

人血浆高密度脂蛋白亚类分布与动脉粥样硬化

傅明德

(四川大学华西医院内分泌与代谢病研究室, 四川省成都市 610041)

[专家简介] 傅明德, 教授, 博士研究生导师, 享受国务院政府津贴。1965 年毕业于四川大学生物化学专业, 同年分配至四川大学华西医学中心生物化学与分子生物学教研室工作。2008 年至今受聘于四川大学华西医院。自二十世纪 80 年代以来一直从事血浆脂质、脂蛋白、载脂蛋白、脂蛋白受体以及动脉粥样硬化相关基因的研究工作。近年对高脂血症、肥胖、糖尿病以及冠心病患者血浆 HDL 亚类组成、含量以及分布进行了全面系统地分析和研究并在国内外专业期刊发表与此相关论著 60 余篇。曾获国家科技进步三等奖, 教育部自然科学一等奖、中华医学科技二等奖以及四川省科技进步二等奖等多项奖励。



[关键词] 血脂; 载脂蛋白; 高密度脂蛋白亚类分布; 动脉粥样硬化

[摘要] 高密度脂蛋白(HDL)是一类不均一的脂蛋白,各种 HDL 亚类具有不同而又相关的代谢功能。血浆脂质和载脂蛋白含量变化会影响 HDL 亚类分布。高甘油三酯血症、高胆固醇血症、特别是混合型高脂血症患者血浆 HDL 颗粒变小,而且随着血浆甘油三酯、总胆固醇含量的升高,上述变化会更加明显。提示 HDL 成熟代谢受阻,胆固醇逆向转运减弱。不同的载脂蛋白在 HDL 合成及代谢中起着各不相同的作用。当血浆 apoAⅠ含量增加时,所有的 HDL 亚类均增加,且大颗粒的 HDL2b 增加最为明显。ApoAⅡ具有双重功能,有使小颗粒 HDL3b、HDL3a 以及大颗粒的 HDL2b 同时增加的作用。血浆 apoB100、CⅡ以及 CⅢ在 HDL 组装中具有协同作用,apoAⅠ对抗上述载脂蛋白引起 HDL 颗粒变小的作用。此外,糖尿病和冠心病患者血浆 HDL 颗粒呈变小趋势。使用他汀治疗的冠心病患者血浆 HDL 亚类分布的改善滞后于血浆脂质水平的正常化,表明 HDL 亚类图谱分析有助于冠心病患者的风险分层。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Human Plasma High Density Lipoprotein Subclass Distribution and Atherosclerosis

FU Ming-De

(Laboratory of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan 610041, China)

[KEY WORDS] Lipids; Apolipoproteins; High Density Lipoprotein Subclass Distribution; Atherosclerosis

[ABSTRACT] High density lipoprotein(HDL) is not a homogeneous category of lipoproteins, different HDL subclasses have distinct but complementary metabolic function. Alterations in plasma lipid and apolipoprotein levels can interfere with the distribution of HDL subclasses that affect atherosclerosis risk. The general shift toward smaller size of HDL particle size in hypertriglyceridemia (HTG), hypercholesterolemia (HCL) and mixed hyperlipidemia (MHL) subjects, and the changes were more prominent with the elevation of TG and TC levels which imply that HDL maturation might be abnormal and reverse cholesterol transport (RCT) pathway might be weakened, and these changes were more serious in MHL subjects. Apolipoproteins have distinct but interrelated roles in HDL particles generation and metabolism. As the concentration of apoA I increases, the contents of all HDL subclasses increase significantly. The most significant association was observed between large-sized HDL2b contents and apoA I. ApoA II played a dual function in the contents of HDL subclasses, and both small-sized HDL3b and HDL3a and large-sized HDL2b tended to increase with apoA II concentration. Plasma apoB-100, apoC II, and apoC III appear to play a coordinated role in assembly of HDL particles and the determination of their contents. Higher concentrations of apoA I could inhibit the reduction in content of large-sized HDL2b affected by apoB-100, C II, and C III. The particle size of HDL tend to be small in diabetes and CHD patients. For CHD patients with statins therapy, the HDL subclasses phenotype modification lagged behind the improvement of plasma lipids levels. The HDL subclasses distribution may help in severity of coronary artery and risk stratification, especially in CHD pa-

tients with therapeutic low density lipoprotein (LDL), triglyceride(TG) and HDL levels.

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)是一类不均一的脂蛋白,各种 HDL 亚类具有不同而又相关的代谢功能。血浆脂质和载脂蛋白含量变化会影响 HDL 亚类分布。HDL 亚类图谱分析有助于冠心病患者的风险分层。

1 人血浆 HDL 亚类

HDL 是血浆脂蛋白中体积最小(直径 5.8 ~ 13.0 nm),密度最高 $[(1.063 \sim 1.250) \times 10^3 \text{g/L}]$ 的一类极不均一的脂蛋白。不同的 HDL 亚类在颗粒大小、形状、密度、电荷、抗原性、理化性质以及生物学功能上均有很大差异。利用双向电泳-免疫印迹检测法, HDL 可以分为大颗粒的 HDL2b、HDL2a, 小颗粒的 Pre β 1-HDL、HDL3c、HDL3b、HDL3a 以及圆盘状的 Pre β 2-HDL 七种亚类^[1]。

HDL 主要由肝脏及小肠粘膜细胞合成,初合成分泌入血的新生 HDL (Pre β 1-HDL) 含有少量极性脂质和一分子载脂蛋白(apolipoprotein, apo) A I, 分子呈小颗粒状。Pre β 1-HDL 是一种松散而又相对柔韧的结合蛋白,这种松散构型可以容许血中脂质与蛋白质所暴露的疏水部分快速结合^[2]。Pre β 2-HDL 由 Pre β 1-HDL 互相融合而成,含有丰富的卵磷脂和两分子的 apoA I, 两分子的 apoA I 形成一对连续两性 α -螺旋与磷脂双脂层圆盘平面相互平行^[3], 分子呈圆盘状。球状的 α -HDL 由 Pre β 1-HDL 和 Pre β 2-HDL 获取外周组织和其它脂蛋白的磷脂和游离胆固醇后逐渐形成,分子中含有丰富的胆固醇及四分子的 apoA I^[4]。这四分子 apoA I 彼此之间通过两性分子螺旋的疏水面而相互连接,从而形成四螺旋的束状结构,使球状 α -HDL 可以适应脂蛋白颗粒的脂质含量变化。

研究发现,胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)实际上就是新生的 pre β -HDL 向成熟的 α -HDL 转化,即按照 Pre β 1-HDL \rightarrow Pre β 2-HDL \rightarrow HDL3 \rightarrow HDL2 的递变步骤逐渐成熟的过程。新生的 Pre β 1-HDL 及圆盘状的 Pre β 2-HDL, 可以不断地从外周组织摄取磷脂和游离胆固醇逐渐成熟,并最终将胆固醇转运至肝脏转化利用。

本研究述评主要通过分析我们先前关于肥胖^[5]、高脂血症^[6-8]、糖尿病^[9]以及冠心病患者^[9]血浆 HDL 亚类组成、含量及分布特征;阐述血浆脂质^[10-15]、载脂蛋白^[16-22]与 HDL 亚类分布变化以及

HDL 亚类分布与动脉粥样硬化发生的关系。

2 血浆脂质、载脂蛋白与 HDL 亚类分布

2.1 血浆甘油三酯与 HDL 亚类分布

大量的前瞻性研究已经发现,血浆 TG 水平与冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生呈显著正相关。不过,早期的多变量分析并不认为血浆 TG 水平是 CHD 发生的独立的危险因素。脂蛋白代谢是相互关联的,血浆 TG 水平增加通常伴有低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)及 HDLC 水平变化。另外,像肥胖、吸烟等这些渐渐显露出来的非脂质性的危险因素也会引起血浆 TG 含量改变。因此,对于 TG 水平增高的人群,虽然其 CHD 发生的危险增大,但尚可能伴有其他危险因素,不能仅仅用血浆 TG 含量的变化予以解释。

为了研究血浆 TG 含量与 HDL 亚类组成、含量以及分布变化的关系,我们依据美国国家胆固醇教育计划成人治疗专家组第三版指南^[23](adult treatment project III, ATP III)所界定的 TG 水平,将健康体检的受试人群进行分组,评估血浆 TG 水平变化与 HDL 亚类分布的关系^[10,11,15]。结果显示,随 TG 水平的增加,受试者血浆呈现一种典型动脉粥样硬化的脂质谱型,具体表现为:血浆 TG, TC, LDLC, apoB-100, C II, C III 含量与 TG/HDLc, TC/HDLc, LDLc/HDLc, apoB-100/apoA I 比值升高;而 HDLC, apoA I 水平及 apoC III/apoC II 比值降低;而且, HDL 亚类分析发现,血浆 TG 水平增加的同时还伴有小颗粒的 pre β 1-HDL 和 HDL3a 含量的增加及大颗粒的 HDL2a 和 HDL2b 含量减少。此外,以人群 pre β 1-HDL 和 HDL2b 含量的平均值作为因变量,以 TG 的平均值作为自变量,我们还对受试人群血浆 TG 含量进行九等分分析,结果发现,血浆 TG 水平与 pre β 1-HDL ($R^2 = 0.9241$) 和 HDL2b ($R^2 = 0.9046$) 含量呈现直线线性相关。当 TG 水平每增加 0.5 mmol/L 时,pre β 1-HDL 含量大约增加 9 mg/L, 而 HDL2b 含量减少 21 mg/L^[11]。

为了研究不同 TG 水平变化对高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)患者血浆 HDL 亚类分布的影响,我们还依据 ATP III^[23],将高甘油三酯血症者分为 2 组,即高(2.26 ~ 5.64 mmol/L)和极高(≥ 5.65 mmol/L) TG 组;将正常血脂者分为正常

(< 1.69 mmol/L)及边缘性高(1.69~2.25 mmol/L)TG组。结果表明,随着TG水平的增加,小颗粒的pre β 1-HDL和HDL3a的含量逐渐显著增加,而大颗粒的HDL2a和HDL2b则逐渐显著的减少。与正常TG组的受试者比较,pre β 1-HDL含量在边缘性高、高及极高TG组分别增加了17%、61%和124%,而HDL2b则在这三组人群分别减少了7%、37%和52%^[7]。此外,肥胖患者^[5]血浆HDL亚类也呈现HTG患者相似分布特征。

研究已经证实血浆TG、LDLC含量升高且HDL含量降低时,可引起脂蛋白脂酶(LPL)及卵磷脂-胆固醇脂酰转移酶(LCAT)活性降低,胆固醇酯转移蛋白(CETP)及肝脂酶(HL)活性增加^[24]。LCAT主要催化HDL游离胆固醇酯化,使HDL颗粒经pre β 1-HDL \rightarrow pre β 2-HDL \rightarrow HDL3 \rightarrow HDL2途径逐渐递变成熟。LPL使VLDL和CM中的TG水解,释放出的apoA I和磷脂被转运至HDL3,使HDL2生成增多。CETP可将HDL2中的CE转移至CM、VLDL和LDL,并将这些脂蛋白含有的TG转运至HDL2。HDL2中的TG被HL水解后释放出apoA I和磷脂,HDL便由大颗粒的HDL2转变为颗粒较小的HDL3^[25]。HL活性增加,不仅HDL2磷脂分子中脂酸-甘油键水解增强,促使HDL2转变为HDL3,同时HDL2分子表面的apoA I和磷脂水解脱落产生新生的pre β 1-HDL,因此pre β 1-HDL含量也有所增加。因此,在上述多种酶和蛋白因子的作用下,HDL颗粒显著变小,对于心血管的保护作用显著减弱。

2.2 血浆总胆固醇与HDL亚类分布

多数研究已经表明,血浆胆固醇水平(total cholesterol, TC)与CHD危险的发生呈独立正相关。高水平的TC被认为是发生动脉粥样硬化的重要指标。已经证实TC ≥ 6.21 mmol/L的高胆固醇血症患者必须采取临床治疗措施才能降低CHD发生的风险。边缘性高TC(5.17~6.18 mmol/L)的受试者,CHD发生的风险亦有可能增加,也应进行临床干涉。按照ATP II I文件^[23],仅仅只有血浆TC < 5.17 mmol/L才是人们所期望的胆固醇含量值。

同样依据ATP III文件,我们将486例受试者分为期望TC(< 5.17 mmol/L),边缘性高TC(5.17~6.21 mmol/L),和高TC(≥ 6.21 mmol/L)组^[12]。结果显示,随TC水平的增加,HDL亚类趋向于变小,提示TC水平的增加,HDL亚类的成熟代谢受阻,因而减弱了RCT的效率。此外,在分析上述血浆TC含量为期望值的中国健康体检人群HDL亚类组成与含量时,却大大出乎我们的预料。

结果显示,虽然该人群从整体来看血浆TG、LDLC以及HDL的均值(1.9、2.5及1.1 mmol/L)都保持在相对正常的范围,但是血浆HDL2b含量仅仅为324.2 mg/L,明显低于血脂正常(TC < 6.21 mmol/L, TG < 2.26 mmol/L)人群HDL2b(379.9 mg/L)的含量^[12]。

为了分析这种现象的原因,我们又研究血浆TG和HDL含量变化对上述人群血浆HDL亚类分布的影响,结果显示176例具有期望TC值的受试者,只有103例其TG < 2.26 mmol/L,107例其HDL ≥ 1.03 mmol/L,并且这些受试者HDL亚类分布与正常血脂者一致^[12]。与此相反, TG ≥ 2.26 mmol/L的人群与TG < 2.26 mmol/L的受试者比较,其血浆HDL2b含量显著降低(381.9 mg/L比242.8 mg/L),而pre β 1-HDL的含量则显著升高(79.3 mg/L比118.1 mg/L)。同样,HDL < 1.03 mmol/L的受试者,血浆HDL亚类分布也发生了逆转,表现为小颗粒的pre β 1-HDL的增加和大颗粒的HDL2b的减少。由于TG水平的升高不仅伴有HDL水平的下降,同时也会引起LDLC水平的升高。本文用3.34 mmol/L作为LDLC的分割点,对具期望TC值的受试者进行二分,我们的资料显示,在具期望TC值的受试者中,20例受试者LDLC ≥ 3.34 mmol/L,其HDL亚类同样呈现变小的趋势。

因此,从HDL亚类分布的角度来讲,当对CHD发生风险进行评估时不能仅仅依据血浆TC水平,还应当同时考虑血浆TG、HDL及LDLC的水平。那些TC含量低下但TG、LDLC水平升高及HDL下降的受试者,因其HDL亚类分布异常,RCT效率降低,那么他们仍然具有发生CHD的潜在风险。

同样我们还对受试人群血浆TC含量进行九等分分析^[12],结果发现血浆TC水平与HDL2b呈直线性相关($R^2 = 0.9607$)。当血浆TC水平每增加0.5 mmol/L时,HDL2b含量减少17 mg/L。通过调查HDL亚类在高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HCL)及混合型高脂血症(mixed hyperlipidemia, MHL)受试者中的分布特征^[8],我们发现,所有小颗粒的HDL亚类(pre β 1-HDL, HDL3c, HDL3b和HDL3a)在HCL及MHL者中均显著升高,然而大颗粒的(HDL2a和HDL2b)则显著降低。同时,与正常血脂者比较,小颗粒的pre β 1-HDL在HCL及MHL者中分别升高了44.3%和104%;而大颗粒的HDL2b则在这两组受试者中分别降低了24.6%和53.9%。这些资料表明了,HDL亚类向小颗粒转化

的趋势在 MHL 较 HCL 者中更为明显^[8]。HTC 及 MHL 患者血浆 TC 含量升高,以及 MHL 患者血浆 TG 增加促使 LCAT、LPL 活性降低。CETP 活性升高,最终导致 HDL 颗粒变小。

此外,血浆脂质比值(TC/HDLc、TG/HDLc 以及 LDLc/HDLc),由于同时考虑了致和抗 As 两种因素,因而是有效评估 As 风险的指标。文献研究^[13,14]发现:随着 TG/HDLc、TC/HDLc 以及 LDLc/HDLc 值的升高,小颗粒的 HDL 亚类含量显著增加,而大颗粒的 HDL 亚类含量显著减少。当 TG/HDLc 比值降低(≤ 2.5)时,TC/HDLc 比值增加时对于 HDL 亚类分布变化并没有明显的影响。因此,血浆 TG/HDLc 比值较 TC/HDLc 能够更为灵敏的反映 HDL 亚类分布的变化。当 LDLc/HDLc ≤ 2.3 时,受试者 HDL 亚类的分布特征与我们先前报道的正常血脂者一致。鉴于血浆 TG/HDLc、TC/HDLc 和 LDLc/HDLc 比值的测定相对于 HDL 亚类的检测更为简便,所以这三个比值一起可作为预测 HDL 亚类分布的一个好的指标。

2.3 血浆载脂蛋白与 HDL 亚类分布

apoA I 是 HDL 主要的结构蛋白,约占 HDL 总蛋白的 70% 左右,在 HDL 亚类组成、分布以及成熟代谢中具有重要作用。文献报道曾对 545 例受试者血脂、载脂蛋白以及 HDL 亚类含量进行了检测。为了分析血浆 apoA I 含量与 HDL 亚类的关系,我们采用 apoA I 的均值加或减 1 标准差作为两个分割点,从而将人群分为 3 个亚组^[16]。研究结果显示,无论男性还是女性,随着 apoA I 含量的增加,所有 7 种 HDL 亚类的含量均逐渐显著的增加,特别是大颗粒的 HDL2b 的含量增加更为明显。与 apoA I 低含量组比较,高 apoA I 组 pre β 1-HDL 大约增加了 40%,而 HDL2b 增加了 70%,提示 RCT 速率和效率均显著增加。

血浆 apoA I 含量与 HDL 亚类含量分布关系的机制可能涉及以下几个方面。大量的研究已经表明了 apoA I 在同一种 HDL 亚类中的分配是相似而且分子数目稳定。过多的 apoA I 分子并不存在于 HDL 颗粒中^[26]。因此,随着 apoA I 含量增加,不仅使血循环中 HDL 颗粒数目增加,而且 HDL 各种亚类含量均相应增加。与此同时,apoA I 参与 LCAT 的活化,LCAT 催化 FC 酯化为胆固醇酯(CE),并促使 pre β 1-HDL \rightarrow HDL3 \rightarrow HDL2。而且,化学结合以及免疫沉淀反应实验也显示出 apoA I 可直接作用于 ABCA1 这种重要的细胞蛋白,它有助于细胞膜磷脂和胆固醇流出形成缺脂的 apoA I,进而导致圆盘

形的 HDL 颗粒的形成^[27]。这些圆盘形的 pre β 2-HDL 通过 LCAT 的作用最终能够转化成为大颗粒的 HDL2b。此外,apoA I 作为 SR-BI 的配基,还可以选择性的摄取胆固醇并将胆固醇转移到 HDL 分子之中。所有的这些研究都表明 apoA I 含量升高会使大颗粒的 HDL 亚类较其他 HDL 亚类增加更为明显。

采用均值 ± 1 标准差或三分法,我们还利用健康体检人群分析了 apoA II^[18]、apoC II^[19]、apoC III^[20]以及 apoB100^[21]含量与 HDL 亚类组成分布的关系,结果发现:血浆 apoA II 具有使大颗粒的 HDL2b 和较小颗粒的 HDL3a、HDL3b 同时增加的双重作用。血浆 apoC II, apoC II 或 apoB-100 含量增加时,血浆小颗粒的 HDL 亚类含量增加,然而,大颗粒的 HDL 亚类含量则显著减少。血浆 apoC II, apoC III 及 apoB100 对于 HDL 亚类颗粒的重构具有协同的影响。然而,高水平的 apoA I 不仅使成熟大颗粒的 HDL2b 增加,而且可以起到对抗 apoC II, apoC III 以及 apoB100 引起的 HDL 颗粒变小的作用。此外,随着 apoB100/apoA I 比值的上升或是 apoC III/apoC II 比值的下降,血浆 pre β 1-HDL 的含量显著增加,然而 HDL2b 的含量则明显减少。每一种载脂蛋白不仅各自具有独特的作用同时也与其他载脂蛋白作用相关,进而调节 HDL 亚类颗粒的生成和代谢。载脂蛋白 B100, AI,尤其是 apoB100/apoA I 比值能够准确、灵敏的反应各种 HDL 亚类含量的变化,ApoA I 及 apoC II 是影响 HDL 亚类分布的独立的因素,血浆 apoB100 及 apoC III 对于 HDL 亚类分布谱型的影响则与血脂及载脂蛋白的代谢紊乱相关^[22]。

3 HDL 亚类与动脉粥样硬化

流行病学调查显示,血浆 HDLc 水平与心血管病发生的危险呈现高度负相关。但是,最近一种提升血浆 HDLc 水平的新药(torcettrabac),在与 CHD 一线治疗药物(他汀)同时使用时,反而使得心血管病事件发生增加^[28],表明 HDLc 水平变化并不是 HDL 保护性作用的唯一决定因素。

HDL 是异质的,不同的 HDL 亚类具有相关但又各不相同的生理功能。研究发现,小颗粒的 pre β 1-HDL 虽然是游离胆固醇的有效接受体,但它的堆积则可能是 pre β 1-HDL 向 pre β 2-HDL 转化受阻或胆固醇酯化效率降低的原故。Pre β 1-HDL 含量增加表明 HDL 成熟代谢障碍,高水平的 pre β 1-HDL

对 HDL 抗 As 作用有负面影响。颗粒大的含胆固醇丰富的 HDL2b 则决定血浆胆固醇酯的流动方向。当血浆 HDL2b 含量高时, HDLCE 直接转运到肝脏, 通过肝 HDL 受体摄取、转化和利用; 然而 HDL2b 缺乏时, HDLCE 在 CETP 作用下被转运至 VLDL 和 LDL, 导致具有潜在致动脉粥样硬化作用的脂蛋白中胆固醇酯的含量增加。事实上早在 2004 年 Asztalos 等^[29] 就已确认大的 α 1-HDL (相当于 HDL2b) 含量与冠心病具有极强的相关性, α 1-HDL 每增加 1mg/dl 会使 CHD 发病率降低 26%。因此, 那些 CHD 发生具有高度风险的人群, 测定血浆 HDL 亚类含量对决定他们是否需要立即治疗是非常有价值的^[30]。

最近我们在冠心病及冠心病伴糖尿病患者^[9] 血浆 HDL 亚类分布特征的研究中发现, CHD 病人 HDL 亚类颗粒明显变小且伴有糖尿病的 CHD 患者上述变化更为明显。他汀类药物治疗, 使患者血脂水平得到很大的改善, 患者脂质含量的均值已经达到 ATP III 文件规定的期望值 (TC) 或边缘性高 (TG、LDLC) 的水平, 但是血浆 HDL 亚类分布仍然异常^[9]。表明他汀治疗虽然可以有效地改善患者的血脂水平, 但是单一的他汀治疗并不足以调整上述患者血浆 HDL 亚类分布。因此 HDL 亚类分析有助于 CHD 患者, 特别是那些经治疗 LDLC 及 HDLC 得以改善的患者心血管事件的风险分层。至于血浆 HDL 亚类分布变化滞后于血浆脂质改善的现象, 机理尚不清楚, 这是否预示 HDL 亚类分析可能成为 CHD 发展及心血管事件残留风险的有效检测手段值得进一步研究。

虽然, HDL 亚类组成、含量及分布与血浆脂质、载脂蛋白水平、高脂血症、糖尿病以及 CHD 显著相关, 但是相关的机制仍未阐明。深入研究脂代谢关键酶和蛋白因子在 HDL 成熟代谢作用, 发现和探明各种 HDL 亚类的功能和相关新药靶点仍是今后研究的重要课题。

[参考文献]

[1] 吴新伟, 付明德, 刘秉文, 等. 人血清高密度脂蛋白亚类免疫印迹检测法[J]. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7(3): 253-255.

[2] Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure; - function relationships [J]. J Lipid Res, 2000, 41(6): 853-872.

[3] Segrest JP, Jones MK, Klom AE, et al. A detailed molecule belt model for apolipoprotein A-I in disoidal high density

lipoprotein [J]. J Biol Chem, 1999, 274(45): 31 755-758.

[4] Borhani DW, Rogers DP, Engler JA, et al. Crystal structure of truncated human apolipoprotein A-I suggests a lipid-bound conformation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(23): 12 291-296.

[5] Tian L, Jia LQ, Fu MD, et al. Alterations of high density lipoprotein subclasses in obese subjects [J]. Lipids, 2006, 41(8): 789-796.

[6] Xu YH, Fu MD. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia [J]. Clin Chim Acta, 2003, 332(1-2): 95-102.

[7] Gou LT, Fu MD, Xu YH, et al. Alterations of HDL subclasses in endogenous hypertriglyceridemia [J]. Am Heart J, 2005, 150(5): 1 039-045.

[8] Jia LQ, Fu MD, Tian Y, et al. Alterations of high-density lipoprotein subclasses in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia [J]. Int J Cardiol, 2007, 120(3): 331-337.

[9] Tian L, Long SY, Li CW, et al. High-density Lipoprotein Subclass and Particle Size in Coronary Heart Disease Patients with or without Diabetes [J]. Lipids Health Dis, 2012, 11(1): 54.

[10] Yang YY, Yan BY, Fu MD, et al. Relationship between plasma lipid concentrations and HDL subclasses [J]. Clin Chim Acta, 2005, 354(1-2): 49-58.

[11] Tian L, Xu YH, Fu MD, et al. The impact of plasma triglyceride and apolipoproteins concentrations on high-density lipoprotein subclasses distribution [J]. Lipids Health Dis, 2011, 10: 17.

[12] Tian L, Long SY, Fu MD, et al. Characteristics of High-density lipoprotein subclasses distribution for subjects with desirable total cholesterol levels [J]. Lipids Health Dis, 2011, 10: 64.

[13] Jia LQ, Long SY, Fu MD, et al. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high density lipoprotein subclasses [J]. Metabolism, 2006, 55(9): 1 141-148.

[14] Tian L, Liu YH, Fu MD, et al. Association of low density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol ratio and concentrations of plasma lipids with high-density lipoprotein subclass distribution in Chinese population [J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 69.

[15] Tian L, Fu MD. The relationship between High density lipoprotein subclass profile and plasma lipids concentrations [J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 118.

[16] Tian L, Fu MD, Jia LQ, et al. Relationship Between Apolipoprotein Concentrations and HDL Subclasses Distribution [J]. Lipids, 2007, 42(5): 419-426.

- [17] Jia LQ, Wu XW, Fu MD, et al. Relationship between apolipoproteins and the alteration of HDL subclasses in hyperlipidemic subjects[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 383(1-2): 65-72.
- [18] Tian L, Wu XW, Fu MD, et al. The influence of plasma apolipoproteinA-II concentrations on HDL subclasses distribution [J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2008, 110: 879-886.
- [19] Tian L, Xu YH, Fu MD, et al. The influence of apolipoproteinCII concentrations on HDL subclasses distribution [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(5): 611-620.
- [20] Tian L, Wu J, Fu MD, et al. Relationship between apolipoproteinCIII concentrations and HDL subclasses distribution [J]. *Metabolism*, 2009, 58(5): 668-674.
- [21] Tian L, Wu XW, Fu MD, et al. Relationship between apolipoproteinB concentrations, apolipoproteinB/apolipoproteinA-I ratio and HDL subclasses distribution [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 388(1-2): 148-155.
- [22] Tian L, Fu MD. Apolipoproteins concentrations and distribution of HDL subclasses [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(6): 461-472.
- [23] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2 486-497.
- [24] Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodeling of high density lipoproteins by plasma factors [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145(2): 227-238.
- [25] Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(pt5): 1 066-069.
- [26] Rubin EM, Ishida BY, Clift SM, et al. Expression of human apolipoprotein A-I in transgenic mice results in reduced plasma Concentrations of murine apolipoprotein A-I and the appearance of two new high density lipoprotein size subclasses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(2): 434-438.
- [27] Young SG, Fielding CJ. The ABCs of cholesterol efflux [J]. *Nat Gen*, 1999, 22: 316-318.
- [28] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21): 2 109-122.
- [29] Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11): 2 181-187.
- [30] Superko HR. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are clinically useful [J]. *Circulation*, 2009, 119(17): 2 383-395.

(此文编辑 李小玲)