

磷脂转运蛋白与脂蛋白代谢和动脉粥样硬化

秦树存, 于 杨

(山东省高校动脉粥样硬化重点实验室 泰山医学院动脉粥样硬化研究所, 山东省泰安市 271000)

[作者简介] 秦树存, 山东省“泰山学者”特聘教授, 泰山医学院动脉粥样硬化研究所所长, 山东大学和山东师范大学博士研究生导师, 山东省高校动脉粥样硬化重点实验室主任。1995 年获解放军总医院老年医学博士; 1998 年赴美国哥伦比亚大学分子医学博士后; 2002 年入选中国科学院“海外优秀人才百人计划”; 2002 年获聘美国加州大学 (Irvine) 高级研究员、访问教授; 2011 年获评国务院政府特殊津贴专家; 现为中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会副主任委员, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会委员; 2012 年在山东泰安成功主持举办第二届动脉硬化、血栓形成和血管生物学国际论坛。主要研究方向为脂蛋白代谢分子机制与心脑血管疾病干预靶点, E-mail 为 shu-cunqin@hotmail.com。于杨, 泰山医学院副教授、动脉粥样硬化研究所基因修饰动物实验室主任, 韩国全北大学博士, 主要研究方向为脂质转运蛋白功能与动脉粥样硬化靶点, E-mail 为 thereismywill@hotmail.com。



[关键词] 磷脂转运蛋白; 脂蛋白代谢; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化性心脑血管疾病是困扰人类健康的首要慢性炎症性疾病。而脂蛋白代谢异常是公认的动脉粥样硬化主要危险因素。2001 年哥伦比亚大学的研究人员发现磷脂转运蛋白可以通过影响脂蛋白代谢进而改变动脉粥样硬化的易感性, 从而开启了长达十多年的磷脂转运蛋白热点研究。从动物实验到人群调查使得人们对磷脂转运蛋白在脂蛋白代谢和动脉粥样硬化中作用的认识不断深入。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Phospholipid Transfer Protein on Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis

QIN Shu-Cun, and YU Yang

(Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong & Institute of Atherosclerosis, Taishan Medical University, Taian, Shandong 271000, China)

[KEY WORDS] Phospholipid Transfer Protein; Lipoprotein Metabolism; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerotic cerebral and cardiovascular diseases are the primary chronic inflammatory diseases which are impairing the human health. Abnormal lipid metabolism is considered as the putative major risk factor of atherosclerosis. In 2001, researchers from Columbia University found that phospholipid transfer protein (PLTP) could affect lipoprotein metabolism and then alternate atherosclerotic susceptibility, thus initiate the PLTP research as a hot topic for decades. Results from animal experiments as well as population investigation are continuously deepening the understanding of the roles of PLTP on lipoprotein metabolism and atherosclerosis.

自上世纪到本世纪初, 全球的疾病谱发生了巨大变化, 心脑血管疾病 (cerebral and cardiovascular disease, CCVD) 已成为人类的头号杀手, 其导致全球总死亡的比例到本世纪已超过 30%^[1]。2012 年我国卫生部统计信息中心发布的《中国卫生统计提要》显示, CCVD 已是国人的主要死亡原因, 目前已

占全国总死亡人数的 40% 强^[1]。其高发病率、高致死率、高致残率不但大大加重患者家庭的经济负担, 还成为引发社会矛盾的重要诱因之一。如何控制心脑血管疾病蔓延、降低致残率和病死率, 已成为我国本世纪提高人民健康水平, 促进社会和谐发展的重中之重。

[收稿日期] 2013-06-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81070247, 30971098, 81170785); 山东省泰山学者工程专项基金(zd056, zd057)

CCVD 的最主要病理学改变是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As), 其病理学特点为病变动脉管壁增厚变硬、失去弹性和管腔缩小, 动脉内膜上积聚的脂质外观呈黄色粥样。病因学分析表明, 血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病和糖耐量异常、年龄、性别和遗传等方面均为 As 性疾病的独立危险因素。通过降低低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和升高高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 胆固醇的调脂治疗是目前临床上抗 As 的主要手段。截至目前, 人们对 As 的治疗手段中最为成功的当属胆固醇合成抑制剂他汀类药物^[2]。他汀类能有效降低 CCVD 患者致残率和死亡率^[2,3]。但流行病学研究表明, 超过 60% 的血脂异常以及血脂接近正常的 As 性疾病患者在使用他汀类药物后发病率和病死率未能得到明显改善^[2,3]。因此, 除对降脂药物的深入研究外, 开发新型升 HDL 水平或改善 HDL 功能的药物成为当前治疗 As 性疾病的主要研究方向。

近年对 HDL 的生物学特性研究发现, 该脂蛋白颗粒的抗 As 功能可以受遗传和环境因素的影响而改变。虽然血浆 HDL 水平对 CCVD 有重要影响, 但 HDL 本身结构和功能的改变对 CCVD 具有同样甚至更为重要的作用。因此探索 HDL 功能改变的分子生物学机制以及恢复并增强 HDL 功能的途径, 对于 CCVD 和代谢性疾病的防治特别是二级预防具有重要意义。在 HDL 代谢过程发挥重要作用的血浆蛋白中, 磷脂转运蛋白 (phospholipid transfer protein, PLTP) 因其独特的脂质转运功能及促进 HDL 代谢的作用而备受关注。2001 年发表在 Nature Medicine 杂志上的论文“PLTP 缺陷降低载脂蛋白 B 的分泌和动脉粥样硬化”, 因证实 PLTP 缺乏后能通过降低肝细胞分泌含有载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 的促 As 脂蛋白而减轻多个模型动物上 As, 从而将 PLTP 的作用直接与 As 联系起来, 使 PLTP 成为令人瞩目的 As 性疾病机制研究及抗 As 药物研发的新靶点^[4]。

1 PLTP 的生物学特性、组织学分布、生物活性及功能

PLTP 的发现要追溯到上世纪 70 ~ 80 年代, Tall 等^[5] 从人血浆中发现并分离出与胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 功能不同的血浆蛋白, 因其能够促进磷脂向 HDL 颗粒转运而得名。该蛋白由 476 个氨基酸组成, 在氨基末端六

个位点发生糖基化修饰后其表观分子量为 81 kDa^[6]。PLTP 能作为载体介导磷脂 (phospholipid, PL) 在脂蛋白颗粒间的穿梭, 除此之外, PLTP 还能介导诸如游离胆固醇 (free cholesterol, FC)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、维生素 E (vitamin E, VE) 以及某些脂质小分子的转运^[7,8]。现已明确 PLTP 是一种在各种器官和各类细胞均广泛表达的蛋白, 其中脑、肺、性腺等器官表达丰富^[9]。PLTP 的表达受核受体中法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 的调控^[10]。除能从 VLDL 和乳糜微粒上向 HDL 转运磷脂外, PLTP 还参与 HDL 颗粒重构。PLTP 对 VE 的转运不仅能干预 VE 的分布, 还能削弱脂蛋白颗粒的抗氧化能力。

2 PLTP 对低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白代谢的影响

大量证据表明 PLTP 与肝脏分泌 LDL 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 关系密切。LDL 和 VLDL 分别是肝脏向全身输送内源性胆固醇和甘油三酯的主要载体, 因其主要载脂蛋白均为 ApoB, 故又称为含 ApoB 脂蛋白 (ApoB containing particle, Bp)。流行病学和病因学研究表明, 血浆 Bp 是致 As 的强危险因素。Jiang 和 Qin 等发现系统性 PLTP 缺乏时, 野生型小鼠 (wild type, WT)、载脂蛋白 E 敲除小鼠 (ApoE^{-/-}) 和 ApoB 转基因小鼠血浆 ApoB 含量和肝脏 Bp 生成均明显下降, 为 PLTP 缺乏减轻 As 的机制做出了重要解释; 而在 LDL 受体敲除小鼠 (LDL receptor knockout, LDLR^{-/-}) 体内无明显变化, 这可能与 LDL 受体与 Bp 在分泌过程中相互作用有关^[4,11]。

在 WT 体内过表达 PLTP 后, VLDL 和 LDL 水平几无改变^[12]。鉴于与人等高级哺乳动物相比, 小鼠天然缺乏 CETP, 为更好模拟人体内脂代谢环境, Lie 等^[13] 采用 CETP 转基因小鼠为模型, 研究人 PLTP 过表达后对 Bp 的影响, 结果表明在给予促 As 的食物诱导下, PLTP 过表达能够降低 LDLR^{+/-} 小鼠 VLDL 和 LDL 的胆固醇含量, 其机制可能与 (1) LDLR 在 Bp 合成过程中对 PLTP 的作用有关; (2) PLTP 对 Bp 生成的调节效应可能存在一个阈值, 在此阈值下则无效。有趣的是, 在家兔体内过表达 PLTP 后, VLDL 和 LDL 含量明显增加^[14]。在家兔和小鼠体内分别都有 CETP 表达的情况下, PLTP 转基因造成的 VLDL 和 LDL 的显著差别可能

与家兔没有肝脂肪酶和 ApoAII 表达有关。

为进一步明确 PLTP 在 Blp 生成过程中的作用, Yazdanyar 和 Jiang 采用 PLTP 缺乏为背景并仅在肝内特异性表达 PLTP 的模型鼠, 发现肝内 PLTP 能明显增强肝细胞合成的 VLDL 酯化, 并能促进 VLDL 分泌入血浆。血浆中具有转脂活性并参与脂蛋白重构的 PLTP 的一部分来自于肝脏^[15]。而将肝脏 PLTP 特异性敲除后, Blp 分泌显著减少。该研究阐明了不含 ApoB 的脂滴与新生 ApoB 相互融合为成熟 Blp 时 PLTP 的重要作用^[16]。

3 PLTP 对高密度脂蛋白代谢的影响

PLTP 在血浆中的主要功能就是能够将磷脂从富含甘油三酯 (triglyceride, TG) 的 Blp 颗粒净转运至 HDL。同时, PLTP 是在 HDL 颗粒成熟过程中公认的融合因子, 其转脂活性是 HDL 颗粒增大的先决条件^[17,18]。通过腺病毒或腺病毒相关病毒使小鼠过表达 PLTP 后, 其转脂活性升高, HDL 颗粒中较小的组分 pre- β -HDL 显著增加, 而 HDL 中较大的 α -HDL 的胆固醇含量则显著下降。在人 PLTP 转基因小鼠, PLTP 转脂活性增加 2.5 ~ 4.5 倍时, 即可引起 HDL 水平降低 40% ~ 50%, 但 pre- β -HDL 可增加 2 ~ 3 倍, 说明 PLTP 过表达能减少 HDL 水平, 但显著增加 pre- β -HDL。

由于人类中尚未发现 PLTP 完全缺乏的个体, 因此功能缺失实验主要集中在 PLTP 系统性缺乏的小鼠 (PLTP^{-/-}) 上。该类小鼠体内磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、鞘磷脂的转运活性完全消失^[19]。普通饲料喂养的该类小鼠体内 HDL 上磷脂、游离胆固醇、载脂蛋白 AI 均显著下降, PLTP^{-/-} 的 HDL 蛋白含量高, 但 PC 缺乏, 胆固醇含量亦显著降低^[19]。在 PLTP^{-/-} 肝脏内特异性表达 PLTP 后, 其 HDL 和 ApoAI 含量仍显著下降^[15], 说明 PLTP 转运富含 TG 的脂蛋白颗粒表面成分至 HDL 这一作用对维持 HDL 水平至关重要。

如果将 WT、PLTP 转基因小鼠 (PLTP-Tg) 和 PLTP^{-/-} 的 HDL 一起比较的话, 可以看到: HDL 颗粒大小排序 PLTP-Tg > WT > PLTP-KO; HDL 炎症指数排序 PLTP-Tg > WT > PLTP-KO; HDL 胆固醇含量排序 WT > PLTP-Tg > PLTP-KO; HDL 总磷脂含量排序 WT > PLTP-Tg = PLTP-KO; HDL TG 含量排序 WT > PLTP-Tg > PLTP-KO^[15]。上述研究证明, PLTP 对决定 HDL 的颗粒大小、抗炎指数和脂质含量方面起到重要作用。

4 PLTP 对胆固醇转运的影响

胆固醇是构成细胞膜、合成激素以及组成胆汁的重要成分, 其在体内转运主要遵循两条途径: (1) 在肝脏合成大量内源性胆固醇并以 LDL 为主的脂蛋白运往全身, 经 LDLR 摄入细胞供其利用; (2) 聚集在周围组织细胞 (譬如动脉壁斑块内的巨噬细胞) 内的多余的胆固醇经 ATP 结合盒式转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter ABCA1, ABCA1) 等流出至 HDL 颗粒上, 经肝细胞表面清道夫受体 BI (scavenger receptor class BI, SR-BI) 运回肝脏, 通过胆汁将多余的胆固醇排入肠道。后者与前者方向相反, 因此又称为胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT), 本部分讨论的胆固醇转运主要指 RCT。

PLTP 是 HDL 代谢的重要蛋白之一, 而巨噬细胞大量表达 PLTP 并将其分泌如循环参与脂代谢调节, 因此其表达变化极可能影响 HDL 介导的 RCT 的多个环节。研究表明无论 PLTP^{-/-} 小鼠还是 PLTP-Tg 小鼠的巨噬细胞胆固醇流出能力均无明显变化^[20,21], 经过 HDL 水平校正后, 与野生型相比, 上述两种小鼠血浆和分离出 HDL 的胆固醇接受能力也无明显差别, 这提示内源性 PLTP 对胆固醇流出这一环节似无明显作用。但另一些研究证实在 PLTP 缺乏的巨噬细胞胆固醇流出能力下降, 其机制与 PLTP 能够通过稳定 ABCA1 并促进其介导胆固醇流出有关。血浆中存在两种活性形式的 PLTP: 高活性 PLTP 和低活性 PLTP, 无论高活性 PLTP 还是低活性 PLTP 都能增强胆固醇流向 ApoAI^[22,23]。由上述报道看出, 适当的 PLTP 在不同的胆固醇流出模型中可以扮演促胆固醇流出的作用。对外源性 PLTP 的研究发现 PLTP 能够模拟 HDL 的载脂蛋白 ApoAI 介导细胞通过 ABCA1 途径的磷脂和胆固醇的流出^[24]。

然而, Moerland^[25] 发现从 PLTP 和 ApoAI 双转基因小鼠分离获得的 HDL 比 ApoAI 转基因小鼠的 HDL 的胆固醇接受能力低。Samyn 等^[26] 也证实在 PLTP 转基因小鼠, 巨噬细胞胆固醇流出和 RCT 明显下降, 提示系统性 PLTP 过表达可能降低巨噬细胞 RCT 效率进而促进 As 的形成。综上, PLTP 可能的确干预 RCT 过程, 但作用并不是非常明确, 对于 PLTP 对 RCT 的影响机制还有待深入研究。

5 PLTP 对动脉粥样硬化的影响

在小鼠体内已经证实 PLTP 过表达能够诱导 As 形成, 而 PLTP 缺乏状态则抑制 As 形成, 其机制与

As 模型鼠体内 B1p 的形成和分泌受到 PLTP 调控关系密切。除此之外,在 LDLR^{-/-} 仍能看到中等程度的 As 减轻,提示除了 PLTP 缺乏对 B1p 合成和分泌的作用外,可能还有一些抗 As 机制存在。在对 PLTP 缺乏小鼠的 HDL 抗氧化能力分析后发现其循环内 VE 增加而抗氧化能力增强,B1p 被氧化的机会相应减少^[4]。另外,PLTP 缺乏鼠对白细胞介素 6 等炎症因子刺激引起的激活的单核细胞数量较野生型少^[27]。综上 PLTP 缺乏鼠 As 下降除了与 B1p 生成和分泌减少外,还可能与 PLTP^{-/-} 的血浆中抗氧化物质增加、HDL 代谢率升高使氧化磷脂排出加快以及炎症因子生成及激活作用减弱有关。

相反的,PLTP 过表达时可明确加重 As 病变。Moerland 等^[28] PLTP 过表达能显著升高 LDLR^{-/-} 的 VLDL 水平,增大已形成的 As 斑块面积,同时还增加斑块内巨噬细胞数量并降低胶原含量,使斑块稳定性下降。为进一步明确可能机制,van Haperen 等采用 ApoE^{-/-} 与人 PLTP-Tg 双基因修饰小鼠,发现给予高脂饲料诱导后可增加 As 斑块面积 2 倍以上,并显著降低 HDL。在另一部分研究中,他们采用分别将 WT 骨髓和 PLTP-Tg 骨髓移植到 ApoE^{-/-} 后,As 病变加重伴随 HDL 下降,因此 van Haperen 等认为可能是 PLTP-Tg 体内 HDL 水平下降造成了这种 As 加重的现象。

前面研究似乎已经明确 PLTP 与 As 之间的关系,然而 Valenta 等^[29] 在系统 PLTP 缺乏的 LDLR^{-/-} 分别进行 PLTP^{-/-} 和 WT 的骨髓移植,获取到巨噬细胞特异性表达 PLTP 的 PLTP 缺乏 LDLR^{-/-} 后,发现巨噬细胞 PLTP 在该类小鼠体内既降低总胆固醇水平又增加血浆 HDL 胆固醇水平,还能减轻主动脉和心底瓣膜的斑块面积。该研究提示与系统性 PLTP 的作用相比,巨噬细胞源性的 PLTP 在调节脂代谢和降低斑块损伤过程中扮演了有益的角色。

6 PLTP 与动脉粥样硬化性疾病及其危险因素的关系

在糖尿病、肥胖、冠心病以及外周动脉性疾病患者血浆中,PLTP 表达较健康人显著升高^[30]。非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)患者血浆 PLTP 活性升高,同时伴有较大 HDL 颗粒增加以及较小 HDL 颗粒减少,提示该类型糖尿病患者血循环内较高的 ApoAI 含量和 HDL 亚型分布的变化很可能是由于 PLTP 活性升高造成

的^[31]。在一项对胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)患者的研究中,Riemens 等发现糖钳实验中血浆 PLTP 受胰岛素调控,其较高的血浆 PLTP 活性与胰岛素抵抗、非酯化脂肪酸和 TG 代谢有明确相关性,说明血浆 TG 水平和 PLTP 活性对于 HDL 代谢呈现一种协同作用。值得一提的是妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)个体的胎盘上皮能分泌 PLTP,该分泌作用在高血糖或高胰岛素血症时明显增强,其意义可能是胎儿血中 PLTP 活性增强后能促进 HDL 向易于接受胆固醇的脂蛋白类型转化,从而增强自母体向胎儿的胆固醇转运。综上,PLTP 在糖代谢和胰岛素抵抗等生理和病理生理过程中扮演了重要角色。

肥胖人群的腹腔内脂肪(intra-abdominal fat, IAF)和皮下脂肪(subcutaneous fat, SQF)质量均增加。与 SQF 相比,IAF 质量与胰岛素抵抗关系更为密切。PLTP 在上述两种部位均有表达,因此通过对比体重变化时 IAF 和 SQF 产生的 PLTP 活性以及胰岛素敏感性对理解 PLTP 活性在肥胖或糖尿病时产生的作用大有裨益。研究表明在体重下降的肥胖个体,PLTP 活性亦降低,且该降低现象与 SQF 的变化呈明确相关性^[32]。该结果提示 PLTP 活性降低可能是在体重下降阶段,血浆 TG 含量降低,需要 PLTP 介导的脂质转运相应减少所致。

最近一项 Framingham Heart Study 表明,高血浆 PLTP 活性是心血管疾病的重要危险因素^[33],这与 Schlitt 等的前瞻性研究结论一致,提示作为调节脂代谢的重要蛋白,PLTP 的活性检测更有针对性,能直接反应如下信息:(1)高 PLTP 活性意味着较低的 HDL 水平;(2)高 PLTP 活性能够增加富含甘油三酯的脂蛋白(TG rich lipoprotein, TRL)的水平;(3)PLTP 活性升高可使血浆中抗氧化物质,如 VE 含量下降,进而使 TRL 氧化程度加剧,促进 As;(4)高活性的 PLTP 能将 TRL 上的氧化成分转移至 HDL,使 HDL 抗氧化和抑制 LDL 诱导的单核细胞黏附作用减弱,从而间接促进 As 病变的进展^[34]。因此,PLTP 活性升高可以看做是冠心病的重要危险因素。另外,高 PLTP 活性还与不稳定冠心病患者左室收缩功能成正相关,提示 PLTP 活性在反映 CCVD 的严重程度方面也有重要意义^[35]。

多种疾病均能加速大动脉的 As 病变。包括颈动脉在内的大动脉 As 斑块一旦破裂,发作凶猛且预后极差,因此及时有效地评估颈动脉内膜厚度非常重要。de Vries 等^[36] 研究表明,血浆 PLTP 活性升高是 IDDM 患者颈动脉内膜厚度的决定因素,提示

高 PLTP 活性很可能是加速 IDDM 患者 As 进展的重要因素,同时也很可能成为该类疾病的重要诊断指标。然而,在排除糖尿病、吸烟等危险因素干扰后,外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)患者血浆中 PLTP 活性较对照组低,这提示在单纯性 PAD 患者,较低的 PLTP 活性是其独立危险因素,其机制可能与人循环内 PLTP 存在不同活性形式有关^[37]。因此 PLTP 活性在不同疾病中代表的意义仍有待深入研究。

7 PLTP 相关抗动脉粥样硬化制剂的研发

前面的研究证实 PLTP 极有可能成为新的调节脂蛋白代谢和抗动脉粥样硬化的药物靶点。因此大量工作围绕 PLTP 抑制剂以及 PLTP 结构与功能展开。小分子的 PLTP 抑制剂能够有效降低人肝癌细胞和小鼠原代肝细胞的 ApoB 分泌,提示该类抑制剂有可能通过改变 PLTP 活性产生可能的抗 As 作用^[38]。但因为这类抑制剂除抑制 PLTP 活性外,还对微粒体甘油三酯转运蛋白活性有明显的抑制作用。因此如何能够有效提高药物选择性作用于 PLTP,并保持其对 PLTP 参与 Blp 合成和分泌的有效抑制是待解决的问题^[39]。

对 PLTP 蛋白结构与功能的分析表明,PLTP 对 ABCA1 介导的胆固醇流出至关重要^[24]。Oram 等证实 PLTP 能够稳定 ABCA1 并促进其介导的胆固醇流出,其机制与 PLTP 的 144-163 氨基酸残基形成特殊的筒形结构,能够与 ABCA1 的双性 α 螺旋接合,因而利于胆固醇流出。一系列点突变 PLTP 模拟肽证明改变该区域的氨基酸电荷或亲水性,均可影响 PLTP 与 ABCA1 接合和胆固醇流出。该结论为明确 PLTP 与 ABCA1 的相互作用在整体脂蛋白代谢和 CCVD 可能的意义提供了可靠的实验依据。

8 小结与展望

综上所述,PLTP 是体内广泛存在的能够调节脂代谢,干预糖代谢的重要蛋白。血浆内的 PLTP 活性能够影响 Blp 和 HDL 的代谢,细胞的 PLTP 活性能够干预 Blp 的合成。尽管对于 PLTP 活性与 RCT 的关系仍有待深入研究,但 PLTP 促进 As 的发生发展的作用已非常明确。关于 PLTP 活性,特别是细胞内的 PLTP 活性,目前研究较为有限^[24]。另外,需要更为明确的流行病学资料来证实 PLTP 在 CCVD 中所扮演的角色,以此来指导以 PLTP 为靶点的机

制研究和药物研发。

[参考文献]

- [1] 卫生部. 2012 年中国卫生统计提要 [M/OL]. 2012 [2016-06-26]. http://www.gov.cn/gzdt/2012-06/06/content_2154995.htm.
- [2] DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruany VL, et al. Statin wars: the heavyweight match--atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease [J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(1): 7-16.
- [3] Pellicori P, Costanzo P, Joseph AC, et al. Medical management of stable coronary atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(4): 313.
- [4] Jiang XC, 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.
- [5] Tall AR, Abreu E and Shuman J. Separation of a plasma phospholipid transfer protein from cholesterol ester/phospholipid exchange protein [J]. *J Biol Chem*, 1983, 258(4): 2 174-180.
- [6] Day JR, Albers JJ, Lofton-Day CE, et al. Complete cDNA encoding human phospholipid transfer protein from human endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(12): 9 388-391.
- [7] Hailman E, Albers JJ, Wolfbauer G, et al. Neutralization and transfer of lipopolysaccharide by phospholipid transfer protein [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(21): 12 172-178.
- [8] Jiang XC, Tall AR, Qin S, et al. Phospholipid transfer protein deficiency protects circulating lipoproteins from oxidation due to the enhanced accumulation of vitamin E [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35): 31 850-856.
- [9] Albers JJ, Vuletic S and Cheung MC. Role of plasma phospholipid transfer protein in lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1 821(3): 345-357.
- [10] Mak PA, Kast-Woelbern HR, Anisfeld AM, et al. Identification of PLTP as an LXR target gene and ApoE as an FXR target gene reveals overlapping targets for the two nuclear receptors [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(12): 2 037-041.
- [11] Twisk J, Gillian-Daniel DL, Tebon A, et al. The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(4): 521-532.
- [12] van Haperen R, van Tol A, van Gent T, et al. Increased risk of atherosclerosis by elevated plasma levels of phospholipid transfer protein [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(50): 48 938-943.
- [13] Lie J, de Crom R, van Gent T, et al. Elevation of plasma phospholipid transfer protein increases the risk of atherosclerosis despite lower apolipoprotein B-containing lipoproteins [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(5): 805-811.
- [14] 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.
- [16] Yazdanyar A and Jiang XC. Liver phospholipid transfer protein (PLTP) expression with a PLTP-null background promotes very low-density lipoprotein production in mice [J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 576-584.

- [15] Yazdanyar A, Quan W, Jin W, et al. Liver-specific phospholipid transfer protein deficiency reduces high-density lipoprotein and non-high-density lipoprotein production in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(9): 2 058-064.
- [17] Huuskonen J, Olkkonen VM, Ehnholm C, et al. Phospholipid transfer is a prerequisite for PLTP-mediated HDL conversion [J]. *Biochemistry*, 2000, 39(51): 16 092-098.
- [18] Rye KA, Jauhainen M, Barter PJ, et al. Triglyceride-enrichment of high density lipoproteins enhances their remodelling by phospholipid transfer protein [J]. *J Lipid Res*, 1998, 39(3): 613-622.
- [19] Jiang XC, Bruce C, Mar J, et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels [J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(6): 907-914.
- [20] Cao G, Beyer TP, Yang XP, et al. Phospholipid transfer protein is regulated by liver X receptors in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(42): 39 561-565.
- [21] 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): e2 255.
- [22] Oka T, Kujiraoka T, Ito M, et al. Distribution of phospholipid transfer protein in human plasma; presence of two forms of phospholipid transfer protein, one catalytically active and the other inactive [J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(10): 1 651-657.
- [23] Murdoch SJ, Wolfbauer G, Kennedy H, et al. Differences in reactivity of antibodies to active versus inactive PLTP significantly impacts PLTP measurement [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(2): 281-289.
- [24] Oram JF, Wolfbauer G, Tang C, et al. An amphipathic helical region of the N-terminal barrel of phospholipid transfer protein is critical for ABCA1-dependent cholesterol efflux [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(17): 11 541-549.
- [25] Moerland M, Samyn H, van Gent T, et al. Atherogenic, enlarged, and dysfunctional HDL in human PLTP/ApoA-I double transgenic mice [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(12): 2 622-631.
- [26] Samyn H, Moerland M, van Gent T, et al. Elevation of systemic PLTP, but not macrophage-PLTP, impairs macrophage reverse cholesterol transport in transgenic mice [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 429-434.
- [27] Schlitt A, Liu J, Yan D, et al. Anti-inflammatory effects of phospholipid transfer protein (PLTP) deficiency in mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1733(2-3): 187-191.
- [28] Moerland M, Samyn H, van Gent T, et al. Acute elevation of plasma PLTP activity strongly increases pre-existing atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1 277-282.
- [29] Valenta DT, Bulgrien JJ, Bonnet DJ, et al. Macrophage PLTP is atheroprotective in LDL-deficient mice with systemic PLTP deficiency [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(1): 24-32.
- [30] van A. Tol Phospholipid transfer protein [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13(2): 135-139.
- [31] Colhoun HM, Taskinen MR, Otvos JD, et al. Relationship of phospholipid transfer protein activity to HDL and apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with and without type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51(11): 3 300-305.
- [32] Murdoch SJ, Kahn SE, Albers JJ, et al. PLTP activity decreases with weight loss; changes in PLTP are associated with changes in subcutaneous fat and FFA but not IAF or insulin sensitivity [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(9): 1 705-712.
- [33] Robins SJ, Lyass A, Brocica RW, et al. Plasma lipid transfer proteins and cardiovascular disease. The Framingham Heart Study [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 230-236.
- [39] 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): 1 857-862.
- [34] Chen X, Sun A, Zou Y, et al. High PLTP activity is associated with depressed left ventricular systolic function [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 438-442.
- [35] de Vries R, Dallinga-Thie GM, Smit AJ, et al. Elevated plasma phospholipid transfer protein activity is a determinant of carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(2): 398-404.
- [36] Schgoer W, Mueller T, Jauhainen M, et al. Low phospholipid transfer protein (PLTP) is a risk factor for peripheral atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 219-226.
- [37] Luo Y, Shelly L, Sand T, et al. Identification and characterization of dual inhibitors for phospholipid transfer protein and microsomal triglyceride transfer protein [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(3): 653-658.
- [38] Luo Y, Shelly L, Sand T, et al. Pharmacologic inhibition of phospholipid transfer protein activity reduces apolipoprotein-B secretion from hepatocytes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(3): 1 100-106.

(此文编辑 李玲玲)