

# Adipophilin 和 NCEH 在动脉粥样硬化中作用的研究进展

郭东铭, 陶媛, 袁中华

(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] Adipophilin; 中性胆固醇酯水解酶; 脂滴; 动脉粥样硬化

[摘要] Adipophilin 作为一种脂肪分化相关蛋白分布在脂滴表面, 是脂质蓄积的特异性标记物, 其过度表达可能促进细胞内胆固醇酯的蓄积, 与动脉粥样硬化、病理性肥胖、胰岛素抵抗等病理过程密切相关。中性胆固醇酯水解酶(NCEH)是一种微粒体酶, 可以在中性 pH 值环境中发挥胆固醇酯水解作用, 在胆固醇逆向转运中发挥限速作用, 在人类动脉粥样斑块区大量表达。Adipophilin 与 NCEH 是细胞内脂滴形成和水解过程中起相反作用的两个蛋白, 参与维持脂滴形成与水解的动态平衡。当机体受病理因素影响时, Adipophilin 与 NCEH 之间的动态平衡被打破, 细胞内胆固醇酯大量蓄积, 导致动脉粥样硬化的发生发展。然而, 目前关于 Adipophilin 和 NCEH 两者在脂滴的合成与水解中的相关机制及其在动脉粥样硬化发生中的具体作用尚不清楚, 本文拟对该问题进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## New Advances on Adipophilin and the Neutral Cholesterol Ester Hydrolase in the Study of Atherosclerosis

GUO Dong-Ming, TAO Yuan, and YUAN Zhong-Hua

(Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Adipophilin; Neutral Cholesterol Ester Hydrolase; Lipid Droplet; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Adipophilin, as a lipid droplet-associated protein, is a specific marker in the accumulation of lipid, the overexpression of Adipophilin can promote the accumulation of lipids, which is relevant to the pathological process of atherosclerosis and insulin resistance. Neutral cholesterol ester hydrolase (NCEH) is a microsomal enzyme and richly expressed in human atheromatous lesions, can hydrolyze cholesterol ester (CE) in a neutral pH environment, and plays a rate-limiting role in the reverse transportation of cholesterol esters. Adipophilin and NCEH plays an opposite role in maintaining the dynamic balance between the formation and hydrolysis of lipid drops. Under the pathological state, the dynamic balance between Adipophilin and NCEH is broken, thus the accumulation of cholesterol ester is promoted, and the occurrence and development of atherosclerosis is further accelerated. However, the mechanism of Adipophilin and NCEH in the formation and hydrolysis of lipid drops, and their role in the occurrence and development of atherosclerosis, is still unclear. So, this paper is reviewed about this issue.

动脉粥样硬化发生发展的核心环节是单核细胞和平滑肌细胞中脂质(包括胆固醇、胆固醇酯和甘油三酯)蓄积所致泡沫细胞的形成, 细胞中过剩的脂质主要是以脂滴的形式储存于胞浆中。Adipophilin 是脂滴周围含量极高的一种不完全包被蛋

白<sup>[1]</sup>, 能够促进脂质的蓄积, 抑制胆固醇的外流<sup>[2]</sup>。细胞中的胆固醇酯(cholesterol ester, CE)不能直接穿越细胞膜向细胞外流出, 但是研究发现, 有一种酶能在中性 pH 值环境中将 CE 水解成游离胆固醇(free cholesterol, FC), 使细胞内的 FC 流向细胞外,

[收稿日期] 2013-02-25

[基金项目] 国家自然科学基金(30971268); 教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2008]890号); 湖南省高校科技创新团队支持计划

[作者简介] 郭东铭, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 629293846@qq.com。陶媛, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 37324325@qq.com。通讯作者袁中华, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 yzh5555@163.com。

这种酶叫做中性胆固醇酯水解酶(neutral cholesterol ester hydrolase, NCEH)<sup>[3]</sup>。NCEH 是胆固醇逆向转运过程中的限速酶,在胆固醇酯水解过程中发挥关键作用。当 NCEH 表达上调时,脂滴中的 CE 水解增加,生成的 FC 向细胞外的流出量也随之增加<sup>[4]</sup>。显然,Adipophilin 与 NCEH 在脂滴形成与水解过程中都发挥重要作用,两者之间或许存在着某种关联,若能将两者之间的相互作用探讨清楚,将为动脉粥样硬化的理论研究和临床治疗提供新的靶点和方案。

## 1 Adipophilin 的分布及功能

### 1.1 Adipophilin 的分布

Adipophilin 属于脂滴周围蛋白 PAT(Perilipin, Adipophilin and TIP47)家族中的一员,是脂滴上的不完全包被蛋白,在所有 PAT 家族蛋白中表达最广泛<sup>[5]</sup>。Adipophilin 不仅分布在脂滴表面及疏水核心区<sup>[6]</sup>,也广泛地分布于其他的组织和细胞中,如外周血的单核细胞、动脉粥样硬化斑块区的巨噬细胞以及发生脂肪变性的肝细胞和生成类固醇激素的细胞<sup>[2,7]</sup>。

### 1.2 Adipophilin 抑制胆固醇流出促进 CE 蓄积

Adipophilin 能促进细胞内脂质蓄积并抑制胆固醇的外流。研究表明,将整合有绿色荧光蛋白 GFP-Adipophilin 的腺病毒导入小鼠的成纤维细胞后发现,细胞内脂滴的数量和大小都明显增加<sup>[8]</sup>。使用 RNA 干扰技术或反义寡核苷酸技术抑制 THP-1 细胞中的 Adipophilin 表达后,巨噬细胞中甘油三酯、酯化胆固醇和总胆固醇酯的含量分别下降了 50%、64% 和 44%。为了验证 Adipophilin 与胆固醇流出的关系,将高表达的 Adipophilin 载体转染到小鼠巨噬细胞中,同时与胆固醇外流接受体载脂蛋白共孵育 24 h,结果发现细胞内胆固醇的流出量减少了 47%<sup>[2,9]</sup>。以上研究表明,Adipophilin 能够抑制胆固醇的流出,促进细胞内胆固醇酯的蓄积。

## 2 NCEH 的分类、结构及功能

### 2.1 NCEH 的分类

人体内具有中性胆固醇酯水解酶活性的酶主要有激素敏感脂酶(hormone-sensitive lipase, HSL)<sup>[10]</sup>、胆固醇酯水解酶<sup>[11]</sup>[cholesterol ester hydrolase, CEH; 与人肝羧酸酯酶 1(carboxylesterase-1, CES-1)或巨噬细胞丝氨酸酶相类似,也被称之为

人三酰甘油水解酶<sup>[12]</sup>]、中性胆固醇酯水解酶(又被称为 KIAA1363 或 AADA CL1)<sup>[13]</sup>。早期研究认为,HSL 是小鼠体内主要的胆固醇酯水解酶,可以催化三酰甘油、二酰甘油、单酰甘油、胆固醇酯等的水解<sup>[14]</sup>。HSL 在器官和细胞中广泛表达,包括心脏、肝脏、小肠、睾丸、卵巢、肾上腺、胰岛素  $\beta$  细胞以及巨噬细胞等<sup>[15]</sup>。但是,后来研究发现在 HSL 双基因敲除小鼠的脂肪组织以及巨噬细胞中,酰基甘油和胆固醇酯的水解并不会完全消失,这表明组织与细胞中还存在着其他的脂肪水解酶<sup>[16]</sup>。随后研究人员在人的动脉粥样硬化斑块区及 CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞中检测到 NCEH 的高表达信号<sup>[17]</sup>。

### 2.2 NCEH 的结构及功能

小鼠 NCEH 基因编码 408 个氨基酸,蛋白质分子量为 45.7 kDa。NCEH 有 3 个 N-糖基化位点,当移除糖基化位点后,分子量则在 40 kDa 左右,其结构主要包括  $\alpha/\beta$  折叠区、GX SXG 丝氨酸活化序列和 HG 二肽序列,且与 HSL 存在相同的催化水解区域<sup>[18]</sup>。NCEH 是 II 型跨膜蛋白,通过氮末端与内质网膜相连,其他部分包括催化核心都位于内质网腔<sup>[19]</sup>。小鼠 NCEH mRNA 在肾上腺、肝脏、心脏、大脑以及肾脏中大量表达<sup>[18]</sup>。人 NCEH 在巨噬细胞和动脉粥样斑块区高表达,并且斑块中的 NCEH 与巨噬细胞的分布呈正相关。NCEH 除了水解胆固醇酯外,还能水解二酰基甘油酯和三酰甘油<sup>[20]</sup>。用 siRNA 沉默细胞中 NCEH 的表达时,可以显著性地增加小鼠腹腔巨噬细胞内胆固醇酯的含量<sup>[21]</sup>;相反,当上调 NCEH 的表达时巨噬细胞中胆固醇酯的含量显著下降。

## 3 Adipophilin 和 NCEH 对脂滴中胆固醇酯的影响

### 3.1 Adipophilin 与 NCEH 共同定位于脂滴表面

Zhao 等<sup>[3]</sup>用乙酰化低密度脂蛋白(acetylated low density lipoprotein, Ac-LDL)孵育 THP-1 巨噬细胞 24 h 后,免疫荧光电镜检测发现 NCEH 由包浆向脂滴表面移动,并呈环状分布在脂滴表面,继用免疫荧光抗体检测发现 Adipophilin 与 NCEH 共同定位于细胞内脂滴表面。

间接免疫荧光成像技术可以检测到未荷脂的 THP-1 巨噬细胞中 NCEH 的分布情况,当细胞中没有脂滴出现时,NCEH 均匀分布在细胞质中,但是当用 Ac-LDL 处理 THP-1 巨噬细胞 24 h 后,发现

NCEH 几乎全部分布在脂滴周围。该现象表明,当细胞中脂质蓄积时,NCEH 的相位发生明显改变,从最初均匀分布于细胞质中转移到脂滴表面。为了排除成像上的假阳性结果,用蛋白印迹实验检测 NCEH 在 THP-1 巨噬细胞荷脂前后表达分布状况,结果显示,在未荷脂的巨噬细胞中 NCEH 蛋白表达主要分布在细胞质中,仅有少量分布在脂滴碎片中。当细胞荷脂后 NCEH 则呈相反状态,主要分布在脂滴表面,并呈环状排列<sup>[3]</sup>。

综合以上研究分析表明,NCEH 与 Adipophilin 共同分布在脂滴表面,两者对脂质的蓄积及水解存在着必然联系,但是两者之间具体作用机制至今并未明确。

### 3.2 Adipophilin、NCEH 在脂滴水解中的相互作用机制

生理状态下 HSL 存在着有活性和无活性两种形式,活化的 HSL 可以催化甘油三酯水解为甘油二酯和脂肪酸。HSL 的活性主要受磷酸化或去磷酸化作用的调控,当无活性型受到环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)依赖性蛋白激酶的催化而被磷酸化后,就转化为活性型;而活性型则可通过磷酸酯酶去磷酸化而失去活性。HSL 的活性受复杂的级联反应机制调控,在不同的生理状态机体 HSL 活性及作用可能有所改变。肾上腺素、去甲肾上腺素和胰高血糖素属快速脂解作用型激素,它们作用于脂肪细胞质膜表面的特异性受体激活腺苷酸环化酶,从而使脂肪细胞内的 ATP 转化为 cAMP,增加 cAMP 的浓度。cAMP 又作为第二信使激活细胞内 cAMP 依赖性蛋白激酶,导致细胞内无活性的 HSL 磷酸化转变成有活性的 HSL,发挥促脂解作用<sup>[22]</sup>。

基础状态下脂滴相关蛋白 Perilipin (PAT 家族中的成员)存在于脂滴表面,像屏障一样阻止 HSL 与脂滴接触,阻碍脂滴的水解。当脂解激素刺激 Perilipin 和 HSL 磷酸化后,Perilipin 从脂滴表面移除,重新分布或表达减少,HSL 才转移到脂滴上发挥水解活性,使脂质分解<sup>[23]</sup>。至于 Adipophilin 与 NCEH 调节细胞内胆固醇酯水解作用的方式较为复杂,由于细胞内胆固醇酯的水解要求胆固醇酯水解酶必须结合在脂滴表面才能发挥最佳的脂解作用,而这就表明胆固醇酯水解酶在脂滴表面可能会与脂滴表面相关蛋白发生相互作用,因此推测,脂滴表面 Adipophilin 在数量或性能上都可能对 NCEH 发挥调控作用。Wang 等<sup>[24]</sup>通过实验推测,Adipophilin 可能是作为一种屏障分子在脂滴表面调节

细胞内胆固醇酯的含量。当细胞内脂质蓄积时,Adipophilin 的表达量增加,阻止细胞质中 NCEH 向脂滴表面接近,从而阻止 NCEH 对胆固醇酯的水解。这时 NCEH 并不像 HSL 一样必须依赖脂解激素刺激才能发挥水解作用,细胞内的脂滴可以作为 NCEH 的激发因素,使其从细胞质定向转运到脂滴表面发挥水解作用<sup>[3]</sup>。随着实验进展发现,Adipophilin 与 NCEH 之间也可能通过蛋白与蛋白之间的相互作用来调节细胞内脂质的含量。CGI-58 (属于  $\alpha/\beta$  水解酶家族蛋白)是一种转位蛋白,可以激活胆固醇酯水解酶,启动脂肪分解的过程<sup>[25]</sup>。即在非磷酸化状态下,Adipophilin 与 CGI-58 结合共同定位于脂滴表面,阻止脂滴中胆固醇酯的水解;当蛋白激酶 A (protein kinase A,PKA)刺激脂肪水解开始后,磷酸化的 Adipophilin 与 CGI-58 分离,从脂滴表面游离到包浆中。NCEH 也可被 PKA 磷酸化使其从内质网转移到脂滴表面发挥水解胆固醇酯的功能<sup>[26]</sup>。其中 Adipophilin 磷酸化后的转位被视为脂滴水解过程的关键步骤,CGI-58 蛋白虽不具备脂肪水解酶的功能,但也在脂滴水解的过程中发挥了重要作用。

综上所述,Adipophilin 和 NCEH 在脂滴的合成与水解过程中起着重要的调控作用。一方面,当细胞内脂滴形成时可以促使 NCEH 从内质网向脂滴表面转移,此时脂滴上的 Adipophilin 的表达增加,作为物理屏障能够阻止 NCEH 靠近脂滴。另一方面,当细胞内肾上腺素、甲状腺素升高时,可以使 cAMP 增加,PKA 活性增强。PKA 可以同时磷酸化 Adipophilin 和 NCEH,磷酸化的 Adipophilin 离开脂滴表面,使 NCEH 有机会靠近脂滴表面水解胆固醇酯。乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶 (acetyl coenzyme A cholesterol acyltransferase,ACAT)是细胞内唯一合成胆固醇酯的酶,可以将细胞中 FC 再次酯化为 CE 储存在脂滴中。本课题组前期工作已经证实,Adipophilin 是 ACAT 的上游调控基因,通过促进 ACAT 的活性增加细胞内脂质的蓄积,但是当给予 ACAT 抑制剂后,并不能完全抑制细胞内脂质的蓄积<sup>[27]</sup>,这表明 Adipophilin 促进细胞内脂质蓄积的过程有其他的酶参与。本课题组运用生物信息技术检测发现 Adipophilin、ACAT 及 NCEH 三者之间存在关联,并用免疫共沉淀技术证明 Adipophilin 和 NCEH 两者可以结合。所以,推测 NCEH 或许是 Adipophilin 的另一个下游作用靶点,即当机体处于病理状态,如肥胖、甲状腺功能低下时,细胞内脂质代谢紊乱,胆固醇酯大量蓄积形成脂滴,Adipophilin

在脂滴表面大量表达,从而抑制 NCEH 的活性,阻碍其对脂滴中胆固醇酯进行水解,进而促进脂质蓄积。

## 4 Adipophilin、NCEH 与动脉粥样硬化的关系

### 4.1 Adipophilin 促进动脉粥样硬化的发生

Wang 等<sup>[28]</sup>应用逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)和原位杂交技术,检测 10 例人颈动脉内膜切除术标本中的 Adipophilin 表达情况,发现与正常主动脉和轻度内膜增厚的冠状动脉相比,Adipophilin 在高度阻塞的颈动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞中表达信号更强烈。Larigauderie 等<sup>[2]</sup>研究也发现,动脉粥样硬化病人斑块区的 Adipophilin mRNA 表达水平要比同一动脉正常区域高出 3.5 倍,且富脂细胞(CD68<sup>+</sup>细胞)所含 Adipophilin mRNA 的量约占动脉粥样硬化组织中总 Adipophilin mRNA 量的 70%。Adipophilin 不仅在人类动脉粥样硬化病变区高表达,在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的动脉粥样硬化病变区也大量表达<sup>[29]</sup>,因此推断 Adipophilin 可能参与了动脉粥样硬化的发生。Paul 等<sup>[7]</sup>取体重、血浆胆固醇酯、甘油三酯水平没有差异的 20 周龄同窝小鼠进行对照研究, ApoE<sup>-/-</sup>/Adipophilin<sup>+/+</sup>组和 ApoE<sup>-/-</sup>/Adipophilin<sup>-/-</sup>组用以对比检查主动脉窦处动脉粥样斑块的大小;结果显示, ApoE<sup>-/-</sup>/Adipophilin<sup>-/-</sup>小鼠主动脉窦斑块的面积远远小于 ApoE<sup>-/-</sup>/Adipophilin<sup>+/+</sup>小鼠,证明 Adipophilin 能够促进动脉粥样硬化的发生。为了排除 Adipophilin 的缺失以外其他抗动脉粥样硬化因素的可能性,实验将来自于 ApoE<sup>-/-</sup>/Adipophilin<sup>-/-</sup>和 ApoE<sup>-/-</sup>/Adipophilin<sup>+/+</sup>小鼠的骨髓转染到 8 周龄的 ApoE<sup>-/-</sup>/Adipophilin<sup>+/+</sup>小鼠体内,转染 14 周后对比检测动脉粥样斑块的面积;结果发现接受 Adipophilin<sup>-/-</sup>骨髓转染的小鼠主动脉窦粥样斑块面积明显小于接受 Adipophilin<sup>+/+</sup>骨髓转染的小鼠,进一步证明单单是 Adipophilin 的缺失便足以降低动脉粥样硬化的发生。以上结果证实, Adipophilin 能够促进动脉粥样硬化发生,在动脉粥样硬化的发展中起到重要作用。

### 4.2 NCEH 抑制动脉粥样硬化的发生

NCEH 通过促进巨噬细胞中 CE 的水解和外流阻止动脉粥样硬化的发生。将转染了人 NCEH 基因载体的 C57BL/6 雌性小鼠受精卵导入到 C57BL/6 雌性小鼠输卵管中繁殖得到 NCEH 转基因小鼠,再与 LDLR<sup>-/-</sup> [LDLR:低密度脂蛋白受体(low den-

sity lipoprotein receptor)] 小鼠杂交得到 NCEH Tg LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠,用以观察 NCEH 对 CE 的水解及在动脉粥样硬化中的作用<sup>[29]</sup>。结果显示,在 NCEH Tg LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠腹腔巨噬细胞中 CE 的含量比 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠下降明显。为观察 NCEH 对 CE 流出的影响,将 NCEH Tg LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠和 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠的腹腔巨噬细胞与等量的胆固醇流出受体即高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 共同孵育,发现 NCEH Tg LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠细胞中 FC 的流出量显著高于 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠<sup>[4]</sup>。而用<sup>14</sup>C 油酸盐检测 NCEH 双基因敲除小鼠的腹膜巨噬细胞中 CE 的含量,发现与野生型小鼠巨噬细胞相比其<sup>14</sup>C 的含量高出 2.5 倍。NCEH 双基因敲除能够加速小鼠动脉粥样硬化的发生,用 Ac-LDL 共孵育 NCEH<sup>-/-</sup> 小鼠的腹膜巨噬细胞 24 h 后发现,与野生型的小鼠相比,动脉粥样硬化区斑块面积明显增加<sup>[21]</sup>。然而,在 NCEH Tg LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉弓处粥样斑块的面积显著小于 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠<sup>[4,13]</sup>。综合以上情况,可以得出结论:NCEH 促进 CE 水解,抑制动脉粥样硬化的发生。

### 4.3 Adipophilin 和 NCEH 在粥样斑块区共表达

新近研究取 10 例动脉粥样硬化病人的主动脉做斑块部位的病理切片,用 RT-PCR 方法可以同时检测到 Adipophilin mRNA 和 NCEH mRNA 的表达,而 Adipophilin 的表达量要显著高于 NCEH 的表达量,且两者与 CD68<sup>+</sup> 细胞共定位。因此推测,斑块区高表达的 Adipophilin 可能对抗 NCEH 的活性,使 FC-CE 之间的平衡向胆固醇酯蓄积和储存的方向转变<sup>[30]</sup>。

## 5 展望

我们已知 Adipophilin 促脂质蓄积的作用近 20 年,关于其结构、分布及功能的研究已经十分成熟,但是关于 Adipophilin 促进脂质蓄积的关键机制仍不清楚。

目前越来越多的研究表明,肥胖、脂肪肝、动脉粥样硬化、2 型糖尿病等疾病的病理过程中均伴有 Adipophilin 的大量表达<sup>[31]</sup>,因此对 Adipophilin 在脂质调节中的机制及其功能的深入研究极为迫切。到目前为止,已经有大量的研究表明 ACAT、PKA/C、ERK1/2、PPAR $\gamma$  等信号因子参与了对 Adipophilin 的表达和脂质的调控,但是 Adipophilin 促进脂质蓄积的具体机制仍不完善。根据最新的研究表

明<sup>[30]</sup>,在动脉粥样斑块区 NCEH 和 ACAT 的 mRNA 都有大量表达,但是蛋白表达只有 ACAT 有显著的增加。本课题组已经证实 Adipophilin 通过促进 ACAT 的表达促进细胞内脂质的蓄积,进一步探讨 Adipophilin 与 NCEH 在调节脂质蓄积中的相互作用及其具体的信号机制,可为完善动脉粥样硬化的机制研究和临床治疗方案做出重要贡献。

#### [参考文献]

- [1] Russell TD, Schaack J, Orlicky DJ, et al. Adipophilin regulates maturation of cytoplasmic lipid droplets and alveolae in differentiating mammary glands [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(19): 3 247-253.
- [2] Larigauderie G, Furman C, Jaye M, et al. Adipophilin enhances lipid accumulation and prevents lipid efflux from THP-1 macrophages: potential role in atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 504-510.
- [3] Zhao B, Fisher BJ, St Clair RW, et al. Redistribution of macrophage cholesteryl ester hydrolase from cytoplasm to lipid droplets upon lipid loading [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(10): 2 114-121.
- [4] Zhao B, Song J, Chow WN, et al. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase significantly reduces atherosclerosis and lesion necrosis in Ldlr mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2 983-992.
- [5] Robenek H, Robenek MJ, Troyer D. PAT family proteins pervade lipid droplet cores [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(6): 1 331-338.
- [6] Robenek H, Hofnagel O, Buers I, et al. Adipophilin-enriched domains in the ER membrane are sites of lipid droplet biogenesis [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(20): 4 215-224.
- [7] Paul A, Chang BH, Li L, et al. Deficiency of adipose differentiation-related protein impairs foam cell formation and protects against atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2008, 102(12): 1 492-501.
- [8] Imamura M, Inoguchi J, Ikuyama S, et al. ADRP stimulates lipid accumulation and lipid droplet formation in murine fibroblasts [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(4): E775-783.
- [9] Yuan ZH, Yang YZ, Yin WD, et al. Induced expression of adipophilin with high cholesterol diet in rabbit atherosclerotic lesions and reduced lipid accumulation with adipophilin antisense in mouse macrophages [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2003, 30(4): 549-554.
- [10] Evans GS, Curran AD. Review of recent research published by HSL in occupational medicine [J]. *Occup Med (Lond)*, 2011, 61(5): 295-298.
- [11] Ghosh S. Cholesteryl ester hydrolase in human monocyte/macrophage: cloning, sequencing, and expression of full-length cDNA [J]. *Physiol Genomics*, 2000, 2(1): 1-8.
- [12] Shreder KR, Lin EC, Wu J, et al. Synthesis and structure-activity relationship of (1-halo-2-naphthyl) carbamate-based inhibitors of KIAA1363 (NCEH1/AADACL1) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(17): 5 748-751.
- [13] Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, et al. Identification of neutral cholesterol ester hydrolase, a key enzyme removing cholesterol from macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48): 33 357-364.
- [14] Hashimoto T, Segawa H, Okuno M, et al. Active involvement of micro-lipid droplets and lipid droplet-associated proteins in hormone-stimulated lipolysis in adipocytes [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(24): 6 127-136.
- [15] Sekiya M, Osuga J, Yahagi N, et al. Hormone-sensitive lipase is involved in hepatic cholesteryl ester hydrolysis [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(8): 1 829-838.
- [16] Eichmann TO, Kumari M, Haas JT, et al. Studies on the substrate and stereo/regioselectivity of adipose triglyceride lipase, hormone-sensitive lipase, and diacylglycerol-O-acyltransferases [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 41 446-457.
- [17] Igarashi M, Osuga J, Uozaki H, et al. The critical role of neutral cholesterol ester hydrolase 1 in cholesterol removal from human macrophages [J]. *Circ Res*, 2010, 107(11): 1 387-395.
- [18] Sekiya M, Osuga J, Igarashi M, et al. The role of neutral cholesterol ester hydrolysis in macrophage foam cells [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(5): 359-364.
- [19] Igarashi M, Osuga J, Isshiki M, et al. Targeting of neutral cholesterol ester hydrolase to the endoplasmic reticulum via its N-terminal sequence [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(2): 274-285.
- [20] Chiang KP, Niessen S, Saghatelian A, et al. An enzyme that regulates ether lipid signaling pathways in cancer annotated by multidimensional profiling [J]. *Chem Biol*, 2006, 13(10): 1 041-050.
- [21] Sekiya M, Osuga J, Nagashima S, et al. Ablation of neutral cholesterol ester hydrolase 1 accelerates atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 219-228.
- [22] Fernández-Galilea M, Pérez-Matute P, Prieto-Hontoria PL, et al. Effects of lipoic acid on lipolysis in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(11): 2 296-306.
- [23] Bi J, Xiang Y, Chen H, et al. Opposite and redundant roles of the two Drosophila perilipins in lipid mobilization [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 15): 3 568-577.
- [24] Wang H, Bell M, Sreenivasan U, et al. Unique regulation of adipose triglyceride lipase (ATGL) by perilipin 5,

- a lipid droplet-associated protein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(18): 15 707-715.
- [25] Yang X, Lu X, Lombès M. The G(0)/G(1) switch gene 2 regulates adipose lipolysis through association with adipose triglyceride lipase[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(3): 194-205.
- [26] Tsuyoshi Chibaa, Masahiko Ikedab, Keizo Umegaki, et al. Estrogen-dependent activation of neutral cholesterol ester hydrolase underlying gender difference of atherogenesis in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 545-551.
- [27] 乔运成, 黄谔非, 田国平, 等. 脂肪分化相关蛋白促进 RAW26417 细胞内酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 高表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(8): 643-647.
- [28] Wang XK, Reape TJ, LiX, et al. Induced expression of adipophilin mRNA in human macrophages stimulated with oxidation low-density lipoprotein and in atherosclerotic lesions[J]. *FFBS lett*, 1999, 462(1-2): 145-150.
- [29] Jinghua Bie, Bin Zhao, Shobha Ghosh. Atherosclerotic lesion progression is attenuated by reconstitution with bone marrow from macrophage-specific cholesteryl ester hydrolase transgenic mice[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(4): 967-974.
- [30] Forcheron F, Liliana Legedz, Guiletta Chinetti, et al. Genes of cholesterol metabolism in human atheroma: overexpression of perilipin and genes promoting cholesterol storage and repression of ABCA1 expression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(8): 1 711-717.
- [31] 黄道林, 张长乐, 邹卫龙, 等. 2 型糖尿病合并胆石症与胰胰岛素和脂类代谢的关系[J]. *中国医师杂志*, 2002, 4(11): 1 220-221.
- (此文编辑 曾学清)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊计量单位的使用

本刊使用下列计量单位(各类单位中,第一个单位为基本单位):

- ①长度:m, cm, mm,  $\mu\text{m}$ , nm, pm, fm;
- ②质量:g, kg, mg,  $\mu\text{g}$ , ng, pg;
- ③时间:s, ms,  $\mu\text{s}$ , ns, min, h, d;
- ④电流:A, mA,  $\mu\text{A}$ , nA;
- ⑤热力学温度:°C, 也可用 K;
- ⑥物质的量: mol, mmol,  $\mu\text{mol}$ , nmol, pmol;
- ⑦频率: Hz, kHz, MHz, GHz, THz;
- ⑧力、重力: N, kN, MN;
- ⑨压力、压强和应力: Pa, kPa, mPa;
- ⑩能量、功和热: J, kJ;
- ⑪电位、电压和电动势: V, mV, kV;
- ⑫放射性活度: Bq, kBq, MBq, GBq;

- ⑬容积、体积: L, mL,  $\mu\text{L}$ , nL;
- ⑭转速: r/min, r/s, kr/min, Mr/min;
- ⑮密度: kg/L;
- ⑯级差: dB;
- ⑰溶液浓度: mol/L, mmol/L,  $\mu\text{mol/L}$ , nmol/L, pmol/L; 也可用 g/L, mg/L,  $\mu\text{g/L}$ , ng/L, pg/L;
- ⑱一种物质含有另一种物质的量: mol/kg, mmol/g,  $\mu\text{mol/g}$ , nmol/g, pmol/g; 也可用 mg/g,  $\mu\text{g/g}$ , ng/g;
- ⑲血压: kPa, 也可用 mmHg(1 mmHg = 0.133 3 kPa); 其它生理压用 Pa, 也可用  $\text{cmH}_2\text{O}$ (1  $\text{cmH}_2\text{O}$  = 98 Pa)。

注意:不得使用分母带词头的单位,如/ml/ $\mu\text{g}$ / $\mu\text{g}$ /dl 等请修改为/L/ $\mu\text{g}$ /L,但/kg 例外。