

肝 X 受体激动剂对人 THP-1 细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 和肝 X 受体 α 、 β 亚型表达的影响

颜伟¹, 胡厚源¹, 周林², 张同欣¹, 刘旭东¹

(1. 第三军医大学西南医院心内科 重庆市介入心脏病学研究所, 重庆市 400038;

2. 第三军医大学大坪医院, 重庆市 400042)

[关键词] 病理学与病理生理学; 肝 X 受体激动剂的抗动脉粥样硬化机制; 逆转录-聚合酶链反应; 单核-巨噬细胞; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 3 β -羟基-5 α , 6 α -环氧胆烷酸甲酯; T-0901317

[摘要] 目的 研究肝 X 受体激动剂 3 β -羟基-5 α , 6 α -环氧胆烷酸甲酯和进口肝 X 受体激动剂 T-0901317 对 THP-1 细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1、肝 X 受体激动剂 α 和肝 X 受体激动剂 β 亚型 mRNA 表达的影响。方法 应用逆转录-聚合酶链反应检测 3 β -羟基-5 α , 6 α -环氧胆烷酸甲酯和 T-0901317 作用前后 THP-1 细胞源性巨噬细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1、肝 X 受体激动剂 α 和肝 X 受体激动剂 β 的 mRNA 表达, 免疫组织化学检测三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 蛋白水平的表达。结果 3 β -羟基-5 α , 6 α -环氧胆烷酸甲酯和 T-0901317 均能显著上调 THP-1 细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 和肝 X 受体激动剂 α 的 mRNA 表达 ($P < 0.01$), 并呈时间和剂量依赖性; 在对肝 X 受体激动剂 β 表达的影响方面, 低浓度的 T-0901317 能明显上调肝 X 受体激动剂 β 的表达, 而 3 β -羟基-5 α , 6 α -环氧胆烷酸甲酯只有在较高浓度时 (10 μ mol/L) 才表现出上调肝 X 受体激动剂 β 表达的作用 ($P < 0.05$)。结论 3 β -羟基-5 α , 6 α -环氧胆烷酸甲酯以激动肝 X 受体激动剂 α 为主, 并与 T-0901317 一样, 可上调 THP-1 细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 和肝 X 受体激动剂 α 的表达。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Liver X Receptors Agonists on the Expression of ATP-Binding Cassette Transporter A1, Liver X Receptors α and Liver X Receptors β mRNA in THP-1 Cells

YAN Wei¹, HU Hou Yuan¹, ZHOU Lin², ZHANG Tong Xin¹, and LIU Xu Dong¹

(1. Department of Cardiology, Southwest Hospital; 2. Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[KEY WORDS] Macrophage; ATP-Binding Cassette Transporter A1; Methyl 3 β -Hydroxy-5 α , 6 α -Epoxycholesterol; T-0901317; Liver X Receptors; THP-1; Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction

[ABSTRACT] Aim To evaluate the effects of Methyl 3 β -hydroxy-5 α , 6 α -epoxycholesterol (MHEC) and T-0901317 on the expression of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), liver X receptors (LXR) α and LXR β in THP-1 cells. Methods

THP-1 cells were cultured and treated with LXRs agonists MHEC and T-0901317 respectively. The mRNA expressions of ABCA1, LXR α and LXR β were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Immunohistochemical method was used to assess the expression of ATP-binding cassette transporter A1 protein in the cells. Results Both of the two

LXR agonists' treatment significantly increased ABCA1 mRNA and LXR α mRNA in a time and dose-dependent fashion in THP-1 cells. The expression of ATP-binding cassette transporter A1 protein also increased in the treated cells. While the LXR β expression in T-0901317 group was stronger than in MHEC group. Conclusions Both MHEC and T-0901317 can up-regulate the expressions of ATP-binding cassette transporter A1 and LXR α in THP-1 cells, and MHEC is more likely to be a selective agonist to LXR α .

近年研究发现, 肝 X 受体 (liver X receptors, LXR) 作为核受体在调节胆固醇代谢方面具有重要作用, 它可被氧化甾醇所激活, 调节参与胆固醇代谢的关

键酶, 加速体内某些组织和细胞过多胆固醇的清除过程, 从而维持体内胆固醇平衡。LXR 还可通过促进三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达, 增强胆固醇的逆转运^[1]。目前以去氧胆酸为原料高效合成的肝 X 受体激动剂 3 β -羟基-5 α , 6 α -环氧胆烷酸甲酯 (methyl 3 β -hydroxy-5 α , 6 α -epoxycholesterol, MHEC)^[2] 已通过¹HNMR 图谱测试鉴定, 并已完成受体结合实验。本实验进一步研究 MHEC 和 T-0901317 (进口肝 X 受体激动剂) 对人 THP-1 细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体

[收稿日期] 2004-06-29

[修回日期] 2004-12-01

[作者简介] 颜伟, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机理与防治, 电话为 010-89663328, E-mail 为 yanwei0123@sohu.com。通讯作者胡厚源, 副教授, 硕士研究生导师, 现从事冠心病基础与临床、动脉粥样硬化发病机理与防治方面的研究, 电话为 023-68765171, E-mail 为 houyuanhu@hotmail.com。周林, 副研究员, 硕士研究生导师, 现从事冠心病和心肌病方面的研究, 电话为 023-68757014, E-mail 为 linzhou@hotmail.com。

A1、LXR α 和 LXR β 基因 mRNA 水平表达的影响,并应用免疫组织化学 SP 法检测三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 蛋白的表达。

1 材料和方法

1.1 试剂和仪器

1640 培养基购自美国 Hyclony 公司;小牛血清购自美国 Gibco 公司;二甲基亚砷(DMSO, dimethyl sulfoxide)和佛波酯(PMA, Phorbol 12-myristate 13-acetate)购自美国 Sigma 公司;Tripure 分离试剂购自美国 Roche 公司;RNA 聚合酶链反应试剂盒(AMV) VER. 2.1 购自 TAKARA 公司;人单核细胞株 THP-1 为第三军医大学免疫学教研室惠赠;MHEC(LXR 激动剂)为第三军医大学药学教研室惠赠;T-0901317(进口 LXR 激动剂)购自美国 Cayman 公司;聚合酶链反应 Markers(600、500、400、300、200 和 100 bp) 购自鼎国生物工程公司;羊 ABCA1 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;兔 SP 免疫组织化学试剂盒购自北京中山生物技术有限公司。

CO₂ 培养箱购自美国 Thermo Forma 公司;低温高速离心机购自美国 Beckman 公司;SmartSpec 3000 紫外光/可见光分光光度计购自美国 BIO-RAD 公司;PTC-100 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪购自美国 MJ Research 公司;UVP 凝胶图像分析系统购自英国 UVP 公司。

1.2 细胞培养和分组

THP-1 细胞培养于含 10% 小牛血清的 1640 培养基中,置于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养,当细胞长到对数生长期时,加入佛波酯(溶于 DMSO),使佛波酯终浓度为 0.2 μ mol/L,孵育 72 h 后细胞贴壁,转变为巨噬细胞,用于实验。分别加入 MHEC 或 T-0901317,按终浓度各自分为 0 μ mol/L、0.01 μ mol/L、0.1 μ mol/L、1.0 μ mol/L 和 10 μ mol/L 5 组,其中不加药物组(0 μ mol/L)即为对照组,作用 24 h 后收集细胞,用于 ABCA1、LXR α 和 LXR β 表达的检测,以了解浓度与效应的关系;另外,两种 LXR 激动剂以 1 μ mol/L 的终浓度分别作用 0 h、12 h、24 h、48 h 和 72 h 后,收集细胞,用于 ABCA1、LXR α 和 LXR β 基因表达的检测,以检测时间与效应的关系。每次实验均设复孔,实验共重复 5 次。

1.3 逆转录—聚合酶链反应检测三磷酸腺苷结合盒转运体 A1、肝 X 受体 α 和 β 的 mRNA 表达

收集各组细胞,采用 Tripure 分离试剂抽提细胞总 RNA,测定其 A_{260 nm} 以及 A_{260 nm}/A_{280 nm},保证比值

均 ≥ 1.6 , 然后进行逆转录反应。

聚合酶链反应引物设计及合成: ABCA1、LXR α 、LXR β 和 β -Actin 引物使用 Primer Premier 5 软件自行设计,由上海生工生物技术有限公司合成,序列为:

ABCA1 上游引物: 5'-TGT TTC CGT TAC CCG ACT C-3'; 下游引物: 5'-GAC ATC AGC CCT CAG CAT C-3', 扩增产物长度为 291 bp。④LXR α 上游引物: 5'-TCC CAC GGA TGC TAA TG-3'; 下游引物: 5'-TCC CAG GAA TGT TTG CC-3', 扩增产物长度为 236 bp。④LXR β 上游引物: 5'-AGC CTT GCC TGA CCA CC-3'; 下游引物: 5'-TCT GGA AGA CTC GCT GGG-3', 扩增产物长度为 165 bp。 β -actin1 上游引物: 5'-GTG GGC CGC TCT AGG CAC CAA-3'; 下游引物: 5'-CTC TTT GAT GTC ACG CAC GAT TTC-3', 预计扩增产物长度为 540 bp。 β -actin2 上游引物: 5'-ACA CTG TGC CCA TCT ACG AGG GG-3'; 下游引物: 5'-ATG ATG GAG TTG AAG GTA GTT TCG TGG AT-3', 扩增产物长度为 360 bp。聚合酶链反应条件为 ABCA1、 β -actin1: 94℃ 3 min \rightarrow 94℃ 30 s \rightarrow 53℃ 45 s \rightarrow 72℃ 75 s, 共 40 个循环, 72℃ 7 min, 4℃ 保温。LXR α 、 β -actin2: 94℃ 3 min \rightarrow 94℃ 30 s \rightarrow 54℃ 45 s \rightarrow 72℃ 75 s, 共 40 个循环, 72℃ 7 min, 4℃ 保温; LXR β 、 β -actin2: 94℃ 3 min \rightarrow 94℃ 30 s \rightarrow 56℃ 45 s \rightarrow 72℃ 75 s, 共 40 个循环, 72℃ 7 min, 4℃ 保温; 聚合酶链反应产物以含有 0.5 mg/L 溴化乙锭的 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分离,紫外光照下以 UVP 凝胶图像分析系统成像和定量分析。

1.4 免疫组织化学 SP 法检测三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的表达

取对数生长期细胞,离心收集后,制成单细胞悬液,将细胞接种到放置盖玻片的培养皿中,24 h 后换液,然后加入佛波酯,继续培养 72 h,转化为巨噬细胞,分别加入肝 X 受体激动剂 MHEC 和 T-0901317,终浓度均为 1 μ mol/L,设加等体积无水酒精溶剂的对照组,24 h 后取出盖玻片,浸入 0.01 mol/L PBS 溶液中(pH 7.4)轻轻漂洗 3 min \times 2 次,用 95% 酒精固定 15 min,然后按常规进行免疫组织化学染色。结果分析采用 Image-Pro Plus(Media Cybernetics Inc. USA)图像分析系统,不同组每张细胞爬片随机测定 5 个视野(即 5 幅测试图像),测定细胞的平均光密度(optical density, OD)值。

1.5 统计学处理

所有资料采用 SPSS 10.0 统计分析软件包进行处理,所得到的数值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有显著性, *P* < 0.01 为差异

有非常显著性。

2 结果

2.1 两种肝 X 受体激动剂对 THP-1 细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 mRNA 表达的影响

两种肝 X 受体激动剂以 $0.01 \mu\text{mol/L}$ 作用于 THP-1 细胞 24 h 后, 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 mRNA 表达即有非常显著的增加, 并呈现一定的量效关系, 即药物浓度越高, 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达的增加越明显。同时, 两种 LXR 激动剂促进三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达的作用还表现出一定的时间依赖性, 即随着药物作用时间的延长, ABCA1 的表达呈逐渐上升的趋势(图 1, Figure 1)。

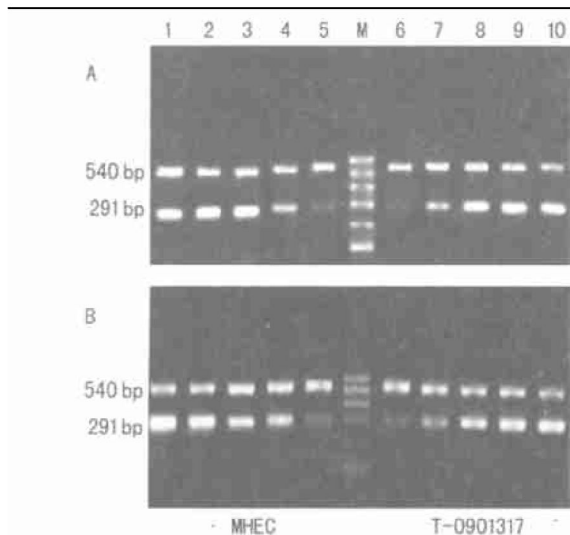


图 1. 肝 X 受体激动剂对 THP-1 细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 mRNA 表达的影响

A 为不同浓度肝 X 受体激动剂作用, A 中 5 和 6 为 $0 \mu\text{mol/L}$, 4 和 7 为 $0.01 \mu\text{mol/L}$, 3 和 8 为 $0.1 \mu\text{mol/L}$, 2 和 9 为 $1 \mu\text{mol/L}$, 1 和 10 为 $10 \mu\text{mol/L}$ 。B 为肝 X 受体激动剂作用不同时间, B 中 5 和 6 为作用 0 h, 4 和 7 为作用 12 h, 3 和 8 为作用 24 h, 2 和 9 为作用 48 h, 1 和 10 为作用 72 h。

Figure 1. Effects of liver X receptors agonists on the mRNA expression of ATP-binding cassette transporter A1 in THP-1 cells

2.2 两种肝 X 受体激动剂对 THP-1 细胞肝 X 受体 α mRNA 表达的影响

THP-1 细胞正常情况下有 LXR α 的表达, 给予 MHEC 和 T-0901317 作用后, LXR α 的表达明显增加, 亦呈剂量和时间依赖性增加, 但随着干预药物浓度的增加和作用时间的延长, 其增幅是逐渐减小的(图 2, Figure 2)。

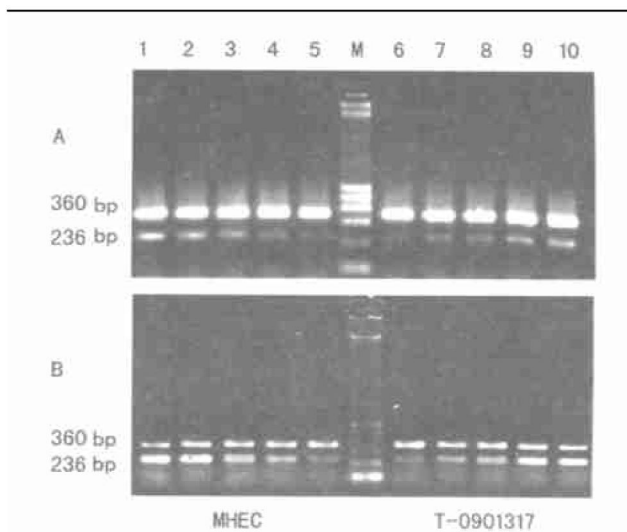


图 2. 肝 X 受体激动剂对 THP-1 细胞肝 X 受体 α mRNA 表达的影响

A 为不同浓度肝 X 受体激动剂作用, A 中 5 和 6 为 $0 \mu\text{mol/L}$, 4 和 7 为 $0.01 \mu\text{mol/L}$, 3 和 8 为 $0.1 \mu\text{mol/L}$, 2 和 9 为 $1 \mu\text{mol/L}$, 1 和 10 为 $10 \mu\text{mol/L}$ 。B 为肝 X 受体激动剂作用不同时间, B 中 5 和 6 为作用 0 h, 4 和 7 为作用 12 h, 3 和 8 为作用 24 h, 2 和 9 为作用 48 h, 1 和 10 为作用 72 h。

Figure 2. Effects of liver X receptors agonists on the mRNA expression of liver X receptor α in THP-1 cells

2.3 两种肝 X 受体激动剂对 THP-1 细胞肝 X 受体 β mRNA 表达的影响

正常情况下, THP-1 细胞中有少量 LXR β 表达, MHEC 和 T-0901317 作用 24 h 后, LXR β mRNA 的表达略有改变。MHEC 浓度为 $0.01 \sim 1 \mu\text{mol/L}$ 时, LXR β mRNA 表达无明显变化, 浓度达到 $10 \mu\text{mol/L}$ 时, LXR β mRNA 的表达与对照组比较有明显增加 ($P < 0.05$); T-0901317 在 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 浓度时, LXR β mRNA 的表达即有增加(表 1, Table 1)。

表 1. 不同浓度肝 X 受体激动剂作用 24 h 后 THP-1 细胞肝 X 受体 β mRNA 的表达($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 1. Effects of liver X receptors agonists on the mRNA expression of liver X receptor β in THP-1 cells (24 h)

作用浓度	T-0901317 作用后	MHEC 作用后
$0 \mu\text{mol/L}$	0.35 ± 0.04	0.35 ± 0.03
$0.01 \mu\text{mol/L}$	0.36 ± 0.05	0.35 ± 0.04
$0.1 \mu\text{mol/L}$	0.45 ± 0.06^a	0.39 ± 0.07
$1.0 \mu\text{mol/L}$	0.57 ± 0.06^b	0.42 ± 0.04
$10 \mu\text{mol/L}$	0.60 ± 0.08^b	0.46 ± 0.05^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组 ($0 \mu\text{mol/L}$) 比较。

2.4 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 免疫组织化学检测结果

以两种 LXR 激动剂(1 $\mu\text{mol/L}$)作用 24 h 后, THP-1 细胞 ABCA1 蛋白的表达明显增强, 而对照组仅呈弱阳性(图 2, Figure 2)。图像分析系统测定细胞的平均光密度值为对照组 853 ± 131 、MHEC 组 3756 ± 242 、T-0901317 组 4121 ± 185 。药物组与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$)。

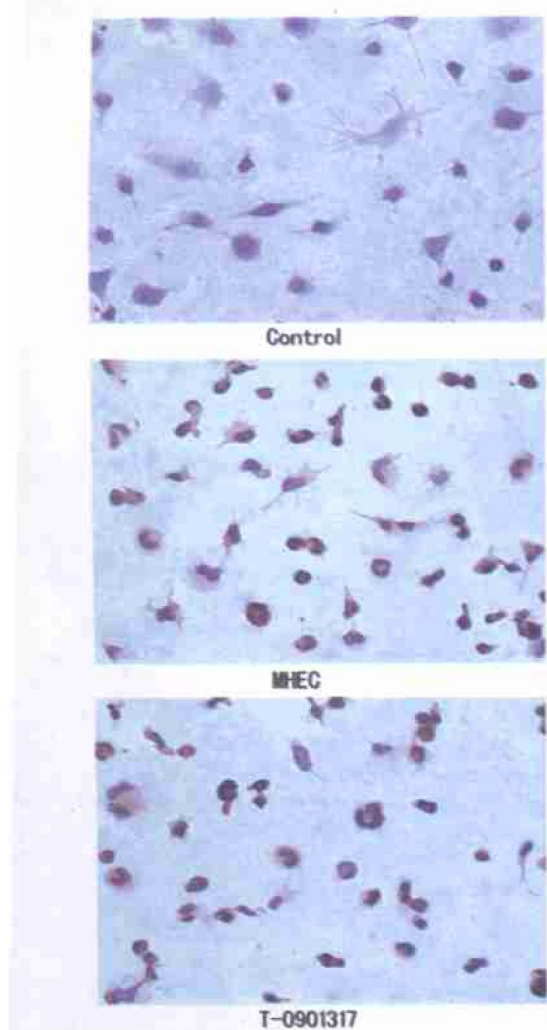


图 3. 两种肝 X 受体激动剂作用于 THP-1 细胞 24 h 后三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的表达($\times 66$)

Figure 3. Effects of liver X receptors agonists on the expression of ATP-binding cassette transporter A1 protein in THP-1 cells

3 讨论

胆固醇负荷的巨噬—泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块形成的基础。循环单核细胞与血管内皮粘附后进入血管内膜, 继而吞噬氧化或糖基化脂蛋白, 最终转变为泡沫细胞。因此, 寻找能够促进胆固醇逆转的新型药物已成为当前心血管病药物研究和开发

的焦点。ABCA1 蛋白为进化过程中高度保守的跨膜蛋白, 属于 ABC(ATP-binding cassette transporter) 基因编码蛋白质家族中的一员。人的 ABCA1 蛋白含 2201 个氨基酸, 分子质量约为 220 kDa, 人与鼠 ABCA1 的同源性高达 94%。ABCA1 蛋白有 4 个结构域, 其中 2 个跨膜结构域, 另 2 个结构域伸入胞质, 为 ATP 结合结构域, 通过与 ATP 结合为跨膜转运提供能量。在 ABCA1 基因近端启动子附近有 LXR 反应元件(LXRE)存在, 因此可被 LXR/RXR 激活^[3,4]。ABCA1 可转运多种配体, 包括磷脂、胆固醇、无机离子、氨基酸、多肽、维生素、多种药物和离子螯合物等^[5]。

现已证明, ABCA1 蛋白是一种重要的胆固醇外流调节蛋白(cholesterol efflux regulatory protein, CERP), 在胆固醇的逆向转运中起重要作用^[6-10], 能将组织细胞内的胆固醇逆向转运到血浆与高密度脂蛋白结合, 直接参与动脉粥样硬化斑块中脂质的清除过程, 降低胆固醇在外周组织的积聚。ABCA1 基因突变可引起 Tangier 病, 是因为其编码的 CERP 异常导致胆固醇逆向转运障碍^[7], 胆固醇在外周组织特别是网状内皮系统大量聚积, 亦可大量沉积于血管壁, 表现出早发动脉粥样硬化现象。通过对 Tangier 病人和 ABCA1 基因敲除小鼠的研究发现胆固醇积累主要发生在巨噬细胞中。巨噬细胞中脂类的积聚会导致 ABCA1 表达上调和细胞内胆固醇的外流, 启动胆固醇逆转运过程。目前研究证明, 这个过程的调控主要是通过 LXR 核受体途径介导的。

肝 X 受体可分为 LXR α (NR1H3) 和 LXR β (NR1H2) 两种亚型, LXR α 和 LXR β 两亚型的序列具有较高的同源性, 但它们在人体中的表达分布明显不同, LXR α 主要在脂质代谢旺盛的组织细胞内表达, 如肝脏、肾、小肠、脾、脑垂体、肾上腺、脂肪组织及巨噬细胞等; LXR β 几乎存在于所有的组织细胞中, 但均呈低水平表达。LXR 为配体依赖性核受体, 要与相应的配体结合后才能被活化。LXR 的配体即 LXR 激动剂, 包括天然氧化甾醇、化学合成的氧化甾醇及其类似物。目前, 已通过化学方法人工合成了一些作用强大的 LXR 配体, 如 T-0901317、hypocholeamide 等。LXR α 和 LXR β 可被生理浓度下的氧化甾醇所激活。LXR 蛋白主要分布在细胞核中, 与氧化甾醇配体结合活化后需与维甲酸 X 受体(retinoid X receptors, RXR) 结合形成异源二聚体, 通过与靶基因 LXRE 结合, 调节靶基因的表达, 发挥其生物学效应^[3]。

本实验采用未给予胆固醇负荷的巨噬细胞为研

研究对象,对比研究 MHEC 和 T0901317 两种肝 X 受体激动剂对巨噬细胞中 ABCA1 等几种靶基因表达的影响。结果发现 MHEC 和 T-0901317 均能够显著上调 THP-1 细胞中 ABCA1 的表达,同时 MHEC 和 T-0901317 都能上调 THP-1 细胞 LXR α 基因的表达,证实了巨噬细胞中 LXR α 基因自身激活机制的存在。当来源于氧化型低密度脂蛋白的氧化甾醇(LXR 配体)在巨噬细胞中过多积聚时,不仅通过作用于这些靶基因启动子附近的 LXR 反应元件(LXRE),直接上调 ABCA1、ABCG1 和载脂蛋白 E 等靶基因的表达^[3,4,12-14],促进胆固醇外流,进一步转运到肝脏被代谢清除^[15,16],还可以通过上调 LXR α 基因自身的表达,以正反馈的形式放大自身的作用。因此,LXR 激动剂对于维持机体胆固醇的平衡和抑制动脉粥样硬化病变的形成具有重要意义。

本研究还发现 MHEC 和 T-0901317 对 LXR β 基因表达的影响不同,0.1 μ mol/L 浓度组 T-0901317 已使 LXR β mRNA 表达有显著增强,1 μ mol/L 和 10 μ mol/L 组 LXR β mRNA 的表达有更显著的增强,这与文献报道 T-0901317 是一种非选择性的 LXR 激动剂的结论相符合。与之不同,0.01~1 μ mol/L 浓度组 MHEC 对 LXR β 基因的表达没有明显影响,当 MHEC 浓度达到 10 μ mol/L 时 LXR β mRNA 的表达才显著增强($P < 0.05$),提示 MHEC 是一种以激活 LXR α 为主的选择性 LXR 激动剂。

本研究表明,MHEC 是一种 LXR α 选择性激动剂,与 T-0901317 一样可上调 THP-1 细胞中 ABCA1 和 LXR α 基因的表达,且具有剂量和时间依赖性,可能有着良好的抗动脉粥样硬化应用前景。

[参考文献]

- [1] Schmitz G, Langmann T. Structure, function and regulation of the ABC1 gene product. *Curr Opin Lipidol*, 2001, **12** (2): 129-140
- [2] 郑辉,徐长荣,周向东. 新型 LXR 配体——环氧胆烷酸甲酯一类物的化学合成. 第三军医大学学报杂志, 2001, **23** (9): 1 091-093
- [3] Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JM, Medina J, Li L, Lustig K, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science*, 2000, **289**: 1 524-529
- [4] Costet P, Luo Y, Wang N, Tall AR. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *Biol Chem*, 2000, **275**: 28 240-245
- [5] Linton KJ, Higgins CF. The escherichia coli ATP-binding cassette(ABC) proteins. *Mol Microbiol*, 1998, **28** (1): 5-13
- [6] Brooks WA, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency. *Nat Genet*, 1999, **22** (4): 336-345
- [7] Bodzioch M, Oso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet*, 1999, **22** (4): 347-351
- [8] Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet*, 1999, **22** (4): 352-355
- [9] 唐朝克,易光辉,唐国华,王佐,王燕,刘录山,等. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 在泡沫细胞胆固醇流出中的作用. 中国动脉硬化杂志, 2003, **11** (4): 304-308
- [10] 王佐,唐朝克,吕运成,李榕娟,危当恒,万载阳,等. 苦蛋白对 THP-1 细胞源性泡沫细胞的形成及三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的影响. 中国动脉硬化杂志, 2004, **12** (1): 27-30
- [11] Klucken J, Buchler C, Orso E, Kaminski WE, Porsch-Ozcurumez M, Liebisch G, et al. ABCG1(ABC8), the human homolog of Drosophila white gene, is a regulator of macrophage cholesterol and phospholipids transport. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (2): 817-822
- [12] Schwartz K, Lawn RM, Wade DP. Sterol-response transcription factor LXR regulates ABC1 gene expression and apolipoprotein-mediated cholesterol efflux in macrophages. *Biochem Biophys Res*, 2000, **274**: 794-802
- [13] Venkateswaran A, Repa JJ, Lobaccaro JM, Bronson A, Mangelsdorf DJ, Edwards PA. Human White/Murine ABC8 mRNA Levels Are Highly Induced in Lipid-loaded Macrophages. *Bio Chem*, 2000, **275** (19): 14 700-707
- [14] Laffitte BA, Repa JJ, Joseph SB, Wilpitz DC, Mangelsdorf DJ, Tontonoz P. LXR control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 507-512
- [15] Tall AR, Wang N. Tangier disease as a test of the reverse cholesterol transport hypothesis. *Clin Invest*, 2000, **106**: 1 205-207
- [16] Fayard E, Schoonjans K, Auwerx J. Xol INXS: role of the liver X and the farnesol X receptors. *Curr Opin Lipidol*, 2001, **12** (2): 112-113

(此文编辑 朱雯霞)

《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》 (生物医药类)一览表(2003 年度)

福建医科大学学报
复旦学报医学科学版
腹部外科
肝胆外科杂志
肝脏
高血压杂志
工业卫生与职业病
骨与关节损伤杂志

广东药学院学报
广东医学
广西医科大学学报
广州医学院学报
广州中医药大学学报
贵阳医学院学报
贵阳中医学院学报
国际眼科杂志