วารสาร
เทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด
JOURNAL OF MEDICAL TECHNOLOGY AND PHYSICAL THERAPY

บทความทั่วไป
GENERAL ARTICLE

ไลโปโปรตีนและ HDL

Lipoproteins and HDL

นงนุช เศรษฐเสถียร

บทคัดย่อ

ไลโปโปรตีนเป็นอนุภาคที่ทำหน้าที่ขนส่งไขมันชนิดต่าง ๆ ไปตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ไลโปโปรตีนที่สำคัญในร่างกายมี 5 ชนิด โดยแบ่งตามคุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมีออกเป็น ไคโลไมครอน VLDL IDL LDL และ HDL HDL จัดเป็นไลโปโปรตีนที่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหัวใจ โดยอาศัยกลไก (1) กระตุ้นระบบ reverse cholesterol transport (RCT) คือการรับคอเลสเทอรอลส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ ไปที่ตับ (2) มีคุณสมบัติเป็นสารป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของ LDL และ (3) มีความสามารถในการยับยั้งการทำงานของ endothelial adhesion molecules

คำรหัส: ไลโปโปรตีน ● HDL ● ภาวะหลอดเลือดแข็ง

Abstract

Lipoproteins and HDL

Nongnuch Settasatian

Lipids are transported to various tissues to accomplish their metabolic functions by macromolecular complexes called lipoproteins. Lipoproteins have been categorized into five major classes according to their physical and chemical

ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

properties:- chylomicrons, VLDL, IDL, LDL and HDL. The evidence that HDL protect against atherosclerosis is now irrefutable. A strong negative correlation has been established between plasma HDL and the risk of coronary heart disease (CHD). HDL may exert protective effects by (1) stimulating reverse cholesterol transport (RCT) from extrahepatic tissues to liver, (2) protecting LDL from oxidation and (3) inhibiting endothelial adhesion molecule expression.

Key words: Lipoproteins ● HDL ● Atherosclerosis

บทนำ

หน้าที่ของไขมันในร่างกายมีมากมาย ตั้งแต่ทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นของฮอร์โมน ช่วยในการย่อยอาหาร แหล่งของพลังงาน เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของผนังเซลล์ เป็นฉนวนป้องกันความหนาวเย็นและอื่นๆ เป็นต้น[1] ไขมันที่สำคัญในร่างกายได้แก่ ไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) คอเลสเทอรอล (cholesterol) คอเลสเทอริลเอสเทอร์ (cholesteryl esters) และฟอสโฟลิปิด (phospholipids) ไขมันดังกล่าวมีคุณสมบัติละลายน้ำได้เล็กน้อยจนถึงไม่ละลายเลยดังนั้นการที่จะขนส่งไขมันไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายตามกระแสเลือด ซึ่งในเลือดมีน้ำเป็นองค์ประกอบส่วนใหญ่ จะต้องอาศัยโปรตีนเป็นตัวพาหะ โดยจะอยู่ในรูปของอนุภาคที่เรียกว่า ไลโปโปรตีน (lipoproteins)[1]

อนุภาคของไลโปโปรตีนจะมีลักษณะเป็นทรงกลม[2] (รูปที่ 1) บริเวณด้านในของอนุภาคจะเป็นไขมันที่ไม่ละลายน้ำ (core lipids) ได้แก่ ไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเทอริลเอสเทอร์ บริเวณรอบนอกที่สัมผัสกับน้ำจะเป็นส่วน monolayer ของฟอสโฟลิปิด คอเลสเทอรอลอิสระ (free cholesterol หรือ unesterified cholesterol) และโปรตีน[1,3] โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นตัวพาหะของไขมันเหล่านี้มีชื่อเรียกว่าอะโปไลโปโปรตีนหรืออะโปโปรตีน (apolipoproteins, apoproteins; apo)

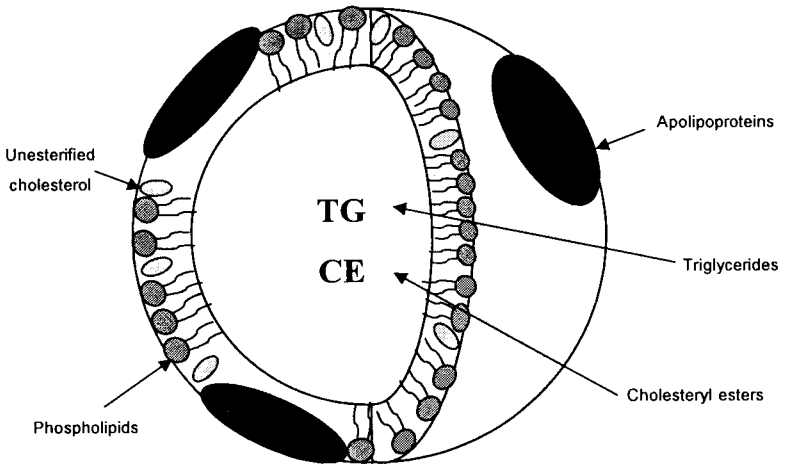
ชนิดของไลโปโปรตีน

ไลโปโปรตีนมีหลายชนิดแต่ละชนิดประกอบด้วยไขมันและอะโปไลโปโปรตีนต่างชนิดกันและในปริมาณที่ต่างกัน ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ไลโปโปรตีนเหล่านี้มีความหนาแน่น ประจุและขนาดที่แตกต่างกันไปด้วย[4-5] (ตารางที่ 1 และ 2) ดังนั้นจึงสามารถแยกไลโปโปรตีนได้หลายวิธี เช่นการปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็วสูง (ultracentrifugation) โดยอาศัยความแตกต่างความหนาแน่นของไลโปโปรตีน[6] วิธี agarose gel electrophoresis ซึ่งอาศัยความแตกต่างของประจุ[7] และวิธี non-denaturing gradient gel electrophoresis เป็นวิธีที่อาศัยความแตกต่างของขนาด[8]

วิธีการปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็วสูงแบ่งไลโปโปรตีนออกเป็น ไคโลไมครอน มีความหนาแน่นน้อยกว่า 0.95 กรัม/มล. very low density lipoproteins (VLDL) มีความหนาแน่น 0.95-1.006 กรัม/มล. intermediate density lipoproteins (IDL) มีความหนาแน่น 1.006-1.019 กรัม/มล. low density lipoproteins (LDL) มีความหนาแน่น 1.019-1.063 กรัม/มล. และ high density lipoproteins (HDL) มีความหนาแน่น 1.063-1.210 กรัม/มล.[6]

วิธี agarose gel electrophoresis แบ่งไลโปโปรตีนออกเป็น ไคโลไมครอน ซึ่งไลโปโปรตีนชนิดนี้จะอยู่ที่จุดเริ่มต้นหรือ application point

Department of Clinical Chemistry, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University.



รูปที่ 1 โครงสร้างของไลโปโปรตีน[2]

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณของไขมันในไลโปโปรตีนแต่ละชนิด[4]

ไลโปโปรตีน	องค์ประกอบของไขมันบริเวณรอบนอก (surface components, %)			องค์ประกอบของไขมันบริเวณด้านใน (core lipids, %)	
	คอเลสเทอรอล	ฟอสโฟลิปิด	อะโปไลโปโปรตีน	ไตรกลีเซอไรด์	คอเลสเทอริลเอสเทอร์
ไคโลไมครอน	2	7	2	86	3
VLDL	7	18	8	55	12
IDL	9	19	19	23	29
LDL	8	22	22	6	42
HDL_2*	5	33	40	5	17
HDL_3*	4	25	55	3	13

*เมื่อแยก HDL ด้วยวิธี non-denaturing gradient gel electrophoresis จะได้ 2 subclasses ใหญ่คือ HDL_2 และ HDL_3

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของไลโปโปรตีนแต่ละชนิด[5]

คุณสมบัติ	ไคโลไมครอน	VLDL	IDL	LDL	HDL
ความหนาแน่น (กรัม/มล.)	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
ตำแหน่งการเคลื่อนที่ในสนามไฟฟ้า	จุดเริ่มต้น	Pre-beta	ระหว่าง beta และ pre-beta	Beta	Alpha
น้ำหนักโมเลกุล (ดาลตัน)	0.4-30 x 10^9	5-10 x 10^6	3.9-4.8 x 10^6	2.75 x 10^6	1.8-3.6 x 10^5
เส้นผ่าศูนย์กลาง (นาโนเมตร)	>70	25-70	22-24	19-23	8-12
ไขมันหลัก	ไตรกลีเซอไรด์จากอาหาร	ไตรกลีเซอไรด์จากการสร้างของตับ	ไตรกลีเซอไรด์จากการสร้างของตับ, คอเลสเทอริลเอสเทอร์	คอเลสเทอริลเอสเทอร์	ฟอสโฟลิปิด, คอเลสเทอริลเอสเทอร์
อะโปไลโปโปรตีนหลัก	A-I, B-48, C-I, C-II, C-III	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, E	B-100	A-I, A-II

ไม่เคลื่อนที่ในสนามไฟฟ้า β-lipoproteins (LDL) วิ่งไปบริเวณตำแหน่ง β-globulin pre-β lipoproteins (VLDL) วิ่งไปบริเวณตำแหน่ง pre-β-globulin) α-lipoproteins (HDL) วิ่งไปบริเวณตำแหน่ง α-globulin ส่วน IDL จะวิ่งไปบริเวณระหว่าง β- และ pre-β-globulin[7]

วิธี non-denaturing gradient gel electrophoresis แยกไลโปโปรตีนเรียงจากขนาดใหญ่ไปหาขนาดเล็กได้ดังนี้ ไคโลไมครอน VLDL IDL LDL และ HDL[8] ขนาดของไลโปโปรตีนดังแสดงในตารางที่ 2

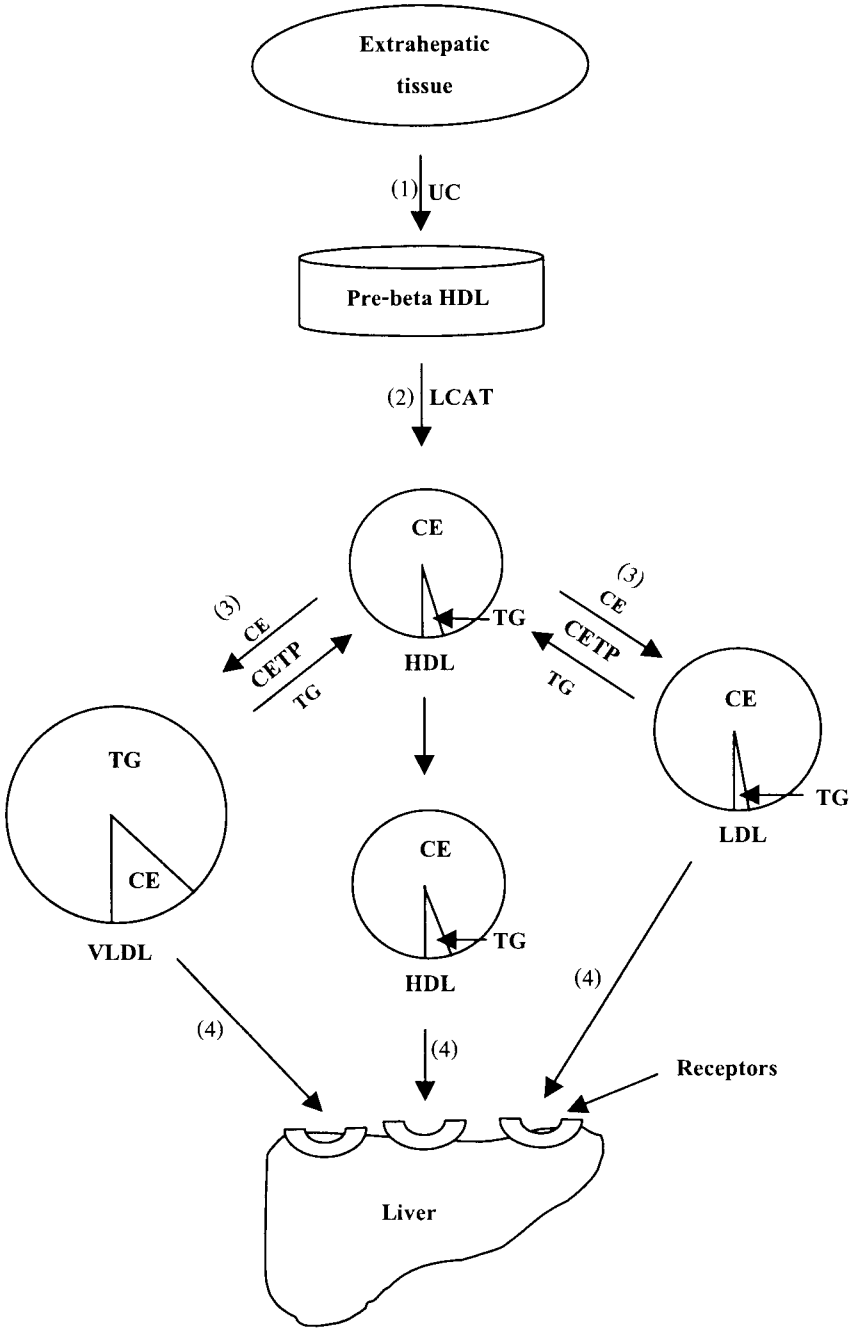
บทบาทและหน้าที่ของไลโปโปรตีน

ไคโลไมครอนสร้างจากลำไส้ เป็นไลโปโปรตีนที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์จากอาหารที่รับประทานเข้าไป (exogenous triglycerides) ไปยังเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย[4]

VLDL สร้างจากตับ มีหน้าที่ขนย้ายไตรกลีเซอไรด์ที่สังเคราะห์จากตับ (endogenous triglycerides) ไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย[9] หลังจากที่ไตรกลีเซอไรด์ส่วนใหญ่ใน VLDL ถูกสลายด้วยเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase) ในกระแสเลือด VLDL จะเปลี่ยนเป็น IDL และ LDL ในที่สุด[10] ไขมันส่วนใหญ่ใน LDL จะเป็นคอเลสเทอริลเอสเทอร์ ซึ่งจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ต่างๆ เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป[11]

HDL มีแหล่งกำเนิดหลายแหล่งดังนี้ (1) สร้างจากตับและลำไส้ในรูปของ nascent discoidal particles[12] ประกอบด้วยฟอสโฟลิปิดและ apoA-I

ตารางที่ 2 Reverse cholesterol transport (RCT)[17] UC, Unesterified cholesterol; CE, Cholesteryl esters; TG, Triglycerides; LCAT, Lecithin: cholesterol acyltransferase; CETP, Cholesteryl ester transfer protein.



หรือ apoA-II ซึ่งถ้าแยกด้วยวิธี agarose gel electrophoresis จะเคลื่อนที่ไปยังตำแหน่ง pre-β บางครั้งจึงเรียกว่า pre-β HDL (2) Nascent HDL หรือ pre-β HDL นี้ยังสามารถเกิดจากการรวมกันของฟอสโฟลิปิดและอะโปไลโปโปรตีนที่ได้จากการไฮโดรไลซ์ VLDL หรือไคโลไมครอนโดยเอนไซม์ไลโปโปรตีนไลเปส[13] (3) apoA-I ที่แตกตัวมาจาก mature HDL ก็สามารถถูกนำไปใช้ในการรวมตัวใหม่ของ pre-β HDL ได้เช่นกัน[14]

Pre-β HDL ถือว่าเป็นอนุภาคตัวรับเริ่มแรก (initial acceptors) จะรับคอเลสเทอรอลส่วนเกินจากเซลล์ต่างๆ มาไว้ในอนุภาคของมัน[15] แล้วเอนไซม์ lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) ในกระแสเลือด จะเอสเทอริฟายด์คอเลสเทอรอลใน pre-β HDL ให้เป็นคอเลสเทอริลเอสเทอร์ ซึ่งคอเลสเทอริลเอสเทอร์นี้จะเคลื่อนตัวไปอยู่ส่วนข้างในของ HDL เนื่องจากมันไม่ละลายน้ำ และจะมีผลทำให้ pre-β HDL เปลี่ยนรูปร่างเป็นรูปทรงกลมขนาดเล็ก (small spherical HDL) ซึ่ง HDL ชนิดนี้จะเคลื่อนที่ไปที่ตำแหน่ง α-globulin เมื่อแยกด้วยวิธี agarose gel electrophoresis การทำงานของ LCAT นี้จะทำให้ HDL สามารถรับคอเลสเทอรอลส่วนเกินจากเซลล์ต่างๆ ได้ต่อไปอีก จนกระทั่ง small spherical HDL กลายเป็น large spherical HDL (mature HDL) ในที่สุด[15] ดังนั้น LCAT จึงมีหน้าที่สำคัญในการรักษา cholesterol gradient ระหว่างเซลล์ต่างๆ กับ HDL คอเลสเทอริลเอสเทอร์ใน HDL จะถูกขนส่งไปยังตับ เพื่อนำไปใช้ใหม่หรือสลายให้เป็นน้ำดีต่อไป[16]

ความสำคัญของ HDL

ปัจจุบัน HDL ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางแล้วว่ามีคุณสมบัติเป็น anti-atherogenic สามารถป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของโรคหัวใจ (coronary heart disease; CHD) ได้ อย่างไรก็ตามกลไกในการป้องกันนี้ มีการศึกษามาแล้วมากมาย โดยเชื่อว่า

HDL อาจทำหน้าที่ป้องกันโรคหัวใจโดย

1) มีบทบาทสำคัญในระบบ reverse cholesterol transport (RCT)[17]

2) ป้องกัน LDL จากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (anti-oxidation properties)[18]

3) ยับยั้งการแสดงออกของ endothelial adhesion molecules (anti-inflammatory properties)[19]

HDL และ RCT

RCT เป็นวิถีการขนส่งคอเลสเทอรอลส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่างๆ ไปยังตับ เพื่อนำไปใช้ใหม่หรือสลายเป็นน้ำดี ทำให้คอเลสเทอรอลไม่สะสมอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ รวมถึงผนังหลอดเลือด ประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ คือ (รูปที่ 2)[17]

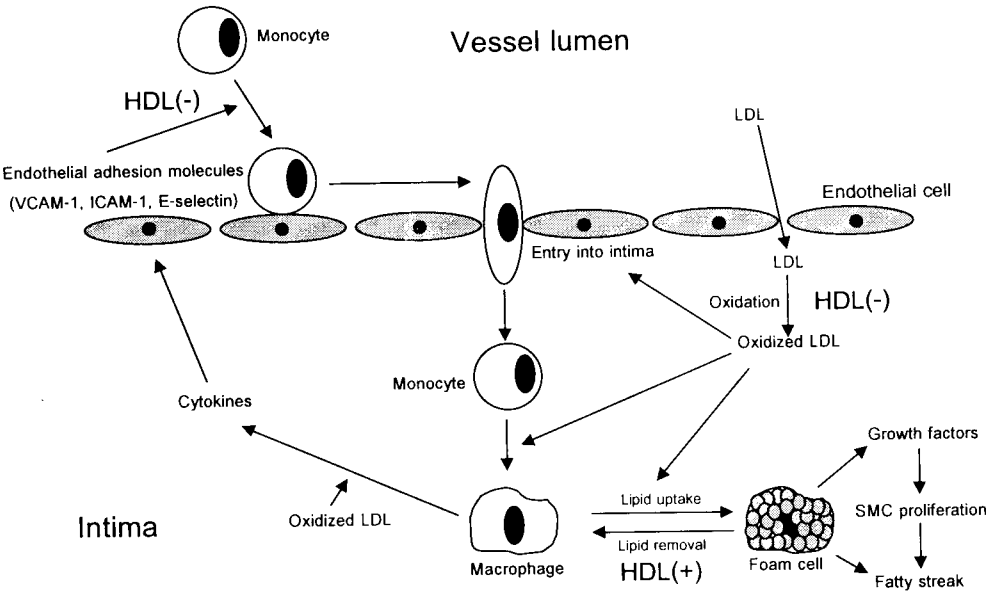
1) การรับคอเลสเทอรอลส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่างๆ เข้าไปใน pre-β HDL

2) การเอสเทอริฟายด์คอเลสเทอรอลใน pre-β HDL ให้เป็นคอเลสเทอริลเอสเทอร์ โดยการทำงานของ LCAT ดังรายละเอียดที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น

3) การขนส่งคอเลสเทอริลเอสเทอร์จาก mature HDL ไปยัง VLDL หรือ LDL โดยการทำงานของ cholesteryl ester transfer protein (CETP) เพื่อแลกเปลี่ยนกับไตรกลีเซอไรด์ของ VLDL และ LDL[20]

4) การขนส่งคอเลสเทอริลเอสเทอร์ไปยังเซลล์ตับโดย (ก) ขบวนการ selective uptake คอเลสเทอริลเอสเทอร์ของ HDL ผ่านทาง scavenger receptor class B type I (SR-BI)[21-22] (ข) การ uptake HDL ทั้งอนุภาค ซึ่งพบว่า proteoglycans และ apoE มีความเกี่ยวข้องกับการ uptake นี้ และ (ค) การ uptake VLDL และ LDL ผ่านทาง remnant receptors และ LDL-receptor ตามลำดับ[11] เป็นต้น

ตารางที่ 3 แสดงการทำงานของ HDL ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง[27-28] SMC, smooth muscle cell; VCAM-1 vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1, intracellular adhesion molecule-1; HDL(-), ถูกยับยั้งโดย HDL; HDL(+), ถูกกระตุ้นโดย HDL



หาก HDL ของผู้ใดมีระดับลดลงหรือมีความผิดปกติเนื่องจากสาเหตุใดๆ ก็ตาม จะยังผลให้มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งและโรคหัวใจในที่สุด เพราะ HDL ดังกล่าวไม่สามารถรับคอเลสเทอรอลส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่างๆ ไปยังตับได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คุณสมบัติการเป็น anti-oxidant ของ HDL

ปัจจุบันนี้เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันใน LDL เป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งในการก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง[23] และยังพบว่าคุณสมบัติที่สำคัญอย่างหนึ่งของ HDL ในการต่อต้านการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง คือการเป็น anti-oxidant ที่ดี[24] Paraoxonase (PON) ซึ่งเป็นเอนไซม์กลุ่ม Ca^{2+}-dependent esterase เมื่อจับกับอนุภาคของ HDL มีบทบาทสำคัญในการทำให้ HDL มีคุณสมบัติเป็น anti-oxidant ดังกล่าว[25] PON มีหน้าที่ทำลาย ลดการเกิดและการสะสมของ lipoperoxides ซึ่งเป็นผลิตผลจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมันใน LDL[26] นอกจากนี้ยังพบว่า PON ลดความสามารถของ oxidized LDL ในการเหนี่ยวนำให้ monocytes มาจับที่ผนังหลอดเลือด ซึ่งจะเป็นจุดเริ่มต้นในการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง ทั้งนี้เพราะเมื่อ monocytes มาจับที่ผนังหลอดเลือดก็จะเคลื่อนตัว (transmi-

gration) เข้าไปในชั้น intima ของผนังหลอดเลือด และเปลี่ยนแปลงตัวเองเป็น macrophages ซึ่ง macrophages นี้จะรับ oxidized LDL เข้าสู่เซลล์ผ่านทาง scavenger receptor type A (SR-A) กลายสภาพเป็น foam cells ซึ่งเป็นจุดก่อตัวของ fatty streak ในภาวะหลอดเลือดแข็ง[27-28](รูปที่ 3) การศึกษาในหนูที่มียีนของ PON ผิดปกติ พบว่า HDL และ LDL จะง่ายต่อการถูกออกซิไดซ์ ยังผลทำให้ง่ายต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง เมื่อหนูดังกล่าวถูกเลี้ยงด้วยอาหารที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherogenic diet)[29]

คุณสมบัติการเป็น anti-inflammatory ของ HDL

ผู้ป่วยด้วยโรคติดเชื้อต่างๆ สามารถส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตามมาได้เช่นกัน ทั้งนี้เพราะสารก่อโรค (pathogens) สารพวก endotoxins หรือพวก cross-reactive antibodies เป็นต้น จะมีผลโดยตรงต่อผนังหลอดเลือด[30] เมื่อเกิด endothelial injury ขึ้น ร่างกายจะตอบสนองต่อพยาธิสภาพโดยให้มีการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่เป็น monocytes จากนั้น endothelial cells ของผนังหลอดเลือดจะหลั่งสารพวก endothelial adhesion molecules ซึ่งได้แก่ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ E-selectin ออกมาเพื่อเหนี่ยวนำให้ monocytes ที่มีจำนวนมากนี้มาเกาะที่ผนังหลอดเลือด แล้วเคลื่อนตัวเข้าไปบริเวณใต้ผนังหลอดเลือดชั้น intima มันจะกระตุ้นตัวเองและเปลี่ยนสภาพไปเป็น macrophages ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น (รูปที่ 3) macrophages นี้จะสร้าง cytokines ชนิดต่างๆ ออกมาทำให้เกิด inflammation reaction ขึ้น[28,31-32]

จากหลักฐานการศึกษาต่างๆ พบว่า HDL สามารถยับยั้งไม่ให้มีการสร้าง endothelial adhesion molecules และยังยับยั้งการทำงานของสารเหล่านี้อีกด้วย[19,33] ดังนั้นจึงไม่เกิดภาวะที่ monocytes มาเกาะที่ผนังหลอดเลือด ซึ่งเป็นจุดเริ่มของการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง

จากข้อมูลโดยสังเขปเบื้องต้นจะเห็นว่า HDL มีความสำคัญต่อการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคหัวใจ อันเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญปัญหาหนึ่งของประชากรโลกในยุคปัจจุบัน อย่างไรก็ตามในร่างกายพบว่ามี HDL หลาย subclasses ด้วยกัน และแต่ละ subclasses มีองค์ประกอบในรายละเอียดและหน้าที่ปลีกย่อยที่ต่างกัน ซึ่งไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ สาเหตุที่ทำให้ HDL มีหลาย subclasses เนื่องจากถูกควบคุมด้วยปัจจัยต่างๆ เช่นอะโปไลโปโปรตีน, lipolytic enzymes lipid transfer proteins receptors และ cellular transporters เป็นต้น ด้วยเหตุดังกล่าวจึงเป็นอุปสรรคสำคัญต่อการศึกษาหน้าที่ของ HDL ซึ่งยังคงท้าทายความสามารถของนักวิจัยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In: Burtiss CA, Ashwood ER, eds. Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 809-861.
2. Davis RA. Lipoprotein structure and secretion. In: Vance DE, Vance J, eds. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. Amsterdam: Elsevier Science Publishers Bv, 1991: 403-426.
3. Segrest JP, Jonas MK, de Loof H, Brouillette CG, Venkatachalapathi YU, Anantha ramaiah GM. The amphipathic helix in the exchan geable apolipoproteins: a review of secondary structure and function. J Lipid Res 1992; 33: 141-166.
4. Gotto AM Jr, Pownall HR, Havel RJ.

Introduction to plasma lipoprotein. Methods Enzymol 1986; 128: 3-41.
5. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. J Lipid Res 1984; 25: 1017-1058.
6. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J Clin Invest 1955; 34: 1345-1353.
7. Noble RP. Electrophoretic separation of human lipoproteins in agarose gel. J Lipid Res 1968; 9: 693-700.
8. Blanche PJ, Gong EL, Forte TM, Nichols AV. Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel electrophoresis. Biochim Biophys Acta 1981; 665: 408-419.
9. Bamberger MJ, Lane MD. Assembly of very low density lipoprotein in the hepatocyte. Differential transport of apoproteins through the secretory pathway. J Biol Chem 1988; 263: 11868-11878.
10. Fan J, Wang J, Bensadoun A, et al. Overexpression of hepatic lipase in transgenic rabbits leads to a marked reduction of plasma high density lipoproteins and intermediate density lipoproteins. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 8724-8728.
11. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. Sci Am 1984; 251: 58-66.
12. Marsh JB. Biosynthesis of plasma lipoproteins. Biochem J 1971; 123: 18P-19P.
13. Musliner TA, Long DL, Forte TM, et al. Dissociation of high density lipoprotein precursors from apolipoprotein B-containing lipoproteins in the presence of unesterified fatty acids and a source of apolipoprotein A-I. J Lipid Res 1991; 32: 917-932.
14. Von Eckardstein A, Jauhiainen M, Huang Y, et al. Phospholipid transfer protein mediated conversion of high density lipoproteins generated prebeta 1-HDL. Biochim Biophys Acta 1996; 1301: 255-262.
15. Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into prebeta-migrating high density lipoproteins. Biochemistry 1988; 27: 25-29.
16. Glomset JA. The metabolic role of lecithin:cholesterol acyltransferase: perspective from pathology. Adv Lipid Res 1973; 11: 1-65.
17. Glomset JA. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. J Lipid Res 1968; 9: 155-167.
18. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase: inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995; 96: 2882-2891.
19. Cockerill GW, Rye K-A, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1987-1994.
20. Barter PJ, Hopkins GJ, Calvert GD. Transfers and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins.

Biochem J 1982; 208: 1-7.

21.Glass C, Pittman RC, Weinstein DB, Steinberg D. Dissociation of tissue uptake of cholesterol ester from that of apolipoprotein A-I of rat plasma high density lipoprotein: Selective delivery of cholesterol ester to liver, adrenal, and gonad. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 5435-5439.

22. Acton S, Rigotti A, Landschlz XT, Xu S, Hobbs HH, Krieger K. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science 1996; 271: 518-520.

23.Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation 1995; 91: 2488-2496.

24.Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidatve modification of low-density lipoprotein. Biochim Biophys Acta 1990; 1044: 275-283.

25.Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. Atherosclerosis 1993; 104: 129-135.

26.Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett 1991; 286: 152-154.

27.Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase: inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995; 96: 2882-2891.

28.Barter PJ, Rye K-A. High density lipoproteins and coronary heart disease. Atherosclerosos 1996; 121: 1-12.

29.Shih DM, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. Nature 1998; 394: 284-287.

30.Gotto A, Pownall H. Other hypotheses, allograft coronary heart disease, and restenosis. In: Gotto A, Pownall H. eds. Manual of lipid disorders: reducing the risk for coronary heart disease. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly Company, 1999: 125-126.

31. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.

32. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective of the 1990s. Nature 1993; 362: 801-808.

33. Xia P, Vadas MA, Rye K-A, et al. High density lipoprotein (HDL) interrupt the sphinosine kinase signaling pathway. A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. J Biol Chem 1999; 274: 33143-33147.