

高密度脂蛋白胆固醇水平与高密度脂蛋白功能:孰是孰非?

张诗岚, 杜晓, 刘玲

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 高密度脂蛋白; 载脂蛋白 A I; 胆固醇逆向转运

[摘要] 早期流行病学研究发现降低的高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)水平与增加的冠心病风险密切相关,这促使了高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化假说的提出;相对于低密度脂蛋白胆固醇而言,HDLC是“好”的胆固醇,提高血清 HDLC 水平可能降低心血管事件风险。然而新的研究发现:升高 HDLC 水平并不能减少临床心血管事件的发生。这使得高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化假说遭到质疑。近来,高密度脂蛋白功能而非 HDLC 水平与动脉粥样硬化的关系被更多地关注。本文就高密度脂蛋白最新相关研究进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The level of high density lipoprotein cholesterol or the function of high density lipoprotein: which one is right?

ZHANG Shi-Lan, DU Xiao, LIU-Ling

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] High density lipoprotein; Apolipoprotein A I; Reverse cholesterol transportaion

[ABSTRACT] Early epidemiological studies have found that lower level of high density lipoprotein cholesterol (HDLC) is closely associated with an increased risk of coronary heart disease. This prompts a high density lipoprotein anti-atherosclerosis hypothesis; compared to low density lipoprotein cholesterol, HDLC is “good” cholesterol, and increased serum HDLC level may reduce the risk of cardiovascular events. However, new studies have found that elevated HDLC level does not reduce the occurrence of cardiovascular events. This makes the high density lipoprotein anti-atherosclerosis hypothesis be questioned. Recently, the relationship between high density lipoprotein function rather than HDLC level and atherosclerosis has been paid more attention. Latest related research of high density lipoprotein is described in this paper.

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有抗炎、抗氧化、促进一氧化氮生成、抗凋亡等功能^[1],其中最重要的功能是促进胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transportaion, RCT),即将外周组织和细胞中的胆固醇运送到肝脏,用于合成脂蛋白、胆汁酸、类固醇激素以及脂溶性维生素,这是 HDL 抗动脉粥样硬化最重要的功能体现^[2]。

1 HDL 的结构及功能

1.1 HDL 的来源与分类

HDL 是一类功能、组成、密度、颗粒大小极不均一的脂蛋白,主要在小肠和肝脏中合成。人们通过

超速离心的方法于上世纪 60 年代首次从血液中分离出这种脂蛋白。应用双向电泳免疫印迹法可将血清中的 HDL 分为前 β -HDL 和 α -HDL:前者为小颗粒的新生 HDL,胆固醇含量少,血清电泳后位于前 β 带位置;后者为球形的成熟 HDL,胆固醇含量高,血清电泳后位于 α 带位置。

新生 HDL 是以载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I)为主体的盘状(或称碟状)结构,仅含有少量磷脂(即寡脂 HDL),它是由 ApoA I 与肝细胞、肠上皮细胞表达的腺苷三磷酸结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)相互作用并获得脂质后形成。盘状的前 β -HDL 在卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltrans-

[收稿日期] 2015-12-07

[修回日期] 2016-03-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81470577、81270956)

[作者简介] 张诗岚,硕士研究生,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 slzhang7@sina.com。通讯作者刘玲,博士研究生导师,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 feliling@medmail.com.cn。

ferase, LCAT) 的作用下, 脂蛋白表面的游离胆固醇逐渐被酯化, 并被转移至 HDL 的核心, 以使 LCAT 作用的活性部位能够进一步接受新的游离胆固醇。ApoA I 的二级空间结构随之发生改变, 使 HDL 的直径不断增大, 形成球形的大颗粒 HDL₃。随着 HDL₃ 中胆固醇酯的逐渐累积, 脂蛋白颗粒的密度进一步降低, 最后形成 HDL₂, 即成熟的 HDL。由于胆固醇的酯化过程几乎发生在瞬间, 因此, 正常人血液中几乎很难发现新生的盘状小颗粒 HDL。

1.2 HDL 的代谢与功能

1.2.1 HDL 代谢 HDL 中的胆固醇酯可以被肝脏或产生类固醇的组织通过 HDL 清道夫受体 B1 选择性摄取, 也可以通过血浆胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 转运给含载脂蛋白 B 的脂蛋白 [如乳糜微粒、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)]^[3]。在 CETP 作用下, 血液中的 HDL 将与富含甘油三酯脂蛋白进行胆固醇酯与甘油三酯 (triglyceride, TG) 的交换, 这使 HDL 变得富含 TG^[4]。富含 TG 的 HDL 容易被肝脂酶和内脂酶所脂解, 从而形成较小的 HDL 颗粒, 随后在 Cubilin 和 Megalin 这两个蛋白的作用下被肾小球过滤和重吸收, 最终在远曲小管降解。这说明 HDL 中的胆固醇酯含量甚至其代谢过程在很大程度上受到血清 TG 水平影响。血清 TG 水平越高, 那么富含 TG 的 HDL 越容易被肾脏降解代谢, 从而影响到高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平。

1.2.2 HDL 功能 胆固醇的逆向转运过程主要涉及 3 个环节: (1) 胆固醇外流: 由 HDL 介导胆固醇从细胞内流出; (2) 胆固醇酯化: LCAT 催化进入 HDL 内的游离胆固醇的酯化过程, 即生成胆固醇酯; (3) 胆固醇清除: HDL 将胆固醇酯转运到肝脏经胆汁酸排出或通过 CETP 转移到富含 TG 脂蛋白如 VLDL 中。

1.3 HDL 的功能组分——ApoA I、ApoC III

作为 HDL 的主要结构蛋白, ApoA I 主要在小肠和肝脏中合成, 由 243 个氨基酸组成, 形成 10 个具有双亲性的螺旋, 螺旋的一面亲水, 另一面亲脂。ApoA I 主要分布于血浆乳糜微粒和 HDL 中。HDL 中的 ApoA I 不断地与血浆中游离的 ApoA I 或其他脂蛋白中的 ApoA I 甚至其他载脂蛋白进行交换。这种载脂蛋白的交换与 HDL 的代谢及功能密切相关。

ApoA I 的生理功能如下: (1) 作为乳糜微粒、HDL 的结构蛋白; (2) 作为一种辅助因子, 参与激活

LCAT, 使游离胆固醇酯化; (3) 参与胆固醇的逆转运过程。值得注意的是, ABCA1 促进巨噬细胞内胆固醇向 ApoA I 的流出, 这是 RCT 的始动环节。而 ABCG1 介导巨噬细胞内胆固醇向 HDL 的流出^[5]。

ApoC III 是一种主要由肝脏合成分泌的载脂蛋白, 大多数分布在 VLDL 和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 中, 但在 HDL 中也含少量 ApoC III。近期的研究提示 HDL 中 ApoC III 的含量可预测心血管病危险。一项前瞻性随访研究发现: HDL 颗粒中 ApoC III 的有无可评估后期冠心病发生的风险大小。不含 ApoC III 的 HDL 特征人群患冠心病的风险下降了 36%, 而含 ApoC III 的 HDL 特征人群患冠心病风险增加了 18%^[6], 表明 HDL 中 ApoC III 的含量影响了 HDL 作用的好坏。最近 Valleix 等^[7]的研究也部分印证了上述观点, 该研究发现了一种新的 ApoC III 错义突变 (D25V), 这一突变导致患者血液及 HDL 颗粒中的 ApoC III 含量明显减少, 并且突变携带者 HDL 胆固醇流出功能较无突变对照者显著增加, 从而更加证实了 HDL 中 ApoC III 的含量与 HDL 功能呈负相关。

2 HDLC 水平与冠心病的关系

2.1 升高 HDLC 水平不能降低冠心病风险

早期的循证医学证据显示: HDLC 水平降低是动脉粥样硬化心血管疾病的一个独立危险因素。著名的 Framingham 心脏研究于上世纪 40 年代初开始观察血清 HDLC 水平与冠心病的关系, 该研究调查了 30~59 岁 5209 名健康者, 结果发现: 在调整年龄、血压、吸烟、体质指数和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的影响之后, HDLC 水平每提高 10 mg/L, 相应的冠心病事件将会降低 2%~3%, 表明 HDLC 水平与冠心病呈显著负相关^[8]。因此, 学者们推测: 提高血清 HDLC 水平可以降低心血管事件风险。在近年的数个随机-对照试验中, 高剂量的烟酸或 CETP 抑制剂被用于提高患者的 HDLC 水平, 以观察其对心血管事件预后的影响^[9-11]。

AIM-HIGH 研究将 3414 例动脉粥样硬化心血管疾病患者随机分配接受烟酸 (1718 例) 或安慰剂治疗 (1696 例)。所有患者均接受辛伐他汀治疗 (40~80 mg/d), 并使其 LDLC 水平保持在 1.03~2.07 mmol/L, 不达标的患者加用依折麦布 (10 mg/d)。主要终点事件是冠状动脉心脏疾病、非致死性心肌梗死、缺血性中风等。该试验在 3 年随访期间由于

缺乏疗效而停止。尽管烟酸治疗在 2 年观察期中使 HDLC 水平从 0.91 mmol/L 增加到 1.08 mmol/L, 伴随甘油三酯、LDLC 水平的降低, 但两组患者主要终点事件的发生并无显著差异^[9]。

DAL-OUTCOMES 研究旨在使用 CETP 抑制剂提高 HDLC 水平, 来观察是否改善心血管疾病的预后。15871 例新诊急性冠状动脉综合征患者分别接受 CETP 抑制剂 Dalcetrapib (600 mg/d) 或安慰剂治疗, 并为患者提供基于证据的最适合护理。受试患者随访均值为 31 个月。主要有效终点事件为冠状动脉心脏疾病死亡、非致命性心肌梗死、缺血性中风、不稳定型心绞痛或可复苏的心脏骤停等。试验结果显示: 安慰剂治疗组患者 HDLC 水平从基线水平上升到 11% (自基线水平的变化量为 4%), 而 Dalcetrapib 治疗组则上升到 40% (自基线时的变化量为 31%), 同时还发现 CETP 抑制剂 Dalcetrapib 对 LDLC 水平仅有极微小的影响。预先设定的中期分析所纳入的 1135 个主要终点事件表明: 与安慰剂组相比, 尽管 Dalcetrapib 治疗组患者的 C 反应蛋白均值水平高出 0.2 mg/L, 收缩压均值高出 0.6 mmHg, 但 Dalcetrapib 组不能降低主要终点事件的风险, 而且对主要终点事件的任一组分或总死亡率均不能产生显著影响^[10]。

HPS2-THRIVE 研究将 25673 例 (含 11000 例中国患者) 心血管病患者随机分为联合治疗组和安慰剂组, 两组均给予 40 mg 辛伐他汀+10 mg 依折麦布治疗, 同时联合治疗组每日加用 2 g 烟酸缓释剂与 40 mg 拉罗皮兰 (前列腺 D2 受体拮抗剂, 主要用于减轻烟酸所致潮红这一副作用), 而安慰剂组仅给予相应安慰剂治疗。中位随访时间为 3.9 年。主要终点事件包括非致死心肌梗死、冠心病死亡、卒中或动脉血运重建。结果表明: 联合治疗组 HDLC 水平比安慰剂组平均高出 0.16 mmol/L, 但两组终点事件无显著差异, 同时联合治疗组患者的全身不良事件以及新发糖尿病的风险均高于对照组^[11]。

以上 3 个大型临床试验研究表明: 未发现某一种药物能单纯升高 HDLC 水平, 而不影响其他血脂水平; 最为重要的是, 应用调脂药物升高 HDLC 水平并不能使临床事件减少。这提示: 升高的 HDLC 水平并不意味着增强的 HDL 胆固醇逆向转运功能。

2.2 降低 HDLC 水平并不增加冠心病风险

ApoA I、ABCA1、LCAT 等基因突变均会导致极低的 HDLC 水平, 但并不确定这种血脂异常与早发冠心病有关^[12-13]。ABCA1 双等位基因突变会引起 Tangier 病, 在 Tangier 病患者血浆中几乎测不到

HDLC 与 ApoA I 浓度, 但患者并未常规罹患早发性冠心病^[14]。基因研究发现: HDLC 水平降低 1 mmol/L (390 mg/L) 时, 对应的缺血性心脏疾病观察性风险比为 1.55 (1.43~1.68), 而基因突变所致因果性比值比为 0.74 (0.40~1.37), 这说明了基因突变所致与生俱来的 HDLC 水平降低与缺血性心脏疾病风险无关^[15]。同样, 全基因组关联分析研究 (GWAS) 也表明: 影响 HDLC 水平的基因突变与心血管疾病无关。这说明从一出生即暴露于基因变异所致低 HDLC 水平并不增加冠心病的风险。

鉴于血浆净 HDLC 水平是 HDL 颗粒合成、修饰、代谢等多因素综合作用的结果, 因此, HDLC 水平并不等同于 HDL 功能。HDLC 水平的升高或下降均不能改变心血管事件风险。

3 检测 HDL 功能的方法

目前临床上尚无公认的简便易行的检测 HDL 功能的方法。既往研究主要通过测量 HDL 颗粒数量来预测 HDL 功能。ApoA I 是 HDL 的主要蛋白及功能组分, 因此有学者提出通过检测 ApoA I 的浓度来间接反应 HDL 颗粒多少, 甚至提出 ApoA I 预测心血管事件的作用会比 HDLC 水平更强^[16]。此外, 核磁共振的方法也被用于检测 HDL 颗粒数量, 这种方法可能会比直接检测 HDLC 的水平更好。但这两种方法的可靠性仍需进一步的探索。

随着胆固醇流出的功能逐渐被人们所关注, 有学者提出通过荧光标记胆固醇流出来反映其 HDL 功能。Rader 等^[17]通过荧光标记检测 2924 例无心血管疾病受试者血浆对鼠 J774 巨噬细胞内胆固醇的流出。结果发现: 胆固醇流出功能与心血管事件呈负相关, 这种负相关在校正传统心血管危险因素 (高血压、糖尿病、吸烟、冠状动脉钙化)、HDLC 水平、HDL 颗粒数量之后依然存在。因此, 通过荧光标记胆固醇流出已成为检测 HDL 功能的新方法。

4 提高 HDL 胆固醇逆向转运的新方法

ApoA I 在 RCT 中起着关键的作用。因此, ApoA I 与 RCT 功能之间的潜在联系被着重关注。ApoA I 基因缺陷的个体患动脉粥样硬化和心血管疾病的风险较正常人升高。动物研究发现: 给啮齿类动物注射 ApoA I 能使其动脉粥样硬化病变有所消退, 这说明 ApoA I 是 HDL 的主要功能组分。由此提出了一个以 ApoA I 为中心的药物治疗策略, 主

要包括以下 3 个方面:(1)HDL/ApoA I 静脉输液治疗;(2)ApoA I 模拟肽;(3)一种新型的 ApoA I 诱导剂:RVX-208。

4.1 以 ApoA I 为基础的输液治疗

急性冠状动脉综合征患者按 1:2:2 随机分组后,分别接受安慰剂或每周输注 15 mg/kg 或 45 mg/kg 的重组 ApoA I/磷脂复合物——ETC-216,随后通过血管内超声检查,观察冠状动脉粥样硬化斑块体积百分比的变化。5 周后发现:注射重组 ApoA I/磷脂复合物,两组患者 HDLC 水平没有显著变化,但其冠状动脉粥样硬化程度均较前有所减退,说明这种变化主要是由重组 ApoA I/磷脂复合物介导的 RCT 所引起。

CSL-111 是包含 ApoA I 和大豆磷脂酰胆碱的重组 HDL 颗粒。ERASE 试验将 183 例急性冠状动脉综合征患者随机分组,分别给予安慰剂、每周 40 mg/kg 或 80 mg/kg 的 CSL-111 治疗。4 周后通过血管内超声显示:与安慰剂组相比,接受 40 mg/kg CSL-111 治疗的患者其冠状动脉内斑块体积降低 5.3 mm³,但这种差异没有达到统计学意义;而 80 mg/kg CSL-111 治疗组由于患者转氨酶的升高而提前终止^[18]。

因此,有学者大胆假设:在急性冠状动脉综合征患者中输注 ApoA I 可能是有益的。但鉴于人体输注异种蛋白可能出现过敏,故临床应用还有相当的局限性。

4.2 ApoA I 模拟肽

根据 ApoA I 的双亲性螺旋这一结构特性合成 18~22 个氨基酸的水脂双亲短肽,被称之为 ApoA I 模拟肽。该模拟肽的两性结构特性使得可以结合 ApoA I。ApoA I 模拟肽是模拟 ApoA I 的二级螺旋状结构而不共享氨基酸一级结构的同源性分子化合物。

在动物实验研究中,用 ApoA I 模拟肽治疗使得前 β -HDL 颗粒数目增多,而这些颗粒不仅具有促进胆固醇流出和抑制动脉粥样硬化斑块形成的作用,而且还有潜在抗炎和抗氧化作用^[19]。模拟肽能与磷脂结合,促进胆固醇的流出,激活 LCAT,能清除氧化低密度脂蛋白中的氧化磷脂,而且抑制单核细胞的炎症反应。也就是说,模拟肽具有与 ApoA I 相似的生物学效应。

模拟肽的 HDL 样生物学效应并不是通过升高血浆 HDLC 水平而起作用,主要是通过封闭氧化的磷脂实现,其次它可以改变 HDL 的亚类比例,如使前 β -HDL 数量增加,最后促进泡沫细胞中胆固醇的

流出。

与全长的 ApoA I 比较,其模拟肽最主要的优点是分子小,容易合成和体内应用。人们通过对 18 肽的氨基酸序列进行进一步优化,发现含 4 个苯丙氨酸的模拟肽(L-4F)具有最佳的生物学效应。当用右旋氨基酸替代 4F 模拟肽中的左旋氨基酸后,就合成了 D-4F 模拟肽。D-4F 模拟肽可以口服,产生类似静脉或腹腔注射的疗效,不仅人体有较好的耐受性,而且可改善 HDL 的抗炎功能,这使 D-4F 模拟肽具有更大的临床应用前景。

4.3 以血清 ApoA I 为靶点的新型调脂药

促进 ApoA I 的合成能力代表了一种极有发展前景的增进 HDL 功能的方法。RVX-208 是一种新型 ApoA I 合成诱导剂,作为一种新的治疗手段,其降低心血管风险的作用主要是通过产生新生 HDL 颗粒,从而提高 RCT 能力来实现的。最新研究表明:RVX-208 可促使人主要肝细胞中 ApoA I 的 mRNA 表达增加,同时还可以增加前 ApoA I 蛋白在肝脏及肠道的分泌。在近年的 SUSTAIN 和 ASSURE 的研究中也证实了其对心血管疾病风险的影响。总之,RVX-208 作为 Bromodomain 和 Extraterminal domain 蛋白家族的抑制剂可通过提高 ApoA I/HDL 的水平及抑制促炎、促动脉粥样硬化、促血栓形成等这些增加心血管疾病风险的途径来治疗动脉粥样硬化心血管疾病^[20]。

4.4 其他方法

巨噬细胞表面的 ABCA1、ABCG1 分别介导细胞内胆固醇转运到 ApoA I、HDL,因此,理论上上调巨噬细胞表面 ABCA1、ABCG1 的表达即可提高胆固醇流出能力。肝 X 受体可以上调 ABCA1 和 ABCG1 在巨噬细胞表达,因此肝 X 受体激动剂可促进巨噬细胞 RCT 能力,相反 miR-33 能够下调 ABCA1 和 ABCG1 在巨噬细胞表达,因而 miR-33 拮抗剂同样也可以提高巨噬细胞 RCT 能力。由于胆固醇酯化是 RCT 的重要环节,而 LCAT 是催化该过程的重要酶,因此注射重组 LCAT 或促进内在 LCAT 的生成也可能有助于提高巨噬细胞 RCT。

综上所述,HDL 是一种抗动脉粥样硬化的血浆脂蛋白,是心血管疾病的保护因子。其抗动脉粥样硬化作用主要是通过 RCT 来实现,如何提高或改善 HDL 的 RCT 作用,并且在病理条件下维持抗动脉粥样硬化作用将是今后这一领域的主要研究方向。

[参考文献]

[1] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ. Dysfunctional

- HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(1): 48-46.
- [2] 张慧平, 孙福城, 王 抒. 高密度脂蛋白与动脉粥样硬化和冠心病 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(6): 733-736.
- [3] Rader DJ, Hovingh GK. Lipids and cardiovascular disease (2): HDL and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 618-625.
- [4] 汪俊军, 陈大宁, 张 凌, 等. 胆固醇酯转运蛋白基因突变患者低密度脂蛋白亚组大颗粒直径增大 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 8(3): 217-220.
- [5] Westerterp M, Bochem AE, Yvan-Charvet L, et al. ATP-binding cassette transporters, atherosclerosis, and inflammation [J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 157-170.
- [6] Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, et al. Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between HDL-Cholesterol and incident coronary heart disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(2): 184-185.
- [7] Valleix S, Verona G, Jourde-Chiche N, et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10 353.
- [8] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four prospective American studies [J]. *Circulation*, 1989, 79(1): 8-15.
- [9] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2 255-267.
- [10] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2 089-099.
- [11] The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212.
- [12] Rader DJ, deGoma EM. Approach to the patient with extremely low HDLCholesterol [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3 399-407.
- [13] Oldoni F, Sinke RJ, Kuivenhoven JA. Mendelian disorders of high-density lipoprotein metabolism [J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 124-142.
- [14] Hovingh GK, Kuivenhoven JA, Bisoendial RJ, et al. HDL deficiency and atherosclerosis: lessons from Tangier disease [J]. *J Intern Med*, 2004, 255(2): 299-301.
- [15] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436.
- [16] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2 499-506.
- [17] Rader DJ, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(25): 2 383-393.
- [18] Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 297(15): 1 675-682.
- [19] Tabet F, Remaley AT, Segaliny AI, et al. The 5A apolipoprotein A-I mimetic peptide displays antiinflammatory and antioxidant properties in vivo and in vitro [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 246-252.
- [20] Gilham D, Wasiak S, Tsujikawa LM, et al. RVX-208, a BET-inhibitor for treating atherosclerotic cardiovascular disease, raises ApoA-I/HDL and represses pathways that contribute to cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247(1): 48-57.

(此文编辑 曾学清)