-/-}$ 小鼠和 $apoE^{-/-}$ 小鼠体内，研究者进一步证实了这一新的调控机制[17,18]。miR-27 是调节糖脂代谢与脂肪细胞分化另一重要的 microRNA[19]。前期预实验，我们发现在 ox-LDL 孵育的 THP-1 细胞中，miR-27a/b 与细胞内胆固醇水平和 ABCA1 表达呈负相关。使用 TargetScan/TargertScanS、miRanda 等靶标预测系统分析 miR-27a/b 与 ABCA1 3′UTR 的结合情况，进一步发现 miR-27a/b 与 ABCA1 存在结合位点且高度保守，提示 ABCA1 可能也是 miR-27a/b 的靶标基因，其机制还有待进一步探讨。

3 ABCA1 基因突变与动脉粥样硬化

HDL 降低是早期冠心病(coronary artery disease，CAD)患者常见的脂质异常，ABCA1 基因突变与 HDL 水平和 CAD 密切相关。目前认为，ABCA1 基因至少存在 50 多种突变，这些突变导致的最常见疾病是 TD 和 FHA，该类疾病表现出低 HDL 水平和高胆固醇血症[20]。因此，开展 ABCA1 基因突变的研究是认识 As 发病机制及 ABCA1 功能的一个重要途径。ABCA1 基因突变呈非随机分布，其中 230～282 氨基酸之间存在 4 种突变，587～635 氨基酸之间存在 6 种突变，909～1099 氨基酸之间存在 8 种突变，1145～1289 氨基酸之间存在 5 种突变，2144～2215 氨基酸之间存在 5 种突变。只有 1 种突变出现在跨膜区氨基酸残基 636～908 之间，在第二次跨膜区没有突变[21]。在 2 个细胞外环中大约有一半的 ABCA1 基因错义突变与 FHA 有关，这些突变导致 ABCA1 与 apoAI 结合障碍，从而使脂质流出受阻。ABCA1 跨膜区域的突变干扰 ABCA1 整合到血浆膜，阻止 ABCA1 从内质网和高尔基体中移出，导致突变 ABCA1 蛋白质快速降解[22]。

采用突变检测和表型分析的方法，研究者评估了 ABCA1 杂合子突变是否增加 As 相关心血管疾病的风险及其机制。在包括 13 种不同 ABCA1 突变的 11 个家系中，研究者发现均存在 TD 和 FHA 患者，与对照组(为这些家庭不患病的其他成员)比较，ABCA1 杂合子患者的 HDL 水平降低，CAD 发生率增加了 3 倍多，而且这些患者体内胆固醇的流出率明显降低[20,23]。对 ABCA1 基因 4 个错义突变即 C1477R、M1091T、P2150L 和 T929L 的研究中，杂合子个体平均血管内膜厚度较对照组明显增厚，而且动脉壁增厚进程明显加快，心血管疾病的风险随之增加[11,24]。ABCA1 突变不仅影响脂质，而且可能通过直接影响血管功能来影响 As 的易感性。一氧化氮(NO)是维持血管内皮稳态的一种重要的气体分子，能够有效抑制 As 发生的早期环节。研究发现，ABCA1 突变型杂合子 NO 依赖的内皮功能受损，提示 ABCA1 通过调节血管壁功能发挥其抗 As 的效应[25]。

大量研究还调查了普通人群 ABCA1 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms，SNPs)与 As 的相关性。研究发现，多个 ABCA1 SNPs 可能是 As 的易感性位点，其中 R219K、V771M 和 I883M 突变已被证实是抗 As 的 SNPs，K219 和 M883 可促进 HDL 水平增加和甘油三酯水平降低，M771 上调 HDL 和 apoAⅠ水平，而 E1172D 和 R1587K 与 HDL 水平降低和心血管疾病风险增加有关。V825I、I883M 和 E1172D 与增加临床事件和 As 严重性有关，而 C-17G 变异通过不改变 HDL 水平的方式影响 As 的严重性[26,27]。

4 ABCA1 基因过表达与动脉粥样硬化

相对于野生鼠，转 ABCA1 基因(ABCA1-Tg)小鼠的血浆脂蛋白水平、肝脏和巨噬细胞内胆固醇代谢及 As 形成均发生了明显的变化。在正常饲料喂养的 C57B1/6 小鼠，ABCA1-Tg 增加血浆 HDL 和

apoA Ⅰ的水平，而在致 As 饲料喂养的 C57B1/6 小鼠，ABCA1-Tg 增加 HDL 和 apoA Ⅰ的效应更为明显[28]。在 Singaraja 等[29]制备的 ABCA1-Tg 小鼠，研究者也发现普通饲料和致 As 饲料均可使小鼠血浆 HDL 水平升高。在上述动物模型中，ABCA1-Tg 促使肝脏和巨噬细胞胆固醇流出明显增加。Vaisman 等[30]仅在小鼠肝脏中过表达 ABCA1，即可明显提高血浆 HDL 水平，提示肝脏 ABCA1 对 HDL 的生成起着关键作用。除调节 HDL 水平外，Joyce 等[31]发现促 As 饲料喂养的 ABCA1-Tg 小鼠血浆 apoB 的水平明显降低，这进一步证实了 Tangier 病人 apoB 脂蛋白水平的改变。

在 C57B1/6 小鼠，Joyce 等[31]最先证明了 ABCA1 过表达具有抗 As 作用。过表达肝脏和巨噬细胞 ABCA1 后，明显抑制主动脉 As 斑块的进展。但在 apoE 敲除背景的小鼠中，ABCA1 过表达导致一些矛盾的结果。Singaraja 等从细菌人造染色体(BAC)克隆产生的 ABCA1 转基因小鼠可减少 apoE 敲除小鼠发生 As。而 Joyce 等发现过表达 apoE 敲除小鼠 ABCA1 后，并没有明显降低 As 斑块的形成和增高 HDL 的水平。虽然血浆总胆固醇和 non-HDL 水平有升高趋势，但血浆脂质谱没有明显地变化。这些结果提示，apoE 可能在 ABCA1 介导的细胞内胆固醇流出和 HDL 生成中也起着不可忽视的作用[32]。

利用 LDL 敲除小鼠，Miranda 等[33]观察了巨噬细胞过表达 ABCA1 对 HDL 水平和 As 的影响，结果发现巨噬细胞过表达 ABCA1 明显减少小鼠 As 斑块的进展，但对 HDL 的水平没有明显影响，提示巨噬细胞 ABCA1 可能主要通过调节血管壁巨噬细胞的功能发挥其抗 As 作用。

5 ABCA1 基因敲除与动脉粥样硬化

非特异性敲除小鼠 ABCA1 基因，其血浆 HDL、apoA Ⅰ、极低密度脂蛋白(VLDL)和低密度脂蛋白(LDL)的水平均明显下降，外周组织存在泡沫细胞蓄积，但并不明显形成 As[34]。而且，将 ABCA1 突变小鼠与 apoE 或 LDL 敲除小鼠杂交后，其 As 病变程度与对照组比较并没有明显差异[35]。由于 ABCA1 基因敲除后降低了 apoB 相关脂蛋白 VLDL 和 LDL 的水平，可以推测 VLDL/LDL 水平的降低可能部分抵消了细胞内胆固醇流出减少对 As 形成的影响[4]。为此，Eck 等[36]把 ABCA1 敲除小鼠的骨髓移植到 apoE 敲除小鼠体内，结果发现 As 病变面积明显增加。

尽管敲除 ABCA1 小鼠血浆脂蛋白谱和巨噬细胞胆固醇流出有显著变化，但 As 的进展并没有预期的那么严重。然而，选择性地敲除巨噬细胞 ABCA1 可显著增加 apoE 敲除和 LDLR 敲除小鼠 As 的进展，在此过程中巨噬细胞胆固醇流出的另外两个受体 ABCG1 和清道夫受体 BI(SR-BI)起着重要的协同作用[37,38]。

综合 ABCA1 敲除和 ABCA1 转基因小鼠模型的研究，我们可以发现 ABCA1 对 As 的影响即复杂又多样。发现各种转基因小鼠和基因敲除动物模型的其他特性可能更能全面阐述 ABCA1 在 As 发生发展中的重要作用。尽管 ABCA1 介导的胆固醇流出可降低 As 的发生，但 ABCA1 抗 As 功能可能被 ABCA1 介导的致 As 血浆脂蛋白谱的变化(如 VLDL/LDL 升高)所抵消。因此，巨噬细胞选择性表达 ABCA1 可能是以 ABCA1 为靶点防治 As 的一种新的途径。

6 小结与展望

ABCA1 作为细胞内胆固醇流出的关键转运体，具有潜在的抗 As 作用。对 ABCA1 过表达转基因小鼠的研究表明，增加 ABCA1 表达可提高血浆 HDL 水平、增加巨噬细胞胆固醇流出和降低转基因小鼠 As 的发生。另外，对 ABCA1-Tg 小鼠的研究提供了其他的证据，即 ABCA1 可改变致 As 的含有 apoB 脂蛋白的血浆水平。肝作为血浆 HDL 重要来源，对肝脏 ABCA1 过表达和敲除的小鼠研究显示，肝脏 ABCA1 可能是调节血浆脂质水平重要的调节途径[39]。不同实验室 ABCA1 过表达和敲除对 As 影响的不同结果表明，ABCA1 的功能十分复杂，只有通过对不同动物模型的进一步研究，我们才可能完全阐明 ABCA1 在 As 发生发展中的作用。近来研究发现，ABCA1 除了参与 RCT 外，还具有介导抗炎、细胞凋亡、胰腺细胞功能和骨髓细胞增殖的新功能，这些机制的探讨，将为心血管疾病、糖尿病等具有慢性炎症特点的代谢性疾病提供新的防治策略。综合体内外的研究结果，ABCA1 可作为防治低 HDL 胆固醇血症和心血管疾病新的干预靶点。

[参考文献]

[1] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床(第 2 版)[M]. 北京：科技出版社，2009.

[2] Lusis AJ. Atherosclerosis [J]. Nature, 2000, 407: 233-

241.
[3] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead [J]. Cell, 2001, 104: 503-516.
[4] Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport [J]. Mol Med, 2010, 16: 438-449.
[5] Yin K, Deng X, Mo ZC, et al. Tristetraprolin-dependent posttranscriptional regulation of inflammatory cytokines mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal trabsducer and activator of transcription 3 [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (16): 13 834-845.
[6] Tang C, Liu Y, Kessler PS, et al. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor [J]. J Biol Chem, 2009, 284: 32 336-343.
[7] Schmitz G, Kaminski WE, Porsch-Ozcurumez M, et al. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) in macrophages: a dual function in inflammation and lipid metabolism? [J]. Pathobiology, 1999, 67: 236-240.
[8] Fitzgerald ML, Mendez AJ, Moore KJ, et al. ATP-binding cassette transporter A1 contains an NH2-terminal signal anchor sequence that translocates the protein's first hydrophilic domain to the exoplasmic space [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 15 137-145.
[9] Oram JF, Lawn RM. ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol [J]. J Lipid Res, 2001, 42: 1 173-179.
[10] Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30: 139-143.
[11] 廖端芳,唐朝克. 胆固醇逆向转运基础与临床 [M]. 2009, 北京; 科技出版社.
[12] Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier EL, et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation [J]. Science, 2010, 328: 1 689-693.
[13] Zhu X, Owen JS, Wilson MD, et al. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor trafficking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol [J]. J Lipid Res, 2010, 51: 3 196-206.
[14] 胡炎伟,唐朝克. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 研究的最新进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35: 373-379.
[15] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136: 215-233.
[16] 陈五军,尹 凯,赵国军,等. microRNAs—脂质代谢调控新机制 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(9): 781-790.
[17] Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. Science, 2010, 328: 1 570-573.
[18] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis [J]. Science, 2010, 328: 1 566-569.
[19] Ji J, Zhang J, Huang G, et al. Over-expressed microRNA-27a and 27b influence fat accumulation and cell proliferation during rat hepatic stellate cell activation [J]. FEBS Lett, 2009, 583: 759-766.
[20] Oram JF. Tangier disease and ABCA1 [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1 529: 321-330.
[21] Kolovou G, Anagnostopoulou K, Cokkinos DV. A new ABCA1 mutation associated with low HDL cholesterol but without coronary artery disease [J]. Atherosclerosis, 2003, 169: 345-346;
[22] Brunham LR, Kastelein JJ, Hayden MR. ABCA1 gene mutations, HDL cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease [J]. JAMA, 2008, 300: 1 997-998.
[23] Hovingh GK, Van Wijland MJ, Brownlie A, et al. The role of the ABCA1 transporter and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia [J]. J Lipid Res, 2003, 44: 1 251-255.
[24] Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Schnohr P, et al. Mutation in ABCA1 predicted risk of ischemic heart disease in the Copenhagen City Heart Study Population [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 1 516-520.
[25] Bisoendial RJ, Hovingh GK, Levels JH, et al. Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein [J]. Circulation, 2003, 107: 2 944-948.
[26] Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease [J]. Physiol Rev, 2005, 85: 1 343-372.
[27] Singaraja RR, Brunham LR, Visscher H, et al. Efflux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23: 1 322-332.
[28] Joyce CW, Amar MJ, Lambert G, et al. The ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) modulates the development of aortic atherosclerosis in C57BL/6 and apoE-knockout mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 407-412.
[29] Singaraja RR, Bocher V, James ER, et al. Human ABCA1 BAC transgenic mice show increased high density lipoprotein cholesterol and ApoAI-dependent efflux stimulated by an internal promoter containing liver X receptor response elements in intron 1 [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 33 969-979.

[30] Joyce CW, Wagner EM, Basso F, et al. ABCA1 overexpression in the liver of LDLr-KO mice leads to accumulation of pro-atherogenic lipoproteins and enhanced atherosclerosis [J]. J Biol Chem, 2006, 281: 33 053-065.

[31] Joyce C, Freeman L, Brewer HB, et al. Study of ABCA1 function in transgenic mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23: 965-971.

[32] Yancey PG, Yu H, Linton MF, et al. A pathway-dependent on apoE, ApoAI, and ABCA1 determines formation of buoyant high-density lipoprotein by macrophage foam cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27: 1 123-131.

[33] Van Eck M, Singaraja RR, Ye D, et al. Macrophage ATP-binding cassette transporter A1 overexpression inhibits atherosclerotic lesion progression in low-density lipoprotein receptor knockout mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 929-934.

[34] Coutinho JM, Singaraja RR, Kang M, et al. Complete functional rescue of the ABCA1 $^{-/-}$ mouse by human BAC transgenesis [J]. J Lipid Res, 2005, 46: 1 113-123.

[35] 唐朝克，杨永宗. ABCA1 在动脉粥样硬化发生与发展中的作用 [J]. 生命的化学，2003，23: 138-140.

[36] van Eck M, Bos IS, Kaminski WE, et al. Leukocyte ABCA1 controls susceptibility to atherosclerosis and macrophage recruitment into tissues [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 6 298-303.

[37] Zhao Y, Pennings M, Hildebrand RB, et al. Enhanced foam cell formation, atherosclerotic lesion development, and inflammation by combined deletion of ABCA1 and SR-BI in Bone marrow-derived cells in LDL receptor knockout mice on western-type diet [J]. Circ Res, 2010, 107: e20-31.

[38] Out R, Hoekstra M, Habets K, et al. Combined deletion of macrophage ABCA1 and ABCG1 leads to massive lipid accumulation in tissue macrophages and distinct atherosclerosis at relatively low plasma cholesterol levels [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28: 258-264.

[39] Singaraja RR, Stahmer B, Brundert M, et al. Hepatic ATP-binding cassette transporter A1 is a key molecule in high-density lipoprotein cholesteryl ester metabolism in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 1 821-827.

（此文编辑　李小玲）