

高密度脂蛋白功能改变对心血管疾病和围手术期心血管保护的影响

区乐淳¹, 彭月明^{2,3}, 欧志君^{3,4}

(1. 哈尔滨医科大学, 黑龙江省哈尔滨市 150081; 2. 中山大学附属第一医院心脏外科, 广东省广州市 510080;

3. 血管疾病诊治技术国家地方联合工程实验室(广东) 国家卫健委辅助循环重点实验室(中山大学)

广东省血管疾病诊治工程技术研究中心 广东省脑功能与脑疾病重点实验室, 广东省广州市 510080;

4. 中山大学附属第一医院高血压血管病科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 高密度脂蛋白; 心血管疾病; 心脏外科; 围手术期

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)成分复杂, 功能容易发生变异。正常 HDL 是一种保护性脂蛋白, 有保护心血管的功能。但最近研究发现 HDL 成分和功能不但在冠心病、心脏瓣膜病变、动脉瘤、心功能不全等心血管疾病状态下发生改变, 而且在心血管手术围手术期也发生改变。正常人的 HDL 趋炎指数很低, 但心血管疾病状态下 HDL 趋炎指数变得很高, 损伤血管内皮功能, 影响心脏手术后血流动力学的稳定。载脂蛋白 A-I 模拟肽、辛伐他汀等可部分改善 HDL 功能。如何改善 HDL 的功能, 使其恢复保护心血管的作用, 预防心血管疾病和增强围手术期心血管保护是将来的研究方向。

[中图分类号] R4;R5

[文献标识码] A

Effects of high density lipoprotein function change on cardiovascular diseases and perioperative cardiovascular protection

OU Lechun¹, PENG Yueming^{2,3}, OU Zhijun^{3,4}

(1. Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China; 2. Division of Cardiac Surgery, Heart Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. National-Guangdong Joint Engineering Laboratory for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases & NHC Key Laboratory of Assisted Circulation (Sun Yat-sen University) & Guangdong Provincial Engineering and Technology Center for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases & Guangdong Provincial Key Laboratory of Brain Function and Disease, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 4. Division of Hypertension and Vascular Diseases, Heart Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein; cardiovascular disease; cardiac surgery; perioperative period

[ABSTRACT] The composition of high density lipoprotein (HDL) is complex and its function is prone to change. Normal HDL is a protective lipoprotein, which can protect cardiovascular function. However, recent studies have found that HDL composition and function change not only in coronary heart disease, heart valve disease, aneurysm, heart failure, heart transplantation and other cardiovascular diseases, but also in the cardiovascular perioperative period. The HDL proinflammatory index in normal people is very low, but it becomes very high under the condition of cardiovascular disease, which impairs vascular endothelial function and affects the stability of hemodynamics after cardiac surgery. Apolipoprotein A-I mimetic peptide and simvastatin can partially improve HDL function. Therefore, how to improve the function of HDL, and restore its protective cardiovascular effect to prevent cardiovascular diseases and enhance cardiovascular protection in perioperative period need to be studied in the future.

[收稿日期] 2020-04-07

[修回日期] 2020-08-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81670392, 81830013, 81970363); 国家科技部国际合作专项(2015DFA31070); 广东省自然科学基金研究团队项目(2015A030312009)

[作者简介] 区乐淳, 研究方向为临床医学, E-mail 为 lechunou@163.com。通信作者欧志君, 博士, 主任医师, 研究方向为心血管疾病, E-mail 为 Zhijunou@163.com。

高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 是由多种脂质、蛋白和 miRNA 组成的复合体, 在体内合成过程中从最初的盘状到成熟时的球形, 形状发生改变。同时它也不断吸收体内特别是血液循环中的物质, 组分也不断发生变化。因此, 它的功能复杂、容易发生变异^[1-5]。早在 1984 年, Eisenberg 就提出, HDL 不仅仅是转运脂蛋白, 一定还有其他功能^[6]。过往的研究已经发现 HDL 具有保护血管内皮等多种功能。但近年的研究更多地集中在分析 HDL 成分和功能在疾病状态下的变化情况, 发现 HDL 成分和功能不但在心血管疾病状态下发生改变, 而且在心血管围手术期也发生改变。因此, 本文对 HDL 成分和功能在心血管疾病状态下和心血管围手术期如何发生改变进行综述。

1 正常 HDL 具有保护心血管的作用

正常 HDL 是一种保护性脂蛋白, 具有保护血管内皮、抗动脉粥样硬化、逆转运胆固醇、抗氧化、促进血管新生等功能, 所以有保护心血管作用。早期研究发现血浆低水平的 HDL 胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 与心血管事件的发生率显著相关。但近年来流行病学研究表明 HDLC 的水平与心血管疾病的死亡率不是呈负相关, 而是呈“U”形关系^[7-9]。而在老年人, HDLC 的水平与心血管疾病“U”形关系更明显^[7]。2018 欧洲心血管指南也指出高浓度的 HDLC 很可能与心脏病发作和死亡的风险增加有关。与心血管疾病密切相关的糖尿病患者, HDLC 水平与糖尿病患者的死亡率也没有关系^[10]。HDL 的经典受体 B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor B I, SR-B I) 基因发生变异 (P376L) 可抑制 HDL 对胆固醇的选择性吸收, 使血浆 HDLC 水平发生升高, 但这些患者冠心病的发生率更高^[11]。尽管编码内脂酶的基因 LIPG 位点的 N396S 发生突变导致血浆 HDLC 水平升高, 但冠心病的发生率没有降低^[12]。有专家认为 HDL 要走下神坛了! 对传统观念提出了挑战。

2 HDLC 水平高低与心血管事件的发生率无关

由于正常 HDL 存在保护心血管的作用, 因此, 研究者设法通过升高 HDL 的水平来预防心血管疾病, 并进行了大量临床试验。很遗憾, 研究发现无

论是应用胆固醇酯转移蛋白抑制剂^[13-16], 还是使用烟酸升高血浆 HDLC 水平都不能降低心血管事件发生率。多家药物公司宣告临床试验失败! 所以 2015 年很多药物公司停止升高 HDLC 的临床试验! 重组 HDL 也下市了。尽管最近一项临床研究发现另外一种胆固醇酯转移蛋白抑制剂 (anacetrapib) 联用阿托伐他汀钙与安慰剂对比可以降低 9% 的心血管事件发生率^[17], 但是, 这种联用可以同时降低 30% ~ 40% 的低密度脂蛋白胆固醇水平, 所以, 这个降低 9% 的心血管事件发生率是来自于升高 HDLC 的水平, 还是降低低密度脂蛋白胆固醇的水平还不清楚。更重要的是长期服药可能会在脂肪组织蓄积, 引发意想不到的不良反应。所以, Merck 公司也放弃继续开发这个药物。这提示 HDL 功能才是关键^[18-19]。

3 心血管疾病状态下和围手术期 HDL 功能发生改变

研究发现, 冠心病患者 HDL 的趋炎指数明显升高^[5, 20-22]。Besler 等^[23]研究发现冠心病患者 HDL 不但失去正常的功能, 而且使内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的功能发生变化, 产生一氧化氮 (nitric oxide, NO) 减少, 合成氧自由基增加。慢性心功能不全患者的 HDL 功能也发生改变, 不能刺激 NO 产生, 而刺激氧自由基产生增加^[24]。对氧磷酶 1 水平下降与心血管疾病的发生率呈正相关^[25]。我们实验室也发现高胆固醇血症患者的 HDL 可以损伤血管功能, 并提出 HDL 功能改变可能是动脉粥样硬化形成的危险因素^[26-27]。我们实验室前期还发现心脏瓣膜疾病患者 HDL 的趋炎水平升高。心脏体外循环手术使患者 HDL 的趋炎水平升高更明显, 这些 HDL 使血管内皮细胞产生 NO 的能力下降, 而产生氧自由基的能力升高, 且明显损伤血管功能。而且心脏体外循环手术后 HDL 损伤内皮依赖的血管舒张功能情况持续到术后 3 天^[19]。这种 HDL 功能在围手术期发生改变可能影响手术后的循环稳定, 导致手术后并发症增加。提示 HDL 无论在慢性疾病状态, 还是在心脏体外循环手术等急性炎症状态时都会发生功能改变。

研究^[28]还发现心脏移植患者体内 HDLC 水平高低与其发生冠心病的比率没有关系, 但这些患者的 HDL 存在较低的非三磷酸腺苷结合盒运转体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 依赖

的巨噬细胞胆固醇外排能力。Delbosc 等^[29]发现腹主动脉瘤患者的腔内血栓、外膜和血浆中的脂质和蛋白质明显发生氧化,其 HDL 存在低抑制低密度脂蛋白氧化和主动脉平滑肌细胞产生氧自由基的能力。腹主动脉瘤患者的 HDL 中过氧化物还原酶 6 (peroxiredoxin-6, PRDX-6) 表达明显增高,而且氧化应激增加,PRDX-6 的表达水平与腹主动脉瘤的直径呈正相关^[30]。人腹主动脉瘤患者 HDL 失去正常功能与载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) A-I 氧化有关^[31]。因此,在冠心病、心功能不全、心脏瓣膜疾病、主动脉瘤、心脏移植和围手术期的情况下 HDL 功能会发生改变,部分功能下降了,部分甚至由保护功能变为损伤功能。我们课题组也发现鼻咽癌患者, HDL 水平高,其生存率低^[32]。最近研究也发现接受根治性非小细胞肺癌手术的患者,血浆 HDL 水平高,远期生存率低^[33]。

4 心血管疾病状态下和围手术期 HDL 成分发生改变

为什么在冠心病、心功能不全、心脏瓣膜疾病、主动脉瘤、心脏移植和围手术期的情况下 HDL 功能发生如此改变呢? 研究发现冠心病患者 HDL 成分与正常人 HDL 成分不同。冠心病患者血浆中 HDL3 所含 ApoE、ApoC III、血浆淀粉蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 和补体 3 水平发生了改变,含量明显升高,而 ApoA-IV 含量明显降低^[34-35]。冠心病动脉粥样硬化斑块稳定患者血浆中小 HDL 水平比斑块不稳定患者升高^[36]。动脉粥样硬化、风湿性关节炎和腹主动脉瘤患者 HDL 中的髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 水平明显增高^[37-40]。MPO 可以氧化 HDL,同时,高的 MPO 含量也会损伤 ABCA1 介导的胆固醇外排能力^[39],抑制 HDL 胆固醇受体的功能^[38-40]。研究还发现动脉粥样硬化患者斑块中的 ApoA-I 发生修饰,2-羟基-1-色氨酸 ApoA-I 的含量明显增加^[41]。急性冠状动脉综合征患者 HDL 上血浆淀粉蛋白 A 明显富集^[35]。心脏体外循环手术后 HDL 中 ApoSAA 的水平也明显升高^[42]。研究还发现,血浆中 SAA 含量低的患者,如果 HDLC 水平高,其全因死亡率和心血管死亡率较低;相反,血浆中 SAA 含量高的患者,如果 HDLC 水平高,其全因死亡率和心血管死亡率也较高, SAA 损害了 HDL 的抗炎特性^[43],提示 SAA 是导致 HDL 趋炎性升高的重要分子。上述这些研究大部分集中在 HDL 的蛋白和脂

蛋白的组分改变方面。HDL 同时还包含脂质和 miRNA^[3,44]。正常人与病人 HDL 携带的 miRNA 不同^[44]。心血管疾病状态下 HDL 的脂质过氧化物含量明显升高^[5]。我们研究发现 HDL 的脂质和 miRNA 在心血管疾病状态下和围手术期也发生改变^[45],这是导致 HDL 功能发生改变的主要原因。

5 改善 HDL 功能的方法

既然 HDL 功能和成分在心血管疾病状态下和围手术期发生改变,我们有什么方法改善这些 HDL 的功能呢? 目前发现,尽管有一些针对改善 HDL 功能的方法,但效果仍然不理想。研究发现人工合成的 ApoA-I 模拟肽可以促进巨噬细胞胆固醇流出,提高 HDL 功能,抑制动脉粥样硬化形成和肺动脉高压的发展^[46-48]。我们的研究也发现 ApoA-I 模拟肽可促进热休克蛋白 90 与 eNOS 结合,使 eNOS 发生耦联而产生 NO,不产生氧自由基,从而改善血管功能并抑制动脉粥样硬化形成^[49-50]。研究发现阿托伐他汀可以增加 IIa 型高脂血症患者血浆中对氧磷脂酶 1 的水平。辛伐他汀可以改善血浆 HDL 的抗炎能力。他汀类药物可改善 HDL 功能从而延缓动脉粥样硬化的进展^[22]。我们也发现经过辛伐他汀治疗的心脏瓣膜疾病患者,其 HDL 趋炎指数明显下降。心脏手术围手术期使用辛伐他汀可以明显改善 HDL 功能,改善心脏术后心功能^[19]。补充维生素 E 也可以改善终末期肾脏病患者 HDL 逆转胆固醇的能力,改善糖尿病患者的血管功能^[51]。由于终末期肾脏病和糖尿病都是心血管疾病的危险因素,所以,补充维生素 E 也可能提高 HDL 功能。

综上所述,正常 HDL 可以保护心血管功能,但心血管疾病状态下和围手术期 HDL 的成分和功能发生改变,不但不保护心血管,反而损伤血管内皮功能,影响手术后血流动力学的稳定。HDL 的水平与心血管疾病死亡率呈“U”形关系。单纯升高血浆 HDLC 水平并不能减少心血管事件的发生率。因此,如何改善 HDL 的功能,使其恢复保护心血管的作用,预防心血管疾病和增强围手术期心血管保护是将来的研究方向。

[参考文献]

- [1] Furtado JD, Yamamoto R, Melchior JT, et al. Distinct proteomic signatures in 16 HDL (high-density lipoprotein) subspecies [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 2827-2842.

- [2] Peterson SJ, Shapiro JJ, Thompson E, et al. Oxidized HDL, adipokines, and endothelial dysfunction: a potential biomarker profile for cardiovascular risk in women with obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27: 87-93.
- [3] Ishikawa H, Yamada H, Taromaru N, et al. Stability of serum high-density lipoprotein-microRNAs for preanalytical conditions [J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54: 134-142.
- [4] Ertek S. High-density lipoprotein (HDL) dysfunction and the future of HDL [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16: 490-498.
- [5] Samadi S, Mehramiz M, Kelesidis T, et al. High-density lipoprotein lipid peroxidation as a molecular signature of the risk for developing cardiovascular disease: results from mashad cohort [J]. *J Cell Physiol*, 2019. DOI: 10.1002/jcp.28276.
- [6] Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism [J]. *J Lipid Res*, 1984, 25: 1017-1058.
- [7] Li ZH, Lv YB, Zhong WF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and all-cause and cause-specific mortality among the elderly [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3370-3378.
- [8] Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. High-density lipoprotein cholesterol and mortality: too much of a good thing? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 669-672.
- [9] Bowe B, Xie Y, Xian H, et al. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among U. S. veterans [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11: 1784-1793.
- [10] Fanni G, Rosato R, Gentile L, et al. Is HDL cholesterol protective in patients with type 2 diabetes? A retrospective population-based cohort study [J]. *J Transl Med*, 2020, 18: 189.
- [11] Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor bi raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease [J]. *Science*, 2016, 351: 1166-1171.
- [12] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study [J]. *Lancet*, 2012, 380: 572-580.
- [13] Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1620-1630.
- [14] Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1304-1316.
- [15] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalce-trapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2089-2099.
- [16] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 203-212.
- [17] Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1217-1227.
- [18] van Capelleveen JC, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Novel therapies focused on the high-density lipoprotein particle [J]. *Circ Res*, 2014, 114: 193-204.
- [19] Chang FJ, Yuan HY, Hu XX, et al. High density lipoprotein from patients with valvular heart disease uncouples endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 209-219.
- [20] Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al. Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment [J]. *Circulation*, 2003, 108: 2751-2756.
- [21] Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, et al. Diminished cholesterol efflux mediated by HDL and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 100-105.
- [22] Miki T, Miyoshi T, Kotani K, et al. Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: subanalysis of a prospective multicenter study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 1-6.
- [23] Besler C, Heinrich K, Rohrer L, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2693-2708.
- [24] Adams V, Besler C, Fischer T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties [J]. *Circ Res*, 2013, 113: 1345-1355.
- [25] González FEM, Ponce-Ruiz N, Rojas-García AE, et al. PON1 concentration and high-density lipoprotein characteristics as cardiovascular biomarkers [J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2019, 4: e47-e54.
- [26] 欧志君, 常凤军, 胡晓侠, 等. 高胆固醇血症患者的高密度脂蛋白损伤血管功能 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1192-1196.
- [27] 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: 1189-1191.
- [28] Sviridov D, Chin-Dusting J, Nestel P, et al. Elevated HDL cholesterol is functionally ineffective in cardiac transplant recipients: evidence for impaired reverse cholesterol transport [J]. *Transplantation*, 2006, 81(3): 361-366.

- [29] Delbosc S, Diallo D, Dejouvencel T, et al. Impaired high-density lipoprotein anti-oxidant capacity in human abdominal aortic aneurysm [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100: 307-315.
- [30] Burillo E, Jorge I, Martinez-Lopez D, et al. Quantitative HDL proteomics identifies peroxiredoxin-6 as a biomarker of human abdominal aortic aneurysm [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38477.
- [31] Martinez-Lopez D, Camafeita E, Cedo L, et al. APOA1 oxidation is associated to dysfunctional high-density lipoproteins in human abdominal aortic aneurysm [J]. *EBio-Medicine*, 2019, 43: 43-53.
- [32] Liu YY, Lin SJ, Chen YY, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor survival in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 42978-42987.
- [33] Luo F, Zeng KM, Zhang ZH, et al. Prognostic value of serum high-density lipoprotein cholesterol elevation in non-small cell lung cancer patients receiving radical surgery [J]. *Clin Transl Med*, 2020. DOI: 10.1002/ctm1002.1094.
- [34] Riwayto 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: 891-904.
- [35] Alwaili K, Bailey D, Awan Z, et al. The HDL proteome in acute coronary syndromes shifts to an inflammatory profile [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821: 405-415.
- [36] Wang X, Liu X, Xie Z, et al. Small HDL subclass is associated with coronary plaque stability: an optical coherence tomography study in patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13: 326-334.
- [37] Delbosc S, Rouer M, Alsac JM, et al. High-density lipoprotein therapy inhibits porphyromonas gingivalis-induced abdominal aortic aneurysm progression [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115: 789-799.
- [38] Huang Y, Wu Z, Riwayto M, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3815-3828.
- [39] 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: 1733-1742.
- [40] Hewing B, Parathath S, Barrett T, et al. Effects of native and myeloperoxidase-modified apolipoprotein a-I on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 779-789.
- [41] Huang Y, Didonato JA, Levison BS, et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma [J]. *Nat Med*, 2014, 20: 193-203.
- [42] Hacquebard M, Ducart A, Schmartz D, et al. Changes in plasma LDL and HDL composition in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Lipids*, 2007, 42: 1143-1153.
- [43] Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, et al. Serum amyloid a: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3007-3016.
- [44] Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 423-433.
- [45] Li HM, Mo ZW, Peng YM, et al. Angiogenic and antiangiogenic mechanisms of high density lipoprotein from healthy subjects and coronary artery diseases patients [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101642. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101642.
- [46] Ou J, Wang J, Xu H, et al. Effects of D-4F on vasodilation and vessel wall thickness in hypercholesterolemic LDL receptor-null and LDL receptor/apolipoprotein A-I double-knockout mice on Western diet [J]. *Circ Res*, 2005, 97: 1190-1197.
- [47] Sharma S, Umar S, Potus F, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F rescues pulmonary hypertension by inducing microRNA-193-3p [J]. *Circulation*, 2014, 130: 776-785.
- [48] 应如, 袁勇, 秦亚飞, 等. 模拟肽 L-4F 对动脉粥样硬化小鼠的保护作用及机制 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28: 379-383.
- [49] Ou J, Ou Z, Jones DW, et al. L-4f, an apolipoprotein A-I mimetic, dramatically improves vasodilation in hypercholesterolemia and sickle cell disease [J]. *Circulation*, 2003, 107: 2337-2341.
- [50] Ou Z, Ou J, Ackerman AW, et al. L-4f, an apolipoprotein A-I mimetic, restores nitric oxide and superoxide anion balance in low-density lipoprotein-treated endothelial cells [J]. *Circulation*, 2003, 107: 1520-1524.
- [51] Mune M, Uto-Kondo H, Iteya I, et al. Vitamin e supplementation improves high-density lipoprotein and endothelial functions in end-stage kidney disease patients undergoing hemodialysis [J]. *Clin Nephrol*, 2018, 90: 212-221.

(此文编辑 许雪梅)