

HDL 对支架生物相容性的影响以及 PCI 术后 HDL 输注治疗的潜在价值*

刘健迪¹ 龚韧¹ 夏华松¹ 吴延庆¹

[摘要] 尽管介入技术与支架设计不断进步,但是支架生物相容性方面的问题仍然存在,包括支架内新生动脉粥样硬化和再内皮化延迟,这些问题会导致支架内再狭窄(ISR)和支架内血栓形成(ST)。高密度脂蛋白(HDL)是一种重要的抗动脉粥样硬化因子,对动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的患者具有保护作用。它能够维护血管内皮正常功能、保护内皮完整性、促进再内皮化、抑制炎症反应和血小板活化,对改善经皮冠状动脉介入术(PCI)术后支架生物相容性有一定的作用。本文就 HDL 对 ASCVD 患者 PCI 术后支架生物相容性的影响进行综述,并探讨 HDL 输注治疗的新应用方向。

[关键词] 高密度脂蛋白;经皮冠状动脉介入术;支架生物相容性

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.01.003

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Impact of HDL on stent biocompatibility and the potential value of HDL infusion therapy after PCI

LIU Jiandi GONG Ren XIA Huasong WU Yanqing

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: WU Yanqing, E-mail: wuyanqing01@sina.com

Summary Even the interventional techniques and stent design continue to improve, unresolved problems about stent biocompatibility persist, including neoatherosclerosis and delayed re-endothelialization, which cause in-stent restenosis(ISR) and stent thrombosis(ST). High-density lipoprotein(HDL) is widely recognized as an essential anti-atherogenic factor that plays a protective role against atherosclerotic cardiovascular disease(ASCVD). It can maintenance of vascular endothelial function, protection of endothelial integrity, enhancement of re-endothelialization, reduction of inflammation and platelet activation, playing a certain role in improvement of stent biocompatibility after percutaneous coronary intervention(PCI). The article is to review the effect of HDL on stent biocompatibility in ASCVD patients following PCI and discuss a novel therapeutic direction of HDL infusion therapy.

Key words high-density lipoprotein; percutaneous coronary intervention; stent biocompatibility

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是一种全球常见的疾病,它会导致冠状动脉狭窄或闭塞,从而阻碍心肌灌注。对于 ASCVD 患者,经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)植入支架扩张狭窄或闭塞的冠状动脉腔已经成为一种普遍的改善心肌灌注的治疗方案。随着支架设计技术的进步,药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)已经被广泛应用,使支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)发生率从金属裸支架(bare metal stent, BMS)植入后的 20%~35%降低至 10%左右。然而,DES 局部释放抗增殖药物引起的内皮化

延迟增加了晚期和极晚期支架内血栓形成(stent thrombosis, ST)的风险^[1-2]。因此,PCI 术后双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)的疗程从 BMS 植入后 1 个月的疗程逐渐延长为 DES 植入后 6~12 个月,甚至更长时间。但是长期 DAPT 是一把双刃剑,它在预防 ST 的同时增加了出血风险,这就产生了如何改善 PCI 术后支架生物相容性这个问题。相关的研究进展将为 ASCVD 患者,尤其是具有高出血风险的这类患者带来重要临床获益^[3]。近年来研究发现高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)对改善 PCI 术后支架生物相容性有一定作用。本文就 HDL 对 ASCVD 患者 PCI 术后支架生物相容性的影响进行综述,并探讨 HDL 输注治疗的新应用方向。

1 HDL 的组成及主要功能

HDL 是最小的脂蛋白颗粒,其中约 75%的蛋白质为载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-

*基金项目:江西省优势科技创新团队建设计划项目(No: 20181BCB24013);江西省自然科学基金资助项目(No: 20192BAB205012)

¹南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330006)
通信作者:吴延庆, E-mail: wuyanqing01@sina.com

I),这是提供颗粒载脂功能的基础^[4]。其他蛋白质成分包括载脂蛋白 A-II、载脂蛋白 A-IV、载脂蛋白 A-V、载脂蛋白 E、载脂蛋白 M、载脂蛋白 J、胆固醇酯转移蛋白、硒谷胱甘肽过氧化物酶、卵磷脂胆固醇酰基转移酶和对氧磷酶^[5]。脂质部分主要有胆固醇酯(cholesterol esters, CE)、游离胆固醇(free cholesterol, FC)、甘油三酯(triglycerides, TG)和磷脂(phospholipids, PL),CE 和 TG 形成 HDL 的疏水脂核,PL 和 FC 形成 HDL 表面脂质单层^[5]。HDL 主要功能是逆向胆固醇运输(reverse cholesterol transport, RCT),它将多余的胆固醇从外周组织(如血管壁)转运至肝脏进行分解代谢^[4]。许多流行病学研究结果显示,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平与 ASCVD 的发生呈负相关^[6]。这些证据表明 HDL 对 ASCVD 患者具有保护作用,因此 HDL 被公认为是重要的抗动脉粥样硬化因子。

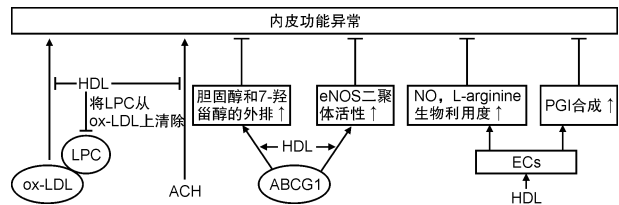
2 HDL 对内皮细胞的保护作用

内皮细胞(endothelial cells, ECs)在维护血管的功能与结构中扮演重要角色,它们能够分泌大量体液因子,从而调控血管舒张与收缩,调节血小板活化、凝血和纤溶,影响平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)的增殖与分化。由于内皮的损伤和功能障碍是 ISR 和 ST 发生发展的初始特征^[7],因此血管内皮的正常功能与完整性对循环系统至关重要。其中 HDL 被认为是维持血管内皮功能和保护血管内皮结构的重要因素之一^[8]。

2.1 HDL 维护血管内皮正常功能

一项研究显示 HDL 可以通过阻止溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)作用于 ECs 并从氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)中清除 LPC 来逆转 ox-LDL 引起的内皮依赖性血管舒张障碍^[9]。体内研究表明,血清 HDL 浓度与乙酰胆碱(acetylcholine, ACH)注入冠状动脉引起的异常血管扩张呈负相关^[10]。Terasaka 等^[11]认为 HDL 通过促进胆固醇和 7-羟甾醇的外排来维持内皮功能,并通过 ATP 结合盒式转运蛋白 ABCG1 来维持内皮 NO 合成酶(endothelial NO synthase, eNOS)二聚体的活性。Witting 等^[12]发现血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)通过降低 NO 和 L-精氨酸生物利用率来诱导内皮功能障碍,但 HDL 预处理可保护内皮功能免受 SAA 影响,认为 HDL 对血管内皮具有保护作用。此外,低水平 HDL 与内皮功能障碍相关,输注重组 HDL(reconstituted HDL, rHDL)可增加 NO 生物利用率而完全恢复 5-羟色胺(serotonin, 5HT)和 N-单甲基-L-精氨酸单乙酸酯(N^G-monomethyl-L-arginine, L-NMMA)诱导的血

管舒缩反应^[13]。而且 HDL 能够促进 ECs 合成前列环素(prostacyclin, PGI₂),PGI₂ 具有血管舒张作用,抑制成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等能够刺激 SMCs 增殖的生长因子释放^[14]。因此, HDL 对内皮功能的保护作用是显著的(图 1)。



注: ABCG1 为 ATP 结合盒式转运蛋白 ABCG1。

图 1 HDL 对内皮功能的维护作用

Figure 1 The protective effects of HDL on endothelial function

2.2 HDL 促进再内皮化

PCI 术后靶血管内皮细胞损伤会导致血小板聚集、SMCs 增殖、白细胞趋化等反应,最终造成靶血管的再次阻塞。因此,血管内皮完整性的恢复在 ASCVD 患者 PCI 术后治疗中至关重要。研究表明, HDL 能够通过 B 族 I 型清道夫受体(scavenger receptor B type I, SR-B I)介导的 Rac GTP 酶激活促进 ECs 修复和迁移(图 2a)^[15]。Tamagaki 等^[16]研究了 HDL 对细胞内 pH(intracellular pH, [pH]_i)以及对 ECs 增殖的影响。结果表明, HDL 通过 [pH]_i 碱化促进 ECs 增殖,机制是由磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C(phosphatidylinositol-specific phospholipase C, PI-PLC)裂解磷脂酰肌醇-(4,5)-二磷酸 {phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate, [PI(4,5)P₂]}, 导致细胞内储存部位钙的释放增加,并激活钠质子逆转运介导(图 2b)。另外, Vanags 等^[17]发现静脉输注 apoA-I 可增加支架植入小鼠模型中 ECs 的数量,认为 apoA-I 可通过增强内皮祖细胞动员来促进血管再内皮化。

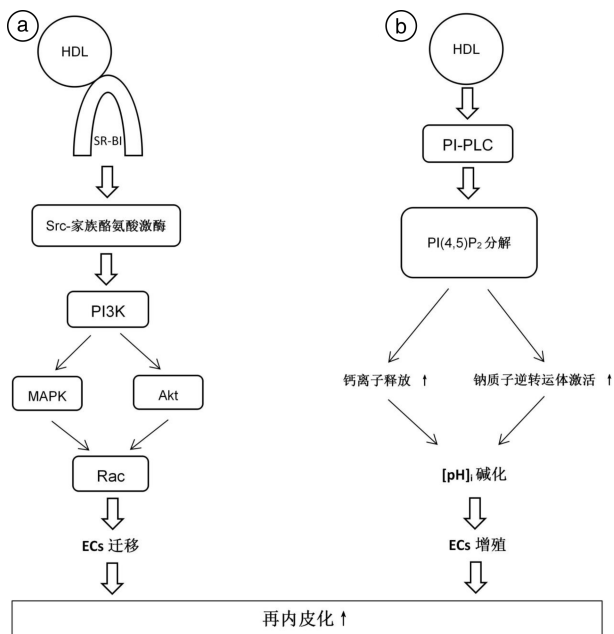
2.3 HDL 抑制血管内膜增生

血管内膜增生的特点是 SMCs 不受控制的增殖、迁移,导致管腔狭窄,造成支架失效。研究表明,炎症趋化因子 CCL2、CCL5 与 CX₃CL1 可促进血管 SMCs 增殖,然而 HDL 能通过抑制细胞内 PI3K/Akt 和 NF-κB 通路来抑制这些趋化因子活性,也能通过抑制细胞外信号调控激酶磷酸化从而直接抑制 SMCs 增殖^[18]。此外,在高脂血症条件下, SMCs 在 mRNA 水平上受到调控而引起表现型变化,导致 SMC α-肌动蛋白表达降低,并逐渐分化为类巨噬细胞^[19],而巨噬细胞会促进生长因子

和细胞因子释放,刺激 SMCs 增殖,造成血管内膜增生。Rong 等^[19]认为细胞内胆固醇含量可能在决定 SMC 表现型中起重要作用, α -肌动蛋白⁺型 SMCs 可减少血管内膜增生过程中的炎症反应。进一步研究结果显示,apoA-I 输注可减少支架内血管内膜增生,认为 apoA-I 可能维护 SMC 表现型,并通过增加 SMCs 的胆固醇流出,防止其转变为类巨噬细胞样状态,从而减少炎症反应,降低 ISR 的发生风险(图 3)^[17]。

2.4 HDL 抑制 ECs 凋亡

HDL 能通过抑制 CPP32 样蛋白酶活性来阻止肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 诱导的 ECs 凋亡^[20]。Suc 等^[21]和 de Souza 等^[22]也进行了类似的观察,他们发现 HDL 增加了 ECs 对 ox-LDL 的抗性,并通过阻断与细胞凋亡相关的细胞内信号通路来阻止其毒性作用。Zhang 等^[23]认为 HDL 能够通过抑制 caspase-3 活性而抑制 ECs 凋亡。另一项研究表明,HDL 保护 ECs 免受生长因子缺乏所诱导的凋亡,显示 HDL 通过抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)合成、线粒体电位耗散和细胞色素 C 释放来阻断线粒体凋亡通路,从而阻止半胱天冬酶-3 和-9 的激活与细胞膜的凋亡改变(图 4)^[24]。



注:PI3K 为磷脂酰肌醇-3 激酶,MAPK 为促分裂原活化蛋白激酶,PI-PLC 为磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C,PI(4,5)P₂ 为磷脂酰肌醇-(4,5)-二磷酸,[pH]_i 为细胞内 pH。

图 2 HDL 促进血管再内皮化的机制

Figure 2 The mechanisms of HDL action on re-endothelialization

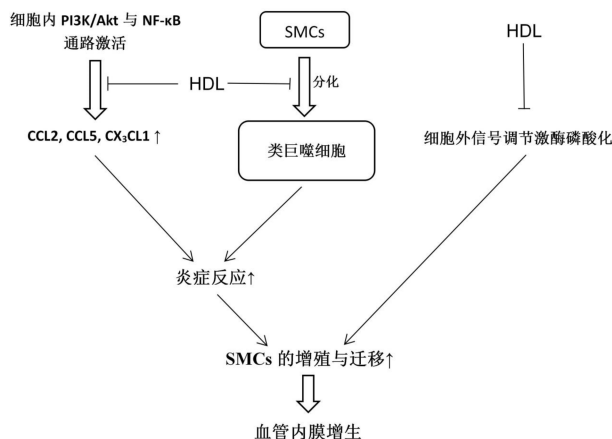


图 3 HDL 对血管内膜增生的影响

Figure 3 The effect of HDL on neointimal hyperplasia

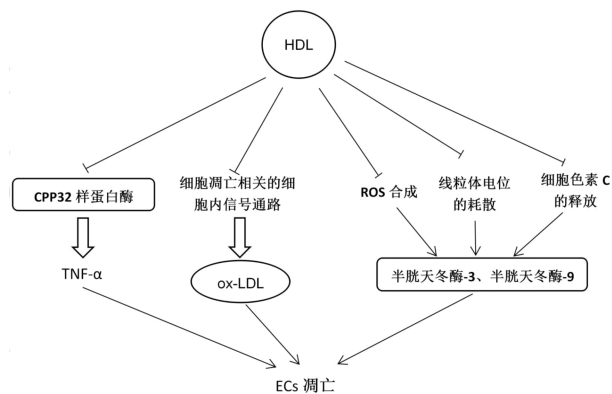


图 4 HDL 对 ECs 凋亡的影响

Figure 4 The effect of HDL on apoptosis of ECs

2.5 HDL 保护 ECs 免受补体系统激活造成损害

在局部或全身炎症反应中,ECs 会暴露于被激活的补体中,导致 C5b-9 复合物沉积,这些复合物会造成细胞溶解或细胞功能的非溶解性改变^[25]。Hamilton 等^[25]报道了 C5b-9 复合物在血管内皮上沉积会导致细胞外钙离子内流,激活血管性血友病因子的分泌,以及 P-选择素的表达。因此,被激活的补体系统会导致中性粒细胞、单核细胞和血小板黏附增加,凝血酶合成增加,造成血管内高凝状态,增加 ST 的发生风险。一项临床试验结果发现,高胆固醇血症患者的血浆 C5b-9 复合物水平明显高于正常血脂水平的 ASCVD 患者和对照组的正常人,而且该复合物水平与 HDL-C 水平呈负相关^[26]。因为 HDL 可以结合 C9 补体因子,通过干扰 C9 插入脂质双分子层或 C9 在 C5b-8 位点聚合,从而抑制 C5b-9 末端补体复合物的形成^[27],所以 HDL 可抑制补体复合物介导的细胞裂解。总之,HDL 能够减轻补体激活引起的血管内皮损伤。

3 HDL 对血小板活化的抑制作用

由于血小板活化在 ST 形成过程中起着重要

作用,因此需要长期 DAPT 来预防 ST 发生。Naqvi 等^[28]发现 HDL-C 是血小板依赖性血栓形成的一个重要的独立预测因子。流行病学研究指出,低 HDL 水平是主要心脏事件(包括 DES 植入后患者 ST 导致的死亡)的一个重要预测因素^[29]。因此,专家认为 HDL 可能通过多种机制抑制血小板激活。

一项临床试验表明,在输注 rHDL 的糖尿病患者中,血小板活性被显著抑制^[30]。该观察结果与上述的小鼠支架模型研究结果一致,证明 apoA-I 能够抑制 P 选择素活性,从而抑制血小板活化^[17]。此外,HDL 可抑制肾上腺素、胶原蛋白、二磷酸腺苷和凝血酶诱导的血小板聚集,这种作用是通过血小板中 NO 合成酶活性增加所介导的^[31]。HDL 还通过抑制磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸的转换、1,2-二酰基甘油和肌醇 1,4,5-三磷酸的形成以及细胞内钙离子动员,抑制血小板上凝血酶诱导的纤维蛋白原结合与聚集^[32]。Desai 等^[33]证明 HDL 通过 HDL-E 颗粒结合细胞表面受体从而降低血小板对外源性激动剂的反应。Sugatani 等^[34]发现 HDL 通过抑制乙酰转移酶活性来抑制血小板激活因子(platelet-activating factor,PAF)的合成,从而减少 PAF 的积累。而且 HDL 能够通过限制血小板内胆固醇过多,以及结合 SR-BI 和载脂蛋白 E 的 2 型受体后调节血小板信号通路来阻止血小板高反应性^[35]。此外,HDL 刺激 ECs 所产生的 NO 与 PGI₂ 也是血小板活化的强效抑制剂^[13-14]。

4 HDL 输注治疗的研究进展与新应用方向

综上所述,HDL 可维持血管内皮功能,增强再内皮化,抑制新生内膜增生,保护内皮完整性,减少炎症反应和血小板激活,在预防 ISR 和 ST 方面发挥重要作用。因此,HDL 对于 ASCVD 患者,特别是那些接受了 PCI 治疗的患者来说是十分重要的。

不幸的是,血清 HDL-C 水平降低在 ASCVD 患者中较为常见,而且专家一致认为低血清 HDL-C(<1.0 mmol/L)是 ASCVD 的独立危险因素^[6]。因此,将 HDL 作为治疗靶点的想法已经引起了研究者的极大兴趣。在 3 种口服升高 HDL 药物(包括烟酸与 2 种胆固醇酯转移蛋白抑制剂)的前瞻性干预试验失败后,专家建议转变 HDL 治疗的角度,将提升体内 HDL-C 水平改为增强 HDL 的功能特性^[36]。因此,HDL 输注治疗开始受到重视,它可以暂时增加体内 HDL 颗粒数量,从而增强 RCT。HDL 输注剂分为再造(来源于人血浆)和基因重组两种^[37]。rHDL 输注可引起 apoA-I 的血浆浓度急剧升高,但由于 apoA-I 的半衰期为 48~72 h,其作用时间相对较短^[37]。最初,研究者认为输注 HDL 不适合长期治疗,因为在 CSL-111

早期试验中,受试者在较高的 rHDL 输注浓度下被观察到肝脏毒性(转氨酶升高)^[38]。不过进一步研究显示,新配方的 HDL 输注剂(CSL-112)具有良好的耐受性和安全性,没有证据表明其对主要器官产生毒性效应,因此研究者将 CSL-111 的毒性作用归因于辅料而不是 apoA-I 成分^[39]。同样,重组 HDL(CER-001)在临床试验中也显示出良好的安全性^[40]。

然而,既往与 HDL 应用治疗相关的动物研究和临床试验都将治疗目标集中在稳定斑块和减轻斑块负荷上^[4],很少有研究关注 HDL 输注治疗作为一种辅助治疗来改善 PCI 术后靶血管愈合的价值。目前,只有 Vanags 等^[17]报道了 BMS 植入后 HDL 输注的潜在治疗价值,尽管这是一项动物研究而不是临床试验,但其结果具有开创性。

在过去的 20 年里,介入技术的发展、支架设计的改善与辅助 DAPT 显著降低了 PCI 总体失败率。尽管 DES 的设计不断进步,但是支架生物相容性方面未解决的问题仍然存在,包括支架内新生动脉粥样硬化和再内皮化延迟,这些问题会导致 ISR 和 ST^[7]。因此,添加新的辅助治疗来降低相关风险依然是至关重要的。

大量的前期研究已经证实 HDL 对血管的保护作用以及 HDL 输注治疗的安全性,提示 HDL 输注可能是一种很有潜力的治疗方法,能够促进血管再内皮化,进一步降低 PCI 术后 DAPT 不耐受患者的 ST 发生率。此外,rHDL 的生产简便、成本低廉,因此价格不会成为广泛应用的潜在障碍^[37-40]。然而,迄今为止没有临床试验证实 HDL 输注对 PCI 术后 ASCVD 患者有益处,我们认为应该在这类患者中进行 HDL 输注临床试验。不过在此之前,研究人员必须对 DES 植入后 HDL 输注的单次剂量和治疗时间作出非常详细的计划。总之,输注 HDL 制剂被视为 PCI 术后辅助治疗的新模式,这是一个具有潜力的新研究方向。

5 展望

HDL 能够改善 PCI 术后支架的生物相容性,如维护血管内皮功能、保护内皮完整性、促进再内皮化、减少炎症和血小板活化。HDL 输注疗法是一种很有希望改善支架植入后生物相容性的辅助治疗。虽然目前相关研究很少,但是对 HDL 输注及 HDL 对血管愈合影响的进一步研究可能为 PCI 术后提供更好的辅助治疗方案。我们相信未来在 DES 植入术后应用 HDL 输注治疗将显著降低 ST 发生率,并大大缩短 DAPT 疗程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence

- and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(14):1134-1140.
- [2] Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(11):1093-1101.
- [3] Pfisterer ME. Late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation for acute myocardial infarction: a new red flag is raised[J]. *Circulation*, 2008, 118(11):1117-1119.
- [4] Chen N, Frishman WH. High-Density Lipoprotein Infusion Therapy and Atherosclerosis: Current Research and Future Directions[J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24(6):298-302.
- [5] Santos-Gallego CG, Badimon JJ, Rosenson RS. Beginning to understand high-density lipoproteins[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(4):913-947.
- [6] Catapano A L, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39):2999-3058.
- [7] Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(47):3320-3331.
- [8] Li XP, Zhao SP, Zhang XY, et al. Protective effect of high density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation[J]. *Int J Cardiol*, 2000, 73(3):231-236.
- [9] Matsuda Y, Hirata K, Inoue N, et al. High density lipoprotein reverses inhibitory effect of oxidized low density lipoprotein on endothelium-dependent arterial relaxation[J]. *Circ Res*, 1993, 72(5):1103-1109.
- [10] Zeiher AM, Schächlinger V, Hohnloser SH, et al. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis[J]. *Circulation*, 1994, 89(6):2525-32.
- [11] Terasaka N, Yu S, Yvan-Charvet L, et al. ABCG1 and HDL protect against endothelial dysfunction in mice fed a high-cholesterol diet[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11):3701-3713.
- [12] Witting PK, Song C, Hsu K, et al. The acute-phase protein serum amyloid A induces endothelial dysfunction that is inhibited by high-density lipoprotein[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(7):1390-1398.
- [13] Nieuwdorp M, Vergeer M, Bisioendial RJ, et al. Reconstituted HDL infusion restores endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(6):1081-1084.
- [14] Viñals M, Martínez-González J, Badimon JJ, et al. HDL-induced prostacyclin release in smooth muscle cells is dependent on cyclooxygenase-2 (Cox-2) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(12):3481-3488.
- [15] Seetharam D, Mineo C, Gormley AK, et al. High-density lipoprotein promotes endothelial cell migration and reendothelialization via scavenger receptor-B type I [J]. *Circ Res*, 2006, 98(1):63-72.
- [16] Tamagaki T, Sawada S, Imamura H, et al. Effects of high-density lipoproteins on intracellular pH and proliferation of human vascular endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 1996, 123(1-2):73-82.
- [17] Vanags LZ, Tan J, Galougahi KK, et al. Apolipoprotein A-I Reduces In-Stent Restenosis and Platelet Activation and Alters Neointimal Cellular Phenotype [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2):200-209.
- [18] van der Vorst EP, Vanags LZ, Dunn LL, et al. High-density lipoproteins suppress chemokine expression and proliferation in human vascular smooth muscle cells[J]. *FASEB J*, 2013, 27(4):1413-1425.
- [19] Rong JX, Shapiro M, Trogan E, et al. Transdifferentiation of mouse aortic smooth muscle cells to a macrophage-like state after cholesterol loading[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(23):13531-13536.
- [20] Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 272(3):872-876.
- [21] Suc I, Escargueil-Blanc I, Trolley M, et al. HDL and ApoA prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(10):2158-2166.
- [22] de Souza JA, Vindis C, Nègre-Salvayre A, et al. Small, dense HDL 3 particles attenuate apoptosis in endothelial cells: pivotal role of apolipoprotein A-I [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(3):608-620.
- [23] Zhang Q, Zeng Z, Ren M, et al. Impact of high-density lipoprotein on the apoptosis of endothelial cells induced by oxidized low-density lipoprotein [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2003, 34(1):67-69.
- [24] Nofer JR, Levkau B, Wolinska I, et al. Suppression of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(37):34480-34485.
- [25] Hamilton KK, Hattori R, Esmon CT, et al. Complement proteins C5b-9 induce vesiculation of the endothelial plasma membrane and expose catalytic surface for assembly of the prothrombinase enzyme complex [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(7):3809-3814.
- [26] Pasqui AL, Bova G, Puccetti L, et al. Complement activation in hypercholesterolemia [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000, 10(3):137-142.
- [27] Hamilton KK, Zhao J, Sims PJ. Interaction between

- apolipoproteins A-I and A-II and the membrane attack complex of complement. Affinity of the apoproteins for polymeric C9[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(5):3632-3638.
- [28] Naqvi TZ, Shah PK, Ivey PA, et al. Evidence that high-density lipoprotein cholesterol is an independent predictor of acute platelet-dependent thrombus formation[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(9):1011-1017.
- [29] Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, et al. Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6):711-717.
- [30] Calkin AC, Drew BG, Ono A, et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux [J]. *Circulation*, 2009, 120(21):2095-2104.
- [31] Chen LY, Mehta JL. Inhibitory effect of high-density lipoprotein on platelet function is mediated by increase in nitric oxide synthase activity in platelets[J]. *Life Sci*, 1994, 55(23):1815-1821.
- [32] Nofer JR, Walter M, Kehrel B, et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1, 2-diacylglycerol and inositol 1, 4, 5-tris-phosphate[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(6):861-869.
- [33] Desai K, Bruckdorfer KR, Hutton RA, et al. Binding of apoE-rich high density lipoprotein particles by saturable sites on human blood platelets inhibits agonist-induced platelet aggregation[J]. *J Lipid Res*, 1989, 30(6):831-840.
- [34] Sugatani J, Miwa M, Komiyama Y, et al. High-density lipoprotein inhibits the synthesis of platelet-activating factor in human vascular endothelial cells[J]. *J Lipid Mediat Cell Signal*, 1996, 13(1):73-88.
- [35] Vergeer M, Korporaal SJ, Franssen R, et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2):136-145.
- [36] Heinecke JW. The not-so-simple HDL story: A new era for quantifying HDL and cardiovascular risk? [J]. *Nat Med*, 2012, 18(9):1346-1347.
- [37] Kingwell BA, Chapman MJ. Future of high-density lipoprotein infusion therapies: potential for clinical management of vascular disease[J]. *Circulation*, 2013, 128(10):1112-1121.
- [38] Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(15):1675-1682.
- [39] Tricoci P, D'Andrea DM, Gurbel PA, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein, CSL112, in patients with atherosclerosis: safety and pharmacokinetic results from a phase 2a randomized clinical trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(8):e2171.
- [40] Kootte RS, Smits LP, van der Valk FM, et al. Effect of open-label infusion of an apoA-I-containing particle (CER-001) on RCT and artery wall thickness in patients with FHA[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(3):703-712.

(收稿日期:2021-05-09)