

本文引用: 张心怡, 王晨, 杨婉越, 等. 腺病毒介导 Profurin 表达改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块稳定性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(4): 297-302. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.04.003.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-04-0297-06

· 实验研究 ·

## 腺病毒介导 Profurin 表达改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块稳定性

张心怡<sup>1,2,3</sup>, 王晨<sup>1,2</sup>, 杨婉越<sup>1,2,3</sup>, 杨泽<sup>1,2,3,4</sup>, 任国栋<sup>1,2</sup>, 张继国<sup>5</sup>, 于杨<sup>1,2,3</sup>, 张科<sup>1,2,3</sup>

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)附属省立医院急诊科, 山东省济南市 250021; 2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)实验动物学院(山东省实验动物中心), 山东省济南市 250117; 3. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)临床与基础医学院, 山东省济南市 250117; 4. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)第二附属医院, 山东省泰安市 271000; 5. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院, 山东省济南市 250117

**[摘要]** **[目的]** 探究腺病毒介导 Profurin(PF)表达对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块稳定性的影响。**[方法]** 用高脂饲料喂养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 8 周, 给予腺病毒(ADV)介导的 PF 干预, 继续高脂饲料喂养 4 周, 分离主动脉根部, 进行动脉粥样硬化斑块面积分析和免疫组织化学分析。用荧光供体法检测血浆磷脂转运蛋白(PLTP)活性, 用酶学试剂盒检测血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG), 用快速蛋白液相色谱进行脂蛋白谱分析。**[结果]** 与对照组相比, ADV-PF 组小鼠血浆 TC 和 TG 水平、PLTP 活性以及循环中肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 6(IL-6) 水平均显著下降( $P < 0.01$ ); ADV-PF 组小鼠全长主动脉内表面动脉粥样硬化病变无明显变化, 但主动脉根部斑块面积和斑块内脂质面积均缩小( $P < 0.01$ ), 巨噬细胞含量显著降低( $P < 0.01$ ), 平滑肌细胞和胶原面积无明显差别; 斑块内基质金属蛋白酶 9 含量显著降低( $P < 0.05$ )。**[结论]** 过表达 PF 能在一定程度上减轻动脉粥样硬化并降低循环炎症因子水平, 有效改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块稳定性。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 斑块稳定性; 脂蛋白; 磷脂转运蛋白; Profurin

**[中图分类号]** R5; R363

**[文献标识码]** A

### Adenovirus mediated Profurin expression improved the plaque stability of ApoE<sup>-/-</sup> mice

ZHANG Xinyi<sup>1,2,3</sup>, WANG Chen<sup>1,2</sup>, YANG Wanyue<sup>1,2,3</sup>, YANG Ze<sup>1,2,3,4</sup>, REN Guodong<sup>1,2</sup>, ZHANG Jiguo<sup>5</sup>, YU Yang<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Ke<sup>1,2,3</sup>

1. Emergency Department of Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250021, China; 2. School of Laboratory Animal (Shandong Laboratory Animal Center), Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250117, China; 3. School of Clinical and Basic Medical Sciences, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250117, China; 4. The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Taian, Shandong 271000, China; 5. School of Pharmacy, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250117, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the effect of adenovirus (ADV)-mediated Profurin (PF) expression on the plaque stability of ApoE<sup>-/-</sup> mice. **Methods** ApoE<sup>-/-</sup> mice were fed with high-fat diet for 8 weeks, and then treated with ADV-mediated PF intervention, followed by high-fat diet for 4 weeks. Aortic roots were isolated for atherosclerotic plaque area analysis and immunohistochemical analysis. Plasma phospholipid transfer protein (PLTP) activity was detected by fluorescence donor assay, plasma total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were measured by enzyme assay

[收稿日期] 2024-12-16

[修回日期] 2025-02-28

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970385); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2019MH021、ZR2022MH202 和 ZR2023MH361); 泰安市科技创新发展项目(2023NS379)

[作者简介] 张心怡, 硕士研究生, 研究方向为脂质代谢与动脉粥样硬化, E-mail: xinyizhang202209@163.com。王晨, 硕士研究生, 研究方向为脂质代谢与动脉粥样硬化, E-mail: 2544230241@qq.com。张心怡与王晨为共同第一作者。通信作者于杨, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脂质代谢与动脉粥样硬化和炎症性疾病, E-mail: yuy@sdmhu.edu.cn。通信作者张科, 博士, 副主任医师, 研究方向为脂质代谢与动脉粥样硬化, E-mail: zhangxiaotian1029@163.com。

kits, and fast protein liquid chromatography was used for lipoprotein profile analysis. **Results** Compared with the control group, the plasma TC and TG levels, PLTP activity and circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) levels in ADV-PF group were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). In the ADV-PF group, there was no significant change in atherosclerotic lesions on the inner surface of the full-length aorta, but the plaque area and lipid area in the aortic root were reduced ( $P < 0.01$ ), the content of macrophages was significantly decreased ( $P < 0.01$ ), and the smooth muscle cells and collagen area were not significantly different. The content of matrix metalloproteinase-9 in plaque was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Overexpression of PF can alleviate atherosclerosis and reduce the levels of circulating inflammatory factors to a certain extent, and effectively improve the plaque stability of ApoE $^{-/-}$  mice.

[**KEY WORDS**] atherosclerosis; plaque stability; lipoprotein; phospholipid transfer protein; Profurin

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块的破裂和出血是心肌梗死、脑卒中和其他心血管事件的致死和致残原因<sup>[1]</sup>。降低致As血浆脂蛋白水平是稳定斑块和治疗As的关键靶点之一,本研究拟从调控可致As形成脂蛋白的血浆蛋白<sup>[2]</sup>入手,尝试探索和开发新的治疗靶点。

研究显示,血浆磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)活性与冠状动脉疾病呈正相关关系<sup>[3-5]</sup>。在小鼠模型中,系统性PLTP缺乏可减轻ApoE $^{-/-}$ 、低密度脂蛋白受体敲除小鼠和载脂蛋白B转基因小鼠的As病变<sup>[6]</sup>,但其过表达则有相反的效果<sup>[7]</sup>。过表达PLTP加剧了高脂饮食喂养家兔As病变<sup>[8]</sup>。PLTP可通过激活受体相互作用蛋白3(receptor interaction protein 3, RIP3)/氧自由基途径显著损害As斑块稳定性<sup>[9]</sup>。综上,过表达PLTP动物模型As病变显著增强,且斑块稳定性受到损害,下调PLTP则是有效减轻As病变程度的有效方式。

靶向PLTP减轻As的研究中,敲低或敲除PLTP是主要方式。Profurin(PF)由弗林蛋白酶前体Prefurin在分泌途径中自我水解产生<sup>[10]</sup>,可以抑制多种蛋白前体如神经生长因子<sup>[11]</sup>、血管内皮生长因子<sup>[12]</sup>及 $\beta$ -secretase 1<sup>[13]</sup>的加工。外源性PF干预通过蛋白酶体途径水解PLTP,减少PLTP参与肝脏富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)组装,降低血浆TRL水平,减轻ApoE $^{-/-}$ 小鼠As病变<sup>[14]</sup>。然而,PF对于As斑块稳定性的研究以及涉及的机制尚不清楚。本研究拟探讨腺病毒介导PF对ApoE $^{-/-}$ 小鼠As斑块稳定性的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要仪器设备

超微量分光光度计和毛细血管取血针购自赛默飞世尔科技公司;全自动化学发光成像系统购自上海天能生命科学有限公司;ÄKTA avant层析系统

与层析柱(Superose<sup>TM</sup> 6)购自思拓凡;黑色96孔板购自广州硕普生物科技有限公司;超声破碎仪购自上海沪析实业有限公司。

### 1.2 主要药品和试剂

NBD标记的磷脂酰乙醇胺(NBD-phosphatidyl ethanolamine, NBD-PE)购自Invitrogen;磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)购自Sigma-Aldrich, anti-MOMA-2单克隆抗体购自Santa Cruz;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG抗体和辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠IgG抗体购自上海碧云天生物技术股份有限公司; $\alpha$ -actin抗体购自Cell Signal Technology;人源性PF由和元生物技术(上海)股份有限公司设计合成;介导PF腺病毒的制备:人源性PF(1~321 bp)经过穿梭质粒接入腺病毒质粒获得pADV-mCMV-FURIN(1~321 bp)-6xHIS(ADV-PF组),以pADV-mCMV-6xHIS质粒包装成同样滴度腺病毒作为对照组,所有质粒构建和腺病毒包装均由和元生物技术(上海)股份有限公司完成。

### 1.3 动物

本实验选用24只8周龄雄性ApoE $^{-/-}$ 小鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司),分为两组,每组12只。分别行基因型鉴定及表型鉴定后,同时给予高脂饮食(15.8%脂肪和0.2%胆固醇),喂养8周后,经尾静脉按每20 g体质量注射腺病毒 $3.6 \times 10^{11}$  PFU/mL,继续给予高脂饲料喂养4周。所有小鼠均喂养在无特定病原体屏障系统中,自由饮水,12 h光照/12 h黑暗循环。本研究经山东第一医科大学实验动物管理委员会批准,所有动物实验均按照《山东第一医科大学实验动物关怀和使用指南》进行。

### 1.4 血脂检测

高脂喂养12周后,禁食6 h,异氟烷麻醉后内眦静脉取血,1 200 $\times$ g离心5 min,分离血浆,检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride,

TG)。

### 1.5 PLTP 活性检测

在每孔中加入 3  $\mu\text{L}$  脂质体供体(NBD-PE : PC = 5 : 1)、3  $\mu\text{L}$  受体[1 份牛奶与 4 份 NaBr/KBr ( $d = 1.21 \text{ g/mL}$ ) 混合物]和 91  $\mu\text{L}$  TSE 缓冲液, 实验组加入 3  $\mu\text{L}$  新鲜血浆样品, 对照组用 TSE 补充体积, 在黑色平底微孔板中均匀混合。于 37  $^{\circ}\text{C}$  条件下, 测量在激发波长 460 nm 和发射波长 530 nm 处的荧光值, 每 10 min 测量一次, 至少 1 h, 然后在每孔中加入 100  $\mu\text{L}$  100% 异丙醇破碎供体, 充分混合后重新测量荧光值。

### 1.6 快速蛋白液相色谱获得脂蛋白图谱

将每组 100  $\mu\text{L}$  混合血浆加到与 purifier-900 的 ÄKTA 快速蛋白液相色谱(fast protein liquid chromatography, FPLC)连接的 Superose<sup>TM</sup> 6 柱(10/300)上, 分离脂蛋白组分, 并使用 0.3 mL/min 流速的洗脱液(0.15 mol/L 氯化钠, 0.01 mol/L 磷酸氢二钠和 0.1 mol/L EDTA, pH7.5)洗脱。收集 1 ~ 50 个组分(各 0.5 mL)洗脱液, 测定每个组分的 TC 含量<sup>[15]</sup>。

### 1.7 动脉粥样硬化和斑块成分分析

解剖分离小鼠主动脉, 进行油红 O 染色, 主动脉根部连续冰冻切片后也行油红 O 染色或 HE 染色<sup>[14]</sup>。通过油红 O 染色识别脂质沉积面积, Masson 染色识别胶原阳性面积, HE 染色分析斑块形态特征。从主动脉根部基部平均间隔 30  $\mu\text{m}$  制作 6 个切片, 并量化每横截面的总内膜病变面积。采集图像并应用 Image-Pro Plus 6.0 软件统计主动脉内膜和主动脉根部斑块面积。免疫组织化学法检测小鼠主动脉根部冰冻切片斑块部位的巨噬细胞(用 MOMA-2 抗体标记)、平滑肌细胞[ (smooth muscle

cell, SMC), 用  $\alpha$ -actin 抗体标记]和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的含量<sup>[16]</sup>。

### 1.8 血浆炎症因子含量检测

采用 ELISA 试剂盒检测血浆肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)。

### 1.9 统计学分析

用 Image-Pro Plus 6.0 软件计算 As 病变面积, 用 GraphPad Prism 8 软件绘制统计结果图, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ADV-PF 干预显著降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血脂水平

本课题组前期研究已经证明 PF 能显著降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠循环内 PLTP 活性, 并降低血脂水平<sup>[14]</sup>。本研究中, 与对照组相比, ADV-PF 组血浆 TC 降低 37.0% ( $P < 0.01$ ), TG 降低 53.8% ( $P < 0.01$ ), 血浆 PLTP 活性降低 85.2% ( $P < 0.01$ )。FPLC 分析结果显示, ADV-PF 干预主要降低血浆中极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL) 组分中的胆固醇含量, 而对低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 组分中的胆固醇水平无明显影响。胆固醇和 TG 是脂蛋白中主要的脂质含量, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血浆脂蛋白成分主要由 VLDL 组成。上述结果表明, PF 能显著降低血浆 PLTP 活性, 并降低血浆 TC 和 TG, 降低最明显的是 VLDL 组分(图 1)。

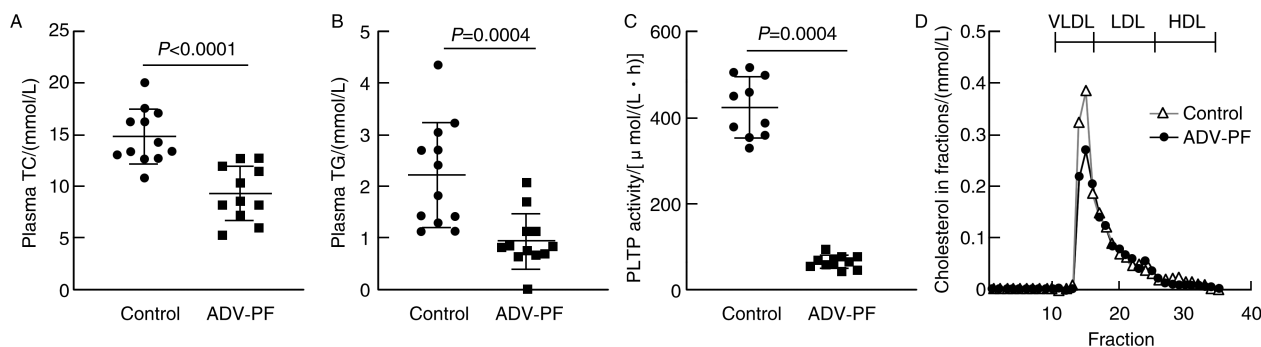


图 1. ADV-PF 对高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血脂的影响

A 为血浆 TC 水平 ( $n = 11 \sim 12$ ), B 为血浆 TG 水平 ( $n = 11 \sim 12$ ), C 为血浆 PLTP 活性 ( $n = 10$ ), D 为快速蛋白液相层析组分中胆固醇含量。

Figure 1. Effect of ADV-PF on the blood lipids of ApoE<sup>-/-</sup> mice induced by high-fat diet

### 2.2 ADV-PF 干预降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血浆炎症因子水平

PF 组血浆 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著低于对照组,其中 TNF- $\alpha$  水平下降了 45.4%, IL-6 水平下降了 59.4% ( $P < 0.01$ ; 图 2)。

### 2.3 ADV-PF 干预对 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 As 的影响

ADV-PF 干预 4 周后, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉全长 As 斑块面积有减少趋势,但差异无统计学意义;主动脉根部 HE 染色显示, PF 组 As 斑块面积较对照组减少 72.7% ( $P < 0.01$ )。以上结果表明,4 周左右的 ADV 介导 PF 过表达在一定程度上能减轻主动脉根部 As 斑块形成(图 3)。

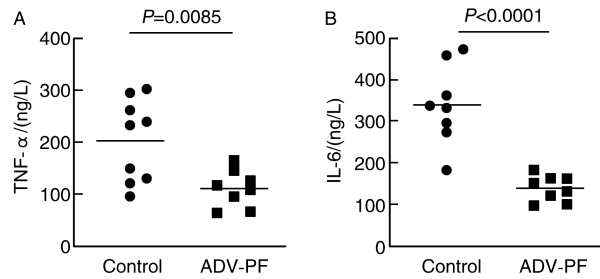


图 2. ADV-PF 对高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血浆炎症因子的影响

A 为 ELISA 检测血浆 TNF- $\alpha$  水平 ( $n=8 \sim 9$ ),  
B 为 ELISA 检测血浆 IL-6 水平 ( $n=8$ )。

Figure 2. Effect of ADV-PF on plasma inflammatory factors in ApoE<sup>-/-</sup> mice induced by high-fat diet

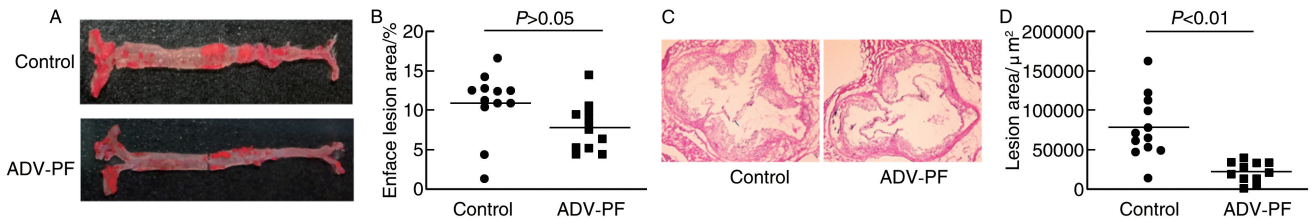


图 3. ADV-PF 对高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 As 的影响

A 为主动脉全长油红 O 染色图, B 为主动脉 As 病变面积统计分析, C 为主动脉根部 HE 染色图 (40 $\times$ ), D 为主动脉根部斑块面积统计分析。

Figure 3. Effect of ADV-PF on As in ApoE<sup>-/-</sup> mice induced by high-fat diet

### 2.4 ADV-PF 干预对 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠斑块稳定性的影响

油红 O 染色显示, PF 组斑块内脂质含量显著低于对照组, 阳性染色面积下降 24.8% ( $P < 0.01$ ); Masson 染色显示, PF 组斑块内胶原含量略低于对照组, 阳性染色面积略有增加, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); MOMA 阳性染色显示, PF 组斑块内巨

噬细胞含量显著低于对照组, 阳性染色面积降低 55.6% ( $P < 0.01$ );  $\alpha$ -actin 阳性染色显示, PF 组斑块内 SMC 含量略高于对照组, 阳性染色面积略有增加, 差异但无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。上述结果表明, 4 周左右的 ADV 介导 PF 过表达能明确降低斑块内脂质含量和巨噬细胞含量, 改善斑块稳定性(图 4)。

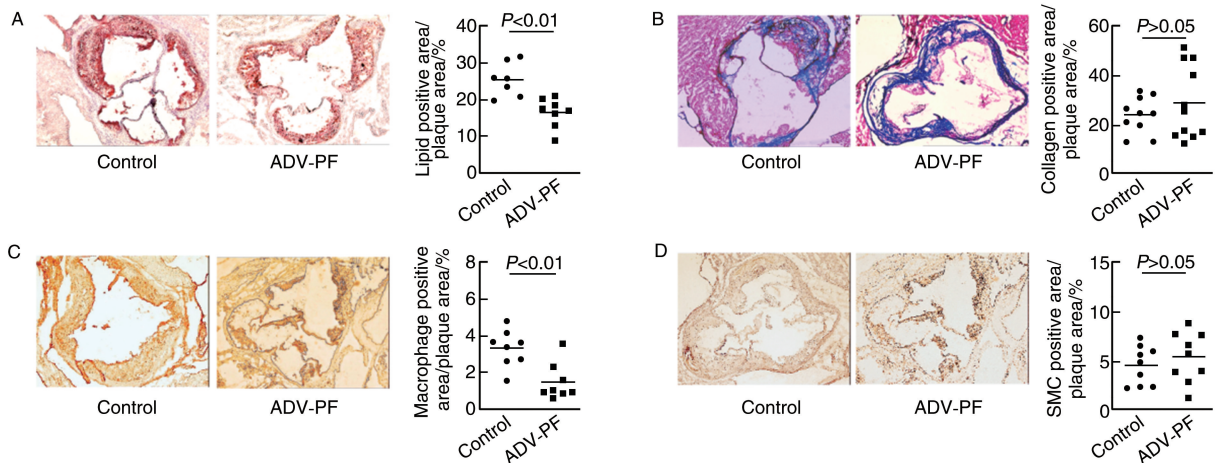


图 4. ADV-PF 对高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠斑块稳定性的影响

A 为主动脉根部油红 O 染色图及阳性染色面积统计分析, B 为主动脉根部 Masson 染色图及阳性染色面积统计分析, C 为主动脉根部 MOMA 免疫组织化学染色图及阳性染色面积统计分析, D 为主动脉根部  $\alpha$ -actin 免疫组织化学染色图及阳性染色面积统计分析 (均 40 $\times$ )。

Figure 4. Effect of ADV-PF on plaque stability in ApoE<sup>-/-</sup> mice induced by high-fat diet

## 2.5 ADV-PF 干预减少 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块内 MMP-9 含量

PF 组斑块内 MMP-9 阳性染色面积较对照组降

低 50.5% ( $P < 0.05$ ), 表明 4 周左右的 ADV 介导 PF 过表达能显著减少斑块内 MMP-9 含量(图 5)。

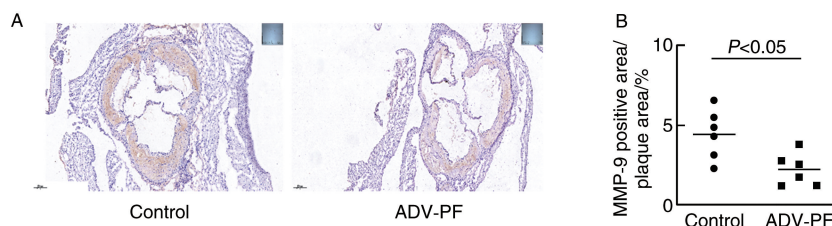


图 5. ADV-PF 对高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块内 MMP-9 的影响

A 为主动脉根部 MMP-9 免疫组织化学染色图(40×), B 为阳性染色面积统计分析。

Figure 5. Effect of ADV-PF on MMP-9 in plaques in ApoE<sup>-/-</sup> mice induced by high-fat diet

## 3 讨论

心血管事件致死致残的直接原因是 As 斑块破裂和出血。影响斑块稳定性的成分包括:(1)巨噬细胞源性泡沫细胞含量;(2)脂质含量;(3)SMC 含量;(4)胶原含量;(5)基质金属蛋白酶重要成员 MMP-9 的表达。因此可知,调节血浆和斑块脂质含量、巨噬细胞、基质金属蛋白酶表达的内外源性因素很可能影响斑块稳定性。PLTP 是重要的血浆脂代谢调节蛋白,下调或敲除 PLTP 能改善血脂并增加斑块稳定性。本研究采用 ADV 介导 PF 干预 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,成功获得血浆 PLTP 显著降低的表型,且血浆 TC 和 TG 显著降低,其中 VLDL 上的胆固醇下降尤为明显,As 损伤减轻且斑块稳定性得到改善,体内炎症反应也有改善。

通过改善血脂来减轻 As 损伤和循环内炎症反应是目前防治 As 类心脑血管疾病的最主要手段之一。PLTP 是肝脏分泌 VLDL 入血的重要协助蛋白,因此,通过限制 PLTP 的表达或减少 PLTP 的肝脏表达一直是以其作为调脂药物研究靶点的主要干预手段之一。Yu 等<sup>[15]</sup>研究发现,用腺病毒过表达 PF 能减轻 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 的早期形成,机制研究表明靶向降解肝脏 PLTP 继而降低循环中 VLDL 有关。本研究在上述研究的基础上,采用 ADV 携带肝特异性启动子诱导 PF 肝脏过表达,并评估 PF 过表达对斑块稳定性的影响。结果证实,ADV 介导 PF 过表达仍然能显著降低血浆 PLTP 活性和改善血脂水平,并减轻主动脉根部 As 病变,还能通过减少斑块内脂质含量和巨噬细胞含量增加斑块稳定性。

斑块稳定性与其内部细胞成分和非细胞成分比例有关<sup>[13,17]</sup>。本研究发现,PF 过表达主要是降

低斑块内脂质和巨噬细胞含量,对胶原和 SMC 含量的影响有改善但无统计学差异。该现象可能与 PF 组的血脂,尤其是以 VLDL 为主要载体的血浆胆固醇大幅度降低有关,使得斑块内巨噬细胞脂质来源和胞内脂质负荷均相应减少,从而改善斑块稳定性。斑块内的胶原通常来源于 SMC,本研究中两组斑块内 SMC 和胶原含量无明显差异的可能原因是,与模型诱导的时间点较早,取材时 PF 仅干预 4 周,且没有通过套管等方式进行加速 As 进展的操作有关。接下来拟通过延长造模时间并尝试应用斑块消退模型对 PF 在 As 的发生发展多个过程中进行全方位探究,为阐明 PF 作为新的 As 疾病干预靶点做多角度论证。

循环内炎症因子是另一促进 As 的重要动因, TNF- $\alpha$  和 IL-6 在 As 心脑血管疾病人群中均显著升高<sup>[18-20]</sup>。斑块内巨噬细胞、循环中的单核细胞和中性粒细胞均能在高脂血症等状态下分泌 TNF- $\alpha$  来加速 As 进程,同时 TNF- $\alpha$  还能刺激血管内皮细胞、SMC 和单核细胞等合成和分泌 IL-6。斑块进展过程中,基质金属蛋白酶对斑块破裂和血管生成有直接促进作用<sup>[13]</sup>。循环中氧化型低密度脂蛋白能刺激巨噬细胞生成 MMP-9,导致斑块脆性增加<sup>[21]</sup>。本研究结果进一步证实了该现象,提示 PF 过表达可能通过改善血脂和循环中炎症反应来减少斑块内 MMP-9 的表达,从而改善斑块稳定性,相关深入机制拟通过后续离体实验探究。

综上所述,本研究初步证实,ADV 介导 PF 过表达能减轻 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 病变,并显著改善斑块稳定性,这可能与 PF 能靶向降低循环中 PLTP,进而导致 VLDL 降低,减少斑块内脂质负荷和循环内炎症反应有关,这一结果为靶向 PLTP 的降脂药物研

究提供了基础研究依据。

[参考文献]

- [1] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(11): 921-931.  
XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(11): 921-931.
- [2] 陈益飞, 季竹君, 李旭东, 等. 冠心病患者血清磷脂转运蛋白活性与冠状动脉病变严重程度相关分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(6): 621-625.  
CHEN Y F, JI Z J, LI X D, et al. Correlation between serum phospholipid transfer protein activity levels and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(6): 621-625.
- [3] ROBINS S J, LYASS A, BROCCIA R W, et al. Plasma lipid transfer proteins and cardiovascular disease. The Framingham heart study[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1): 230-236.
- [4] JIANG X C, YU Y. The role of phospholipid transfer protein in the development of atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(3): 9.
- [5] SCHLITT A, BICKEL C, THUMMA P, et al. High plasma phospholipid transfer protein levels as a risk factor for coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(10): 1857-1862.
- [6] JIANG X C, QIN S, QIAO C, et al. Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency[J]. Nat Med, 2001, 7(7): 847-852.
- [7] VAN HAPEREN R, SAMYN H, MOERLAND M, et al. Elevated expression of phospholipid transfer protein in bone marrow derived cells causes atherosclerosis[J]. PLoS One, 2008, 3(5): e2255.
- [8] MASSON D, DECKERT V, GAUTIER T, et al. Worsening of diet-induced atherosclerosis in a new model of transgenic rabbit expressing the human plasma phospholipid transfer protein[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(4): 766-774.
- [9] ZHANG K, LIU X, YU Y, et al. Phospholipid transfer protein destabilizes mouse atherosclerotic plaque[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(12): 2537-2544.
- [10] THOMAS G. Furin at the cutting edge: from protein traffic to embryogenesis and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(10): 753-766.
- [11] ZHONG M, MUNZER J S, BASAK A, et al. The prosegment of furin and PC7 as potent inhibitors of proprotein convertases. *In vitro* and *ex vivo* assessment of their efficacy and selectivity[J]. J Biol Chem, 1999, 274(48): 33913-33920.
- [12] NOUR N, BASAK A, CHRÉTIEN M, et al. Structure-function analysis of the prosegment of the proprotein convertase PCS5A[J]. J Biol Chem, 2003, 278(5): 2886-2895.
- [13] BENJANNET S, ELAGOZ A, WICKHAM L, et al. Post-translational processing of  $\beta$ -secretase ( $\beta$ -amyloid-converting enzyme) and its ectodomain shedding: the pro- and transmembrane/cytosolic domains affect its cellular activity and amyloid- $\beta$  production[J]. J Biol Chem, 2001, 276(14): 10879-10887.
- [14] YU Y, LEI X, JIANG H, et al. Prodomain of furin promotes phospholipid transfer protein proteasomal degradation in hepatocytes[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(9): e008526.
- [15] YU Y, CUI Y, ZHAO Y, et al. The binding capability of plasma phospholipid transfer protein, but not HDL pool size, is critical to repress LPS induced inflammation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20845.
- [16] YU Y, LUO T, LIU S, et al. Chitosan oligosaccharides attenuate atherosclerosis and decrease non-HDL in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(9): 926-941.
- [17] SHE Z G, ZHENG W, WEI Y S, et al. Human paraoxonase gene cluster transgenic overexpression represses atherogenesis and promotes atherosclerotic plaque stability in ApoE-null mice[J]. Circ Res, 2009, 104(10): 1160-1168.
- [18] PORSCHE F, BINDER C J. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(11): 780-807.
- [19] RIDKER P M, RIFAI N, PFEFFER M, et al. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction[J]. Circulation, 2000, 101(18): 2149-2153.
- [20] RIDKER P M, RIFAI N, STAMPFER M J, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men[J]. Circulation, 2000, 101(15): 1767-1772.
- [21] LU L, HUANG J, XUE X, et al. Berberine regulated miR150-5p to inhibit P2X7 receptor, EMMPRIN and MMP-9 expression in oxLDL induced macrophages[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 639558.

(此文编辑 文玉珊)