

失功能高密度脂蛋白与心血管疾病研究进展

尔璐¹, 边云飞², 宋晓苏², 梁斌², 肖传实³

(1. 山西医科大学; 2. 山西医科大学第二医院内科; 3. 山西医科大学第一医院内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 失功能高密度脂蛋白; 心血管疾病; 载脂蛋白 A I; 载脂蛋白 C III; microRNAs; 1-磷酸神经鞘氨醇; 血清淀粉样蛋白 A

[摘要] 高密度脂蛋白胆固醇被认为是心血管疾病的重要保护因素,它在血清中的水平与心血管疾病风险呈负相关。然而在心血管疾病中,高密度脂蛋白的蛋白质、脂质或 microRNAs 等发生变化,使其转变为失功能高密度脂蛋白,失功能高密度脂蛋白具有促进动脉粥样硬化、促氧化、促炎等特性。本文对失功能高密度脂蛋白的结构和功能改变进行概括。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research progress of dysfunctional high density lipoprotein cardiovascular disease

ER Lu¹, BIAN Yun-Fei², SONG Xiao-Su², LIANG Bin², XIAO Chuan-Shi³

(1. Shanxi Medical University; 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University; 3. Department of Cardiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Dysfunctional high density lipoprotein; Cardiovascular disease; Apolipoprotein A I; Apolipoprotein C III; microRNAs; Sphingosine-1-phosphate; Serum amyloid A

[ABSTRACT] High density lipoprotein-cholesterol (HDL) is regarded as an important protective factor against cardiovascular disease. There is an inverse relationship between its serum levels and risk of cardiovascular disease. However, in cardiovascular disease, diverse components of the high density lipoprotein (HDL) proteins, lipids or microRNAs suffer alterations, which propel a shift towards a dysfunctional state, where HDL becomes proatherogenic, prooxidant, and proinflammatory. This review is to summarize the structural and functional changes of the dysfunctional high density lipoprotein.

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球范围内发病率和死亡率最高的疾病,动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是心血管疾病的发病基础。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 对心血管系统具有重要的保护作用,具有强大的抗动脉粥样硬化作用。HDL 可以将胆固醇从血管壁和其他器官的细胞转运至肝脏进行再利用和代谢,这个过程称为胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT)^[1]。其他抗动脉粥样硬化作用包括抑制单核细胞对内皮的黏附、抑制单核细胞向动脉内膜的迁移、预防血管血栓的形成、刺激血管内皮的修复等。高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDLC) 与动脉粥样硬化过程密切相关,血清

HDLC 浓度已经证实与心血管疾病的发病率呈负相关。目前有研究表明, HDL 结构成分的改变可能导致 HDL 功能障碍 (失功能 HDL)^[2]。HDL 作为治疗靶点越来越引起人们的重视,了解失功能 HDL 的分子结构和功能情况对 As 的防治非常必要。

1 高密度脂蛋白的结构

文献[3]报道,高密度脂蛋白是 1929 年由 Michel Macheboeuf 首次发现的,它的发现带给生物医学界莫大的惊喜。HDL 是由多种不同大小的脂质和蛋白组成的混合脂蛋白颗粒,密度在 1.063 ~ 1.210 kg/L,大小在 4 ~ 13 nm。成熟的 HDL 呈球

[收稿日期] 2016-05-26

[修回日期] 2016-09-27

[基金项目] 国家杰出青年科学基金 (81400338)

[作者简介] 尔璐,硕士研究生,研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 erlu666@126.com。通讯作者肖传实,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床、心力衰竭及心律失常的诊断和治疗, E-mail 为 ganxibaozhongxin@sina.com。

状,其中脂质占大约 40%~60%,包括胆固醇(cholesterol)、胆固醇酯(cholesteryl esters, CE)、磷脂(phospholipids, PL)和甘油三酯(triglycerides, TG)等,蛋白质主要包括载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I) (大约占 70%)、ApoA II (大约占 20%)、其他载脂蛋白(Apo E、Apo C、Apo L1 和 Apo C III 等)和酶类(大约占 10%)^[4]。ApoA I 是 HDL 中最重要的载脂蛋白,其可以离开 HDL 微粒并且通过 ATP 结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter)ABCA1 进行 RCT。如果 ApoAI 被氧化破坏, HDL 不能促进胆固醇流出。HDL 主要由内外两部分构成,PL、游离胆固醇(free cholesterol, FC)和载脂蛋白构成 HDL 表面的单层结构,胆固醇酯和 TG 构成 HDL 的核心部分。

高密度脂蛋白还包括与急性期反应有关的蛋白质、抗氧化分子及 microRNAs 等,如对氧磷酶 1 (paraoxonase-1, PON-1)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)、胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)、磷脂转移蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)^[4]。

根据 HDL 大小和密度不同,将 HDL 分为 HDL1、HDL2 和 HDL3 三个亚型。HDL2 密度较小,颗粒较大,而 HDL3 密度较大,颗粒较小,具有更强的抗动脉粥样硬化作用^[5]。

2 失功能高密度脂蛋白的概念

有研究小组报告,HDL 在人的急性期反应和兔的炎症反应中可以从抗炎微粒转变为促炎微粒^[6]。由此说明在某些情况下,HDLC 微粒可以转变为与其浓度无关的失功能高密度脂蛋白(dysfunctional high density lipoprotein),发挥促动脉粥样硬化的作用。

高密度脂蛋白的蛋白质和脂质在化学成分、新陈代谢和生物学活性上表现出充分的异质性,主要是由于载脂蛋白和脂质可以发生连续的变化。此外,HDL 结构的异质性本质上与其不同的功能密切相关,每个亚组分特定的蛋白质含量或蛋白质组决定其功能,这使得每个亚组分执行一个特定的活动,起源于不同亚组分的 HDL 颗粒具有不同的心血管效应^[7]。因此,重要蛋白质组分的改变可以产生功能异常或活性减弱的微粒,称为“失功能高密度脂蛋白”^[8]。HDL 代谢不同位点的破坏可能源于遗传或慢性促炎环境因素,例如,冠心病和 2 型糖尿病

在内皮水平施加一个固有的慢性炎症微环境,引起 HDL 蛋白质的重构,随后破坏 HDL 的抗动脉粥样硬化、抗氧化和抗炎活性。与功能正常的 HDL 相比,失功能 HDL 的 ApoA I、ApoC III、microRNAs、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 含量或分布发生变化^[9]。

3 失功能高密度脂蛋白与载脂蛋白 A I

载脂蛋白 A I 是 HDL 的主要颗粒部分,一般来说 ApoA I 和 HDL 被认为具有抗动脉粥样硬化作用。在动脉粥样硬化的氧化应激和炎症等微环境中,成熟 ApoA I 被修饰,如氧化、硝基化等,可以导致 ApoA I 的天然结构发生改变,使成熟 ApoA I 的动脉粥样硬化保护作用转变为修饰后的 ApoA I 的促动脉粥样硬化的作用^[10]。最常见的是髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)介导的修饰。

髓过氧化物酶是一种在动脉粥样硬化组织的巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞中表达的高浓度的血红素蛋白,可以使过氧化氢产生广泛的活性中间体,活性中间体可以促进脂质尤其是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、蛋白质、核酸和脂蛋白发生修饰^[11]。Chistiakov 等^[12]研究发现 MPO 可以促进 ApoA I 形成新的抗原表位然后暴露出来产生免疫性。这些表位可以被免疫细胞识别并且可以诱导促动脉粥样硬化的 ApoA I 特异性 IgG 抗体的产生。这些抗体能够在靶细胞与 Toll 样受体 2 (Toll like receptor-2, TLR-2) 和 TLR-4 结合,诱导多种炎症反应。

Tiniakou 等^[13]研究了人 ApoA I 的两个突变 L141RPisa 和 L159RFIN 对 HDL 合成、结构和功能的影响。含有 ApoA I 突变体的 HDL 微粒抗氧化能力降低并且可以降低 PON-1、乙酰水解酶(platelet-activating factor-acetylhydrolase, PAF-AH)的活性,减弱激活 LCAT 的能力,但是同时可以提高 ABCA1 介导的胆固醇从巨噬细胞流出的能力。除此之外还发现 ApoA I 突变体的表达与血清 ApoA I、总胆固醇、HDLC 水平及一些含 per β 2、 α 3、 α 4 的小 HDL 微粒的电泳迁移率的降低显著相关。这些结果表明,天然 ApoA I 突变体 L141RPisa 和 L159RFIN 在体内影响 HDL 的生物合成和功能。此外通过对喂养高脂饲料的转基因小鼠的研究发现,在没有其他遗传缺陷存在时 ApoA I 的两个突变 L141RPisa 和 L159RFIN 对饮食诱导的动脉粥样硬化易感性具有很强的影响。

4 失功能高密度脂蛋白与载脂蛋白 C III

现有证据表明在心血管疾病中 ApoC III 与失功能 HDL 有潜在联系^[14]。ApoC III 是结合于 HDL 微粒表面的小结合蛋白,大约 13% 的 HDL 微粒中包含有 ApoC III,富含 ApoC III 的 HDL 微粒被证实具有较高的 CVD 风险^[15]。对从稳定型冠心病患者、急性冠状动脉综合征患者和健康受试者分离的 HDL 经过蛋白质组学和功能学的分析来看也证实,从患者中分离的 HDL 中 ApoC III 与健康受试者相比含量是增加的,且功能发生改变。从患者分离的包含高水平的 ApoC III 的 HDL 可以刺激潜在的内皮细胞凋亡途径^[16],但是机制尚未明确,尚需进一步研究。而且有研究报道富含 ApoC III 的 HDL 不能对抗单核细胞对内皮细胞的黏附作用^[17]。这表明 HDL 微粒上 ApoC III 的存在可以使 HDL 从正常的保护作用转变为促动脉粥样硬化作用的失功能状态。ApoC III 的状态可能解释了为什么提高 HDL 水平的靶向药物不能成功降低 CVD 的风险。

5 失功能高密度脂蛋白与 microRNAs

microRNAs (miRNAs) 是一种小的非编码 RNA,转录后可以调控基因表达并且参与多种生物过程和疾病过程。许多 microRNAs 被报道在心血管疾病中发生变化,HDL 携带的 microRNAs 种类不同及活性的改变可能会影响其功能,促进 CVD 的发生和发展。microRNAs 介导的基因调控参与炎症、胆固醇代谢、氧化应激和高血压等所有 CVD 中关键的过程。

Simionescu 等^[18]选取了 35 例稳定型心绞痛、72 例急性冠状动脉综合征和 30 例健康受试者,分离 HDL2 和 HDL3,通过 microRNA 荧光定量检测分析在 HDL2 和 HDL3 中 microRNAs 的分布情况。结果表明从 CVD 患者分离的 HDL 中,miR-223、miR-92a、miR-486 和 miR-122 的水平是升高的,miR-223 和 miR-486 在 HDL2 中含量最丰富的,miR-92a 在 HDL3 中含量最丰富的。进一步研究证实 miR-92a 和 miR-486 与 CVD 的两个危险因素小而密 LDL 和失功能 HDL 有关,当小而密 LDL 和失功能 HDL 并存时,miR-92a 和 miR-486 水平升高,结合既往的研究结果认为,miR-92a 和 miR-486 与易患 CVD 的患者具有相关性^[19]。

6 失功能高密度脂蛋白与 1-磷酸神经鞘氨醇

高密度脂蛋白中 1-磷酸神经鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 的含量是心血管疾病的一个潜在的生物学标志物。一项研究报道了与稳定型 CVD 患者的 HDL 微粒相比,健康对照组的 HDL 的 S1P 含量升高了 4~5 倍^[20]。从急性心肌梗死患者体内分离的 HDL 表明,HDL 中 S1P 含量的降低会损害刺激内皮型一氧化氮产生^[21]及抑制血管内皮凋亡的能力^[22]。此外,在 CVD 患者中,HDL 相关的 S1P 含量的降低与 S1P 依赖的细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 活化、Akt 信号通路及 eNOS 在血管内皮细胞 Ser1177 的磷酸化的缺陷有关^[20]。在健康受试者和 CVD 患者 HDL 微粒中增加 S1P 含量可以增强 HDL 对内皮 ERK1/2 和 Akt 的活化、磷酸化 eNOS 的激活及动脉舒张的作用^[20]。这可能是因为 HDL 诱导了 S1P 从红细胞及其他细胞通过 ApoM 依赖及非依赖的机制外流^[23]。

7 失功能高密度脂蛋白与血清淀粉样蛋白 A

Rached 等^[24]研究发现在急性 ST 段抬高型心肌梗死病人中,HDL 的 SAA 含量明显升高,尤其是在 HDL3b 亚型中。由肝细胞分泌的 SAA 可能与导致 ApoA I 移位的重塑过程的球状 HDL 微粒有关。在急性期反应,循环的 SAA 取代 ApoA I 结合成脂蛋白膜,成为 HDL 的主要蛋白成分。同时 Jayaraman 等^[25]研究发现 SAA α 螺旋折叠/非折叠的转变对急性期 HDL 的结构和稳定性产生影响,可能影响 SAA 的正常功能。另外,与内皮脂肪酶一致,SAA 可能通过阻止 ABCA1 介导的 ApoA I 的脂化阻止初期 HDL 的形成降低 HDLC 的水平,伴随循环中的 ApoA I 和 TG 的增加及 PON-1 水平的降低^[26]。这些失功能的、富含 SAA 的脂蛋白提供蛋白多糖结合域,可以促进它在动脉管壁的沉积,降低胆固醇流出的能力。事实上,蛋白质组学分析表明,HDL 胆固醇流出的能力与 HDL 的 SAA1 和 SAA2 呈负相关^[27]。炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 和 IL-6 升高肝源性 SAA 的表达。由肝分泌的 SAA 的绝大部分被发现与 HDL 有关。然而,循环中 ApoA I 水平降低往往先于 SAA 的升高,暗示在炎症过程中 SAA 的存在不完全导致 HDLC 水平的降低。SAA 和 ApoA I 水平相互协同

调节肝的炎性细胞因子,在急性期反应 ApoA I 的下降可能部分由于 SAA 表达的增加伴随的转录下调。暴露于内毒素的健康人和小鼠的炎症模型中,HDL 蛋白质组 SAA1 和 SAA2 的富集可以减少胆固醇从巨噬细胞 J7774 的流出^[28]。

8 引起失功能 HDL 产生的其他原因

8.1 环境

尽管遗传变异可以导致 HDL 的缺乏或功能障碍,环境因素在这些现象以及各种状态和疾病中也扮演了重要角色。在与加速动脉粥样硬化有关的自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎,失功能 HDL 不能在体内阻止 LDL 的氧化。同样,2 型糖尿病的持续性高血糖状态可通过 ApoA I 的糖基化导致结构改变以及由慢性炎症引起的其他变化,包括 ApoA I 数量上的减少,SAA 浓度上的增加^[29]。

8.2 营养因素

营养因素也影响 HDL 的功能。在 Nicholls 等^[30]的一项研究中,在等热量饮食的情况下,富含饱和脂肪酸饮食的受试者表现出在摄入 6 h 后 HDL 的抗炎活性减弱,而富含不饱和脂肪酸饮食的受试者表现出相反的影响。

8.3 糖尿病

胰岛素抵抗或糖尿病患者被报道存在失功能 HDL^[31]。胰岛素抵抗伴随的 HDL 新陈代谢的改变导致小的富含 TG、缺乏 CE 的 HDL 微粒的形成,ApoA I 及其他 HDL 相关的蛋白质的糖化、HDL 脂质、载脂蛋白和酶的氧化修饰^[32]。HDL 脂质核心(富含 TG 和缺乏 CE)的成分修饰也能改变 ApoA I 的结构,降低它的表面亲和力。这些本质上不稳定的 HDL 微粒能迅速在循环中被清除,导致 HDL 微粒总浓度的降低。2 型糖尿病患者的慢性炎症通过改变 HDL 的蛋白质组增强 HDL 从血浆中的清除,例如,在这些患者 SAA 水平的升高取代 HDL 表面的 ApoA I 和其他蛋白质,因此加速清除。

2 型糖尿病还可破坏 ApoA I 对维持新生 HDL 稳定性及与 LCAT 相互作用参与 RCT 的作用,赖氨酸残基可以作为非酶糖基化的靶点,导致晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的产生。蛋白质结构的改变可以抑制胆固醇与 LCAT 的相互作用阻碍胆固醇从细胞如巨噬细胞流向 HDL,并且减弱了 HDL 在平滑肌细胞中的抗炎

活性^[33]。

失功能 HDL 在 2 型糖尿病状态下有助于血管内皮损伤,这些改变的 HDL 可以减弱 SR-BI 的表达及其 Akt 依赖的信号通路级联放大的激活^[34],伴随异常的内皮的 NO 合酶的活性,导致内皮功能障碍。

8.4 吸烟

吸烟频率和强度的增加与低 HDLC 水平相关,在女性吸烟者 HDL 微粒的浓度降低。吸烟引起的 HDL 功能障碍,通过抑制 LCAT、CETP 和肝脂肪酶的功能,同样可以促进氧化应激^[35]。吸烟还可以引起以增强糖基化敏感性和降低抗氧化能力为特征的失功能 HDL3 微粒的产生,以及对 THP-1 细胞摄取乙酰基 LDL 抑制效果较差的 HDL2 微粒的产生^[36]。

9 展望

多种病理条件触发了高密度脂蛋白结构和功能的改变,使其转变成促炎分子,无法维持内皮的稳态,因此成为“失功能高密度脂蛋白”。目前失功能 HDL/ApoA I 已成为抗动脉粥样硬化的最新靶点,改善 HDL 功能,提高 HDL 水平对于心血管疾病的治疗至关重要。已被证实可以改善 HDL 功能的特定方面的干预主要包括非药物干预和药物治疗。非药物干预主要指生活方式的改变如饮食和锻炼;药物治疗主要包括他汀类、烟酸和 CETP 抑制剂。他汀类的治疗干预被报道可以增加 HDL 的功能,干扰 HDL 介导的通过 ABCA1 诱发的巨噬细胞胆固醇的流出。烟酸可以升高 HDLC 的水平,并且可以降低 TG 和包含 ApoB 的载脂蛋白的水平。CETP 抑制剂可以明显升高 HDLC 的水平并且可以改善 HDL 功能特殊方面。由于失功能 HDL 对心血管疾病不同阶段的多重影响,改善或恢复 HDL 的功能成为近年来的研究热点,但目前关于失功能 HDL 的机制研究尚未完全明确,仍需深入探索。

[参考文献]

- [1] 李华明, 欧志君, 李 艳, 等. 高密度脂蛋白功能改变可能是动脉粥样硬化形成的危险因素[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1 189-191.
- [2] Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High density lipoprotein and it's dysfunction [J]. Open Biochem J, 2012, 6: 78-93.
- [3] Sattler K, Levkau B. Sphingosine-1-phosphate as a mediator of high-density lipoprotein effects in cardiovascular protection[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(2): 201-211.
- [4] 翟振丽, 马维红, 李全忠, 等. 高密度脂蛋白功能差异与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(21): 3 608-609.
- [5] 赵 莉, 姚树桐, 王义围. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(10): 1 067-071.
- [6] Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response, Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures[J]. J Clin Invest, 1995, 96(6): 2 758-767.
- [7] Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, et al. Subfractions and subpopulations of HDL: an update[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(25): 2 881-891.
- [8] Salazar J, Olivar LC, Ramos E, et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: an innovative target for proteomics and lipidomics[J]. Cholesterol, 2015, 2015(2015): 1-22.
- [9] Meliana R, Lucia R, Bernd R, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2013, 127(8): 891-904.
- [10] Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(4): 222-232.
- [11] Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, et al. Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between HDLCholesterol and incident coronary heart disease[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(2): e000232.
- [12] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. ApoA I and ApoA I -specific self-antibodies in cardiovascular disease[J]. Lab Invest, 2016, 96(7): 708-718.
- [13] Tiniakou I, Kanaki Z, Georgopoulos S, et al. Natural human apoA-I mutations L141RPisa and L159RFIN alter HDL structure and functionality and promote atherosclerosis development in mice[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(1): 77-85.
- [14] Xiong X, Liu H, Hua L, et al. The association of HDL-apoC III with coronary heart disease and the effect of statin treatment on it[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14(2015): 127.
- [15] Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, et al. Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between HDLCholesterol and incident coronary heart disease[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(2): e000232.
- [16] Riwayanto M, Rohrer L, Roschitzky 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(28): 891-904.
- [17] Jin JL, Guo YL, Li JJ. LiApoprotein C-III: A review of its clinical implications[J]. Clin Chim Acta, 2016, 460: 50-54.
- [18] Simionescu N, Niculescu LS, Carnuta MG, et al. Hyperglycemia determines increased specific microRNAs levels in sera and hdl of acute coronary syndrome patients and stimulates microRNAs production in human macrophages[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161201.
- [19] Niculescu LS, Simionescu N, Sanda GM, et al. MiR-486 and miR-92a Identified in circulating HDL discriminate between stable and vulnerable coronary artery disease patients[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140958.
- [20] Sattler K, Graler M, Keul P, et al. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: correction by sphingosine-1-phosphateloading[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(13): 1 470-485.
- [21] Gomasrachi M, Ossoli A, Favari E, et al. Inflammation impairs eNOS activation by HDL in patients with acute coronary syndrome[J]. Cardiovasc Res, 2013, 100(1): 36-43.
- [22] Sutter I, Velagapudi S, Othman A, et al. Plasmalogens of highdensity lipoproteins (HDL) are associated with coronary artery disease and anti-apoptotic activity of HDL[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(2): 539-546.
- [23] Sutter I, Park R, Othman A, et al. Apolipoprotein M modulates erythrocyte efflux and tubular reabsorption of sphingosine-1-phosphate[J]. J Lipid Res, 2014, 55(8): 1730-737.
- [24] Rached F, Lhomme M, Camont L, et al. Defective functionality of small, dense HDL3 subpopulations in ST segment elevation myocardial infarction: Relevance of enrichment in lysophosphatidylcholine, phosphatidic acid and serum amyloid A[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1851(9): 1 254-261.
- [25] Jayaraman S, Haupt C, Gursky O. Thermal transitions in serum amyloid A in solution and on the lipid: implications for structure and stability of acute-phase HDL[J]. J Lipid Res, 2015, 56(8): 1 531-542.
- [26] Kotani K, Yamada T, Gugliucci A. Paired measurements of paraoxonase 1 and serum amyloid A as useful disease markers[J]. Bio Med Res Int, 2013, 2013(1): 481437.
- [27] Han CY, Tang C, Guevara ME, et al. Serum amyloid a impairs the anti-inflammatory properties of HDL[J]. J Clin Invest, 2016, 126(1): 266-281.
- [28] Vaisar T, Tang C, Babenko I, et al. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity[J]. J Lipid Res, 2015, 56(8): 1 519-530.
- [29] Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments[J]. Exp Rev Cardio Ther, 2012, 10(3): 353-361.
- [30] Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA, et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of highdensity lipoproteins and endothelial function[J]. J Amer Coll Cardiol, 2006, 48(4): 715-720.
- [31] Fisher EA, Feig JE, Hewing B, et al. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(12): 2 813-820.
- [32] Camont L, Lhomme M, Rached F, et al. Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids; relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(12): 2 715-723.
- [33] Nobecourt E, Tabet F, Lambert G, et al. Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoproteinA-Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids; relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities[J]. Arter Thromb Vasc Biol, 2010, 30(4): 766-772.
- [34] Pan B, Ma Y, Ren H, et al. Diabetic HDL is dysfunctional in stimulating endothelial cell migration and proliferation due to down regulation of SR-BI expression[J]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e48530.
- [35] He BM, Zhao SP, Peng ZY. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(11): 2 431-436.
- [36] Song W, Wang W, Dou LY, et al. The implication of cigarette smoking and cessation on macrophage cholesterol efflux in coronary artery disease patients[J]. J Lipid Res, 2015, 56(3): 682-691.

(此文编辑 朱雯霞)