

内脂酶与高密度脂蛋白代谢

萨仁高娃, 朱清, 吴明绘

(山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内脂酶; 高密度脂蛋白; 高密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化

[摘要] 内脂酶是近年来发现的甘油三酯脂肪酶基因家族新成员。该家族还包括脂蛋白脂肪酶、肝脂肪酶。内脂酶具有磷脂酶活性,可参与脂蛋白代谢,尤其对血浆中的高密度脂蛋白代谢及高密度脂蛋白胆固醇水平具有明显调节作用。近来研究证明,抑制内脂酶可提高人血浆高密度脂蛋白胆固醇水平。但目前内脂酶与高密度脂蛋白胆固醇、胆固醇逆行转运及动脉粥样硬化之间的关系仍尚无明确定论,且有待进一步研究。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Endothelial Lipase in High Density Lipoprotein Metabolism

SA Rengaowa¹, ZHU Qing¹, and WU Ming-Hui¹

(1. Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

[KEY WORDS] Endothelial Lipase; High Density Lipoprotein; High Density Lipoprotein Cholesterol; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Endothelial lipase (EL) is a new identified member of the lipase family, which includes lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (HL). EL is a phospholipase that plays an important role in lipoprotein metabolism, mainly regulation of plasma high density lipoprotein (HDL) metabolism and HDL cholesterol (HDLC) levels. Previous data has been reported that inhibition of EL in humans expected to increase the HDLC level. However, an important challenge is to determine how EL affects HDLC levels, reverse cholesterol transport (RCT) and progression of atherosclerosis (As).

高密度脂蛋白(HDL)具有抗氧化、抗增殖、抗炎反应的作用,其在血浆的表达水平与心血管疾病发生呈负相关,提高血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)有助于降低心血管疾病的发生风险。目前,抗动脉粥样硬化(As)药物发挥调节 HDLC 的作用则通过胆固醇逆行转运(RCT)来实现。内脂酶(EL)是近年来发现的甘油三酯脂肪酶基因家族新成员。越来越多的研究表明 EL 是调节 HDLC 代谢的关键酶,与脂蛋白代谢、RCT、As 发生关系密切^[1]。但就其错综复杂的内在关系,国内外学者尚无统一观点,本文就 EL 的最新研究进展进行综述。

1 内脂酶的来源及生物活性

甘油三酯脂肪酶基因家族成员还包括脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶。脂蛋白脂肪酶主要由脂肪细胞、

骨骼肌细胞、心肌细胞合成。肝脂肪酶主要由肝细胞合成。脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶都具有调节血浆胆固醇、甘油三酯水平的作用。脂蛋白脂肪酶主要具有甘油三酯酶活性,水解富甘油三酯脂蛋白。肝脂肪酶同时具有甘油三酯酶和磷脂酶活性,并可水解 HDL 和低密度脂蛋白。

1999 年 Hirata 等^[2]运用抑相差减杂交技术研究静止期单层内皮细胞与血管形成期内皮细胞基因表达差别时,意外发现了一种新的脂蛋白脂肪酶样基因,在血管形成过程中,该基因表达上调。同年 Jaye 等^[3]在研究单核细胞处于氧化型低密度脂蛋白作用下基因表达改变情况时,也发现了这一基因。该基因编码的核苷酸序列与脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶分别有 44%、41% 的同源性,因此被确定为甘油三酯脂肪酶基因家族的新成员,命名为内脂酶,相应的基因命名为 LIPG。成熟的 EL 是一种大小约为

[收稿日期] 2011-06-14

[基金项目] 山东省博士基金(2005BS03016)资助

[作者简介] 萨仁高娃,硕士研究生,主要从事动脉粥样硬化的基础研究,E-mail 为 123zwy@ tongji. edu. cn。通讯作者朱清,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事动脉粥样硬化的基础与临床研究,E-mail 为 zhuqing@ medmail. com. cn。

66 kDa 的糖蛋白,它具有一个较小的盖状区域,该区域决定底物的特异性^[4]。

2 内脂酶参与 HDL 代谢

HDL 在肝脏和小肠中生成。HDL 中的载脂蛋白含量很多,包括 ApoA、ApoC、ApoD 和 ApoE 等,脂类以磷脂为主。HDL 分泌入血后,一方面可作为载脂蛋白供体将 ApoC 和 ApoE 等转移到新生的乳糜颗粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)上,同时在 CM 和 VLDL 代谢过程中再将载脂蛋白运回到 HDL 上,不断与 CM 和 VLDL 进行载脂蛋白的变换。另一方面 HDL 可摄取血中肝外细胞释放的游离胆固醇,经卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)催化,生成胆固醇酯。此酶在肝脏中合成,分泌入血后发挥活性,可被 HDL 中 ApoA I 激活,生成的胆固醇酯一部分可转移到 VLDL。通过上述过程,HDL 密度降低,最终被肝脏摄取而降解。由此可见,HDL 的主要功能是将肝外细胞释放的胆固醇转运到肝脏,这样可以防止胆固醇在血中聚积,防止 As。

研究证实,EL 具有磷脂酶 A1 活性,能够在 sn-1 位点水解 HDL,从而改变其颗粒的大小。EL 过表达不仅可以加速肾脏 ApoA I 代谢,而且还能促进肝脏通过清道夫受体 B I (SR-B I) 摄取胆固醇^[5]。因此,EL 具有重塑或清除 HDL 颗粒的作用。事实上,EL 基因敲除小鼠体内 HDLC 水平增高,而 EL 转基因小鼠体内 HDLC 水平则减低,说明 EL 与 HDLC 水平呈负相关^[2]。类似的人体试验也证明,EL 表达与 HDLC 水平、As 以及代谢综合症的远期发生率均呈负相关^[6]。上述实验表明 EL 是影响 HDLC 水平的重要因素。

EL 参与 HDL 的代谢存在有酶解和非酶脂解双重作用。EL 以 HDL 为优先底物,在内皮细胞表面介导 HDL 与硫酸肝素蛋白多糖结合,水解 HDL 并产生游离脂肪酸、溶血卵磷脂和低脂 ApoA I。HDL 的结构发生改变,其中的磷脂、胆固醇酯和游离胆固醇成分明显减少,HDL 体积变小,从而导致其更易于通过其他途径分解^[4]。EL 的非酶脂解作用与磷脂酶活性,被认为共同参与了小鼠 HDLC 水平的调整^[7]。Tanaka 等^[8]认为,EL 基因敲除小鼠体内 HDL 清除明显延迟,是由于 EL 介导的水解及配体结合功能受限所导致的。表明 EL 抑制因素可以通过抑制 HDL、ApoA I 代谢通路并抑制上皮细胞对脂蛋白的摄入,从而提高 HDLC 水平。

EL 通过硫酸肝素蛋白多糖黏附于内皮细胞,肝

素处理后 EL 可从内皮细胞表面游离进入循环。对比肝素处理前后的血浆,发现肝素化的血浆有更高的脂肪酶活性。肝素治疗后血浆 EL 浓度可提高 3 倍^[6],并且 EL 浓度与 HDLC 水平呈负相关。

3 内脂酶的表达调节与 HDL 代谢

EL 表达受多种因素的共同调节。肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 β 、白细胞介素 6、血管紧张素 II、生物机械力都能够诱导人 EL 表达发生改变。内皮细胞受细胞因子刺激后,随着磷脂酶和胆固醇脂肪酶活性的显现,出现 EL 表达上调^[9]。此外,脂多糖通过激活 Toll 样受体可诱导巨噬细胞和血管平滑肌细胞表达 EL^[10]。因此,存在 As 病变的血管,其内皮细胞受到炎症因子刺激后,可表达并活化 EL。其他研究表明他汀类药物可抑制内皮细胞、巨噬细胞的 EL 表达及其磷脂酶活性,从而提高血浆 HDLC 水平^[11]。因此,EL 在 As 和代谢综合征等炎症状态下可表达上调,导致在该状态下 HDLC 水平减低,因此对炎症进行干预,抑制 EL 表达,有望可提高 HDLC 水平。

有学者认为,体内 EL 调节具有组织特异性。低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠肝 EL 表达减少,主动脉内皮细胞 EL 表达增高^[12]。对野生型小鼠进行高脂饮食可以提高肝 EL 表达。所以在某种程度上,细胞胆固醇含量可调控 EL 表达,但内在机制尚有待研究。

EL 表达也受转录后机制的调控。Griffon 等^[13]指出,EL 在血浆中以同型二聚体形式存在,该种结构有助于 EL 维持生物活性。前蛋白转换酶(PC)可影响 EL 活性,PC 介导特定位点蛋白酶解,在许多生物信号转导通路中都起到了关键作用。例如,凝血因子的瀑布式激活、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶及其他多种消化酶类的激活等。Jin 等^[14]发现,EL 可被前蛋白转换酶灭活并水解为 40 kDa 和 28 kDa 的片段。在野生型小鼠体内使用 PC 抑制剂 Profurin,可降低血浆 HDLC 水平,但这一现象却不存在于 EL 敲除小鼠体内。Profurin 化的小鼠可抑制 EL 分解,增加血浆磷脂酶活性。所以 PC 抑制剂可降低 HDLC 水平,提高血浆 EL 活性。Shimamura 等^[15]指出血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 是一种内皮细胞 EL 抑制剂。ANGPTL3 基因敲除小鼠表现出血浆 HDLC 降低而高磷脂酶活性增强,说明 EL 在 ANGPTL3 基因敲除小鼠中高活性表达。人体血浆 ANGPTL3 水平也与血浆 HDLC 高度相关。抑制 PC 分

解也可降低 ANGPTL3 活性,间接减弱 ANGPTL3 对 EL 的抑制作用。因此,PC 调节 EL 活性可直接通过分解 EL 分子来实现,也可通过间接调控肝脏表达 ANGPTL3 来实现。通过肝 PC-ANGPTL3-EL-HDL 途径,完成 HDL 代谢调节,是未来值得研究的一种新的机制^[16]。

4 内脂酶基因多态性对 HDLC 代谢的影响

内脂酶 C 末端结构域起调节与 HDL 结合进而对其水解的作用,而 N 末端则决定所结合脂蛋白的特异性。N-糖基化位点与 EL 的分泌、磷脂酶活性及底物特异性密切相关。Asn-60 突变通常会导致 EL 分泌减少;Asn-116 突变会增强其磷脂酶活性;Asn-373 突变可导致 EL 活性减低,脂质锚定能力减弱^[2]。Brown 等^[17]在体外实验中证实,N116A 位点可使 EL 较野生型 EL 有更强的 HDL 水解能力。腺病毒编码的野生型 EL 主要作用是降低血浆 HDLC,而在低密度脂蛋白基因敲除小鼠体内腺病毒编码的 Asn-116 突变型 EL 则同时具有降低 HDLC 和低密度脂蛋白胆固醇两种作用。所以,通过 EL 蛋白的糖基化,可改变 EL 磷脂酶活性,从而影响 HDLC 水平。

EL 基因多态性对脂质特别是 HDLC 水平是否有影响,一直以来都是研究的热点问题。迄今为止研究 EL 基因变异已超过 30 个。DeLemos 等^[18]首次确认在 EL 的 17 个基因变异中 6 个具有潜在功能,其中有 4 个可引起氨基酸替换 (Gly26Ser、Thr111Ile、Thr298Ser 及 Asn396Ser)。研究者后来又发现了 13 个新的 EL 基因单核苷酸变异,其中 12 个与 HDLC 水平有显著相关性。有的单核苷酸变异与性别有关:C + 42T/In5、T + 2864C/In8 与男性 HDLC 水平密切相关,T + 229G/Ex1、C + 53T/Ex3、G + 98A/In4 则与女性 HDLC 水平密切相关^[19]。

在已发现的 EL 基因变异中以 Thr111Ile 突变最为常见,也是最受关注和研究最多的突变位点。Thr111Ile 位于外显子 3,由于单核苷酸多态性导致在第 111 位密码子位置上异亮氨酸替代了苏氨酸。研究表明,Thr111Ile 突变率在不同种族和地区之间存在明显差异^[18,19]。关于 Thr111Ile 突变对 HDL 水平的影响,研究人员在不同国家的人群中已进行了大量的研究。Shimizu 等^[20]研究发现,急性心肌梗死组的突变率要比正常对照组低,且 Thr111Ile 的突变与急性心肌梗死的相关性独立于 HDLC 水平。而

Tang 等^[21]在针对中国人群的研究中发现 Thr111Ile 突变可减少罹患冠心病的危险,对冠心病患者具有保护作用,且这种保护作用并非是单纯通过影响 HDLC 水平来实现,也可能与 Thr111Ile 突变后致 As 相关因素强度下降有关。此外在白种人中,最具功能性的 EL 多态性是 Asn396Ser 多态性,体外研究证实该种单核苷酸多态性具有降低 EL 活性,提高 HDLC 水平的作用^[22]。Brown 等^[23]的研究注意到了一种在非裔人群中低频率出现的 Gly26Ser 多态性,该多态性与血浆 HDLC 高水平相关。综上所述,EL 基因多态性与血浆 HDLC 水平具有一定相关性。基因多态性可引起 EL 功能缺失,导致 HDLC 水平增高。但由此是否会影响心血管疾病的发生,目前尚无定论。

5 内脂酶与胆固醇逆向转运

在胆固醇逆向转运 (RCT) 过程中 HDL 充当了非常重要的角色。胆固醇从巨噬细胞到肝脂肪酶颗粒间的流动构成了 RCT 过程的第一步。在内环境中抑制 EL 会提高 HDLC 水平并促进 RCT。Yancey 等^[24]证实,EL 可改变 HDL 颗粒的组成,并使其转化为更小的颗粒。该研究小组发现,在富含 EL 的血浆中进行细胞培养,通过肝脏 SR-B I 可减少大约 90% 的 RCT,但通过 ATP 结合盒转运子 (ABC) 可增加约 63% 的 RCT,这也许同前 β -HDL 在血浆中生成增多有关。Brown 等^[25]报道,较野生型小鼠,来源于 EL 基因敲除小鼠的 HDL 有更强的介导 RCT 能力。巨噬细胞 EL 可通过增强 ApoA I 结合巨噬细胞或溶血卵磷脂产物等催化或非催化作用来促进 ApoA I 介导的细胞胆固醇外流^[26]。这些发现说明 EL 可能同时具有促进或抑制巨噬细胞胆固醇外流的作用。

RCT 的第二步是胆固醇肝摄取。EL 可通过介导 HDL 颗粒与肝细胞表面结合,增强细胞摄取 HDL 并从中选择性摄取胆固醇脂,从而调节介导 RCT 能力。Nijstad 等^[5]发现,野生型小鼠肝 EL 过表达可促进选择性摄取 HDL 胆固醇脂,而这一现象在肝脏 SR-B I 基因敲除的小鼠体内并不存在。这说明肝脏 SR-B I 介导的 HDL 胆固醇脂选择性摄取需要通过 EL 将大颗粒的 α -HDL 重塑这一前提过程来实现。这些实验说明,EL 对肝摄取 HDL 胆固醇脂起到关键作用。

RCT 的最后一步是胆固醇从肝脏经胆汁排泄出体外。已有证据证实 EL 过表达会降低 HDLC 水

平,并使肝脏胆固醇含量增高,而胆道胆固醇分泌趋于正常水平^[27]。另外,Brown 等^[25]最近报道,EL 及肝脂肪酶缺乏小鼠尽管表现出高血浆 HDLC 水平,但其 RCT 功能等同于野生型小鼠。所以,EL 在 RCT 中的净效应还有待进一步研究。

6 内脂酶与动脉粥样硬化

关于 As 发病机制未完全阐明,有多种学说或假说从不同角度来阐述其病理机制。比较有代表性的脂质浸润学说认为 As 发生的本质是动脉壁对从血浆侵入脂质的反应,主要病理变化是动脉壁出现粥样斑块,粥样斑块中的脂质主要来自血浆中的胆固醇甘油三酯和磷脂。HDLc 可作为独立因素影响心血管疾病的发生。约有 1/3 的血脂异常患者通过药物提高 HDLC 水平而受益^[11]。有研究表明血浆 HDLC 每升高 0.03 mmol/L (1.0 mg/dL),可使罹患心血管疾病的风险下降 2% ~ 4%^[28]。尽管早期实验表明抑制 EL 活性,通过提高血浆 HDLC 可减少 As 的发生^[13,23],但目前看来 EL 与 As 的关系要比预期复杂。研究指出,EL 表达与 HDLC 水平、As 的发生均呈负相关^[6]。但在高脂血症小鼠中对 EL 进行抑制,虽然可以提高 HDLC 水平,但并不能减少 As 的发生^[29]。Brown 等^[25]发现,EL 或肝脂肪酶缺乏可反应性激活脂蛋白脂肪酶,使低密度脂蛋白局部密度增加。另外,EL 过表达能减少小鼠血浆富 ApoB 脂蛋白水平^[30],EL 缺乏也会增加极低密度脂蛋白水平^[11]。因此,EL 不仅可以代谢 HDLC 还可以分解富 ApoB 脂蛋白。这些线索说明 EL 可具有抗 As 作用。

EL 表达于 As 病灶组织中的内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞中,可促进内皮细胞与单核细胞的黏附作用。此外 EL 基因敲除小鼠的巨噬细胞对低密度脂蛋白和氧化型低密度脂蛋白摄取能力也较低^[10]。EL 是单核细胞与内皮细胞、脂蛋白与巨噬细胞间发生作用的桥梁,而以上两大系统构成了 As 发生的起始节点。这说明 EL 表达与炎症刺激呈正相关。他汀类药物可抑制 EL 并由此减少分解磷脂及后续的溶血卵磷脂生成。这也说明 EL 能促进炎症介质溶血卵磷脂的生成^[31]。

总之,EL 对 As 的影响是多方面的。它取决于细胞类型、炎症反应的程度等。EL 对 As 是推动还是抑制,尚无定论。对于之前各种 EL 与 As 相关性研究,可能得出相互矛盾的结论,这就可以用 EL 对 As 的净效应来解释。

7 结 论

目前,EL 与 HDLC 的关系已被研究的较为清楚,抑制 EL 可有效提高血浆 HDLC 水平。但是,抑制 EL 是否可以减低 As 所致心血管疾病的发生率还没有统一的认识。EL 在影响 As 发生方面有着多种多样的表现,这些表现可根据细胞和组织的不同或是是否受到炎症影响等因素而具有不同表现。另一方面值得考虑的是,致 EL 失活的相关实验多是在改造小鼠基因的基础上完成的,它的本质是使 EL 缺失,这与通过药物作用抑制 EL 是完全不同的。后者虽然抑制了 EL 的酶化活性,但 EL 仍然可通过非酶桥接作用促进 HDL 的血浆清除速率,部分影响血浆 HDL 水平。事实上,在小鼠试验中也很难证实抑制 EL 与 As 发生率的关系,这是由于小鼠的脂类代谢途径与人类有很大区别。这就需要在与人类有类似脂类代谢途径的动物身上进行进一步的试验,例如仓鼠、兔、猴等。

EL 通过降低血浆 HDLC 水平或是供给血管内皮细胞脂类具有致 As 作用,而肝 EL 通过促进肝脏胆固醇摄取可能具有抗 As 作用。所以推测在炎症背景下选择性抑制血管内皮 EL 对抗 As 可能获得积极作用。

[参考文献]

- [1] Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111: 347-355.
- [2] Hirata K, Dichek HL, Cioffi JA, et al. Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (20): 14 170-175.
- [3] Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, et al. A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism [J]. *Nat Genet*, 1999, 21 (4): 424-428.
- [4] Miller GC, Long CJ, Bojilova ED, et al. Role of N-linked glycosylation in the secretion and activity of endothelial lipase[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45: 2 080-087.
- [5] Nijstad N, Wiersma H, Gautier T, et al. Scavenger receptor BI-mediated selective uptake is required for the remodeling of high density lipoprotein by endothelial lipase[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 6 093-100.
- [6] 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: e22.
- [7] Broedl UC, Maugeais C, Marchadier D, et al. Effects of nonlipolytic ligand function of endothelial lipase on high-

- density lipoprotein metabolism in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 40 688-693.
- [8] Tanaka H, Ishida T, Johnston TP, et al. Role of endothelial lipase in plasma HDL levels in a murine model of hypertriglyceridemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16: 327-338.
- [9] Jin W, Sun GS, Marchadier D, et al. Endothelial cells secrete triglyceride lipase and phospholipase activities in response to cytokines as a result of endothelial lipase [J]. *Circ Res*, 2003, 92: 644 -650.
- [10] Wang X, Jin W, Rader DJ. Upregulation of macrophage endothelial lipase by toll-like receptors 4 and 3 modulates macrophage interleukin-10 and -12 production [J]. *Circ Res*, 2007, 100: 1 008-015.
- [11] Kojima Y, Ishida T, Sun L, et al. Pitavastatin decreases the expression of endothelial lipase both in vitro and in vivo [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87: 385-393.
- [12] Yasuda T, Grillot D, Billheimer JT, et al. Tissue-specific liver X receptor activation promotes macrophage reverse cholesterol transport in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 4: 781-786.
- [13] Griffon N, Jin W, Petty TJ, et al. Identification of the active form of endothelial lipase, a homodimer in a head-to-tail conformation [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 23 322-330.
- [14] Jin W, Fuki IV, Seidah NG, et al. Proprotein convertases [corrected] are responsible for proteolysis and inactivation of endothelial lipase [J]. *J Biol Chem*, 2005, 80: 36 551-559.
- [15] Shimamura M, Matsuda M, Yasumo H, et al. Angiotensin-like protein 3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 366 -372.
- [16] Jin W, Wang X, Millar JS, et al. Hepatic proprotein convertases modulate HDL metabolism [J]. *Cell Metab*, 2007, 6: 129-136.
- [17] Brown RJ, Miller GC, Griffon N, et al. Glycosylation of endothelial lipase at asparagine-116 reduces activity and the hydrolysis of native lipoproteins in vitro and in vivo [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48: 1 132-139.
- [18] DeLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, et al. Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol [J]. *Circulation*, 2002, 106 (11): 1 321-326.
- [19] Mank-Seymour AR, Durham KL, Thompson JF, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the endothelial lipase (LIPG) gene and high-density lipoprotein cholesterol levels [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1636 (1) : 40-46.
- [20] Shimizu M, Kanazawa K, Hirata K, et al. Endothelial lipase gene polymorphism is associated with acute myocardial infarction, independently of HDL levels [J]. *Circ J*, 2007, 71: 842 -846.
- [21] Tang NP, Wang LS, Yang L, et al. Protective effect of an endothelial lipase gene variant on coronary artery disease in a Chinese population [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49: 369-375.
- [22] Edmondson AC, Brown RJ, Kathiresan S, et al. Loss-of-function variants in endothelial lipase are a cause of elevated HDL cholesterol in humans [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119: 1 042-050.
- [23] Brown RJ, Edmondson AC, Griffon N, et al. A naturally occurring variant of endothelial lipase associated with elevated HDL exhibits impaired synthesis [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50: 1 910-916.
- [24] Yancey PG, Kawashiri MA, Moore R, et al. In vivo modulation of HDL phospholipid has opposing effects on SR-BI- and ABCA1-mediated cholesterol efflux [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45: 337-346.
- [25] Brown RJ, Lagor WR, Sankaranarayanan S, et al. Impact of combined deficiency of hepatic lipase and endothelial lipase on the metabolism of both high-density lipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoproteins [J]. *Circ Res*, 2010, 107: 357-364.
- [26] Qiu G, Hill JS. Endothelial lipase promotes apolipoprotein AI-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 84-91.
- [27] Wiersma H, Gatti A, Nijstad N, et al. Hepatic SR-BI, not endothelial lipase, expression determines biliary cholesterol secretion in mice [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50: 1 571-580.
- [28] Hausenloy DJ, Yellon DM. Enhancing cardiovascular disease risk reduction: raising high-density lipoprotein levels [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2009, 24: 473-482.
- [29] Ko KW, Paul A, Ma K, et al. Endothelial lipase modulates HDL but has no effect on atherosclerosis development in apoE^{-/-} and LDLR^{-/-} mice [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46: 2 586-594.
- [30] Broedl UC, Maugeais C, Millar JS, et al. Endothelial lipase promotes the catabolism of ApoB-containing lipoproteins [J]. *Circ Res*, 2004, 94: 1 554-561.
- [31] Qiu G, Hill JS. Atorvastatin decreases lipoprotein lipase and endothelial lipase expression in human THP-1 macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48: 2 112-122.