

丹参酮 II A 对泡沫细胞胆固醇平衡的影响

卢德赵, 林韬琦, 王萍儿, 杨 贞, 沃兴德  
(浙江中医药大学生命科学院, 浙江省杭州市 310053)

[关键词] 丹参酮 II A; 胆固醇平衡; 泡沫细胞; 氧化型低密度脂蛋白  
[摘 要] 目的 通过体外细胞实验阐明丹参酮 II A 对泡沫细胞胆固醇平衡的影响。方法 体外培养小鼠 RAW264.7 细胞,以氧化型低密度脂蛋白诱导为泡沫细胞模型,并用不同浓度的丹参酮 II A 进行处理,通过油红 O 染色观察细胞内脂质堆积情况,酶比色法定量检测细胞内总胆固醇和胆固醇酯的变化,荧光定量 PCR 和 Western Blot 检测细胞中 CD36、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1)、肝脏 X 受体  $\alpha$  (LXR $\alpha$ )、过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 及 PPAR $\gamma$  的 mRNA 和蛋白表达。结果 0 ~ 20 mg/L 的丹参酮 II A 对泡沫细胞增殖活力无明显影响,20 mg/L 丹参酮 II A 干预后,泡沫细胞内胆固醇酯与总胆固醇的比值显著降低,细胞内脂质累积减少,并上调 ABCA1、LXR $\alpha$  和 PPAR $\alpha$  的 mRNA 和蛋白表达,但对 CD36 表达无明显作用。结论 丹参酮 II A 能抑制泡沫细胞的形成,其机制可能是通过诱导 PPAR $\alpha$ 、LXR $\alpha$  和 ABCA1 表达,促进胆固醇的外排。  
[中图分类号] R363 [文献标识码] A

Effect of Tanshinone II A on Cholesterol Homeostasis in Foam Cells

LU De-Zhao, LIN Tao-Qi, WANG Ping-Er, YANG Zhen, and WO Xing-De  
(College of Life Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China)

[KEY WORDS] Tanshinone II A; Cholesterol Homeostasis; Foam Cell; Oxidized Low Density Lipoprotein  
[ABSTRACT] **Aim** The effect of tanshinone II A on cholesterol homeostasis in foam cells was studied in vitro. **Methods** The foam cell induced from RAW264.7 macrophage with oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) were treated with different concentration of tanshinone II A. The relative cell viability were detected by MTT methods, and the change of total cholesterol and cholesterol ester in the cells were detected with the enzyme colorimetric quantifies. The lipid accumulation in cell was observed by oil red O dyeing, then the expressions of CD36, ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1), liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) and peroxisome proliferator activated receptors  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), PPAR $\alpha$  were detected with the methods of fluorescent quantitation PCR and Western Blot. **Results** The cell viability was not affected when tanshinone II A concentrations were in the range of 0 ~ 20 mg/L. The ratio of cholesterol ester and total cholesterol decreased and lipid accumulation decreased when the foam cells were treated with 20 mg/L tanshinone II A. Meanwhile, the expression of ABCA1, LXR $\alpha$ , PPAR $\alpha$  were increased, but the expression of CD36 had no obvious variance. **Conclusion** Tanshinone II A can inhibit the formation of foam cells induced from RAW264.7 by ox-LDL, the mechanism is possibly related to inducing the expressions of PPAR $\alpha$ , LXR $\alpha$  and ABCA1 and promoting the excretion of cholesterol.

巨噬细胞泡沫化是早期动脉粥样硬化 (As) 病变的标志之一,其形成主要原因是细胞内胆固醇平衡被打破,巨噬细胞大量摄取氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 颗粒,在胞内大量蓄积胆固醇酯<sup>[1]</sup>,因此维持巨噬细胞内胆固醇含量的动态平衡至关重要。中药丹参是唇形科植物丹参 (Salvia miltiorrhiza

Bge) 的干燥根茎,具有祛瘀止痛、活血通经和清心除烦的作用,可用于治疗心绞痛、冠心病等症。丹参酮 II A 是其最主要的有效成分之一。丹参酮 II A 能通过降低 As 血清甘油三酯 (TG)、胆固醇及低密度脂蛋白受体浓度,升高一氧化氮 (NO) 浓度,而抑制 As 斑块的形成,具有明确的抗 As 作用<sup>[2]</sup>,但其

[收稿日期] 2011-12-18  
[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81102841)  
[作者简介] 卢德赵,博士,讲师,研究方向为中医药抗动脉粥样硬化,E-mail 为 ludezhao@126.com。通讯作者沃兴德,教授,博士研究生导师,研究方向为脂与脂质代谢研究,E-mail 为 woxtcm@126.com。

具体机制尚未明确。本研究拟从细胞胆固醇平衡角度探讨丹参酮 II A 干预泡沫细胞形成的作用,为丹参酮 II A 抗 As 作用机制的研究和临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

RAW264.7 细胞株购于中国科学院上海细胞库;丹参酮 II A 购于安徽武尔塔医药科技有限公司;RPMI1640 培养基、胎牛血清购自杭州四季青生物工程材料研究所;总胆固醇(TC)和游离胆固醇(FC)检测试剂盒购于宁波塞克生物技术有限公司。PCR 引物由上海生物工程公司合成;荧光定量 PCR 试剂盒购于 TAKALA 公司;CD36、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)、过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )、PPAR $\gamma$ 、肝脏 X 受体  $\alpha$ (LXR $\alpha$ ) 羊抗体均购于 Santa Cruz 公司。

### 1.2 主要仪器

P80MX 超速离心机(日本 Hitachi 公司)、SpectraMax M3 酶标仪(美国 MD 公司)、AKTA 液相色谱仪(美国 GE 公司)、细胞培养箱(德国 Heraeus 公司)、DM IL 型倒置荧光显微镜(德国 Leica 公司)、IQ5 荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

### 1.3 ox-LDL 的制备

健康人血清经序列超速离心法及 Sepharose 6B 凝胶过滤法分离获取纯化的低密度脂蛋白(LDL)。Lowry 法测蛋白浓度后加入适量 1 mol/L CuSO<sub>4</sub>,使之终浓度为 5 mmol/L,37℃ 水浴孵育 24 h,使 LDL 氧化,并按丙二醛测定试剂盒说明书方法测定 LDL 氧化程度。氧化后 LDL(ox-LDL)转入透析袋中,于含 0.1% EDTA-Na<sub>2</sub> 的 PBS 缓冲液中室温透析 24 h,浓缩后用 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌,测定浓度后 4℃ 保存,并在分离后 2 周内使用。

### 1.4 细胞培养及药物处理

小鼠 RAW264.7 细胞培养于含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基中,每 2~3 天传代 1 次,生长良好的 RAW264.7 细胞加入含 20 mg/L 的 ox-LDL,孵育 24 h 后 RAW264.7 细胞被诱导分化成泡沫细胞<sup>[3]</sup>,培养液中加入不同浓度丹参酮 II A (10、20、30、40、50 和 60 mg/L)培养 24 h 后进行细胞增殖活力和细胞内胆固醇含量检测,筛选最佳的丹参酮 II A 处理浓度。并对该浓度丹参酮 II A 处理 24 h 后的泡沫细胞进行油红 O 染色、荧光定量 PCR 及 Western Blot 检测。

### 1.5 细胞增殖活力检测

将生长状态良好的对数期 RAW264.7 细胞以  $1 \times 10^4$  个/孔浓度传代培养于 96 孔板中,加入不同剂量的丹参酮 II A,使其终浓度为 10、20、30、40、50 和 60 mg/L,每个浓度设 6 个重复。5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h 后,利用 MTT 法在波长 570 nm 处检测各组样品吸光度值(A<sub>570</sub>)。

### 1.6 细胞内总胆固醇及游离胆固醇的测定

不同剂量丹参酮 II A 处理后的泡沫细胞清洗后用细胞刮刀刮下,分别转移至 1.5 mL 的 EP 管中,再用无水乙醇超声破碎萃取细胞内胆固醇,按总胆固醇和游离胆固醇试剂盒操作说明书,测定细胞内总胆固醇和游离胆固醇的含量,根据  $CE(\%) = (TC - FC)/TC \times 100\%$ ,求出泡沫细胞内胆固醇酯与总胆固醇的比值。

### 1.7 油红 O 染色观察泡沫细胞形态

细胞处理后用 PBS 清洗 3 遍后加入 4% 多聚甲醛固定 10 min,PBS 轻轻洗 1 次,再用 60% 异丙醇固定 5 min,用油红 O 染色 15 min,立即用 PBS 清洗 3 遍,显微镜下观察泡沫细胞形态。

### 1.8 荧光定量 PCR 检测

细胞孵育结束后,收集各实验组细胞,按 TRIzol 试剂盒说明书提取细胞总 RNA 并将总 RNA 逆转录合成 cDNA。取产物以 GAPDH 为内参照进行定量 PCR 扩增。GAPDH 引物为上游 5'-TCAC-CATCTTCCAGGAGCGAG-3',下游 5'-TGTCGCTGTT-GAAGTCAGAG-3',产物长度为 324 bp;ABCA1 引物为上游 5'-CTCAGAGGTGGCTCTGATGAC-3',下游 5'-CCCATACAGCAAGAGCG AAG -3',产物长度为 284 bp;CD36 引物序列为上游 5'-GAGAAC TGTTA-TGGGGCTAT-3',下游 5'-TTCAACTGGAGAGGCCAA-AGG-3',产物长度为 265 bp,LXR $\alpha$  引物序列为上游 5'-TCTGGAGACATCTCGGAGGTA-3',下游 5'-GGCT-CACCAGTTTCATTAGCA-3',产物长度为 302 bp;PPAR $\alpha$  的引物序列为上游 5'-CTGTCCTCTCTC-CCCACTGGA-3',下游 5'-TGACTGAGGAAGG GCT-GG AAG-3',产物长度为 200 bp。PPAR $\gamma$  引物序列为上游 5'-ATAAAGCA TCAGGCTTCCACT-3',下游 5'-GCACTTCTGAAACCGACAGTA-3',产物长度为 143 bp。反应结束后进行软件分析。

### 1.9 Western Blot 检测

收集各实验组细胞,加入 1 mL 细胞裂解液(30 mmol/L Tris,8 mol/L 尿素,4% CHAPS,pH8.5),冰浴下超声破碎细胞,4℃ 下离心 30 min,收集上清。并采用 Western Blot 法进行蛋白质定量。蛋白质样

品先用 7.5% SDS-PAGE 凝胶进行分离,后用湿转法将蛋白转移到 PVDF 膜上,再将膜进行封闭,1:200 羊抗兔的一抗孵育,1:1000 兔抗鼠的二抗孵育及 ECL 显色。

1.10 统计学处理

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS10.0 统计软件分析数据,两个均数间的比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丹参酮 II A 对 RAW264.7 源泡沫细胞增殖活力的影响

浓度范围在 0 ~ 20 mg/L 的丹参酮 II A 对泡沫细胞增殖活力无明显影响,当丹参酮 II A 浓度  $\geq 30$  mg/L 时对细胞活性有显著抑制作用(图 1)。

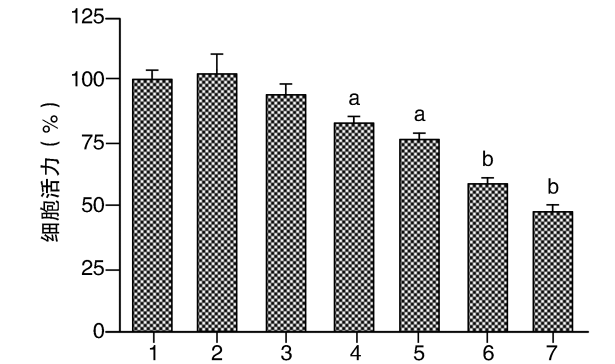


图 1. 丹参酮 II A 对泡沫细胞增殖活力的影响 1 为泡沫细胞(20 mg/L ox-LDL 诱导 RAW264.7 细胞 24 h),2 ~ 7 依次为 10、20、30、40、50 和 60 mg/L 丹参酮 II A 处理的泡沫细胞。a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ ,与泡沫细胞相比。

Figure 1. The effect of tanshinone II A on the foam cell viability

2.2 丹参酮 II A 对泡沫细胞内胆固醇含量的影响

20 mg/L ox-LDL 诱导 RAW264.7 细胞后,细胞内的胆固醇酯与总胆固醇明显增加,胆固醇酯与总胆固醇比值达到 50% 以上。经丹参酮 II A 干预后,细胞内总胆固醇和胆固醇酯与总胆固醇的比值下降。其中 20 mg/L 丹参酮 II A 干预后,泡沫细胞内胆固醇酯与总胆固醇的比值为 27.21%,说明 20 mg/L 丹参酮 II A 就能有效抑制脂质在细胞中的积累(表 1)。

2.3 丹参酮 II A 调节泡沫细胞内脂质的积累

正常 RAW264.7 细胞中油红 O 染色阳性细胞很少。ox-LDL 处理后 RAW264.7 细胞由于大量摄取 ox-LDL 导致胞内脂质堆积,油红 O 染色阳性,脂滴较大,且细胞体积增大,形态多呈圆形或不规则形,符合泡沫细胞的特征。20 mg/L 丹参酮 II A 处理后 RAW264.7 细胞中油红 O 染色阳性细胞明显下降,可以看出 20 mg/L 丹参酮 II A 能显著抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化(图 2)。

表 1. 细胞内胆固醇和胆固醇酯的含量( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )  
Table 1. Cholesterol and cholesteryl ester content within the cells( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

丹参酮 II A (mg/L)	ox-LDL (mg/L)	TC (mg/dL)	FC (mg/dL)	CE
0	0	49.00 $\pm$ 1.34	41.29 $\pm$ 0.81	15.73% $\pm$ 1.20%
0	20	89.23 $\pm$ 2.11	44.12 $\pm$ 1.10	50.05% $\pm$ 2.47%
10	20	78.24 $\pm$ 1.23	44.28 $\pm$ 0.64	43.40% $\pm$ 4.21%
20	20	58.02 $\pm$ 0.52	42.23 $\pm$ 0.59	27.21% $\pm$ 3.71% <sup>a</sup>
30	20	48.37 $\pm$ 1.68	35.12 $\pm$ 0.98	27.39% $\pm$ 2.98% <sup>a</sup>
40	20	41.15 $\pm$ 2.25	31.12 $\pm$ 1.62	24.37% $\pm$ 3.01% <sup>a</sup>
50	20	42.72 $\pm$ 1.54	32.05 $\pm$ 0.98	24.98% $\pm$ 2.26% <sup>a</sup>
60	20	41.34 $\pm$ 1.10	31.27 $\pm$ 0.42	24.36% $\pm$ 3.94% <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与泡沫细胞(20 mg/L ox-LDL 诱导组)比较。

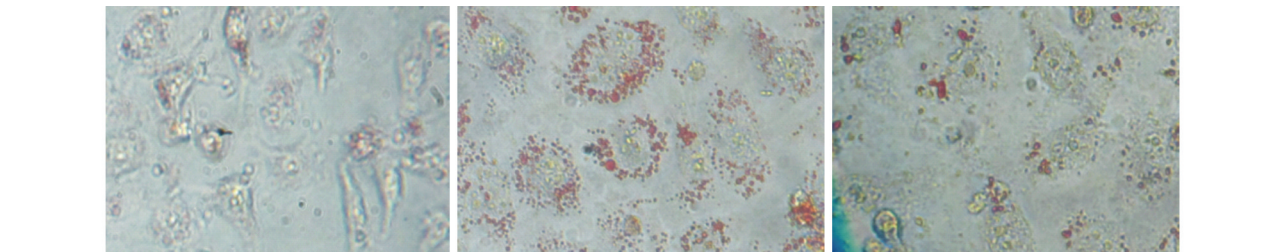


图 2. 细胞油红 O 染色图(400  $\times$ ) 左为 RAW264.7 细胞(常规培养),中为泡沫细胞(20 mg/L ox-LDL 诱导 RAW264.7 细胞 24 h),右为 20 mg/L 丹参酮 II A 处理的泡沫细胞。

Figure 2. Cells of oil red O dyeing



2.4 丹参酮 II A 对 CD36、ABCA1、LXRα、PPARα 和 PPARγ 的 mRNA 表达的影响

RAW264.7 细胞在含 20 mg/L ox-LDL 的培养液中培养 24 h 后,细胞中 CD36、ABCA1、LXRα、PPARα 和 PPARγ mRNA 显著增加。20 mg/L 丹参酮 II A 处理 RAW264.7 源泡沫细胞 24 h 后,结果发现,丹参酮 II A 可诱导 ABCA1、LXRα 和 PPARα 的 mRNA 表达,同时抑制 PPARγ 的 mRNA 表达,但对

CD36 mRNA 表达无明显影响(表 2)。  
2.5 丹参酮 II A 对 CD36、ABCA1、LXRα、PPARα 和 PPARγ 的蛋白表达的影响

20 mg/L 丹参酮 II A 处理 RAW264.7 源泡沫细胞后,ABCA1 和 LXRα 和 PPARα 的蛋白表达增加,而 CD36 与药物处理前差异无显著性,但 PPARγ 蛋白表达下降(图 3 和表 2)。

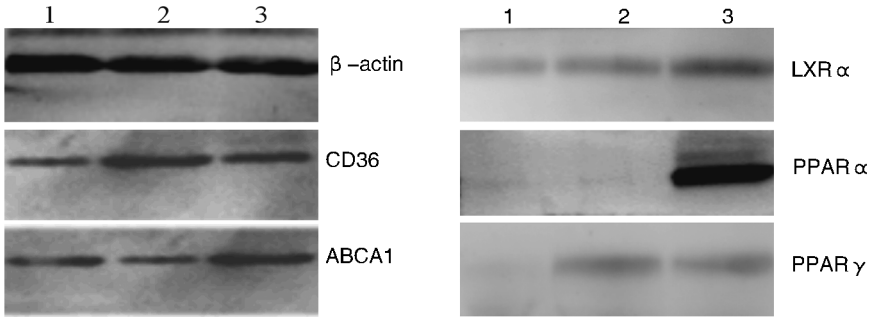


图 3. CD36、ABCA1、LXRα、PPARα 和 PPARγ 的蛋白表达 1 为 RAW264.7 细胞(常规培养),2 为泡沫细胞(20 mg/L ox-LDL 诱导 RAW264.7 细胞 24 h),3 为 20 mg/L 丹参酮IIA 处理的泡沫细胞。

Figure 3. Protein expression of CD36, ABCA1, LXRα, PPARα and PPARγ

表 2. 丹参酮 II A 对 CD36、ABCA1、LXRα、PPARα 和 PPARγ 的 mRNA 和蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Effect of tanshinone II A on mRNA and protein expression of CD36, ABCA1, LXRα, PPARα and PPARγ ( $\bar{x} \pm s$ )

参 数	RAW264.7 细胞组		泡沫细胞组		丹参酮 II A 组	
	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
CD36	1.00 ± 0.07	0.55 ± 0.05	4.32 ± 0.39 <sup>a</sup>	2.44 ± 0.34 <sup>a</sup>	3.86 ± 0.46	1.86 ± 0.25
ABCA1	1.00 ± 0.06	0.42 ± 0.08	1.52 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.38 ± 0.12	7.54 ± 0.55 <sup>b</sup>	1.54 ± 0.34 <sup>b</sup>
LXRα	1.05 ± 0.06	0.21 ± 0.12	2.89 ± 0.49 <sup>a</sup>	0.52 ± 0.17 <sup>a</sup>	9.36 ± 0.79 <sup>b</sup>	2.83 ± 0.31 <sup>b</sup>
PPARα	1.01 ± 0.10	0.12 ± 0.03	2.21 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.11 ± 0.07	5.83 ± 1.77 <sup>b</sup>	12.32 ± 1.04 <sup>b</sup>
PPARγ	1.05 ± 0.02	0.16 ± 0.06	13.42 ± 0.63 <sup>a</sup>	0.89 ± 0.23 <sup>a</sup>	2.45 ± 0.19 <sup>b</sup>	0.45 ± 0.09 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与 RAW264.7 细胞组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与泡沫细胞组比较。

3 讨 论

本研究结果表明,丹参酮 II A 可明显抑制 RAW264.7 源泡沫细胞的形成,20 mg/L 丹参酮 II A 干预泡沫细胞后,可使泡沫细胞内胆固醇酯与总胆固醇的比值降为 27.21%。油红 O 染色也显示 20 mg/L 丹参酮 II A 能有效抑制脂质在细胞中的积累。

细胞胆固醇摄入方式主要有游离胆固醇扩散、游离胆固醇颗粒内化和受体介导的选择性摄取这三条途径。其中,受体介导摄取占主导地位。CD36 是一种多功能受体。CD36 在巨噬细胞中可识别并吞噬 ox-LDL,引起细胞内胆固醇堆积,导致细胞泡沫化<sup>[4]</sup>。靶向断裂 ApoE 基因敲除小鼠中的 CD36

基因可降低 As 病变发病率,说明 CD36 过表达可促进泡沫细胞形成<sup>[5]</sup>。本实验结果也显示 ox-LDL 可诱导 CD36 的表达,从而加快细胞胆固醇的摄入,但丹参酮 II A 不能调节泡沫细胞 CD36 基因表达。

ABCA1 是 ABC 超家族成员,它是一类膜蛋白,可介导胆固醇从细胞内流出至载脂蛋白 A I (apoA I)上,相互作用形成紧密交叉连接,即 ABCA1 可以与 ApoA I 形成复合物,并结合细胞内胆固醇后形成新生 HDL 颗粒,促进胆固醇流出<sup>[6,7]</sup>。丹参酮 II A 作用后,泡沫细胞中 ABCA1 mRNA 显著增加,说明丹参酮 II A 大大加速了胆固醇的外流。

LXR 属核激素受体蛋白质超家族成员,其特异性配体为氧化固醇。巨噬细胞中激活 LXRα 后 AB-

CA1、ABCG1 及 ApoE 表达增加,促进胆固醇逆转转。且 LXR 与 PPAR 通路耦联,增加 CD36 和 ABCA1 的表达,调控脂质摄入和逆转运<sup>[8]</sup>。PPAR 同属于核受体超家族成员,有  $\alpha$ 、 $\delta$  和  $\gamma$  三类亚型,与巨噬细胞内胆固醇平衡密切相关。PPAR $\alpha$  的激活可提高 HDL 水平、激活 LXR 及进一步促进 ABCA1 表达等,抑制泡沫细胞生成<sup>[9]</sup>。PPAR $\gamma$  在泡沫细胞生成过程中可能扮演“双刃剑”的角色<sup>[10]</sup>,ox-LDL 可上调巨噬细胞 PPAR $\gamma$  的表达,导致巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取增加,形成正反馈,促进泡沫细胞形成。但 PPAR $\gamma$  激动剂可通过促进胆固醇逆转运蛋白(ABCA1)的转录,加速胆固醇逆转运出巨噬细胞而发挥抗 As 作用。实验中我们发现丹参酮 II A 可以促进泡沫细胞中 LXR $\alpha$  和 PPAR $\alpha$  mRNA 的合成,因此可以增加胆固醇逆转运,而抑制泡沫细胞的形成。同时丹参酮 II A 抑制了 PPAR $\gamma$  mRNA 的合成,此结果是否能使巨噬细胞减少 ox-LDL 的摄取,尚需进一步实验。

综上所述,丹参酮 II A 能抑制泡沫细胞的形成,20 mg/L 丹参酮 II A 能有效降低泡沫细胞内胆固醇酯与总胆固醇的比值,其机制可能通过诱导 PPAR $\alpha$ 、LXR 和 ABCA1 基因表达,从而促进胆固醇的外排。

[参考文献]

[1] Davey PC, De KD, Doukoure M, et al. Oxidized low-density lipoprotein correlates positively with toll-like receptor 2 and interferon regulatory factor-1 and inversely with superoxide dismutase-1 expression; studies in hypercholesterolemic swine and RAW264.7 cells [J]. Arterioscler

Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 1 558-565.  
[2] 张发艳, 华声瑜, 范英昌, 等. 丹酚酸 B 及丹参酮 II A 对家兔动脉粥样硬化 IL-8 及 VCAM-1 的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(2): 152-154.  
[3] 周云, 沃兴德, 卢德赵. RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞模型的建立及鉴定[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 687-690.  
[4] Martin C, Chevrot M, Poirier H, et al. CD36 as a lipid sensor[J]. Physiol Behav, 2011, 105(1): 36-42.  
[5] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice[J]. J Clin Invest, 2000, 105: 1 049-056.  
[6] Cheng LC, Su KH, Kou YR, et al.  $\alpha$ -lipoic acid ameliorates foam cell formation via liver X receptor  $\alpha$ -dependent upregulation of ATP-binding cassette transporters A1 and G1[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(1): 47-54.  
[7] Smith JD, Waelde C, Horwitz A, et al. Evaluation of the role of phosphatidylserine translocase activity in ABCA1-mediated lipid efflux[J]. J Biol Chem, 2002, 277(20): 17 797-803.  
[8] Zhao CY, Karin DW. Liver X receptor in cholesterol metabolism[J]. J Endocrinol, 2010, 204(3): 233-240.  
[9] Ogata M, Tsujita M, Hossain MA, et al. On the mechanism for PPAR agonists to enhance ABCA1 gene expression[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 413-419.  
[10] Rigamonti E, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Regulation of macrophage functions by PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LXR in mice and men[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(6): 1 050-059.

(此文编辑 许雪梅)