

脂蛋白脂酶的调控与功能及其致动脉粥样硬化机制的研究新进展

彭娟 综述, 尹卫东, 唐朝克 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 南华大学生命科学研究中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 脂蛋白脂酶; 甘油三酯; 致动脉粥样硬化

[摘要] 脂蛋白脂酶能够水解极低密度脂蛋白和乳糜微粒中的甘油三酯,对清除体内过多的甘油三酯至关重要,是脂质代谢的关键酶。新近研究发现脂蛋白脂酶的合成和转运过程受到多种因素调控,并具有致动脉粥样硬化的作用,其机制存在多种途径。因此,本文主要针对脂蛋白脂酶合成和转运过程中的调控、生物学功能及其致动脉粥样硬化的主要机制研究进展作一综述,以期对动脉粥样硬化的防治寻找新的治疗靶点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Advances in Regulation, Function and Proatherogenic Mechanism of Lipoprotein Lipase

PENG Juan, YIN Wei-Dong, and TANG Chao-Ke

(Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, Life Science Research Center, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Lipoprotein Lipase; Triglyceride; Proatherogenic

[ABSTRACT] Lipoprotein lipase (LPL) plays a central role in lipid metabolism by hydrolyzing triglyceride rich lipoproteins, chylomicrons (CM), low density lipoproteins (LDL) and very low density lipoproteins (VLDL), and releasing free fatty acids. Recent studies have shown that LPL is regulated by multiple factors during its synthesis and transport, as well as have influenced on atherogenesis, but the mechanism is unclear. Therefore, we focus on the regulation of LPL's synthesis and transport, its physiological function, and the mechanism of its proatherogenic effect. So as to provide novel therapeutic targets for treating atherosclerosis-related diseases.

脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)是降解甘油三酯(triglyceride, TG)的限速酶,主要在脏器实质细胞中合成,分泌入血液循环,经过一系列的加工,以二聚体形式在毛细血管管腔发挥生物学效应。LPL主要降解富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)中的TG,如极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒(chylomicron, CM)等,有助于清除体内过多的TG。LPL在动脉粥样硬化中的作用具有两面性,其中LPL的抗动

脉粥样硬化作用机制已被广泛研究并作为临床治疗的药物靶点,如本课题组前期研究开发的药物NO1886(LPL活化剂)具有防治动脉粥样硬化性心血管疾病的作用^[1];而LPL促动脉粥样硬化作用的机制尚不明确并存在多种途径。探讨LPL的调控机制、生物学功能及其致动脉粥样硬化作用的机制,对LPL作为疾病的治疗靶点同样具有重要意义。本文就LPL的调控与功能及其致动脉粥样硬化作用机制的最新研究进展作一综述。

[收稿日期] 2013-09-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81270269, 81170278, 81070220)

[作者简介] 彭娟, 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 15211372770@139.com。通讯作者尹卫东, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化及糖尿病的发病机制及防治, E-mail 为 wdy20042004@126.com。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

1 LPL的合成、转运及生物学功能

1.1 LPL的合成、转运及其调控因素

脂蛋白脂酶主要在脂肪细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞及巨噬细胞等实质细胞的粗面内质网中合成,新合成的LPL首先存在于实质细胞核周的内质网中,属于无活性的酶前体,在脂肪酶成熟因子1(lipase maturation factor-1, LMF-1)的作用下折叠形成头尾二聚体复合物,经肝素刺激分泌进入细胞周围间质。在内皮下间隙LPL与硫酸蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)相互作用转运至毛细血管内皮基质侧,随后在静电力及糖基磷脂酰肌醇锚定的高密度脂蛋白结合蛋白1(glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein 1, GPIHBP1)的作用下定位于毛细血管管腔,进而发挥其生物学效应。

在LPL的合成及转运中有很多重要分子参与调控。LMF-1是最近发现的一种位于内质网的膜连接蛋白,能够在转录后水平调控LPL的活性,在LPL折叠形成活性形式的过程发挥关键作用^[2];在小鼠和人体内LMF-1发生基因突变以后可导致LPL活性丧失并引发高乳糜血症,进一步证实了LMF-1的重要性^[3]。一些载脂蛋白也是LPL的重要调控分子,载脂蛋白C II(apolipoprotein C II, ApoC II)、ApoA5及ApoD对增强LPL活性都至关重要,ApoC II缺陷的病人将表现出严重的乳糜微粒血症;在ApoA5转基因鼠中发现,LPL水解CM和VLDL的作用显著提高;过表达ApoD的小鼠能够增加血浆中的LPL活性,降低血浆中的甘油三酯水平,增加VLDL的清除率。相反ApoC III则可抑制LPL的活性^[4]。具有催化活性的LPL是一个不稳定的二聚体形式,它趋向于向稳定而无活性的单体形式转变。已证实,LPL的不稳定性对于胞外酶来说是有益的,这样可以使LPL迅速调控酶活性,以适应酶在生理状态下如餐后发挥其酯解作用。有研究发现,血管生成素样蛋白(angiotensin-like protein, Angptl)可以抑制LPL的活性,主要是Angptl3和Angptl4,它们能将具有催化活性的LPL转变成为无活性的单体形式^[5]。注入肝素可以使得血液中Angptl3和Angptl4水平增加,证明它们的释放依赖于肝素的刺激,从细胞表面及细胞外基质转运至血管内皮或内皮下与LPL结合发挥作用^[6]。

以往的观点认为,LPL通过与内皮表面中HSPG的寡聚糖链相互作用定位于毛细血管管腔以发挥其生物学功能。近期研究发现一种通过糖基磷脂

酰肌醇锚定于脂肪组织、心肌、骨骼肌毛细血管内皮表面的膜蛋白GPIHBP1,能结合LPL以及乳糜微粒,在LPL从毛细血管内皮细胞基底侧转运至管腔侧的过程中发挥关键作用^[7]。研究发现,GPIHBP1发生功能性突变的病人患有高乳糜微粒血症,并且在他们的血浆中检测到极低水平的LPL,但在他们的脂肪组织及母乳中LPL的水平及活性均在正常范围,证实LPL的分泌过程并不受影响^[8]。以上研究都证实,GPIHBP1在LPL跨内皮细胞运输的过程中起着关键性作用。Davies等^[9]证实,GPIHBP1是以小泡运输的方式转运LPL至内皮管腔,且它们跨内皮细胞运输呈双向性,这对于调控LPL的活性可能发挥着重要作用。研究发现,GPIHBP1还可以稳定LPL的二聚体形式使其处于酶活性状态,并抵抗Angptl3、Angptl4对LPL的活性抑制作用,但GPIHBP1不能增强LPL的活性^[10]。

1.2 LPL的生物学功能

活化的LPL是脂质代谢和转运的关键酶。TRL进入血液循环后,其核心区域的TG被脂肪组织、骨骼肌、心肌等其他部位毛细血管内皮表面的LPL水解,释放出单酰甘油及游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),其中FFA被脂细胞和肌细胞质膜上的相关受体如CD36摄取,在这些细胞中FFA被重新酯化,并且存储于脂肪组织或在肌肉组织中通过线粒体氧化供能。血液中的LPL将CM/VLDL中的TG水解,使其最终转化为富含胆固醇酯及ApoE的CM/VLDL残粒,肝脏再通过ApoE受体途径将CM残粒摄取清除,其胆固醇则以非酯化的形式排入胆汁或参与胆汁酸的合成;而VLDL残粒或直接经低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)家族、LDL受体相关蛋白(LDL receptor-related protein, LRP)及HSPG受体途径被肝脏摄取清除,或被进一步修饰通过肝脂酶(hepatic lipase, HL)和胆固醇酯转移酶(cholesteryl ester transfer protein, CETP)转变为中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoproteins, IDL)及LDL^[11]。此外,LPL还可促进VLDL与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)之间的载脂蛋白和磷脂的交换。

LPL的表达具有组织特异性,不同组织源性的LPL生物活性不尽相同。LPL存在于血浆中表现为抗动脉粥样硬化作用。研究发现在早期心血管疾病的患者血浆中LPL活性降低,伴随血浆中TG水平升高和HDL水平降低。在ApoE敲除小鼠动脉管壁中特异性表达LPL基因,可使其血管中脂蛋白大量滞留及泡沫细胞形成比对照组增加,导致动脉粥样斑块面积显著

增大。提示 LPL 存在于动脉管壁中时可表现为致动脉粥样硬化作用,此类 LPL 主要由巨噬细胞及平滑肌细胞产生^[12]。Takahashi 等^[13]分别提取 LPL、ApoE 基因双敲除 (LPLKO/ApoEKO) 小鼠及 ApoE 基因敲除 (ApoEKO) 小鼠的巨噬细胞与 VLDL 共孵育,他们发现较 ApoEKO 小鼠相比,LPLKO/ApoEKO 小鼠巨噬细胞中的 TG 及胆固醇水平显著下降,粘附分子 CD36 也显著减少;他们又将两种小鼠予以高脂饮食喂养 12 周建立动脉粥样硬化模型,观察小鼠大动脉斑块,发现与 ApoEKO 小鼠相比,LPLKO/ApoEKO 小鼠大动脉横截面、纵切面斑块面积均显著减少,其巨噬细胞中的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 亦明显减少,而斑块区域的巨噬细胞水平无显著差异。以上可证实,在动脉管壁尤其是动脉粥样硬化区域,巨噬细胞源性的 LPL 能增加细胞内脂质蓄积,促进动脉管壁中泡沫细胞的形成,并且诱导粘附分子及炎症因子的表达,促进血管局部的炎症反应,增加斑块面积,共同促进动脉粥样硬化的发生发展。

2 LPL 的致动脉粥样硬化作用及其机制

LPL 在动脉管壁中致动脉粥样硬化至少有 3 种方式:(1)通过对脂蛋白水平的影 响,促进 LDL 等致动脉粥样硬化脂蛋白在动脉内皮的滞留;(2)通过 LPL 的酯解产物 TRL 残粒和 FFA 对内皮细胞的损伤作用,包括致内皮炎症,致内皮凋亡作用等;(3)通过对斑块的直接作用,斑块中局部合成的 LPL 进一步促进炎症反应及脂质蓄积导致斑块面积增加。

2.1 LPL 促进脂蛋白在动脉内皮中的滞留

研究证实,含 ApoB100 的脂蛋白(如 LDL)在动脉内皮下滞留,是促使动脉粥样硬化发生的首要环节,其主要机制是 LDL 直接与动脉管壁的蛋白聚糖结合。LDL 滞留在动脉管壁可进一步诱发巨噬细胞等介导的慢性炎症反应,促进内皮下斑块形成。LDL 的滞留也可使其被更广泛的修饰,形成更易致动脉粥样硬化的活性脂质(如氧化的磷酸酯、羟固醇、游离脂肪酸、神经酰胺),诱发内皮细胞炎症反应,促进动脉粥样硬化的发生发展。参与动脉内膜中 LDL 滞留的因素除了直接与动脉管壁的蛋白聚糖结合,还有其他影响因素;如 LPL 具有结合 LDL 及蛋白聚糖的结构域,可发挥非酶的桥接功能,桥接 LDL 至动脉内皮及细胞外基质促使其滞留^[14,15]。Wu 等^[16]进一步证实了 LPL 的桥接功能,在损伤的动脉内膜表达有活性或者无活性的 LPL 都能导致脂质蓄积,最终促进动脉粥

样硬化形成。Walters 等^[17]研究显示,LPL 桥接 LDL 微粒促使它们聚集,从而增强 LDL 在平滑肌细胞外基质的滞留。此外,LPL 亦能促使天然和修饰的脂蛋白与细胞表面的 HSPG 及 LDLR 相结合,进而促进脂蛋白进入细胞内诱导脂质蓄积,此过程依赖于 LDLR 及 HSPG 的存在^[18]。

2.2 LPL 酯解产物的致动脉粥样硬化作用

2.2.1 LPL 酯解产物脂蛋白残余微粒的致动脉粥样硬化作用 TRL 进入血液循环后,被脂肪组织、骨骼肌、心肌等部位毛细血管内皮表面的 LPL 水解,当水解产物不能被组织利用或清除,留下高度修饰的 TRL 残粒 (remnant lipoprotein particle, RLP),主要包括:CM 残粒、IDL、LDL 等,与天然的 TRL 相比,RLP 密度更高、体积更小、带更多负电荷,缺乏甘油三酯、磷脂、ApoC,而富含胆固醇酯、ApoB 及 ApoE,这些成分的改变均与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。Ichikawa 等^[19]在转基因兔中过表达 LPL,发现在血浆中产生了大量小而密的 LDL,他们同时也证实,与大颗粒 LDL 相比,小而密的 LDL 具有更强的致动脉粥样硬化作用。Eiselein 等^[20]发现,RLP 更容易进入动脉管壁,其机制主要是通过破坏内皮功能屏障的主要调节因子(如紧密连接蛋白、闭合素、钙粘附蛋白、细胞骨架纤维肌动蛋白),进而增加内皮细胞的通透性,最终导致内皮细胞凋亡。RLP 还可通过改变脂筏微区的结构和形态,及增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成介导内皮细胞损伤^[21]。最新研究证实,RLP 可通过 ROS 依赖途径抑制端粒酶活性^[22],以及通过改变内皮祖细胞中的微小 RNA^[23],加速内皮祖细胞的衰老,最终导致内皮细胞功能障碍。以上内皮细胞功能的改变进一步增加脂蛋白在内皮下间隙的滞留。与 LDL 相比,RLP 不需要经过任何修饰可直接被巨噬细胞吞噬,进而促使泡沫细胞的形成。RLP 还可促进脂肪细胞参与的慢性炎症反应和诱导脂肪细胞新生,而分泌功能异常的脂肪细胞可能导致 RLP 的代谢异常,由此形成恶性循环,从而促进动脉粥样硬化的发生发展^[24]。另外,VLDL 酯解产物 FFA 可以通过增加 VLDL 残粒的流动性进而改变 ApoE4 的构象和功能,使得 ApoE4 与 VLDL 残粒结合力增加,导致 VLDL 残粒中所含 ApoE4 比例增加^[25],而 ApoE4 与 RLP 的清除密切相关,故 VLDL 残粒中增加的 ApoE4 显著延迟了 VLDL 残粒的清除,促使其在动脉管壁中的滞留,最终促使动脉粥样硬化的发生。流行病学研究也证实,RLP 可以作为动脉粥样硬化及心血管疾病的重

要预测指标^[26]。

2.2.2 LPL 酯解产物游离脂肪酸的致动脉粥样硬化作用 动脉血管中的 LPL 酯解富含甘油三酯脂蛋白,在局部释放大量的 FFA,当邻近组织不能消耗这些酯解产物时,蓄积的 FFA 可导致动脉血管中内皮细胞的炎症反应,促进动脉粥样硬化的发生发展^[27]。已证实,FFA 可以刺激巨噬细胞分泌炎症因子 TNF- α 及白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6),增加单核细胞的粘附作用^[28],并能介导单核细胞中的脂滴形成^[29]。近期研究还证实,FFA 可以协同高糖及胰岛素刺激脂滴包被蛋白(perilipin 3, PLIN3)表达,促使巨噬细胞中脂质的蓄积进而转化为泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的发生发展^[30]。流行病学研究也显示,血浆中升高的 FFA 可促发早期血管异常,促进动脉粥样硬化及心血管疾病的发生^[31]。FFA 含饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)及不饱和脂肪酸(unsaturated free acid, USFA),其中发挥促动脉粥样硬化作用的脂质主要包括 SFA、磷脂氧化产物(phospholipid oxidation product, ox-PL)、不饱和脂肪酸亚油酸及亚油酸的氧化产物羟基亚油酸/十八碳二烯酸(hydroxyl octadecadienoic acid, HODE)。

已有大量实验证实,SFA 可以激活固有免疫系统中不同的模式识别受体,这些受体包括表达在炎症细胞及血管细胞上的 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR4)和 TLR2。SFA 可激活异二聚体形式的 TLR2(TLR2 可与 TLR1 或 TLR6 发生异二聚化),并活化其下游信号通路,诱发炎症反应^[32]。SFA 也可通过激活 TLR4,活化其下游信号通路,诱导 AKT 磷酸化、核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)活化及环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达,最终诱发炎症反应^[33]。还发现 SFA 可以激活 TLR4,通过调控 ROS 依赖的 TLR4 二聚化及聚集进入脂筏区域,介导 TLR4 诱发的炎症反应^[34]。最近研究发现 SFA 促进炎症反应的新机制,即单核/巨噬细胞摄取 SFA 代谢所产生的神经酰胺,激活蛋白激酶 ζ (protein kinase-zeta, PK- ζ)、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),导致转录因子激活蛋白 1(activated protein-1, AP-1)及环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应结合蛋白的生成及活化,这些转录因子可以上调 NF- κ B 的表达,以及结合到促炎症因子(包括 IL-6、IL-8)的启动子结合区域,增加炎症因子转录^[35]。临床研究也显示,SFA 可以发挥促炎效应,诱发人体全身性炎症反应,增加动脉粥样硬化及心血管疾病发生的风险性^[36]。

ox-PL 主要由多不饱和脂肪酸中的磷脂经脂质

过氧化作用产生,大量 ox-PL 在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用,其机制可能通过其与内皮细胞、单核/巨噬细胞、血小板、平滑肌细胞等相互作用,与各种受体结合经不同的信号通路途径实现^[37]。研究证实,大量 ox-PL 可破坏内皮细胞屏障,导致内皮细胞功能障碍^[38];ox-PL 还可诱发巨噬细胞凋亡^[39];并通过激活 CD36 介导动脉管壁巨噬细胞脂质蓄积,促使泡沫细胞形成^[40];在脂质氧化及蓄积的组织中如动脉粥样硬化区域,ox-PL 可增加炎症因子表达,促进炎症反应发生^[41]。Tsimikas 等^[42]也证实,ox-PL 能增加心血管事件发生的风险性,可以作为预测冠状动脉疾病的一个重要生物学指标。亚油酸为 LPL 酯解产物中一种重要的多不饱和脂肪酸。Saraswathi 等^[43]发现,亚油酸可通过钙离子及过氧亚硝酸盐信号途径促进炎症反应发生。近期的研究也证实,在活化的内皮细胞中,亚油酸可持续上调细胞间粘附分子和血管细胞粘附分子,进而促进动脉粥样硬化的发生,诱发心血管疾病^[44]。亚油酸的氧化产物 HODE 在炎症反应中也发挥重要的作用,Wang 等^[45]研究证实,LPL 介导 TRL 水解释放的氧化脂肪酸 HODE(包括 9-HODE 及 13-HODE),通过诱导氧化应激的发生进而介导内皮细胞炎症反应,促进动脉粥样硬化的发生。

内皮细胞凋亡与血管损伤及动脉粥样硬化的发生发展密切相关。大量的研究已证实,体内由 LPL 酯解生成的大量 FFA 可导致内皮细胞的凋亡。Reinbold 等^[46]将 THP-1 细胞诱导分化成巨噬细胞并分泌 LPL,然后与人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)共孵育,加入 VLDL 处理发现可以导致 HUVEC 的凋亡,而当再加入 LPL 的抑制剂或沉默 LPL 以后, HUVEC 的凋亡程度降低,由此可证实 LPL 酯解 VLDL 释放的大量不饱和脂肪酸可以导致内皮细胞的凋亡,促进动脉粥样硬化的发生发展。近期研究发现,在体内 FFA 诱发内皮细胞凋亡的机制可能涉及氧化应激及内质网应激^[47]。Yang 等^[48]研究还证实,FFA 可通过蛋白激酶 δ (protein kinase-delta, PK- δ)-Fas 信号通路途径介导内皮细胞凋亡。

2.3 LPL 对动脉粥样硬化斑块的影响

在动脉粥样硬化斑块区域,增殖的巨噬细胞可以合成及分泌 LPL,分布在胞膜上和细胞周围的基质中,发挥其分子桥接作用,促进 LDL 的进一步滞留,导致内皮细胞损伤,促进动脉粥样硬化的发展。LPL 也可在局部水解甘油三酯,使斑块区域 FFA 及 TRL 的产生增加,在动脉粥样硬化的进展中发挥着

重要作用。Mas 等^[49]对患动脉粥样硬化合并与不合并 2 型糖尿病病人的血管斑块进行代谢分析,发现两组斑块与血浆中的 FFA 含量并无相关性,由此可证实动脉粥样硬化斑块中的 FFA 是由斑块中的 LPL 局部酯解作用产生;同时他们在斑块区域还发现了单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达及 NF- κ B 的活化,证实斑块中的 LPL 可以促进炎症反应,加速动脉粥样硬化的发展。Qiu 等^[50]也证实,在动脉粥样硬化区域巨噬细胞表达 LPL,可以增加促炎症因子 IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TNF- α 的表达,促进血管局部的炎症反应以及脂质的蓄积,导致斑块面积增加。斑块区域 LPL 酯解生成的 FFA 还可能被巨噬细胞摄取并重新酯化为甘油三酯、胆固醇酯或磷脂,进一步导致脂质蓄积及泡沫细胞形成。斑块中巨噬细胞膜上的 LPL 亦能增加单核细胞与血管内皮细胞的粘附力,这一作用有利于单核细胞进入血管壁内,从而促进动脉粥样硬化病变的形成。以上研究都证实斑块中的 LPL 在促动脉粥样硬化进展中发挥的重要作用。

3 展 望

流行病学和大量研究证实,高甘油三酯血症是动脉粥样硬化发生发展中的独立危险因素。LPL 在介导富含甘油三酯脂蛋白 VLDL 及 CM 的水解过程中发挥重要作用,对清除体内过多的 TG 至关重要。因此研究 LPL 的合成、转运调控机制、生物学功能及其与动脉粥样硬化的关系,对心血管疾病的防治具有重要意义。目前研究已阐明 LPL 的抗动脉粥样硬化作用机制,本课题小组前期也重点研究 LPL 的抗动脉粥样硬化机制并作为临床治疗靶点应用。本文重点阐述了 LPL 的致动脉粥样硬化作用,即 LPL 存在于动脉血管中时通过影响脂蛋白水平、对内皮细胞的损伤作用及对斑块的直接作用,发挥其致动脉粥样硬化作用。LPL 的致动脉粥样硬化作用对动脉粥样硬化性疾病的预防和诊疗无疑也是一个很有意义的靶点,如何避免其致动脉粥样硬化作用,对开发以 LPL 为靶点治疗心血管疾病具有重要的意义,也将成为下一步研究的重点。

[参考文献]

[1] 蔡曼波, 李建军, 胡丽, 等. NO-1886 对高脂/高糖/高胆固醇饲养的小鼠猪组织中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 蛋白表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(9): 741-746.

[2] Peterfy M. Lipase maturation factor 1: a lipase chaperone involved in lipid metabolism[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(5):

790-794.

[3] Hosseini M, Ehrhardt N, Weissglas-Volkov D, et al. Transgenic expression and genetic variation of Lmf1 affect LPL activity in mice and humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(5): 1204-210.

[4] Tian GP, Chen WJ, He PP, et al. Current progress in lipoprotein lipase and atherosclerosis[J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2012, 43(5): 345-350.

[5] Shan L, Yu XC, Liu Z, et al. The angiotensin-like proteins AN-GPTL3 and ANGPTL4 inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms[J]. J Biol Chem, 2009, 284(3): 1419-424.

[6] Robciuc MR, Tahvanainen E, Jauhiainen M, et al. Quantitation of serum angiotensin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample[J]. J Lipid Res, 2010, 51(4): 824-831.

[7] Young SG, Davies BS, Voss CV, et al. GPIIIBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase[J]. J Lipid Res, 2011, 52(11): 1869-884.

[8] Franssen R, Young SG, Peelman F, et al. Chylomicronemia with low postheparin lipoprotein lipase levels in the setting of GPIIIBP1 defects[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(2): 169-178.

[9] Davies BS, Goulbourne CN, Barnes RH, et al. Assessing mechanisms of GPIIIBP1 and lipoprotein lipase movement across endothelial cells[J]. J Lipid Res, 2012, 53(12): 2690-697.

[10] Sonnenburg WK, Yu D, Lee EC, et al. GPIIIBP1 stabilizes lipoprotein lipase and prevents its inhibition by angiotensin-like 3 and angiotensin-like 4[J]. J Lipid Res, 2009, 50(12): 2421-429.

[11] Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight[J]. Atherosclerosis, 2010, 211(1): 1-8.

[12] Clee SM, Bissada N, Miao F, et al. Plasma and vessel wall lipoprotein lipase have different roles in atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2000, 41(4): 521-531.

[13] Takahashi M, Yagyu H, Tazoe F, et al. Macrophage lipoprotein lipase modulates the development of atherosclerosis but not adiposity[J]. J Lipid Res, 2013, 54(4): 1124-134.

[14] Fogelstrand P, Boren J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012, 22(1): 1-7.

[15] 杨立斌, 刁增利, 李海涛. 代谢综合征患者氧化型低密度脂蛋白与颈动脉硬化的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(2): 112-114.

[16] Wu X, Wang J, Fan J, et al. Localized vessel expression of lipoprotein lipase in rabbits leads to rapid lipid deposition in the balloon-injured arterial wall[J]. Atherosclerosis, 2006, 187(1): 65-73.

[17] Walters MJ, Wrenn SP. Mechanistic roles of lipoprotein lipase and sphingomyelinase in low density lipoprotein aggregation[J]. J Colloid Interface Sci, 2011, 363(1): 268-274.

[18] Loeffler B, Heeren J, Blaeser M, et al. Lipoprotein lipase-facilitated uptake of LDL is mediated by the LDL receptor[J]. J Lipid Res, 2007, 48(2): 288-298.

[19] Ichikawa T, Kitajima S, Liang J, et al. Overexpression of lipoprotein lipase in transgenic rabbits leads to increased small dense LDL in plasma and promotes atherosclerosis[J]. Lab Invest, 2004, 84(6): 715-726.

[20] Eiselein L, Wilson DW, Lame MW, et al. Lipolysis products from triglyceride-rich lipoproteins increase endothelial permeability, per-

- turb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(6): H2 745-753.
- [21] Wang L, Sapuri-Butti AR, Aung HH, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis increases aggregation of endothelial cell membrane microdomains and produces reactive oxygen species [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(1): H237-244.
- [22] Yang DG, Liu L, Zhou SH, et al. Remnant-like lipoproteins may accelerate endothelial progenitor cells senescence through inhibiting telomerase activity via the reactive oxygen species-dependent pathway [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(5): 628-634.
- [23] Yang DG, Liu L, Zhou SH. MicroRNA alterations in senescent endothelial progenitor cells induced by remnant-like lipoproteins [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(19): 3 479-484.
- [24] 李美玲, 郑小燕, 刘玲, 等. 残粒脂蛋白经脂肪细胞发挥致动脉粥样硬化作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1): 72-75.
- [25] Tetali SD, Budamagunta MS, Simion C, et al. VLDL lipolysis products increase VLDL fluidity and convert apolipoprotein E4 into a more expanded conformation [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1 273-283.
- [26] Nakamura T, Obata JE, Hirano M, et al. Predictive value of remnant lipoprotein for cardiovascular events in patients with coronary artery disease after achievement of LDL-cholesterol goals [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(1): 163-167.
- [27] Pettinella C, Lee SH, Cipollone F, et al. Targeted quantitative analysis of fatty acids in atherosclerotic plaques by high sensitivity liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 850(1-2): 168-176.
- [28] Li L, Renier G. Adipocyte-derived lipoprotein lipase induces macrophage activation and monocyte adhesion: role of fatty acids [J]. *Obesity*, 2007, 15(11): 2 595-604.
- [29] den Hartigh LJ, Connolly-Rohrbach JE, Fore S, et al. Fatty acids from very low-density lipoprotein lipolysis products induce lipid droplet accumulation in human monocytes [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3 927-936.
- [30] Fan B, Gu JQ, Yan R, et al. High glucose, insulin and free fatty acid concentrations synergistically enhance perilipin 3 expression and lipid accumulation in macrophages [J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1 168-179.
- [31] Mathew M, Tay E, Cusi K. Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 9.
- [32] Lee JY, Zhao L, Youn HS, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 16 971-979.
- [33] Lee JY, Ye J, Gao Z, et al. Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(39): 37 041-051.
- [34] Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, et al. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(40): 27 384-392.
- [35] Schwartz EA, Zhang WY, Karnik SK, et al. Nutrient modification of the innate immune response: a novel mechanism by which saturated fatty acids greatly amplify monocyte inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4): 802-808.
- [36] Kralova Lesna I, Suchanek P, Brabcova E, et al. Effect of different types of dietary fatty acids on subclinical inflammation in humans [J]. *Physiol Res*, 2013, 62(2): 145-152.
- [37] Lee S, Birukov KG, Romanoski CE, et al. Role of phospholipid oxidation products in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2012, 111(6): 778-799.
- [38] Starosta V, Wu T, Zimman A, et al. Differential regulation of endothelial cell permeability by high and low doses of oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(3): 331-341.
- [39] Stemmer U, Dunai ZA, Koller D, et al. Toxicity of oxidized phospholipids in cultured macrophages [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11(1): 110.
- [40] Rahaman SO, Zhou G, Silverstein RL. Vav protein guanine nucleotide exchange factor regulates CD36 protein-mediated macrophage foam cell formation via calcium and dynamin-dependent processes [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(41): 36 011-019.
- [41] Oskolkova OV, Afonyushkin T, Preinerstorfer B, et al. Oxidized phospholipids are more potent antagonists of lipopolysaccharide than inducers of inflammation [J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7 706-712.
- [42] Tsimikas S, Mallat Z, Talmud PJ, et al. Oxidation-specific biomarkers, lipoprotein(a), and risk of fatal and nonfatal coronary events [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 946-955.
- [43] Saraswathi V, Wu G, Toborek M, et al. Linoleic acid-induced endothelial activation: role of calcium and peroxynitrite signaling [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(5): 794-804.
- [44] Sanadgol N, Mostafaie A, Mansouri K, et al. Effect of palmitic acid and linoleic acid on expression of ICAM-1 and VCAM-1 in human bone marrow endothelial cells (HBMECs) [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2): 192-198.
- [45] Wang L, Gill R, Pedersen TL, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(2): 204-213.
- [46] Reinhold M, Hufnagel B, Kewitz T, et al. Unsaturated fatty acids liberated from VLDL cause apoptosis in endothelial cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(5): 581-588.
- [47] Lu Y, Qian L, Zhang Q, et al. Palmitate induces apoptosis in mouse aortic endothelial cells and endothelial dysfunction in mice fed high-calorie and high-cholesterol diets [J]. *Life Sci*, 2013, 92(24-26): 1 165-173.
- [48] Yang F, Cai W, Yang K, et al. PKC delta knockdown inhibits free fatty acid induction of endothelial cell apoptosis [J]. *Cell Biochem Funct*, 2013, 31(5): 380-384.
- [49] Mas S, Martinez-Pinna R, Martin-Ventura JL, et al. Local non-esterified fatty acids correlate with inflammation in atheroma plaques of patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2010, 59(6): 1 292-301.
- [50] Qiu G, Ho AC, Yu W, et al. Suppression of endothelial or lipoprotein lipase in THP-1 macrophages attenuates proinflammatory cytokine secretion [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(2): 385-394.