

中性胆固醇酯水解酶与动脉粥样硬化

孟 磊, 谭艳美, 袁中华*

(南华大学心血管病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南 衡阳 421001)

摘 要: 目的 巨噬细胞来源的负荷有胆固醇酯的泡沫细胞是动脉粥样硬化的标志, 并且细胞内胆固醇酯的水解反应是泡沫细胞形成的关键步骤, 该反应由中性胆固醇酯水解酶催化。此外, 中性胆固醇酯水解酶还调节胆固醇逆向转运, 从而参与体内胆固醇的最终清除。为进一步明确动脉粥样硬化的形成, 本文针对中性胆固醇酯水解酶的功能及其在动脉粥样硬化发生中的作用进行综述。

关键词: 胆固醇酯; 胆固醇酯水解酶; 动脉粥样硬化

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

动脉粥样硬化性心血管疾病是工业化国家人类死亡的主要原因。其中冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 形成血栓使冠状动脉闭塞是引起心脏病发作的主要原因。其以负载胆固醇酯过多的巨噬细胞源性的泡沫细胞为特征, 富含脂质的斑块倾向于破裂。在细胞内, 胆固醇酯 (Cholesterol ester, CE) 的水解过程是胆固醇逆向转运 (Reverse cholesterol transport, RCT) 的首要步骤, 在中性 PH 环境下, 催化 CE 水解作用的酶有多种, 被称为中性胆固醇酯水解酶 (Neutral Cholesteryl Ester Hydrolase, nCEHs)。

截止到目前, 巨噬细胞中有 3 种酶认为是中性胆固醇酯水解酶: (1) 激素敏感脂酶 (hormone-sensitive lipase LIPE, HSL)^[1]; (2) 胆固醇酯水解酶 (Cholesteryl Ester Hydrolase, CEH), 它与人肝羧酯酶 1 (carboxylesterase 1, CES1, hCE-1) 或巨噬细胞丝氨酸酯酶 1 (human macrophage serine esterase 1, HMSE1) 一致, 也被称为人三酰甘油水解酶 (triacylglycerol hydrolase, TGH)^[2]; (3) 中性胆固醇酯水解酶 1 (NCEH1)^[3], 也被称为芳乙酰胺脱乙酰酶 1 (arylacetamide deacetylase like 1, AADACL1) 或 KIAA1363^[4]。因为在巨噬细胞源性泡沫细胞中 CE 水解的步骤具有限速性, 所以阐明泡沫细胞中 nCEHs 的作用机制非常重要。本文针对 nCEHs 的功能及其在动脉粥样硬化发生中的作用进行综述。

1 中性胆固醇酯水解酶的功能

nCEHs 不仅可以清除已蓄积于泡沫细胞中的 CE, 而且能够防止 CE 的积聚。在大鼠肺巨噬细胞中, 酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 (cholesterol acyltransferase, ACAT) 及清道夫受体 A (scavenger receptor A, SR-A) 的活性与其它来源的巨噬细胞相同, 但 nCEHs 的活性较高, 所以在给以相同浓度的修饰脂蛋白后, CE 的蓄积程度就明显降低。另外, 虽然目前的研究尚不能证明细胞中的 nCEHs 活性一定来自激素敏感脂酶 (hormone-sensitive lipase, HSL), 但已有证据表明两者具有相关性, 即 HSL 表达增高, nCEHs 活性也会增高, 所以在理论上提出了这样的可能性, 促进 HSL 的表达既可防止 CE 在细胞内蓄积, 又能使已蓄积的 CE 得到清除。由于 CE 不能直接穿过细胞膜, 泡沫细胞清除 CE 的首要步骤是在中性胆固醇酯水解酶的作用下, 使 CE 水解成游离胆固醇 (free cholesterol, FC), 许多候选的胆固醇酯水解酶被指出可能有这种活性。

1.1 激素敏感脂酶

人激素敏感脂酶 (hormone sensitive lipase, HSL) 是催化 CE 水解的一个重要的酶。它主要在脂肪细胞内表达并催化甘油三酯 (Triglyceride, TG) 水解, 是整个脂肪动员分解过程的限速酶。正常时, HSL 分为活性和无活性两种形式。它的活性受磷酸化或去磷酸化作用调控^[5], 活性型可通过脂肪酶的磷脂酶的去磷酸化失去活性, 而无活性型被腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 磷酸化后, 就转为有活性型。蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)

可通过磷酸化小鼠 HSL 调节区的 Ser563 位点提高 HSL 水解活性^[6]。但证据表明 Ser659 和 Ser660 也能提高 HSL 水解 TG 底物活性。促脂解激素不仅可激活 PKA 的磷酸化,也能激活促分裂原活化蛋白(mitogen-activated protein, MAP)途径并且使细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase ERK)磷酸化。ERK 途径激活磷酸化 HSL 的 Ser600 位点后, HSL 的活性约是原来的 2 倍,脂肪细胞的脂解就会大大加强^[7]。另外,钙依赖性调节蛋白激酶 II、一磷酸腺苷, (adenosine monophosphate, AMP2) 激活蛋白激酶在小鼠 HSL 的 Ser565 位点磷酸化 HSL 的作用能削弱 PKA 在 Ser563 的磷酸化,而丝氨酸或苏氨酸蛋白磷酸酶却可使小鼠脂肪细胞中的 HSL 去磷酸化。磷酸酶 2A 和 2C 可以对抗 Ser563, 而 Ser565 主要被磷酸酶 2A 去磷酸化。因此,这几个不同的激酶均是通过在调节 HSL 的特定区域丝氨酸的磷酸化从而调节 HSL 的活性^[8]。

HSL 一直被认为是 TG 水解的关键酶,但最近通过研究 HSL^{-/-}小鼠,人们对 HSL 有了新的发现。研究表明, TG 脂酶的活性在 HSL^{-/-}小鼠脂肪组织中仅减少了 30%,但胆固醇酯酶的水解活性完全消失^[9],更令人意外的是甘油二酯明显堆积。据此,可以认为, HSL 是甘油二酯水解的限速酶^[10]。最新的研究发现, HSL^{-/-}小鼠中,脂质分解与合成的酶、脂肪激素及相关因子的表达均有明显差异,最终影响了脂质代谢。另外, HSL 在维持胰岛素的分泌、精子的生成及类固醇激素的合成等生理功能中均起着重要作用,然而其与一型糖尿病,动脉粥样硬化等之间的关系尚不明,有待进一步研究。

1.2 胆固醇酯水解酶

胆固醇酯水解酶在动脉粥样硬化的形成过程中也起着重要的作用,主要认为其可催化胆固醇酯水解为游离胆固醇和脂肪酸,从而促进胆固醇从巨噬细胞外流,使胆固醇酯在细胞内的蓄积减少。研究表明, CEH 的同工酶依据存在的组织不同,发挥的生理作用也有差异。比如, CEH 不仅有利于母乳喂养的婴儿对甘油三酯的消化,而且对母亲乳腺中的胆固醇代谢也起着重要作用;在肝脏中, CEH 可以维持胆固醇内稳定,从而调节肝脏的脂质代谢。另外, CEH 亦存在于睾丸、肾上腺及生成类固醇激素的组织中,为其提供游离胆固醇。

大鼠肝脏 CEH 即为 CES。在人类,至少有 5 种 CES 基因(CES1、CES2、CES3、CES4 和 CES7)。

Ghosh 等^[11,12]研究证实 CES1 除了对脂质代谢有影响外,还能增加动物的糖耐量及机体对胰岛素的敏感性。甘油三酯水解酶(triacylglycerol hydrolase, TGH/CES3)是人 CEH/CES1 的鼠类同源基因^[13]。近年, Zhao 等^[14]指出 CES3 在巨噬细胞内过表达能够提高 CE 水解活性,降低细胞内脂质含量。虽然其在肝脏及脂肪组织中高表达,但在小鼠巨噬细胞它的表达却很少,它在 RCT 中的作用也不清楚。Ghosh 等^[15]曾指出这个酶能够增强高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)来源的 CE 的水解,增加胆固醇逆转运,并且促进胆盐在粪便中的分泌^[16]。另外, TGH/CES3 参与了极低密度脂蛋白的合成,并且敲除 Ces3 后会导致血浆甘油三酯和载脂蛋白 B100 水平的明显下降^[17]。CEH 的同工酶研究程度不同,除了 CES1 外,其它 CES 的作用尚不明确,其在水解以及清除胆固醇酯中的作用尚有待阐明。

1.3 中性胆固醇酯水解酶 1

NCEH1 与(AADACL1)或 KIAA1363 活性相关,其基因位于人 3 号染色体上。有研究表明, NCEH1/KIAA1363 在分化的人巨噬细胞中也存在,且 CES1 特异性 siRNA 不能完全抑制 CEH 活性,这就提示人巨噬细胞中主要的 CEH 是 NCEH1/KIAA1363 而不是 CES1^[18]。但是, NCEH1/KIAA1363 的表达在肝脏中却很低^[19],因此它在肝脏中即使有能力清除 HDLCE,其作用也有待研究。

NCEH1 是一种微粒体酶,主要调节小鼠的巨噬细胞内 CE 的水解^[20],其除在动脉粥样斑块的坏死区表达外,也在小鼠腹膜巨噬细胞(mouse peritoneal macrophages, MPMs)上表达。已经证明, NCEH1 在 MPMs 中比在 RAW246.7 无限增殖细胞中对 CE 的水解作用更强^[21]。它的高表达可以抑制 THP-1 巨噬细胞内 CE 的聚集^[3],如果下调或者敲除 NCEH 基因可以显著地降低 MPMs 中性胆固醇酯的活性。据报道,在 MPMs 中, NCEH1 缺陷导致 nCEH 活性和三酰甘油脂肪酶(triacylglycerol lipase, TGL)活性分别降低 50% 和 20%,其缺陷选择性的降低了微粒体 nCEH 活性而没有影响胞质内 nCEH 的活性^[22]。目前的研究已表明 LIPE 和 NCEH1 在小鼠体内过度表达均可抑制 CE 在 THP-1 型巨噬细胞中蓄积及对 nCEHs 活性的调节方面具有可比性^[22]。然而,有其它的证据证明在具混合遗传背景的激素敏感型脂肪酶缺陷性老鼠(Lipe^{-/-})的 MPMs 仍保留大量的 nCEH 活性。同时,通过小干扰 RNA 敲低

NCEH1 会明显降低 MPMs 中 nCEH 的活性。因此, NCEH1 似乎更明显的参与 MPMs 中的 CE 水解^[3]。有文献证明人单核细胞衍生的巨噬细胞 (human monocyte-derived macrophages, HMMs) 中性胆固醇酯水解酶的活性主要是通过 NCEH1 介导, 而不是 CES1 和(或) LIPE^[18]。

2 中性胆固醇酯水解酶在动脉粥样硬化形成中的作用

动脉粥样硬化的病理基础是泡沫细胞形成, 最终导致脂质斑块, 而降低斑块面积并增加其稳定性的有效措施就是减少斑块的脂质核心。其中一个方法就是提高 nCEHs 活性, 促进 CE 水解。虽然上述三种具有 nCEHs 活性的酶谁最重要尚不确定, 但通过研究它们的蛋白结构、生化特点及功能, 均表明其在 CE 动员及最终减轻 As 中发挥重要作用。

2.1 nCEHs 对炎症的影响

研究表明动脉粥样硬化是一种慢性炎症, 在脂质代谢异常、内皮损伤等刺激作用下, 各种炎症因子、细胞因子作用于血管壁, 贯穿于动脉粥样硬化的形成和发展过程中。在动脉粥样硬化的病变早期, 脂质斑块的核心即泡沫细胞, 斑块内脂质不断蓄积, 同时伴有炎症介质的分泌, 如蛋白酶、趋化因子、细胞因子等^[23]。泡沫细胞不仅增加了炎症细胞的浸润, 而且使斑块局部损伤, 斑块脆性加大。而 nCEHs 可水解泡沫细胞内的脂质, 抑制炎症介质的分泌, 从而减小斑块面积, 增加其稳定性。在炎症反应过程中, CD40-CD40L 系统不仅参与炎症细胞之间信号传递, 而且对斑块内主要细胞成分的炎症反应调节有重要作用^[21]。此系统表达增高使前炎症细胞因子 (IL-1、IL-6、TNF- γ) 和化学趋化因子 (IL-8 等) 高水平表达, 炎症反应加剧, 加速泡沫细胞和粥样斑块形成。已有证据表明, 不同 nCEHs 可不同程度的影响此系统, 这就暗示在不稳定斑块的炎症调整上 nCEHs 可能起重要作用。

2.2 nCEHs 与 FC 流出

对于 nCEHs 的作用, 首先是在 HSL 的上被证实, 研究发现 cAMP 激活了 HSL, 从而增强 FC 从巨噬细胞中外流。在抑制 ACAT 的条件下, 将高表达的 HSL 转染到 RAW246.7 小鼠巨噬细胞中, 能够导致 FC 外流增加。因此, 若能通过基因转移将 HSL 转入泡沫细胞, 将可能成为动脉粥样硬化防治的一个新途径。

此外, HSL 缺失小鼠的巨噬细胞并不能导致 FC 外流减少, CE 动员下降, 从而提示在巨噬细胞 CE 的动员上还有其他的酶有着与 HSL 类似的功能^[9]。

有研究表明, CEH 转基因小鼠的巨噬细胞 FC 外排能力较强; 在来源于动脉粥样硬化敏感动物的巨噬细胞中, 可以观测到 CEH 表达水平的降低; 体内 CEH 的高表达可以促进 CE 的动员^[24]。CEH 的高表达会导致 CE 水解增加, 相应的 FC 流出也增加, 也会降低动脉粥样硬化损伤部位巨噬细胞的死亡^[25]。因为细胞内阻止 FC 毒性的机制包括 ACAT 介导的 FC 的再酯化和细胞内 FC 的流出^[26]。另外, ACAT-1 抑制剂和 CEH 的高表达均使细胞内 CE 水平降低, 但两者却存在差异。在体内选择性抑制巨噬细胞 ACAT 或者 ACAT-1 会导致小鼠或者兔的动脉粥样硬化模型的斑块增加^[27]。重要的是, 在 ACAT 抑制的细胞中, 若再高表达 CEH, 且细胞外 FC 受体充足, 结果会引起 CE 明显动员, 而 FC 的水平却没有增加。单纯 ACAT 抑制或缺陷会导致 FC 聚集, 引起细胞毒性和黄色瘤形成; 高表达 CEH 会导致 CE 水解且减少动脉粥样硬化的发生^[28]。

为了研究 NCEH1 对 FC 和 CE 的影响, Motohiro 等^[22]让 Nceh1^{-/-} 小鼠在至少杂交 5 代然后与载脂蛋白 E 缺陷 (apolipoprotein E, ApoE^{-/-}) 小鼠交叉培育, 结果 FC 和 CE 的含量在 Nceh1^{-/-}; ApoE^{-/-} 主动脉中明显高于 Nceh1^{+/+}; ApoE^{-/-} 主动脉 (FC 含量在雄性和雌性分别增加 1.5 倍和 1.3 倍)。此外, 与 Lipe 缺陷相比, NCEH1 的缺陷引起 FC 外流明显减少。这均表明在 FC 的外排过程中 NCEH1 是个比较重要的酶。然而, 在巨噬细胞中, NCEH1 缺陷却仅使 CE 水解活性以及 FC 外排减少 40%, 这就暗示 CE 水解是一个多酶参与的过程。

2.3 nCEHs 与泡沫细胞形成

动脉粥样硬化斑块的显著特征即巨噬细胞中脂质蓄积形成泡沫细胞。细胞外受体介导的胆固醇外流能是防止形成泡沫细胞, 延缓动脉粥样硬化病变的发展的主要机制^[29]。在泡沫细胞中, ACAT 和 nCEHs 共同调节 CE 的形成, 减少泡沫细胞中 CE 蓄积不仅可通过抑制 ACAT 的活性, 还可通过促进 CE 的水解或阻止 CE 的合成来实现。然而, 研究表明, HSLmRNA 的低水平和 nCEHs 的活力降低在泡沫细胞中共存, 这就说明低水平的 HSL 可能与 nCEHs 的活力减低有关。HSL 的过量表达可以阻止泡沫细胞内 CE 的蓄积, 而加入 ACAT 抑制剂后, 泡沫细胞

中 CE 的水解速度加快^[9]。因此, HSL 在巨噬细胞中的过量表达或者同时存在 ACAT 抑制剂时, 可以抑制泡沫细胞内 CE 的积聚。

据 Zhao 等^[24,30]研究, 在人单核细胞株 THP1 中, 通过增强 CEH 的表达和活性, 不仅使巨噬细胞内 CE 水解增加, 而且促进了 FC 外流, 减少细胞内 CE 的蓄积, 从而可抑制巨噬细胞的脂质堆积和泡沫细胞的形成。CEH 介导的胆固醇酯水解作用不但能使 CE 水解成 FC, 还促进了 FC 的外流。这不仅避免了 FC 过度蓄积的毒性, 而且减少了 CE 的蓄积, 从而减缓了泡沫细胞的形成。CEH 在外源性受体存在时高表达可以大量减少细胞内 CE 和 FC。HDL 或 HDL 前体等细胞外胆固醇的接受体可以介导 FC 的移出, 通过观察血浆中 HDL 的水平与 CHD 风险性的逆相关凸显了这个过程的重要性。因为从泡沫细胞中流出的只有未酯化的胆固醇, 而不是 CE, 而这一过程的关键就是细胞内 CE 的水解^[25]。在巨噬细胞中, 增加 CEH 的表达可以显著降低由高脂、高胆固醇饮食所导致 LDL 受体缺失小鼠的动脉粥样硬化。此外, 转基因表达 CEH 能够成功地减少泡沫细胞中的 CE 蓄积, 说明 CE 水解酶在防止动脉粥样硬化斑块形成中起着重要作用。需要强调的是, 大量存活的巨噬细胞仍然存在于 CEH 转基因鼠的成熟斑块中, 这就暗示在成熟斑块的调整上 CEH 亦可能起重要作用。

在鼠科动物巨噬细胞中, NCEH1 和 Lipe 是维持 nCEHs 活性的两个主要的酶类。尽管 Nceh1^{-/-}巨噬细胞中 nCEHs 的活性与 Lipe^{-/-}巨噬细胞中的几乎完全一样, 但 Nceh1^{-/-}巨噬细胞比 Lipe^{-/-}巨噬细胞更倾向于形成泡沫细胞^[20]。此外, NCEH1 作用于 CD68 + 巨噬细胞, 而不是在平滑肌细胞或者内皮细胞, 而 CD68 + 巨噬细胞原位位点是人动脉粥样硬化胆固醇结晶的坏死区, 这就进一步证明 NCEH1 在 CE 蓄积及泡沫细胞的形成过程中起了重要作用。由于其高水平的 CD68 阳性的巨噬细胞在最初的脂质条纹, 早期动脉粥样硬化斑块中均有出现, 这就决定了 NCEH1 在防止 CE 蓄积及治疗动脉粥样硬化中的重要性^[18]。

3 展 望

目前, 临床治疗 As 的主要方法是通过抑制内源性胆固醇合成来减少血浆胆固醇, 如他汀类。但

这些药物并不能减少 As 斑块的脂质含量。有证据表明, 清除巨噬泡沫细胞内胆固醇, 提高 FC 外流来减少斑块脂质含量是防治 As 的有效策略。胆固醇以 CE 方式集聚以及 CE 水解为 FC 外流由诸多相互作用的途径来调节, 明确这些调节方式, 对 As 的防治具有重要的意义。进一步的研究应确定 nCEHs 对增加斑块稳定性的作用, 而且, 必须明确 CE 水解的内部调节机制, 这样 nCEHs 才能被用作药物干预的靶点。

参考文献:

- [1] Mikami Y, Abe K, Abe T, et al. Measurements of the D(sJ) resonance properties [J]. Phys Rev Lett, 2004, 92(1):012002.
- [1] Ghosh S. Cholesteryl ester hydrolase in human monocyte/macrophage: cloning, sequencing, and expression of full-length cDNA [J]. Physiol Genomics, 2000, 2(1):1-8.
- [3] Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, et al. Identification of neutral cholesterol ester hydrolase, a key enzyme removing cholesterol from macrophages [J]. J Biol Chem, 2008, 283(48):33357-33364.
- [4] Nomura DK, Leung D, Chiang KP, et al. A brain detoxifying enzyme for organophosphorus nerve poisons [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(17):6195-200.
- [5] Ertunc ME, Sikkeland J, Fenaroli F, et al. Secretion of fatty acid binding protein aP2 from adipocytes through a nonclassical pathway in response to adipocyte lipase activity [J]. J Lipid Res, 2015, 56(2):423-434.
- [6] Holm C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis [J]. Biochem Soc Trans, 2003, 31(Pt 6):1120-1124.
- [7] Greenberg AS, Shen WJ, Muliro K, et al. Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway [J]. J Biol Chem, 2001, 276(48):45456-45461.
- [8] 张志刚, 刘国文, 王哲. 激素敏感脂肪酶研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2006, 38(3):53-55.
- [9] Cruz-Garcia L, Sanchez-Gurmaches J, Monroy M, et al. Regulation of lipid metabolism and peroxisome proliferator-activated receptors in rainbow trout adipose tissue by lipolytic and antilipolytic endocrine factors [J]. Domest Anim Endocrinol, 2014, 51C:86-95.
- [10] Rahmouni K, G Haynes W. Leptin and the central neural mechanisms of obesity hypertension [J]. Drugs Today, 2002, 38(12):807-817.
- [11] Bie J, Zhao B, Marqueen KE, et al. Macrophage-specific

- transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase attenuates hepatic lipid accumulation and also improves glucose tolerance in ob/ob mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302: E1283-291.
- [12] Bie J, Zhao B, Song J, et al. Improved insulin sensitivity in high fat- and high cholesterol-fed *Ldlr*^{-/-} mice with macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase; role of macrophage inflammation and infiltration into adipose tissue [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 13630-1367.
- [13] Rajamohan F, Reyes AR, Ruangsiriluk W, et al. Expression and functional characterization of human lysosomal acid lipase gene (LIPA) mutation, responsible for cholesteryl ester storage disease (CESD) phenotype [J]. *Protein Expr Purif*, 2015, 110: 22-29.
- [14] Zhao B, Bie J, Wang J, et al. Identification of a novel intracellular cholesteryl ester hydrolase (carboxylesterase 3) in human macrophages; compensatory increase in its expression after carboxylesterase 1 silencing [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303: C427-435.
- [15] Zhao B, Natarajan R, Ghosh S. Human liver cholesteryl ester hydrolase: cloning, molecular characterization, and role in cellular cholesterol homeostasis [J]. *Physiol Genomics*, 2005, 23: 304-310.
- [16] Zhao B, Song J, Ghosh S. Hepatic overexpression of cholesteryl ester hydrolase enhances cholesterol elimination and in vivo reverse cholesterol transport [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49: 2212-2217.
- [17] Aqul A, Lopez AM, Posey KS, et al. Hepatic entrapment of esterified cholesterol drives continual expansion of whole body sterol pool in lysosomal acid lipase-deficient mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307 (8): G836-847.
- [18] Igarashi M, Osuga J, Uozaki H, et al. The Critical role of neutral cholesterol ester hydrolase 1 in cholesterol removal from human macrophages [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (11): 1387-1395.
- [19] Sekiya M, Yamamuro D, Ohshiro T, et al. Absence of Nceh1 augments 25-hydroxycholesterol-induced ER stress and apoptosis in macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55 (10): 2082-2092.
- [20] Igarashi M, Osuga J, Isshiki M, et al. Targeting of neutral cholesterol ester hydrolase to the endoplasmic reticulum via its N-terminal sequence [J]. *J Lipid Res*, 2009, 51 (2): 274-285.
- [21] Britto R, Feng B. $N = 1/2$ Wess-Zumino model is renormalizable [J]. *Phys Rev Lett*, 2003, 91 (20): 201601.
- [22] Holly SP, Chang JW, Li W, et al. Chemoproteomic discovery of AADACL1 as a regulator of human platelet activation [J]. *Chem Biol*, 2013, 20 (9): 1125-1134.
- [23] Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2006, 1: 297-329.
- [24] Zhao B, Song J, St Clair RW, et al. Stable overexpression of human macrophage cholesteryl ester hydrolase results in enhanced free cholesterol efflux from human THP1 macrophages [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292 (1): C405-412.
- [25] Zhao B, Song J, Chow WN, et al. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase significantly reduces atherosclerosis and lesion necrosis in *Ldlr* mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (10): 2983-2992.
- [26] Feng B, Yao PM, Li Y, et al. The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol-induced cytotoxicity in macrophages [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5 (9): 781-792.
- [27] Perrey S, Legendre C, Matsuura A, et al. Preferential pharmacological inhibition of macrophage ACAT increases plaque formation in mouse and rabbit models of atherogenesis [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 155 (2): 359-370.
- [28] Ghosh S, Zhao B, Bie J, et al. Macrophage cholesteryl ester mobilization and atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 52 (1-2): 1-10.
- [29] Ouimet M, Wang MD, Cadotte N, et al. Epoxycholesterol impairs cholesteryl ester hydrolysis in macrophage foam cells, resulting in decreased cholesterol efflux [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (6): 1144-1150.
- [30] Zhao B, Fisher BJ, St Clair RW, et al. Redistribution of macrophage cholesteryl ester hydrolase from cytoplasm to lipid droplets upon lipid loading [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46 (10): 2114-2121.

(此文编辑:秦旭平)