

## 高密度脂蛋白结构、代谢和功能研究新进展

周黎<sup>1</sup>, 李俊宜<sup>2</sup>, 何平平<sup>2</sup>, 唐朝克<sup>1</sup>

(1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 动脉硬化性疾病湖南省国际科技合作创新基地 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学护理学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 高密度脂蛋白; 载脂蛋白 A1; 血清淀粉样蛋白 A; 胆固醇逆向转运; 动脉粥样硬化; 老年性黄斑变性

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)主要由载脂蛋白 A1(ApoA1)、脂质以及相关的调节因子组成,其结构及功能异常与心血管疾病的发生、发展密切相关。HDL 主要通过胆固醇逆向转运途径将血管内皮下巨噬细胞内胆固醇运送至肝脏并排出,调节体内的脂质平衡。研究发现,心血管疾病患者体内 HDL 的结构及代谢方式发生变化,包括 ApoA1 的异常修饰、血清淀粉样蛋白 A 取代 ApoA1、HDL 运载的 miRNA 含量变化。本文就 HDL 的结构、代谢和功能进行综述,为脂质代谢相关疾病的诊断和治疗提供新的思路。

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

### New progress in the study of structure, metabolism and function of high density lipoprotein

ZHOU Li<sup>1</sup>, LI Junyi<sup>2</sup>, HE Pingping<sup>2</sup>, TANG Chaoke<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease & Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. School of Nursing, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein; apolipoprotein A1; serum amyloid A; reverse cholesterol transport; atherosclerosis; age-related macular degeneration

[ABSTRACT] High density lipoprotein (HDL) is mainly composed of apolipoprotein A1 (ApoA1), lipid and related regulatory factors. Its structural and functional abnormalities are closely related to the occurrence and development of cardiovascular diseases. HDL mainly transports cholesterol from the macrophages under the endothelium of blood vessels to the liver and expels it through the reverse cholesterol transport pathway, regulating the lipid balance in the body. It is found that the structure and metabolism of HDL have changed in patients with cardiovascular disease, including the abnormal modification of ApoA1, serum amyloid A instead of ApoA1 and the change of miRNA content carried by HDL. This article reviews the structure, metabolism and function of HDL, which provides a new way for the diagnosis and treatment of lipid metabolism related diseases.

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)是维持心血管系统脂质平衡的关键因素。外周细胞中胆固醇蓄积会加速心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和代谢性疾病的发生发展,多数学者将

其归因于血浆高密度脂蛋白的降低。在临床治疗中 CVD 患者血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)控制良好后仍有较高的 CVD 发病风险,这种风险与血浆 HDL 的浓度呈负相关<sup>[1]</sup>,使 HDL

[收稿日期] 2019-09-22

[修回日期] 2020-02-24

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81570408, 81770461);湖南省自然科学基金项目(2018JJ3455);湖南省教育厅优秀青年项目(18B274)

[作者简介] 周黎,硕士研究生,研究方向为胆固醇逆向转运和动脉粥样硬化, E-mail 为 646570559@qq.com。通信作者唐朝克,博士,教授,博士研究生导师,主要从事动脉粥样硬化病因学及发病机理的研究, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。通信作者何平平,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为血脂调控与心血管疾病的管理, E-mail 为 hpp-612@163.com。

成为 CVD 防治的重中之重。根据生理功能和结构的不同可将 HDL 分为圆盘状 HDL 与球型 HDL。在接受细胞内流出的胆固醇时,载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 肽链发生折叠,环绕脂质核心形成圆盘状 HDL;圆盘状 HDL 进入血液循环后继续接受胆固醇并将其酯化,促使圆盘状 HDL 向球型 HDL 转换,球型 HDL 最后将胆固醇酯转移至肝细胞并排出,完成胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT)。在 RCT 过程中 HDL 的成分及结构发生持续、复杂的变化,进而影响 HDL 的功能。本文将综述正常生理与病理条件下 HDL 结构、代谢及功能的变化,以期 HDL 的研究成果能在临床检验及治疗中得到应用。

## 1 HDL 的结构

HDL 是体积最小、密度最大的血浆脂蛋白。HDL 颗粒主要由脂质核心与外壳组成,其核心含有大量的胆固醇酯和少量甘油三酯,游离胆固醇、磷脂和载脂蛋白包绕着脂质核心形成外壳。ApoA1 是 HDL 最主要的载脂蛋白,约占 HDL 含量的 30% ~ 35%;其他蛋白成分如血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)、对氧磷酶 1 (paraoxonase-1, PON-1)、胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 等,共同参与 HDL 的代谢过程。

### 1.1 ApoA1——HDL 的主要载脂蛋白

ApoA1 是 HDL 重要的组成成分,是细胞内胆固醇流出的主要接受载体,参与新生 HDL 的形成。成熟的 ApoA1 分子是由 243 个氨基酸残基组成的多肽链,主要结构基序是两性  $\alpha$  螺旋。两性  $\alpha$  螺旋根据氨基酸残基序列电荷分布差异分为 A、G、Y 三型,与 A 型  $\alpha$  螺旋相比,G 型螺旋的电荷主要分布在亲水面。N 端第 1 ~ 43 位的氨基酸残基形成 G 型  $\alpha$  螺旋,疏水面朝里,亲水面朝外;而第 44 ~ 243 位氨基酸残基排列成 10 个重复串联的 A 型  $\alpha$  螺旋,其中位于 C 端的重复序列表现出较高的亲脂性。ApoA1 的 C 端与 N 端在空间构象上的差异也体现在两端的功能分化上,N 端是稳定肽链的主要结构之一,C 端是脂质结合的起点<sup>[2]</sup>。ApoA1 分子中的  $\alpha$  螺旋折叠、展开反映其接受细胞内胆固醇的活动<sup>[3]</sup>。ApoA1 与细胞膜三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 相互作用时,ApoA1 的 C 端与细胞膜表面聚集的脂筏

接触,C 端无序螺旋转变为  $\alpha$  螺旋,并嵌合到磷脂双分子层<sup>[4]</sup>;ApoA1 的 N 端为保持分子内部亲脂性,G 型螺旋束暂时松散以增加与脂质的接触面积<sup>[5]</sup>。当 ApoA1 接受的脂质达到饱和后,螺旋束再次折叠并减少与细胞膜表面脂筏的接触,最终离开细胞膜成为新生 HDL,即圆盘状 HDL<sup>[6]</sup>。

圆盘状 HDL 中的 ApoA1 通常以二聚体的形式存在,两条肽链中的串联重复序列呈反向平行排列,其中 H5 彼此相对形成强有力的盐桥,并以 H5 为支点包绕在脂质圆盘表面,形成“双环带”样结构<sup>[7-8]</sup>;而肽链 1 与肽链 2 的 N 端相互靠近,并且在 1 ~ 21 位氨基酸残基重叠,成为稳定“双环带”结构的第 2 个关键点<sup>[9]</sup>。除此之外,肽链 2 中 N 端第 36 位氨基酸的  $\alpha$  螺旋解开并发生弯曲,牵引肽链 2 中 N 端结构域向脂质圆盘的侧面偏移,形成类似于“皮带活扣”的结构,当脂质圆盘直径较小时,N 端的偏移幅度会增大,拉近肽链 1 的 N 端与肽链 2 的 N 端的重叠间隙,从而缩小整个“环带”的直径,以适应不同大小的脂质圆盘<sup>[10]</sup>。

### 1.2 ApoA1 的化学修饰

HDL 的生物学功能依赖于结构、功能完整的 ApoA1,而在炎症以及动脉粥样硬化病变部位 ApoA1 会受到髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 的修饰。MPO 是多种病理生理变化的重要参与者,与过氧化氢以及还原性底物一氧化氮、氯化物等构成 MPO 氧化系统。在 MPO 的催化作用下,过氧化氢会将一氧化氮氧化为亚硝酸根,进一步将酪氨酸硝基化;MPO 也可将氯化物转化为次氯酸,次氯酸可通过氯化或氧化作用改变 ApoA1 的分子结构<sup>[11]</sup>。ApoA1 肽链上存在多个 MPO 修饰位点,动脉粥样硬化患者的病理检测结果提示 ApoA1 的异常化修饰多为第 192 位酪氨酸残基的氯化、第 72 位色氨酸的氧化以及第 166 位蛋氨酸残基的硝基化<sup>[12-13]</sup>。ApoA1 肽链上的第 159 ~ 180 位氨基酸残基形成突起的溶剂暴露环,该区域是激活 LCAT 的重要结构,但是在第 166 位蛋氨酸硝基化后,该溶剂暴露环对 LCAT 的激活能力下降,减缓 HDL 表面游离胆固醇的酯化,未酯化的胆固醇无法进入 HDL 的脂质核心,从而削弱 HDL 的载脂能力<sup>[14]</sup>;ApoA1 第 192 位酪氨酸氯化及第 72 位色氨酸的氧化损伤了 ApoA1 与膜蛋白 ABCA1 的相互作用,细胞内胆固醇流出减少,病理性 ApoA1 无法形成新生 HDL 或沉积在动脉内皮下或者其他组织中。将结构异常的 ApoA1 注入高脂喂养的 ApoE 敲除小鼠体内,结果显示小鼠主动脉粥样硬化病变明显、斑块稳定性

下降。

### 1.3 SAA 对 HDL 的影响

SAA 属于载脂蛋白家族中的异质类蛋白质,在正常生理条件下占载脂蛋白总量的 1%~2%。但是在急性反应时相、慢性炎症性疾病的情况下,炎症因子白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导肝脏大量合成 SAA1、SAA2,释放入血的 SAA1、SAA2 迅速与 HDL 结合,竞争性取代 ApoA1 成为 HDL 主要的载脂蛋白,但是 SAA 并不具备载脂能力,这种成分变化影响 HDL 功能并参与多种疾病的发生发展<sup>[15]</sup>。并且,由于 SAA 取代了 HDL 上的 ApoA1,使得 ApoA1 对 LCAT 的激活减少, HDL 的载脂能力进一步下降<sup>[16]</sup>。在脂肪组织中,脂肪细胞膜表面的糖蛋白能够与 SAA 结合,使 HDL 滞留在脂肪组织,减少血浆 HDL 的浓度<sup>[17]</sup>。除此之外,肝细胞膜表面清道夫受体 I 不仅是 ApoA1 的识别受体,也是 SAA 的识别受体。ApoA1 介导肝细胞对高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)的选择性吸收,而 SAA 与肝细胞清道夫受体结合会加速 HDL 的重塑和降解<sup>[18]</sup>。但是, SAA 与清道夫受体的亲和力更强,肝细胞对 HDL 的重塑和降解增加,降低了 HDL 运载胆固醇的效率。由此可见,在不同的机体状态下, HDL 的蛋白质组学会发生变化,其中 ApoA1 的比重和功能直接影响了 HDL 的载脂能力,例如 SAA 在取代 ApoA1 之后,影响了 HDL 的成熟、运输和降解,使 RCT 受限。

## 2 HDL 的代谢

作为胆固醇的主要运载工具, HDL 在机体内的代谢过程均伴随载脂量的变化,与 RCT 紧紧相扣。RCT 是指肝外细胞内的胆固醇,通过血液循环转运至肝脏,在肝脏转化为胆汁酸排除体外的过程,包括胆固醇流出、酯化和转化为胆汁酸这 3 个步骤<sup>[19]</sup>。RCT 第一步是肝外细胞胆固醇流出, ApoA1 接受由外周细胞 ABCA1 转运的胆固醇和磷脂,形成圆盘状 pre- $\beta$ -HDL<sup>[20]</sup>; RCT 第二步是游离胆固醇的酯化和 HDL 的转运,分布于新生 HDL 表面的游离胆固醇经 LCAT 酯化转移至脂质核心,核心中胆固醇酯含量增加,甘油三酯减少,圆盘状 pre- $\beta$ -HDL 直径缩小而密度增大,转变为球型 HDL3, HDL3 在血浆磷脂转运蛋白作用下,接受中间密度脂蛋白、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)等颗粒的磷脂、游离脂肪酸,体积逐

渐增大,形成成熟的 HDL2,经血液循环转移至肝脏; RCT 最后一步在肝脏进行,血浆中的 HDLC 由肝脏表面的 HDL 受体摄取,肝脏能将胆固醇转化为胆汁酸排出。在整个 RCT 过程中, ABCA1、LCAT 等多种蛋白参与 HDL 的形成与成熟,并维持胆固醇流出、酯化与胆汁酸形成的动态平衡<sup>[21]</sup>。当这些调控蛋白在遗传过程中出现异常, HDL 的代谢与 RCT 的平衡会遭到破坏。

ABCA1 基因位于人染色体 9s22-q31 上,全长 149 kb,包含 50 个外显子和 49 个内含子,该基因编码一个由 2 261 个氨基酸组成的膜整合蛋白,含有 2 个跨膜结构域、2 个核苷酸结合结构和 1 个调节结构域。在冷冻电镜下观察,人源 ABCA1 全长蛋白整体结构为 4.1 埃,关键的胞外结构域为 3.9 埃,且 ABCA1 可能通过“侧向进入(lateral access)”方式介导细胞内胆固醇流出至 ApoA1,启动 RCT<sup>[22]</sup>。ABCA1 基因的突变及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)使得细胞膜上 ABCA1 质量及数量改变,引发体内 HDLC 水平的异常。已发现与疾病有关的 ABCA1 基因突变或者 SNP 位点有 90 多个,汉族人群存在 R219K 多态性;在 R219K 多基因型中, RR、RK 基因型携带者的 HDLC 水平明显低于携带 KK 基因型的个体,增加冠心病遗传易感性的风险<sup>[23]</sup>。

人类 LCAT 基因位于 16 号染色体 q22 区,全长为 4.5 kb,包含 6 个外显子和 5 个内含子。成熟的 LCAT 由 416 个氨基酸组成,全长 67 kb。LCAT 的核心功能是将磷酸 sn-2 脂肪酰基转给游离胆固醇,接受酰基后转变为疏水的胆固醇酯进入 HDL 脂质核心,促进 HDL 的成熟。游离胆固醇的酯化和 HDL 的成熟是 RCT 的第二步, LCAT 的结构缺陷或缺失导致 RCT 受阻,外周组织和血浆中的游离胆固醇升高,加速动脉粥样硬化进程。LCAT 编码区有 3 个多态性位点,即 608C/T、911T/C、1188C/T。在中国人群中 911T/C、1188C/T 比较罕见, LCAT 的 608T/T 基因携带者的 HDLC 水平高于 608C/T 携带者<sup>[24]</sup>。

## 3 HDL 的功能

基于 RCT 系统,本课题组进一步提出胆固醇转运系统这一新的概念<sup>[25]</sup>。胆固醇转运系统更强调 HDL 在胆固醇转运中的功能、HDL 与细胞之间的脂质交换以及抗动脉粥样硬化作用。HDL 作为 RCT 的主要脂质载体,其核心功能是外周细胞的胆固醇



流出,启动 RCT,缓解外周组织的脂质蓄积。

### 3.1 HDL 与 CVD 发病风险

HDL 水平与 CVD 发生率在一定范围呈负相关,HDL 每增加 4 mmol/L,CVD 的发病风险降低 2%~3%;在 HDL 水平超过 90 mmol/L 后,HDL 与 CVD 的相关性不明显<sup>[26]</sup>。冯冬萍等<sup>[27]</sup>、雷东升等<sup>[28]</sup>提出 CETP 抑制剂虽然可以显著升高 HDL 水平,却不能有效地降低心血管事件的发生率。CETP 抑制剂具体机制为:CETP 的 N 端可以与 HDL 结合,C 端可以与 LDL 或者 VLDL 结合,形成 HDL·CETP·LDL 或者 HDL·CETP·VLDL 三聚体,介导胆固醇酯从 HDL 向 LDL 或者 VLDL 转移,CETP 抑制剂能够减少 HDL 胆固醇酯的转移,提高血浆 HDL 的水平<sup>[28]</sup>。提示 HDL 浓度不能完全代表 HDL,“HDL”偏重于蛋白颗粒的特性,“HDL”代表血液循环中 HDL 的总体数量。HDL 对心血管的保护作用体现在 HDL 能将血管内皮下沉积的脂质清除,而循环中 HDL 浓度并不能动态地反映 HDL 对内皮下脂质的清除能力。在病理状态下,CETP 抑制剂等药物虽然减少 HDL 核心中胆固醇酯的流失,但 HDL 蛋白组成和结构已经受到影响,例如 ApoA1 的氧化<sup>[29]</sup>,SAA 比重的增加<sup>[15]</sup>,会导致 HDL 整体效能下降。

HDL 通过巨噬细胞膜表面受体介导细胞胆固醇流出是防止血管内皮下胆固醇堆积最有效的方式<sup>[29]</sup>,巨噬细胞胆固醇流出能力(cholesterol efflux capacity,CEC)比血浆 HDL 更能反应 HDL 的功能。Saleheen 等<sup>[30]</sup>对 25 639 名志愿者进行了约 13 年的随访,研究结果提示这种 HDL 依赖的 CEC 越强,CVD 的发病率越低。HDL 依赖的巨噬细胞胆固醇流出有 2 种方式:经 ABCA1 流出和经 ABCG1 流出<sup>[31]</sup>。ABCA1 和 ABCG1 介导胆固醇流出具有明显特异性,ABCA1 的配体为 ApoA1,促进圆盘状 HDL 的形成;ABCG1 的配体为球型 HDL,进一步增大脂质核心<sup>[32]</sup>。对比正常人群的 CEC,冠心病患者的血浆圆盘状 HDL 的浓度与 ApoA1 接受 ABCA1 流出胆固醇的效率不匹配,ApoA1 接受胆固醇流出的效率下降了约 30%,但血浆中的圆盘状 HDL 浓度却保持不变或升高,提示部分 HDL 可能没有参与 RCT,从而降低血脂<sup>[33]</sup>。与血浆 HDL 浓度相比,HDL 依赖的巨噬细胞 CEC 是对血管内皮下脂质清除效率的直接反映,能动态、更有针对性地评估动脉粥样硬化的发生发展和 CVD 的发病风险。

### 3.2 HDL 与老年性黄斑变性

老年性黄斑变性(age-related macular degenera-

tion,AMD)是导致中老年群体失明的主要原因,随着老年化人口的不断增加,AMD 的发病率也逐年上升<sup>[34]</sup>。AMD 的主要特征是视网膜色素上皮层脂质沉积并形成脉络膜小疣,将 AMD 患者色素上皮细胞进行体外培养,发现这些细胞脂质蓄积明显<sup>[35]</sup>;全基因组相关性研究也表明与 HDL 代谢相关的基因变异会影响 AMD 的发生发展<sup>[36]</sup>,提示 AMD 的病理改变与视网膜局部脂质代谢紊乱联系密切。

ABCA1 介导胆固醇流出是视网膜色素上皮细胞缓解细胞内胆固醇蓄积的主要方式。特异性敲除小鼠视网膜色素上皮细胞的 ABCA1 之后,脂滴数量增多,小鼠视觉敏感下降<sup>[35]</sup>。与对照组相比,ABCA1 敲除模型鼠色素上皮细胞对光的敏感性下降,主要表现为视紫红质与视黄醇的转换受阻;感光后,视紫红质向视黄醇的转换正常;但是在暗环境,视黄醇向视紫红质转换的速度减慢<sup>[37]</sup>。脂质蓄积也是加速色素上皮细胞死亡的主要原因,导致色素上皮层变薄;细胞裂解后,胆固醇酯堆积在细胞外基质形成的视网膜小疣,破坏色素上皮层连续性并加重局部炎症<sup>[35]</sup>。HDL 除了可以带走色素上皮细胞中多余的胆固醇及减少脂毒性之外,还能发挥其抗炎能力,延缓 AMD 的进展。

### 3.3 HDL 运载 miRNA

多数学者将 HDL 的抗炎、抗脂质蓄积功能归功于其在 RCT 中转运胆固醇,HDL 也可作为 miRNA 的重要载体(HDL transferred miRNA,HDL-miRNA)来调控细胞内信号转导,干预动脉粥样硬化<sup>[38]</sup>。miRNA 是一类仅有 18~25 个核苷酸组成的单链小分子非编码 RNA,通过碱基互补配对原则与特定靶基因 mRNA 的 3'UTR 或 5'UTR 区结合,起到调节 mRNA 翻译的作用<sup>[39]</sup>,参与细胞及细胞间的信号传递,是目前广泛研究的基因表达调控因子。研究发现人类及小鼠的 HDL 中存在 100 多种 miRNA,其中 miRNA-223 最为丰富,miRNA-223 主要在髓样细胞和肝细胞中转录,在内皮细胞很少转录。用血液循环中的 HDL 孵育内皮细胞后,miRNA-223 在 HDL 中的水平下降,内皮细胞中的水平增加;用重组 HDL 处理内皮细胞后,内皮细胞中的 miRNA-223 水平无明显变化,这说明 HDL 能将 miRNA-223 运输至内皮细胞<sup>[38]</sup>。miRNA-223 进入内皮细胞后发挥多种功能,miRNA-223 能通过促进 ABCA1 的表达来促进胆固醇流出,同时下调内皮细胞黏附分子 1 的表达,减少单核细胞的黏附,减轻炎症反应<sup>[40]</sup>。在不同病理生理状态下 HDL-miRNA 的种类和含量存在差异,在不稳定型心绞痛患者体内 miRNA-486、

miRNA-92a 与 HDL 结合增高,miRNA-486 通过靶向作用于组蛋白乙酰转移酶下调 ABCA1,miRNA-92a 可抑制 PON-1 的活性,增强内皮细胞的炎症应答<sup>[41-42]</sup>。根据已有的研究结果,通过检测个体中 HDL-miRNA,可以对 CVD 的风险进行预测。HDL-miRNA 也可以成为一种治疗手段,将特定的 miRNA 搭载至 HDL,靶向作用于内皮细胞或者肝细胞,干预疾病的发生发展。

#### 4 小结与展望

目前 HDL 的研究方向是系统而全面的探索 HDL 组成成分、结构与评估其多样化的功能。本文通过分析慢性炎症和代谢性疾病等条件下循环系统中 HDL 结构与功能的变化,归纳概括了不同情况下 HDL 对循环系统胆固醇代谢平衡的影响。HDL 的临床应用价值是不可忽视的,但研究人员在将 HDL 的研究成果应用于临床时遇到了瓶颈。其一,HDL 的组成异质性很高,导致其分类没有统一标准,部分实验数据的可比性和可重复性不高;其二,虽然圆盘状 HDL 的“双环带”结构模型与球型 HDL 的“三叶草”结构模型已经较为明确,但这两种结构的转换及转换条件尚不清楚;其三,在 HDL 超负荷运载胆固醇时,其代谢与功能变化仍不明确。总而言之,有关 HDL 的研究取得了不少成果,也出现了一些问题,进一步明确 HDL 在血脂、炎症调控中的作用,可能会为临床治疗血脂紊乱、动脉粥样硬化性疾病提供新的治疗指导和措施。

#### [参考文献]

- [1] Baliga RR. HDL-cholesterol: perfection is the enemy of good? [J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(1): 27-37.
- [2] Bashtovyy D, Jones MK, Anantharamaiah GM, et al. Sequence conservation of apolipoprotein A-I affords novel insights into HDL structure-function [J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 435-450.
- [3] Sevugan CP, Mayne L, Kan ZY, et al. Apolipoprotein A-I helical structure and stability in discoidal high-density lipoprotein (HDL) particles by hydrogen exchange and mass spectrometry [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(29): 11687-11692.
- [4] Lagerstedt JO, Budamagunta MS, Liu GS, et al. The "beta-clasp" model of apolipoprotein A-I--a lipid-free solution structure determined by electron paramagnetic resonance spectroscopy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(3): 448-455.
- [5] Chen J, Li Q, Wang J. Topology of human apolipoprotein E3 uniquely regulates its diverse biological functions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(36): 14813-14818.
- [6] Vedhachalam C, Chetty PS, Nickel M, et al. Influence of apolipoprotein (Apo) A-I structure on nascent high density lipoprotein (HDL) particle size distribution [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(42): 31965-31973.
- [7] Martin DD, Budamagunta MS, Ryan RO, et al. Apolipoprotein A-I assumes a "looped belt" conformation on reconstituted high density lipoprotein [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(29): 20418-20426.
- [8] Bibow S, Polyhach Y, Eichmann C, et al. Solution structure of discoidal high-density lipoprotein particles with a shortened apolipoprotein A-I [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(2): 187-193.
- [9] Pourmousa M, Song HD, He Y, et al. Tertiary structure of apolipoprotein A-I in nascent high-density lipoproteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(20): 5163-5168.
- [10] Bhat S, Sorcithomas MG, Tuladhar R, et al. Conformational adaptation of apolipoprotein A-I to discretely sized phospholipid complexes [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(26): 7811-7821.
- [11] Didonato JA, Aulak K, Huang Y, et al. Site-specific nitration of apolipoprotein A-I at tyrosine 166 is both abundant within human atherosclerotic plaque and dysfunctional [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15): 10276-10292.
- [12] 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(4): 779-789.
- [13] 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.
- [14] Wu Z, Wagner MA, Zheng L, et al. The refined structure of nascent HDL reveals a key functional domain for particle maturation and dysfunction [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(9): 861-868.
- [15] Egom EE, Shiwani HA, Pharithi RB, et al. Dynamic changes of the composition of plasma HDL particles in patients with cardiac disease: Spotlight on sphingosine-1-phosphate/serum amyloid A ratio [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(4): 319-325.
- [16] Kim MH, De Beer MC, Wroblewski JM, et al. Impact of individual acute phase serum amyloid A (SAA) isoforms on HDL metabolism in mice [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(6): 969-979.
- [17] Han CY, Tang C, Guevara ME, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL [J]. *J*

- Clin Invest, 2016, 126(1): 266-281.
- [18] Cai L, De Beer MC, De Beer FC, et al. Serum amyloid A is a ligand for scavenger receptor class B type I and inhibits high density lipoprotein binding and selective lipid uptake[J]. J Biol Chem, 2005, 280(4): 2954-2961.
- [19] 尹凯, 唐朝克. 炎症调控胆固醇逆向转运的机制研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(7): 655-657.
- [20] Zou J, Wang G, Li H, et al. IgM natural antibody T15/E06 in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2020, 504: 15-22.
- [21] 邹瑾, 赵真旺, 吴洁, 等. 荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达与胆固醇流出的影响及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 872-876.
- [22] Qian H, Zhao X, Cao P, et al. Structure of the human lipid exporter ABCA1[J]. Cell, 2017, 169(7): 1228-1239.
- [23] 史文元, 赵战芝, 肖东梅, 等. 汉族人群 ARCA1 基因 R219K 单核苷酸多态性分析[J]. 实用预防医学, 16(4): 1057-1060.
- [24] 朱晓岩, 许宏伟, 侯荣耀, 等. 卵磷脂胆固醇酰基转移酶基因 608C/T 多态性与动脉粥样硬化性脑梗塞的关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(4): 419-422.
- [25] Yu XH, Zhang DW, Zheng XL, et al. Cholesterol transport system: An integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis[J]. Prog Lipid Res, 2019, 73: 65-91.
- [26] Wa VDS, Holme I, Boekholdt SM, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk; the IDEAL and EPIC-Norfolk studies[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(6): 634-642.
- [27] 冯冬萍, 屠强, 杨梦溪, 等. 胆固醇酯转运蛋白抑制剂对动脉粥样硬化性心血管疾病影响的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019(7): 629-634.
- [28] 雷东升, 童慧敏, 张磊, 等. 胆固醇酯转移蛋白在胆固醇酯转移中的结构与功能[J]. 化学进展, 2014, 26(5): 879-888.
- [29] Zhao ZW, Zhang M, Chen LY, et al. Heat shock protein 70 accelerates atherosclerosis by downregulating the expression of ABCA1 and ABCG1 through the JNK/Elk-1 pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(8): 806-822.
- [30] Saleheen D, Scott R, Javad S, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(7): 507-513.
- [31] Wang G, Gao JH, He LH, et al. Fargesin alleviates atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and reducing inflammatory response[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(5): 158633-158641.
- [32] Asztalos BF, Horvath KV, Mehan M, et al. Influence of HDL particles on cell-cholesterol efflux under various pathological conditions[J]. J Lipid Res, 2017, 58(6): 1238-1246.
- [33] Asztalos BF, Horvath KV, Schaefer EJ. High-density lipoprotein particles, cell-cholesterol efflux, and coronary heart disease risk[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(9): 2007-2015.
- [34] Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, et al. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The Blue Mountains eye study[J]. Ophthalmology, 2015, 122(12): 2482-2489.
- [35] Golestaneh N, Chu Y, Xiao YY, et al. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(1): e2537-e2548.
- [36] Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants[J]. Nat Genet, 2016, 48(2): 134-143.
- [37] Storti F, Klee K, Todorova V, et al. Impaired ABCA1/ABCG1-mediated lipid efflux in the mouse retinal pigment epithelium (RPE) leads to retinal degeneration[J]. Elife, 2019, 8: e45100-e45108.
- [38] 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(4): 423-433.
- [39] Selbach M, Schwanhaussner B, Thierfelder N, et al. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs[J]. Nature, 2008, 455(7209): 58-63.
- [40] Tabet F, Vickers KC, Cuesta Torres LF, et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3292-3305.
- [41] 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-e0140967.
- [42] Liu D, Zhang M, Xie W, et al. miR-486 regulates cholesterol efflux by targeting HAT1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(3): 418-424.
- (此文编辑 曾学清)