

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.047

原发性肾病综合征高脂血症发生机制的研究进展*

郑秉暄¹ 李金存¹ 王 慧^{2△} 李 乐² 袁 媛²

(1 第四军医大学口腔系五队 陕西 西安 710032; 2 第四军医大学病理学教研室 陕西 西安 710032)

摘要:原发性肾病综合征高脂血症主要表现为血浆总胆固醇(Ch)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-Ch)明显升高,甘油三酯(TG)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-Ch)升高。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-Ch)浓度可降低或不变,但HDL的亚型分布异常,即HDL3增加而HDL2减少。这提示我们HDL3转变为富含CH的HDL2成熟障碍。不过,关于高脂血症在肾病综合征的发生机制较为复杂,还不十分清楚。但是目前有关该机制的观点主要集中在(1)低白蛋白血症刺激肝脏合成胆固醇、甘油三酯、脂蛋白增加,(2)外周脂蛋白的清除障碍,(3)高密度脂蛋白(HDL)的成熟障碍,本文就此做一综述。

关键词:肾病综合征;高脂血症

中图分类号:R692.5,R589.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)08-1572-04

Reserch Progeress for the Mechanism of Hyperlipidemia in Primary Nephrotic Syndrome*

ZHENG Bing-xuan¹, LI Jin-cun¹, WANG Hu^{2△}, LI Le², YUAN Yuan²

(1 Department of Stomatology company 5, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Pathology, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: The hyperlipidemia in patients with primary nephrotic syndrome are strikingly elevated concentrations of plasma total cholesterol (Ch) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-Ch), triglyceride (TG) and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-Ch). The high density lipoprotein cholesterol (HDL-Ch) levels are reported to be unchanged or reduced. In addition, maturation from HDL3 into HDL2 is impaired and leads to a significant elevation of HDL3 and a marked reduction in HDL2. The mechanism of hyperlipidemia in nephrotic syndrome is a very complicated process that even today remains unclear. Three major mechanisms could induce hyperlipidemia: (1) hypoalbuminemia may lead to increase in the synthesis of albumin and other proteins by the liver, including lipoproteins (2) decreased catabolism of lipoprotein (3) abnormalities of high density lipoprotein (HDL) maturation and metabolism. This paper summarizes this differences.

Key words: Nephrotic syndrome; Hyperlipidemia

Chinese Library Classification: R692.5, R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)08-1572-04

肾病综合征(NS)是一种以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症、脂尿及水肿为主要临床特点,而高脂血症是肾病综合征的表现之一。过去几十年研究原发性肾病综合征高脂血症的机制,主要是在肾病患者中观察到肝脏合成和分泌的 apoB(包括 VLDL 和 LDL)增多,所以认为是血浆中白蛋白的减少或血浆渗透压的降低导致了肝脏代偿性的合成白蛋白和其它蛋白(包括脂蛋白)增多。之后大量的实验研究显示肾病综合征高脂血症主要是由于脂蛋白的分解代谢出现障碍,而肝脏合成的脂蛋白增加在肾病综合征高脂血症的发生方面可能只起次要作用。最近几年的研究主要是利用动物模型,从分子机制研究肾病综合征高脂血症的发病机制,发现脂蛋白相关受体的减少和脂蛋白分解代谢相关酶活性的降低可能在肾病综合征高脂血症的发生过程中起主要作用。

1 肝脏的合成增加

早期的研究通过对³H标记 H₂O 和³H标记的棕榈酸追踪发现在肾病综合征大鼠内中性脂肪在肝脏的合成是增加的^[1]。同样,利用¹³C 标记脂蛋白(Lp(a))中的缬氨酸,发现 NS 患者血浆中 Lp(a)的清除率与对照组相比较是正常的,而 Lp(a)的合成是显著增加的,这同时也表明 NS 患者体内 Lp(a)的增加主要是由于合成增加了^[2]。

羟甲基戊二酸辅酶 A(HMG-CoA)还原酶是胆固醇合成的限速酶。HMG-CoA 还原酶广泛地存在于所有组织,在肝脏表达尤为丰富,是调节血浆胆固醇的核心^[3]。体内游离胆固醇的量密切影响着肝脏内 HMG-CoA 还原酶的表达和活性,且这种影响是在转录和翻译水平上进行的;此外,胆固醇分解代谢的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81070249;81100612)

作者简介:郑秉暄(1992-),男,医学本科生,主要研究方向:脂肪代谢,电话:18700916614, E-mail:1171918159@qq.com

△ 通讯作者:王慧, Email:wanghui05bz@163.com

(收稿日期:2013-07-05 接受日期:2013-07-26)

主要产物胆汁酸也会对肝脏 HMG-CoA 还原酶在转录、翻译和酶活性水平上产生一种负反馈调节;再次,这个酶在肝脏的表达和活性是受昼夜变化和大量激素影响的,比如甲状腺激素、胰岛素、和胰高血糖素等;Shafir 和 Brenner 发现在肾病大鼠中血浆胆固醇合成增加,HMG-CoA 还原酶活性明显增加^[4]。但是 Marsh 用 ¹⁴C 标记的醋酸盐提示我们肾病大鼠的肝脏胆固醇合成是下降的^[5],这与之前的结论是相矛盾的。

通过基因芯片检测了模型鼠(用嘌呤霉素诱导大鼠肾病综合征)和对照大鼠肝细胞内基因的表达情况,发现有 21 种与胆固醇和脂肪酸代谢相关的基因。其中,有 8 个基因涉及到胆固醇代谢:Apo A-I, Acly, Acat, Mpd, Fdps, Ss, Lss, 和 NsdhA 基因在 NS 鼠内表达均升高。有 4 个基因涉及到脂肪酸的合成:Acc, FAS, ELOVL 2, 和 ELOVL6; 有 3 个基因和甘油三酯的合成密切相关:Gpm, Agpat 3, 和 Dgat 1, 这些基因在 NS 大鼠内的表达均升高。有 2 个基因涉及到脂肪酸的氧化:Dci 和 MCAD 基因表达下降^[6]。

乙酰辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(ACAT)介导胆固醇酯化促进肝脏 VLDL 的产生、运输和释放,促进巨噬细胞、血管组织胆固醇脂聚集,导致泡沫细胞形成和动脉粥样硬化的发生^[7]。经研究证实, Nagase hypoalbuminemic rat(NAR)大鼠拥有着先天性的低蛋白血症,血胆固醇和甘油三酯则显示出轻微地升高^[8]。在正常大鼠肝组织特异性 ACAT 显示为正常,在 NAG 大鼠肝组织 ACAT 表现为略微升高,而肾病大鼠肝组织中 A-CAT-2mRNA 和蛋白量及酶的活性都比正常大鼠高 3-4 倍,同时肝组织内游离胆固醇的浓度显著降低,证明了 ACAT-2 在肾病大鼠肝内调节细胞内游离胆固醇的作用^[9],这同时也说明 NS 动物肝组织 ACAT 含量的升高主要是因为大量蛋白尿而不是低蛋白血症。所以,肝组织内 ACAT-2 的过量表达就是通过降低肝细胞内游离胆固醇使得 HMG-CoA 还原酶和 Ch 7-hydroxylase 调节出现异常。在相关性分析中发现,大量的 ACAT-2 蛋白和血浆总胆固醇 ($r=0.95$, $P<0.01$), 尿蛋白的分泌($r=0.93$, $P<0.01$)存在正相关,而与血浆白蛋白($r=0.06$, $p=NS$)不存在相关性。大量蛋白尿促使 ACAT 高表达,后者可增强胞内网状组织胆固醇酯化,干扰血脂水平。

二酯酰甘油酰基转移酶(DGAT)是促进甘油三酯合成最后一步反应的限速酶,能够将酰基辅酶 A 连接到 1,2- 二酰甘油上并形成甘油三酯,是 ACAT-DGAT 家族成员^[10]。其中 DGAT-1 与 ACAT 有 20%的同源性,在小肠、睾丸、乳腺及皮肤等很多组织均有表达。敲除 DGAT-1 基因的小鼠完全丧失泌乳能力,能够抵制饮食诱导的肥胖,降低的体脂肪^[11]。在嘌呤霉素诱导的大鼠肾病综合征肝脏内 DGAT-1 的表达和酶活性都是显著增加的^[12]。

2 脂质的清除障碍

胆固醇(CH)在体内的主要代谢途径是通过在肝脏中将胆固醇转化为胆汁酸并分泌至小肠,从粪便中排出。而胆固醇

7 α - 羟化酶(CH7 α - 羟化酶)是将 CH 转化为胆汁酸的限速酶,在胆固醇的分解代谢中发挥着重要的作用。这种独特的细胞色素 P450 酶的表达是受细胞内增多的游离胆固醇、甲状腺激素、高胆固醇摄入和胆汁酸的排空的影响而上调的。相反,胆汁酸、糖皮质激素和饥饿使 Ch 7-hydroxylase 表达下调。为了更好地了解 CH7 α - 羟化酶在胆固醇代谢中的作用,将动物分为三组:肾病大鼠组,单纯饮食诱导的高脂血症组和正常大鼠,CH7 α - 羟化酶仅在饮食诱导的高胆固醇血症大鼠 mRNA 和蛋白表达上明显增加,而 NS 组没有明显变化^[13]。在随后的研究发现,在饮食诱导的高胆固醇血症大鼠体内胆汁的分泌率是明显增加的,而 NS 大鼠没有明显改变。这同时也证实了 NS 大鼠没有提高胆汁的分泌率来应对升高的高脂血症^[14]。

在肝脏,LDL 的清除主要是通过 LDL 受体(LDLR)^[15]。肾病综合症可能有获得性 LDL 受体缺陷。研究发现,在 NS 动物中,尽管肝 LDL 受体蛋白含量明显降低,但其基因转录却无改变^[16]。VLDL 受体主要表达在心脏、骨骼肌、脂肪组织和大脑。在 NS 动物无论是骨骼肌、心肌还是脂肪组织中 VLDL 受体蛋白明显降低^[17]。另有研究也得出了相同的结论:与 NAR 大鼠和正常大鼠相比,在 NS 大鼠肝脏、心脏、肌肉和脂肪组织中的 VLDL 受体均有明显的减少,而 NAR 大鼠与正常大鼠相比,VLDL 受体是增加的^[18]。VLDL 受体可以促进富含甘油三酯的脂蛋白(TRL)的消除,同时这也可以部分解释为什么 NAR 大鼠在脂蛋白脂肪酶(LPL)减少的情况下还可以保持 TRL 的清除正常。这同样也说明了在 NS 中,脂蛋白受体的减少是由蛋白尿造成的,并且 VLDL 受体的减少会使脂解作用的降低而促进了高脂血症的形成。但是高蛋白尿影响脂蛋白受体的机制还不是很清楚。

脂蛋白脂肪酶(LPL)是 VLDL 和 CM 脂解的限速酶。Imai 大鼠是一种来源于 SD 大鼠,可自发的产生蛋白尿、高脂血症、进行性肾功能不全,组织形态上类似于人类局灶性肾小球硬化的大鼠^[19]。和正常大鼠相比,Imai 大鼠出现蛋白尿、高脂血症和肾功能不全,而且在骨骼肌、心肌和脂肪组织中 VLDLR 和 LPL 表达均下降,且随着周龄的延长蛋白尿等症状进一步加剧,VLDLR 和 LPL 的表达也进一步降低^[20]。Shearer 利用 NAR 大鼠、NS 大鼠(腹腔内注射羊 anti-FX1a 血清诱导肾病综合征)与正常大鼠做对照实验。该研究发现 NS 大鼠血浆中脂质的量增加了五倍,并且 TRL(富含甘油三酯的脂蛋白)的清除率有所降低;而 LPL 的含量在 NS 大鼠和 NAR 大鼠都降低,但在 NAR 大鼠中 TG 含量和 TRL 清除率都基本正常,这表明只是单独地降低 LPL 的含量不足以造成 TRL 增高^[18]。

肝脂酶(HL)是脂酶家族中的成员,与 LPL 具有高度同源性,除了 N 端外,其余皆相同。HL 几乎能水解各类脂蛋白中的甘油三酯、磷脂、甘油二酯及甘油一酯,可以作为乳糜微粒残骸的一个结合体。和正常组相比,有嘌呤霉素诱导的 NS 组肝脏内 HL 活性下降了 60%。肝内 HL 活性和尿蛋白的分泌、血浆甘油三酯及血浆胆固醇存在明显地负相关^[17]。

最近的研究表示 GPIHBP1 (一种细胞表面的糖蛋白), 可以与 LPL 结合而且是 TRL 脂解必不可少的^[21], 它位于心脏微血管腔、骨骼肌和脂肪组织中^[22]。研究发现与 NAR 大鼠和正常大鼠相比, 在 NS 大鼠红肌中 GPIHBP1 的表达是显著降低的。在 NAR 和 NS 组中心脏 GPIHBP1 的表达比正常大鼠中显著减少, 这和 LPL 的表达降低是一致的, 但 NAR 心脏中 GPIHBP1 比 NS 中明显高^[18]。有文献报道, 在患有慢性肾病并伴有蛋白尿的大鼠的心肌、骨骼肌和脂肪组织中 GPIHBP1 的表达都是降低的^[23]。

3 HDL 的成熟障碍

高密度脂蛋白(HDL)是颗粒最小的血浆脂蛋白, 在肝、肠和血液中合成, 运载周围组织的胆固醇, 再转化为胆汁酸或直接通过胆汁从肠道排出, 俗称“血管清道夫”。担负着将内源性胆固醇(以胆固醇酯为主)从组织往肝脏的逆向转运。肝合成的新生 HDL 以磷脂和 apoA I 为主。在 LCAT 作用下, 游离胆固醇变成胆固醇酯, 脂蛋白则变成成熟球形 HDL3, 再经 LPL 作用转变成 HDL2。在 NS 患者, HDL 的亚型分布异常, 即 HDL3 增加而 HDL2 减少, 这说明 HDL3 转变为富含 CH 的 HDL2 成熟障碍。如果将健康大鼠的 HDL 灌给 NS 大鼠, 则 CM 清除率显著提高^[24]。因为检测含有被标记 TG 的 VLDL 是非常困难的, 而已经证明 CM 和 VLDL 的清除率是无差别的, 因此我们采用测量 CM 中 TG 的清除率来替代 VLDL 中 TG 的清除率。进一步研究发现 NS 大鼠 HDL 中的 apoE 的含量是减少的, 但是 NAR 大鼠的 HDL 中 apoE 的含量是正常的, 说明可能是由于 NS 大鼠蛋白尿导致了 HDL 中 apoE 的含量减少, 进而导致 HDL 可以为 VLDL 提供的 apoE 减少, 造成 VLDL 与内皮细胞的结合缺陷, 影响了 VLDL 清除率的减少^[18]。

HDL 在其形成及成熟的过程中, 需要一个重要的酶: 卵磷脂胆固醇酯转移酶(LCAT)。在 LCAT 存在的情况下, 可以将分子量较低的 HDL3 转变为分子量较高的 HDL2, 是决定着 HDL 成熟的主要因素。NS 大鼠血浆中 LCAT 由于尿液中大量丢失而显著降低^[25]。动物实验发现, 尽管 NS 大鼠 34 周时 LCAT 浓度可下降 4 倍, 血浆 LCAT 活性与尿蛋白排泄呈负相关, 但遗传性低白蛋白血症 Nagase 鼠肝脏 LCAT mRNA 表达却无异常, 血浆及尿液中 LCAT 活性正常提示 NS 时 LCAT 缺乏主要为蛋白尿之故, 而非低白蛋白血症所致。由于蛋白尿的原因, LCAT 从尿中丢失, 致 LCAT 严重缺乏, 使 HDL 介导的从肝外组织摄取过剩胆固醇受阻。另外, HDL2 是 apo CII 和 apoE 最有效的供体, HDL 浓度的降低使 apo CII 生成受抑制, 从而可进一步影响 VLDL 的分解代谢过程。

apoA1 是 HDL 的主要组成成分, 主要在肝脏和肠道中合成, 在肝脏、肾、皮肤和其它组织代谢。NS 大鼠肝脏中 apoA1 mRNA 是增加的, 而代谢率是减少的, 虽然有尿液的流失, 但是在血浆中 apoA1 的浓度是增加的^[26]。与此正好相反, 在肾病患者中 apoA1 的代谢是增加的^[27], 造成这种差异的主要原因是大

鼠没有 CETP 而且肾病患者中 CETP 是增加的^[28,29]。CETP(胆固醇酯转移蛋白)主要催化胆固醇酯从 HDL 到 VLDL 残粒。这个过程促进了 HDL3 的形成, 并且使 VLDL 浓度升高。CETP 增加可以促进 HDL3 的增加, 而 LCAT 的减少可以导致 HDL2 的减少。

SR-BI(B 类 I 型清道夫受体)作为一种 HDL 对接受体, 特异性的表达在肝脏和合成类固醇的腺体(卵巢、睾丸、肾上腺)^[30], 能够使 HDL 卸载其脂蛋白负荷后重新回到血循环中再次发挥作用。SR-BI 蛋白的合成依赖于 PDZK1 的浓度水平, 有实验证明在 PDZK1 基因敲除大鼠中, 有大于 95% 出现 SR-BI 蛋白的表达减少^[31,32]。PDZK1 是一种能够阻止 SR-BI 降解的一种多功能蛋白, 可以直接影响 SR-BI 蛋白合成、翻译后表达、体内转运以及 SR-BI 的循环和稳定。实验分析了嘌呤霉素引起的 NS 大鼠和正常大鼠肝细胞内上述受体蛋白的基因表达、蛋白合成后发现: 在 NS 大鼠肝组织内, SR-BI 蛋白含量明显降低, 但是其 mRNA 处于正常水平^[33]。此外, 与之相伴的 PDZK1 蛋白的量明显减少($P=0.012$)并且其 mRNA 水平也明显低于正常组($P=0.012$)^[34]。肾病综合征中, SR-BI 的表达下调将直接影响 HDL 的逆向转运功能, 使得外周血液循环中游离的 HDL 大量减少。

综上所述, 高脂血症广泛地存在于肾病综合征, 但是其具体的发生机制还不清楚。动物模型的应用加快了高脂血症发生机制的发现速度, 但由于各种动物与人类还是存在很多差异性, 对人原发性肾病综合征的高脂血症发生机制还存在很多不足。要彻底了解高脂血症发生的机制尚需作更深入更系统的研究

参考文献(References)

- [1] Gherardi E, Calandra S. Experimental nephrotic syndrome induced in the rat by puromycin aminonucleoside: hepatic synthesis of neutral lipids and phospholipids from 3H-water and 3H-palmitate [J]. *Lipids*, 1980,15 (2):108-112
- [2] De Sain-Van Der Velden MG, Reijngoud DJ, Kaysen GA, et al. Evidence for increased synthesis of lipoprotein (a) in the nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998,9 (8):1474-1481
- [3] Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000,224 (1):8-19
- [4] Shafrir E, Brenner T. Lipoprotein lipid and protein synthesis in experimental nephrosis and plasmapheresis. I: Studies in rat in vivo [J]. *Lipids*, 1979,14 (8):695-702
- [5] Marsh JB, Drabkin DL. Metabolic channeling in experimental nephrosis. II [J]. *Lipide metabolism. J Biol Chem*, 1955,212 (2): 633-639
- [6] Zhou Y, Zhang X, Chen L, et al. Expression profiling of hepatic genes associated with lipid metabolism in nephrotic rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008,295 (3):F662-F671
- [7] Carr TP, Hamilton RL, Rudel LL. ACAT inhibitors decrease secretion

- of cholesteryl esters and apolipoprotein B by perfused livers of African green monkeys[J]. *J Lipid Res*, 1995, 36 (1):25-36
- [8] Shearer GC, Kaysen GA. Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome by separate mechanisms [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37 (1 Suppl 2):S119-S122
- [9] Vaziri ND, Liang K. Up-regulation of acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) in nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int*, 2002, 61 (5):1769-1775
- [10] Farese RV, Jr., Cases S, et al. Triglyceride synthesis: insights from the cloning of diacylglycerol acyltransferase [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2000, 11 (3):229-234
- [11] Smith SJ, Cases S, Jensen DR, et al. Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat [J]. *Nat Genet*, 2000, 25 (1):87-90
- [12] Vaziri ND, Kim CH, Phan D, et al. Up-regulation of hepatic Acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase-1 (DGAT-1) expression in nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (1):262-267
- [13] Liang KH, Oveisi F, Vaziri ND. Gene expression of hepatic cholesterol 7 alpha-hydroxylase in the course of puromycin-induced nephrosis[J]. *Kidney Int*, 1996, 49 (3):855-860
- [14] Pahl MV, Oveisi F, Khamiseh G, et al. Intestinal absorption and biliary secretion of cholesterol in rats with nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 (6):1446-1451
- [15] Spady DK, Bilheimer DW, Dietschy JM. Rates of receptor-dependent and -independent low density lipoprotein uptake in the hamster[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983, 80 (11):3499-3503
- [16] Vaziri ND, Liang KH. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis [J]. *Kidney Int*, 1996, 50 (3): 887-893
- [17] Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic lipase expression in experimental nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int*, 1997, 51 (6): 1933-1937
- [18] Wang L, Shearer GC, Budamagunta MS, et al. Proteinuria decreases tissue lipoprotein receptor levels resulting in altered lipoprotein structure and increasing lipid levels [J]. *Kidney Int*, 2012, 82 (9): 990-999
- [19] Yoshikawa Y, Yamasaki K. Renal lesions of hyperlipidemic Imai rats: a spontaneous animal model of focal glomerulosclerosis [J]. *Nephron*, 1991, 59 (3):471-476
- [20] Sato T, Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of lipoprotein lipase and VLDL receptor in rats with focal glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2002, 61 (1):157-162
- [21] Young SG, Davies BS, Fong LG, et al. GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18 (4):389-396
- [22] Beigneux AP, Davies BS, Bensadoun A, et al. GPIHBP1, a GPI-anchored protein required for the lipolytic processing of triglyceride-rich lipoproteins[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 Suppl:S57-S62
- [23] Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, et al. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIHBP1 expression [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16 (2): 238-243
- [24] Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, et al. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int*, 2001, 59 (1): 179-189
- [25] Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in nephrotic syndrome [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280 (5):F823-F828
- [26] Kaysen GA, Hoye E, Jones H, et al. Apolipoprotein AI levels are increased in part as a consequence of reduced catabolism in nephrotic rats[J]. *Am J Physiol*, 1995, 268 (3 Pt 2):F532-F540
- [27] Saku K, Mendoza SG, Laver M, et al. High-density lipoprotein apolipoprotein AI and AII turnover in moderate and severe proteinuria[J]. *Nephron*, 1988, 50 (2):112-115
- [28] Oschry Y, Eisenberg S. Rat plasma lipoproteins: re-evaluation of a lipoprotein system in an animal devoid of cholesteryl ester transfer activity[J]. *J Lipid Res*, 1982, 23 (8):1099-1106
- [29] Dullaart RP, Gansevoort RT, Dikkeschei BD, et al. Role of elevated lecithin: cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein activities in abnormal lipoproteins from proteinuric patients [J]. *Kidney Int*, 1993, 44 (1):91-97
- [30] Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor [J]. *Science*, 1996, 271 (5248):518-520
- [31] Braun A, Zhang S, Miettinen HE, et al. Probucol prevents early coronary heart disease and death in the high-density lipoprotein receptor SR-BI/apolipoprotein E double knockout mouse [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (12):7283-7288
- [32] Kocher O, Yesilaltay A, Cirovic C, et al. Targeted disruption of the PDZK1 gene in mice causes tissue-specific depletion of the high density lipoprotein receptor scavenger receptor class B type I and altered lipoprotein metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (52): 52820-52825
- [33] Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-BI, in nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int*, 1999, 56 (2):621-626
- [34] Vaziri ND, Gollapudi P, Han S, et al. Nephrotic syndrome causes upregulation of HDL endocytic receptor and PDZK-1-dependent downregulation of HDL docking receptor [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 26 (10):3118-3123