

## 高密度脂蛋白逆转运胆固醇的分子生物学基础

梅俊, 徐凤芹

(中国中医科学院西苑医院综合内科, 北京市 100091)

[关键词] 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 胆固醇逆转运

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)能够将胆固醇从泡沫细胞中转运到肝脏,代谢转化为胆汁排出体外,进而产生抗动脉粥样硬化作用,称之为 HDL 的胆固醇逆转运(RCT)。因此,如何提高 HDL 浓度并促进 HDL 的功能,充分发挥其抗动脉粥样硬化的功能,成为近年来研究的热点。但研究显示单纯升高 HDLC 并未发现有明显的临床效果,揭示了 HDL 功能的复杂性。因此有必要进行系统的回顾 HDL 的分子结构、合成、代谢等,重新认识其 RCT 功能的分子生物学基础,为进一步研究 HDL 的 RCT 功能提供理论支撑。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Molecular biological basis of reverse cholesterol transport by high density lipoprotein

MEI Jun, XU Fengqin

(Department of General Medicine, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein; atherosclerosis; reverse cholesterol transport

[ABSTRACT] High density lipoprotein (HDL) can transfer cholesterol from foam cells to the liver and metabolize it into bile and excreted into intestinal tract, finally exhaust out of body, then it produces an anti-atherosclerosis effect, which is called HDL's reverse cholesterol transport (RCT). Therefore, how to increase the concentration of HDL and promote the function of HDL to give full play to its anti-atherosclerosis function are becoming a research hotspot in recent years.

However, studies have shown that simple elevation of HDLC level has no significant clinical effect, revealing the complexity of HDL function. Therefore, it is necessary to systematically review the molecular structure, synthesis and metabolism of HDL, and re-recognize the molecular biological basis of its RCT function, so as to provide theoretical support for further research on the RCT function of HDL.

1977 年一项多中心临床研究发现低浓度的血浆高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)进程密切相关,是导致缺血性心脏病的危险因素之一<sup>[1]</sup>。其后基础研究发现低浓度的血浆 HDL 可以损伤动脉壁上脂质的清除功能,加快 As 进程,病理过程涉及血管舒缩功能、血小板活化、血栓形成、细胞黏附、细胞凋亡和细胞增殖,以及细胞胆固醇的体内平衡等各个环节<sup>[2]</sup>。正常水平的 HDL 可以通过以下 2 种途径发挥抗 As 作用:其一, HDL 能够从泡沫细胞乃至外周 As 斑块中将蓄积的胆固醇转运到肝脏,代谢转化为胆汁排出体外,进而产生抗 As 的作用,称之为 HDL

的胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)<sup>[3]</sup>;其二, HDL 还可以通过非胆固醇代谢途径发挥抗 As 作用,如抑制低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的氧化修饰对血管内皮功能的损伤,减少血管内皮损伤时的炎症浸润,使肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素 $1\beta$ 等炎症因子释放减少,从而发挥抗炎作用<sup>[4-5]</sup>。

20 世纪 70 年代以来,针对 HDL 的研究,形成了大量有意义的报道,包括 HDL 颗粒的结构、合成、代谢以及 HDL 的生理功能的多样性等方面,但目前尚缺少系统性的梳理。因此,本文将回顾现有研究文献,进一步从分子结构、合成、代谢等方面,详细报告

[收稿日期] 2018-08-02

[修回日期] 2018-09-18

[基金项目] 国家自然科学基金(81473529);中国中医科学院自主课题项目(220808043)

[作者简介] 梅俊,在读博士研究生,研究方向为中西医结合临床心血管病防治, E-mail 为 mjje1989@126.com。通信作者徐凤芹,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向为中西医结合临床心血管病防治, E-mail 为 18800021979@163.com。

HDL 的生理特点,为相关研究提供一定的理论参考。

## 1 对 HDL 的认识

1929年,一种由大量蛋白质和少量脂质组成的复合体被巴斯德研究所的 Macheboeuf 从马的血清中分离出来。随后在 1950年,通过密度梯度超速离心法, Eder 和同事从人类血浆中分离出了 HDL 实体<sup>[6]</sup>。但是直到 1966年, Gofman 和同事才让人们了解到 HDL 缺乏是缺血性心脏病的危险因素<sup>[7]</sup>。而后 Framingham、Tromsø、PROCAM 等前瞻性研究相继证实:低浓度的血浆 HDL 可以损伤动脉壁上脂质的清除功能,加快 As 进程,造成缺血性心脏病<sup>[8-10]</sup>。其后研究进一步发现, HDL 颗粒数量的减少和 HDL 颗粒脂质成分的减少均是伴有低浓度血浆 HDL 的心肌梗死事件发生的关键因素<sup>[11]</sup>。近期有研究通过直接检测 HDL 颗粒数量,证实了 HDL 颗粒数量的减少与心血管事件的发生存在密切关系<sup>[12]</sup>。

## 2 HDL 的组成和分类

HDL 是一组大小不同、成分各异的异质性颗粒,包含大约等量的脂质(胆固醇和磷脂)和蛋白质<sup>[13]</sup>,主要由肝脏和小肠分泌,其中 70%~80%来自于肝脏,是循环系统中 HDL 的主要来源。

HDL 颗粒的密度范围介于 1 063~1 210 g/L 之间,直径大约 5~17 nm<sup>[14]</sup>。根据所含的脂质、载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)、酶和脂质转运蛋白的不同及亚组间颗粒的密度、大小、电荷等差异,再以不同物理和化学方法,可产生不同的亚组分类方法,比如:根据密度,可分为 HDL-2(密度 1 063~1 125 g/L)和 HDL-3(密度 1 125~1 210 g/L);根据电泳迁移率,可分为  $\alpha$ -HDL 和 pre- $\beta$ -HDL;根据电泳迁移率与颗粒大小,可分为 HDL-2b(9.7~12 nm)、HDL-2a(8.8~9.7 nm)、HDL-3a(8.2~8.8 nm)、HDL-3b(7.8~8.2 nm)、HDL-3c(7.2~7.8 nm)等<sup>[15-16]</sup>。

近期的蛋白质组学研究发现,在 HDL 中有多达数十种蛋白质存在,并有各自的生理功能<sup>[17-19]</sup>,如作为 HDL 主要成分的 ApoA1、参与调节 ApoA1 空间构象的 ApoA2、可促进 HDL 功能的 ApoM、拮抗 ApoA1 功能的水解淀粉样蛋白 A 等。

## 3 HDL 的代谢

HDL 负载的外周游离胆固醇(包括泡沫细胞和

血管内皮细胞中的胆固醇)被酯化为胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)后,经过 HDL 的转运到达肝细胞,经肝细胞代谢成为胆汁,随粪便排出体外,这一过程被称为 HDL 的 RCT。流行病学研究表明, HDL 浓度降低是心脑血管疾病的独立危险因素,循环中 HDL 的浓度每降低 10 mg/L,则冠心病的发病概率增加 2%~3%<sup>[20]</sup>。

HDL 在将游离胆固醇代谢排出的过程中,需要各种受体和酶的参与,包括 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、ABCG1 和 B 族 1 型清道夫受体(scavenger receptor B1, SR-B1)等。其中位于细胞膜上的 ABCA1 负责调节细胞内胆固醇和磷脂到 ApoA1 的转运,形成盘状的新生 HDL<sup>[21]</sup>;在卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT)、胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)、磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)等参与下,新生的盘状 HDL 转化为成熟的球形 HDL<sup>[22]</sup>;ABCG1 虽然不参加新生 HDL 的装配,但可促进游离胆固醇流出到成熟 HDL,增加 HDL 的胆固醇含量<sup>[23]</sup>。SR-B1 的功能在不同的细胞有所差异,在泡沫细胞 SR-B1 调节细胞内的游离胆固醇到成熟 HDL,而在肝脏和类固醇合成组织中,SR-B1 主要作为受体,选择性摄取 HDL 上的 CE<sup>[24]</sup>。

一项针对 ABCA1、ABCG1 和 SR-B1 调节小鼠腹腔巨噬细胞胆固醇流出功能的研究表明,SR-B1 表达升高会减少 ABCA1 的调节能力,但不影响磷脂的流出<sup>[25]</sup>。另一项研究发现,增加 SR-B1 的表达会抑制 ABCG1 诱导游离胆固醇流出能力<sup>[26]</sup>。

HDL 的分解包括 HDL 上脂质 CE 和 ApoA1 的分解。其中 CE 被 SR-B1 转运进肝细胞内,合成胆汁酸或者中性脂质,作为胆汁分泌,形成粪便,排出体外。研究表明,SR-B1 表达升高, HDL 的清除也会明显增加,使血液中 HDL 水平降低,而当 SR-B1 发生基因突变, HDL 水平明显增高<sup>[27]</sup>。ApoA1 主要在肝脏和肾脏中分解,其中 2/3 在肝脏,1/3 在肾脏。血液中的成熟 HDL 被脂肪酶处理后,转化为贫脂的 ApoA1, ApoA1 被肾小球过滤,进入肾小管上皮细胞被降解。

## 4 参与 HDL 代谢的相关蛋白

### 4.1 ApoA1

HDL 结构中的蛋白质大约 65%是 ApoA1, 12%~15%是 ApoA2。ApoA1 分子是由 243 个氨基酸残

基组成的具有双  $\alpha$ -螺旋结构的单链多肽,由包含 22 或 11 个氨基酸聚合物的一系列串联重复的氨基酸片段组成。双  $\alpha$ -螺旋结构具有高度的脂质亲和力,是 ABCA1 和 SR-B1 识别 ApoA1 的结构基础<sup>[28]</sup>。一项研究证实,疏水性  $\alpha$ -螺旋结构是 ApoA1 分子具有脂质亲和力、能够与脂质结合的必要结构<sup>[29]</sup>。

ApoA1 在 HDL 的装配过程中具有关键作用,是接受来自细胞的胆固醇的受体。在 HDL 形成过程中,ApoA1 作为 HDL 的主要结构蛋白,通过募集胆固醇和磷脂形成早期的 HDL 颗粒<sup>[28]</sup>。通过对不同大小的球形 HDL 颗粒进行分析,发现 HDL 结构类似于三叶草模式,是由 3 个 ApoA1 分子排列成的三维笼状稳定结构<sup>[30]</sup>。ApoA1 结构上的局部构象特征,可能是血液中 HDL 能够与酶、受体或者氧化剂发生相互作用的重要关键因素。

ABCA1 通过对细胞内脂质的转运调节 ApoA1 的酯化,构成 HDL 生成的限速程序<sup>[21]</sup>。细胞外贫脂载脂蛋白(主要是 ApoA1)对于 ABCA1 调节脂质流出功能同样必不可少,ApoA1 可以通过限制脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸等氨基酸和钙蛋白酶的聚集,抑制钙蛋白酶的功能,稳定 ABCA1 的结构<sup>[28]</sup>。

#### 4.2 ABCA1

在 Tangier 病和家族性 HDL 缺乏的病人身上,可以检测到 ABCA1 的基因突变,而这些突变位点均位于 ABCA1 的 N 端结合区域<sup>[31]</sup>。将小鼠肝脏特异性 ABCA1 基因敲除后,血液中的 HDL 下降了大约 83%,表明肝脏是循环中 HDL 的主要来源<sup>[32]</sup>。

通过整体分辨率为 4.1 Å 的单粒子冷冻电镜技术,发现人源性 ABCA1 包含 2 个跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)、2 个核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain, NBD)和 1 个调节结构域<sup>[33]</sup>,功能是将细胞的游离胆固醇转运到细胞外,其机制可能是通过通道转运、蘑菇状突起(质膜重塑)或胞吞-胞吐转运而实现的。

通道转运模型指 ABCA1 将胞内游离胆固醇转运到细胞外,结构域中的 ATP 结合位点为脂质的跨膜转运提供能量支持,与 ApoA1 形成早期 HDL(或者 pre- $\beta$ -HDL)<sup>[23]</sup>;蘑菇状突起模型指 ApoA1 可以激活 ABCA1,使质膜微环境发生改变,形成蘑菇状突起,进而与蘑菇状突起上高容量结合位点结合并荷脂,形成新生的 HDL 颗粒<sup>[34]</sup>;胞吞-胞吐转运模型指 ApoA1 与 ABCA1 通过胞吞作用进入细胞,在胞内荷脂,形成新生盘状 HDL,再通过胞吐作用将

HDL 释放到细胞外<sup>[35]</sup>。

近期研究发现 ABCA1 可能是通过一种“lateral-access”方式对细胞内胆固醇进行转运,即胞内游离胆固醇在 TMD、NBD 的协同作用下,通过胞外结构域中的疏水通道流出,与 ApoA1 结合生成早期 HDL 颗粒<sup>[33]</sup>,LCAT 在新生 HDL 上将细胞外游离胆固醇转化为 CE,最终形成成熟的 HDL 颗粒。成熟的 HDL 在 CETP 的影响下,与带有甘油三酯(triglyceride, TG)的 CE 核心交换,形成富含 TG 的 HDL<sup>[22]</sup>。

#### 4.3 ABCG1

ABCG1 与 ABCA1 同为 ABC 家族成员,相比较 ABCA1,ABCG1 需要类似 HDL 或者 PL-ApoA1 的盘状结构,才能完成转运胆固醇流出到 ApoA1,ABCG1 也可以在外周组织细胞中与 ABCA1 协同完成 RCT<sup>[23]</sup>。

根据目前的研究显示,ABCG1 可以诱导游离胆固醇从细胞内流出,抑制脂质在肝细胞和巨噬细胞中过度堆积<sup>[36]</sup>。此外,ABCG1 可以抑制乙酰化 LDL 进入单核细胞和单核细胞分化成巨噬细胞,且与 HDL 对胆固醇的逆转运有协同效应,延迟氧化 LDL 诱导的巨噬细胞凋亡<sup>[23]</sup>。

#### 4.4 LCAT

LCAT 缺乏症是一种常见的常染色体隐性遗传性疾病,其病理特点是 HDL 和 ApoA1 显著减少,LCAT 不足会导致 HDL 合成所需的 CE 缺乏,继而抑制成熟 HDL 的装配,促进 ApoA1 的分解代谢<sup>[37]</sup>。

大部分 LACT 由肝脏合成,然后释放入血,在血液中,游离的 LACT 分子很容易被 HDL 结构中的 ApoA1 激活,与 HDL 结合。LCAT 具有酰基转移酶和磷脂酶 A2 活性,是脂蛋白代谢中的关键酶,在维持体内胆固醇平衡和胆固醇运输起重要作用。LCAT 可以通过酰基转移的方式将 HDL 上的胆固醇和卵磷脂转化成 CE 和溶血卵磷脂,这一过程主要有 2 个功能:一是胆固醇酯化,同时也是人血浆 CE 的主要来源;二是通过重塑 HDL 构型,将盘状的新生  $\beta$ -HDL 转化为球形  $\alpha$ -HDL,影响细胞外胆固醇转运系统,促进 HDL 成熟<sup>[38]</sup>。

#### 4.5 SR-B1

SR-B1 是 B 型清道夫受体家族成员,主要在肝脏和类固醇合成组织中表达,但当其含量降低时,也可以在其他类型的细胞中得到广泛表达。SR-B1 位于细胞膜特定的微绒毛通道上,依靠胆固醇浓度梯度,对细胞内游离胆固醇的转运进行双向调节,并介导 CE、磷脂和 TG 的选择性吸收。CE 的选择性吸收过程需要对 HDL 有高亲和力的 SR-B1 来保

证 CE 能够通过细胞膜,然后 CE 水解酶将其水解为游离胆固醇。当 CE 从 HDL 分离后,HDL 的其余部分被再次释放到循环中,继续外周胆固醇的运输<sup>[24]</sup>。

#### 4.6 CETP

CETP 主要在肝脏和脂肪细胞中产生,功能是将 HDL 上的 CE 等中性脂质,替换为 LDL 和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)上的 TG,形成富含 TG 的 HDL。在脂质交换过程中,CETP 的 N 端穿入 HDL,C 端进入 LDL 或 VLDL 组装成为一个三元的复合体(HDL-CETP-VLDL 或 HDL-CETP-LDL),CE 沿着疏水通道从 N 端到 C 端,完成 TG 的交换。富含 TG 的 HDL 是肝脂酶的天然底物,可以促进血液中 HDL 的清除和 HDL 上 ApoA1 的解离<sup>[39]</sup>。

### 5 HDL 代谢的相关转录因子

肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR)为核激素受体蛋白家族的成员,是一种被转录因子诱导的配体。根据其结构和功能,它可以分为 LXR $\alpha$  和 LXR $\beta$ ,被 DNA 结合域和配体结合域重组修饰后,可以结合视黄醇类 X 受体(retinoid X receptor, RXR),形成异质二聚体 LXR-RXR。LXR-RXR 结合到特定的配体,使目标基因上的肝 X 受体片段在转录阶段调节目标基因的表达,其中与胆固醇代谢相关的目标基因,包含 ABC 家庭成员、SR-B1、ApoE、CETP、脂蛋白脂酶、细胞色素 P450 和固醇调节元件结合蛋白 1c<sup>[40-46]</sup>。

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxidase proliferator activate receptor, PPAR)属于核受体家族的成员,同样是一种被转录因子诱导的配体。PPAR 家族包括 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$  三种亚型。PPAR $\alpha$  可以通过诱导 LXR $\alpha$  上调 ABCA1 的表达,促进细胞内胆固醇流出到 ApoA1<sup>[47]</sup>。PPAR $\gamma$  是多样性的转录因子,可以影响小凹蛋白 1、ABCA1、ABCG1、SR-B1 及 ApoE 的表达,PPAR $\gamma$  还可以通过调整 LXR、RXR 核受体家族,调节下游分子<sup>[48]</sup>。而尽管 PPAR $\delta$  在体内广泛表达,但却是研究最少的 PPAR 亚型,目前已经证实 PPAR $\delta$  能促进 ApoA1 调节 RCT 过程<sup>[49]</sup>。

### 6 HDL 靶向药物

近期围绕抑制 CETP 功能,开发出的

Torcetrapib、Dalcetrapib、Evacetrapib、Anacetrapib 等药物临床试验结果发现,CETP 抑制剂尽管可以大幅提高 HDLC 浓度,但是长期随访结果显示患者终点事件及心血管事件发生率并没有明显降低<sup>[50-53]</sup>。Torcetrapib 课题组专家推测其脱靶效应的产生可能是产生了失功能或者致 As 的 HDLC<sup>[50]</sup>;而 Dalcetrapib、Evacetrapib 课题组认为 HDLC 可能不能体现 HDL 的生理功能或者是 RCT 的能力,药物的获益可能被潜在的不良反应抵消<sup>[51-52]</sup>;Anacetrapib 虽然完成了 III 期临床试验,证明其可以降低 10% 的心血管死亡和心肌梗死发生率,但仍因为药物的脂肪组织蓄积风险而终止上市<sup>[53]</sup>。一系列的临床试验揭示了 HDL 抗 As 机制的复杂性,使围绕提高 HDL 浓度的药物开发陷入困境。

### 7 未来研究展望

根据 HDL 的结构、功能和代谢特点,各国学者及相关研究机构已经围绕可能的抗 As 靶点进行了大量的探索。不过,临床试验显示现有的 PPAR $\alpha$  激动剂——贝特类药物可以有效地降低血脂,并可能降低心血管事件,但却有可能导致横纹肌溶解的不良反应<sup>[54]</sup>;而 CETP 抑制剂,尽管能够显著升高 HDL,却未能阻止 As 病变的进展,使围绕升高 HDL 抗 As 的研究方向陷入争议。但近期也有新的研究在对初诊无心血管病人群的长期追踪中,通过比较 HDLC 浓度、HDL 颗粒浓度、胆固醇流出能力与心血管事件发生率的相关性,发现在同等条件下,胆固醇流出能力最高的四分位人群比最低的人群心血管风险降低了 67%,提示相比较提升 HDL 浓度,改善 HDL 促进胆固醇流出功能可能更有助于减少心血管事件发生率<sup>[55]</sup>。然而,围绕 HDL 的靶向药物研究仍在持续进行中,如二代 CETP 抑制剂、重组 LCAT、ApoA1 拟态肽、LXR 激动剂等<sup>[56]</sup>,如正在研究的高选择性 PPAR $\alpha$  激动剂已进入临床试验阶段,有可能规避肌肉毒性等不良反应,有望成为新一代安全有效的降脂药物<sup>[57]</sup>。尽管 HDL 抗 As 的机制仍有许多困惑,但相信随着研究的不断深入,一定能够开发出更加有效的药物,使 HDL 最大程度发挥 RCT 的生理功能,延缓 As 进程,减少心脑血管疾病的发生。

#### [参考文献]

- [1] Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: The cooperative lipoprotein pheno-

- typing study[J]. *Circulation*, 1977, 55(5): 767-772.
- [2] O'Connell BJ, Genest J. High-density lipoproteins and endothelial function[J]. *Circulation*, 2001, 104(16): 1978-1983.
- [3] Miller NE, Vile AL, Crook D. Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in rabbit[J]. *Nature*, 1985, 314(6006): 109-111.
- [4] Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 222.
- [5] van Wijk DF, Stroes ES, Dallinga-Thie GM. Novel insights into anti-inflammatory actions of HDL[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(2): 388-389.
- [6] Russ EM, Eder HA, Barr DP. Protein-lipid relationships in human plasma. I. In normal individuals[J]. *Am J Med*, 1951, 11(4): 468-479.
- [7] Gofman JW, Malamud N, Simon A, et al. The interrelationship between cerebral and coronary atherosclerosis: a preliminary report[J]. *Geriatrics*, 1956, 11(9): 413-418.
- [8] Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study[J]. *Am J Med*, 1977, 62(5): 707-714.
- [9] Miller NE, Thelle DS, Forde OH, et al. The Tromsø heart-study--High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study[J]. *Lancet*, 1977, 1(8019): 965-968.
- [10] Assmann G, Schulte H, Von EA, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk--The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport[J]. *Atherosclerosis*, 1996, 124(1): S11-S20.
- [11] McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study[J]. *Lancet*, 2008, 372(9634): 224-233.
- [12] Mackey RH, Greenland P, Jr GD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(6): 508-516.
- [13] Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies[J]. *N Engl J Med*, 2010, 321(19): 1311-1316.
- [14] Assmann G, Jr GA. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 109(23 Suppl 1): III8-III14.
- [15] Navab M, Anantharamaiah GM, Fogelman AM. An apolipoprotein A-I mimetic works best in the presence of apolipoprotein A-I[J]. *Circ Res*, 2005, 97(11): 1085-1086.
- [16] Panzenböck U, Kritharides L, Raftery M, et al. Oxidation of methionine residues to methionine sulfoxides does not decrease potential antiatherogenic properties of apolipoprotein A-I[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26): 19536-19544.
- [17] Rezaee F, Casetta B, Levels JH, et al. Proteomic analysis of high-density lipoprotein[J]. *Proteomics*, 2010, 6(2): 721-730.
- [18] Karlsson H, Leanderson P, Tagesson C, et al. Lipoproteomics II: mapping of proteins in high-density lipoprotein using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. *Proteomics*, 2005, 5(5): 1431-1445.
- [19] Heller M, Stalder D, Schlappritzi E, et al. Mass spectrometry-based analytical tools for the molecular protein characterization of human plasma lipoproteins[J]. *Proteomics*, 2005, 5(10): 2619-2630.
- [20] Cappel DA, Palmisano BT, Emfinger CH, et al. Cholesteryl ester transfer protein protects against insulin resistance in obese female mice[J]. *Mol Metab*, 2013, 2(4): 457-467.
- [21] Wang S, Smith JD. ABCA1 and nascent HDL biogenesis[J]. *Biofactors*, 2014, 40(6): 547-554.
- [22] Matsuura F, Wang N, Chen W, et al. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(5): 1435-1442.
- [23] Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(2): 121-131.
- [24] van der Velde AE, Groen AK. Shifting gears; liver SR-BI drives reverse cholesterol transport in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2699-2701.
- [25] Chen W, Silver DL, Smith JD, et al. Scavenger receptor-BI inhibits ATP-binding cassette transporter 1- mediated cholesterol efflux in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(40): 30794-30800.
- [26] Yvancharvet L, Pagler TA, Wang N, et al. SR-BI inhibits ABCG1-stimulated net cholesterol efflux from cells to plasma HDL [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(1): 107-114.
- [27] Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, et al. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(23): 12610-12615.
- [28] Dergunov AD, Garaeva EA, Savushkin EV, et al. Significance of lipid-free and lipid-associated ApoA1 in cellular cholesterol efflux [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 18(1): 92-99.
- [29] Saito H, Dhanasekaran P, Nguyen D, et al. Alpha-helix formation is required for high affinity binding of human apolipoprotein A-I to lipids[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(20): 20974-20981.
- [30] Huang R, Silva RA, Jerome WG, et al. Apolipoprotein A-I structural organization in high density lipoproteins isolated from human plasma[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(4): 416-422.
- [31] Bodzioch M, Ors6 E, Klucken J, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangierdisease[J]. *Nat Genet*, 1999, 22(4): 347-351.
- [32] Timmins JM, Lee JY, Boudyguina E, et al. Targeted inactivation of hepatic Abca1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA1 [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1333-1342.
- [33] Qian H, Zhao X, Cao P, et al. Structure of the human lipid exporter ABCA1[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1228-1239.
- [34] Iatan I, Bailey D, Ruel I, et al. Membrane microdomains modulate oligomeric ABCA1 function; impact on apoAI-mediated lipid removal and phosphatidylcholine biosynthesis [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(11): 2043.
- [35] Nagao K, Tomioka M, Ueda K. Function and regulation of

- ABCA1--membrane meso-domain organization and reorganization [J]. FEBS J, 2011, 278(18): 3190-3203.
- [36] Liu W, Qin L, Yu H, et al. Apolipoprotein A-I and adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 expression alleviates lipid accumulation in hepatocytes [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3): 614-622.
- [37] Glomset JA, Norum KR, King W. Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: lipid composition and reactivity in vitro [J]. J Clin Invest, 1970, 188(1-6): 1827-1837.
- [38] Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, et al. Role of LCAT in atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(2): 119-127.
- [39] Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function: a review [J]. J Lipid Res, 2012, 53(8): 1451-1458.
- [40] Luo Y, Tall AR. Sterol upregulation of human CETP expression in vitro and in transgenic mice by an LXR element [J]. J Clin Invest, 2000, 105(4): 513-520.
- [41] Lehmann JM, Kliewer SA, Moore LB, et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway [J]. J Biol Chem, 1997, 272(6): 3137-3140.
- [42] Peet DJ, Turley SD, Ma W, et al. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR $\alpha$  [J]. Cell, 1998, 93(5): 693-704.
- [43] Repa JJ, Liang G, Ou J, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXR alpha and LXR beta [J]. Genes Dev, 2000, 14(22): 2819-2830.
- [44] Costet P, Luo Y, Wang N, et al. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor [J]. J Biol Chem, 2000, 275(36): 28240-28245.
- [45] Schwartz K, Lawn RM, Wade DP. ABC1 gene expression and ApoA1-mediated cholesterol efflux are regulated by LXR [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(3): 794-802.
- [46] Malerød L, Juvet LK, Hanssenbauer A, et al. Oxysterol-activated LXR alpha/RXR induces hSR-BI-promoter activity in hepatoma cells and preadipocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 299(5): 916-923.
- [47] Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis [J]. Mol Cell, 2001, 7(1): 161-171.
- [48] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXRs in mice and men [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(6): 1050-1059.
- [49] Briand F, Naik SU, Fuki I, et al. Both the peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist, GW0742, and ezetimibe promote reverse cholesterol transport in mice by reducing intestinal reabsorption of HDL-derived cholesterol [J]. Clin Transl Sci, 2009, 2(2): 127-133.
- [50] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events [J]. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2109-2122.
- [51] 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): 2089-2099.
- [52] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 376(20): 1933-1942.
- [53] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1217-1227.
- [54] Wang D, Wang Y. Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism: A rare case report and literature review [J]. Medicine, 2018, 97(14): e0318.
- [55] Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2014, 371(25): 2383-2393.
- [56] Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(6): 445-464.
- [57] Han L, Shen WJ, Bittner S, et al. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- $\alpha$  [J]. Future Cardiol, 2017, 13(3): 259-278.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 266 页)

- [15] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. Nature, 2006, 444(7121): 860-867.
- [16] Lee A, Dixit VD. Energysparing orexigenic inflammation of obesity [J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 10-12.
- [17] Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NO, et al. The macrophage switch in obesity development [J]. Front Immunol, 2015, 6: 637.
- [18] Reitman ML. How does fat transition from white to beige [J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 14-16.
- [19] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease [J]. J Endocrinol, 2014, 220(2): T47-59.
- [20] Winer DA, Luck H, Tsai S, et al. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance [J]. Cell Metab, 2016, 23(3): 413-426.
- [21] Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response [J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 37: 35-40.
- [22] Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1212: E1-E19.
- [23] Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci [J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1399-1401.

(此文编辑 许雪梅)