

# 血管紧张素(1-7)和血管紧张素Ⅱ对 THP-1 巨噬细胞 ATP 结合盒转运子 A1 表达及胆固醇外流的影响

柴婵娟, 杨志明, 吴蕊, 梁斌, 李慧

(山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 血管紧张素Ⅱ; 血管紧张素(1-7); ATP 结合盒转运子 A1; THP-1 巨噬细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨血管紧张素(1-7)[Ang(1-7)]及血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)对 THP-1 巨噬细胞 ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1)表达及胆固醇外流的影响。方法 将诱导分化的巨噬细胞随机分为对照组、AngⅡ组、Ang(1-7)组、AngⅡ+不同浓度 Ang(1-7)组、AngⅡ+Ang(1-7)+A-779 组,分别运用 RT-PCR 及 Western blot 方法检测 ABCA1 mRNA 及蛋白的表达,液体闪烁计数器检测胆固醇流出的变化。结果 与对照组相比,AngⅡ可抑制 ABCA1 mRNA( $0.471 \pm 0.036$  比  $0.857 \pm 0.053$ ,  $P < 0.05$ )及蛋白( $0.473 \pm 0.029$  比  $0.652 \pm 0.031$ ,  $P < 0.05$ )的表达,减少胆固醇外流( $8.937 \pm 0.353$  比  $13.942 \pm 0.478$ ,  $P < 0.05$ );而 Ang(1-7)促进 ABCA1 mRNA ( $0.949 \pm 0.087$  比  $0.857 \pm 0.053$ ,  $P < 0.05$ )及蛋白( $0.722 \pm 0.045$  比  $0.652 \pm 0.031$ ,  $P < 0.05$ )的表达,增加了胆固醇外流( $15.477 \pm 0.882$  比  $13.942 \pm 0.478$ ,  $P < 0.05$ ),且呈剂量依赖性地减弱 AngⅡ的抑制作用 ( $P < 0.05$ );ABCA1 mRNA 及蛋白的表达和胆固醇外流 A-779 组与 AngⅡ组比较差异无统计学意义( $0.472 \pm 0.063$  比  $0.471 \pm 0.036$ ,  $0.515 \pm 0.048$  比  $0.473 \pm 0.029$  及  $9.309 \pm 0.333$  比  $8.937 \pm 0.353$ ,  $P > 0.05$ )。结论 AngⅡ可抑制巨噬细胞 ABCA1 的表达、减少胆固醇外流;Ang(1-7)通过其特异性受体 MAS 受体介导拮抗 AngⅡ抑制巨噬细胞 ABCA1 的表达,促进胆固醇流出,进而对动脉粥样硬化的发生发展起保护作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Effects of Angiotensin II and Angiotensin (1-7) on the Expression of ATP-Binding Cassette Transporter A1 and Cholesterol Effluent in THP - 1 Macrophages

CHAI Chan-Juan, YANG Zhi-Ming, WU Rui, LIANG Bin, and LI Hui

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Angiotensin II; Angiotensin(1-7); ATP-Binding Cassette Transporter A1; THP-1 Macrophages; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the influence of angiotensin II (AngⅡ) and angiotensin(1-7) (Ang(1-7)) on expression of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol efflux in THP-1 macrophages. **Methods** THP-1 monocytes were stimulated and differentiated into macrophages. They were divided into blank control, AngⅡ group, Ang(1-7) group, concentration of Ang(1-7) + AngⅡ group, and Ang(1-7) + AngⅡ + A-779 group. The expression of ABCA1 mRNA and protein were measured by RT-PCR and Western blot, cholesterol effluent was measured by liquid scintillator. **Results** Compared with the control group, AngⅡ decreased ABCA1 in both protein ( $0.473 \pm 0.029$  vs  $0.652 \pm 0.031$ ,  $P < 0.05$ ) and mRNA ( $0.471 \pm 0.036$  vs  $0.857 \pm 0.053$ ,  $P < 0.05$ ) and inhibited the cholesterol efflux ( $8.937 \pm 0.353$  vs  $13.942 \pm 0.478$ ,  $P < 0.05$ ). However, Ang(1-7) opposed the reduction of ABCA1 ( $0.722 \pm 0.045$  vs  $0.652 \pm 0.031$ ,  $P < 0.05$ ) and ABCA1 mRNA ( $0.949 \pm 0.087$  vs  $0.857 \pm 0.053$ ,  $P < 0.05$ ) induced by AngⅡ, and promoted the cholesterol efflux ( $15.477 \pm 0.882$  vs  $13.942 \pm 0.478$ ,  $P < 0.05$ ), which appeared dose-dependent. When incubated with A-779, an inhibitor of Ang(1-7), the effects of Ang(1-7) on promoting the expression of ABCA1, ABCA1 mRNA and the cholesterol efflux were significantly attenuated ( $0.515 \pm 0.048$  vs  $0.473 \pm 0.029$ ,  $0.472 \pm 0.063$  vs  $0.471$

[收稿日期] 2011-11-11

[基金项目] 山西省科技攻关资助项目(20100311098-4)

[作者简介] 柴婵娟, 硕士, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 chai0917@163.com。通讯作者杨志明, E-mail 为 zhimingyang800@sina.com。

$\pm 0.036, 9.309 \pm 0.333$  vs  $8.937 \pm 0.353, P > 0.05$ ).

be correlated to the down-regulation of ABCA1. Ang(1-7) concentration-dependently attenuated the reduction of ABCA1 induced by Ang II in THP-1 derived macrophages through its specific receptor Mas, and increased the cholesterol effluent.

巨噬细胞吞噬过量的胆固醇形成泡沫细胞是动脉粥样硬化(As)形成的早期关键因素,胆固醇逆转运的相关研究对阻断泡沫细胞形成、防治As有重大意义。ATP结合盒转运子A1(ABCA1)是近年来发现的巨噬细胞胆固醇转运相关蛋白,可协助巨噬细胞内胆固醇流出,清除过多游离胆固醇,防止泡沫细胞的形成<sup>[1]</sup>。血管紧张素II(Ang II)是抑制ABCA1表达及逆转巨噬细胞内胆固醇外流的关键因子之一。血管紧张素(1-7)[Ang(1-7)]是近年来在肾素-血管紧张素系统中发现的新成员,发挥与Ang II相拮抗的作用,因此在保护血管内皮细胞、抗血管平滑肌细胞增殖等方面起重要的作用,具有明显的抗As作用。本文通过观察Ang(1-7)和Ang II对人THP-1巨噬细胞ABCA1表达及胆固醇外流的影响,探讨Ang(1-7)在防止泡沫细胞形成、抗As中所起的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

人THP-1单核细胞购买于中科院上海细胞库,Ang II、Ang(1-7)、A-779、弗波酯(PMA)、ApoA I购于Sigma公司,RPMI1640培养基、胰蛋白酶购于美国GIBCO公司,Trizol提取试剂盒购于美国Promega公司,引物购于大连宝生物有限公司,PCR Mark购于上海生物工程技术有限公司,胎牛血清购于杭州四季青公司,鼠抗人ABCA1一抗购自Santa cruz公司,羊抗鼠二抗购自武汉博士德公司,硝酸纤维素膜购自S & S公司,<sup>3</sup>H标记胆固醇购自Perkin-Elmer公司。

### 1.2 细胞培养与诱导

将THP-1细胞置于含有10%胎牛血清的RPMI1640培养液中,37℃、5%CO<sub>2</sub>培养箱培养。光镜下观察THP-1单核细胞呈圆形、悬浮生长,取状态良好的第3~5代进行实验,在每次实验前用100 nmol/L PMA孵育THP-1细胞48 h,使其诱导分化成巨噬细胞,在光镜下可见细胞停止增殖,由悬浮生长变为贴壁生长,且伸出伪足,呈巨噬细胞外形(图1),此时更换无血清的RPMI1640培养液,并按以下实验分组。

**Conclusion** The effects of Ang II on the atherosclerosis may

### 1.3 实验分组

实验分为:对照组、Ang II组(100 nmol/L Ang II)、Ang(1-7)组(100 nmol/L Ang(1-7))、Ang II + Ang(1-7)(10~1000 nmol/L)组及Ang II + Ang(1-7) + A-779组[在加入100 nmol/L Ang II与100 nmol/L Ang(1-7)的基础上加入Ang(1-7)特异性拮抗剂A-779 100 nmol/L]。继续培养48 h后收集细胞,用于ABCA1表达及胆固醇外流的检测。

### 1.4 RT-PCR检测ABCA1 mRNA的表达

使用Trizol抽提试剂常规提取细胞总RNA后取各组RNA 2 μL,按Fremontas公司试剂盒说明逆转录合成cDNA,再取1 μL逆转录产物进行PCR循环。人ABCA1引物序列为上游5'-ACA ACC AAA CCT CAC ACT ACT G-3',下游5'-ATA GAT CCC ATT ACA GAC AAC G-3',扩增片长439 bp;GAPDH引物序列为上游5'-TGA ACG GGA AGC TCG CTG G-3',下游5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3',扩增片长307 bp。ABCA1 PCR反应条件为94℃预变性5 min,94℃变性1 min,61℃退火30 min,72℃延伸1 min,最后72℃终止5 min,共38个循环。GAPDH PCR反应条件为94℃预变性5 min,94℃变性1 min,55℃退火30 min,72℃延伸1 min,最后72℃终止5 min,共30个循环。反应结束后,取7 μL PCR扩增产物加2 μL的5×上样缓冲液,于1.5%琼脂糖凝胶板稳压电泳(60 V×1 h),经数码凝胶图像定量分析系统成像、条带密度扫描,以同管GAPDH为内参照,测定各样本ABCA1及GAPDH基因灰度值,以两者的比值代表ABCA1的转录水平。

### 1.5 Western blot检测ABCA1蛋白的表达

收集各组的细胞,MBST裂解液裂解细胞,4℃离心收集,弃除沉淀。配取5%浓缩胶与6%分离胶,上样量50 μg,用SDS-PAGE垂直凝胶电泳分离不同分子量的蛋白质,浓缩胶80 V×30 min,分离胶120 V×90 min,溴酚蓝条带至凝胶底部时,停止电泳。电转移于NC膜上,用丽春红染色观察转移效果并确定蛋白质分子质量标准位置。封闭液封闭过夜,按1:1000加入鼠抗人ABCA1一抗,4℃封闭孵育过夜,TBST冲洗3次,按1:1000的稀释倍数加入辣根过氧化物酶标记羊抗鼠二抗,室温孵育2 h,TBST洗3次,用ECL显色并曝光于X胶片。增强

化学发光法,X 片放射自显影、扫描,经数码凝胶图像定量分析系统成像、条带密度扫描,以同管  $\beta$ -actin 为内参照,测定各样本 ABCA1 蛋白的相对表达量。

1.6 液体闪烁计数法检测巨噬细胞胆固醇外流

THP-1 巨噬细胞用  $0.37 \times 10^9 \text{Bq/L} [^3\text{H}]$  胆固醇及含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养液共同孵育 48 h 之后,用无菌 PBS 液洗涤细胞,将细胞计数并分组如下:加入无菌 PBS (对照)、Ang II 组 (100 nmol/L)、Ang (1-7) 组 (100 nmol/L)、Ang II (100 nmol/L) + Ang (1-7) (10 ~ 1000 nmol/L) 组、Ang II (100 nmol/L) + Ang (1-7) (100 nmol/L) + A-779 组;在含有 0.3% BSA 的 RPMI1640 培养基中静置培养 48 h,再用 PBS 液洗涤细胞,然后在无血清的含 10 mg/L Apo A I 的培养液中继续培养 12 h,闪烁液裂解细胞后,用闪烁计数法检测培养液和细胞的  $[^3\text{H}]$  胆固醇。胆固醇流出率 =  $[\text{培养液 cpm 值} / (\text{培养液 cpm 值} + \text{细胞 cpm 值})] \times 100\%$  (cpm 指每分钟计数)。

1.7 统计学处理

以上实验重复检测 3 次,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用 SPSS11.5 统计软件对实验数据进行单因素方差分析,多重比较采用 LSD-t 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 细胞形态

在 THP-1 单核细胞中加入 100 nmol/L PMA 培养 48 h,诱导分化为巨噬细胞,细胞变为贴壁生长,形态不规则,伸出伪足 (图 1)。

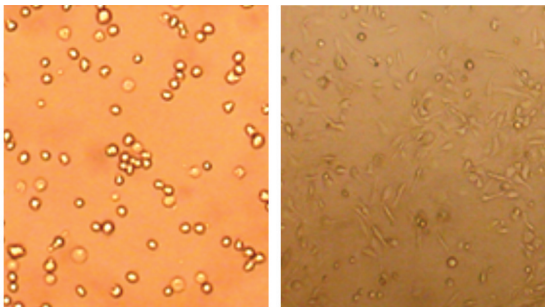


图 1. THP-1 单核细胞 (左) 及经 PMA 诱导后的 THP-1 巨噬细胞 (右) (  $\times 400$  )  
Figure 1. The THP-1 monocytes (left) and macrophages (right) induced by PMA under light microscope(  $\times 400$  )

2.2 Ang II 与 Ang (1-7) 对 ABCA1 mRNA 表达的影响

与对照组比较,Ang (1-7) 组 ABCA1 mRNA 表达明显增加 ( $P < 0.05$ );而 Ang II 组显著抑制巨噬细胞 ABCA1 mRNA 的表达 ( $P < 0.05$ );与 Ang II 组比较及 Ang II + Ang (1-7) 各浓度组之间相互比较发现,Ang (1-7) 呈剂量依赖性地拮抗 Ang II 对 ABCA1 mRNA 表达的抑制作用,使 ABCA1 mRNA 表达增高 ( $P < 0.05$ );加入 A-779 后,ABCA1 mRNA 表达与 Ang II 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ;图 2 和表 1)。

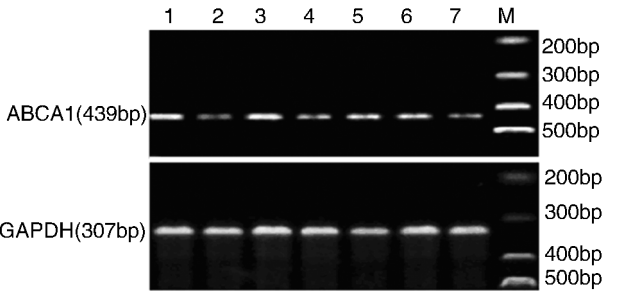


图 2. Ang II 与 Ang (1-7) 对 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 mRNA 表达的影响 M 为 Marker,1 为对照组,2 为 Ang II 组,3 为 Ang (1-7) 组,4 ~ 6 依次为 Ang II + (10 ~ 1000 nmol/L) Ang (1-7) 组,7 为 Ang II + Ang (1-7) + A-779 组。

Figure 2. Effects of Ang II and Ang (1-7) on the mRNA expression of ABCA1 in the THP-1 macrophage

2.3 Ang II 与 Ang (1-7) 对 ABCA1 蛋白表达的影响

与对照组比较,Ang (1-7) 组 ABCA1 蛋白表达明显增加 ( $P < 0.05$ ),Ang II 组 ABCA1 蛋白表达减少 ( $P < 0.05$ );与 Ang II 组比较及 Ang II + Ang (1-7) 各浓度组之间相互比较发现,Ang (1-7) 呈剂量依赖性减弱 Ang II 对 ABCA1 蛋白表达的抑制作用 ( $P < 0.05$ )。而加入 Ang (1-7) 受体拮抗剂 A-779 后,ABCA1 蛋白表达与 Ang II 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ;图 3 和表 1)。

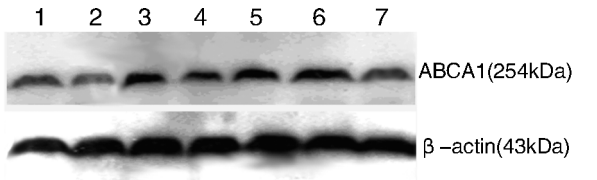


图 3. Ang II 与 Ang (1-7) 对 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 蛋白表达的影响 1 为对照组,2 为 Ang II 组,3 为 Ang (1-7) 组,4 ~ 6 依次为 Ang II + (10 ~ 1000 nmol/L) Ang (1-7) 组,7 为 Ang II + Ang (1-7) + A-779 组。

Figure 3. Effects of Ang II and Ang (1-7) on the protein expression of ABCA1 in the THP-1 macrophage



表 1. Ang II 与 Ang(1-7) 对 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 mRNA 及蛋白表达的影响 (n=5)

Table 1. Effect of Ang II and Ang(1-7) on the expression of ABCA1 mRNA and protein in the THP-1 macrophage (n=5)

| 分 组                             | ABCA1 mRNA                   | ABCA1 蛋白                      |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 对照组                             | 0.857 ± 0.053                | 0.652 ± 0.031                 |
| Ang II 组                        | 0.471 ± 0.036 <sup>a</sup>   | 0.473 ± 0.029 <sup>a</sup>    |
| Ang(1-7) 组                      | 0.949 ± 0.087 <sup>ab</sup>  | 0.722 ± 0.045 <sup>ab</sup>   |
| Ang II + 10 nmol/L Ang(1-7) 组   | 0.581 ± 0.067 <sup>ab</sup>  | 0.563 ± 0.033 <sup>ab</sup>   |
| Ang II + 100 nmol/L Ang(1-7) 组  | 0.762 ± 0.052 <sup>abc</sup> | 0.617 ± 0.057 <sup>abc</sup>  |
| Ang II + 1000 nmol/L Ang(1-7) 组 | 0.940 ± 0.097 <sup>bcd</sup> | 0.696 ± 0.070 <sup>abcd</sup> |
| Ang II + Ang(1-7) + A-779 组     | 0.472 ± 0.063 <sup>a</sup>   | 0.515 ± 0.048 <sup>a</sup>    |

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 Ang II 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 Ang II + 10 nmol/L Ang(1-7) 组比较; d 为  $P < 0.05$ , 与 Ang II + 100 nmol/L Ang(1-7) 组比较。

### 2.4 Ang II 与 Ang(1-7) 对巨噬细胞胆固醇外流的影响

与对照组比较, Ang II 抑制巨噬细胞内胆固醇流出率, 而 Ang(1-7) 增加胆固醇流出率 ( $P < 0.05$ ); 不同浓度 (10 ~ 1000 nmol/L) 的 Ang(1-7) 呈剂量依赖性地减弱 Ang II 对巨噬细胞胆固醇流出率的抑制作用 ( $P < 0.05$ ), 但是在加入 A-779 后与 Ang II 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表 2)。

表 2. Ang II 与 Ang(1-7) 对 THP-1 源性巨噬细胞内胆固醇流出率的影响 (n=5)

Table 2. The effect of Ang II and Ang(1-7) on cholesterol efflux in macrophage (n=5)

| 分 组                             | 胆固醇流出率                        |
|---------------------------------|-------------------------------|
| 对照组                             | 13.94% ± 0.48%                |
| Ang II 组                        | 8.94% ± 0.35% <sup>a</sup>    |
| Ang(1-7) 组                      | 15.48% ± 0.88% <sup>ab</sup>  |
| Ang II + 10 nmol/L Ang(1-7) 组   | 10.04% ± 0.78% <sup>ab</sup>  |
| Ang II + 100 nmol/L Ang(1-7) 组  | 12.66% ± 0.24% <sup>abc</sup> |
| Ang II + 1000 nmol/L Ang(1-7) 组 | 13.99% ± 0.45% <sup>bcd</sup> |
| Ang II + Ang(1-7) + A-779 组     | 9.31% ± 0.33% <sup>a</sup>    |

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 Ang II 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 Ang II + 10 nmol/L Ang(1-7) 组比较; d 为  $P < 0.05$ , 与 Ang II + 100 nmol/L Ang(1-7) 组比较。

### 3 讨 论

胆固醇逆转运 (RCT) 的定义在 1968 年 Glomset 首次提出, 具体是指依赖高密度脂蛋白 (HDL) 将胆固醇从周围组织, 包括动脉壁单核/巨噬细胞的胆固醇, 转运到肝脏进行再循环、降解或以胆酸的形式排泄<sup>[2]</sup>。ABCA1 主要分布在单核巨噬细胞膜表面, 其结构中特有的核苷酸结合区位点与 ATP 结合, 使 ATP 发生水解从而为胆固醇的跨膜转运提供能量<sup>[3]</sup>, 因此它在协助单核巨噬细胞内胆固醇流出的作用中扮演重要的角色。ABCA1 是胆固醇从外周组织移向肝脏整个过程的起始步骤, 巨噬细胞表面 ABCA1 首先与 HDL 表面的 ApoA I 结合, 并介导巨噬细胞内的胆固醇流出, 流出的胆固醇与 ApoA I 再次结合进入 HDL 的内核, 并被带到肝脏而代谢<sup>[4,5]</sup>, 有助于清除过多游离胆固醇, 防止泡沫细胞的形成。ABCA1 从两个方面抑制 As, 一方面它介导胆固醇外流, 另一方面可以抑制炎症反应, 在这两个过程中涉及的信号转导分子包括蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 C (PKC)、Janus 蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录激活子 3 (JAK2/STAT3)、鸟苷酸家族中 CDC42 蛋白、钙离子等, 它们相互作用, 共同调节胆固醇外流<sup>[6]</sup>。有研究发现在建立的小鼠模型中 ABCA1 缺失或过度表达分别会加重或减轻 As 的发生<sup>[7]</sup>, 与之前 Oram<sup>[8]</sup> 实验得出的结论 ABCA1 基因突变可引起巨噬细胞内胆固醇沉积而促进 As 的发生和发展相符。

Ang II 可抑制胆固醇逆转运的过程, 促进泡沫细胞形成, 加速 As 的发生发展, 慢性输注 Ang II 导致低密度脂蛋白受体缺乏的 As 小鼠外周巨噬细胞中 ABCA1 表达显著降低, 从而促进巨噬细胞浸润, 泡沫细胞形成<sup>[9]</sup>。Ang II 通过抑制 ABCA1 的表达, 使 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内胆固醇含量增加, 加速 As 的进展<sup>[10]</sup>。还有研究发现 Ang II 可抑制 THP-1 巨噬细胞 C 型 1 类尼曼-匹克蛋白 (NPC1) 的表达, 减少巨噬细胞内胆固醇流出<sup>[11]</sup>。而本实验将 100 nmol/L Ang II 与 THP-1 巨噬细胞共育 48 h, 发现 Ang II 抑制巨噬细胞表面 ABCA1 mRNA 及蛋白的表达, 并且巨噬细胞内胆固醇外流也减少, 表明 Ang II 有抑制胆固醇外流, 促进 As 进展的作用。

Ang II 是肾素-血管紧张素系统中重要的一种活性肽, 可以产生收缩血管、增强心肌收缩力、水钠潴留、促进增殖、刺激炎症因子等多方面生物学效应; Ang(1-7) 由 Ang I 和 Ang II 在内切酶作用下生成, 通过自身特异性受体 Mas 受体发挥生物效应, 它有

扩血管、降压、抗增殖及利尿、利钠等与 Ang II 相反的作用。在人巨噬细胞中, Ang II 经核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号途径介导诱导基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 表达, 而 Ang(1-7) 通过 Mas 受体可抑制该作用<sup>[12]</sup>。Ang(1-7) 是否能拮抗 Ang II 对人 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 表达的抑制作用, 从而促进胆固醇逆转运过程, 减少泡沫细胞的形成? 本实验通过观察 Ang(1-7) 及 Ang II 对人 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 表达及胆固醇外流的影响, 发现 Ang II 抑制巨噬细胞 ABCA1 的表达, 并抑制巨噬细胞内胆固醇流出率, 而 Ang(1-7) 则促进 ABCA1 的表达及提高巨噬细胞内胆固醇流出率, 同时发现 Ang(1-7) 可拮抗 Ang II 致巨噬细胞 ABCA1 表达减少的作用, 呈剂量依赖性, 还可拮抗 Ang II 致巨噬细胞内胆固醇外流减少的效应。但加用 Ang(1-7) 的特异性拮抗剂 A-779 后, ABCA1 的表达与 Ang II 组比较无统计学差异, 提示 Ang(1-7) 发挥上述拮抗 Ang II 的作用可能是通过其特异性受体 Mas 受体介导的。表明 Ang(1-7) 可减弱 Ang II 的抑制胆固醇逆转运作用, 并延缓粥样斑块形成, 在 As 的发生发展中起着重要的保护作用。

但是, Ang(1-7) 作用于 Mas 受体后通过何种机制发挥拮抗 Ang II 抑制胆固醇外流的作用以及二者通过哪些路径相互作用来影响 ABCA1 的表达有待进一步研究, 深入研究 Ang(1-7) 及 Ang II 之间的相互关系及作用机制, 将为 As 导致的心脑血管疾病提供更多临床治疗思路。

#### [参考文献]

- [1] Hong SH, Rhyne J, Zeller K, et al. ABCA1 (Alabama): a novel variant associated with HDL deficiency and premature coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 164 (2): 245-250.
- [2] Glomset JA. The plasma lecithins: cholesterol acyltransferase reaction [J]. *Lipid Res*, 1968, 9(2): 155-167.
- [3] Langmann T, Klucken J, Reil M, et al. Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): evidence for sterol-dependent regulation in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257 (1): 29-33.
- [4] Van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, et al. Scavenger receptor B I and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(3): 307-315.
- [5] Yamauchi Y, Hayashi M, AbeDohmae S, et al. Apolipoproteina-I activates protein kinase C alpha signaling to phosphorylate and stabilize ATP binding cassette transporter A1 for the high density lipoprotein assembly [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(48): 47 890-897.
- [6] Liu Y, Tang C. Regulation of ABCA1 functions by signaling pathways [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, [Epub ahead of print].
- [7] Wang MD, Franklin V, Marcel YL. In vivo reverse cholesterol transport from macrophages lacking ABCA1 expression is impaired [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (8): 1 837-842.
- [8] Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1 partners in the removal of excess cellular cholesterol [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(5): 720-727.
- [9] Takata Y, Chu V, Ollins AR, et al. Transcriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1 gene in macrophages: a novel atherosclerotic effect of Angiotensin II [J]. *Circ Res*, 2005, 97(9): 88-96.
- [10] Wang Y, Chen Z, Liao Y, et al. Angiotensin II increases the cholesterol content of foam cells via down-regulating the expression of ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353 (3): 650-654.
- [11] 李慧, 杨志明, 康玉明, 等. 血管紧张素 II 通过下调巨噬细胞 C 型 1 类尼曼-匹克蛋白的表达而减少细胞胆固醇流出 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (12): 935-938.
- [12] 柴婵娟, 杨志明, 康玉明, 等. NF- $\kappa$ B 信号通路介导 Ang II 诱导 THP-1 巨噬细胞表达 MMP-9 [J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(12): 2 334-337.

(此文编辑 许雪梅)