

高密度脂蛋白蛋白成分修饰对其抗动脉粥样硬化功能的影响

赵莉^{1,2}, 姚树桐¹, 王义围², 秦树存¹

(1. 泰山医学院动脉粥样硬化研究所 山东省高校动脉粥样硬化重点实验室, 山东省泰安市 271000;

2. 承德医学院附属医院老年病科, 河北省承德市 067000)

[关键词] 高密度脂蛋白; 蛋白成分修饰; 动脉粥样硬化; 功能改变

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)通过胆固醇逆向转运、抗氧化、抗炎、抗血栓形成、保护血管内皮细胞等功能发挥其抗动脉粥样硬化(As)作用。近年来研究发现 HDL 含量与其功能不成比例,在 As、代谢综合征、慢性炎症、免疫系统疾病患者体内,HDL 组分改变如蛋白成分氧化、糖基化等修饰可降低其抗 As 功能,甚至表现出促炎、促氧化等特性,成为 As 发生发展的危险因素。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Protein Modification of High Density Lipoprotein on Its Antiatherogenic Function

ZHAO Li^{1,2}, YAO Shu-Tong¹, WANG Yi-Wei², and QIN Shu-Cun¹

(1. Institute of Atherosclerosis of Taishan Medical University & Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong, Taian, Shandong 271000, China; 2. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] High Density Lipoprotein; Protein Modification; Atherosclerosis; Functional Changes

[ABSTRACT] High density lipoprotein (HDL) exhibits antiatherogenic properties for its functions in reverse cholesterol transport, antioxidant, anti-inflammation, anti-thrombosis and protection of vascular endothelial cells. Accumulating evidence has revealed that HDL levels are not positively related with their functions in the patients with atherosclerosis, metabolic syndrome, chronic inflammation or immune system disease. HDL, especially its protein composition, is susceptible to chemical modification including oxidation or glycation and may lose its beneficial role against atherosclerosis, even exhibit pro-atherogenic effect, such as proinflammatory and prooxidation.

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有胆固醇逆向转运、抗炎、抗氧化、保护血管内皮等功能,是公认的具有抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作用的“好胆固醇”^[1]。低 HDL 水平增加 As 相关疾病的风险,在动物模型中升高 HDL 浓度验证了其抗 As 作用。但是近期研究发现,通过药物升高 HDL 水平不一定降低冠心病事件的风险或死亡率,反而引起血压和醛固酮升高,且心肌梗死患者中 43% 男性和 44% 女性的血浆 HDL 水平在正常范围,表明 HDL 和心血管疾病之间的关系比以前认

为的更复杂,其中一个潜在原因是 HDL 组成成分和功能的异质性^[2]。在 As、糖尿病、代谢综合征等病理状态下, HDL 因氧化、糖基化或酪氨酸修饰而使其结构和组成成分发生改变,抗 As 作用丧失,甚至表现出促炎、促氧化等特性,成为 As 发生发展的危险因素。因此,明确 HDL 相关分子结构与功能之间的关系是以 HDL 为靶点研制抗 As 药物、识别诊断性标记、个性化分层治疗以及监测心血管风险因素的必然条件。本文就 HDL 蛋白成分修饰对其抗 As 功能的影响作一综述。

[收稿日期] 2014-04-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370381, 81202949); 山东省泰山学者岗专项基金(zd056, zd057)

[作者简介] 赵莉, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 zhaoli20131234@126.com。通讯作者王义围, 硕士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 chengdewyw@126.com。通讯作者秦树存, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 shucunqin@hotmail.com。

1 HDL 的构成及功能

HDL 主要由蛋白质和脂质构成,根据分子大小、密度和成分差异可分成不同亚型,其载脂蛋白、脂质、酶、脂质转运蛋白等的质量和数量不同,与其功能有着密切关系。根据密度和大小差异,HDL 可分为 HDL₁、HDL₂ 和 HDL₃ 3 种,其中 HDL₂ 密度小、颗粒大,载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I) 含量较高,HDL₃ 密度大、颗粒小,ApoA II 含量较高。HDL₂ 比 HDL₃ 有更强的促进胆固醇外流和抗氧化能力。小而密的 HDL₃ 能够抑制脂质氢过氧化物、短链氧化磷脂等炎症氧化脂质的生成,灭活低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)产生的磷脂酰胆碱氢过氧化物,同时增加磷脂酰胆碱氢氧化物含量^[3]。

HDL 携带超过 80 种蛋白质、200 种脂质、少量小分子核糖核酸及其他生物活性分子。HDL 蛋白成分复杂,有载脂蛋白、对氧磷酶 (paraoxonase, PON)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)、胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP)、血小板激活因子乙酰水解酶 (platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH)、 α 唾液淀粉酶、 α 抗胰蛋白酶等,参与胆固醇逆向转运、抗氧化、抗炎、免疫调节、止血和抗凝、结合生长因子和激素等生理功能^[1]。载脂蛋白是 HDL 的主要蛋白成分,其中 ApoA I 含量最高,约占 HDL 总蛋白量的 70%,另外还有 ApoA II、ApoA IV、ApoC I、ApoC II、ApoCIV、ApoE、ApoM 等。

2 病理状态下 HDL 的功能改变

HDL 蛋白组分改变与代谢综合征、糖尿病、急性冠状动脉综合征及其他常见心血管疾病密切相关。这些疾病可能引起 HDL 蛋白组分氧化、糖基化或酪氨酸修饰,导致功能改变。急性冠状动脉综合征患者体内 HDL₂ 脂氢过氧化物 (lipid hydroperoxide, LOOH) 和 HDL₃ LOOH 水平明显升高,HDL₂ 和 HDL₃ 介导的巨噬细胞标记胆固醇转率明显降低^[4]。健康人 HDL 通过抑制内皮细胞凋亡发挥抗 As 功能,而急性冠状动脉综合征和慢性冠心病患者 HDL 不能抑制内皮细胞凋亡,反而激活内皮早期凋亡途径,且其抑制内皮凋亡功能不能被 ApoA I 或者重组 HDL 替代,可能与 HDL 中丛生蛋白 (clustetin) 减少、ApoC III 含量增加有关^[5],说明 HDL 蛋白

质组在 HDL 功能中扮演重要角色。在糖尿病、高血压、高胆固醇血症患者,氧化型 HDL 较正常人明显升高,HDL 代谢增快,氧化易感性增加,抗氧化、促胆固醇逆转能力及亲和成纤维细胞能力降低。糖尿病患者体内 HDL 因糖基化而抑制内皮祖细胞功能,影响血管损伤的修复^[6]。Holzer 等^[7] 研究显示,老年组 HDL 含有较少的胆固醇,ApoE 水平显著下降,PON1 活性降低,而急性期血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)、补体 C3 和蛋白酶抑制剂含量比青年组高 3 倍,表明老化改变 HDL 成分,导致功能障碍,促进心血管疾病的发生和发展。高半胱氨酸能够产生高半胱氨-硫代内酯,损害载脂蛋白中赖氨酸基团,形成同型半胱氨酸;修饰后的 HDL 抗 As、抗炎、抗血小板聚集、保护内皮等功能均受到明显影响^[8]。

3 HDL 蛋白组分修饰及其功能改变

3.1 载脂蛋白 A I

ApoA I 是 HDL 的主要蛋白,帮助 HDL 通过三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导胆固醇从细胞流出,与冠心病的发生呈负相关。而 ApoA I 功能不局限于胆固醇逆向转运,还可与 PON、PAF-AH、谷胱甘肽过氧化物酶协同发挥抗氧化和抗炎功能。ApoA I 吸收氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 中的溶血卵磷脂,促进内皮细胞生成一氧化氮,起到保护内皮功能。将 ApoA I 中的半胱氨酸残基用一些氨基酸替换,能够加强 ApoA I 中和脂多糖的作用,这可能成为治疗 As 或者其他炎症性疾病的新靶点^[9]。ApoA I 抑制家兔内皮表达细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子 1,并通过白细胞介素 10 和前列腺素 2 的诱导作用抑制单核细胞分化为巨噬细胞。在高胆固醇血症小鼠体内过表达 ApoA I 明显延缓 As 进展^[10]。ApoA I 降低脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的全身炎症兔血浆 HDL 的炎症指数。这些发现充分说明 ApoA I 具有重要的抗 As 作用。

多项研究表明 ApoA I 可被髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、铜离子、肥大细胞类胰凝乳蛋白酶氧化修饰,其中以 MPO 介导的氧化修饰为主。炎症细胞在氧化应激刺激下分泌 MPO、过氧化氢等。MPO 催化过氧化氢产生酪氨酸基、次氯酸盐等细胞毒性基团,进一步氧化 HDL 中 ApoA I、脂质等亚组分,生成含有 3-硝基酪氨酸和 3-氯酪氨酸的

ApoA I。铜离子氧化修饰 ApoA I 中的赖氨酸残基,导致其负电荷增多,引起 ApoA I 与 ApoA II 交联。HDL 有不同程度的氧化修饰,轻度氧化修饰发生在 ApoA I 的蛋氨酸和芳香氨基酸残基上,引起 ApoA I 脱离 HDL,导致 HDL 中脂质含量减少;过度氧化修饰会引起载脂蛋白交联,抑制 ApoA I 脱离 HDL。Shao 等^[11]发现 ApoA I 氧化修饰后结构和功能发生了改变,ApoA I 不能与 ABCA1 结合,丧失激活 LCAT 的能力,胆固醇酯化不能正常进行,胆固醇转移至 LDL 受阻,从而影响整个胆固醇逆向转运过程,这可能与氧化修饰 ApoA I 的 148 位蛋氨酸残基有关。另有报道 ApoA I 的色氨酸残基、酪氨酸残基均可发生氯化、硝基化或酪氨酸酰化修饰。酪氨酸酰基与 ApoA I 的酪氨酸残基交联,形成双酪氨酸。酪氨酸酰化的 ApoA I 耗尽胆固醇池中将要酯化的胆固醇、胆固醇酯(cholesterol ester, CE),导致细胞中胆固醇向细胞表面流动,加快胆固醇清除,其机制可能与 HDL 酪氨酸酰化后形成 ApoA I、ApoA II 杂二聚体有关^[12]。烟雾修饰 HDL 后也能形成 ApoA I、ApoA II 杂二聚体,使其清除胆固醇的能力增加,然而如果烟雾修饰 HDL 的程度增加到与铜离子修饰产生的脂质过氧化物水平相同时,虽然有 ApoA I、ApoA II 杂二聚体,但是清除胆固醇能力受损。这些结果表明,HDL 被氧化修饰只生成载脂蛋白交联没有脂质过氧化物大量产生时,对机体起保护作用^[13]。次氯酸氧化修饰 ApoA I 则发生 ApoA I、ApoA II 的裂解,降低 HDL 的抗 As 功能。HDL 糖基化可能是蛋白质发生非酶促糖基化修饰,主要发生在 ApoA I 的赖氨酸上,从而影响 HDL 的胆固醇外流、抗氧化、抗炎、保护内皮等功能。胰岛素增敏剂、糖基化抑制剂以及交联产物裂解剂可抑制 HDL 和 ApoA I 的糖基化,增强 HDL 功能^[6]。自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、风湿性关节炎等患者体内 HDL 和 ApoA I 水平降低,且体内有抗 ApoA I 的抗体,胆固醇逆转运和抗氧化能力降低。另外炎症过程产生的细胞因子、肿瘤坏死因子能够降低血浆中 ApoA I 的水平^[14]。

3.2 对氧磷脂酶

PON 是一类钙离子依赖的具有抗氧化和过氧化酶作用的 HDL 相关脂酶,有 PON1、PON2、PON3 三种亚型。HDL 抗氧化功能主要由 PON1 介导,其氨基末端疏水性极强,与 ApoA I 紧密结合固定在 HDL 脂质中形成酯解必需的疏水构象,通过抑制、清除 ox-LDL 中致炎脂质过氧化物,水解氢过氧化

物、溶血磷脂、氧化型磷脂等,防止 LDL 氧化修饰^[15]。ApoE 敲除小鼠 PON1 活性降低,PON1 和 ApoE 双敲除小鼠较 ApoE 敲除小鼠脂质氧化程度和斑块面积增加。PON1 过表达小鼠脂质过氧化物形成受到抑制,能够维持 LDL 稳定。HDL 的抗氧化功能与 PON 基因多态性有关。192 位的谷氨酰胺/精氨酸替换和 55 位的甲硫氨酸/亮氨酸替换能够影响 PON1 的浓度和活性^[16]。此外,PON1 能够抑制巨噬细胞摄取胆固醇,促进胆固醇流出巨噬细胞,从而阻碍泡沫细胞形成;PON1 还可活化一氧化氮(nitric oxide, NO)系统,刺激内皮细胞产生 NO^[17]。

研究表明冠心病患者中 PON1 活性和浓度降低,与 ox-LDL 含量和冠状动脉病变程度呈负相关,且不能有效抑制 ox-LDL 诱导的炎症细胞迁徙。肥胖患者体内 HDL 氧化易感性增加,可能与肝细胞合成的 PON1 减少及其活性降低有关。HDL 中 PON1 能够抗氧化,但也能被氧化。PON1 自身被氧化和 ox-HDL 均能使 PON1 失活^[18]。PON1 活性与年龄呈负相关,其机制可能与抗脂质过氧化活性位点相关的第 284 位半胱氨酸上自由巯基减少有关^[9]。糖基化 HDL 中 PON1 的活性下降,下降程度与葡萄糖浓度和孵育时间呈正相关^[6]。因此,PON1 活性可以作为反映 HDL 抗氧化功能和心脑血管疾病的重要指标。

3.3 血小板激活因子乙酰水解酶

血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)的强致炎作用依赖于 sn-2 位的短乙酰基团,刺激巨噬细胞产生超氧阴离子,引起 LDL 氧化、炎症、血栓形成。PAF-AH 是一种不依赖钙离子存在的磷脂酶 A2,与 PAF 特异性结合使其发生乙酰化反应而失去活性,起到抗炎、抗 As 作用。PAF-AH 还可将轻度修饰低密度脂蛋白(minimally modified low density lipoprotein, MM-LDL)转移至 HDL 的氧化磷脂,水解成脂肪酸片段和溶血卵磷脂,从而减轻氧化磷脂介导的细胞损伤和炎症反应,并可防止 HDL 被氧化^[19]。将 PAF-AH 转染到 ApoE 敲除小鼠中,其血浆酶活性增高,巨噬细胞黏附能力和聚集能力下降,延缓 As 进展。PAF-AH 基因突变失活或活性减低,炎症易感性增加。然而 PAF-AH 的氧化脂肪酸、溶血卵磷脂等水解产物能够引起单核巨噬细胞介导的氧化及慢性炎症反应^[20]。PAF-AH 在人体与 LDL、HDL 结合,其中与 LDL 结合占主导,在动物体内则主要与 HDL 结合;与不同脂蛋白结合导致其生物活性不同,这可能是 PAF-AH 在动物实验和人体实验的矛盾之处。心力衰竭和急性心肌梗死患者

体内 PAF-AH 活性比健康者低^[21]。心脏病患者服用匹伐他汀后胆固醇外流和 PON1 的活性增加,但 PAF-AH 的活性没有变化^[22]。

3.4 卵磷脂胆固醇酰基转移酶

LCAT 是 HDL 成熟和代谢的关键酶,催化 HDL 卵磷脂的第 2 位酰基向游离胆固醇的第 3 位羟基转移,形成胆固醇酯和溶血卵磷脂,完成胆固醇酯化,使 HDL 经过前 β_1 -HDL、HDL₃ 形成成熟的 HDL₂。研究发现,LCAT 缺陷导致血浆 HDL、ApoA I 水平降低,并且加速载脂蛋白的分解代谢。LCAT 基因过表达升高 HDL 水平,但是抗 As 作用尚不明确。冠心病患者 LCAT 浓度较正常对照组降低,与血浆甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇、载脂蛋白 B100/载脂蛋白 A I 比值呈负相关,与 HDL 和 ApoA I 水平呈正相关,HDL 颗粒变小,成熟障碍。LCAT 要发挥抗 As 功能需要正常的 ApoA I、CETP、LDL 受体存在。As 患者体内 ApoA I 水平降低,LCAT 功能受到影响^[23]。HDL 糖基化后,LCAT 反应性降低,可能与 ApoA I 的赖氨酸残基糖基化有关^[8]。

3.5 胆固醇酯转运蛋白

CETP 是胆固醇逆转运的关键酶,作为胆固醇酯和甘油三酯的载体,介导 HDL 上 CE 和富 TG 脂蛋白上 TG 的转运和交换。CETP 促使 ApoA I 从 HDL 中分离形成前 β -HDL,并加速游离胆固醇向前 β -HDL 转移。CETP 缺乏或者 CETP 抑制剂 JTT-705 抑制 CETP 活性后,HDL 中 CE 升高,TG 降低,极低密度脂蛋白、LDL 中 CE 降低,TG 升高,发生高 HDL 血症,抗 As 易感性改变。CETP 抑制剂是提高 HDL 的重要策略,既往报道 CETP 抑制剂升高 HDL 含量,但是增加了心血管事件发生率,机制可能与靶点外作用使血压升高有关。CETP 是体内 HDL 重构的一个关键酶。HDL 重构导致在周围细胞释放出游离 ApoA I,从而促进 ABCA1 介导的细胞胆固醇外流;这可能是一些 CETP 抑制剂能升高 HDL-CE 但却增加心血管事件发生率的重要原因。CETP 虽然不是冠心病的独立危险因素,但是 CETP 水平对冠心病治疗有重要意义^[24]。近期研究发现,CETP 抑制剂安娜(anacetrapib, ANA)单一应用或者联合阿伐他汀类药物治疗原发性高胆固醇血症或高脂血症患者,能够明显减少 LDL 水平,提高 HDL 水平,不良事件的发生率与安慰剂组没有差异,耐受性良好,并且对血压没有明显影响^[2]。

另外 HDL 某些组分的增加也可降低其抗 As 功能,如 SAA 通过抑制 LCAT 介导的胆固醇酯化损害 HDL 的胆固醇逆转运功能,并可替换 ApoA I 使

HDL 丧失抗 As 功能^[25]。

4 HDL 组分修饰与 As 防治

HDL 功能是多个蛋白协同作用的结果,任何一个组分出现异常,都会影响其功能。因此针对 HDL 组分及其修饰进行干预可能成为 As 防治的重要措施^[11]。研究发现抗氧化剂能抑制体内外 HDL 氧化修饰,增强其抗 As 作用。提高 ApoA I 水平能够抵抗炎症的毒性作用。ApoA I 模拟肽 D4F 能明显减低高脂饮食小鼠血清中 ox-LDL 水平,降低主动脉根部病变总面积、脂质阳性区百分比、巨噬细胞聚集和细胞凋亡率^[26]。 ω -3 多不饱和脂肪酸修饰包含 ApoA I 蛋白质组的脂蛋白,这些蛋白变化能够提高 HDL 的功能;进食 ω -3 多不饱和脂肪酸含量高的食物后,HDL 中衍生蛋白、PON、ApoA I 增加,抗氧化、抗炎、抗 As 能力增强^[27]。联合应用他汀类药物和烟酸能够提高冠心病患者 HDL₃ 中蛋白质功能,减少 ApoE 含量,增加了胆固醇逆转运蛋白的表达,起到抗 As 作用^[28]。

5 结 语

HDL 介导巨噬细胞胆固醇转出率与冠心病发生率和颈动脉内膜中膜厚度呈负相关,这种关系独立于 HDL 水平之外,提示 HDL 功能检测对预测 As 有更好的意义^[29]。HDL 正常的功能需要循环水平的校正、正常的结构和生物学活性。有关 HDL 蛋白质组及其修饰研究正处于起步阶段,早期的发现需要用标准化方法在大量实验中证实,才能更好地阐明 HDL 功能与 As 以及并发症之间的关系,为降低心血管风险或者 As 提供有效的治疗方法。但是如何提高 HDL 及蛋白质组分的质量,保证其发挥抗 As 作用,需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] Lüscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, et al. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target [J]. *Circulation Research*, 2014, 114(1): 171-182.
- [2] Dansky HM, Bloomfield D, Gibbons P, et al. Efficacy and safety after cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib (MK-0859) in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia [J]. *Am Heart J*, 2011, 162(4): 708-716.
- [3] Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic function of HDL particle

- subpopulations: focus on antioxidative activities[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(4): 312-318.
- [4] Kotosai M, Shimada S, Kanda M, et al. Plasma HDL reduces non-esterified fatty acid hydroperoxides originating from oxidized LDL: a mechanism for its antioxidant ability[J]. *Lipids*, 2013, 48(6): 569-578.
- [5] Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling[J]. *Circulation*, 2013, 127(8): 891-904.
- [6] Brown BE, Nobecourt E, Zeng J, et al. Apolipoprotein AI glycation by glucose and reactive aldehydes alters phospholipid affinity but not cholesterol export from lipid-laden macrophages [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): 65 430.
- [7] Holzer M, Trieb M, Konya V, et al. Aging affects high-density lipoprotein composition and function[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(9): 1 442-448.
- [8] Ikkruthi S, Rajappa M, Nandeesh H, et al. Hyperhomocysteinemia and hyperlipoproteinemia (a) in obese south indian men: an indication for increased cardiovascular risk[J]. *Acta Physiol Hung*, 2014, 101(1): 13-20.
- [9] Henning MF, Herlax V, Bakas L. Contribution of the C-terminal end of apolipoprotein AI to neutralization of lipopolysaccharide endotoxic effect[J]. *Innate Immunity*, 2011, 17(3): 327-337.
- [10] Nayyar G, Mishra VK, Handattu SP, et al. Sidedness of interfacial arginine residues and anti-atherogenicity of apolipoprotein AI mimetic peptides[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(5): 849-858.
- [11] Shao B, Tang C, Heinecke JW, et al. Oxidation of apolipoprotein AI by myeloperoxidase impairs the initial interactions with ABCA1 required for signaling and cholesterol export [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(7): 1 849-858.
- [12] Macdonald DL, Terry TL, Agellon LB, et al. Administration of tyrosyl radical-oxidized HDL inhibits the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(9): 1 583-588.
- [13] Pérez-Méndez O, Pacheco HG, Martínez-Sánchez C, et al. HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: function or structure? [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 429(10): 111-122.
- [14] Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1 828-837.
- [15] Vickers KC, Remaley AT. Lipid-based carriers of microRNAs and intercellular communication [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(2): 91-97.
- [16] Ragino YI, Chernjavski AM, Polonskaya YV, et al. Oxidation and endothelial dysfunction biomarkers of atherosclerotic plaque instability: Studies of the vascular wall and blood[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2012, 153(3): 331-335.
- [17] Besler C, Heinrich K, Riwanto M, et al. High-density lipoprotein-mediated anti-atherosclerotic and endothelial-protective effects: a potential novel therapeutic target in cardiovascular disease [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16(13): 1 480-493.
- [18] Matsuo Y, Oberbach A, Till H, et al. Impaired HDL function in obese adolescents: impact of lifestyle intervention and bariatric surgery[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(12): 687-695.
- [19] Detopoulou P, Nomikos T, Fragopoulou E, et al. PAF and its metabolic enzymes in healthy volunteers: interrelations and correlations with basic characteristics [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2012, 97(1-2): 43-49.
- [20] Gardner AA, Beichec EA, Topham MK, et al. Identification of a domain that mediates association of platelet-activating factor acetylhydrolase with high density lipoprotein [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(25): 17 099-106.
- [21] Detopoulou P, Fragopoulou E, Nomikos T, et al. Baseline and 6-week follow-up levels of PAF and activity of its metabolic enzymes in patients with heart failure and healthy volunteers--a pilot study [J]. *Angiology*, 2013, 64(7): 522-528.
- [22] Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(9): 708-716.
- [23] 丁岚, 田英, 林国平. 冠心病患者血浆 LCAT 水平与 HDL 亚类组成的关系 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(7): 1 244-249.
- [24] Shinkai H. Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8(5): 323-331.
- [25] Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(3): 176-185.
- [26] Qin S, Kamanna VS, Lai JH, et al. Reverse D4F, an apolipoprotein AI mimetic peptide, inhibits atherosclerosis in ApoE-null mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(3): 334-343.
- [27] Chahal N, Manlhiot C, Wong H, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids (fish oil) supplementation for treating hypertriglyceridemia in children and adolescents [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2014, 53(7): 645-651.
- [28] Green PS, Vaisar T, Pennathur S, et al. Combined statin and niacin therapy remodels the high-density lipoprotein proteome [J]. *Circulation*, 2008, 118(12): 1 259-267.
- [29] Patel PJ, Khera AV, Jafri K, et al. The anti-oxidative capacity of high-density lipoprotein is reduced in acute coronary syndrome but not in stable coronary artery disease [J]. *JACC*, 2011, 58(20): 2 068-075.

(此文编辑 曾学清)