

[文章编号] 1007-3949(2003)11-04-0325-05

• 实验研究 •

过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 在高密度脂蛋白介导细胞胆固醇流出中的作用

易光辉¹, 杨永宗², 唐朝克², 米五平², 王 燕², 危当恒²

(1. 中南大学湘雅医学院病理生理学系, 湖南省长沙市 410078; 2. 南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 过氧化体增殖物激活型受体在细胞胆固醇流出中的作用; 高密度脂蛋白; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 过氧化体增殖物激活型受体 δ ; 胆固醇流出

[摘要] 为探讨过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 在高密度脂蛋白介导的细胞胆固醇流出中的作用。取新鲜抗凝血浆, 用超速离心机进行密度梯度离心, 收集密度为 1.063~1.210 组分。U937 细胞用 50~400 nmol/L 反义过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 预处理细胞 12 h。培养 U937 细胞与 0.28 mCi/L [³H]-胆固醇乙醇液共孵育 24 h, 1500 r/min 离心 10 min, 收集细胞, PBS 漂洗 2 次, RPMF1640 重悬细胞, 加 HDL 继续培养 0~48 h。液体闪烁计数仪测细胞相对放射活性。Western blot 检测过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 蛋白表达水平。不同浓度 HDL 处理后细胞胆固醇流出具有明显差异, 呈剂量-效应关系。用 100 nmol/L 反义过氧化体增殖物激活型受体 γ 处理 24 h 后, HDL 介导的细胞胆固醇流出减少 (4578±206), 与对照组 (4024±385) 比较差别有显著性。过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动剂 ciglitazone 预处理后, HDL 介导的细胞胆固醇流出增加, 用 0、25、50、100、200 μ mol/L ciglitazone 处理的放射活性分别为 4371±243、3869±212、3469±209、3156±315 和 3020±296。反义过氧化体增殖物激活型受体 δ 处理后, HDL 介导的细胞胆固醇流出略有增加, 处理浓度达 400 nmol/L 时的放射活性为 3164±213, 与对照组 (4131±279) 比较有显著性差异。反义过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 联合处理的净效应为胆固醇流出减少。过氧化体增殖物反应元件类似序列处理使胆固醇流出明显受阻。HDL 处理使过氧化体增殖物激活型受体 γ 表达水平增加, 而过氧化体增殖物激活型受体 δ 表达水平下调。过氧化体增殖物激活受体 γ 具有促细胞胆固醇流出的作用; 过氧化体增殖物激活型受体 δ 可能具有阻止细胞胆固醇流出的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ and δ in the Cellular Cholesterol Efflux Mediated by High Density Lipoprotein

YI Guang-Hui¹, YANG Yong-Zong², TANG Chao-Ke, MI Wu-Ping², WANG Yan², and WEI Dang-Heng²

(1. Department of Pathophysiology, Xiangya Medical School, Middle South University, Changsha, 410008; 2. Institute of Cardiovascular Research, Nanhua University, Hengyang, 421001, China)

[KEY WORDS] Lipoprotein, HDL; Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ ; Peroxisome Proliferator-Activated Receptors δ ; Cholesterol Efflux

[ABSTRACT] **Aim** This study examines the relationship between PPAR- γ and δ and cholesterol efflux mediated by high density lipoprotein. **Methods** Pooled plasma were collected from health human. Component (density 1.063-1.21 g/cm³) was prepared by density ultracentrifugation. U937 cells were treated by [³H]-cholesterol for 24 h, cell pellets were washed with PBS, then added RPMF-1640 supplemented with 1% FBS. The cells were treated by the antisense PPAR- γ and δ oligo DNA, PPAR- γ activator ciglitazone, and PPAR responsive element decoy, respectively. The effects of the oligo DNA on efflux of cholesterol was evaluated by relative radioactivity of the cell pellets. PPAR- γ and δ protein expression levels were assayed by Western blot. **Results** The results demonstrated that HDL promoted cellular cholesterol efflux in dose- and time- dependent manner reflected by radioactivity of cell pellets. It was also observed an increase in HDL mediated cholesterol efflux associated with a decrease of antisense oligo DNA of PPAR- γ , and an increase in HDL-mediated cholesterol efflux associated with decrease of antisense oligo DNA of PPAR- δ , both in a dose dependent manner. PPAR activator ciglitazone stimulated the HDL mediated cholesterol efflux. Treatment with PPAR responsive element decoy inhibited the cholesterol efflux mediated by HDL. Western blot assay demonstrated that PPAR γ protein level was increased, while PPAR δ level decreased by HDL. **Conclusion** This study suggests that PPAR- γ may improve the cholesterol efflux mediated by HDL, PPAR- δ may prevent the HDL-mediated cholesterol efflux.

[收稿日期] 2003-01-29

[修回日期] 2003-06-16

[作者简介] 易光辉, 男, 1961 年 8 月出生, 南华大学心血管病研究所病理生理学副教授, 中南大学病理学与病理生理学博士研究生, 主要研究方向为动脉粥样硬化发病学及其分子机制。杨永宗, 男, 1937 年 11 月出生, 南华大学心血管病研究所病理生理学教授, 中南大学博士研究生导师, 主要研究领域为动脉粥样硬化发病学及其防治, 为本文通讯作者, 联系电话为 0734-8281288, E-mail 为 yzyang@mail.hy.hn.cn。唐朝克, 男, 1960 年 5 月出生, 南华大学心血管病研究所病理生理学副教授, 主要研究方向为动脉粥样硬化分子机制研究。

心血管疾病发病率与循环血液中高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平呈负相关。一般认为 HDL 对心血管的保护作用主要由于其介导的细胞胆固醇流出以及从外周组织到肝脏的“逆向胆固醇转运”。HDL 是细胞胆固醇外流的重要接受体。过氧化体增殖物激活型受体 (peroxisome proliferator activated receptors, PPAR) 是一类配基活化的核受体, 作为一种转录因子, 调节脂质代谢和糖内稳态^[1]。PPAR 必需与视黄醇类 X 受体形成异二聚体才具有转录因子活性^[2]。PPAR γ 可被 15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂ 和一类胰岛素增敏药噻唑双酮活化, 主要在脂肪组织表达, 诱导脂肪细胞分化^[3,4]。噻唑双酮 (rosiglitazone) 激活 PPAR γ 可抑制清道夫受体 A 表达^[5], 增加 ABCA1 表达^[6]。

本研究的目的旨在探讨 PPAR γ 和 PPAR δ 在 HDL 介导的细胞胆固醇流出中的作用。

1 材料和方法

1.1 细胞培养

人单核-巨噬细胞株 U937 购自中国科学院上海生物物理研究所细胞室。用含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养基, 在 5% 的 CO₂、37℃ 培养箱中培养。待细胞长致 5×10^5 时, 换无血清的 RPMI-1640 培养基 5 mL。

1.2 高密度脂蛋白分离

取新鲜抗凝血浆, 用超速离心机进行密度梯度离心, 收集密度为 1.063~1.210 组分。PBS 透析后冷藏备用。

1.3 反义寡核苷酸技术

U937 细胞分别用 50~400 nmol/L 反义 PPAR γ 和反义 PPAR δ 预处理细胞 12 h。两种反义寡脱氧核苷 (oligodeoxynucleotide, ODN) 序列如下: 反义 PPAR γ ODN: 5'-CATGAGGCCTATTGTAGAGCTGA-3'; 反义 PPAR δ ODN: 5'-GTAGCTGCTGGAAG-GAAGTAGAT-3'。

1.4 Decoy 实验

过氧化体增殖物反应元件 (peroxisome proliferator response element, PPRE) 掩蔽物 (decoy) 以 PPAR α 对 PPRE 的结合为基础。掩蔽物和随机 ODN 序列分别为: Decoy ODN: ACITGATCCCGTTTCAACTC, Scrambled ODN: TAAGGGAATCAGCAAGAGGT。培养 U937 细胞通过 5 mg/L lipofectin 处理 4 h 用 0.1~1 μ mol/L 掩蔽物或 1 μ mol/L 随机 ODN 转染。换培养基后加 HDL 或 PPAR γ 激动剂 ciglitazone 处理 24 h。

1.5 胆固醇流出实验^[7]

培养 U937 细胞与 0.28 mCi/L [³H]-胆固醇乙醇液共孵育 24 h, 1 500 r/min 离心 10 min, 收集细胞, PBS 漂洗 2 次, RPMI-1640 重悬细胞, 加 HDL 继续培养 0~48 h。PBS 漂洗 2 次, 液体闪烁计数器测细胞相对放射性 (每分钟计数)。[³H]-胆固醇乙醇液、PPAR γ 特异性激动剂 ciglitazone、LXR α 和 ABCA1 激活剂 22 (R)-hydroxycholesterol (HCh)、LXR α 阻断剂 4,4'-bisocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid (DIDS) 均购自 Sigma 公司。

1.6 Western 印迹

羊抗人 PPAR γ 和 PPAR δ 多克隆抗体购自 Santa Cruz, 驴抗羊 HRP-抗体、化学发光检测试剂、PVDF 膜、BCA 蛋白测定试剂盒等 Western blotting 实验相关试剂购自 Pierce。

细胞裂解液配制参考《分子克隆实验指南》^[8]。具体配方如下: 50 mmol/L Tris·Cl (pH 8.0)、150 mmol/L NaCl、0.02% 叠氮钠、0.1% SDS、100 mg/L 苯甲基磺酰氟 (PMSF)、1 mg/L aprotinin、1% NP-40、0.5% 去氧胆酸钠。Western blotting 实验方法参照《分子克隆实验指南》进行: 按 SDS-PAGE 常规电泳方法, 采用 12% 的分离胶, 浓缩胶的电流为 10 mA, 分离胶的电流为 15 mA, 每孔加约 50 μ g 样本, 在转膜前, 每一批样本都需用考马斯亮蓝 R250 染色以检测提取细胞蛋白情况, 转膜采用 100 mA 的电流, 时间为 2 h, 膜为 PVDF 膜, 转膜前用甲醇浸泡 10 min 左右, 封闭液为 Pierce 公司产品, 漂洗液为 PBS+50% 的吐温, 一抗稀释度为 1:200, 二抗稀释度为 1:1 000, 温育时间均为室温 1 h, 显色液为 Pierce 公司产品。其余步骤按常规操作。

1.7 统计分析

所有数据统计样本数为 3~4, 用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示实验结果, 统计分析采用 SPSS (version 9.0) 分析软件, $P < 0.05$ 作为显著性判断水准。

2 结果

2.1 高密度脂蛋白促细胞胆固醇流出

培养 U937 细胞与 0.28 mCi/L [³H]-胆固醇乙醇液共孵育 24 h, 更换培养基后用不同浓度 HDL (0~200 mg/L) 处理 24 h, 结果发现细胞内 [³H]-胆固醇流出具有明显差异, 即离心后的细胞沉淀 β 射线强度不同, 呈剂量-效应关系 (表 1, Table 1)。用 100 mg/L HDL 处理 1 h~48 h, 结果发现放射性强度 (每分钟计数) 与 HDL 处理时间呈时间-效应关系 (表

2, Table 2)。

表 1. 用不同浓度的高密度脂蛋白处理 24 h 对胆固醇流出的影响

Table 1. The effect of HDL at different concentrations on cholesterol efflux

HDL 浓度 (mg/L)	放射活性 (每分钟计数)
空白对照	6 457 ± 472
12.5	6 108 ± 343
25	5 811 ± 425
50	5 067 ± 207 ^a
100	4 152 ± 371 ^{ab}
200	3 696 ± 272 ^{ab}

a: $P < 0.05$, 与空白对照比较; b: $P < 0.05$, 分别与 12.5、25 和 50 mg/L HDL 比较。

表 2. 用 100 mg/L 高密度脂蛋白处理不同时间对胆固醇流出的影响

Table 2. Time course of cholesterol efflux mediated by HDL

处理时间 (h)	放射活性 (每分钟计数)
空白对照	6 726 ± 309
6	5 602 ± 287
12	5 312 ± 270 ^a
24	4 222 ± 274 ^a
36	3 615 ± 447 ^{ab}
48	3 106 ± 255 ^{ab}

a: $P < 0.05$, 与空白对照比较; b: $P < 0.05$, 分别与 6 h 和 12 h 比较。

2.2 反义过氧化体增殖物激活型受体 γ 处理对细胞胆固醇外流的影响

U937 细胞用 [^3H]-胆固醇预处理 24 h, 更换无血清培养基后, 继续与反义 PPAR γ 寡脱氧核苷 (ODN) (0~ 400 nmol/L) 和 HDL (100 mg/L) 共孵育 24 h, 结果发现 HDL 介导的细胞内 [^3H]-胆固醇流出减少 (表 3, Table 3), 且呈一定的剂量-效应关系, 结果提示 PPAR γ 在 HDL 介导的胆固醇流出中起一定程度的促进作用。

2.3 过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动剂对 HDL 介导的细胞胆固醇流出的影响

为了进一步研究 PPAR γ 对细胞内胆固醇流出中的作用, U937 细胞用 [^3H]-胆固醇预处理 24 h 后, 与不同浓度 PPAR γ 特异性激动剂 ciglitazone (0~ 200 $\mu\text{mol/L}$) 和 HDL (100 mg/L) 共孵育 24 h, 结果发现细胞沉淀放射活性随处理剂量增加而下降 (表 4, Table 4), 即 HDL 介导的细胞内 [^3H]-胆固醇流出增加,

呈剂量-效应关系, 该结果进一步证实 PPAR γ 在 HDL 介导的胆固醇流出中起促进作用。

表 3. 反义过氧化体增殖物激活型受体 γ 寡脱氧核苷对高密度脂蛋白介导细胞胆固醇流出的影响

Table 3. Effect of antisense PPAR γ oligodeoxynucleotide on HDL mediated cellular cholesterol efflux

ODN 浓度 (nmol/L)	放射活性 (每分钟计数)
空白对照	6 423 ± 326
Scrambled	4 163 ± 235 ^a
0	4 024 ± 385 ^a
50	4 465 ± 206 ^{ab}
100	4 578 ± 206 ^{abc}
200	5 041 ± 411 ^{abc}
400	5 444 ± 380 ^{abc}

a: $P < 0.05$, 与空白对照比较; b: $P < 0.05$, 与 0 nmol/L 反义 PPAR γ ODN 比较; c: $P < 0.05$, 分别与 50 nmol/L 和 100 nmol/L 反义 PPAR γ ODN 比较。

表 4. 过氧化体增殖物激活型受体激动剂对 HDL 介导胆固醇流出的影响

Table 4. Effect of PPAR γ activator ciglitazone on cellular cholesterol efflux mediated by HDL

激动剂浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	放射活性 (每分钟计数)
空白对照	6 426 ± 412
0	4 371 ± 243 ^a
25	3 869 ± 212 ^a
50	3 469 ± 209 ^{ab}
100	3 156 ± 315 ^{abc}
200	3 020 ± 296 ^{abc}

a: $P < 0.05$, 与空白对照比较; b: $P < 0.05$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 激动剂比较; c: $P < 0.05$, 分别与 25 $\mu\text{mol/L}$ 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 激动剂比较。

2.4 反义过氧化体增殖物激活型受体 δ 处理对细胞胆固醇外流的影响

用 [^3H]-胆固醇预处理 U937 细胞 24 h 后, 更换无血清培养基继续与反义 PPAR δ ODN (0~ 400 nmol/L) 和 HDL (100 mg/L) 共孵育 24 h, 结果发现 HDL 介导的细胞内 [^3H]-胆固醇流出有增加的趋势 (表 5, Table 5), 呈一定剂量的剂量-效应关系, 该结果表明 PPAR δ 在 HDL 介导的胆固醇流出中所起的作用可能是阻抑作用。

2.5 反义过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 处理对细胞胆固醇外流的影响

反义 PPAR γ 和 PPAR δ 同时预处理细胞后, HDL 介导的细胞胆固醇流出减少 (表 6, Table 6), 该结果

表明 PPAR γ 在促细胞胆固醇流出中的作用强于 PPAR δ 阻抑细胞胆固醇流出的作用, 两者共同作用的净效应为细胞胆固醇流出的减少。

表 5. 反义过氧化体增殖物激活型受体 δ 寡脱氧核苷对 HDL 介导胆固醇流出的影响

Figure 5. Effect of antisense PPAR δ oligodeoxynucleotide on HDL mediated cellular cholesterol efflux

ODN 浓度 (nmol/L)	放射活性 (每分钟计数)
空白对照	6580 $\pm$ 423
Scrambled	4241 $\pm$ 317 ^a
0	4131 $\pm$ 279 ^a
50	3826 $\pm$ 227 ^{ab}
100	3458 $\pm$ 283 ^{ab}
200	3277 $\pm$ 339 ^{ab}
400	3164 $\pm$ 213 ^{abc}

a: $P < 0.05$, 与空白对照比较; b: $P < 0.05$, 与 0 nmol/L 反义 PPAR δ ODN 比较; c: $P < 0.05$, 分别与 50 和 100 nmol/L 反义 PPAR δ ODN 比较。

表 6. 反义过氧化体增殖物激活型受体 δ 和 γ 寡脱氧核苷对 HDL 介导胆固醇流出的影响

Table 6. Influence of antisense PPAR δ and PPAR γ oligodeoxynucleotides on HDL mediated cellular cholesterol efflux

浓度 (nmol/L)	放射活性 (每分钟计数)
空白对照	6481 $\pm$ 383
Scrambled	4433 $\pm$ 364 ^a
0	3576 $\pm$ 390 ^a
25	3799 $\pm$ 497 ^a
50	3851 $\pm$ 381 ^a
100	4177 $\pm$ 320 ^a
200	4368 $\pm$ 316 ^a

a: $P < 0.05$, 与空白对照比较。

2.6 过氧化体增殖物反应元件类似序列 (decoy) 对细胞胆固醇外流的影响

细胞经 5 mg/L lipofectin 处理 4 h 后, 用 0.1~1 μ mol/L PPAR 反应元件类似序列 (decoy, 掩蔽物) 或 1 μ mol/L 随机 ODN 转染。换培养基后加 HDL 或 PPAR γ 激动剂 ciglitazone 处理 24 h。结果发现, HDL 介导的细胞胆固醇流出减少 (表 7, Table 7), 该结果表明 PPAR γ 通过激活其靶基因的转录 (表达) 诱导细胞胆固醇流出。

2.7 反义寡脱氧核苷对过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 蛋白表达的影响

用不同浓度的反义 PPAR γ ODN 或反义 PPAR δ

ODN 处理经 80 mg/L ox-LDL 预孵育 12 h 的 U937 细胞, Western blot 分别检测 PPAR γ 和 PPAR δ 蛋白表达情况, 结果发现, 反义寡脱氧核苷酸处理可有效抑制 PPAR γ 和 PPAR δ 的蛋白表达水平 (图 1, Figure 1)。

表 7. 过氧化体增殖物反应元件类似序列 (decoy) 寡脱氧核苷对 HDL 介导胆固醇流出的影响

Table 7. Effect of PPRE decoy oligodeoxynucleotide on HDL mediated cellular cholesterol efflux

decoy 浓度 (nmol/L)	放射活性 (每分钟计数)
空白对照	6474 $\pm$ 275
Lipofectin	4664 $\pm$ 325 ^a
Scrambled	4652 $\pm$ 304 ^a
0	4397 $\pm$ 330 ^a
50	4533 $\pm$ 248 ^a
100	4996 $\pm$ 460 ^a
200	5705 $\pm$ 262 ^{abc}
400	6413 $\pm$ 426 ^{bc}
800	6636 $\pm$ 345 ^{bc}

a: $P < 0.05$, 与空白对照比较; b: $P < 0.05$, 与 0 nmol/L decoy ODN 比较; c: $P < 0.05$, 分别与 lipofectin 和 scrambled 比较。

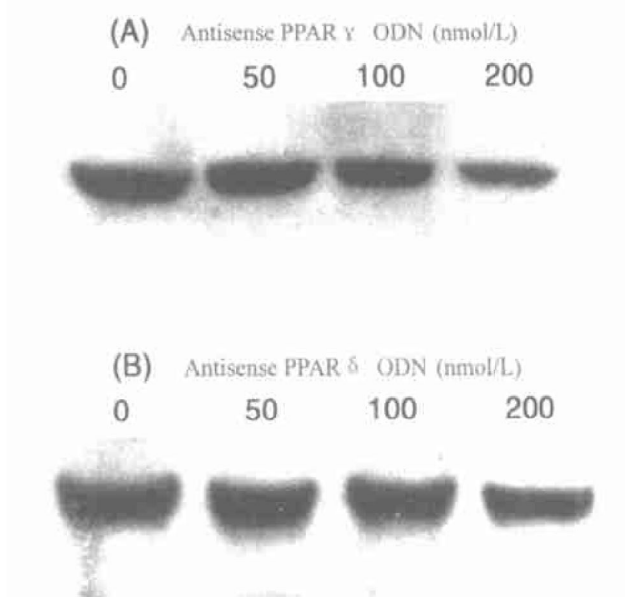


图 1. 反义寡脱氧核苷对过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 δ 蛋白表达的抑制效应 U937 细胞分别用 0、50、100 和 200 nmol/L 反义寡脱氧核苷处理, A 为 PPAR γ 的实验结果, B 为 PPAR δ 实验结果。

Figure 1. Inhibitory effect of antisense oligodeoxynucleotides on expression of peroxisome proliferators-activated receptor gamma and -delta

3 讨论

高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用机制之一是促进逆向胆固醇转运。动物实验结果显示 HDL 能够有效阻止高胆固醇诱导的新西兰白兔主动脉粥样病变^[9]。高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用主要以其促胆固醇逆向转运(RCT)机制。过氧化体增殖物激活型受体 s 是一类调节脂质代谢和糖稳态的重要核受体,过氧化体增殖物激活型受体 γ 亚型受配基活化后可使 CD36 表达上调,促使 OxLDL 进入细胞。然而,过氧化体增殖物激活型受体 γ 又可以促使 HDL 介导的细胞胆固醇流出。而过氧化体增殖物激活型受体 δ 亚型在细胞胆固醇流出中的作用尚存部分争议。本实验应用 [³H] 胆固醇检测了离心上清液和细胞脂质的液体闪烁计数,高密度脂蛋白诱导的 [³H] 胆固醇外流以上清液与总放射性强度的比值反映。人单核细胞来源巨噬细胞经胆固醇荷载后用高密度脂蛋白处理诱导胆固醇外流,结果显示过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动剂促使胆固醇外流,而过氧化体增殖物激活型受体 δ 则对胆固醇的外流有一定的阻抑作用。Han 等^[10] 最近报道, HDL 刺激 MAPK 蛋白活化,抑制 CD36 表达, HDL 还使过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 和蛋白表达水平增加,诱导过氧化体增殖物激活型受体 γ 从胞质向胞核的转位以及过氧化体增殖物激活型受体 γ 的磷酸化。过氧化体增殖物激活型受体 δ 在细胞胆固醇流出中的作用,本实验结果与 Vosper 等^[11] 报道的一致。但 Oliver 等^[7] 的报道与以上结果相反,可能是与采用的细胞以及实验方法不同有关。过氧化体增殖物激活型受体 γ 在细胞胆固醇的流出以及蓄积中具有两面性,一方面过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动剂可以增强 CD36 的表达,这是一种 B 类清道夫受体,介导修饰低密度脂蛋白进入细胞,导致细胞内胆固醇的蓄积;另一方面,过氧化体增殖物激活型受体 γ 和过氧化体增殖物激活型受体 δ 调节 ABCA1 的表达^[6, 12, 13], 过氧化体增殖物激活型受体 γ 能够通过 ABCA1/LXR 路径促进胆固醇的流出^[12, 14, 15]。过氧化体增殖物激活型受体 γ 的净作用主要取决于辅

因子协同作用以及是否有细胞外胆固醇接受体存在。

[参考文献]

- [1] Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 2000, **405**: 421-424
- [2] Kliewer SA, Umehono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*, 1992, **358**: 771-774
- [3] Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 1994, **79**: 1147-1156
- [4] Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell*, 1995, **83**: 803-812
- [5] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med*, 2001, **7**: 41-47
- [6] Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med*, 2001, **7**: 53-58
- [7] Oliver WR Jr, Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, Bodkin NL, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 5306-311
- [8] 萨姆布鲁克, 弗里奇, 曼尼阿蒂斯. 《分子克隆实验指南》(第二版) 科学出版社, 1996, 北京, p870-p896
- [9] Yi GH, Yang YZ, Yang BT, Wang Z, Wu MJ, Wan ZY, et al. Effects of human high density lipoprotein injection on atherosclerotic lesions in New Zealand white rabbits fed with cholesterol-rich diet and the comparison with lovastatin. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10**(4): 307-311
- [10] Han J, Hajjar DP, Zhou X, Gotto AM Jr, Nicholson AC. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated gene expression. A new mechanism of action for high density lipoprotein. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 23582-586
- [11] Vosper H, Patel L, Graham TL, Khoudoli GA, Hill A, Macphie CH, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor delta promotes lipid accumulation in human macrophages. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 44258-265
- [12] Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell*, 2001, **7**: 161-171
- [13] Barak Y, Liao D, He W, Ong ES, Nelson MC, Olefsky JM, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placental, adiposity, and colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 303-308
- [14] Costet P, Luo Y, Wang N, Tall AR. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 28240-245
- [15] 叶平. 过氧化体增殖物激活受体与脂质代谢. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7**(4): 369-372

(此文编辑 胡必利)