

脂蛋白(a)与动脉粥样硬化研究进展

杨 简 综述, 涂玉林, 王 佐 审校

( 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001 )

[关键词] 脂蛋白(a); 载脂蛋白(a); 动脉粥样硬化

[摘 要] 脂蛋白(a)由低密度脂蛋白和载脂蛋白(a)组成。高血浆脂蛋白(a)水平是动脉粥样硬化和心血管疾病的独立危险因素。脂蛋白(a)不但能参与动脉粥样硬化斑块的形成,还能影响抗炎机制和血管壁中促凝与抗凝因子的平衡。血浆脂蛋白(a)水平的个体差异很大,主要受遗传因素控制。血浆脂蛋白(a)水平对药理和非药理因素都不敏感,临床上缺乏高效安全降低脂蛋白(a)水平的治疗方法。近年,科研工作者发现反义寡核苷酸链和人工合成的肽链等可以降低脂蛋白(a)水平,但用于临床治疗还需进一步研究。本文拟对近年来脂蛋白(a)与动脉粥样硬化研究的新进展进行综述。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Advances in Relationship Between Lipoprotein(a) and Atherosclerosis

YANG Jian, TU Yu-Lin, and WANG Zuo  
(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerology of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Lipoprotein(a); Apolipoprotein(a); Atherosclerosis

[ABSTRACT] Lipoprotein(a) consists of low density lipoprotein (LDL) and the unique constituent apolipoprotein(a). Elevated plasma lipoprotein(a) level is an independent risk factor of atherosclerotic disorders and cardiovascular disease. Lipoprotein(a) not only can participate in the formation of atheromatous plaque but also affect the anti-inflammatory mechanism and the balance between procoagulant and anticoagulant agents of the blood vessel wall. Plasma lipoprotein(a) levels which are under strong genetic control can be quite different between individuals. Lipoprotein(a) plasma levels are relatively resistant to many pharmacologic and nonpharmacologic agents, effective and safe approaches to lower Lipoprotein(a) plasma level in clinic are still lacking. However, in recent years, researchers have found a few methods to lower lipoprotein(a) level in laboratory, such as antisense oligonucleotides and synthetic peptides, but further researches are needed when use them as new therapic methods. This paper reviewed the recent research advances in relationship between lipoprotein(a) and atherosclerosis.

动脉粥样硬化(As)是一种与脂质蓄积和炎症反应等相关的病理过程,是临床上许多心血管事件的诱发原因。脂蛋白(a)[Lp(a)]由载脂蛋白(a)[Apo(a)]和低密度脂蛋白(LDL)中载脂蛋白 B100(ApoB100)通过二硫键连接而成。大量流行病学调查证明,血清 Lp(a) 的升高是 As 和心血管疾病的一个独立危险因素<sup>[1]</sup>。同样,临床病理检查也表明在 As 斑块中存在大量 Lp(a) 和氧化型脂蛋白(a)[ox-Lp(a)]沉积<sup>[2]</sup>。

1 Lp(a)简介

1.1 Lp(a)的结构特征

Lp(a)是 Berg<sup>[3]</sup>于 1963 年分离血浆脂蛋白时发现的,Lp(a)只在旧大陆灵长类、人类中表达,在刺猬中也有类似的蛋白表达。Apo(a)由多个高度糖基化的三维环状结构(Kringle)构成,每个环状结构平均包含80个氨基酸,Apo(a)的主要组成成分

[收稿日期] 2012-02-02

[基金项目] 国家自然科学基金(81070221)资助

[作者简介] 杨简,硕士研究生,研究方向为脂蛋白(a)与动脉粥样硬化,E-mail 为 walkinsoul@163.com。通讯作者王佐,教授,硕士研究生导师,研究方向为脂蛋白(a)与动脉粥样硬化,E-mail 为 smt121101@163.com。

环状结构 IV (KIV) 被分为 10 种不同的亚型, 其中第 9 亚型 (KIV-9) 中 Cys 67 通过二硫键与 ApoB100 中的 Cys 3734 相连<sup>[4]</sup>。

KIV-2 结构域基因表达可以有不同的重复次数, 因此 Lp(a) 分子中该结构也会有不同的拷贝数目。然而, 在 Apo(a) 分子中 KIV 的其它 9 种亚型都只表达一个拷贝<sup>[5]</sup>。虽然如此, KIV 中的每种亚型对维持 Lp(a) 的分子结构都是重要的。其中 KIV-5 和 KIV-8 亚型具有赖氨酸残基, 从而建立起 ApoB100 和 Apo(a) 之间的二硫键; KIV-9 亚型提供一个半胱氨酸残基, 这对二硫键的形成是至关重要的。

## 1.2 Lp(a) 的合成与代谢

由于缺乏理想的动物模型, Lp(a) 的合成和代谢途径至今未被阐明。肝脏是 Lp(a) 合成的主要场所, Apo(a) 在肝细胞内合成, 能在肝细胞表面和 ApoB100 结合后分泌到血液中。Lp(a) 的装配过程可分为两个步骤: 首先通过非共价键使 Apo(a) 和 ApoB100 形成一种正确的三维排列以促进第二步形成链间二硫键<sup>[6]</sup>。

Lp(a) 在体内的分解代谢主要发生在肝脏内, 但是具体机制并不清楚。由于 ApoB100 上的 Apo(a) 结合位点和 LDLR 结合位点非常靠近, 所以 LDLR 不能结合 Lp(a)。临床研究也显示 LDLR 并未在 Lp(a) 的分解代谢中起到重要作用, 因为上调 LDLR 并没有对 Lp(a) 血浆浓度产生明显影响。同样, 对小鼠的研究表明 LDLR、ApoE 和脱唾液酸糖蛋白受体也没有明显参与 Lp(a) 的分解代谢<sup>[7]</sup>。尽管如此, 已发现其它受体可能参与 Lp(a) 的分解代谢。比如, 糖蛋白兆蛋白 330 能在体外消化和降解 Lp(a)。巨噬细胞可以通过极低密度脂蛋白受体 (VLDLR) 吞噬 Lp(a), 并在溶酶体内将其降解, 导致胞内脂质蓄积, 这也许能从分子水平解释 Lp(a) 致 As 的性质。

有报道称存在游离的循环 Apo(a) 碎片, 由 KIV-2 的重复拷贝结构组成。Apo(a) 破碎的分子机制尚未知晓, 可能与弹力蛋白酶和胶原酶相关<sup>[8]</sup>。Lamanuzzi 等<sup>[8]</sup>提供的证据表明嗜中性粒细胞参与 Apo(a) 的剪接过程, 这可以解释为什么在尿液、血浆和 As 斑块中存在 Apo(a) 碎片。健康个体通过尿液排出大约为血浆浓度的 1% 小分子量的 Apo(a) 碎片。肾脏疾病患者较健康人群具有更高的 Lp(a) 血浆水平<sup>[9]</sup>, 而肾脏疾病患者在进行换肾手术后 Lp(a) 水平迅速下降, 说明肾脏也参与了 Lp(a) 的

分解代谢<sup>[10]</sup>。

## 2 Lp(a) 与动脉粥样硬化

### 2.1 流行病学研究

多年以来, 不断有流行病学研究证明高水平 Lp(a) 是 As 和心血管疾病的独立危险因素。Nasr 等<sup>[11]</sup>对患有局部缺血的年轻成人进行的研究表明, Lp(a) 血浆水平和患者的颈 As 存在强烈关联, 而且这种关联呈 Lp(a) 浓度依赖性, 并独立于胆固醇等传统的危险因素。同样, ox-Lp(a) 的血浆水平和颈动脉内膜中膜厚度 (IMT) 呈显著正相关, 也具有致 As 的性质<sup>[12]</sup>。Lp(a) 能和  $\beta_2$  糖蛋白 I 形成复合体, 该复合体的水平与心血管疾病的发生和严重性相关, 可能是 As 的一个强烈危险因素<sup>[13]</sup>。Lp(a) 水平异常甚至会让低龄人群患上血管疾病, Langer 等<sup>[14]</sup>对低龄患者进行研究统计后, 对低龄人群的 Lp(a) 的危险浓度进行了如下划分: 3 ~ 6 月 14 mg/dL, 6.1 ~ 12 月 15 mg/dL, 1.1 ~ 9 岁 22 mg/dL, 9.1 ~ 18 岁 30 mg/dL。然而, 有研究表明在健康人群中, 高水平 Lp(a) ( $> 300$  mg/L) 个体和较低水平 ( $< 300$  mg/L) 个体的 IMT 并没有明显差异, 说明高水平 Lp(a) 不能促使早期 As 的发生<sup>[15]</sup>。这些相互矛盾的结果需要更大样本量和标准分析来确定。

### 2.2 Lp(a) 致动脉粥样硬化的机制

Lp(a) 能破坏抗炎机制和血管壁中促凝与抗凝因子的平衡, 抑制 NO 介导的血管舒张, 影响血管内皮的正常功能。Lp(a) 通过 Apo(a) 特异性和  $\beta_2$  整联蛋白 Mac-1 相互作用, 不但促进单核细胞黏附和迁移到血管内皮下, 而且能激活促炎转录因子 NF- $\kappa$ B 的表达, 使炎症细胞聚集到粥样硬化斑块中, 促进 As 进程<sup>[16]</sup>。Lp(a) 颗粒在内皮下积累可能和 Lp(a) 与血管壁细胞合成的半乳凝素结合相关<sup>[17]</sup>。内皮下的 Lp(a) 颗粒被超氧化物基团氧化后能比 LDL-C 等其它脂蛋白更迅速地被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 并刺激细胞间黏附分子和纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 的合成, 促进单核细胞的趋化作用, 进而促进 As 的发生与发展<sup>[18]</sup>。

Lp(a) 能使转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 失活而刺激平滑肌细胞 (SMC) 生长。处于活化状态的 TGF- $\beta$  能阻止 SMC 的增殖和迁移。因此, TGF- $\beta$  受抑制可刺激 SMC 生长和血管狭窄, 从而加速 As 进程<sup>[19]</sup>。Bergmark 等<sup>[20]</sup>发现 Lp(a) 是人类血浆中氧化磷脂的主要载体, 而这种性质可能与其介导 As 相关。研

究表明,Lp(a)可以通过其 Apo(a)组分引起人脐静脉内皮细胞和人冠状动脉内皮细胞的肌动蛋白细胞骨架重排,分散钙粘连蛋白,导致细胞收缩和通透性增加,造成内皮功能紊乱<sup>[21]</sup>。

3 影响 Lp(a) 血浆水平的因素

Lp(a)血浆浓度个体差异非常大,可相差 1000 倍以上,并因 Apo(a) 基因的表达而呈高度遗传性<sup>[4]</sup>。超过 100 种 Apo(a) 基因的等位基因已被发现。目前已发现人类 LPA 基因上的单核苷酸多态性 rs10455872、rs3798220 和 rs7770628 显著影响 Apo(a) 中 KIV-2 的重复次数,进而影响合成的 Apo(a) 颗粒大小,最终影响 Lp(a) 水平<sup>[22, 23]</sup>。Arai 等<sup>[24]</sup>发现 rs3798220 携带者血浆中和 ApoB 结合的氧化磷脂(ox-PL)水平更高,这将增加 As 风险。而携带 LPA 93T 等位基因的个体拥有更低水平 Lp(a),发生外周血管疾病的风险也降低<sup>[25]</sup>。

Lp(a)的合成速度对血浆水平的影响要大于其分解代谢速度。Apo(a)的分子大小和血浆浓度呈负相关。而 Apo(a)的分子大小和分泌效率都由 KIV 拷贝数决定,因为越小的 Apo(a)颗粒更容易从肝细胞中分泌出去,而分子量越大在内质网中停留的时间就越长。蛋白酶对肝细胞中 Apo(a)的分泌率也起到重要作用,因为它们可以调节 Apo(a)分泌前的降解作用。与 Apo(a)相伴的钙联接蛋白可以避免其降解,可能是它在内质网中对 Apo(a)起保护作用<sup>[26]</sup>。

Lp(a)血浆水平在不同人种之间存在显著差异。这被许多研究所证实,比如对在美国由 Obisesan 等<sup>[27]</sup>指导的一个研究中,检测了非洲裔美国人、非西班牙白种人和墨西哥裔美国人的儿童和少年的 Lp(a)水平,发现他们之间存在种族差异。孕妇的 Lp(a)水平发生波动,而产后又恢复到初始水平<sup>[28]</sup>,这表明 Lp(a)水平可能受到激素的影响。这也可以解释为什么绝经前女性的 Lp(a)水平要低于绝经后女性。另外,生长激素能使 Lp(a)水平升高,而胰岛素样生长因子 I 的作用相反<sup>[29]</sup>。

4 临床降 Lp(a) 水平治疗

因为高水平 Lp(a)可导致早发性 As,所以临床上一直在寻找安全而有效降低 Lp(a)水平的治疗方法。不同于其它血浆脂蛋白,Lp(a)水平对许多药理或非药理的治疗方法不敏感。目前唯一能呈剂

量依赖降低 Lp(a)水平的药物只有尼克酸,大概能降低 20% ~ 30%。临床上还使用的药物有乙酰水杨酸、L-卡尼汀、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)抑制剂和胆固醇转移蛋白抑制剂,它们能轻微地下调 Lp(a)水平。但是目前尚未确定这种降低 Lp(a)水平治疗能否改善心血管疾病和降低死亡率。另外,雌性激素和替勃龙也有降低 Lp(a)水平的效果。相比药物治疗,能显著降低 Lp(a)水平的唯一方法是血液透析<sup>[30]</sup>。

5 实验性降低 Lp(a) 水平研究

因为临床上至今尚未有有效而安全地降低 Lp(a)血浆水平的药物,所以积极开展基础研究显得格外重要。Lp(a)是由 Apo(a)和 ApoB100 结合而成,理论上减少二者的合成或者阻止它们的装配都能降低 Lp(a)水平。

5.1 减少 Apo(a) 或 ApoB100 的合成

Chennamsetty 等<sup>[31]</sup>发现胆道堵塞患者 Lp(a)的血浆水平非常低,而手术后 Lp(a)水平显著上升。受此启发,作者将 LPA 转基因小鼠的胆道结扎后,发现其肝脏 LPA 基因表达下调,Lp(a)血浆水平明显下降。为了确定胆汁酸受体(FXR)的激活是否参与该调控过程,作者用胆汁处理转基因小鼠和 Fxr<sup>-/-</sup>转基因小鼠,结果显示前者肝细胞表达 LPA 和血浆 Lp(a)水平都下降,而后者没有明显变化。从这两种小鼠中提取的肝细胞实验得出的结果和这一致。进一步研究表明,FXR 激活后能与 LPA 启动子正向重复元件 1 中 -826 和 -814 之间的区域结合。事实上,该区域也是肝细胞核转录因子 4α(HNF4α)的结合域,而 HNF4α 的结合则促进 LPA 的转录。而 FXR 和 HNF4α 竞争性地结合到该区域,必然会抑制 LPA 的转录。Merki 等<sup>[32]</sup>在表达 Lp(a)转基因小鼠的腹腔注射一种与人 ApoB100 mRNA 互补反义寡核苷酸(ASO),发现该 ASO 可显著降低人 ApoB100 和 Lp(a)水平,而对 Apo(a) mRNA 和蛋白质水平没有影响。类似地,Merki 等<sup>[33]</sup>证明 ASO14367 可显著降低转基因小鼠肝脏中 Apo(a) mRNA 的表达和血浆 Apo(a)/Lp(a)水平,而对小鼠肝脏和肾脏等没有明显毒副作用。

5.2 阻止 Apo(a) 和 ApoB100 结合

Sharp 等<sup>[34]</sup>发现 ApoB 4372-4392 序列介导了 ApoB100 非共价结合 Apo(a)的起始步骤,于是猜想人工合成的 ApoB 4372-4392 肽链可以抑制这一过

程,从而阻止 Lp(a) 的装配。他们随后进行的实验研究证明了 ApoB 4372-4392 肽链可高效地和 Apo(a) 结合,抑制 Lp(a) 的装配。而 Wang 等<sup>[35]</sup> 则从另一方面入手,发现二肉豆蔻磷脂酰胆碱 (DMPC) 在体外和体内(转基因小鼠)中都能使 LDL 的构象发生改变,从而阻止 Apo(a) 和 LDL 的结合,显著降低 Lp(a) 水平。LDL 在体内有重要生理功能,但作者并没有进一步研究这种修饰是否对小鼠的健康产生负面影响。

## 6 小结与展望

目前关于 Lp(a) 的文献报道主要集中在流行病学方面,基础研究的报道较为缺乏。传统的药物和治疗方法在降低 Lp(a) 水平上达不到理想效果,而且都并非特异性针对 Lp(a)。只有加强对 Lp(a) 的基础研究,才能找到治疗高 Lp(a) 血症新的切入点。如前所述,特殊设计的反义寡核苷酸链和肽链可能成为临床上降低 Lp(a) 的新药物,但仍需进一步研究。Lp(a) 的血浆浓度 90% 由基因决定,提示基因治疗方法具有广阔前景。虽然文献报道 Lp(a) 的血浆浓度主要由其合成速度决定,但肾脏疾病患者换肾后 Lp(a) 水平迅速下降,表明加速 Lp(a) 分解的治疗方法也可一试。有趣的是,von Zychlinski 等<sup>[36]</sup> 对 Lp(a) 的蛋白组学研究发现 Lp(a) 和机体损伤应答相关,这可能是 Lp(a) 在进化过程中最初的功能,即促进组织的损伤修复。这个发现提示我们从另外的角度去研究 Lp(a)。

### [参考文献]

- [1] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status[J]. Eur Heart J, 2010, 31 (23): 2 844-853.
- [2] Umahara T, Uchihara T, Yamada S, et al. Differential expression of oxidized/native lipoprotein(a) and plasminogen in human carotid and cerebral artery plaques[J]. Atherosclerosis, 2011, 215 (2): 392-398.
- [3] Berg K. A new serum type system in man-the Lp system[J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1963, 59: 369-382.
- [4] Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen[J]? QJM, 2000, 93 (2): 75-84.
- [5] Becker L, Webb BA, Chitayat S, et al. A ligand-induced conformational change in apolipoprotein(a) enhances covalent Lp(a) formation[J]. J Biol Chem, 2003, 278 (16): 14 074-081.
- [6] Trieu VN, McConathy WJ. A two-step model for lipoprotein(a) formation[J]. J Biol Chem, 1995, 270 (26): 15 471-474.
- [7] Kostner GM, Hrzenjak A, Frank S, et al. The catabolism of lipo-

protein(a) [Z]. 2004; 1262, 554-557.

- [8] Lamanuzzi LB, Mtairag EM, Pepe G, et al. Neutrophils stimulated by apolipoprotein(a) generate fragments that are stronger inhibitors of plasmin formation than apo(a) [J]. Thromb Haemost, 2004, 92 (5): 1 066-075.
- [9] Li HQ, Wu J, Niu DM, et al. The level of native and oxidized lipoprotein(a) in children with nephrotic syndrome[J]. Clin Biochem, 2012, 45 (1-2): 101-105.
- [10] Rosas S, Joffe M, Wolfe M, et al. Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels [J]. Am J Nephrol, 2008, 28 (3): 361-365.
- [11] Nasr N, Ruidavets JB, Farghali A, et al. Lipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke [J]. Stroke, 2011, 42 (12): 3 616-618.
- [12] Kotani K, Yamada S, Yamada T, et al. The relationship between oxidized lipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in asymptomatic subjects: a comparison with native lipoprotein(a) [J]. Lipids Health Dis, 2011, 10: 174.
- [13] Wang JJ, Gong JB, Li HQ, et al. Lipoprotein(a) complexes with beta2-glycoprotein I in patients with coronary artery disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19 (1): 81-89.
- [14] Langer C, Tambyrayah B, Thedieck S, et al. Testing for lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotypes: method standardization and pediatric reference values[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37 (7): 810-813.
- [15] Calmarza P, Trejo JM, Lapresta C, et al. Relationship between lipoprotein(a) concentrations and intima-media thickness: a healthy population study [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011, 0 (00): 1-6.
- [16] Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin[J]. FASEB J, 2006, 20 (3): 559-561.
- [17] Chellan B, Narayani J, Appukuttan PS. Galectin-1, an endogenous lectin produced by arterial cells, binds lipoprotein(a) [Lp(a)] in situ: relevance to atherogenesis[J]. Exp Mol Pathol, 2007, 83 (3): 399-404.
- [18] Klezovitch O, Edelstein C, Scanu AM. Stimulation of interleukin-8 production in human THP-1 macrophages by apolipoprotein(a). Evidence for a critical involvement of elements in its C-terminal domain[J]. J Biol Chem, 2001, 276 (50): 46 864-869.
- [19] Ichikawa T, Unoki H, Sun H, et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits [J]. Am J Pathol, 2002, 160 (1): 227-236.
- [20] Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, et al. A novel function of lipoprotein(a) as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma[J]. J Lipid Res, 2008, 49 (10): 2 230-239.
- [21] Pellegrino M, Furmaniak-Kazmierczak E, LeBlanc JC, et al. The apolipoprotein(a) component of lipoprotein(a) stimulates actin stress fiber formation and loss of cell-cell contact in cultured endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279 (8): 6 526-533.
- [22] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease[J]. N En-

gl J Med, 2009, 361 (26): 2 518-528.

[23] Lanktree MB, Anand SS, Yusuf S, et al. Comprehensive analysis of genomic variation in the LPA locus and its relationship to plasma lipoprotein(a) in South Asians, Chinese, and European Caucasians[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3 (1): 39-46.

[24] Arai K, Luke MM, Koschinsky ML, et al. The I4399M variant of apolipoprotein(a) is associated with increased oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles [J]. Atherosclerosis, 2010, 209 (2): 498-503.

[25] Catalano M, Cortelazzo A, Yilmaz Y, et al. The LPA gene C93T polymorphism influences plasma lipoprotein(a) levels and is independently associated with susceptibility to peripheral arterial disease[J]. Clin Chim Acta, 2008, 387 (1-2): 109-112.

[26] White AL, Guerra B, Wang J, et al. Presecretory degradation of apolipoprotein(a) is mediated by the proteasome pathway[J]. J Lipid Res, 1999, 40 (2): 275-286.

[27] Obisesan TO, Aliyu MH, Adediran AS, et al. Correlates of serum lipoprotein (A) in children and adolescents in the United States. The third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES-III)[J]. Lipids Health Dis, 2004, 3: 29.

[28] Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study [J]. Circulation, 1993, 87 (4): 1 135-141.

[29] Laron Z, Wang XL, Klinger B, et al. Growth hormone increases and insulin-like growth factor-I decreases circulating lipoprotein (a)[J]. Eur J Endocrinol, 1997, 136 (4): 377.

[30] Parhofer KG. Lipoprotein(a): medical treatment options for an elusive molecule[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17 (9): 871-876.

[31] Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, et al. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression[J]. J Clin Invest, 2011, 121 (9): 3 724-734.

[32] Merki E, Graham MJ, Mullick AE, et al. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein (a) transgenic mice [J]. Circulation, 2008, 118 (7): 743-753.

[33] Merki E, Graham M, Taleb A, et al. Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) in transgenic mice [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (15): 1 611-621.

[34] Sharp RJ, Perugini MA, Marcovina SM, et al. A synthetic peptide that inhibits lipoprotein (a) assembly [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (3): 502-507.

[35] Wang YT, von Zychlinski A, McCormick SP. Dimyristoylphosphatidylcholine induces conformational changes in apoB that lowers lipoprotein(a)[J]. J Lipid Res, 2009, 50 (5): 846-853.

[36] von Zychlinski A, Kleffmann T, Williams MJ, et al. Proteomics of lipoprotein(a) identifies a protein complement associated with response to wounding [J]. J Proteomics, 2011, 74 (12): 2 881-891.

(此文编辑 文玉珊)

(上接第 418 页)

[6] Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease[J]. Trends Mol Med, 2011, 17 (10): 594-603.

[7] Nakanishi S, Vikstedt R, Söderlund S, et al. Serum, but not monocyte macrophage foam cells from low HDL-C subjects displays reduced cholesterol efflux capacity[J]. J Lipid Res, 2009, 50 (2): 183-192.

[8] Oram JF, Lawn RM, Garvin MR, et al. ABCA1 is the cAMP-inducible apolipoprotein receptor that mediates cholesterol secretion from macrophages[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 34 508-511.

[9] Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation[J]. Cell Metab, 2005, 1: 121-131.

[10] Gelissen IC, Harris M, Rye KA, et al. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 534-540.

[11] Rust S, Rosier M, Funke H, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 [J]. Nat Genet, 1999, 22: 352-355.

[12] Francis GA, Knopp RH, Oram JF, et al. Defective removal of cellular cholesterol and phospholipids by apolipoprotein A-I in Tangier Disease[J]. J Clin Invest, 1995, 96 (1): 78-87.

[13] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2011, 364 (2): 127-135.

[14] van Dam MJ, de Groot E, Clee SM, et al. Association between increased arterial wall thickness and impairment in ABCA1-driven cholesterol efflux: an observational study[J]. Lancet, 2002, 359: 37-42.

[15] Linsel-Nitschke P, Jansen H, Aherrahou Z, et al. Macrophage cholesterol efflux correlates with lipoprotein subclass distribution and risk of obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography[J]. Lipids Health Dis, 2009, 8: 14.

(此文编辑 文玉珊)