

HDL 蛋白质组分临床研究新进展 *

赵金珍 胡 晶 习 丹 刘季晨 郭志刚 **

(南方医科大学南方医院心内科, 广州 510515)

摘要 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与冠心病风险呈负相关, 低 HDL-C 水平增加心血管疾病风险, 是心血管疾病的独立危险因素。然而升高 HDL-C 水平的药物治疗并没有明显的临床获益, 没有起到降低心血管疾病风险的预期效果, 因此高密度脂蛋白(HDL)功能比 HDL-C水平更好地预测心血管事件的发生。HDL 是蛋白质含量最高的脂蛋白, 由于蛋白质组学技术的进步, 越来越多的 HDL 蛋白质成分被发现, 除了传统的载脂蛋白、酶类, 还包括脂质转移蛋白、急性期反应蛋白、补体成分、蛋白酶抑制剂, HDL 的功能也从脂质转运扩展到感染免疫、急性期反应、补体激活、离子结合等, 不仅参与动脉粥样硬化的发生发展, 在终末期肾病、糖尿病等高心血管风险疾病中也发挥重要作用。本文就 HDL 蛋白质成分、功能及在冠心病和高心血管风险疾病中的作用做一综述。

关键词 高密度脂蛋白, 心血管疾病, 蛋白质组学

学科分类号 R54, Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0113

大量流行病学研究发现, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)及其血栓性并发症风险呈负相关, HDL-C 下降 10 mg/L 心血管疾病风险升高 2%~3%, 低 HDL-C 成为心血管疾病的独立危险因素^[1]。人们试图通过药物升高 HDL-C 水平降低心血管疾病风险, 然而 CETP 抑制剂托彻谱(torcetrapib)因增加主要心血管事件和总死亡率而提前终止试验, 另一 CETP 抑制剂达塞曲匹(dalcetapib)以及烟酸合并他汀类研究, 因心血管终点事件发生率较安慰剂组无差异而提前终止^[2]。药物升高的 HDL-C 水平并不能代表自然状态下 HDL 的功能, HDL 成分和功能似乎较 HDL-C 水平更重要。HDL 富含大量结构、功能、代谢特点异质性的蛋白质成分, 约占 55%, 是蛋白质含量最高的脂蛋白。随着蛋白质组学技术的进步, 越来越多的 HDL 蛋白质成分被发现, 除了传统的载脂蛋白、酶, HDL 还包括脂质转移蛋白、急性期反应蛋白、补体成分、蛋白酶抑制剂和其他蛋白质, 病理状态下 HDL 蛋白质成分、含量、结构的变化也逐渐引起人们的关注。HDL 不仅参与脂质代谢和转运, 还参与止血系统、感染免疫、金属离子和维生素结合、急性期反应、补体激活等多

种生理活动, 除了防治动脉粥样硬化(As)、降低冠心病发病风险, HDL 在终末期肾病(ESRD)、糖尿病(DM)、类风湿关节炎(RA)、银屑病等疾病中也发挥重要作用, 有关 HDL 蛋白质成分的研究和在疾病中作用的探索对疾病预防、诊断和评估治疗方案的有效性具有深刻意义。

1 HDL 蛋白质组成和功能

1.1 HDL 蛋白质组成异质性

近年来, 蛋白质组学技术的进步使人们对 HDL 蛋白质组学多样性的认识逐渐加深, Davidson 实验室提供了最新的公开发表的 HDL 蛋白质成分列表(<http://homepages.uc.edu/~davidswm/HDLproteome.html>)。目前, 在人 HDL 中共发现 225 种不同的蛋白质独立存在, 其中 89 种蛋白质至少在 3 种以上不同的实验中被重复检测出, 数据仍在持续更新^[3]。图 1 总结了这些蛋白质在不同实验室的检出频率,

* 国家自然科学基金面上项目(81370380), 广东省产学研项目(2012B091100155)和广东省自然科学基金(S2013010014739)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 020-61640114, E-mail: guozhigang126@126.com

收稿日期: 2015-04-23, 接受日期: 2015-06-30

与其他脂蛋白相比, HDL 携带丰富的、不同种类的蛋白质, 可分成以下 7 大亚类, 即载脂蛋白、酶

类、脂质转移蛋白、急性期反应蛋白、补体成分、蛋白酶抑制剂和其他蛋白质。

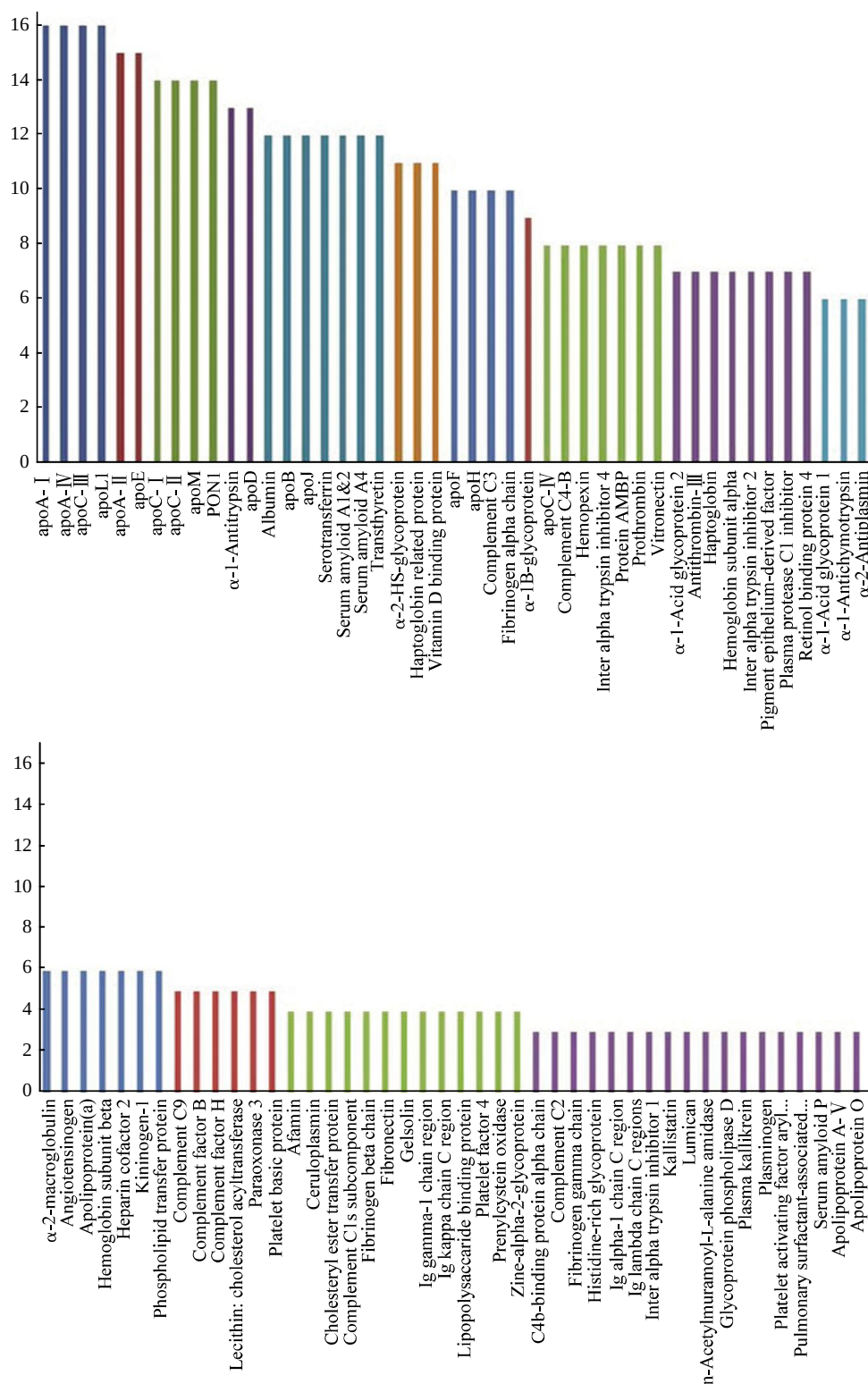


Fig. 1 Frequency of HDL-associated proteins

图 1 HDL 相关蛋白质频率

列表仅包含频率 3 次及以上的蛋白质成分, 横坐标表示蛋白质被发现的频率。

1.2 HDL 蛋白质功能异质性

HDL 对心血管保护作用是通过逆胆固醇转运功能(RCT), 即促进动脉血管壁等外周组织巨噬细胞中的胆固醇向肝脏转运, 最终随胆汁排泄^[4]. 此外, HDL 还具有强大的抗炎症、抗氧化、抗血栓形成、促进血管生成等作用, 维持内皮细胞功能, 促进内皮细胞修复^[5]. 最新研究发现, HDL 还可抑制骨髓造血干细胞增殖, 从而发挥抗 As 功能^[6]. Drew 等^[7]发现, HDL 还参与血糖代谢, 与 2 型糖尿病密

切相关, 其促 RCT 和抗炎的功能可能有助于提高胰岛素的敏感性和控制血糖平衡.

由于 HDL 蛋白质成分的多样性使其功能也呈现多样性, 除了以上传统的心血管保护功能, HDL 还参与体内多种代谢过程. 图 2 总结了 HDL 蛋白质在 8 种较常见的生理学过程中的作用. 除了参与脂质代谢和转运, HDL 蛋白质还参与感染免疫、止血凝血、金属离子结合、维生素代谢、急性期反应、蛋白质水解、补体激活等多种生理过程^[8-9].

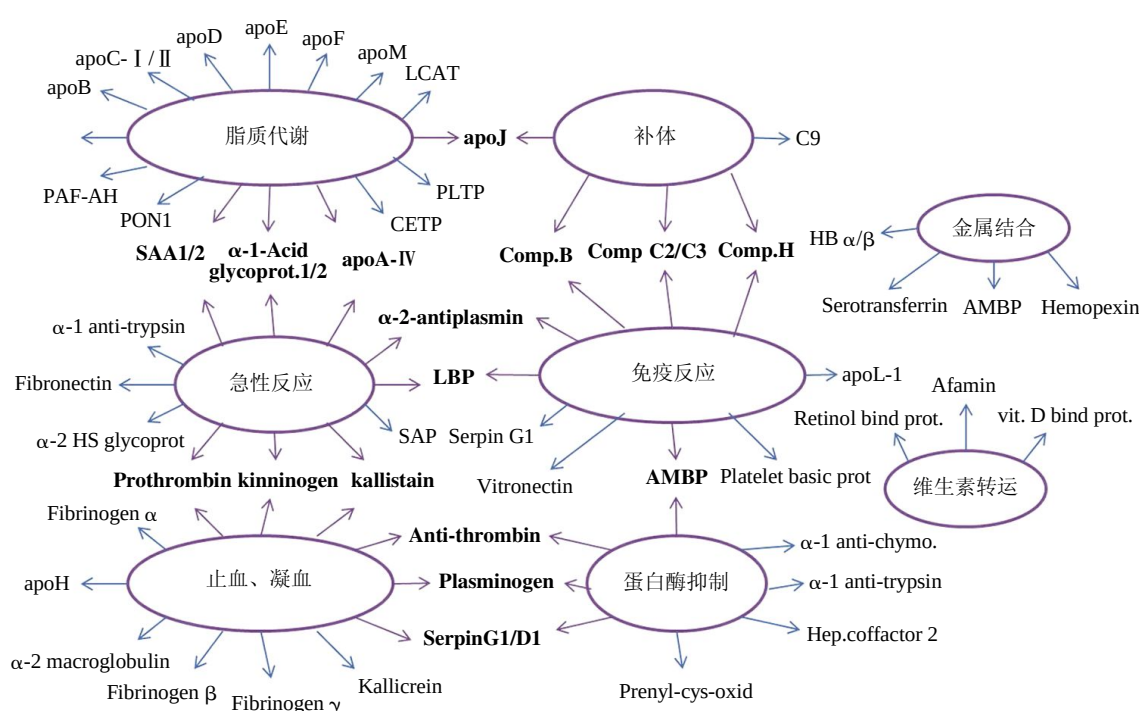


Fig. 2 General functions of the HDL proteins

图 2 HDL 相关蛋白质生物学功能分类图

加粗文字代表此蛋白质具有 2 种功能.

2 HDL 与 CAD

正常情况下, HDL 通过逆胆固醇转运、抗炎、抗氧化、保护内皮细胞等机制预防 As, 发挥重要的心血管保护作用. 然而, 慢性炎症状态下, HDL 功能发生改变, 由抗炎因子变为促炎因子. 与功能改变相对应的是, 冠心病患者 HDL 蛋白质组成也发生促炎性改变^[10], 利用同位素相对标记和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术对 10 例冠心病患者和 10 例健康对照组研究, 共鉴定的 196 种蛋白质中 12 种蛋白质在

两组人群 HDL 中表达量有明显差别, 包括 5 种上调蛋白和 7 种下调蛋白. 这 5 种上调蛋白, 即 ADP/ATP 转移酶 2、组蛋白 H1、血清淀粉样蛋白 A2(SAA2)、补体 C5、纤维蛋白原 β 链, 主要参与炎症反应, 具有潜在的促动脉粥样硬化功能; 而 7 种下调蛋白, 即 α 突触核蛋白、脂肪酸结合蛋白、载脂蛋白 C- I (apoC- I)、载脂蛋白 C- II (apoC- II)、人类白细胞抗原 A-A43 链(HLA A-43 链)、血红蛋白 α 亚基、血红蛋白 β 亚基, 主要参与脂质代谢, 具有抗动脉粥样硬化作用. 其中, ADP/ATP 转移酶 2、 α 突触核蛋白、脂肪酸结合蛋

白这3种蛋白是第一次被发现的差异蛋白. 与 Alwaili 等^[11]的研究一致, 急性冠脉综合征(ACS)患者 SAA、补体 C3 明显增高, 这些炎症性蛋白使 HDL 呈现炎症表现, 并进一步损害 HDL 的动脉粥样硬化保护功能.

我们研究组发现, 急性冠脉综合征(ACS)可以重塑 HDL 亚组分蛋白质组学^[12]. 我们对 40 例 ACS 患者和 40 例健康对照者研究发现, ACS 患者 HDL₃ 中有 9 个蛋白表达上调, 包括 apoA- I、apoA-IV、apoE、apoL1、屏氧酶(PON)、 α -1 β -糖蛋白、血清淀粉样蛋白 P 物质(SAP)、维生素 D 结合蛋白、纤维蛋白原 γ 链, 而 ras-related protein Rab-7b 蛋白则表达下调. 同时与对照组比较, HDL₂ 中有 12 个蛋白表达下调, 包括 apoA- I、apoA-IV、apoE、apoL1、PON、触珠蛋白、血色素结合蛋白、转铁蛋白、补体因子 B、ras-related protein Rab-7b、纤维蛋白原 γ 链、免疫球蛋白 γ -1 链 C 区域; 4 个蛋白表达上调, 包括 SAP、 α -1-抗胰蛋白酶、酸性酰胺酶、维生素 D 结合蛋白. 研究发现这种蛋白质组学的改变可能是 ACS 导致失功能 HDL 亚组分发生的重要机制. 图 3 总结了正常 HDL 和 CAD 患者 HDL 的差别. CAD 患者 HDL 中 SAA、组蛋白 H1、纤维蛋白原 β 链、补体 C3、C5、SAP 明显升高, 而 apoC- I、apoC- II、脂肪酸结合蛋白反而下降. 这些蛋白质成分改变使 HDL 逆胆固醇转运能力下降, 进而促进动脉粥样硬化发生.

冠心病介入治疗也会导致 HDL 蛋白质组成发生改变. Jorge 等^[13]利用免疫亲和色谱法从 21 例男性稳定型冠心病患者经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA), 术前和术后血浆中分离 HDL, 并使用 iTRAQ 联合液相色谱联合质谱分析(LC-MS/MS)技术鉴定 HDL 蛋白质, 共鉴定出 225 种蛋白质, 其中 66 种蛋白质在其他使用超速离心、凝胶过滤等分离方法的实验中检测到, 如载脂蛋白、纤维蛋白原 α 、 β 、 γ 链、 α 1 抗胰蛋白酶、 α 2 糖蛋白、抗凝血酶 III、补体 C3、激肽原 1、SAA、PON1、血小板反应蛋白 1 等, 还有一些蛋白在之前的研究中没有发现, 如 apoA- V、氧化还原酶、激酶、钙黏素、凝血因子等. 比较 PTCA 术前与术后 HDL 蛋白质成分发现, PTCA 可以使 apoC- IV、apoC- II、apoA-IV、细胞质肌动蛋白 1、肝脏特异性纤维蛋白原样蛋白 1 明显上调, 而抗凝血酶 III、膜联蛋白 A1 等则下调. 上调的 apoC-IV、apoC- II、apoA-IV

这3种载脂蛋白都参与脂质转运, 与冠心病都有密切关系, HDL 中 apoC- II 含量增高还会妨碍 HDL 的促 RCT 功能, 抑制 HDL 成熟. 下调的抗凝血酶 III 也叫丝氨酸蛋白酶抑制剂 C1, 是血浆中最重要的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 可以调节凝血瀑布反应, 具有抗炎活性. 因此, PTCA 术可能引起 HDL 蛋白质成分改变, 损害 HDL 的保护功能.

3 HDL 与高心血管风险疾病

3.1 HDL 与 ESRD

终末期肾病是各种病因所致的慢性肾脏疾病的最终阶段, 目前主要依靠血液透析、腹膜透析和肾移植三大主要肾脏替代疗法. 研究发现, 采用透析治疗的终末期肾病患者心脏病死亡率较普通人群高 100 倍. Holzer 等^[14]利用 LC-MS/MS 技术对来自 27 例血液透析和 19 例正常对照者血清 HDL 蛋白质成分研究发现, 尿毒症患者 HDL 蛋白成分明显改变, 其中, SAA1、白蛋白、脂蛋白相关的磷脂酶 A2 (LP-PLA2)分别升高 3 倍、8 倍和 2.8 倍($P < 0.001$), 并且抗胰蛋白酶、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、甲状腺素转运蛋白(TTR)、apoA-IV 只存在于尿毒症患者 HDL, 而这些蛋白成分的改变还伴随 HDL 胆固醇转运功能减弱, 实验发现 HDL 中 SAA1、清蛋白、apoC- III 含量与 HDL 促进胆固醇外流功能呈负相关. 即尿毒症患者体内 HDL 蛋白成分发生明显改变, 这些改变进一步损害 HDL 心脏保护功能. 类似研究^[15]也发现, 终末期肾病患者 HDL 中 SAA 升高使 HDL 发生促炎症改变, 该实验利用鸟枪法蛋白质组学技术(shotgun proteomics)共鉴定出 49 种 HDL 相关蛋白, 其中 α 1 酸性糖蛋白 1、锌指 α 2 糖蛋白、表面活性剂相关蛋白 B(SP-B)、c-src、补体因子 D 等 5 个蛋白是新发现的 HDL 相关蛋白, 并且 SP-B 蛋白也只存在于尿毒症患者 HDL, 此外还有一些蛋白质如转铁蛋白、色素上皮衍生因子(PDEF), 虽然没有达到统计学差异, 然而在终末期肾病患者 HDL 中含量明显升高. 这意味着一些 HDL 相关蛋白在终末期肾病患者明显富集, 甚至是特有的存在. Mange 等^[16]利用基于 iTRAQ 和 LC-MS 的定量蛋白质组学技术研究 7 例血液透析和 7 例正常人 HDL 发现, 有 40 种差异蛋白, 这些蛋白质中除了参与脂质代谢, 还参与炎症与氧化应激反应, 如 SAP、PON1、PON3、 α 1 抗胰蛋白酶等, 此外透析患者 apoC- II、apoC- III 含量明显上升, 而转铁蛋白、触珠蛋白则明显下降. 这可能是

尿毒症患者 HDL 失功能的潜在机制, 也提供了新的、潜在的生物标记物来预测尿毒症患者心血管

病风险(图 3).

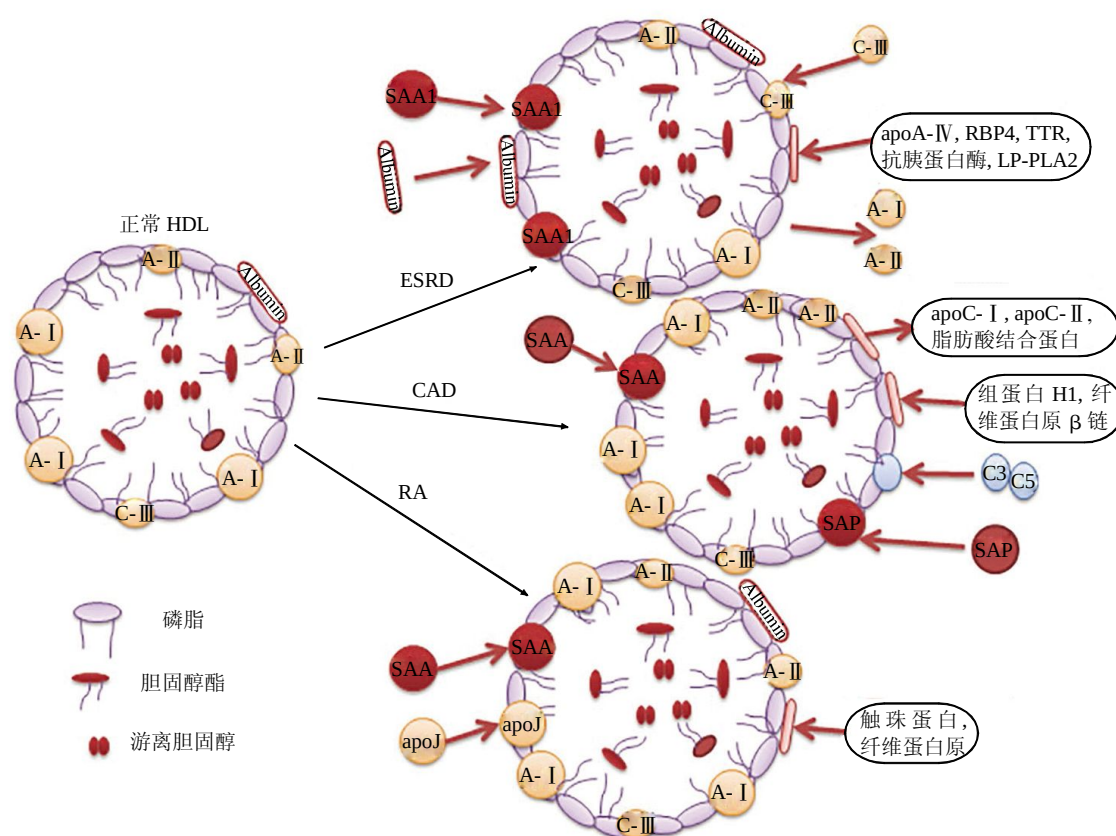


Fig. 3 The difference between normal HDL and HDL molecule in CAD, ESRD and RA

图 3 正常 HDL 和 CAD、ESRD、RA 疾病时 HDL 蛋白质变化对比图

箭头指向 HDL 表示该蛋白质含量增加, 箭头背离 HDL 表示蛋白质含量减少. 与正常人群相比, CAD 患者 HDL 中 SAA、SAP、C3、C5 明显增多, 而 apoC-I、apoC-II 脂肪酸结合蛋白明显减少.

3.2 HDL 与糖尿病

糖尿病虽然是糖代谢异常疾病, 但由于其较高的心脑血管风险, 被认为是冠心病的等危症. HDL 在糖代谢中也发挥重要作用, 可延缓 2 型糖尿病发生和进展, 其机制包括促进胰岛素分泌、促进肌肉摄取葡萄糖、增强胰岛素敏感性等^[7]. Cochran 等^[17]发现, apoA-I 通过 G 蛋白 - 环磷酸腺苷 - 蛋白激酶 A- 叉头框蛋白 O1(FoxO1)途径促进胰岛 β 细胞株(ins-1E)细胞合成和分泌胰岛素, 且这种促进作用呈剂量依赖性. Yassine 等^[18]利用高通量质谱多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)定量质谱技术对 10 例糖尿病合并心血管疾病患者 HDL 蛋白质成分发现, 与非糖尿病对照组相比, 前者 HDL 中 apoC-I、apoC-II、PON1 等脂质代谢蛋

白含量下降, 而丛集素(apoJ/clusterin)、补体 C9、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶等急性反应蛋白则升高. Gordon 等^[19]发现, 2 型糖尿病患者早期 HDL 蛋白质成分改变还与动脉病变相关, 与体型较瘦(BMI 低于第 85 百分位数或者小于 25)的健康对照者相比, 2 型糖尿病患者 HDL 中 apoE、apoA-II、PON1 含量下降, 并且 SAA、转铁蛋白只存在于体型较瘦者.

Kopecky 等^[20]对参加德国糖尿病透析研究的 1 152 例 2 型糖尿病并透析的患者进行了一项双盲随机对照试验, 这些患者被随机分成实验组(20 mg 阿托伐他汀组)和对照组(安慰剂组), 然后对其 HDL 蛋白质进行了定量研究发现, 在调整了已知的心血管疾病临床危险因素后, HDL 中 SAA 含量明显与心脏事件呈正相关(风险比 HR=1.09, 95%

可信区间 $CI=1.01\sim 1.19$), 高浓度的 HDL 相关表面活性蛋白 B(SP-B)与全因死亡率显著相关($HR=1.10$, $95\%CI=1.02\sim 1.19$), 这种相关关系是独立 HDL-C 水平的。

3.3 HDL 与 RA

RA 是一种慢性关节炎, 普通人群发病率约 1%, 研究发现, RA 患者心血管疾病发病率是普通人群的 2 倍多, 其主要原因是 As 发病率的提高^[21]。Watanabe 等^[22]通过 LC-MS 法检测 RA 患者携带的两种 HDL, 即促炎性 HDL 和抗炎性 HDL(HDL 炎症指数 $HII<1$ 为抗炎性 HDL, $HII>1$ 为促炎性 HDL), 共鉴定 78 种蛋白质, 其中 12 种急性期反应蛋白在促炎性 HDL 中含量明显增高, 主要包括 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶、apoJ、免疫球蛋白重链、丝氨酸蛋白酶抑制剂 D1、纤维蛋白原、SAA、触珠蛋白、补体因子(B、C3、C9 等)。Charles-Schoeman 等^[23]研究也发现, RA 患者 HDL 中 SAA、载脂蛋白 J、纤维蛋白原、触珠蛋白含量升高(图 3), 说明 RA 使 HDL 抗炎功能丧失, 发生促炎性改变, 这也为 RA 患者心血管疾病发生风险高提供了依据。

既然类风湿患者 HDL 发生促炎性改变, 那有效抗类风湿治疗是否能逆转这种改变呢? Raterman 等^[24]对 49 例接受利妥昔单抗(RTX, 一种 B 细胞单克隆抗体)的 RA 患者进行研究, 6 个月的 RTX 治疗可以使 HDL 促炎和促动脉粥样硬化活性减弱。治疗一个月后 HDL-C 水平、apoA-1 明显升高($P=0.01$ 和 $P=0.003$), 治疗 6 个月后 apoB/apoA-1 降低 9%($P=0.035$)。说明 RTX 治疗 RA 可以有效减轻 HDL 发生促炎性改变, 这对评估 RA 相关的心血管疾病预后具有重要参考价值。

3.4 HDL 与银屑病

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 与心肌梗死和脑卒中发生相关。传统的心血管疾病危险因素如高血压、血脂异常和肥胖等在银屑病患者中更为常见。银屑病患者心血管病的发病率及死亡率分别是普通人群的 1 倍和 2 倍。研究发现, 银屑病患者 HDL 组成与健康对照者明显不同^[25]。通过对 15 例银屑病患者和 15 例健康对照者血液标本研究发现, 银屑病患者 HDL 中 apoA-1、apoM 含量明显降低($P<0.001$ 和 $P=0.007$), 而 apoA2、SAA、补体 C3 则明显升高(P 分别为 0.045、0.009、0.041), 分别用患者和对照组血液中分离出的 HDL 刺激 RAW264.7 巨噬细胞, 发现银屑病患者 HDL 促 RCT 功能较正常对照者低($P<0.001$), 且银屑病面

积和严重程度指数(PASI)与 HDL 促 RCT 功能呈负相关($R=0.517$, $P<0.05$); 因此, 银屑病患者 HDL 成分发生了促炎性改变, 这对评估银屑病治疗效果、对银屑病患者的心血管危险分层具有重要指导意义。最新研究发现^[26], 抗银屑病治疗能改善 HDL 组成和功能。Holzer 等^[26]通过比较 15 例银屑病患者和 15 例年龄、性别匹配的健康对照者 HDL 组成和功能发现, 前者 HDL 动员巨噬细胞中胆固醇流出功能明显减弱($P=0.005$), 抗氧化酶 PON1 活性降低($P=0.021$), 而 LP-PLA2 活性明显增强($P=0.026$)。并且, 银屑病患者治疗后与治疗前相比, 虽然 HDL-C 水平并没有明显改变, 但 LCAT 活性($P<0.001$)及 HDL 促 RCT 能力($P=0.03$)明显增强。因此, 抗银屑病治疗可改善 HDL 功能, 促进心血管保护, 也更加支持 HDL 功能较 HDL-C 水平更好地预测心血管事件风险。

4 总结与展望

蛋白质组学技术的进步使人们逐渐认识到, HDL 蛋白质组分及功能具有很大差异性, 其蛋白质组分在许多疾病中发生了改变, 这些改变可以影响 HDL 功能。然而这些改变是否是促成疾病发生的病因, 还是疾病进展过程中的继发性改变仍然有待明确。由于相关研究数量限制, HDL 蛋白质组分作为疾病生物标志物仍没有达成共识。并且, 由于分离、鉴定程序的不同, HDL 蛋白质组分也存在差别。未来的研究应该致力于提高分离、分析技术, 区分 HDL 亚类和蛋白质异构体等。值得肯定的是, HDL 蛋白质组学研究对明确心血管疾病的发生机制、发现新的疾病标志物、寻找最佳疾病干预治疗方法、评价现有的和新出现的治疗方案的有效性具有重大意义。

参 考 文 献

- [1] Davidson M H, Toth P P. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *The American Journal of Cardiology*, 2007, **100**(11 a): n32-40
- [2] Perez-Mendez O, Pacheco H G, Martinez-Sanchez C, *et al.* HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: function or structure? *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2014, **429**: 111-122
- [3] Shah A S, Tan L, Long J L, *et al.* Proteomic diversity of high density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *Journal of Lipid Research*, 2013, **54**(10): 2575-2585
- [4] Cuchel M, Rader D J. Macrophage reverse cholesterol transport:

- key to the regression of atherosclerosis? *Circulation*, 2006, **113**(21): 2548–2555
- [5] Vickers K C, Remaley A T. HDL and cholesterol: life after the divorce? *Journal of Lipid Research*, 2014, **55**(1): 4–12
- [6] Yvan-Charvet L, Pagler T, Gautier E L, *et al.* ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science (New York, NY)*, 2010, **328**(5986): 1689–1693
- [7] Drew B G, Rye K A, Duffy S J, *et al.* The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 2012, **8**(4): 237–245
- [8] Vaisar T, Pennathur S, Green P S, *et al.* Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, **117**(3): 746–756
- [9] Hoofnagle A N, Heinecke J W. Lipoproteomics: using mass spectrometry-based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *Journal of Lipid Research*, 2009, **50**(10): 1967–1975
- [10] Yan L R, Wang D X, Liu H, *et al.* A pro-atherogenic HDL profile in coronary heart disease patients: an iTRAQ labelling-based proteomic approach. *PloS One*, 2014, **9**(5): e98368
- [11] Alwaili K, Bailey D, Awan Z, *et al.* The HDL proteome in acute coronary syndromes shifts to an inflammatory profile. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, **1821**(3): 405–415
- [12] Tan Y, Liu T R, Hu S W, *et al.* Acute coronary syndrome remodels the protein cargo and functions of high-density lipoprotein subfractions. *PloS One*, 2014, **9**(4): e94264
- [13] Jorge I, Burillo E, Mesa R, *et al.* The human HDL proteome displays high inter-individual variability and is altered dynamically in response to angioplasty-induced atheroma plaque rupture. *Journal of Proteomics*, 2014, **106**: 61–73
- [14] Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, *et al.* Uremia alters HDL composition and function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, **22**(9): 1631–1641
- [15] Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M, *et al.* Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012, **23**(5): 934–947
- [16] Mange A, Goux A, Badiou S, *et al.* HDL proteome in hemodialysis patients: a quantitative nanoflow liquid chromatography-tandem mass spectrometry approach. *PloS One*, 2012, **7**(3): e34107
- [17] Cochran B J, Bisioendial R J, Hou L, *et al.* Apolipoprotein A-I increases insulin secretion and production from pancreatic beta-cells *via* a G-protein-cAMP-PKA-FoxO1-dependent mechanism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2014, **34**(10): 2261–2267
- [18] Yassine H N, Jackson A M, Borges C R, *et al.* The application of multiple reaction monitoring and multi-analyte profiling to HDL proteins. *Lipids in Health and Disease*, 2014, **13**: 8
- [19] Gordon S M, Davidson W S, Urbina E M, *et al.* The effects of type 2 diabetes on lipoprotein composition and arterial stiffness in male youth. *Diabetes*, 2013, **62**(8): 2958–2967
- [20] Kopecky C, Genser B, Drechsler C, *et al.* Quantification of HDL proteins, cardiac events, and mortality in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, **10**(2): 224–231
- [21] Peters M J, Van Halm V P, Voskuyl A E, *et al.* Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis and Rheumatism*, 2009, **61**(11): 1571–1579
- [22] Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, *et al.* Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2012, **64**(6): 1828–1837
- [23] Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee Y Y, *et al.* Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2009, **60**(10): 2870–2879
- [24] Raterman H G, Levels H, Voskuyl A E, *et al.* HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, **72**(4): 560–565
- [25] Holzer M, Wolf P, Curcic S, *et al.* Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *Journal of Lipid Research*, 2012, **53**(8): 1618–1624
- [26] Holzer M, Wolf P, Inzinger M, *et al.* Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2014, **134**(3): 635–642

Clinical Progression of HDL Proteome*

ZHAO Jin-Zhen, HU Jing, XI Dan, LIU Ji-Chen, GUO Zhi-Gang**

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract The level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is inversely related with risk of coronary artery disease (CAD) and low level of HDL-C increases the risk of developing cardiovascular diseases. It has been consistent that HDL-C is an independent risk of cardiovascular diseases. However, pharmacological interventions intended to increase HDL-C have not been consistently associated to clinical benefits or anticipated CAD risk reduction. Thus, the function of HDL is more efficient than the HDL-C level to evaluate the risk of cardiovascular events. HDL contains the most abundant proteins than any other lipoprotein. Due to the advances of proteomics, more and more HDL associated proteins have been identified. Besides apolipoproteins and enzymes, the two widely recognized subgroups of HDL proteins, HDL also contains lipid transfer proteins, acute-phase response proteins, complement components, and proteinase inhibitors. Besides lipid metabolism and transport, HDL also plays unexpected roles in immune response, acute phase response, complement activation, metal ion binding and so on. The role of HDL is in a range of diseases, from atherosclerosis to diseases with high risk of cardiovascular events, such as end-stage renal disease, diabetes mellitus. This review summarizes the progression of HDL proteome, function and its roles in CAD as well as diseases with high risk of cardiovascular events.

Key words high density lipoprotein, cardiovascular diseases, proteomics

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0113

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81370380), The Science and Technology Foundation of Guangdong Province of China (2012B091100155) and Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (S2013010014739).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-61640114, E-mail: guozhigang126@126.com

Received: April 23, 2015 Accepted: June 30, 2015