

本文引用: 赵小杰, 喻红. “失功能”HDL 与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 185-191.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-03-0185-07

· HDL 专栏 ·

“失功能”HDL 与动脉粥样硬化

赵小杰, 喻红

(武汉大学基础医学院生物化学与分子生物学系 湖北省发育源性疾病重点实验室, 湖北省武汉市 430071)

[栏目主持人简介] 喻红, 博士, 武汉大学基础医学院教授, 博士研究生导师, 生物化学与分子生物学系主任。2001—2005 年间先后赴法国南锡一大科技园和美国范德堡大学医学中心心血管医学部从事博士后工作。目前兼任国家自然科学基金委通信评审专家, 教育部人事司及教育部学位中心评审专家, 中国生物化学与分子生物学学会脂质与脂蛋白专业委员会委员, 湖北省生物化学与分子生物学学会副理事长。主要从事动脉粥样硬化性心血管疾病分子机制与防治研究, 特别是脂蛋白代谢、氧化应激所致代谢性疾病发生发展中的分子机制, 靶向机体氧化平衡机制探寻脂质代谢调控及疾病防治的新靶标和新策略。现主持国家自然科学基金面上项目 5 项以及湖北省自然科学基金青年杰出人才项目等多项课题, 于 *Arterioscler Thromb Vasc Biol*、*J Lipid Res*、*FASEB J* 等期刊上发表论文 20 余篇, 国家发明专利授权 2 项。



[关键词] 高密度脂蛋白; 功能障碍; 炎症; 氧化; 动脉粥样硬化

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)具有介导胆固醇逆向转运、抗氧化、抗炎、保护内皮等功能而被公认为动脉粥样硬化的重要防御因素。但在炎症、代谢性疾病状态下, HDL 发生组分改变、氧化或修饰, 可转化为致动脉粥样硬化的“失功能”HDL, 进而与心血管事件发生率的增加有关。本文概述“失功能”HDL 的组成与功能特征, 旨在为动脉粥样硬化性心血管疾病提供新的诊治手段。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Dysfunctional high density lipoprotein and atherosclerosis

ZHAO Xiaojie, YU Hong

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Wuhan University School of Basic Medical Sciences & Hubei Provincial Key Laboratory of Developmentally Originated Disease, Wuhan, Hubei 430071, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein (HDL); dysfunction; inflammation; oxidation; atherosclerosis

[ABSTRACT] High density lipoprotein (HDL) is protective against atherosclerosis through multiple functions, including mediating reverse cholesterol transport, anti-oxidation, anti-inflammation, and endothelial protection. However, in the state of inflammation and metabolic diseases, due to alteration, oxidation or modification of HDL composition, HDL particles can be transformed into proatherosclerotic “dysfunctional” HDL, which is associated with an increased incidence of cardiovascular events. This paper reviews the composition and functional characteristics of dysfunctional HDL in order to provide new diagnostic and therapeutic approaches for atherosclerotic cardiovascular disease.

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)是公认的动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)重要防御因素, 其具有介导胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)、抗氧化、抗炎、保护内皮等生物学功

能^[1]。临床上常以血浆 HDL 胆固醇(HDL cholesterol, HDLC)水平作为冠心病(coronary heart disease, CHD)的负相关指标。但近年研究揭示 HDLC 水平与 CHD 之间呈 U 型相关, 非常高的 HDLC 水平与

[收稿日期] 2021-08-21

[修回日期] 2021-11-08

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82070471, 81670423, 81270364)

[作者简介] 赵小杰, 博士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化分子机制与防治, E-mail 为 xiaojiez@whu.edu.cn。通信作者喻红, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化分子机制与防治, E-mail 为 yu.hong@whu.edu.cn。

疾病风险增加相关^[2-3]。一些相关临床试验研究显示,某些药物(如 Torcetrapib)升高 HDLC 水平,但不能改善 As 的预后^[4]。某些遗传因素和暴露于炎症、血脂紊乱、高糖等条件下的 HDL,可表现出特征性结构改变和生物学功能降低甚至丧失,从而转变为致 As 性的 HDL^[5]。显然,全面了解 HDL 结构和功能的“质量”,而非仅仅 HDLC 水平,能更好地探讨动脉粥样硬化性心血管疾病的诊断靶标及治疗策略^[6]。

1 “失功能”HDL 的发现

HDL 是一种代谢相当复杂的脂质与蛋白质复合物,其代谢实际上就是 RCT 的过程。正常情况下,肝外细胞的游离胆固醇通过膜上 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)流出至无脂/低脂的载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I)/HDL 上,后者在血浆中卵磷脂-胆固醇酯转移酶 (lecithin-cholesterol acyl transferase, LCAT) 等作用下逐渐转变为成熟的 HDL,成熟 HDL 运载的胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 可被肝脏 HDL 受体,即清道夫受体 B I (scavenger receptor class B member I, SR-B I) 选择性摄取入肝细胞,进而在肝内转化成胆汁酸或直接以游离胆固醇形式外排到胆道;其次,血浆 HDL-CE 也可经胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 转移至极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL),进而转为低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL),随后也进入肝细胞代谢。机体通过 HDL 介导 RCT 机制,将血管壁细胞的胆固醇转运至肝脏外排,从而体现对心血管的保护作用^[1]。

生理状态下,机体 HDL 组成中约含 50% 的蛋白质、25% 的磷脂、20% 的胆固醇及 5% 的甘油三酯,但 HDL 颗粒可表现出大小、形状、组成、密度、功能等的异质性。无论是根据 HDL 密度大小分为 HDL1、HDL2 和 HDL3 三种亚类,或是依照双向电泳-免疫印迹法将其分为前 β -HDL 和 α -HDL 亚类,不同的亚类成分可表现为组成、性质以及代谢特征的差异^[7-8]。因此,即使不同个体在 HDLC 浓度一致时,都可能表现出 HDL 介导血管壁细胞胆固醇外流的差异^[9]。新近的一项孟德尔随机化研究^[10]发现,血浆不同颗粒大小的 HDL 亚组分与冠心病风险存在相关,但 HDL 颗粒大小在 As 中的作用尚需进一步研究。

1995 年有研究团队报道^[11],人或家兔的急性期炎症反应中,HDL 从抗炎颗粒转化为促炎颗粒,故以“HDL 炎症指数”反映 HDL 抑制氧化型 LDL 诱导的单核细胞趋化作用。随后根据系列小鼠模型的研究提出了“失功能”HDL (dysfunctional HDL, dys-HDL) 的概念,同时在 CHD、糖尿病和代谢综合征等急、慢性炎症性疾病的人群中证实 dys-HDL 的存在^[5,12]。近年不断有研究证实,HDL 介导巨噬细胞胆固醇外流、抗炎和抗氧化的作用与 As 相关临床诊断指标(如颈动脉厚度和冠状动脉造影)呈负相关,而与 HDLC 水平无关^[13-14]。尤其,2016 年 *Science* 一篇报道,在 SR-B I 突变的人群中发现高 HDLC 水平与 CHD 高发病率相关^[3]。因此,血浆 HDLC 水平并不能完全反映 HDL 的代谢特征及抗 As 的功能,人们开始重视,从 dys-HDL 的结构与功能特征中寻找用于动脉粥样硬化性心血管疾病诊治中的更可靠、更有价值的标志物^[5-6]。

2 “失功能”HDL 结构组成的变化

HDL 的功能取决于其结构组成。蛋白质组学可检测出不同 HDL 颗粒中包含百余种相关蛋白质,包括具有核心功能的载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) 如 ApoA I (65% ~ 70%)、ApoA II (20% ~ 25%),不同比例的 ApoA IV、ApoA V、ApoC、ApoD、ApoE、ApoJ 等,以及脂质转移蛋白、相关酶类和补体调节蛋白等^[15]。目前在不同代谢性疾病患者和动物模型中均发现^[5],dys-HDL 具有典型的蛋白质结构组成的改变,以及其携运的脂质组成及 microRNA 等成分的差异^[16]。

2.1 蛋白质组成成分的变化与修饰

早期研究重塑的促炎 HDL 颗粒时就发现,其蛋白质组成中功能性的蛋白 ApoA I 和 ApoA II 等含量减少,重要的酶类如对氧磷酶 1 (paraoxonase-1, PON-1)、血小板活化因子乙酰水解酶 (plate activating factor acetylhydrolase, PAF-AH) 和 LCAT 等水平及酶活性降低,而一些炎症相关的血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 和血浆铜蓝蛋白、补体 C3 等却明显升高^[12]。急慢性炎症因子刺激下肝脏中 SAA 的表达量可增加达千倍,因与 HDL 中 ApoA I 有相似的 α 螺旋结构,故 SAA 增多可将球形 HDL 颗粒中 ApoA I 置换下来^[17]。ApoC III 作为一种致炎蛋白,也被发现其在 HDL 亚型中的存在与 CHD 风险呈正相关^[18]。利用脂蛋白组学在 SR-B I 敲除小鼠模型中发现,HDL 组分中 ApoA I 与 PON-

1 的含量降低, SAA、ApoA IV 和 α -1-抗胰蛋白酶 (α 1 antitrypsin, A1AT) 的水平升高, 均可作为 dys-HDL 的生物标志物^[19]。

HDL 中 ApoA I、PON-1 等关键蛋白质在炎症、氧化应激环境中会产生氧化及多种翻译后修饰, 如赖氨酸甲酰化、酪氨酸或色氨酸硝化或氯化、甲硫氨酸氧化等^[5]。髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是在单核巨噬细胞和中性粒细胞中高表达的一种促炎酶, 其产生 H_2O_2 、次氯酸、二氧化氮等活性中间产物, 可造成 ApoA I 和 PON-1 的氧化或修饰, 从而抑制 HDL 介导 RCT、抗氧化和抗炎活性^[20-21]。因此, ApoA I、PON-1 的减少与修饰以及 MPO 的增加被认为是 dys-HDL 的重要决定因素, PON-1 活性及 MPO/PON-1 比值亦可能成为 CHD 的预测指标^[22]。进一步从小鼠模型及 CHD 患者中证实, PON-1 的水平和活性与 As 敏感性、冠状动脉斑块性质及狭窄程度呈负相关^[14, 23]。

2.2 脂质组成的改变

HDL 的脂质成分改变或氧化修饰也是脂质紊乱、炎症时 HDL 功能降低的原因之一^[24]。炎症急性期常见 HDL 颗粒富含甘油三酯 (triglyceride, TG) 而胆固醇酯减少, 高水平 TG 会影响 HDL 颗粒大小和密度, 表现为 HDL 的稳定性受损以及 ApoA I 降解增加^[25]。最近的报道中, HDL-TG 被认定为动脉粥样硬化性心血管疾病风险的标志物之一^[26]。在动物模型或特殊人群中, 如 SR-B I 敲除小鼠^[19]、LCAT 活性降低时, dys-HDL 可表现为高游离胆固醇含量。此外, dys-HDL 中 1-磷酸神经鞘磷脂 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 水平的降低也被认为是发生心血管疾病的潜在标志物^[27]。

在急性冠状动脉综合征患者以及氧化应激、As 易感性小鼠模型中发现, dys-HDL 的特征表现为脂质过氧化物及氧化磷脂的积聚, HDL 中磷脂氧化可增加颗粒中脂质区的极性, 引发 ApoA I 交联而改变 ApoA I 的结合和定位, 进而降低 ApoA I 激活 LCAT 及其介导细胞胆固醇外流的能力^[28]。分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2, sPLA2) 是炎症诱导下肝脏表达的重要急性期反应物, 其活性增加与 HDL 磷脂含量降低有关, 并能引起 ApoA I 降解增加而使 HDLC 水平降低^[29]。

2.3 相关 microRNA 成分的改变

有研究报道, 循环中 HDL 存在 microRNA (miRNA), 并且在 As 模型小鼠、家族性高胆固醇血症患者中 HDL 携带的 miRNA 谱发生了组分变化, 如 miR-223、miR-24、miR-342-3p、miR-412 等的水平升

高, 而 miR-625、miR-573、miR-135a 等的水平降低^[30], 且 dys-HDL 中 miR-92a 和 miR-486 水平的升高与冠状动脉综合征有相关性^[31], 因此推测, 它们可能参与细胞间通信的机制, 通过影响血管壁细胞的基因表达, 进而参与 As 进程^[16]。本期专栏中, 葛海静等^[32]研究发现, SR-B I 敲除小鼠及冠心病患者血浆中与 HDL 相关的 miR-223、miR-760、miR-135a 和 miR-17 等水平的变化中, 仅降低的 miR-135a 水平与 PON-1 活性有关联性。

3 “失功能”HDL 的功能变化

HDL 代谢的复杂性也表现在其受到遗传、体内炎症、疾病等多因素的调节。已发现人群中 ApoA I、ABCA1、LCAT、SR-B I、PON-1 等基因多态性有可能直接改变 HDL 结构组成或阻抑 HDL 代谢途径, 致使 As 发生风险增加^[33]。近年越来越多的研究揭示, 感染、糖尿病、冠心病、代谢综合征、吸烟和风湿病等引起机体慢性炎症和急性期反应, 也导致了 HDL 的结构修饰和组分改变, 从而降低其正常生物学功能, 甚至转变为有害的 dys-HDL^[5] (图 1)。Dys-HDL 表现为介导 RCT、抑制 LDL 氧化、抗炎、内皮保护等功能降低或丧失, 以及促进血栓形成等, 导致促 As 效应。HDL 功能丧失的程度可能因其生物活性蛋白质降低及炎性物质积累程度的不同而不同^[34]。

3.1 介导 RCT 能力降低

HDL 的特征性功能体现为其介导 RCT 的能力^[1], 主要涉及外周细胞胆固醇外流、胆固醇酯化及转运、肝脏摄取胆固醇及从胆道外排等环节, 因此, 凡是影响其代谢过程中关键蛋白质/酶的质量, 都会导致 RCT 能力降低。

慢性炎症状态下, HDL 中的主要功能蛋白 ApoA I 因 SAA 的置换而减少, 故降低了 HDL 介导的巨噬细胞胆固醇外流^[35]。氧化修饰是 HDL 介导胆固醇外流能力减弱的另一个因素。体外经 Cu^{2+} 氧化或丙二醛修饰的 HDL, 以及体内 MPO 引发的 HDL/ApoA I 上甲硫氨酸氧化及酪氨酸氯化, 均能损害巨噬细胞依赖于 ABCA1 的胆固醇外流途径^[36]。此外, 糖基化 ApoA I 亦可降低其介导细胞胆固醇外流的能力^[37]。另有研究表明, 急性期 HDL 颗粒中 LCAT 活性降低也可能是导致 HDL 转运胆固醇能力减弱的重要因素^[38]。内毒素血症的小鼠体内外实验可观察到慢性炎症损害了巨噬细胞胆固醇外流到 ApoA I, 以及肝脏胆固醇外排到肠道的

多个 RCT 环节,这也提示炎症与胆固醇代谢之间的密切联系^[39]。

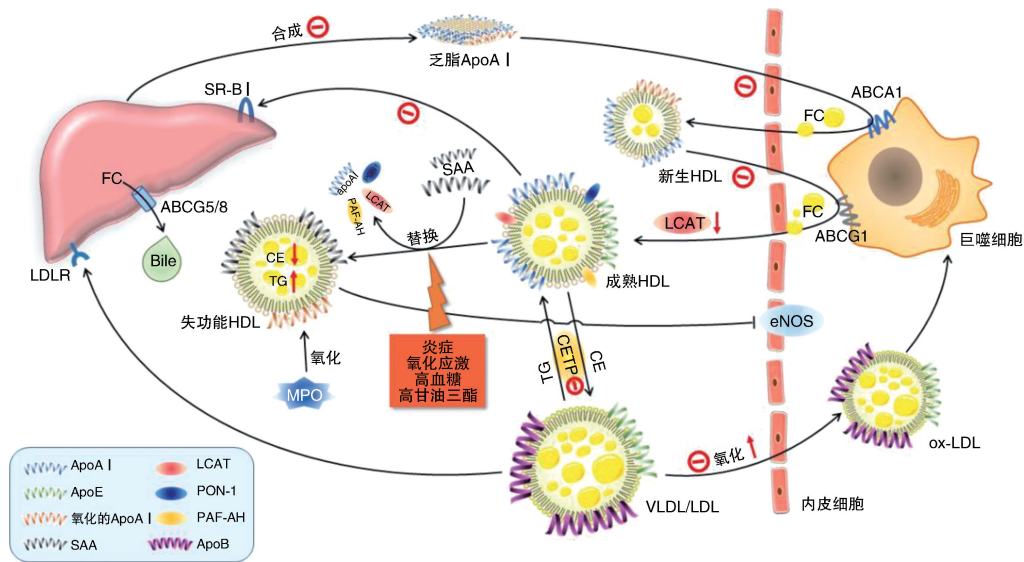


图 1. HDL 代谢及“失功能”HDL 的特征

Figure 1. HDL metabolism and characteristics of dysfunctional HDL

3.2 抗氧化、抗炎功能下降或转为促炎作用

氧化脂蛋白的脂质过氧化物和氧化磷脂具有致炎效应, HDL 中的 ApoA I 是关键的氧化脂质接受体, 在脂质过氧化物的转移及失活中起着核心作用, 同时 PON-1 等抗氧化酶类也可使氧化磷脂水解失活, 这些机制与 HDL 抗氧化、抗炎功能密切相关^[5]。

炎症条件下 HDL 颗粒中 ApoA I 被 SAA 等急性期炎症蛋白质取代, 伴随着 LDL 的氧化聚集增加^[11]。ApoAI 的氧化修饰也降低其抗氧化、抗炎特性。当 dys-HDL 颗粒中心 TG 增多时 ApoA I 的降解增加^[25], 生物活性的 S1P 减少^[40], 这些均可降低 HDL 的抗氧化、抗炎能力。本专栏中黄菁菁等^[41]研究发现高血压患者合并高同型半胱氨酸血症时, HDL 亚组分以大颗粒 HDL2 改变为主, 其中 ApoA I 等发生的修饰变化可能是大颗粒 HDL 对内皮细胞抗炎能力降低的原因。其次, 在冠心病、糖尿病、代谢综合征等患者体内, 以及 As 模型小鼠中检测到, dys-HDL 中一些可水解氧化磷脂的相关酶类包括 PON-1、PAF-AH、LCAT 的酶活性均下降, 不仅不能保护 LDL 免除氧化, 其抗炎活性也减弱, 甚至成为致炎的 HDL^[12,19,23]。

3.3 内皮保护作用下降

正常情况下, HDL 可诱导内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达, 刺

激内皮细胞产生信号分子 NO, 增强内皮依赖性血管舒张; 可降低内皮细胞中黏附分子的表达, 减少血液单核细胞向动脉壁的黏附和迁移; 并可通过抗内皮细胞凋亡、抑制氧化等发挥保护内皮的功能^[5]。HDL 中 S1P 可通过调节 ERK1/2、Akt 等信号通路发挥保护血管内皮的效应, dys-HDL 中 S1P 的减少降低了其内皮保护作用^[27,40]; 急性心肌梗死患者的 HDL 蛋白质组改变, 导致内皮细胞产生 NO 的刺激作用和抗细胞凋亡的能力降低; 慢性炎症状态下, 修饰的 HDL 也使 NO 产生降低, 内皮对 NO 的生物利用度降低, 甚至促单核细胞招募和内皮细胞凋亡^[42]。

4 改善 dys-HDL 的防治策略

鉴于 HDL 公认的抗 As 功能, 早期人们尝试了升高 HDLC 来降低或消退 As 的治疗药物^[43]。如, 烟酸可升高 HDLC 水平, 但其是否降低 As 相关的心血管事件? 多项临床试验得出不同的结果; CETP 抑制剂升高 HDLC 水平的作用显著, 但至少 4 项前瞻性研究表明, 其并不影响 As 相关事件, 反而增加死亡率, 致使临床试验提前终止。尽管试验中没有评估 HDL 或其亚组分功能, 其失败原因最可能的解释是, CETP 抑制剂并没有改善循环中有害的 dys-HDL^[43-44]。

近年来,改善 HDL 结构与功能似乎成了更主要的研究目标^[5,45]。有研究证实,“致炎性”HDL 可通过药物干预、饮食调节、运动干预等向正常状态转变。他汀类药物可改善 HDL 脂质结构,但不同他汀类药物在降 LDLC 水平的同时,对 HDL 抗氧化、抗炎状态的影响并不一致。我们前期利用小鼠模型证实,普罗布考虽然降低了 HDLC 水平,但显著提高了 PON-1 活性,降低了 MPO 活性和 HDL 抗氧化指数^[19]。其次,有学者关注传统中药对 HDL 结构及功能的影响,张会永等^[46]发现健脾祛痰方药可以纠正脾虚痰浊证小型猪 dys-HDL 的 SAA、ApoA I、PON-1 及 S1P 等结构组分,助其恢复正常功能。

目前研发的 HDL 功能增强剂主要有重组 ApoA I、HDL 样颗粒、载脂蛋白拟肽、功能分子转录上调剂等^[47-48]。前期动物实验证实的功能拟肽,如 ApoA I 拟肽(D-4F)的结果表明,口服给予可增强循环 PON-1 活性,使 HDL 由促炎逆转为抗炎,并增加巨噬细胞胆固醇外流,在不影响血脂水平情况下增加动脉血管反应性,减少 As 斑块^[49]。另有 ApoE 拟肽(Ac-hE-18A-NH₂)的实验研究显示,该肽有利于血浆脂蛋白残粒的清除,可增强 HDL 介导 RCT 和抗炎作用,并呈现类似 ApoE 的体循环现象,预示具有良好的抗 As 应用前景^[50]。由人 ApoA I 和磷脂酰胆碱重组的 CSL-112 颗粒已在临床试验中显示,其可有效提高 ApoA I 和 pre-β-HDL 的水平,促进 RCT,并且安全性和耐受性良好,但其用于高危急性冠状动脉综合征患者的潜力尚有待明确^[51]。此外,针对 HDL 代谢中的一些功能蛋白或酶(如 ABCA1、SR-B I、LCAT 等),也有报道通过重组蛋白/酶的补充或转录调节剂的作用,促进 HDL 颗粒及其代谢的正常化,并改善疾病状态。如肝 X 受体(liver X receptor, LXR)是 ABCA1、ABCG1、ABCG5/8、SR-B I 等表达调节的核受体^[52]。但非选择性 LXR 激动剂可能促进肝脏脂肪酸合成,导致肝脂肪变性。目前,已有选择性 LXRβ 激动剂的报道,可能成为适合的治疗靶标^[53]。我们近期利用肝脏高表达抗氧化酶类,如甲硫氨酸亚砷还原酶 A(MsrA)^[54]或 PON-1^[55],发现从抗氧化角度可以改善 SR-B I 敲除小鼠中 dys-HDL 的组成及 HDL 代谢,达到减缓 As 的效果。

尽管已尝试多种靶向 HDL 的 As 防治药物和手段,但真正应用于临床治疗还需面对很多挑战。由于 HDL 结构组成的异质性,以及在生理和不同病理条件下的代谢复杂性,目前对其动态结构与功能的研究还有待进一步的解析,以利于针对 dys-HDL 的

特征性变化开发靶向药物^[6];其次,在重组 HDL、重组 ApoA I、ApoE 拟肽等的研发中如何获得接近于天然功能、安全、稳定、长效的生物制剂;是否能设计靶向 ABCA1、LCAT 和 SR-B I 等功能调节分子而改善 HDL 代谢,以及健全科学、实用的 HDL 功能与药效评价体系方面,都还有许多工作亟待深入研究。值得一提的是,在未来关注 dys-HDL 的研究中,从其修饰致炎机制探寻药靶(如抑制 MPO 活性、增强 PON-1 活性),有可能为防治动脉粥样硬化性心血管疾病开辟新的方向^[55-56]。

5 小 结

虽然血浆 HDLC 水平一定程度上可反映胆固醇外流状态,目前仍是临床 CHD 风险评估的重要指标,但 HDL 的分子组成与功能、代谢及其分子调控是复杂的,近年不断积累的研究数据表明,血浆 HDLC 和 ApoA I 的水平与心血管事件的非线性关系、ApoA I 翻译后修饰的存在、HDL 的炎症组分增加等揭示了炎症、代谢紊乱状态下 dys-HDL 功能异质性与其中多种蛋白质、生物活性脂质和非编码 RNA 组分有关联,这将为靶向 dys-HDL 相关的动脉粥样硬化性心血管疾病的诊疗提供重要的信息。目前细胞胆固醇外流量的生物检测被认为是研究 HDL 功能的最佳检测方法,但尚未能方便、高效地用于临床。希望未来进一步挖掘、建立用于 HDL 功能监测的实用指标(如酶活性或亚类测定),以利于进行临床风险分层及开发新的 HDL 功能靶向疗法,从而实现更好的心血管风险预测和疾病个体化临床防治^[56]。

[参考文献]

- [1] OUMET M, BARRETT T J, FISHER E A. HDL and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1505-1518.
- [2] FENG M, DARABI M, TUBEUF E, et al. Free cholesterol transfer to high-density lipoprotein (HDL) upon triglyceride lipolysis underlies the U-shape relationship between HDL-cholesterol and cardiovascular disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(15): 1606-1616.
- [3] ZANONI P, KHETARPAL S A, LARACH D B, et al. Rare variant in scavenger receptor B I raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease [J]. *Science*, 2016, 351(6278): 1166-1171.
- [4] MÄRZ W, KLEBER M E, SCHARNAGL H, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance [J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(9): 663-675.
- [5] ROSENSON R S, BREWER H B, ANSELL B J, et al. Dysfunc-

- tional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(1): 48-60.
- [6] BEN-AICHA S, BADIMON L, VILAHUR G. Advances in HDL: much more than lipid transporters[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 732.
- [7] SCHAEFER E J, ANTHANONT P, DIFFENDERFER M R, et al. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59(2): 97-106.
- [8] ZHANG Y, GORDON S M, XI H, et al. HDL subclass proteomic analysis and functional implication of protein dynamic change during HDL maturation[J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101222.
- [9] KHERA A V, CUCHEL M, DE LA LLERA-MOYA M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 127-135.
- [10] ZHAO Q, WANG J, MIAO Z, et al. A mendelian randomization study of the role of lipoprotein subfractions in coronary artery disease[J]. *Elife*, 2021, 10: e58361.
- [11] VAN LENTEN B J, HAMA S Y, DE BEER F C, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(6): 2758-2767.
- [12] KONTUSH A, CHAPMAN M J. Functionally defective high-density lipoprotein; a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis[J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 342-374.
- [13] ROSENSON R S, BREWER H B, 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.
- [14] 曹佳, 刘发权, 喻红. HDL功能检测与冠状动脉斑块的相关性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(10): 1045-1051.
- [15] JORGE I, BURILLO E, MESA R, et al. The human HDL proteome displays high inter-individual variability and is altered dynamically in response to angioplasty-induced atheroma plaque rupture[J]. *J Proteomics*, 2014, 106: 61-73.
- [16] MICHELL D L, VICKERS K C. Lipoprotein carriers of microRNAs[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(12 Pt B): 2069-2074.
- [17] JAYARAMAN S, HAUPT C, GURSKY O. Thermal transitions in serum amyloid A in solution and on the lipid; implications for structure and stability of acute-phase HDL[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(8): 1531-1542.
- [18] JENSEN M K, ARONER S A, MUKAMAL K J, et al. High-density lipoprotein subspecies defined by presence of apolipoprotein C-III and incident coronary heart disease in four cohorts[J]. *Circulation*, 2018, 137(13): 1364-1373.
- [19] CAO J, XU Y, LI F, et al. Protein markers of dysfunctional HDL in scavenger receptor class B type I deficient mice[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 155.
- [20] MYELOPEROXIDASE S J. Inflammation, and dysfunctional high-density lipoprotein[J]. *J Clin Lipidol*, 2010, 4(5): 382-388.
- [21] AGGARWAL G, MAY-ZHANG L S, YERMALITSKY V, et al. Myeloperoxidase-induced modification of HDL by isolevuglandins inhibits paraoxonase-1 activity[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101019.
- [22] VARIJI A, SHOKRI Y, FALLAHPOUR S, et al. The combined utility of myeloperoxidase(MPO) and paraoxonase 1 (PON-1) as two important HDL-associated enzymes in coronary artery disease; Which has a stronger predictive role[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280: 7-13.
- [23] ZHOU C, CAO J, SHANG L, et al. Reduced paraoxonase 1 activity as a marker for severe coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2013, 35(2): 97-103.
- [24] NIISUKE K, KUKLENYIK Z, HORVATH K V, et al. Composition-function analysis of HDL subpopulations: influence of lipid composition on particle functionality[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(3): 306-315.
- [25] SPARKS D L, DAVIDSON W S, LUND-KATZ S, et al. Effects of the neutral lipid content of high density lipoprotein on apolipoprotein A-I structure and particle stability[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45): 26910-26917.
- [26] GIRONA J, AMIGÓ N, IBARRETXE D, et al. HDL triglycerides: a new marker of metabolic and cardiovascular risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3151.
- [27] WANG X, WANG F. Vascular protection by high-density lipoprotein-associated sphingosine-1-phosphate[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(11): 696-702.
- [28] GAO D, ASHRAF M Z, ZHANG L, et al. Cross-linking modifications of HDL apoproteins by oxidized phospholipids: structural characterization, in vivo detection, and functional implications[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(7): 1973-1984.
- [29] CAVIGIOLLO G, JAYARAMAN S. Proteolysis of apolipoprotein A-I by secretory phospholipase A₂: a new Link between inflammation and atherosclerosis[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 10011-10023.
- [30] VICKERS K C, PALMISANO B T, SHOUCRI B M, 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.
- [31] NICULESCU L S, SIMIONESCU N, SANDA G M, 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.
- [32] 葛海静, 吕欣桐, 何涛, 等. 循环 miRNA-135a 水平与 HDL 抗氧化功能的关联性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 198-204.
- [33] CHRONI A, KARDASSIS D. HDL dysfunction caused by mutations in ApoA-I and other genes that are critical for HDL biogenesis and remodeling[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1544-1575.
- [34] PIRILLO A, CATAPANO A L, NORATA G D. Biological consequences of dysfunctional HDL[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1644-1664.
- [35] VAISAR T, TANG C, BABENKO I, et al. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(8): 1519-1530.
- [36] SHAO B H, TANG C R, 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.
- [37] HOANG A, MURPHY A J, COUGHLAN M T, et al. Advanced glycation of apolipoprotein A-I impairs its anti-atherogenic properties [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(8): 1770-1779.
- [38] KHOVIDHUNKIT W, SHIGENAGA J K, MOSER A H, et al. Cholesterol efflux by acute-phase high density lipoprotein; role of lecithin: cholesterol acyltransferase [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42(6): 967-975.
- [39] MCGILLICUDDY F C, DE LA LLERA MOYA M, HINKLE C C, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo [J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 1135-1145.
- [40] JOZEF CZUK E, GUZIK T J, SIEDLINSKI M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104793.
- [41] 黄菁菁, 黄灿霞, 孙润陆, 等. H 型高血压 HDL 亚组分的改变及对内皮细胞抗炎功能的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 192-197.
- [42] CHIESA S T, CHARAKIDA M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(2): 207-219.
- [43] WOUDBERG N J, PEDRETTI S, LECOUR S, et al. Pharmacological intervention to modulate HDL: what do we target? [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 989.
- [44] ANNEMA W, VON ECKARDSTEIN A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy [J]. *Transl Res*, 2016, 173: 30-57.
- [45] KYPREOS K E, GKIZAS S, RALLIDIS L S, et al. HDL particle functionality as a primary pharmacological target for HDL-based therapies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(11): 1575-1578.
- [46] 张会永, 李佳, 肖程予, 等. 健脾祛痰方药对脾虚痰浊证小型猪失功能高密度脂蛋白组分的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(8): 221-224.
- [47] WHITE C R, GARBER D W, ANANTHARAMAIAH G M. Anti-inflammatory and cholesterol-reducing properties of apolipoprotein mimetics: a review [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(10): 2007-2021.
- [48] DARABI M, GUILLAS-BAUDOIN I, LE GOFF W, et al. Therapeutic applications of reconstituted HDL: When structure meets function [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 157: 28-42.
- [49] NAVAB M, ANANTHARAMAIAH G M, REDDY S T, et al. Oral D-4F causes formation of pre-beta high-density lipoprotein and improves high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux and reverse cholesterol transport from macrophages in apolipoprotein e-null mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(25): 3215-3220.
- [50] DATTA G, WHITE C R, DASHTI N, et al. Anti-inflammatory and recycling properties of an apolipoprotein mimetic peptide, Ac-hE18A-NH(2) [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(1): 134-141.
- [51] KRAUSE B R, REMALEY A T. Reconstituted HDL for the acute treatment of acute coronary syndrome [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(6): 480-486.
- [52] GREFFHORST A, OOSTERVEER M H, BRUFAU G, et al. Pharmacological LXR activation reduces presence of SR-B I in liver membranes contributing to LXR-mediated induction of HDL-cholesterol [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 382-389.
- [53] WANG B, TONTONOZ P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 452-463.
- [54] XU Y, LI F, ZHAO X, et al. Methionine sulfoxide reductase A attenuates atherosclerosis via repairing dysfunctional HDL in scavenger receptor class B type I deficient mice [J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 3805-3819.
- [55] ZHAO X J, LIU L C, GUO C, et al. Hepatic paraoxonase 1 ameliorates dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis in scavenger receptor class B type I deficient mice [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13): 1063.
- [56] ROHATGI A, WESTERTERP M, VON ECKARDSTEIN A, et al. HDL in the 21st century: a multifunctional roadmap for future HDL research [J]. *Circulation*, 2021, 143(23): 2293-2309.

(此文编辑 秦旭平)