

[文章编号] 1007-3949(2005)13-01-0105-04

•文献综述•

# 蛋白酶抑制剂与血脂和冠心病危险性的关系

唐湘宇 综述, 杨向东 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 蛋白酶抑制剂与血脂及冠心病的关系; 综述; 血脂; 冠心病; 蛋白酶抑制剂

[摘要] 艾滋病对人类的威胁日趋严重, 在众多抗病毒药物中, 蛋白酶抑制剂是重要的一员。在临床应用中, 蛋白酶抑制剂能延长患者的生命, 但也不可避免的产生一些副作用, 包括血脂异常、脂肪异常分布、胰岛素抵抗等, 使冠心病的危险性也显著增加。近年来对这些副作用的发生及其作用机理的研究在不断深入, 本文拟对此作一简要综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI)自1995年应用于临床以来已取得了显著成果, 1996年至1998年HIV感染者死亡率降低了70%。因此, 联用PI的高效抗逆转录病毒治疗被广泛用于临床, 并成功地控制了HIV感染, 减少了艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的发病率和死亡率, 但临床观察发现, 服用PI治疗的患者可导致脂代谢紊乱综合症, 并显著增加冠心病的危险性。

在美国8个城市的群组研究中观察到3247例服用PI的患者有19例患心肌梗死, 11例患心绞痛, 而未服用PI的2425例AIDS患者中只有2例患心肌梗死, 4例患心绞痛<sup>[1]</sup>。表明服用PI可能增加心绞痛发病的危险性, 也能显著增加心肌梗死的危险性。在另一个群组研究表明过去的7年中, 服用HIV PI的患者心肌梗死发病率每年相对增加27%。Tabib等<sup>[2]</sup>报道了冠状动脉粥样硬化和动脉坏死发生在15例HIV阳性年青患者中。

## 1 人类免疫缺陷病毒蛋白酶的结构和功能

人类免疫缺陷病毒蛋白酶(HIV protease, HIV PR)是天冬氨酸属蛋白水解酶, 是由两条肽链组成的同质二聚体, 每一条肽链由99个氨基酸组成。Peal等测定了HIV PR晶体的三维结构, 发现它有C2对称轴, 其活性中心由两部分组成: 两个柔软的富含甘氨酸的β发卡结构构成“屋顶”, 而“地板”由两个单体提供的两个天冬氨酸-苏氨酸-甘氨酸片段构成。其中两个天冬氨酸在催化过程中起重要作用。

人类免疫缺陷病毒蛋白酶(HIV PR)能分割HIV前体聚合蛋白从而赋予HIV感染活性, HIV编码的天冬氨酸蛋白酶

对于HIV gag和gag-pol多聚蛋白的翻译加工, 形成病毒核心的结构蛋白以及一些其他基本的酶类本身都是必需的。

## 2 人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂的作用原理

人类免疫缺陷病毒(HIV)编码的天冬氨酸蛋白酶是HIV基因组复制的关键酶之一, 也是研究抗HIV药物的一个靶酶<sup>[3]</sup>。HIV蛋白酶所催化的HIV gag和gag-pol基因产物的水解过程对于成熟的有感染能力的HIV病毒颗粒的产生是至关重要的。抑制HIV PR的活性或将此酶的活性降低到极低水平, HIV在被感染的细胞中就会产生不成熟的、没有感染性的病毒颗粒。根据蛋白酶的晶体结构, 人们设计并合成一系列的拟肽类PI, 这类化合物主要以氢键方式分别与蛋白酶的Asp25、Gly27和Asp29等残基相互作用, 与蛋白酶活性口袋中的氨基酸残基形成立体相互作用。已知HIV的gag和gag-pol基因产物中至少存在7个裂解键, PI类似HIV的基因产物, 但用不易裂解的化学键替代肽底物中的酰胺键, PI能与HIV蛋白酶结合, 但不被水解, 从而产生竞争性抑制作用, 达到抑制蛋白酶活性的目的。

## 3 人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂引起的脂代谢异常

Berthold等<sup>[4]</sup>详细研究了19例AIDS患者用PI治疗前后及治疗期间的多个血脂参数, 平均治疗时间为22周(7~40周)。在PI治疗期间发现血清胆固醇和甘油三酯持续增高, 总胆固醇增加了28 mg/dL, 甘油三酯增加了96 mg/dL。HDL-C无变化, LDL-C轻微上升, 但没有显著性。VLDL-C增加了20 mg/dL, VLDL-TG增加了86 mg/dL。总胆固醇与HDL-C之比增加了1.2, HDL<sub>2</sub>与HDL<sub>3</sub>之比减少0.06。血浆载脂蛋白B显著增加, 而且这种增加与总胆固醇的增加及LDL-C的增加明显相关。总胆固醇与载脂蛋白B之比治疗前后不变, 而甘油三酯与载脂蛋白B之比显著增加。Manfredi等<sup>[5]</sup>观察了200例使用HIV PI ≥12月的AIDS患者, 发现37.5%有高甘油三酯血症, 13.5%有高胆固醇血症, 其

[收稿日期] 2004-03-18

[修回日期] 2004-08-27

[作者简介] 唐湘宇, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为心血管疾病分子病理与相关基因功能研究, E-mail为xytang001@sina.com。杨向东, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化相关基因克隆和细胞凋亡机制研究。

中利托那韦升高甘油三酯的程度高于其它 PI。同样的血脂异常结果也被 Daniel Periard 等所证实<sup>[6]</sup>,他们还观察到在 93 例服用 HIV PI 的患者中血清脂蛋白(a)水平平均增加了 20 mg/dL,增幅达 48%,6 例服用利托那韦的儿童也出现了类似的血脂改变。尽管在对照组 126 个受试者中只有一个出现致动脉粥样硬化脂蛋白谱,但这种患者的比例在利托那韦治疗组占 20%,在印地那韦治疗组中占 8%,在那非那韦组中占 5%,在非蛋白酶治疗组占 4%。

研究发现,在服用 PI 3 个月或以上后,一部分患者在体重不变的情况下,出现了脂肪组织的异常沉积,其表现为水牛背、壶状腹或女性乳房肥大,而另外一些患者在服用 PI 后却出现了四肢或脸部的脂肪消耗,有些患者甚至同时出现脂肪沉积和消耗。上述症状在柯兴综合征患者中十分常见,该综合征是由于血清皮质酮异常升高引起的,但在这些患者中没有发现血清皮质酮升高的证据。美国国家健康署(NIH)的研究人员通过对 10 位出现腹围增大的患者进行 CT 扫描发现,在服用印地那韦后,脂肪并不是沉积于皮肤下,而主要是沉积在腹部脏器周围。在 116 例接受 PI 治疗平均时间 13.6 个月(7~39 月)的患者中,有 74 例(64%)出现了脂肪异常分布,但 32 例未接受 PI 治疗的患者中,只有 1 人出现这种情况。脂肪异常分布的发作中值时间是 10 个月。出现这种体征的患者比那些没有该体征的患者接受 PI 治疗的时间要长<sup>[7]</sup>。

人类免疫缺陷病毒(HIV) PI 也和胰岛素抵抗有关。实验表明在 HIV PI 治疗早期即可出现胰岛素抵抗,引起血中胰岛素轻微上升<sup>[8]</sup>。胰岛素抵抗和血脂异常的患者能伴发脂肪异常沉积,也可以不出现脂肪异常分布<sup>[9]</sup>。PI 引起的胰岛素抵抗似乎与葡萄糖载体-4(glucose transporter-4, GLUT-4)活性受抑有关<sup>[10]</sup>,但是否直接引起脂肪异常分布和高脂血症还不清楚。

## 4 脂代谢紊乱的可能机理

### 4.1 阻止低密度脂蛋白受体相关蛋白和视黄酸结合蛋白

人类免疫缺陷病毒(HIV) PI 对 HIV 蛋白酶的催化位置有很高的亲和力,它可能结合与脂代谢相关的人类同源蛋白,从而引起脂代谢紊乱。在蛋白质水平上,包含 HIV 蛋白酶催化基团的 12 个氨基酸序列(aa19~30)和人低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDL receptor related protein, LRP)的脂质结合域有 63% 的同源性。和细胞质的视黄酸结合蛋白 1(cytoplasmic retinoic acid binding protein type 1, CRABP-1)的 C 末端区有 58% 的同源性<sup>[11]</sup>。

低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)是清除餐后乳糜微粒的重要的肝受体,LRP 也和脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)同时出现在毛细血管内皮上。LPL-LRP 复合体能从循环甘油三酯中分解出脂肪酸,使游离脂肪酸进入脂肪细胞作为贮存脂肪。LRP 的 GQDDC 序列同源区域确实是一个可能的脂质结合域,肝和内皮的 LRP 与 PI 结合会减少肝摄取乳糜微粒,也抑制内皮上 LPL 水解甘油三酯,从而引起

血脂升高。

CRABP-1 是存在于各处组织连接所有细胞内视黄酸的蛋白,CRABP-1 把视黄酸交给细胞色素 P<sub>450</sub>3A 同功酶,转换成顺-9 视黄酸,顺-9 视黄酸是维甲酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)的唯一配体。在脂肪细胞核中,RXR 与过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , RPAR- $\gamma$ )结合成杂二聚体发挥功能。配体结合到 RXR 或 PPAR 能抑制脂肪凋亡,上调脂肪细胞分化与增殖,PPAR 在皮下脂肪中比在中心脂肪组织作用更强<sup>[12]</sup>,RXR 或 PPAR- $\gamma$  兴奋剂能改善胰岛素敏感性和高脂血症。

蛋白酶抑制剂(PI)可能与 CRABP-1 结合,从而抑制视黄酸的结合,使顺-视黄酸生成减少,RXR 活性减弱,造成外周脂肪细胞分化减少凋亡增加,使甘油三酯贮存减少,脂质释放增加,造成高血脂,同时出现外周脂肪消耗。Cytochrome P<sub>450</sub>34 是视黄酸转化成顺-视黄酸的唯一酶,PI 是它的有力抑制剂,利托那韦在所有 HIV PI 中是最有力的抑制剂,事实证明利托那韦治疗引起的脂代谢紊乱最严重<sup>[13]</sup>。

躯体中心部位的脂肪细胞比外周部位的脂肪细胞代谢活性更强<sup>[14]</sup>。外周贮存脂肪的消耗及高血脂可能促进中心部位脂肪的合成和贮存,从而出现腹部脏器周围、腹部等躯体中心部位脂肪堆积。

### 4.2 影响固醇调节元件连接蛋白的调控途径

调节细胞中脂肪和胆固醇的蛋白水解途径是由固醇调节元件连接蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBP)控制的,在哺乳动物细胞中,SREBP 的三种形式已被确认。单基因编码的 SREBP-1 有两个可选择的折叠形式,即 SREBP-1a 和 SREBP-1c<sup>[15,16]</sup>,培养细胞主要表达 SREBP-1a 折叠形式而动物组织主要包含 SREBP-1c 折叠形式。一个与 SREBP-1a 编码基因有 45% 序列一致性的不同基因编码了 SREBP-2,并在大多数哺乳动物细胞中表达。这些蛋白最初被认为是转录因子,和 LDLR、HMG-CoA 还原酶、HMG-CoA 合酶基因的固醇调节元件相互作用。SREBP 定位在内质网膜上,含三个域蛋白<sup>[17]</sup>,SREBP-N 末端区包含典型的转录因子 H-L-H 亮氨酸拉链结构,和其他通常定位在核内的转录因子相比,SREBP 通过在蛋白质中的两个疏水的跨膜域锚定在内质网膜上,SREBP 的 C 末端域突出在细胞中并对固醇敏感,它的裂解需要 SREBP 的激活。

当细胞需要固醇时,SREBP 裂解激活蛋白 SCAP 和 SREBP 的 C 末端结合通过两步蛋白水解过程,SREBP 的 N 末端片段被释放,并定位于核膜上。核-SREBP 通过 H-L-H 亮氨酸拉链结构与固醇调节元件结合并激活基因转录<sup>[18]</sup>。核 SREBP 通过 ALLN (N-acetyl-leucyl-leucyl-norleucinal) 敏感机制迅速降解,从而对基因转录精细调控。核形式的 SREBP 的灭活需要 20 S 蛋白酶体<sup>[19]</sup>。

除了调节胆固醇生物合成途径,SREBP 也调节与脂肪酸合成相关基因的转录,包括脂肪酸合成酶基因和乙酰 COA 羧化酶基因,SREBP 也激活脂肪酸去饱和,甘油三酯合成相关的基因。SREBP-1 对脂肪酸合成的调节比对胆固醇代谢途径的调节更重要,而 SREBP-2 对胆固醇生物合成途径更重要<sup>[20]</sup>,由于它对前脂细胞形成脂肪细胞的影响,

SREBP-1 也被认为是脂肪细胞分化依赖因子。在 3T3-L1 前脂细胞中, SREBP-1 水解激活, N 末端片段转移到细胞核上, 造成脂肪酸合成增加, LPL 基因表达增强, 以及另一个对脂肪代谢关系重要的转录因子过氧化体增殖物激活型受体激活。

在 SREBP-1 基因敲除小鼠肝中, 与脂肪合成有关酶的 mRNA 水平减少, 包括乙酰 COA 羧化酶、脂肪酸合成酶、硬脂酸去饱和酶。同时伴有肝胆固醇生物合成减少。在 SREBP 转基因小鼠中, 肝和脂肪细胞的核 SREBP 过表达, 表明 3 种 SREBP 都能激活与胆固醇和脂肪酸瀑布式生物合成有关的基因。核 SREBP-1c 的转基因鼠增加与脂肪酸合成有关的基因表达, SREBP-2 转基因过度表达更多的是造成胆固醇合成途径的激活。而且 SREBP-1c 转基因鼠出现了脂肪异常沉积, 白色脂肪库减少, 而能转变成不成熟白色脂肪的褐色脂肪增加, SREBP-1c 转基因鼠也出现了胰岛素抵抗。SREBP-1c 鼠转基因的表型聚集了 HIV PI 治疗患者的脂代谢紊乱特征<sup>[21, 22]</sup>, 这表明 PI 引起的脂代谢紊乱可能与 SREBP 介导的代谢途径的持续激活有关。

在利托那韦处理动物模型小鼠实验中, 无论是低脂饲养还是高脂高胆固醇饲料饲养, PI 都能增加小鼠的血浆胆固醇和甘油三酯水平<sup>[23]</sup>。后续实验表明利托那韦诱导的高脂血症是由于直接诱导肝胆固醇和脂肪酸合成所致。另外, 利托那韦也诱导小鼠白色和褐色脂肪组织脂肪酸的合成, 因此可能直接造成脂肪异常沉积。在利托那韦处理的小鼠 SREBP-1c 和 SREBP-2 表达分析显示, PI 没有影响这两种转录因子在肝和脂肪细胞的 mRNA 水平, 也没有影响 SREBP 从前体形式到活性形式的转变。但核内的 SREBP-1c 和 SREBP-2 的活性形成在肝和脂肪组织中有显著增加, 表明 PI 抑制了水解 SREBP 的蛋白酶体, 因此造成活性 SREBP 积累, 持续诱导胆固醇和脂肪酸生物合成的代谢途径。

#### 4.3 影响脂蛋白脂肪酶功能

除了对细胞内脂肪酸和胆固醇合成的异常控制, 血浆胆固醇和甘油三酯水平升高可能也是脂蛋白代谢和转运异常的结果。整体情况下<sup>[24]</sup>, 饮食来源的外源性脂肪和胆固醇通过肠吸收并作为乳糜微粒转运到血浆, 和乳糜微粒相关的甘油三酯被 LPL 水解, 乳糜微粒被转变成乳糜微粒残体, 然后经载脂蛋白 E 介导的受体内吞途径被肝摄取。转运到肝的脂质经处理形成胆汁, 或者重新组装成脂蛋白微粒, 主要是 VLDL。通过 SREBP 调控过程, 肝也能从头合成脂肪和胆固醇, 内生脂质能组装成 VLDL 微粒, 分泌入血散发到外周组织。VLDL 的甘油三酯能被 LPL 水解, 释放的脂肪酸被脂肪组织和其它外周组织摄取, VLDL-TG 水解后转变成富含胆固醇 LDL, 最后通过 LDLR 介导过程运送胆固醇到肝外组织或返回到肝。

低密度脂蛋白受体 (LDLR) 途径缺陷引起的血脂异常特征为高胆固醇血症而血 TG 浓度正常, 与使用 HIV PI 患者不符。杂合 LPL 缺陷的患者及 LPL 抑制剂载脂蛋白 C<sub>2</sub> 增多的患者血浆 TG 和胆固醇水平类似 PI 治疗的患者, 提示 PI 可能干涉 LPL 对 VLDL 的水解造成血脂异常。

#### 4.4 抑制载脂蛋白 B 降解

极低密度脂蛋白 (VLDL) 的产生依赖它的主要载脂蛋白成分载脂蛋白 B 的合成和分泌, VLDL 的分泌常受转录后

机制调节, 只有一部分新合成载脂蛋白 B 被分泌形成脂蛋白, 通过与蛋白酶体有关的 ALLN 敏感机制, 其余的新生载脂蛋白 B 在细胞内降解。新生载脂蛋白 B 降解受抑制会增加细胞内载脂蛋白 B 库, 造成肝脂蛋白产生和分泌增加。

在用人和小鼠肝细胞所做的细胞试验中, HIV PI 能抑制细胞内载脂蛋白 B 降解<sup>[25]</sup>。当细胞培养在缺乏脂肪的环境中时, PI 抑制载脂蛋白 B 降解造成它在细胞内积聚。当肝细胞放在脂肪酸培养液中培养时, 增加了 VLDL 分泌。在动物模型中<sup>[26]</sup>, 无论是低脂还是高脂高胆固醇饲料饲养, 利托那韦都能增加载脂蛋白 B 合成及 VLDL 分泌。试验表明载脂蛋白 B 水平增高本身不会自动引起 VLDL 产生。在不伴脂质增多的情况下, 过多的新生载脂蛋白 B 会经蛋白酶体途径降解。PI 抑制载脂蛋白 B 降解, 则会造成载脂蛋白 B 在细胞积聚但不增高血脂。在动物研究中观察到利托那韦诱导的脂蛋白合成和分泌说明载脂蛋白 B 增多的同时也伴有脂质合成增加。综合而言, HIV PI 既能抑制 SREBP 降解使脂质合成增多, 也能抑制载脂蛋白 B 降解, 促进肝的 VLDL 脂蛋白合成和分泌。

## 5 人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂与冠心病的危险性

人类免疫缺陷病毒 (HIV) PI 主要是通过增加血甘油三酯和胆固醇水平影响心血管疾病的发展<sup>[27-29]</sup>。HIV PI 可引起血脂异常, 其甘油三酯水平增加, 总胆固醇与 HDLC 之比升高, HDL<sub>2</sub> 与 HDL<sub>3</sub> 之比下降, LDLC 上升, 血清脂蛋白 (a) 水平明显增加, 出现胰岛素抵抗/高胰岛素血症, 这些都是致动脉粥样硬化的危险因素。尽管血清甘油三酯和胆固醇的增高影响动脉粥样硬化的发生、发展<sup>[30-32]</sup>, 但血脂因素不能完全解释临床相关的动脉粥样硬化性损伤, HIV PI 增加心肌梗死的危险性与多方面有关。

临床研究观察到<sup>[33]</sup>服用 PI 的患者出现肱动脉血流介导内皮舒张功能 (flow-mediated vasodilation, FMD) 受损, 这是内皮功能严重障碍的一个标志<sup>[34, 35]</sup>, 而未服用 PI 的患者内皮功能正常。肱动脉的内皮功能障碍和冠状动脉的内皮功能障碍彼此相关, 并能预测将来的不良心血管事件<sup>[36]</sup>。脂蛋白异常是影响 FMD 的主要原因, 此外胰岛素抵抗也影响 FMD<sup>[37]</sup>, 增加冠心病的危险性。

充满脂质的巨噬细胞的形成是致动脉粥样硬化的一个重要事件, 部分是由于修饰型脂蛋白摄取失调所致<sup>[38]</sup>。固醇的异常积累受清道夫受体如 CD36 影响, 但 CD36 在动脉粥样硬化发展中的确切作用还不清楚。CD36 缺陷小鼠研究证明巨噬细胞中 CD36 能促进固醇积累和动脉粥样硬化的形成<sup>[39, 40]</sup>。James 等<sup>[41]</sup>研究发现小剂量的 HIV PI 能增加小鼠 CD36 水平和腹膜巨噬细胞中的胆固醇酯, 并在不改变血脂的情况下引起了动脉粥样硬化的发展。这表明 HIV PI 能不依赖高血脂, 通过增加 CD36 水平促进动脉粥样硬化损伤的形成, 从而增加冠心病的危险性。

## 6 结语

人类免疫缺陷病毒 (HIV) PI 进入临床以后, 艾滋病的治疗有了很大进展。但该药在抗 HIV 的同时, 也干预人体内的某些代谢途径, 引起脂代谢紊乱综合征, 并增加冠心病

的危险性。通过对其作用机理的深入研究,有益于探索出治疗方案,减轻 HIV PI 的副作用也有利于改进 HIV PI 结构,使其能很好发挥抗 HIV 作用同时,减少对人体的副作用。

#### [参考文献]

- [1] Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*, 2002, **360**: 1 747-748
- [2] Tabib A, Leroux C, Mornex JF, Loire R. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human immunodeficiency virus positive patients. *Coron Artery Dis*, 2000, **11**: 41-46
- [3] Piana S, Carloni P. Conformational flexibility of the catalytic aspartyl protease of HIV-1: An ab initio study on the free enzyme. *Proteins*, 2000, **39** (1): 26-36
- [4] Berthold HK, Parhofer KG, Ritter MM, Addo M. Influence of protease inhibitor therapy on lipoprotein metabolism. *Journal of Internal Medicine*, 1999, **246** (6): 567
- [5] Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect*, 2001, **42** (3): 181-188
- [6] Daniel P, Riard, Amalio Telenti, Philippe Sudre. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation*, 1999, **100**: 700-705
- [7] Andrew Carr. HIV protease inhibitor related lipodystrophy syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, **30**: S135-S142
- [8] Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Hslvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*, 2001, **15**: F11-18
- [9] Mikhail N. Insulin resistance in HIV-related lipodystrophy. *Curr Hypertens Rep*, 2003, **5** (2): 117-121
- [10] Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 20 251-254
- [11] Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV protease inhibitor-associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance. *Lancet*, 1998, **351**: 1 881
- [12] Mukherjee R, Davies PJA, Crombie DL. Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid X receptor agonists. *Nature*, 1997, **386**: 407-410
- [13] Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998, **12**: F51-58
- [14] Samaras K, Campbell LV. The non-genetic determinants of central adiposity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997, **21**: 839-845
- [15] Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*, 1997, **89**: 331-340
- [16] Shimomura I, Shimano H, Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein 1 in human and mouse organs and cultured cells. *J Clin Invest*, 1997, **99**: 838-845
- [17] Brown MS, Goldstein JL. A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 11 041-048
- [18] Horton JD, Shimomura I. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Lipidol*, 1999, **10**: 143-150
- [19] Bochtler M, Ditzel L, Groll M, Hartmann C, Huber R. The proteasome. *Ann Rev Biophys Biomol Struct*, 1999, **28**: 295-317
- [20] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*, 2002, **109**: 1 125-131
- [21] Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, Ikemoto S, Bashmakov Y, Goldstein JL, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes and Dev*, 1998, **12**: 3 182-194
- [22] Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, 1999, **401**: 73-76
- [23] Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 37 514-519
- [24] Havel RJ. Postprandial lipid metabolism: an overview. *Proc Nutri Soc*, 1997, **56**: 659-666
- [25] Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nature Medicine*, 2001, **7**: 1 327-331
- [26] Riddle TM, Schildmeyer NM, Phan C. The HIV protease inhibitor ritonavir increases lipoprotein production and has no effect on lipoprotein clearance in mice. *J Lipid Res*, 2002, **43**: 1 458-463
- [27] Distler O, Cooper DA, Deckelbaum RJ. Hyperlipidemia and inhibitors of HIV protease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001, **4**: 99-103
- [28] Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals—focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*, 2001, **15**: 329-334
- [29] Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, **25** (Suppl1): S4-S11
- [30] Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*, 2000, **247**: 349-358
- [31] Rosenfeld ME. An overview of the evolution of the atherosclerotic plaque: from fatty streak to plaque rupture and thrombosis. *Z Kardiol*, 2000, **89**: 2-6
- [32] Willeit J, Kiechl S. Biology of arterial atheroma. *Cerebrovasc Dis*, 2000, **10**: 1-8
- [33] Stein JH, Klein MA, Jennifer L. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*, 2001, **104**: 257
- [34] Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, 2000, **101**: 948-954
- [35] Schachinger V, Britton MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 2000, **101**: 1 899-906
- [36] Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolff G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol*, 2000, **86**: 207-210
- [37] Balletshoffer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*, 2000, **101**: 1 780-784
- [38] de Villiers WJ, Smart EJ. Macrophage scavenger receptors and foam cell formation. *J Leukoc Biol*, 1999, **66**: 740-746
- [39] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*, 2000, **105**: 1 049-056
- [40] Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest*, 2001, **108**: 785-791
- [41] James Dressman, Jeanie Kincer, Sergey V. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest*, 2003, **111**: 389-397

(此文编辑 文玉珊)