

•实验研究•

[文章编号] 1007-3949(2004)12-05-0524-05

高密度脂蛋白2和高密度脂蛋白3对THP-1巨噬细胞脂质蓄积及过氧化体增殖物激活型受体 γ 和CD36表达的影响

王 燕, 易光辉, 唐朝克, 王 佐, 莫中成, 陈 欣, 杨永宗

(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; 高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化作用; 基因表达检测; 高密度脂蛋白; 巨噬细胞; 过氧化体增殖物激活型受体; CD36

[摘要] 为探讨高密度脂蛋白2和高密度脂蛋白3对THP-1巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 和CD36表达及脂质蓄积的影响。取新鲜抗凝血浆,用超速离心术进行密度梯度离心,收集低密度脂蛋白、高密度脂蛋白2和3。将氧化型低密度脂蛋白分别与高密度脂蛋白2和3共孵育THP-1巨噬细胞,用油红O染色及高效液相分析法观测细胞内脂质蓄积程度;用逆转录聚合酶链反应检测CD36和过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA的表达;用Western blotting检测CD36和过氧化体增殖物激活型受体 γ 蛋白的表达。结果发现,与单独用氧化型低密度脂蛋白和THP-1孵育相比,用高密度脂蛋白2、高密度脂蛋白3分别与氧化型低密度脂蛋白共孵育THP-1可使细胞内脂质蓄积明显减少,过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA及蛋白表达上调,CD36 mRNA及蛋白表达下调。而高密度脂蛋白3比高密度脂蛋白2作用更明显。结果提示,高密度脂蛋白2和3对氧化型低密度脂蛋白诱导THP-1细胞脂质蓄积有显著抑制作用,而高密度脂蛋白3的作用更强。其机制与高密度脂蛋白可以增强过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA和蛋白表达上调及过氧化体增殖物激活型受体 γ 磷酸化,进而抑制过氧化体增殖物激活型受体 γ 的应答基因CD36 mRNA及蛋白表达有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of High Density Lipoprotein 2 and 3 on Expression of PPAR γ and CD36, and Cellular Lipid Accumulation in THP-1 Macrophages

WANG Yan, YI Guang-Hui, TANG Chao-Ke, WANG Zuo, MO Zhong-Cheng, CHEN Xin, and YANG Yong-Zong

(Institute of Cardiovascular Disease, Nanhua University, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] High Density Lipoprotein; Macrophage; Peroxisome Proliferator Activated Receptor; CD36; Low Density Lipoprotein; Lipid Accumulation

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effects of high density lipoprotein 2 (HDL₂) and 3 (HDL₃) on expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and CD36, and cellular lipid accumulation in THP-1 macrophages. **Methods** After exposure of the cultured THP-1 macrophages to oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) only, and ox-LDL and HDL₂ or HDL₃, lipid accumulation was valued by high performance liquid chromatography combined with enzyme assay. The mRNA and protein expression levels of PPAR γ and CD36 were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), Western blotting, respectively. **Results** HDL increased PPAR γ expression level and decreased expression level of CD36 in THP-1 macrophages, and reduced lipid accumulation of THP-1 cells. HDL₃ showed more potential effects of downregulating CD36, upregulating PPAR γ , and decreasing cellular lipid accumulation in THP-1 macrophages than HDL₂. **Conclusion** The data demonstrates that both HDL₂ and HDL₃ inhibit cellular lipid accumulation induced by ox-LDL in THP-1 macrophages. Moreover the effects of HDL₃ is higher than HDL₂. The mechanism may be that HDL could inhibit cellular lipid accumulation by modulating expression of PPAR γ -responsive gene, CD36, a receptor for ox-LDL.

大量流行病学调查和临床研究资料表明,血浆高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平与冠心病的危险性呈负相

关,具有抗动脉粥样硬化作用。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 颗粒可按其密度大小进一步分为 HDL₁、HDL₂ 和 HDL₃ 三种亚类^[1], 但 HDL₁ 量少又易变, 所以血浆中以 HDL₂ 和 HDL₃ 为主。HDL₂ 和 HDL₃ 两个亚群与心血管疾病患病危险性的关系可能不尽相同。近来有研究发现 HDL 可以通过激活 MAP 激酶信号途径来增强过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的表达、转位和磷酸化, 进而抑制 PPAR γ 的

[收稿日期] 2003-12-08 [修回日期] 2004-07-26

[项目基金] 湖南省卫生厅科研项目 (WS-Y02-065) 资助

[作者简介] 王燕, 硕士研究生。易光辉, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为动脉粥样硬化分子病理, E-mail 为 ghyi@mail.hy.hn.cn, 本文通讯作者。唐朝克, 医学博士, 副教授, 主要研究方向为心血管疾病分子机制。

应答基因 CD36 表达^[2]。CD36 是一种 88 kDa 的跨膜糖蛋白,是氧化脂蛋白的一种重要的受体。CD36 低表达可能抑制动脉粥样硬化病变的发生和发展^[3, 4]。本文以 THP-1 巨噬细胞为研究对象,观察 HDL₂ 和 HDL₃ 对 THP-1 巨噬细胞 PPAR γ 和 CD36 表达及脂质蓄积的影响,并对二者进行比较,为探讨 HDL 抗动脉粥样硬化的机理开拓新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

CP100MX 超速离心机为 Tokyo 公司产品。THP-1 人单核细胞购自中国科学院上海细胞生物学研究所;逆转录聚合酶链反应试剂盒为美国 Promega 公司产品;总 RNA 提取试剂盒(Trizol)、PPAR γ 、CD36 和 GAPDH(作为内参)引物均由上海生物工程公司提供;牛血清白蛋白(BSA)、佛波酯、乙腈等为 Sigma 公司产品;羊抗人 PPAR γ 一抗和辣根过氧化物酶标记驴抗羊二抗为 Santa Cruz 公司产品,鼠抗人 CD36 一抗和辣根过氧化物酶标记驴抗鼠二抗为 Sigma 公司产品;其余试剂均为分析纯。

1.2 低密度脂蛋白的分离、氧化修饰及鉴定

人血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL; 1.019~1.063 kg/L)采用超速离心法分离,经琼脂糖电泳显示为单一蛋白带。将 LDL 置于含 100 μ mol/L CuSO₄ 的 PBS 溶液(pH 7.2)中,37℃温育 24 h。氧化后的 LDL 置含 200 μ mol/L EDTA 的 PBS 中透析 24 h, PBS 再透析 24 h,过滤除菌后 4℃保存。LDL 中的脂质过氧化物在氧化过程中增加,颜色也由蛋黄色变为乳白色。琼脂糖凝胶电泳显示氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)的电泳迁移速率快于未氧化的 LDL。

1.3 高密度脂蛋白的分离

人血浆 HDL₂ (1.063~1.125 kg/L) 和 HDL₃ (1.125~1.21 kg/L) 采用超速离心法分离。PBS 透析 72 h 后过滤除菌 4℃保存。

1.4 细胞培养及实验分组

THP-1 单核细胞用含 10% 小牛血清的 RPMI 1640 培养基,培养基中加入青霉素和链霉素各 1.0×10^5 u/L, 37℃、5% CO₂ 培养箱中静置培养。每次实验前用 160 nmol/L 佛波酯孵育 THP-1 细胞 24 h,使其诱导分化成巨噬细胞。换无血清培养基培养 3~5 h 后加处理因素。实验分组: 对照组为无血清培养基培养 24 h; ④ox-LDL 组为 ox-LDL (80 mg/L) 培养 24 h; ④ox-LDL+HDL₂ 组为 ox-LDL (80 mg/L) 和

HDL₂ (100 mg/L) 培养 24 h; HDL₂ 组为 HDL₂ (80 mg/L) 培养 24 h; ox-LDL+HDL₃ 组为 ox-LDL (80 mg/L) 和 HDL₃ (80 mg/L) 培养 24 h; HDL₃ 组为 HDL₃ (80 mg/L) 培养 24 h。

1.5 油红 O 染色和脂质染色的半定量分析

将细胞培养于放有消毒盖玻片的 6 孔培养板内,细胞被处理后,用 PBS 洗 3 次,50% 异丙醇固定 1 min,油红 O 染色 10 min,苏木素染色 5 min,1% HCl 分色及返蓝后,水性封片剂封片。显微镜下观察,细胞内脂质呈红色,细胞核呈蓝色,显微镜下观察并通过显微图像分析系统采集图像。按 Wada 方法进行脂质染色的半定量分析,细胞脂滴的面积小于细胞核的面积记为“-”;细胞脂滴的面积等于或大于细胞核的面积记为“+”,即为油红 O 染色细胞,每一块玻片计数 100 个细胞。

1.6 细胞内胆固醇高效液相色谱分析

按文献[5]的方法进行。取样品 10 μ L 进行高效液相色谱分析。采用 C18 柱,以异丙醇:正庚烷:乙腈为流动相进行非梯度洗脱,流速 1 mL/min,柱温保持 4℃,216 nm 检测 8 min。以峰面积定量胆固醇,胆固醇酯经胆固醇酯酶水解,测总胆固醇量,总胆固醇量减去游离胆固醇量为胆固醇酯的量。

1.7 逆转录聚合酶链反应检测过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 mRNA 的表达

收集各组细胞,按 Trizol 试剂盒说明书提取总 RNA。取各组细胞总 RNA 5 μ g 逆转录合成 cDNA,再取逆转录产物 10 μ L 进行 PCR 循环。94℃温育 5 min,94℃变性 1 min,60℃复性 1 min,72℃延伸 1 min,共 34 个循环,末次 72℃延伸 10 min。PPAR γ 的引物序列(GeneBank 序列号为 NM138712)为上游 5'-TTCAGAAATGCCTTGCAGTG-3',下游 5'-GGGGTGATGTGTTTGAAGT-3',PCR 扩增产物长度为 308 bp。CD36 的引物序列(GeneBank 序列号为 NM005506)为上游 5'-CTCCCAAAGTGCTGGGATTA-3',下游 5'-AGCCTTTGGGGGTCTTTCTA-3',PCR 扩增产物长度为 246 bp。GAPDH 的引物序列为上游 5'-TCACCATCTTCCAGGAGCGAG-3',下游 5'-TGTCGCTGTTGAAGTCAGAG-3',PCR 扩增产物长度为 697 bp。反应结束后,取反应产物 10 μ L 进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,UVP 型凝胶图像分析系统采集凝胶电泳图,并分析各组目的基因及 GAPDH 基因灰度值,以二者的比值代表 PPAR γ 和 CD36 的相对表达水平。

1.8 Western blotting 检测过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 蛋白的表达

在收获好的细胞中加入三去污剂裂解缓冲液进行细胞裂解,于4℃离心10 min,弃除沉淀,BCA法进行蛋白质定量,取50 μg蛋白质加入2×SDS凝胶加样缓冲液中,100℃加热10 min以使蛋白质变性。用6%SDS-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离,转PDVF膜,丽春红染色观察转膜效果,并确定蛋白质分子量标准位置。封闭液封闭2 h,按1:200加入羊抗人PPAR γ (或CD36)一抗,4℃孵育过夜,TBST洗3次,1:2 000加入辣根过氧化物酶标记驴抗羊二抗,室温孵育1 h,TBST洗3次,用蛋白印迹荧光检测试剂盒显示于X光片。结果用Labwork凝胶图像分析系统对胶片扫描,以对照组的面积灰度值为100%与实验组进行比较和半定量分析。

1.10 统计学处理

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两组间比较采用SNK检验,以 $P < 0.05$ 判

断差异的显著性意义。

2 结果

2.1 高密度脂蛋白2和3对THP-1巨噬细胞脂质蓄积的影响

与对照组(图1A, Figure 1A)相比,ox-LDL组(图1B, Figure 1B)细胞内脂滴明显增多增大;与ox-LDL组相比,ox-LDL+HDL₂组(图1C, Figure 1C)和ox-LDL+HDL₃组(图1E, Figure 1E)细胞内脂滴减少;HDL₃组(图1F, Figure 1F)与HDL₂组(图1D, Figure 1D)比较细胞内脂滴减少。

与对照组相比,其他各组细胞内总胆固醇、胆固醇酯都有不同程度的升高,其中ox-LDL组胆固醇含量明显高于其他组;而HDL₃组与HDL₂组比较细胞内胆固醇含量减少(表1, Table 1)。

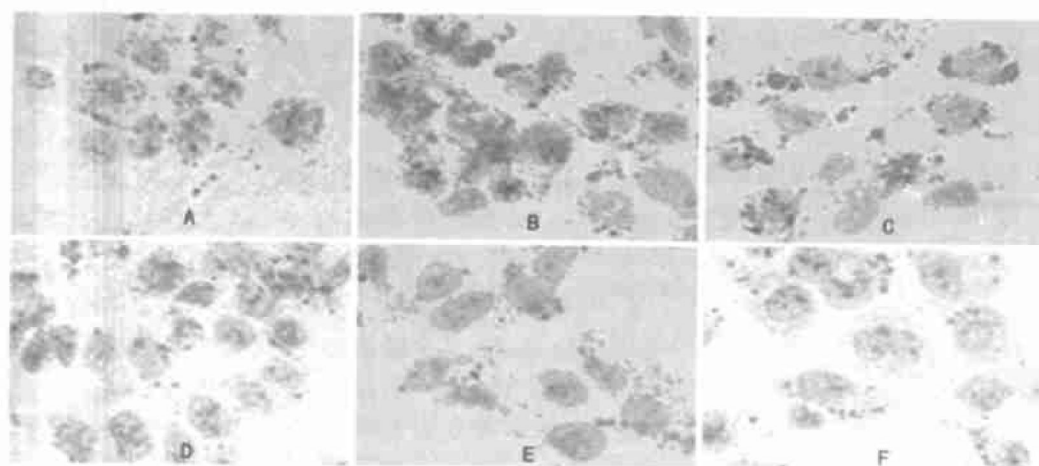


图1. 高密度脂蛋白2和3对THP-1巨噬细胞内脂质的影响

Figure 1. Effect of HDL₂ and HDL₃ on lipid accumulation in THP-1 macrophages ($\times 400$)

表1. 高密度脂蛋白2和3对THP-1巨噬细胞总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 3$, mg/g)

Table 1. Effects of HDL₂ and HDL₃ on total cholesterol, free cholesterol and cholesteryl ester in THP-1 macrophages

指 标	对照组	ox-LDL 组	ox-LDL+ HDL ₂ 组	HDL ₂ 组	ox-LDL+ HDL ₃ 组	HDL ₃ 组
总胆固醇	48.5 \pm 5.6	195.2 \pm 12.3 ^a	172.5 \pm 6.4 ^{ab}	100.5 \pm 10.7 ^{ab}	121.2 \pm 7.4 ^{ab}	89.7 \pm 8.9 ^{ab}
游离胆固醇	37.7 \pm 4.1	71.2 \pm 7.5 ^a	68.7 \pm 5.1 ^{ab}	51.7 \pm 7.4 ^{ab}	53.0 \pm 6.0 ^{ab}	52.2 \pm 3.6 ^{ab}
胆固醇酯	10.7 \pm 3.8	124.2 \pm 10.2 ^a	101 \pm 8.0 ^{ab}	49.2 \pm 5.3 ^{ab}	69.7 \pm 8.0 ^{ab}	37.7 \pm 6.6 ^{ab}
胆固醇酯/胆固醇	22.4% \pm 8.4%	64.0% \pm 9.1% ^a	58.6% \pm 5.3% ^{ab}	49.7% \pm 9.5% ^{ab}	57.4% \pm 3.4% ^{ab}	42.7% \pm 10.05 ^{ab}

a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与ox-LDL组比较。

2.2 高密度脂蛋白2和3对THP-1巨噬细胞过氧化物酶体增殖物激活型受体 γ 和CD36 mRNA表达影响

与对照组和ox-LDL组相比,HDL₂组、ox-LDL+HDL₂组和HDL₃组细胞内PPAR γ mRNA的表达增

高,而CD36 mRNA的表达逐渐降低。各组PPAR γ 与GAPDH的面积灰度值比较结果分别为2.05、1.54、1.91、2.37、2.90和3.59,CD36与GAPDH的面积灰度值比较结果分别为3.45、2.55、2.51、1.37、

0.90 和 0.59(图 2, Figure 2)。

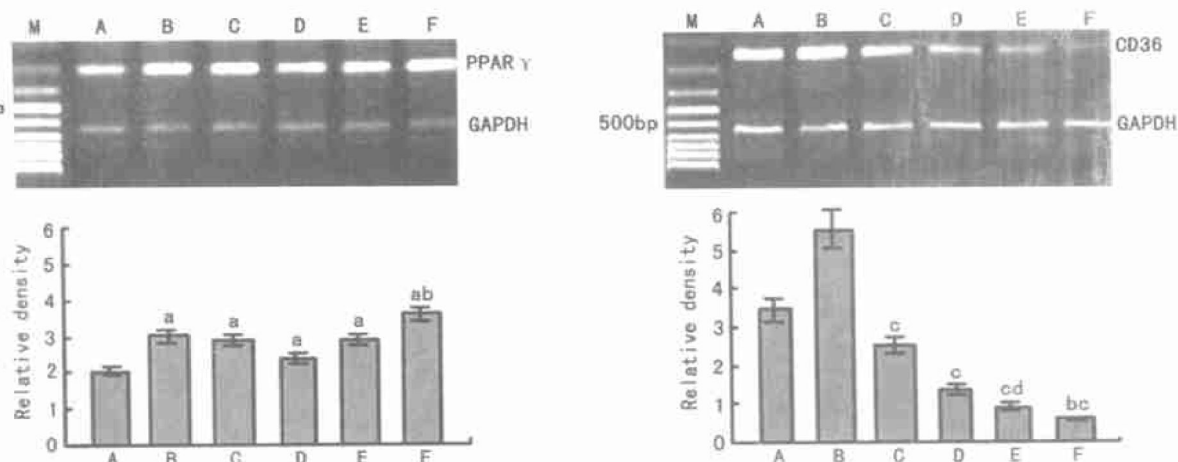


图 2. 高密度脂蛋白 2 和 3 对 THP-1 巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 mRNA 表达的影响 ($n=3$) a: $P<0.05$, 与对照组相比; b: $P<0.05$, 与高密度脂蛋白 2 组相比; c: $P<0.05$, 与氧化型低密度脂蛋白组相比; d: $P<0.05$, 与氧化型低密度脂蛋白+高密度脂蛋白 2 组相比。

Figure 2. Effects of HDL₂ and HDL₃ on PPAR γ and CD36 mRNA expression in THP-1 macrophages

2.3 高密度脂蛋白 2 和 3 对 THP-1 巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 蛋白表达的影响

与 ox-LDL 组相比, 其他组(对照组除外) PPAR γ 蛋白表达逐渐增高, 而 CD36 蛋白的表达逐渐降低;

其他各组 PPAR γ 与对照组的面积灰度值比较结果分别为 0.60、2.13、3.01、3.54 和 5.39, 其他各组 CD36 与对照组的面积灰度值比较结果分别为 4.54、3.51、1.47、0.50 和 0.39(图 3, Figure 3)。

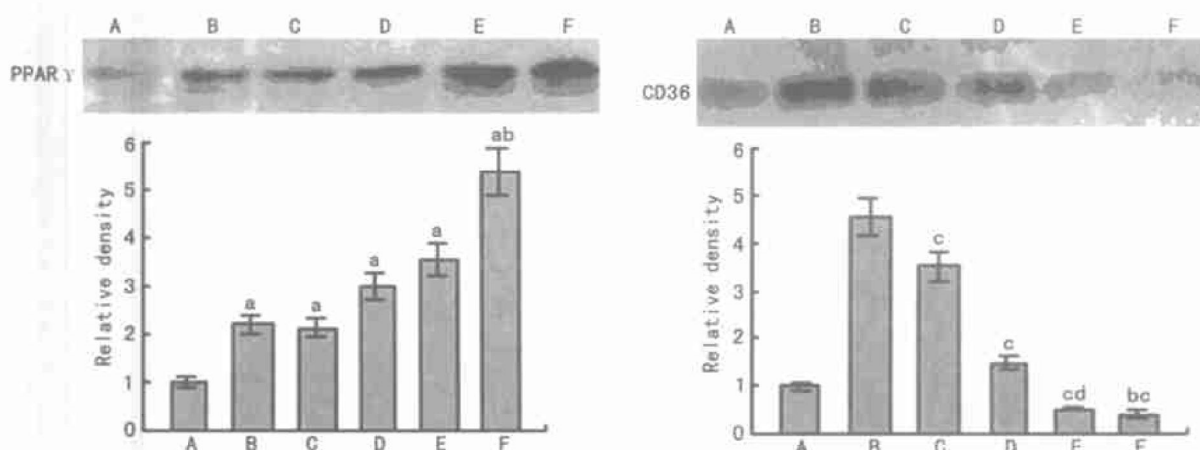


图 3. 高密度脂蛋白 2 和 3 对 THP-1 巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 蛋白表达的影响 ($n=3$) a: $P<0.05$, 与对照组相比; b: $P<0.05$, 与高密度脂蛋白 2 组相比; c: $P<0.05$, 与氧化型低密度脂蛋白组相比; d: $P<0.05$, 与氧化型低密度脂蛋白+高密度脂蛋白 2 组相比。

Figure 3. Effects of HDL₂ and HDL₃ on protein expression of PPAR γ and CD36 in THP-1 macrophages

3 讨论

Stempfer 等^[6]曾收集 14 916 个年龄在 40~84 岁的人的血液标本,分别检测 HDL、HDL₂、HDL₃ 及载脂蛋白 A_{iv}、A_①和 B 水平,跟踪调查 5 年,分析各项与心肌梗死危险性的关系得出,虽然 HDLC 和 HDL₂ 水平升高伴有心肌梗死的危险性明显降低,但是 HDL₃ 却是心肌梗死最强的预测因子。Kempen 等^[7]也有类似的报道。我们的实验结果表明,与 HDL₂ 相比,HDL₃ 对 PPAR γ 的应答基因 CD36 表达的抑制更加明显,这可能是 HDL₃ 比 HDL₂ 更能抑制细胞内脂质蓄积的机制之一。

大量体内外实验提示,巨噬细胞在动脉粥样硬化早期病变发生过程中具有关键作用,并能促进斑块发展。巨噬细胞通过其膜上的清道夫受体摄取内皮下的 ox-LDL,而 ox-LDL 是公认的最重要的致动脉粥样硬化脂蛋白^[8]。体外试验提供大量证据证明,巨噬细胞的清道夫受体主要是 SRA-iv/①和 CD36,这些受体不仅调节细胞脂质代谢,对细胞内脂质蓄积和泡沫细胞的形成也具有重要的病理学意义。CD36 在血小板、单核/巨噬细胞、微血管内皮细胞、视网膜色素上皮细胞、横纹肌和平滑肌细胞以及脂肪组织上都有表达。CD36 能识别很多种配体,除 ox-LDL 外,还识别阴离子磷脂、凋亡细胞、凝血栓蛋白等。与 LDL 受体不同的是,清道夫受体的表达不因细胞内胆固醇脂质增多而受到反馈抑制。而且有实验证明,ox-LDL 可以通过诱导细胞内 CD36 基因的表达来增加脂质的摄入。

过氧化体增殖物激活型受体(PPAR)属于核受体超家族的一类转录因子^[9],可被脂肪酸及其衍生物如白三烯、前列腺素等多种内源性及其他外源性物质所激活,通过干预 NF- κ B 等细胞内信号传导途径,调控多种靶基因的转录而在调节脂代谢、糖代谢、细胞分化等过程中起重要作用并与动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等重要疾病的发生密切相关。大量研究已证明,PPAR 在动脉壁的内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞均有表达,是与糖和脂质代谢有关的基因编码蛋白转录因子调节器。PPAR 能与多种配体结合并被激活,如长链脂肪酸、亚油酸和花生四烯酸代谢产物、噻唑类抗糖尿病药物等。有研究表明生长因子,如表皮生长因子和血小板源生长因子,可以通过 MAP 激酶信号通路使 PPAR 磷酸化,磷酸化可以明显抑制经由 PPAR 的配体依赖性和非配体依赖性转录活性^[10]。这种抑制可以通过 MAP 激酶使 PPAR 丝氨酸-82 磷酸化来调节,进而调节 CD36

转录。先前有实验证明转化生长因子 β 可以使 MAP 激酶磷酸化,磷酸化的 MAP 激酶使 PPAR γ 磷酸化,而磷酸化的 PPAR γ 进而抑制 CD36 基因转录。

我们的实验结果发现,单独用 ox-LDL 处理 THP-1 巨噬细胞,经油红 O 染色可见细胞内出现大量脂滴,聚集在细胞核周围,呈现泡沫细胞形状。高效液相色谱分析细胞内胆固醇和胆固醇酯也可见,单独用 ox-LDL 处理 THP-1 巨噬细胞胆固醇含量明显增高,细胞内 PPAR γ 和 CD36 mRNA 及蛋白表达也相应增高。而加用 HDL(HDL₂ 或 HDL₃) 或单独用 HDL(HDL₂ 或 HDL₃) 处理的 THP-1 巨噬细胞细胞内胆固醇均有不同程度的减少,单独用 HDL₃ 处理的细胞内脂质蓄积程度比单独用 HDL₂ 还要轻,并且 HDL₃ 对 PPAR γ 表达的上调作用及对 CD36 表达的抑制作用也高于 HDL₂。本研究结果表明 HDL₃ 之所以可以明显降低心肌梗死的危险性,可能与它能刺激 PPAR γ 的表达和磷酸化,进而抑制其应答基因 CD36 的表达,减少细胞内脂质蓄积,抑制泡沫细胞的形成有关。

[参考文献]

- [1] Lund-Katz S, Liu L, Thurnham SI, Phillips MC. High density lipoprotein structure. *Front Biosci*, 2003, **8**: d1 044-054
- [2] Han J, Hajjar DP, Zhou X, Gotto AM Jr, Nicholson AC. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated gene expression. *J Biol Chem*, 2002, **277** (26): 23 582-586
- [3] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*, 2000, **105**: 1 049-056
- [4] Han J, Hajjar DP, Tauras JM, Nicholson AC. Cellular cholesterol regulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 830-838
- [5] 王佐,李全忠,杨向东,肖尚志,杨永宗. 高效液相色谱分析氧化型低密度脂蛋白处理的 U937 细胞内胆固醇及胆固醇酯. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (4): 317-320
- [6] Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1991, **325** (6): 373-381
- [7] Kempen HJ, van Gent CM, Buytenhek R, Buis B. Association of cholesterol concentrations in low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and high-density lipoprotein subfractions, and of apolipoproteins AI and AII, with coronary stenosis and left ventricular function. *J Lab Clin Med*, 1987, **109** (1): 19-26
- [8] Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1993, **268** (16): 11 811-816
- [9] Adams M, Reginato MJ, Shao D, Lazar MA, Chatterjee VK. Transcriptional activation by peroxisome proliferator-activated receptor γ is inhibited by phosphorylation at a consensus Mitogen-activated Protein Kinase Site. *J Biol Chem*, 1997, **272** (8): 5 128-132
- [10] Han J, Hajjar DP, Tauras JM, Feng J, Gotto, Jr AM, Nicholson AC. Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and TGF- β 2 decrease expression of CD36, the Type B scavenger receptor, through mitogen-activated protein kinase phosphorylation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Biol Chem*, 2000, **275** (2): 1 241-246

(此文编辑 文玉珊)