

高密度脂蛋白组分修饰参与动脉粥样硬化发生发展的研究进展

司艳红, 邵波, 赵敏, 李英, 张先哲, 张颖, 秦树存

(山东第一医科大学 山东省医学科学院, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 微小核糖核酸; 载脂蛋白 AI; 对氧磷脂酶 1; 1-磷酸鞘氨醇

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)作为体内保护心血管系统的重要物质,可通过多种途径拮抗动脉粥样硬化(As)进展。然而,在病理状态下,氧化、糖化、甲基化修饰及微小核糖核酸(miRNA)修饰可引起 HDL 组分出现结构改变和功能障碍。本文重点综述了 HDL 功能组分及其修饰与 As 关系研究进展,此方面研究对于探寻 As 诊断和治疗潜在靶点具有重要意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the modification of high density lipoprotein components in atherosclerosis

SI Yanhong, SHAO Bo, ZHAO Min, LI Ying, ZHANG Xianzhe, ZHANG Ying, QIN Shucun

(Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Taian, Shandong 271000, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein; atherosclerosis; miRNA; ApoAI; paraoxonase 1; sphingosine 1-phosphate

[ABSTRACT] High density lipoprotein (HDL), as an important substance to protect cardiovascular system in vivo, can inhibit the progression of atherosclerosis (As) through various pathways. However, in pathological state, oxidation, glycosylation, methylation and miRNA modification can result in the structural changes and dysfunction of HDL. This review focuses on the research progress of HDL active components and their modification in As, which is of great significance for the exploration of potential targets in As diagnosis and treatment.

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ACVD)是危害人类健康的常见疾病,血清高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平与 ACVD 风险呈负相关^[1]。升高血浆 HDLC 浓度曾是抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的研究热点,然而,后期临床试验却发现单纯通过药物提高 HDLC 未对心血管疾病患者生存有利^[2]。这些结果提示,除 HDL 缺乏外, HDL 组分修饰与功能障碍也将是 ACVD 诊断和治疗的关键目标。

HDL 是由蛋白质、脂质及其所携带的调节因子组成的一种复合微粒,可通过介导胆固醇逆转运

(cholesterol reverse transport, RCT)、抗炎、抗氧化、抗血栓等功能,抑制 As 进展^[3]。在 HDL 组分中,载脂蛋白 AI(ApoAI)是 HDL 抗 As 的主要物质基础,对氧磷脂酶 1(paraoxonase 1, PON1)与 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)在 HDL 抗炎抗氧化过程中发挥了重要作用^[4]。近年来发现,微小核糖核酸(microRNAs, miRNA)是 HDLC 代谢及 RCT 过程的重要调节因子。然而,在慢性炎症、氧化应激、代谢紊乱等异常情况下, HDL 重要组分可发生修饰,影响 HDL 功能和 As 进展。 HDL 重要组分结构修饰及其功能改变的研究进展介绍如下。

[收稿日期] 2019-12-23

[修回日期] 2020-03-25

[基金项目] 国家自然科学基金(81600681);山东省泰山学者岗位专项科研基金(ts201511057);山东省重点研发计划项目(2019GSF108260)

[作者简介] 司艳红,硕士,副教授,研究方向为动脉粥样硬化分子机制, E-mail 为 zhaosixinkang@163.com。通信作者秦树存,教授,博士研究生导师,研究方向为脂蛋白代谢与心脑血管疾病的防治, E-mail 为 13583815481@163.com。

1 载脂蛋白 AI

HDL 蛋白成分极为复杂, ApoAI 是其主要蛋白骨架, 约占 HDL 结构蛋白的 70%。ApoAI 在肝脏和肠道中合成, 是由 243 个氨基酸残基构成的两亲性蛋白。其二级结构是 α -螺旋, 前 43 个氨基酸由第 3 外显子编码, 其余序列由第 4 外显子编码。ApoAI 的主要功能是负责 HDL 组装, 并通过 RCT 过程把多余胆固醇从外周组织送回肝脏, 在机体胆固醇稳态调节中发挥了重要作用。目前临床上使用的大多数升 HDLC 药物(包括烟酸、他汀类、贝特类等)的作用机制部分与增加 ApoAI 的合成和/或降低 ApoAI 的代谢有关。除抗 As 作用之外, ApoAI 还具有抗炎、调节免疫、抗凝等功能。ApoAI 可直接或通过脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)间接结合脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 中和 LPS 毒性, 减轻脓毒性休克症状^[5]; ApoAI 作为一种负性急性期蛋白, 可抑制巨噬细胞和中性粒细胞释放多种炎症介质; 与前列环素相似, ApoAI 可通过抗血小板聚集增强其对心脏的保护作用和对阿尔茨海默病的治疗作用。ApoAI 还可通过调节免疫活性和对血清溶血磷脂的清除作用, 直接抑制黑色素瘤、肺癌、卵巢癌、白血病、胃癌和胰腺癌肿瘤的生长和转移^[6]。

ApoAI 的保护功能并不是一成不变的, 在 As 及其他炎性疾病中, 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)在中性粒细胞、单核巨噬细胞、内皮细胞中高表达, 可氧化修饰 ApoAI 引起 HDL 功能失调。2008 年, Peng 等^[7]研究发现, 色氨酸(Trp)残基是 ApoAI 氧化损伤的敏感部位, 分子中色氨酸取代亮氨酸后, 导致了 ApoAI 作为胆固醇受体的功能丧失, 而赖氨酸甲基化并没有改变 ApoAI 对 MPO 的敏感性。2014 年, Huang 等^[8]研究表明 ox-Trp72-ApoAI 在血液循环中含量较低, 但在 As 斑块内却高度富集。体外实验显示, ox-Trp72-ApoAI 不仅作为 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)介导胆固醇外流受体的功能完全消失, 而且 ox-Trp72-ApoAI 可促进内皮细胞核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活化和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)蛋白表达。在临床心脏病就诊患者中, ox-Trp72-ApoAI 水平升高与心血管疾病风险增加呈显著正相关, 这提示血液循环中 ox-Trp72-ApoAI 水平可作为监测 As 的重要指征。

ApoAI 糖基化修饰也对 HDL 代谢和 As 产生不

良影响。糖尿病及终末期肾病患者血液中含有高活性 α -氧醛, 此物质共价修饰可引起 ApoAI 非酶糖基化和结构域构象变化。非酶糖基化 ApoAI 激活卵磷脂-胆固醇脂酰转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)的能力显著降低, LCAT 将无法把盘状 HDL 转化为球形 HDL, 从而促进了 ApoAI 在血液循环中的清除, 这可能是 2 型糖尿病和终末期肾病患者中普遍存在 HDLC 降低的重要原因。ApoAI 非酶糖基化还可抑制 HDL 的抗氧化、抗炎、抗黏附能力^[9]。

2 对氧磷酶 1

PON1 是一种 43 kDa 的糖蛋白, 由 354 个氨基酸构成, 因在 20 世纪 40 年代首次发现其有水解有机磷化合物的能力而命名。PON1 由肝脏合成后分泌到血液中, 在血液中, 95% 以上的 PON1 以 HDL 结合形式存在, 在 HDL 抗炎、抗氧化功能中发挥了重要作用。PON1 的活性与两个钙结合位点密切相关, 一个位于结构的顶部, 被认为与催化活性有关, 另一个位于中心部分, 可能有助于蛋白结构的稳定性, 用螯合剂去除钙离子会不可逆地破坏 PON1 功能。PON1 表达及活性受转录因子 Sp1、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)的调控。在肝细胞中, Sp1 过表达可促进 PON1 的转录, Sp1 缺失引起该基因转录的减少。PKC 则增强了 Sp1 与 PON1 启动子的亲和力, 从而在其转录中发挥作用^[10]。

PON1 是体内抗 As 重要因子之一, PON1 过度表达会抑制炎症和 As, 而在 PON1 敲除小鼠中, 脂蛋白氧化程度升高, 动脉壁炎症加重, 巨噬细胞内还原型谷胱甘肽浓度降低, 氧化应激指标升高^[11]。血液中游离的 PON1 或与 HDL 结合的 PON1 均可抑制 LDL 的氧化, 水解 ox-LDL 结构中的过氧化磷脂; PON1 发挥抗炎作用依赖于 HDL, PON1 与 ox-LDL 共孵育内皮细胞具有促炎作用, 使细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)水平明显升高, 而与 ox-HDL 共孵育时则具有抗炎作用, ICAM-1 水平降低 3 倍^[12]; PON1 还可促进外周巨噬细胞胆固醇外流, 此过程一方面依赖于溶血磷脂酰胆碱生成增加, 激活 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路, 另一方面, PON1 类似于 ApoAI, 在其二级结构中含有两亲性螺旋结构。当 PON1 单独孵育 J774 巨噬细胞时, 即可促进 ABCA1 介导的脂筏和非脂筏

结构域的胆固醇外流,当与 ApoAI 或 HDL 共同孵育 J774 巨噬细胞时,PON1 促胆固醇外排效应具有叠加作用^[13];此外,PON1 还可水解同型半胱氨酸硫酸酯,以减少和预防高同型半胱氨酸血症^[14]。

miRNA 修饰在 PON1 表达及活性调控中发挥重要作用。Holland 等^[15]应用 miRanda 软件在 PON1 的 3' UTR 区鉴定了 25 个 miRNA 结合位点。Niculescu 等^[16]研究发现冠心病患者血清 PON1 活性与 miR-92a、miR-486 和 miR-122 水平呈负相关。Aoi 等^[17]证实持续运动可使 miR-486 在血液循环中明显减少,这可能是代谢综合征患者运动后 PON1 活性增加的重要原因^[18]。Liu 等^[19]利用生物信息学分析技术发现,PON1 也是 miR-616 和 rs3735590 的目标靶基因,可直接影响 PON1 表达。在携带 rs3735590 等位基因 C 的质粒结构中,miR-616 抑制了 PON1 基因表达。然而,在 rs3735590 中用 T 替换 C 降低了 miR-616 与 PON1 亲和力,导致 PON1 基因

过度表达。新近研究证实 miRNA-616 rs3735590C-T 与临床冠心病^[20]、钙化性主动脉瓣狭窄^[21]和慢性阻塞性肺疾病^[22]风险相关。

PON1 基因的组蛋白修饰、启动子区 CpG 位点的甲基化也可调节 PON1 活性。Strakovsky 等^[23]发现高脂饮食饲养的母鼠子代大鼠中,雌性和雄性均出现肝 PON1 组蛋白 H4 的乙酰化和赖氨酸残基 4 处的组蛋白 H3 甲基化,这些修饰促进了 PON1 转录激活。Gómez-Uriz 等^[24]分离患者血细胞 DNA,用 Sequenom EpiTYPER 方法分析了 PON1 (-231 ~ +250 bp)启动子区 22 处 DNA 甲基化水平,结果显示+15 bp 和+241 bp 处 CpG 甲基化与无中风病史患者的体质量、腰围和能量摄入相关,同时,他们也发现 PON1 启动子甲基化程度越高,成人肥胖患者 PON1 表达越低。此外,饮食、年龄、生活方式、药物干预等外界因素也可调节血浆 PON1 水平与活性,与遗传因素共同导致 PON1 个体间的差异。

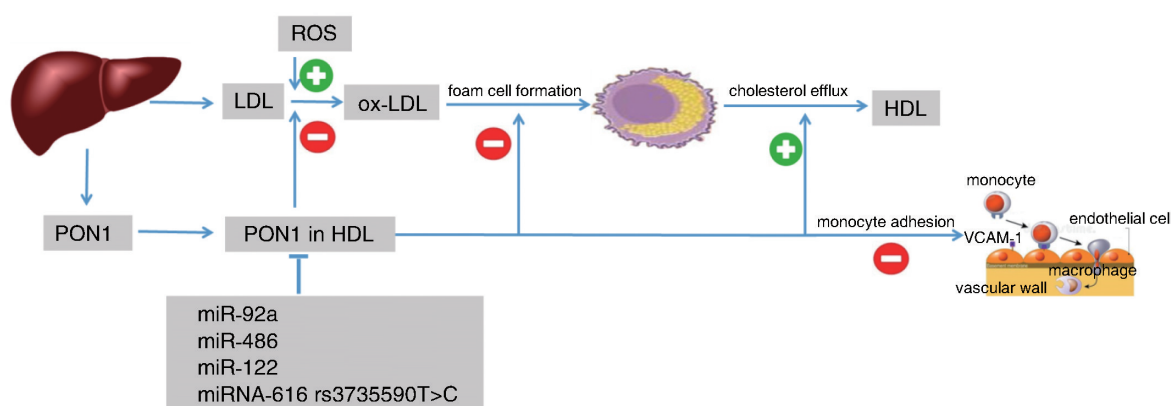


图 1. PON1 功能与 miRNA 修饰

Figure 1. PON1 function and miRNA modification

3 1-磷酸鞘氨醇

1-磷酸鞘氨醇(S1P)是鞘脂家族成员之一,主要来源于红细胞、血小板和内皮细胞。血液循环中约 2/3 S1P 存在于 HDL 颗粒中,主要与 ApoM 结合,介导了 HDL 多种生物学功能:①S1P 与 S1P 受体 1(S1P receptor 1, S1PR1)结合是形成内皮细胞之间的紧密连接、维持内皮屏障的重要因素。Bekpinar 等^[25]报道肾病患者低水平的 S1P 可能对内皮屏障功能产生不利影响,从而导致白蛋白从肾小球不断丢失。Wilkerson 等^[26]已经证明 HDL-S1P 比白蛋白结合的 S1P 更有效地诱导长期屏障效应,并且发现此效应与 HDL-S1P 抑制 S1PR1 降解有关。②与游离的 S1P 或白蛋白结合的 S1P 相比,

HDL-ApoM-S1P 抗内皮细胞凋亡能力更强,在此过程中,Akt 和 ERK 的磷酸化是必须的^[27]。③HDL-S1P 与 S1PR1 结合后,导致了 Akt/eNOS 磷酸化及随后的内皮细胞迁移和血管生成,在这一过程中内皮脂肪酶(endothelial lipase, EL)发挥了重要调节作用^[28]。④HDL-S1P 可通过诱导内皮 eNOS 引起血管舒张。S1PR3 受体对 HDL 诱导的血管舒张效应至关重要,在 S1PR3 基因缺陷小鼠的主动脉标本中此诱导效应明显减弱^[29]。HDL-S1P 还可通过诱导环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)和前列腺素 I₂(prostaglandin I₂, PGI₂)调节血管张力^[30]。

然而,在病理状态下 S1P 的水平、分布与疾病发展、HDL 功能障碍密切相关。Soltau 等^[31]报道在 As 性颈动脉狭窄和外周动脉疾病中,患者血清 S1P

水平明显低于对照组,危险因素特征曲线显示,与 HDLC 相比,S1P 是 As 更有力的指征。他们认为 As 的调节可能在一定程度上独立于 HDL 并由 S1P 介导,因为他们发现患者经过系统治疗后 S1P 水平升高。Brinck 等^[32]采用体外心肌细胞培养和离体心脏模型观察 HDL 糖基化对心肌细胞的影响,发现糖尿病患者 HDL 和体外糖化 HDL 在预防氧化应激方面的功效低于对照 HDL,并且糖基化降低了 HDL 中 S1P 含量,糖化和糖尿病 HDL 的 S1P 含量与氧化应激时心肌细胞存活呈正相关,在糖尿病患者 HDL 中加入 S1P 可恢复其心脏保护功能。此外,1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者尽管 HDL 水平升高,但心血管疾病的危险性却增加,这可能也和 HDL 中 S1P 变化有关。Denimal 等^[33]采用液相色谱-串联质谱法,对 54 例 T1DM 患者和 50 例正常人 HDL2 和 HDL3 中磷脂、鞘脂进行定量分析,发现 T1DM 患者 HDL2 和 HDL3 中的 S1P 分别比对照组低 11.7% 和 14.4%。Frej 等^[34]研究显示,T1DM 患者 ApoM-S1P 复合物由密度高的 HDL 向密度轻的 HDL 转移,同时发现轻 HDL 颗粒不能激活 Akt,且轻 HDL 颗粒 ApoM-S1P 对肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的 ICAM-1 表达的抑制作用不如重 HDL 颗粒效果明显。因此,ApoM-S1P 和轻 HDL 颗粒的组装在抗炎活性方面效率较低。糖尿病肾病时血浆 S1P 水平也降低^[25]。以上研究提示,血浆及 HDL 中 S1P 定量分析可在一定程度上对临床诊断和治疗提供指导意义。

4 HDL 相关 miRNA

血液循环中的 miRNA 不仅以外泌体的形式运输,HDL 颗粒中也存在 miRNA。miR-135a、miR-188-5p 和 miR877 在健康人群 HDL 中含量最为丰富,而 miR-223、miR-105 和 miR-106a 在家族性高胆固醇血症患者 HDL 中含量较高^[35]。其中,关于 miR-223 的研究较为深入。在新生大鼠心肌细胞中,miR-223 上调葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4),促进葡萄糖的摄取和利用,拮抗胰岛素抵抗^[36]。miR-223 还可下调人肝细胞 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor B class 1, SR-B1),导致肝细胞摄取 HDLC 减少^[37],从而影响 RCT。更为重要的是 miR-223 参与调节 HDL 的抗炎作用。2014 年,Tabet 等^[38]研究显示,HDL 抗炎特性部分是通过 HDL-miR-223-3p 向内皮细胞的转运和 ICAM-1 的翻译抑制而实现。内皮细胞与 HDL

共孵育后,内皮细胞 miR-223 水平显著升高,而 HDL 中 miR-223 水平显著降低。miR-223 抑制剂预处理内皮细胞后,HDL 对 ICAM-1 蛋白表达的抑制作用消失。miR-223 不能在内皮细胞内转录,但是 HDL 中的 miR-223 可直接靶向抑制 ICAM-1 的表达。最近,该研究团队进一步证实 HDL-miR-223-3p 来源于巨噬细胞,而 HDL 可诱导巨噬细胞中 miR-223-3p 转录和合成,这一过程受 SR-B1 介导的细胞胆固醇外流的调节^[39]。从中,我们可以推测:巨噬细胞胆固醇外流-HDL-miR-223-内皮细胞炎症反应抑制可能存在某种联系,但具体过程尚需详细研究和阐明。因此,提取和纯化 HDL-miRNA 并分析其与 HDL 功能和 As 的关系可能具有重要的临床意义^[40]。

除了 HDL 颗粒中携带的 miRNA,其他多种 miRNA 在 HDL 代谢与功能中也发挥了重要调节作用。miR-33 位于固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulating element binding protein, SREBP) 内含子序列中,已证实能够调节 HDL 功能与 As 进展。miR-33 在小鼠肝脏过表达导致 ABCA1 和 ABCG1 表达减少和血浆中 HDLC 水平降低。反之,拮抗 miR33 表达可导致肝脏中 ABCA1/ABCG1 表达与血浆 HDLC 水平升高^[41]。miR-33 也能够调节胆汁酸转运体 ABCB11 和 ATP8B1,miR-33 基因沉默导致胆汁中固醇含量增加,HDL 介导的 RCT 增强^[42]。在灵长类动物,抗 miR-33 治疗也能增加循环 HDLC 水平^[43]。此外,Allen 等^[42]发现抑制 miR-33 可以减轻辛伐他汀肝毒性,与他汀类药物联合用药可能产生协同作用。除 miR-33 外,miR-758、miR-144、miR-26、miR-27a/b、miR302a、miR-148a、miR-128-1 和 miR-19b 也被证实能够影响巨噬细胞和肝细胞中 ABCA1 表达^[44]。巨噬细胞 miR-302a 沉默增加了 ABCA1 表达,加速了巨噬细胞胆固醇外流至 ApoAI,体内 miR-302a 的拮抗增强了肝脏 ABCA1 表达与血浆 HDLC 水平,减少动脉粥样硬化^[45]。miR148a 和 miR-128-1 过度表达显著降低小鼠血液循环中 HDLC 和肝脏 ABCA1 水平^[46-47]。miR-10b、miR-128-2、miR-18a 和 miR-378 可抑制 ABCG1 表达,在细胞胆固醇外排过程中发挥调节作用^[44]。HDL 与肝细胞上的特异性受体 SR-B1 结合卸载其脂质,这是 RCT 的关键步骤,miRNA 可通过调节 SR-B1 表达影响肝脏摄取 HDLC。在肝细胞,miR-455、miR-125a、miR-185、miR-96 过度表达可下调 SR-B1 表达和 HDLC 的摄取^[44]。以上研究提示 miRNA 网络可通过多基因转录后调节参与 HDL 代谢和功能。

5 结 语

HDL 是一种多功能脂蛋白颗粒,对心血管系统具有重要的保护作用。然而,HDL 易受损伤,其血浆水平并不能反映其功能。在病理条件下,HDL 各组分含量及结构改变,可导致其功能障碍。进一步探索和鉴定 HDL 各组分结构改变的影响,将为 As 的早期诊断和防治带来新的希望。

[参考文献]

- [1] 李博洁,张彩平,龙石银. 高密度脂蛋白亚类与心血管疾病现状分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(12): 1080-1086.
- [2] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four prospective American studies[J]. Circulation, 1989, 79: 8-15.
- [3] 郭凯,马煜盛,龙洁旋,等. 高密度脂蛋白靶向防治动脉粥样硬化新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(10): 1075-1080.
- [2] 曹佳,刘发权,喻红. HDL 功能检测与冠状动脉斑块的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(10): 1045-1051.
- [3] Zhang X, Wang L, Chen BH. Protects endotoxin-challenged rats from multiple organ injury and dysfunction[J]. Biol Chem, 2015, 396(1): 53-60.
- [4] Mangaraj M, Nanda R, Panda S. Apolipoprotein AI: A molecule of diverse function[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(3): 253-259.
- [5] Peng DQ, Brubaker G, Wu Z, et al. Apolipoprotein AI tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidase-mediated loss of function[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(11): 2063-2070.
- [6] Huang Y, Didonato JA, Levison BS, et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein AI in human atheroma[J]. Nat Med, 2014, 20(2): 193-203.
- [7] Rye KA. Biomarkers associated with high-density lipoproteins in atherosclerotic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(2): 247-250.
- [8] Arii K, Suehiro T, Ikeda Y, et al. Role of protein kinase C in pitavastatin-induced human paraoxonase I expression in Huh7 cells[J]. Metabolism, 2010, 59(9): 1287-1293.
- [9] Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, et al. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice[J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34(6): 774-784.
- [10] Loued S, Isabelle M, Berrougui H, et al. The anti-inflammatory effect of paraoxonase 1 against oxidized lipids depends on its association with high density lipoproteins[J]. Life Sci, 2012, 90(1/2): 82-88.
- [11] Ikhlef S, Berrougui H, Kamtchueng SO, et al. Paraoxonase 1-treated ox-LDL promotes cholesterol efflux from macrophages by stimulating the PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway[J]. FEBS Lett, 2016, 590(11): 1614-1629.
- [12] Zang T, Pottenplackel LP, Handy DE, et al. Comparison of protein N-Homocysteinylation in rat plasma under elevated homocysteine using a specific chemical labeling method[J]. Molecules, 2016, 21(9): 1195.
- [13] Holland N, Lizarraga D, Huen K. Recent progress in the genetics and epigenetics of paraoxonase: Why it is relevant to children's environmental health[J]. Curr Opin Pediatr, 2015, 27(2): 240-247.
- [14] 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.
- [15] Aoi W, Ichikawa H, Mune K, et al. Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men[J]. Front Physiol, 2013, 4: 00080.
- [16] Casella-Filho A, Chagas AC, Maranhão RC, et al. Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8): 1168-1172.
- [17] Liu ME, Liao YC, Lin RT, et al. A functional polymorphism of PON1 interferes with microRNA binding to increase the risk of ischemic stroke and carotid atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1): 161-167.
- [18] Zhang Y, Wang S, Li Y, et al. Relationship of microRNA 616 gene polymorphism with prognosis of patients with premature coronary artery disease[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(11): 899-903.
- [19] Wang Z, Chen S, Zhu M, et al. Functional SNP in the 3' UTR of PON1 is associated with the risk of calcific aortic valve stenosis via miR-616[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(4): 1390-1398.
- [20] Lv M, Sun D, Chen L. Identification of prognostic value of Rs3735590 polymorphism in 3'-Untranslated region (3'-UTR) of paraoxonase 1 (PON-1) in chronic obstructive pulmonary disease patients who received coronary artery bypass grafting (CABG)[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(5): 1809-1818.
- [21] Strakovsky RS, Zhang XY, Zhou D, et al. The regulation of hepatic Pon1 by a maternal high-fat diet is gender specific and may occur through promoter histone modifications in neonatal rats[J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(2): 170-176.
- [22] Gómez-Uriz AM, Goyenechea E, Campión J, et al. Epi-

- genetic patterns of two gene promoters (TNF- α and PON) in stroke considering obesity condition and dietary intake [J]. *J Physiol Biochem*, 2014, 70(2): 603-614.
- [23] Bekpinar S, Yenidunya G, Gurdol F, et al. The effect of nephropathy on plasma sphingosine 1-phosphate concentrations in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(18): 1264-1267.
- [24] Wilkerson B, Grass GD, Wing SB, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) carrier-dependent regulation of endothelial barrier: high density lipoprotein (HDL)-S1P prolongs endothelial barrier enhancement as compared with albumin-S1P via effects on levels, trafficking, and signaling of S1P1 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(53): 44645-44653.
- [25] Ruiz M, Okada H, Dahlbäck B. HDL-associated ApoM is anti-apoptotic by delivering sphingosine 1-phosphate to S1P1 & S1P3 receptors on vascular endothelium [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 36.
- [26] Tatematsu S, Francis SA, Natarajan P, et al. Endothelial lipase is a critical determinant of high-density lipoprotein-stimulated sphingosine 1-phosphate-dependent signaling in vascular endothelium [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1788-1794.
- [27] Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(3): 350-361.
- [28] Liu D, Ji L, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-2 expression, prostacyclin production and endothelial protection of high-density lipoprotein [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2012, 12(2): 98-105.
- [29] Soltau I, Mundersbach E, Geissen M, et al. Serum-sphingosine-1-phosphate concentrations are inversely associated with atherosclerotic diseases in humans [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168302.
- [30] Brinck JW, Thomas A, Lauer E, et al. Diabetes mellitus is associated with reduced high-density lipoprotein sphingosine-1-phosphate content and impaired high-density lipoprotein cardiac cell protection [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 817-824.
- [31] Denimal D, Pais DJ, Petit JM, et al. Significant abnormalities of the HDL phosphosphingolipidome in type 1 diabetes despite normal HDL cholesterol concentration [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 752-760.
- [32] Frej C, Mendez AJ, Ruiz M, et al. A shift in ApoM/S1P between HDL-particles in women with type 1 diabetes mellitus is associated with impaired anti-inflammatory effects of the ApoM/S1P complex [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1194-1205.
- [33] 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.
- [34] Lu H, Buchan RJ, Cook SA. microRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(3): 410-420.
- [35] Wang L, Jia XJ, Jiang HJ, et al. microRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(10): 1956-1964.
- [36] Tabet F, Vickers KC, Cuesta TL, et al. HDL transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3292.
- [37] Cuesta TL, Zhu W, Öhring G, et al. High density lipoproteins induce miR-223-3p biogenesis and export from myeloid cells: Role of scavenger receptor BI-mediated lipid transfer [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 286: 20-29.
- [38] Ishikawa H, Yamada H, Kondo K, et al. Establishment of a simpler method for measuring HDL-microRNAs [J]. *Ann ClinBiochem*, 2019, 56(1): 49-55.
- [39] Price NL, Rotllan N, Zhang XB, et al. Specific disruption of ABCA1 targeting largely mimics the effects of miR-33 knockout on macrophage cholesterol efflux and atherosclerotic plaque development [J]. *Circ Res*, 2019, 124(6): 874-880.
- [40] Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin and diet-induced hepatotoxicity [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(9): 882-895.
- [41] Hennessy EJ, Van Solingen C, Scacalossi KR, et al. The long noncoding RNA CHROME regulates cholesterol homeostasis in Primate [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(1): 98-110.
- [42] Lian Z, Zhu BB, Lei CY, et al. Reverse cholesterol transport-related miRNAs and their regulation by natural functional compounds [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(10): 1004-1011.
- [43] Meiler S, Baumer Y, Toulmin E, et al. microRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 323-331.
- [44] Goedeke L, Rotllan N, Canfrón-Duque A, et al. microRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1280-1289.
- [45] Wagschal A, Najafi-Shoushtari SH, Wang LF, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1290-1297.

(此文编辑 朱雯霞)