

[文章编号] 1007-3949(2008)16-04-0261-04

• 实验研究 •

# 烟酸对小鼠体内胆固醇逆转运的影响及其机制

赵水平<sup>1</sup>, 董 静<sup>1</sup>, 倪占玲<sup>2</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011; 2. 河南省人民医院心内科, 河南省郑州市 450002)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; 胆固醇逆转运; 烟酸; 三磷酸腺苷结合盒转运体 G5; 胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶; 肝 X 受体  $\alpha$

[摘要] 目的 观察烟酸干预后对小鼠体内胆固醇逆转运的影响, 并探讨其机制。方法 14 只 C57BL/6 小鼠随机分为两组, 分别给予普通饲料、烟酸添加饲料喂养 4 周后, 腹腔注射经乙酰化-低密度脂蛋白及<sup>3</sup>H-胆固醇处理过的小鼠巨噬细胞悬液(0.5 mL/鼠, 细胞数为  $5.0 \times 10^6$ ), 单独笼养 24 h 后测定粪便中的<sup>3</sup>H-胆固醇含量(占注射总量的百分比); 逆转录聚合酶链反应测定小鼠肝脏和小肠三磷酸腺苷结合盒转运体 G5、肝 X 受体  $\alpha$  mRNA 及肝脏胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶 mRNA 表达并用 Western blot 印迹检测肝脏和小肠的三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 和肝 X 受体  $\alpha$  蛋白表达。结果 与对照组比较, 烟酸组小鼠肝脏和小肠的三磷酸腺苷结合盒转运体 G5、肝 X 受体  $\alpha$ 、肝脏胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶 mRNA 水平和肝肠的三磷酸腺苷结合盒转运体 G5、肝 X 受体  $\alpha$  蛋白质水平均增高, 粪便中的胆固醇流出率增加 21%。结论 烟酸可能通过上调体内肝 X 受体  $\alpha$ , 从而刺激三磷酸腺苷结合盒转运体 G5、胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶表达来发挥促进小鼠体内胆固醇逆转运作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Effect of Niacin on Reverse Cholesterol Transport in Mice in Vivo and the Mechanism

ZHAO Shu Ping, DONG Jing, and NING Zhan Ling

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Pathophysiology; Atherosclerosis; Reverse cholesterol transport; niacin; ATP binding cassette transporter G5; Cholesterol 7  $\alpha$ -hydroxylase; Liver X receptor  $\alpha$

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of niacin on reverse cholesterol transport in mice in vivo and the possible mechanism. **Methods** 14 C57BL/6 mouse were treated with ordinary diet and niacin in diet for 4 weeks, then the semice were injected intraperitoneally with <sup>3</sup>H-cholesterol labeled and cholesterol-loaded raw 264.7 macrophages (0.5 mL/mice, the amount of cells achieve  $5.0 \times 10^6$ ). After 24 h, feces were collected and analyzed the appearance of <sup>3</sup>H-tracer (as the percentage of the total injected counts). Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) were used to evaluate ABCG5; CYP7 $\alpha$ , LXRA mRNA of liver and ABCG5, LXRA mRNA of intestina expression. And the level of ABCG5, LXRA proteins of liver and intestina was analyzed by Western blot. **Results** It was observed that niacin increased reverse cholesterol transport by 21% in mice in vivo in contrast to the control ( $P < 0.05$ ). Niacin incrated ABCG5; CYP7 $\alpha$ , LXRA mRNA of liver and ABCG5, LXRA mRNA of intestina expression, while having the same effect on the expression of liver, and intestina, ABCG5 and LXRA protein. **Conclusion** These results suppose that niacin promtes reverse cholesterol transport by increasing ABCG5 and CYP7 $\alpha$  expression which is stimulated by LXRA.

大量临床流行病学研究发现, 人群中血浆高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平与冠心病发生率呈负相关, 提示高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 具有抗动脉粥样硬化作用。长期以来, 用来解释 HDL 这一抗动脉粥样硬化作用机制主要是 HDL 参与的胆固醇逆转运过程。胆固醇逆转运是机体排出过多胆固醇的唯

一途径, 也是目前认为机体内对抗动脉粥样硬化发生的主要机制之一<sup>[1,2]</sup>。烟酸作为一种独特而全面的调脂药物得到广泛应用, 且有临床试验证实长期应用可显著减少冠心病事件发生的风险。烟酸也是目前升高 HDLC 最有效的药物之一, 但有关烟酸对体内胆固醇逆转运的影响目前国内外均未见报道。本实验采用本中心已建立的替代方法测定烟酸对小鼠体内胆固醇逆转运的影响, 并深入探讨其机制<sup>[3]</sup>。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

14 只 10 周龄健康雄性 C57BL/6 小鼠 (SPF 级)

[收稿日期] 2008-03-03 [修回日期] 2008-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30470705)

[作者简介] 赵水平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, 联系电话为 0731-5295806, E-mail 为 zhaosp@med-mail.com.cn。通讯作者董静, 博士研究生, 医师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, 联系电话为 0731-5295806 或 13786153134, E-mail 为 djq97@sohu.com。倪占玲, 博士, 主治医师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 nightingale-ni@hotmail.com。

购自北京协和医科大学实验动物中心, (体重 22~25 g), 饲养在中南大学湘雅二医院实验动物中心。细胞株 raw 264.7 细胞购买自中国科学院上海细胞库, HDL、DMEM 培养基购自美国 sigma 公司, 胎牛血清购自杭州四季青生物工程材料有限公司, 牛血清白蛋白 (Bovine serum albumin, BSA) 购自 Sino American Biotec, 乙酰化低密度脂蛋白 (acetylated low density lipoprotein, AcLDL) 购自中国科学院协和生物化学研究所, 烟酸原粉由北京赛科药业有限公司惠赠,  $^3\text{H}$ -胆固醇购自 Amersham Life Science 公司。RT-PCR 试验中, Trizol 为美国 Invitrogen 公司产品, 逆转录试剂盒购自美国 Promega 公司, 引物由北京奥科生物公司设计及合成, 三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 (ATP binding cassette transporter G5, ABCG5) 和肝 X 受体  $\alpha$  (Liver X receptor alpha, LXRA) 羊抗鼠一抗均购自美国 SANTA CRUZ 公司, 兔抗羊二抗购自美国 KPL 公司, 其余试剂为国产分析纯。液闪计数器为芬兰产 WALLAC1409 型。

## 1.2 动物干预

10 周龄 C57BL/6 小鼠 14 只随机分为对照组 (喂饲普通饲料) 和烟酸干预组 (喂饲 1% 烟酸添加饲料)。喂养 4 周后, 给小鼠腹腔注射制备好的细胞悬液 (0.5 mL/鼠), 单独笼养 24 h 后处死小鼠, 进行相关检测。

## 1.3 细胞培养及干预

Raw 264.7 细胞用含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中培养。待细胞生长至对数生长期时用 0.25% 的胰蛋白酶消化, 800 r/min 离心 5 min 取得细胞沉淀, 然后用含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液重悬细胞, 调整细胞浓度为  $1 \times 10^8/\text{L}$ , 接种于 24 孔培养板, 1 mL/孔 (即细胞数为  $1 \times 10^5/\text{孔}$ ), 于 37℃、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中静置培养。制备干预液: 取所需的 AcLDL 于 15 mL 离心管, 使其终浓度为 50 mg/L, 加入所需的  $^3\text{H}$  胆固醇 (终浓度 5 mCi/L), 37℃ 孵育 30 min, 再加入所需量的 DMEM 培养液, 混匀。将制备好的干预液加至上述已培养 24 h 的细胞中, 再于 37℃、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中静置培养 48 h。收获干预好的细胞, 给小鼠腹腔注射: 胰蛋白酶消化细胞, 细胞吹散离心后加入预冷的 DMEM 冲洗 2 遍, 1 000 r/min 离心 2 min, 将细胞悬浮于不含胎牛血清的 DMEM 中, 调整细胞数为  $1 \times 10^9/\text{L}$  后, 细胞悬液转移至 1 mL 注射器 (置冰上); 吸取剩余的细胞悬液 80  $\mu\text{L}$  3 次, 分别置于 3 个 EP 管中, 离心后, 各吸取 10  $\mu\text{L}$  上清, 用液闪计数器记数, 吸除剩余上清, 加入 200  $\mu\text{L}$  正己烷/异丙醇 (3:2), 混匀, 离心, 吸取有机相于液

闪瓶内 (重复抽提两遍), 真空干燥, 加入液闪液进行记数 (计算出细胞内和上清液记数的比例, 细胞内应 95%)。

## 1.4 粪便处理

用镊子拣取小鼠粪便至 EP 管中并称重 (净重), 后将其转移至研钵中 (理想的粪便浓度为 1.6 g/14 mL 溶剂, 即相当于 114 g/L), 充分混匀 1~2 min, 取 200  $\mu\text{L}$  混匀液至液闪瓶内, 加入 10 mL 液闪液, 振荡混匀, 过夜; 第二天再振荡液闪瓶, 并进行液闪记数。计算粪便总的放射活性, 并计算其占注射活性的百分比。

## 1.5 胆固醇逆转运相关受体 mRNA 表达测定

处死小鼠, 分别取肝脏和小肠组织用冷生理盐水冲洗后, 滤纸吸干, 称重, -20℃ 保存。分别称取 100 mg 肝脏和小肠组织按 Trizol 试剂盒说明书提取总 RNA。取各组细胞总 RNA 2  $\mu\text{g}$  逆转录合成 cDNA, 再取逆转录产物 10  $\mu\text{L}$  进行 PCR 循环。各引物序列如下: 三磷酸甘油醛 (Glyceraldehydes phosphate dehydrogenase, GAPDH) 上游 5'-TCACTG CCA CCC AGA AGA ACT-3', 下游 5'-TGA AGT CGC AGG AGA CAA CC-3'; ABCG5 上游 5'-GTG GCT CTG CTC AGC ATC TCT-3', 下游 5'-GTT TGC CTG GAA TCT GGA TGT-3', 胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶 (cholesterol 7  $\alpha$ -hydroxylase, CYP7 $\alpha$ ) 上游 5'-CGC ATG TTT CTC AAC GAT ACA-3', 下游 5'-CTG GCA GGT TGT TTA GTT GCT-3', LXRA 上游 5'-AGC TGC AAC TCA ATG ATG CTG 3', 下游 5'-TCA AAG TAC GGA GGC TCA CCA-3', PCR 扩增产物长度分别为 308、270、245 和 210 bp。扩增条件: 94℃ 预变性 4 min 后, 94℃ 变性 45 s  $\rightarrow$  51℃ (CYP7 $\alpha$ ) 或 55℃ (LXRA) 或 57℃ (ABCG1 和 GAPDH), 退火 60 s  $\rightarrow$  72℃ 延伸 70 s, 共 35 个循环, 最后 72℃ 延伸 10 min。反应结束后, 取反应产物 5  $\mu\text{L}$  进行 1% 琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, UVP 型凝胶图像分析系统摄图, 并分析各组目的基因及 GAPDH 基因灰度值, 以二者的比值代表 mRNA 的表达量。

## 1.6 Western blot 印迹检测三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 和肝 X 受体 $\alpha$ 蛋白表达

取 100 mg 冰冻组织于玻璃匀浆器中匀浆后加入裂解液进行裂解 (膜蛋白裂解液: 50 mmol/L Tris, 150 mmol/L NaCl, 1 mmol/L EDTA, 1% Triton X-100; 核蛋白裂解液 A: 10 mmol/L HEPES pH 7.9, 10 mmol/L KCl, 0.1 mmol/L EDTA, 0.1 mmol/L EGTA, 1 mmol/L DTT, 0.5 mmol/L PMSF, 1 mmol/L Leupeptin, 1 mmol/L Aprotinin) 于 4℃ 离心 15 min, 弃除沉淀, BCA 法进行蛋白定量, 取 50  $\mu\text{g}$  蛋白加入 4 $\times$  SDS 凝胶加样缓

冲液中,在 100℃加热 10 min 使蛋白变性。用 10% SDS-PAGE 进行电泳分离,转 PVDF 膜,封闭液封闭 2 h,按 1:1 000 分别加入羊抗鼠 ABCG5 一抗和 LXR $\alpha$  一抗,4℃孵育过夜,PBST 漂洗 3 次,按 1:2 000 分别加入辣根过氧化物酶标记的兔抗羊二抗,室温孵育 1 h,PBST 漂洗 3 次,用 Western blot 印迹荧光检测试剂盒于 X 线片曝光。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。

### 1.7 统计学分析

所有试验数据均输入 SPSS 13.0 统计软件包进行统计分析,对主要指标进行正态性检验,采用单因素方差分析来进行组间比较,以  $\bar{x} \pm s$  表示,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 烟酸对小鼠体内的胆固醇逆转运的影响

小鼠腹腔注射制备好的细胞悬液,24 h 后收集粪便能检测到胆固醇,烟酸干预组粪便中胆固醇流出率为  $1.08 \pm 0.06$ ,与对照组 ( $0.79 \pm 0.05$ ) 比较增加 34% ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 烟酸对三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 mRNA 表达的影响

ABCG5 和内对照 GAPDH 的 PCR 产物分别是 270 bp 和 308 bp,结果发现肝脏和小肠组织均有少量 ABCG5 mRNA 表达 ( $0.29 \pm 0.03$  和  $0.27 \pm 0.04$ )。烟酸干预组肝脏和小肠组织中 ABCG5 mRNA 表达 ( $0.64 \pm 0.10$  和  $0.73 \pm 0.06$ ) 明显高于对照组,分别增加 1.3 倍和 1.7 倍 ( $P < 0.05$ ; 图 1)。

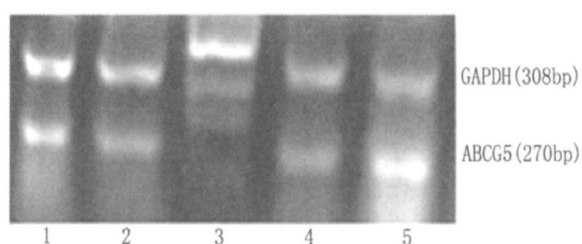


图 1. 烟酸对肝肠肝脏三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 mRNA 表达的影响 1、5 分别为烟酸干预组肝脏、小肠,2、4 分别为对照组肝脏、小肠,3 为 Mark。

### 2.3 烟酸对肝 X 受体 $\alpha$ mRNA 表达的影响

对照组的肝脏和小肠 LXR $\alpha$  mRNA 的表达分别为  $0.19 \pm 0.02$  和  $0.22 \pm 0.03$ ,烟酸干预组分别增至  $0.43 \pm 0.06$  和  $0.67 \pm 0.06$ ,分别增加了 1.2 倍和 2.1 倍,差异有统计学意义(图 2)。

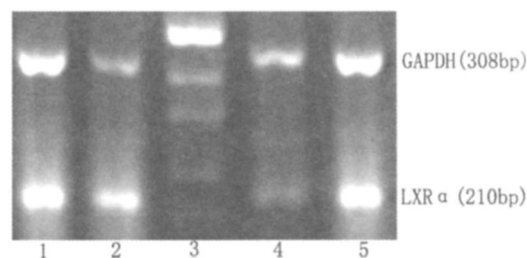


图 2. 烟酸对肝肠和肝 X 受体  $\alpha$  mRNA 表达的影响 1、5 分别为烟酸干预组肝脏、小肠,2、4 分别为对照组肝脏、小肠,3 为 Mark。

### 2.4 烟酸对胆固醇 7 $\alpha$ 羟化酶 mRNA 表达的影响

取小鼠肝脏组织检测 CYP7 $\alpha$  mRNA 的表达情况。CYP7 $\alpha$  和内对照 GAPDH 的 PCR 产物分别是 245 bp 和 308 bp,以二者的 OD 比值来表示 CYP7 $\alpha$  的表达情况。结果发现烟酸刺激 CYP7 $\alpha$  的表达,上调表达 125.9% ( $P < 0.05$ ) (对照组为  $0.35 \pm 0.03$ ,烟酸干预组为  $0.78 \pm 0.14$ ,图 3)。

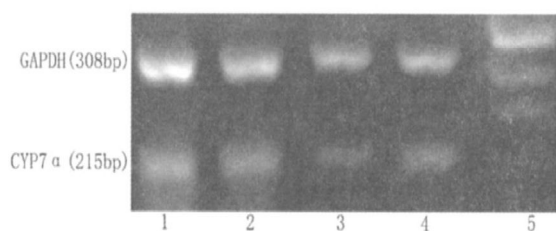


图 3. 烟酸对肝脏胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶 mRNA 表达的影响 1、2 为烟酸干预组肝脏,3、4 为对照组肝脏,5 为 Mark。

### 2.5 烟酸对肝脏三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 和肝 X 受体 $\alpha$ 蛋白表达的影响

取冰冻肝组织提取组织膜蛋白 ABCG5 和核蛋白 LXR $\alpha$ ,二者经 Western 印迹检测,发现普通饲料喂养肝脏 ABCG5 和 LXR $\alpha$  的蛋白质水平基本没有表达 ( $0.018 \pm 0.03$ ,  $0.021 \pm 0.03$ ),烟酸干预后两种组织的 ABCG5 和 LXR $\alpha$  蛋白表达增强 ( $0.73 \pm 0.06$ ,  $0.65 \pm 0.10$ ),分别增加了 40 和 30 倍 ( $P < 0.01$ ; 图 4)。

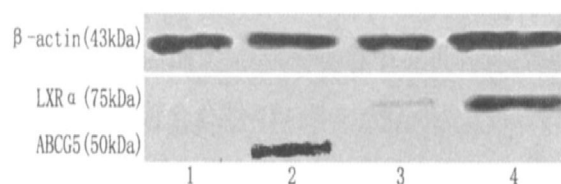


图 4. 烟酸对肝脏三磷酸腺苷结合盒转运体 G5 和肝 X 受体  $\alpha$  蛋白表达的影响 1、2 分别为对照组、烟酸干预组 LXR $\alpha$  蛋白表达情况;3、4 分别为对照组、烟酸干预组 ABCG5 蛋白表达情况。

### 3 讨论

烟酸类药物是应用于临床四十多年的降脂药物,因其升高 HDLC 作用强且能降低脂蛋白 a,故近年来在临床上重新得到关注。临床实验证实烟酸能减缓颈动脉内中膜厚度即动脉粥样硬化发展进程<sup>[4]</sup>。Rubic 等研究发现烟酸能刺激单核细胞过氧化物酶增殖物激活受体  $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 的易位及上调 PPAR $\gamma$  和三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达,提示有可能增加 HDL 介导的胆固醇流出<sup>[5]</sup>。本实验室亦曾报道烟酸能够促进体外脂肪细胞的胆固醇流出<sup>[6]</sup>并能上调高脂血症兔主动脉壁 ABCA1 的表达<sup>[7]</sup>;但烟酸对体内胆固醇流出的影响如何至今未见报道。本研究旨在探讨烟酸对小鼠体内胆固醇逆转运及相关受体 ABCG5、LXR $\alpha$  和 CYP7 $\alpha$  的表达影响。本研究发现,烟酸干预组肝脏和小肠的 ABCG5、LXR $\alpha$ 、CYP7 $\alpha$  表达在基因和蛋白质水平均上调,同时粪便中胆固醇流出率明显升高,首次在体研究证实烟酸具有确切的促进体内胆固醇逆转运作用。

胆固醇逆转运(RCT)过程能将体内多余的胆固醇经转运体介导从外周细胞流出,转移至 HDL,随血液循环至肝脏,与肝细胞表面受体结合,被选择性摄取后转变为胆汁酸盐,继而由粪便排除体外<sup>[8]</sup>。胆固醇逆转运是机体排出过多胆固醇的唯一途径,也是目前认为体内抗动脉粥样硬化的主要机制之一<sup>[1,2]</sup>。RCT 是一个复杂的动态平衡过程,涉及到多种酶、受体及蛋白转运体,在胆固醇流出、酯化、转运及清除任一环节的变化均可影响胆固醇逆转运的速率和效率。体外实验我们曾报道烟酸能促进巨噬细胞通过 ABCG1 介导的胆固醇流出,本研究探讨了烟酸对体内胆固醇逆转运各环节的影响。

胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶是从胆固醇合成胆汁酸的限速酶,控制着胆固醇的体内平衡。CYP7 $\alpha$  基因敲除,导致小鼠肝脏与血管壁胆固醇大量积聚<sup>[9,10]</sup>。临床研究已经明确阻断胆汁酸肠肝循环导致胆汁酸合成增加,血浆 LDLC 降低。本研究观察到烟酸能上调 CYP7 $\alpha$  而促进胆汁酸的合成,加速胆固醇由粪便排出。ABCG5 和 ABCG8 是 ATP 结合盒转运子家族成员,在肝脏和小肠细胞内质网中形成异源二聚体,主要功能是促使胆固醇转运到肝脏,合成胆汁<sup>[11]</sup>。ABCG5/G8 过表达促使胆固醇随胆汁分泌增多,ABCG5/G8 缺乏导致胆汁胆固醇分泌减少,血浆、组织

胆固醇及植物固醇水平升高,可引起动脉粥样硬化和早发冠心病<sup>[12]</sup>。本研究发现烟酸促进小鼠肝脏和小肠的 ABCG5 表达,提示烟酸增加体内胆固醇逆转运可能与 ABCG5 的上调密切相关。

那么机体是通过什么机制调控 ABCG5 和 CYP7 $\alpha$  等因子的表达从而影响体内胆固醇逆转运呢?肝 X 受体(LXR $\alpha$ ) 在维持体内胆固醇平衡方面起着感受器作用,主要在脂质代谢旺盛的组织细胞内表达,如肝、小肠、脂肪组织及巨噬细胞等<sup>[13,14]</sup>。通过对关键靶基因转录的控制来调节胆固醇分解、储存、吸收和转运,在体内胆固醇平衡调节中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。本研究中我们发现,烟酸能促进肝脏和小肠的 LXR $\alpha$  转录及蛋白水平的表达,同时 ABCG5、CYP7 $\alpha$  表达也升高并伴随小鼠粪便胆固醇流出率的升高,因此我们推测烟酸可能通过上调体内 LXR $\alpha$ ,从而刺激 ABCG5、CYP7 $\alpha$  表达,发挥促进体内胆固醇逆转运作用。

### [参考文献]

- [1] Luo Q F, Sun L, Du G H, et al. Progress in new drugs targeting reverse cholesterol transport [J]. *J Chin Pharmacol Bull*, 2006, **22** (8): 904-907.
- [2] R Ohashi, H Mu, X Wang, et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis [J]. *J QJM*, 2005, **98** (12): 845-856.
- [3] 倪占玲,赵水平,彭道泉,等. 体内巨噬细胞来源的胆固醇逆转运效率监测方法[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (12): 937-939.
- [4] Mckenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders [J]. *J Arch Intern Med*, 2004, **164** (7): 697-705.
- [5] Rubic t, Trottmann M, Lorenz RL. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoic cells by niacin [J]. *J Biochem Pharmacol*, 2004, **67**: 411-419.
- [6] 于碧莲,赵水平,谢湘竹,等. 烟酸对 3T3-L1 脂肪细胞胆固醇流出的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (4): 289-292.
- [7] 范文娟,赵水平,阳军. 烟酸对高脂血症兔主动脉壁脂蛋白脂肪酶与三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (8): 626-629.
- [8] Marina C, Daniel J, Rader. Macrophage reverse cholesterol transport key to the regression of atherosclerosis [J]? *J Circulation*, 2006, **113** (21): 2 548-555.
- [9] Maria LF, Kristy L. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids [J]. *J Nutr*, 2005, **135** (9): 2 075-078.
- [10] Pullinger CR, Eng C, Salen G, et al. Human cholesterol 7 $\alpha$  hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype [J]. *J Clin Invest*, 2002, **110** (1): 109-117.
- [11] Mi Hye Lee, Kangno Lu, Star Hazard, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption [J]. *J Nature Genetics*, 2001, **27** (1): 79-83.
- [12] John F. Oram, Ashley M. Vaughan. ATP-binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease [J]. *J Circulation Research*, 2006, **99** (10): 1 031-043.
- [13] Tontonoz P, Mergesdorf DJ. Liver X receptor signaling pathway in cardiovascular disease [J]. *J Mol Endocrinol*, 2003, **17** (6): 985-993.
- [14] Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptor as integrators of metabolic and inflammatory signaling [J]. *J Clin Invest*, 2006, **116** (3): 607-614.
- [15] Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport [J]. *J Circ Res*, 2005, **96** (12): 1 221-232.

(此文编辑 李小玲)