

高密度脂蛋白亚类与心血管疾病的现状分析

李博洁, 张彩平, 龙石银

(南华大学生物化学与分子生物学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 高密度脂蛋白亚类; 心血管疾病; 抗动脉粥样硬化

[摘要] 高密度脂蛋白是一类异质性脂蛋白,其亚类表现出在抗动脉粥样硬化功能和心血管保护作用方面的差异性,并随年龄、性别等的差异也发生动态变化。影响高密度脂蛋白功能和亚类分布的药物或许是改善心血管风险更有效的方法。文章就高密度脂蛋白亚类的检测、抗动脉粥样硬化功能以及与心血管疾病的相关性等进行综述,为人类心血管疾病的防治提供新视角。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of high density lipoprotein subclasses and cardiovascular diseases

LI Bojie, ZHANG Caiping, LONG Shiyin

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein subclasses; cardiovascular diseases; anti-atherosclerosis

[ABSTRACT] High density lipoproteins (HDL) are heterogeneous lipoproteins, the HDL subclass exhibits different atherosclerotic protective effects and cardiovascular protection. The distribution of HDL subclasses also changes dynamically with age, gender, etc. Drugs that affect HDL function and subclass distribution may be more effective ways to protect from cardiovascular risk. This article reviews the detection of HDL subclasses, anti-atherosclerotic function and its association with cardiovascular disease, and provides a new perspective for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in humans.

高密度脂蛋白(high density lipoproteins, HDL)是一类不均一的脂蛋白,可分为不同形状、颗粒大小、电荷、密度和抗原性的亚类,这些 HDL 亚类之间在理化特点以及生物学功能方面亦存在差异^[1]。过去认为:新生的贫脂 HDL 呈盘状,其根据电泳条带被划分为前 β -HDL,与其他细胞结合作为游离胆固醇(free cholesterol, FC)的接受体来促进胆固醇的外流,而卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶(lecithin-cholesterolacyl transferase, LCAT)将前 β -HDL 中的 FC 酯化为胆固醇酯(cholesteryl ester, CE),使得前 β -HDL 转变成较致密的小颗粒 HDL3;随后在胆固醇酯转运蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)的介导下交换甘油三酯(triglycerides, TG),该过程的不断进行使 HDL3 向密度较小的大颗粒 HDL2 转变(图 1)。这是临床上对 HDL 亚类最常用的划分。然而,随着近年来检测技术的不断进步以及对 HDL

亚类性质和功能的研究深入,关于 HDL 的亚类划分有了更多的认识和分类方法。

高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平是目前临床检测 HDL 的主要指标。弗明汉心脏病研究的风险评分数据首先证实了 HDLC 与心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)发展之间的负相关关系,大多数流行病学研究也支持这种关系。根据大型前瞻性队列研究的证据,估计 HDLC 每增加 0.025 9 mmol/L, CVD 风险就会降低 2% ~ 3%^[2]。然而,最近这一联系受到挑战,研究表明血浆 HDLC 并不总是心血管疾病风险的准确预测因子。多变量预测模型中,能改善心血管死亡率的是总 HDL 或小 HDL 亚类的浓度增加,而不是 HDLC 浓度的增加;与 HDLC 浓度相比,总 HDL 或小 HDL 亚类浓度对于心血管死亡率的预测更具有代表性^[3]。因此,对于 HDL 及其亚类的变化

[收稿日期] 2018-12-26

[修回日期] 2019-01-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81600291);湖南省自然科学基金项目(2018JJ2346, 2018JJ2348)资助

[作者简介] 李博洁,硕士研究生,研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化,E-mail 为 384186136@qq.com。通信作者龙石银,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为脂蛋白与动脉粥样硬化,E-mail 为 longshiyin@126.com。

与心血管事件的关联越来越得到重视。

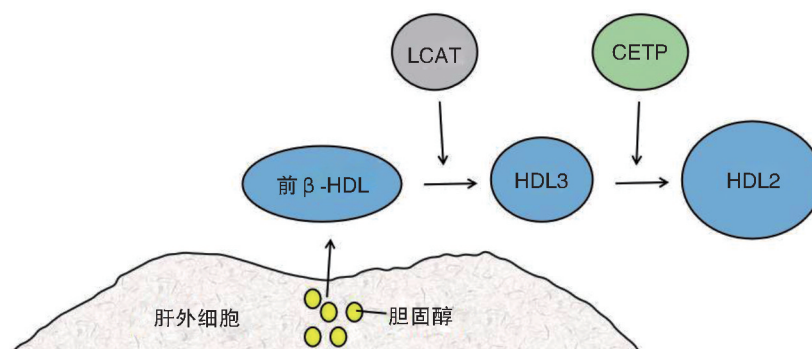


图 1. HDL 亚类的体内转化过程 贫脂的前 β -HDL 呈盘状结构,在接收来自肝外细胞外流的胆固醇后,由 LCAT 等蛋白酯化为小颗粒致密的 HDL3,随后在 CETP 的作用下进行 CE 和 TG 的互换,转化为大颗粒疏松的 HDL2。

Figure 1. In vivo transformation process of HDL subclass

1 高密度脂蛋白亚类的临床检测

HDL 因其高度异质性,运用不同的技术方法可将 HDL 分为不同的亚类。根据超速离心法可将成熟 HDL 大体分为两个亚型:小颗粒致密的 HDL3 和大颗粒疏松的 HDL2。梯度凝胶电泳则可将 HDL 分成五个不同大小的亚类: HDL2a、HDL2b、HDL3a、HDL3b 和 HDL3c;根据非变性二维凝胶电泳进行分类,可将其分为前 β -HDL(前 β 1-HDL 和前 β 2-HDL)和 α HDL(α 1HDL、 α 2HDL、 α 3HDL 和 α 4HDL)^[4]。而免疫印迹法进行检测可将其分为前 β 1-HDL,前 β 2-HDL、HDL3c、HDL3b、HDL3a、HDL2a 和 HDL2b 七个亚类,按 HDL 中载脂蛋白 A I (apolipoprotein, ApoA I) 的含量,可以计算出各亚类的相对含量,该检测方法实际上也属于非变性双向凝胶电泳技术。根据血浆中不同 HDL 亚类的脂质甲基所含有不同核磁共振振幅,可将 HDL 颗粒划分为大 HDL(8.8 ~ 13.0 nm)、中等 HDL(8.2 ~ 8.8 nm)和小 HDL(7.3 ~ 8.2 nm)^[5]。运用管式聚丙烯酰胺凝胶电泳原理的 LIOPRINT 脂蛋白亚组分分类系统(Quantimetrix 公司,美国)是将 HDL 颗粒经电泳分离后,依据 HDLC 的浓度来分类的脂蛋白分类检测系统。该检测方法将 HDL 颗粒分成 HDL1-HDL10 的 10 个小部分^[6]。通过高效液相色谱法分离 HDL 颗粒可将其分为非常大的 HDL、大的 HDL、中等 HDL、小的 HDL 和非常小的 HDL 这 5 个亚类^[7]。

最近出现一种新的 HDL 亚类检测方法,通过研究 HDL 中钆四环素(europium tetracycline, EuTc)复合物的光谱性质,发现 EuTc 复合物中的钆光谱性质受到 HDL 亚类尺寸和浓度的影响;HDL3 占总

HDL 发射强度的 50%,而 HDL2 仅占 10%;EuTc 寿命的衰减随着 HDL 亚类不同而变化:对于 EuTc+HDL2b 是 147 ms 而对于 EuTc+HDL3 是 137 ms,因此根据 EuTc 的光谱强度和寿命可以区分 HDL3 和 HDL2^[8]。与上述的 HDL 亚类测定方法相比,该法快速、简单、便利,但是否能真正运用到临床中还需更多验证。

上述检测 HDL 亚类的方法因为采用的检测原理各不相同,分类的标准亦不统一。因此,HDL 亚类的检测应该建立一个统一的标准,才能便于在临床实践中更广泛应用于心血管风险的预测。

2 高密度脂蛋白亚类的抗动脉粥样硬化功能

HDL 主要通过胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)、抗炎和抗氧化等作用而发挥抗动脉粥样硬化的功能。HDL 功能检测包括胆固醇流出检测、抑制炎症细胞因子表达和对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON1)活性检测等,是冠心病状态和冠状动脉事件的独立预测因子。然而 HDL 各亚类的抗动脉粥样硬化作用及与相关心血管疾病的关系却并不完全一致。

2.1 高密度脂蛋白亚类与胆固醇逆向转运

由于冠状动脉内膜中胆固醇的积累是导致动脉粥样硬化的关键步骤,所以 RCT 可以说是 HDL 的主要抗动脉粥样硬化功能。HDL 通过 RCT 过程起到促巨噬细胞、平滑肌细胞和动脉壁的内皮细胞中胆固醇流出并转运至肝脏以最终排泄的作用,HDL 介导下的 RCT 作用与心血管风险呈负相关^[9]。Du 等^[10]指出:小颗粒致密的 HDL 亚类表现出最有

效的促胆固醇流出效应;巨噬细胞胆固醇外流至 HDL 的主要受体蛋白之一的 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1), 与 HDL3b 和 HDL3c 等小颗粒致密的 HDL 亚类结合后表现出与其他亚类相比更大的流出效率。已知有 3% ~ 5% 的 HDL2 和 1% 的 HDL3 含载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE), 当用肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 处理后, 发现含有 ApoE 的 HDL 亚类表现出显著增加的胆固醇外流速率, 并以 ABCA1 依赖性的方式^[11]。然而, 某些疾病情况可能影响 HDL 的胆固醇流出能力。急性心肌梗死患者中的小的 HDL 和非常小的 HDL 亚类表现出促细胞胆固醇流出量的减少^[12]。此外, 增加 HDLC 含量的临床药物可能对 RCT 过程造成干扰。有数据表明, 他汀类药物的使用减少了外周组织中 ABCA1 的表达和 RCT 作用^[13], 这可能是他汀类药物未能成为预防心血管事件有效策略的原因。因而, 对于 HDL 及其亚类的促胆固醇流出能力的定量和旨在提高 HDL 的 RCT 功能的药物可能更具有临床意义。

2.2 高密度脂蛋白亚类的抗炎性

HDL 所具有的抗炎特性被认为是其抗动脉粥样硬化功能的主要贡献因素之一。因为注意到 HDL, 尤其是其蛋白质组分可抑制内皮细胞中的细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 在内的黏附分子的表达^[14]。以不同浓度的 HDL 预处理脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的脂肪细胞炎症反应中发现: LPS 处理显著增加了炎症因子如白细胞介素 (interleukin, IL) 中的 IL-6 和 IL-8、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达; HDL 的预处理剂量依赖性地逆转了这些作用, 部分通过影响 IL-8 和 IL-6 的释放, 并促使炎性脂肪细胞减少对氧化型低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL) 的摄取^[15]。关于 HDL 各亚类的抗炎性, 体外研究结果表明, 在培养的人脐静脉内皮细胞中 HDL3 比 HDL2 更有效地抑制 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达^[16]。由于炎症反应是动脉粥样硬化过程的关键环节, 所以 HDL 的抗炎性无疑是其抗动脉粥样硬化保护特性的决定性部分。HDL 影响炎症反应, 炎症过程也影响 HDL 及其亚类的分布, 并可能削弱其抗动脉粥样硬化作用。IL-6 作为一种脂肪因子和炎症细胞因子, 参与

了代谢综合征的炎症反应和加速动脉粥样硬化进程, 其含量在血浆中与较小的前 β 1-HDL、HDL3b 水平呈正相关, 与较大的 HDL2b 水平呈负相关^[17]。糖基化急性期蛋白 (glycosylated acute phase proteins, GlycA) 是一个酶促糖化急性期蛋白质, 作为一种新的炎症性生物标志物, 其浓度与 C 反应蛋白、IL-6 和纤维蛋白原等现有的炎症生物标志物的浓度相关, 并且随着时间的推移显示出较小的个体变异性; 研究表明, GlycA 和较小的 HDL 亚类对死亡风险的预测具有独立但相反的作用, GlycA 与心血管病死亡率正相关而较小的 HDL 亚类则具有心血管保护作用^[18], GlycA 浓度的增加能减弱较小的 HDL 亚类与心血管病死亡率的负相关^[19]。饮食能通过调节人体免疫反应来影响炎症^[20], 从而成为心血管风险的潜在调控因素, 而促炎症性饮食的摄入导致血浆中炎症相关的蛋白分子显著升高, HDL 亚类也向较小的颗粒转变^[21]。

2.3 高密度脂蛋白亚类的抗氧化功能

HDL 也具有抗氧化能力。PON1 是一种 HDL 相关的酯酶, 能防止 LDL 和 HDL 的氧化^[22], 是 HDL 抗氧化功能的关键结构成分, 测量血清中的 PON1 活性是监测 HDL 抗氧化能力的一个重要手段。PON1 活性被认为能影响动脉粥样硬化进程: 给予兔富含胆固醇饮食后, PON1 抑制剂组显示出更明显的动脉粥样硬化病变^[23]。研究显示, 小的 HDL 亚类似乎显示出较强的抗氧化功能, 因为与总 HDL 或大的 HDL 亚类相比, 小的和中的 HDL 亚类显示出与 PON1 活性更强的正相关性^[24]。然而某些疾病状态能影响 HDL 亚类的抗氧化功能: 在 ST 段抬高型急性心肌梗死患者中, 小的 HDL3b 和 HDL3c 表现出降低的抗氧化活性^[12]。在一项个案分析中, 因丹吉尔病引起的高血压住院的男孩显示出相对较低的 PON1 活性以及 PON1 在 HDL2b 中的显著增加和在 HDL3 中的降低^[25]。因此, 对 HDL 及其亚类抗氧化状态的监测可能为评估心血管风险提供一定的帮助。

当前证据表明, HDL 及其亚类的功能可能独立于血浆 HDLC 水平的变化而受到影响, 并且在预测 HDL 的心血管保护作用方面可能比血浆 HDLC 浓度更重要。临床诊断时, 若将与 HDL 及其亚类功能相关的酶和蛋白标志物的检测作为常规血脂参数外的补充工具, 或能更好地分析疾病进程。

3 高密度脂蛋白亚类的病理性改变

HDL 颗粒在结构上主要由包括载脂蛋白、酶

类、补体因子在内的 200 多种蛋白^[26]和 150 多种脂质^[27]组成,它们被分别赋予特定的生理功能。然而在疾病状态下,HDL 及其亚类的组成结构可能发生病理性修饰并致动脉粥样硬化,从而失去心血管保护作用,转变为“功能异常 HDL”或“趋炎 HDL”。

载脂蛋白是承载 HDL 脂质运输功能的主要介质,也是其发生病理性改变的主要位点。研究表明髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的作用会导致作为 HDL 及其亚类的主要功能蛋白的 ApoA I 的氧化性改变,从而影响其 RCT 功能和心血管风险的预防作用^[28]。载脂蛋白 C III (apolipoprotein C III, ApoC III)是一种存在于脂蛋白表面的小的促炎蛋白,而富含 ApoC III 的 HDL 亚类被证明与冠心病的发生有显著正相关性^[29],这些都说明 HDL 及其亚类载脂蛋白的改变影响其心血管保护功能。在脂质修饰方面,鞘磷脂(sphingomyelin, SM)被认为能降低 HDL 及其亚类的细胞表面流动性并影响其血管内代谢,研究表明饮食摄入干预造成的体质量减轻能有效减少被 SM 修饰的 HDL 亚类,从而发挥心血管保护的潜在益处^[30]。

关于与心血管疾病相关的 HDL 亚类病理性改变的研究尚浅,但却为我们研究心血管相关疾病的代谢开拓了一个新视角,这或许能更好帮助我们认识 HDL 及其亚类在心血管事件中发挥的作用,并有望成为研究靶点。

4 高密度脂蛋白亚类与心血管疾病的相关性

HDL 亚类与心血管疾病风险的相关性方面一直存在争议。符少萍等^[31]的研究指出,冠心病患者血浆中较小的前 β 1-HDL、前 β 2-HDL 水平明显升高,而较大的 HDL2a、HDL2b 水平明显降低。而在主动脉夹层急性患者中,发现 HDL2 水平降低,而 HDL3 水平升高^[32]。代谢综合征造成的血脂紊乱被认为是导致心血管风险的因素,研究表明这些患者出现小的 HDL 亚类增加和大的 HDL 亚类降低的趋势^[17,33]。妊娠高脂血症被认为有潜在的心血管风险,患者血浆中大的 HDL 亚类明显低于正常孕妇^[34]。运动锻炼和腹腔镜可调节胃束带术的实施导致肥胖患者的体质量减轻被认为是有心血管保护作用的,其中患者小的 HDL 亚类降低^[35-36]。已知甲状腺功能减退症与早发性动脉粥样硬化和心血管事件频率增加有关;研究发现,甲状腺功能减退症患者血清中, HDL2C 降低而 HDL3C 水平升高^[37]。已知高血压是心血管疾病的重要诱因之一,

有研究指出 HDL2C 与高血压发生率呈负相关^[38]。这些都提示小的 HDL 亚类或与病理状态下的心血管疾病风险存在着一定的正相关性。

相反的,也有研究指出大的 HDL 亚类与较大的心血管风险有关,而赋予了心血管保护作用的是小的 HDL 亚类。在心血管危险因素的多变量模型中, HDL 亚类水平与死亡率的强烈反比关系由中和小的 HDL 亚类赋予,大的 HDL 赋予更大的死亡风险,中和小的 HDL 总和则赋予更小的风险^[39]。低 HDL/高甘油三酯代谢综合征的动脉粥样硬化干预试验的二次分析结果显示 HDL3C 对心血管事件具有保护作用, HDL3C 水平,而不是其他脂蛋白组分,可预测心血管事件^[40]。在一项合并不同人种的心血管危险因素模型中,发现 HDL3C 而不是 HDL2C,与冠心病呈负相关^[41]。在一项有多种族参与者的动脉粥样硬化横断面分析中,小/中的 HDL 亚类显示出与颈动脉内膜中膜厚度显著负相关^[24]。

虽然最近的研究多数显示 HDL 亚类可能是预测动脉粥样硬化疾病风险更好的生物标志物。然而,也有人对此表示异议,并指出 HDL 亚类在量化心血管疾病方面作用不大。Notsu 等^[42]指出, HDL3C 和 HDL2C 都不与日本人群中的颈动脉粥样硬化显著相关。另外一项调查中对进行心血管检查的冠心病患者进行 HDL 亚类分析后,也没有观察到患者的心血管死亡率与总 HDLC 或任何 HDL 亚类之间的任何独立关联^[43]。Wu 等^[44]筛选 HDL 亚类与 CVD 的相关性研究文献并进行荟萃分析后指出,较高的总 HDL 而非其亚类,可能是心血管事件的保护因素。

很明显,有关 HDL 各亚类的生理保护作用的临床数据之间存在争议。造成这些相互矛盾的结论可能是由于疾病状态、实验设计及统计模型、地域人群差异,或者是因为 HDL 亚类测量上的方法学差异等。因此,需要更广泛更系统的研究来综合分析 HDL 亚类与心血管风险之间的关系,以确定 HDL 的哪种亚类更具心血管保护作用。

5 不同人群中高密度脂蛋白亚类的分布

HDL 各亚类的分布因年龄、性别等的差异而发生动态变化。研究表明在成长过程中,男性的中、大和非常大的 HDL 浓度降低,而非常小的 HDL 的浓度增加,导致 HDL 的平均尺寸减小;女性则仅在非常小的 HDL 亚类浓度方面显示出显著增加^[45]。而青春期前的儿童, HDL 总浓度以及中等大小的

HDL 亚类的浓度在男孩中高于女孩^[46]。

不同人种的 HDL 亚类分布及功能似乎也有差异,并且影响其患心血管疾病的风险。与白种高加索人相比,南亚人患心血管病的风险特别高。对两个人种的 HDL 亚类进行分析,发现小 HDL 内的胆固醇和磷脂与胆固醇外流能力相关性最高;与白种人相比,高脂饮食下南亚人显示出 HDL 的抗氧化能力、抗炎活性和胆固醇外流能力的受损^[47]。尽管肥胖和低 HDL 水平的发生比白人女性更多,南非黑人女性患缺血性心脏病的几率却相对较低。研究发现白人女性对氧磷酶活性低于黑人女性;与正常体质量的女性相比,白人肥胖女性的大 HDL 含量较低,而黑人女性则没有这种差异^[48]。

由此可见,不同人群对心血管风险的抵抗表现出的差别,与 HDL 亚类分布和功能在内的血脂参数的变异有关。对这些指标差异的机制研究,或许能为人类心血管疾病的防治提供线索。

6 药物对高密度脂蛋白及其亚类的影响

虽然许多研究报道 HDL 相关药物可有效降低心血管病死亡率,药物治疗增加 HDLC 含量的临床试验却受到质疑,因为促 HDLC 升高的药物试验未能达到促 HDL 功能改善和预防心血管事件发生的理想水平。给予心血管疾病史的受试者阿托伐他汀或阿托伐他汀联合烟酸治疗后检测 HDL 浓度和功能,显示他汀治疗增加 HDLC 水平,但不能增加 HDL 浓度;烟酸和他汀类药物联合治疗对 HDL 浓度的影响不大,并且未能改善巨噬细胞中 ABCA1 特异性胆固醇外排^[49]。对于 LDLC 水平已经达到低于 0.7 g/L 的冠心病患者,在已经施用的他汀治疗中加入烟酸虽然显著改善了 HDLC 和 TG 水平,但却未在 36 个月的随访期间增加临床效益^[50]。

影响 HDL 功能和亚类分布的药物治疗被认为是更有效的方法。青蒿素-3-葡萄糖苷及其代谢产物原儿茶酸被证明对 HDL 的 RCT 有正面影响,并且能有效改善动物模型中的动脉粥样硬化^[51]。最近一项研究显示,橄榄油多酚和百里香提取物可能是针对有心血管风险个体的有益物质,橄榄油和百里香中的多酚能对脂蛋白及其亚类进行调节,降低小 HDL/大 HDL、HDLC/总 HDL 比值以及脂蛋白胰岛素抵抗指数 (lipoprotein insulin resistance index, LP-IR)^[52]。含短链 n-3 多不饱和脂肪酸的脂肪鱼的摄入导致整体 HDL 向更大的亚类转变的趋势,并

被认为可能与 HDL 的抗动脉粥样硬化特性有关^[53]。此外,通过输注重建 HDL (reconstituted high density lipoprotein, rHDL) 来改善 HDL 及其亚类的功能被认为是一种有临床潜力的新型疗法。rHDL 是由磷脂酰胆碱和载脂蛋白在体外重新构建形成,其与体内天然的内源性 HDL 在生化功能方面非常类似。rHDL 的注入改善了有心血管风险患者胆固醇流出能力^[54]并增加了抗炎标志物的表达^[55],同时与动脉硬化斑块大小的减小相关^[56]。

目前已知的是,单纯的药物干预提高 HDLC 水平的疗法不能达到降低心血管风险的理想效果。与 HDL 的“量”相比,“质”的提高或许更为重要。未来关于靶向 HDL 功能及其亚类分布的药物有待进一步的研究,以确定是否能发挥更好的临床效益。

7 结 语

HDL 可分为许多组成和功能特性不同的亚类,关于其亚类的抗动脉粥样硬化功能以及人群分布等的研究对我们预测心血管疾病的发生发展有着重要的意义。对于 HDL 亚类,目前亟待解决的问题主要在于哪种 HDL 亚类具有更显著的抗动脉粥样硬化功能,哪种 HDL 亚类在临床中对心血管风险有更好的预测价值,而这需要更多更详尽的临床研究来提供证明。总之,可以确定的是: HDL 及其亚类与心血管疾病是存在一定相关性的。而对于 HDL 亚类的研究将深化我们对心血管疾病的认识,并为今后新药的开发和临床治疗提供参考作用。

[参考文献]

- [1] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges[J]. *Circulation*, 2013, 128(11): 1256-1267.
- [2] 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.
- [3] Silbernagel G, Pagel P, Pfahler V, et al. High-density lipoprotein subclasses, coronary artery disease, and cardiovascular mortality [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(12): 1886-1896.
- [4] Zhou L, Li C, Gao L, et al. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4015-4021.
- [5] Cheung CMG, Gan A, Fan Q, et al. Plasma lipoprotein subfraction concentrations are associated with lipid metabolism and age-related macular degeneration[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(9): 1785-1796.
- [6] Dusejovska M, Stankova B, Vecka M, et al. Lipid metabolism in patients with end-stage renal disease: a five year follow-up study [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(3): 298-305.

- [7] Resaland GK, Rajalahti T, Aadland E, et al. Strong association between cardiorespiratory fitness and serum lipoprotein subclass pattern in prepubertal healthy children[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2017, 28(1): 220-227.
- [8] Sicchieri LB, Monteiro AM, Figueiredo Neto AM, et al. Optical properties of europium tetracycline complexes in the presence of high-density lipoproteins (HDL) subfractions[J]. *Appl Spectrosc*, 2017, 71(7): 1560-1567.
- [9] Qiu C, Zhao X, Zhou Q, et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is inversely associated with cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 212.
- [10] Du XM, Kim MJ, Hou L, et al. HDL particle size is a critical determinant of ABCA1-mediated macrophage cellular cholesterol export[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1133-1142.
- [11] Horiuchi Y, Ohkawa R, Lai SJ, et al. Characterization of the cholesterol efflux of apolipoprotein E-containing high-density lipoprotein in THP-1 cells[J]. *Biol Chem*, 2019, 400(2): 209-218.
- [12] 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): 1254-1261.
- [13] Niesor EJ, Schwartz GG, Perez A, et al. Statin-induced decrease in ATP-binding cassette transporter A1 expression via microRNA33 induction may counteract cholesterol efflux to high-density lipoprotein [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, 29(1): 7-14.
- [14] Calabresi L, Franceschini G, Sirtori CR, et al. Inhibition of VCAM-1 expression in endothelial cells by reconstituted high density lipoproteins[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 238(1): 61-65.
- [15] Zhong Q, Zhao S, Yu B, et al. High-density lipoprotein increases the uptake of oxidized low density lipoprotein via PPAR γ /CD36 pathway in inflammatory adipocytes[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(3): 256-265.
- [16] Ashby DT, Rye KA, Clay MA, et al. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(9): 1450-1455.
- [17] 丁新新, 仇梦霞, 肖梨花, 等. 代谢综合征患者白细胞介素 6 水平与 HDL 亚类分布的相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(12): 1231-1236.
- [18] Otvos JD, Guyton JR, Connelly MA, et al. Relations of GlycA and lipoprotein particle subspecies with cardiovascular events and mortality: a post hoc analysis of the AIM-HIGH trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 348-355.
- [19] McGarrah RW, Kelly JP, Craig DM, et al. A novel protein glycan-derived inflammation biomarker independently predicts cardiovascular disease and modifies the association of HDL subclasses with mortality [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 288-296.
- [20] Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity[J]. *Br J Nutr*, 2011, 106(S3): S5-S78.
- [21] Phillips CM, Shivappa N, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and biomarkers of lipoprotein metabolism, inflammation and glucose homeostasis in adults [J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 1033-1045.
- [22] Mackness M, Mackness B. Human paraoxonase-1 (PON1): gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles[J]. *Gene*, 2015, 567(1): 12-21.
- [23] Amani M, Darbin A, Pezeshkian M, et al. The role of cholesterol-enriched diet and paraoxonase 1 inhibition in atherosclerosis progression[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9(3): 133-139.
- [24] Kim DS, Li YK, Bell GA, et al. Concentration of smaller high-density lipoprotein particle (HDL-P) is inversely correlated with carotid intima media thickening after confounder adjustment: the multi ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e002977.
- [25] Kuburovic V, Vekic J, Zeljkovic A, et al. The usefulness of advanced lipid and oxidative stress testing for diagnosis and management of low HDL-cholesterol phenotype: a case report [J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(18): 1323-1325.
- [26] 赵金珍, 胡晶, 习丹, 等. HDL 蛋白质组学临床研究新进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(9): 796-803.
- [27] Serna J, García-Seisdedos D, Alcázar A, et al. Quantitative lipidomic analysis of plasma and plasma lipoproteins using MALDI-TOF mass spectrometry[J]. *Chem Phys Lipids*, 2015, 189: 7-18.
- [28] Shao B, Tang C, Sinha A, et al. Humans with atherosclerosis have impaired ABCA1 cholesterol efflux and enhanced high-density lipoprotein oxidation by myeloperoxidase [J]. *Circ Res*, 2014, 114(11): 1733-1742.
- [29] 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): e000232.
- [30] Martínez-Ramírez M, Madero M, Vargas-Alarcón G3, et al. HDL-sphingomyelin reduction after weight loss by an energy-restricted diet is associated with the improvement of lipid profile, blood pressure, and decrease of insulin resistance in overweight/obese patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 454: 77-81.
- [31] 符少萍, 陈焕清, 杨雪梅, 等. 正常高密度脂蛋白胆固醇水平的再发主要心血管事件的冠心病患者高密度脂蛋白亚类分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(5): 381-383.
- [32] 王振坤, 李鹏, 聂炳荣, 等. 主动脉夹层患者高密度脂蛋白亚类功能变化研究[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 92-95.
- [33] 欧淳, 李娜, 陈浩, 等. 代谢综合征患者血浆网膜素 1 水平与 HDL 亚类分布的相关性分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(6): 576-581.
- [34] 曲冬颖, 张妮, 徐斌, 等. 妊娠高脂血症血浆高密度脂蛋白亚类分布特征及相关脂酶改变研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(4): 362-365.
- [35] Woudberg NJ, Mendham AE, Katz AA, et al. Exercise intervention alters HDL subclass distribution and function in obese women [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 232.
- [36] Coimbra S, Reis F, Ferreira C, et al. Weight loss achieved by bariatric surgery modifies high-density lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein oxidation towards atheroprotection[J]. *Clin*

- Biochem, 2018, 63: 46-53.
- [37] Skoczynska A, Wojakowska A, Turczyn B, et al. Serum lipid transfer proteins in hypothyreotic patients are inversely correlated with Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) levels [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4661-4669.
- [38] Hwang YC, Fujimoto WY, Kahn SE, et al. Higher high density lipoprotein 2 (HDL2) to total HDL cholesterol ratio is associated with a lower risk for incident hypertension[J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42: e34.
- [39] Megarrah RW, Craig DM, Haynes C, et al. High-density lipoprotein subclass measurements improve mortality risk prediction, discrimination and reclassification in a cardiac catheterization cohort [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246: 229-235.
- [40] Albers JJ, Slee A, Fleg JL, et al. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL triglyceride to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 454-459.
- [41] Joshi PH, Toth PP, Lirette ST, et al. Association of high-density lipoprotein subclasses and incident coronary heart disease: the Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(1): 41-49.
- [42] Notsu Y, Yano S, Takeda M, et al. Association of high-density lipoprotein subclasses with carotid intima-media thickness: Shimane CoHRE Study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(1): 42-54.
- [43] Elbaz M, Faccini J, Bongard V, et al. High-density lipoprotein subclass profile and mortality in patients with coronary artery disease: results from the GENES study [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(11): 607-617.
- [44] Wu Y, Fan Z, Tian Y, et al. Relation between high density lipoprotein particles concentration and cardiovascular events: a meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 142.
- [45] Rajalahti T, Lin C, Mjøs SA, et al. Changes in serum fatty acid and lipoprotein subclass concentrations from prepuberty to adulthood and during aging[J]. *Metabolomics*, 2016, 12: 51.
- [46] Rajalahti T, Lin C, Mjøs SA, et al. Serum fatty acid and lipoprotein subclass concentrations and their associations in prepubertal healthy Norwegian children[J]. *Metabolomics*, 2016, 12: 81.
- [47] Bakker LE, Boon MR, Annema W, et al. HDL functionality in South Asians as compared to white Caucasians [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(8): 697-705.
- [48] Woudberg NJ, Goedecke JH, Blackhurst D, et al. Association between ethnicity and obesity with high-density lipoprotein (HDL) function and subclass distribution [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 92.
- [49] Ronsein GE, Hutchins PM, Isquith D, et al. Niacin therapy increases high-density lipoprotein particles and total cholesterol efflux capacity but not ABCA1-specific cholesterol efflux in statin-treated subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(2): 404-411.
- [50] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [51] Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b [J]. *Circ Res*, 2012, 111(8): 967-981.
- [52] Fernández-Castillejo S, Valls RM, Castañer O, et al. Polyphenol rich olive oils improve lipoprotein particle atherogenic ratios and subclasses profile: a randomized, crossover, controlled trial [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(7): 1544-1554.
- [53] Manninen SM, Lankinen MA, de Mello VD, et al. Intake of fatty fish alters the size and the concentration of lipid components of HDL particles and camelina sativa oil decreases IDL particle concentration in subjects with impaired glucose metabolism [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(10): e1701042.
- [54] Zheng KH, van der Valk FM, Smits LP, et al. HDL mimetic CER-001 targets atherosclerotic plaques in patients [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 381-388.
- [55] Patel S, Drew BG, Nakhla S, et al. Reconstituted high-density lipoprotein increases plasma high-density lipoprotein anti-inflammatory properties and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(11): 962-971.
- [56] Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(17): 2292-2300.

(此文编辑 许雪梅)