

普罗布考干预后小鼠血清对巨噬细胞胆固醇流出的影响

倪占玲¹, 黄改荣¹, 赵水平²

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

[关键词] 普罗布考; 胆固醇流出; 巨噬细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 观察普罗布考处理后小鼠血清及不同浓度普罗布考体外干预对巨噬细胞胆固醇流出的影响, 探讨普罗布考调节细胞胆固醇流出的可能机制。**方法** 16只健康雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为两组, 分别给予普通饮食或添加普罗布考饲料饲养 4 周后, 收集血清, 酶法测定血清脂质; 以乙酰化低密度脂蛋白和 ³H-胆固醇标记巨噬细胞, 并以不同浓度普罗布考干预细胞, 然后以上述血清介导, 测定细胞胆固醇流出; 收集干预后的细胞, 提取 mRNA 及膜蛋白, 分别检测 ATP 结合盒转运子 A1 和 G1、B 族 I 型清道夫受体的表达。**结果** 普罗布考干预 4 周后小鼠血清较对照组介导更多的胆固醇从巨噬细胞流出, 普罗布考呈剂量依赖性地增加巨噬细胞 ATP 结合盒转运子 G1 基因和蛋白的表达, 并加速血清诱导的胆固醇流出率, 而对 B 族 I 型清道夫受体、ATP 结合盒转运子 A1 基因和蛋白表达无明显影响。**结论** 普罗布考干预后的小鼠血清显著促进巨噬细胞胆固醇流出, 其机制可能是通过增加 ATP 结合盒转运子 G1 的表达, 而与细胞膜 B 族 I 型清道夫受体、ATP 结合盒转运子 A1 的表达无关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Effect of Serum From Probucol-Pretreated Mice on Macrophage Cholesterol Efflux in Vitro

NI Zhan-Ling¹, HUANG Gai-Rong¹, and ZHAO Shui-Ping²

(1. Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. Department of Cardiology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Probucol; Cholesterol Reflux; Macrophage; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the possible mechanism by which probucol influenced cellular cholesterol efflux, and observe effects of serum from the mice pretreated by probucol on cellular cholesterol efflux. **Methods** Male C57BL/6J mice ($n=16$) were randomly divided into two groups and treated with either vehicle or 0.5% probucol for 4 weeks respectively, the serum was collected and the lipids profile was detected by enzymatic method. Macrophages were loaded with ac-LDL and labeled with ³H-cholesterol, and treated with different concentrations of probucol, then the efflux of cholesterol was quantitated using the serum mentioned above as the acceptors. mRNA and membrane protein of the treated cells were extracted and used to evaluate the mRNA and protein expression of ABCA1, ABCG1 and SR-BI. **Results** More cholesterol efflux from the cultured macrophages was mediated by the serum from the mice treated with probucol for 4 weeks than those from the control mice. Probucol dose-dependently promoted cholesterol efflux and up-regulated the mRNA and protein expression of ABCG1 in macrophages, while had no effect on the mRNA and protein expression of SR-BI and ABCA1. **Conclusions** The serum from the mice pretreated with probucol markedly promoted macrophages cholesterol efflux. Probucol maybe promoted cholesterol efflux from the macrophages through increasing the expression of ABCG1 but had no relation to the expression of ABCA1 and SR-BI.

巨噬细胞的胆固醇流出, 可视为胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 的第一步, 在动脉

粥样硬化的发展过程中起着关键作用^[1]。目前已明确有三种细胞膜特异转运子^[1]: ATP 结合盒转运

[收稿日期] 2012-08-18

[基金项目] 河南省科技厅基础与前沿技术研究项目资助(2008039)

[作者简介] 倪占玲, 博士, 主治医师, 主要从事血脂与动脉粥样硬化机制的研究, E-mail 为 nightingale_ni@hotmail.com。黄改荣, 主任医师, 主要从事老年冠心病的诊断与治疗研究。通讯作者赵水平, 博士, 教授, 主要从事血脂学的临床与基础研究, E-mail 为 zhaosp@medmail.com.cn。

子(ATP-binding cassette transporter, ABC) A1、ABCG1 及 B 族 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-BI) 介导巨噬细胞胆固醇流出, 其中 ABCA1 与血清游离载脂蛋白 AI, 而 ABCG1 和 SR-BI 主要与比较成熟的高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 结合, 对胆固醇流出效率起着重要作用。普罗布考抑制 ABCA1 介导的细胞胆固醇流出, 对 SR-BI 的调节存在种属特异性, 而对 ABCG1 的作用有待研究。普罗布考降低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 血浆浓度^[2,3], 但却促进其介导的细胞胆固醇流出, 推测是由于对不同亚型 HDL 的修饰与重塑, 提高了 HDL 的质量。以前对普罗布考调节细胞胆固醇流出的研究多选用载脂蛋白 AI 或者 HDL 为介导体, 只能检测对其中一种途径的效果, 而在体的情况是普罗布考干预后的血清整体介导细胞的胆固醇流出, 我们对胆固醇流出的机制尚未完全清楚, 亦不知各个途径在总流出中所占比例, 重要性如何。故本研究选用普罗布考处理后的小鼠血清作为细胞外介导体, 检测其对巨噬细胞胆固醇流出的影响, 观察不同浓度普罗布考干预对巨噬细胞胆固醇流出及细胞膜 ABCG1 基因和蛋白表达的影响, 相对全面地分析普罗布考影响巨噬细胞胆固醇流出的可能机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物与试剂

16 只 10 周龄健康雄性 SPF 级 C57BL/6J 小鼠, 体重 22 ~ 25 g, 购自北京协和医科大学实验动物中心。RAW264.7 巨噬细胞株购自中科院上海细胞库。乙酰化低密度脂蛋白(acetylated low density lipoprotein, ac-LDL) 购自中科院协和生化研究所。³H-胆固醇、SR-BI 兔抗鼠一抗购自 Sigma 公司, ABCG1、ABCA1 兔抗鼠一抗购自 Santa Crus 公司, HRP 标记羊抗兔二抗购自北京晶美公司, 逆转录试剂盒、Taq DNA 聚合酶、RNasin 抑制剂及 AMV 抑制剂购自 Promega 公司, Trizol Reagent 购自 Invitrogen 公司, DAB 显色剂购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 小鼠干预和血清收集

适应 1 周后随机分为两组, 分别给予普通饲料或 0.5% 普罗布考添加饲料。分别于实验第 0 周、4 周末称重; 麻醉后眶后取血, 离心收集血清, 取少量测定血脂, 其余以微孔滤膜过滤, 无菌保存备用。

1.3 胆固醇流出率测定

以 ac-LDL (50 mg/L) 及 ³H-胆固醇 (0.5 mCi/L)

进行细胞荷脂及标记; 用不同终浓度普罗布考 (分别为 0、10、50 及 100 μmol/L) 的培养液孵育荷脂细胞 12 h; 用备用小鼠血清孵育荷脂细胞 6 h 以介导胆固醇流出; 吸取所有上清液; 裂解细胞, 提取胆固醇, 用芬兰 WALLAC1409 液闪计数器检测培养液和细胞 ³H 的放射强度每分钟脉冲数 (counts per minute, cpm)。计算胆固醇流出率 = 培养液 cpm 值 / (培养液 cpm 值 + 细胞 cpm 值) × 100%。

1.4 引物设计

ABCA1 基因收录号 [NM_013454], 上游 5'-TCT CTG CTA TCT CCA ACC TCA TC-3', 下游 5'-ACG TCT TCA CCA GGT AAT CTG AA-3'; ABCG1 基因收录号 [NM_009593], 上游 5'-GAA GAC CTG CAC TGC GAC ATC-3', 下游 5'-GTT GCA TTG CGT TGC GTT AGT C-3'; SR-BI 基因收录号 [NM_016741], 上游 5'-CCG CAC AGT TGG TGA GAT CC-3', 下游 5'-TTC TGA CAA CAC AGG GTC GGC -3'; 所有引物由北京奥科生物工程技术有限公司合成。

1.5 RT-PCR 和 Western blot 测定基因与蛋白的表达

应用 Trizol 试剂盒提取细胞总 RNA, 用逆转录试剂盒进行逆转录合成 cDNA。以 GAPDH 为内对照进行半定量 RT-PCR。

收集各普罗布考浓度组巨噬细胞, 细胞裂解液提取蛋白, Bradford 法测定含量后, 取等质量的蛋白进行 SDS-PAGE 电泳分离, 半干法转膜后封闭 3 h, 按 1:1000 加入兔抗鼠一抗, 4℃ 封闭孵育过夜, TBST 冲洗 3 次, 按 1:1000 的稀释倍数加入 HRP 标记羊抗鼠二抗, 孵育 2 h, TBST 缓冲液洗涤后置入 DAB 充分显色后, 用 Bio-Rad 凝胶成像系统采集图片, 用 Quantity One 分析软件测定各条带光密度值。

1.6 统计学方法

所有实验数据输入 SPSS11.5 软件包进行统计分析, 对主要指标进行正态性检验, 普罗布考处理前后比较采用配对 *t* 检验, 采用 one-way ANOVA 分析来进行组间比较。主要实验数据来自 3 次重复实验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 普罗布考干预后小鼠的血脂及脂蛋白水平

0.5% 普罗布考干预 4 周后总胆固醇 (total cholesterol, TC)、HDLC 水平与对照组相比明显降低 ($P < 0.01$), 降幅分别为 47%、55%; 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和甘

油三酯(triglyceride, TG)水平中度降低($P < 0.05$), 降幅分别为32%、30%(表1)。

表1. 普罗布考对血脂和脂蛋白水平的影响($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n = 8$)

Table 1. Effects of probucol on the levels of blood lipids and lipoproteins

分 组	TC	HDLc	LDLC	TG
对照组	2.71 ± 0.43	1.60 ± 0.10	0.47 ± 0.06	1.16 ± 0.21
0.5% 普罗布考组	1.43 ± 0.20 ^b	0.71 ± 0.14 ^b	0.32 ± 0.08 ^a	0.82 ± 0.07 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 普罗布考对细胞胆固醇流出率的影响

普罗布考干预血清较对照组血清明显提高细胞胆固醇流出率, 这两个血清组细胞胆固醇流出率显著高于无血清组($P < 0.01$); 不同浓度普罗布考呈剂量依赖性地升高细胞胆固醇流出率($P < 0.05$), 但 50 $\mu\text{mol/L}$ 与 100 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组无显著性差异(表2)。

表2. 普罗布考对胆固醇流出率的影响($\bar{x} \pm s$, %, $n = 8$)

Table 2. Effects of probucol on cholesterol efflux rate

普罗布考 干预浓度	无血清	对照组血清	普罗布考 干预血清
0 $\mu\text{mol/L}$	5.00 ± 0.06	20.00 ± 0.03 ^d	38.00 ± 0.03 ^{de}
10 $\mu\text{mol/L}$	5.20 ± 0.05	25.00 ± 0.06 ^{ad}	45.00 ± 0.06 ^{ade}
20 $\mu\text{mol/L}$	5.40 ± 0.05	29.10 ± 0.04 ^{abd}	50.00 ± 0.06 ^{abde}
50 $\mu\text{mol/L}$	5.50 ± 0.12	34.10 ± 0.04 ^{abcd}	54.00 ± 0.04 ^{abcde}
100 $\mu\text{mol/L}$	5.40 ± 0.09	34.90 ± 0.08 ^{abcd}	53.90 ± 0.08 ^{abcde}

a 为 $P < 0.05$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 10 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组比较; d 为 $P < 0.01$, 与无血清组比较; e 为 $P < 0.01$, 与对照组血清比较。

2.3 普罗布考干预后 ABCA1、ABCG1 和 SR-BI mRNA 的表达

ABCA1 mRNA 在对照组、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组的表达量分别是 0.52 ± 0.04、0.55 ± 0.01、0.54 ± 0.03、0.53 ± 0.02 及 0.52 ± 0.02, SR-BI mRNA 在对照组、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组的表达量分别是 0.43 ± 0.02、0.45 ± 0.01、0.44 ± 0.04、0.42 ± 0.01 及 0.43 ± 0.02, 五组间无显著性差异($P > 0.05$)。ABCG1 mRNA 在对照组、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组的表达呈剂量依赖性增加, 分别是 0.52 ± 0.04、0.75 ± 0.03、0.94 ± 0.03、1.18 ± 0.02 及 1.22 ± 0.04($P < 0.05$), 而 50 $\mu\text{mol/L}$ 组与 100 $\mu\text{mol/L}$ 组无显著性差异(图1)。

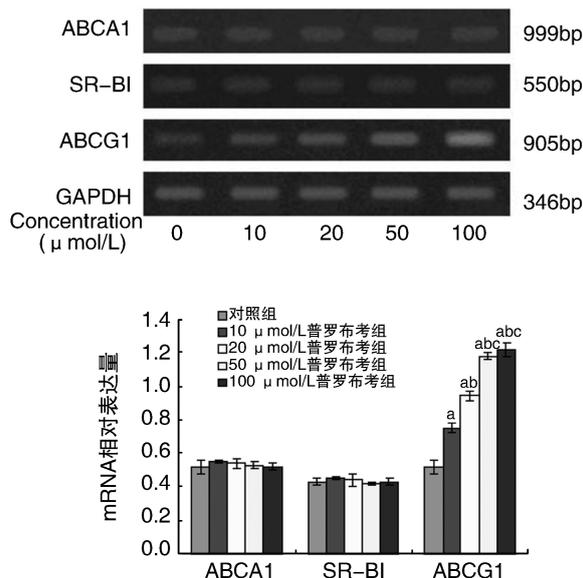


图1. 普罗布考干预后 ABCA1、SR-BI 和 ABCG1 mRNA 的表达($n = 3$) a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 10 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组比较。

Figure 1. mRNA expression of ABCA1, SR-BI and ABCG1 after probucol treated

2.4 普罗布考干预后 SR-BI、ABCA1 和 ABCG1 蛋白的表达

ABCA1 蛋白在对照组、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组的表达量分别是 0.43 ± 0.02、0.45 ± 0.01、0.46 ± 0.04、0.44 ± 0.03 及 0.47 ± 0.02($P > 0.05$)。SR-BI 蛋白在对照组、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组的表达量分别是 0.53 ± 0.02、0.55 ± 0.01、0.56 ± 0.04、0.54 ± 0.03 及 0.57 ± 0.02($P > 0.05$)。ABCG1 蛋白表达在对照组、10 $\mu\text{mol/L}$ 、20 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 及 100 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组的表达呈剂量依赖性增加($P < 0.05$), 分别是 0.49 ± 0.04、0.68 ± 0.03、0.85 ± 0.05、1.17 ± 0.03 及 1.19 ± 0.04, 而 50 $\mu\text{mol/L}$ 组与 100 $\mu\text{mol/L}$ 组间无显著性差异($P > 0.05$; 图2)。

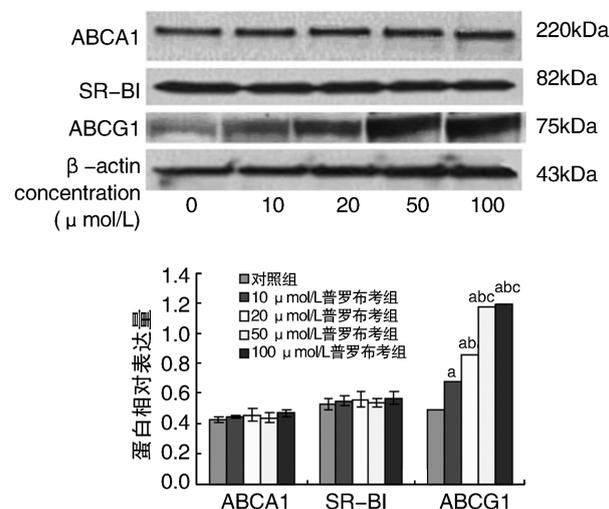


图 2. 普罗布考干预后 ABCA1、SR-BI 和 ABCG1 蛋白的表达 ($n=3$) a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 10 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 普罗布考组比较。

Figure 2. Protein expression of ABCA1, SR-BI and ABCG1 after probucol treated

3 讨论

巨噬细胞的胆固醇流出受多种因素的调节,目前研究认为最相关的流出方式是由转运子介导的三种主动流出途径^[1]:通过 ABCA1、ABCG1 及 SR-BI 的介导,分别与细胞外相应的接受体结合,实现巨噬细胞的胆固醇流出。ABCA1 仅与游离载脂蛋白 AI 和前 β -HDL 结合,而 ABCG1 和 SR-BI 主要与比较成熟的 HDL 结合。因此血清中 HDL 的不同亚型与细胞膜转运子对胆固醇流出效率均起着决定性作用^[2,3]。本研究观察到普罗布考干预 4 周的小鼠血清明显促进了巨噬细胞的胆固醇流出;不同浓度普罗布考体外干预巨噬细胞后,ABCG1 的表达呈剂量依赖性增加的同时,细胞胆固醇流出率也相应上升。提示普罗布考对细胞胆固醇流出的影响包括两方面的机制,一是修饰了血清中某些接受体的构成,二是调节了细胞膜转运子的表达。

以往关于细胞胆固醇流出率的研究多采用游离载脂蛋白 AI 或者 HDL 为细胞外接受体,为模拟体内环境,观察普罗布考对细胞胆固醇流出的整体效果,我们选用普罗布考干预 4 周后小鼠的血清作为细胞外接受体。血清中的胆固醇接受体主要是不同亚型的 HDL,实验中我们加入血清后观察到细胞胆固醇流出率显著升高,证明了血清中细胞外接受体对胆固醇流出的必要性。普罗布考干预后小鼠血清 HDLC 浓度降低,但是促进胆固醇流出的能

力却增强。Johansson 等^[4]研究发现,高胆固醇血症患者在普罗布考治疗后 HDL₂ 占 HDL 总量由 16% 降至 7.8%,而 HDL_{3a} 则由 29.3% 增至 37.7%,且 HDL₂ 下降的幅度与 HDL_{3a} 增加的幅度基本相同。这说明普罗布考降低 HDL₂ 与增高 HDL₃ 的血浆浓度互为因果关系。由于 HDL₃ 比游离的载脂蛋白 AI 更容易促进细胞内胆固醇的流出^[5],因此普罗布考促进 HDL 亚型转变,更有利于细胞胆固醇流出。另外,卵磷脂酰基转移酶 (lecithin acyltransferase, LCAT) 对细胞流出的游离胆固醇的酯化作用十分重要^[6],因为它始终使游离胆固醇从细胞到 HDL 接受体保持了一个梯度,驱使胆固醇流出。而普罗布考干预可以上调 LCAT 4.5 倍^[7],从而大大促进了血清与 HDL 诱导胆固醇流出的能力。

我们观察到不同浓度普罗布考干预巨噬细胞后,血清介导的细胞胆固醇流出呈剂量依赖性增多,Goldberg 等^[8]的研究有相似的结果,普罗布考与皮肤纤维母细胞共同孵育后,2 倍地增加 HDL 介导的胆固醇流出。相反,有报道普罗布考抑制 ABCA1 介导的细胞胆固醇流出^[9],选择性抑制游离载脂蛋白 AI 介导的细胞脂质流出^[10]。事实上这是同一条途径,也就是说普罗布考抑制了 ABCA1 介导的胆固醇流出到游离载脂蛋白 AI 这条途径,从而抑制载脂蛋白 AI 的脂化。然而最近研究发现了 ABCA1 与贫脂载脂蛋白 AI 结合的组织特异性,ABCA1 途径对巨噬细胞胆固醇流出的作用受到怀疑。肝脏 ABCA1 基因完全敲除的小鼠 HDLC 水平显著降低约 80%^[11],小肠 ABCA1 基因敲除小鼠的 HDLC 水平降低约 30%^[12],而巨噬细胞和造血细胞不能通过 ABCA1 实现贫脂载脂蛋白 AI 的脂化^[13],提示肝脏和小肠对胆固醇通过 ABCA1 流出至贫脂载脂蛋白 AI 起主要作用。缺乏 ABCA1 的巨噬细胞仍然流出相当数量的胆固醇到成熟的 HDL 和整个血清中,ABCA1 对巨噬细胞胆固醇流出的定量作用还需研究确定。在巨噬细胞究竟哪条流出途径最为重要,Duong 等^[14]的研究给了我们很多启示,他们发现 ABCA1 与 SR-BI 两条途径在巨噬细胞胆固醇流出中所占比例很小,二者均阻断后仍有 70% ~ 90% 的胆固醇流出。最近,ABCG1 介导的流出途径越来越受到重视^[15,16]。在脂质负荷时,随着巨噬细胞向泡沫细胞的转化,ABCG1 的表达明显增加;胆固醇负荷减轻时,巨噬细胞中 ABCG1 mRNA 及蛋白水平则显著降低^[17]。ABCG1 基因敲除鼠胆固醇流出至成熟 HDL 途径被阻断,巨噬细胞胆固醇大量积聚^[16]。

与 ABCA1 不同的是, ABCG1 促使巨噬细胞流出到较为成熟的 HDL 微粒中, 因为 HDL 中的磷脂成分是 ABCG1 与之结合所必需的, 而较为成熟的 HDL 在血浆总 HDL 中占了很大比例, 远比贫脂载脂蛋白 AI 含量多。这些结果提示, ABCG1 途径在巨噬细胞胆固醇流出中可能有更重要的地位, 相对于 ABCA1 与 SR-BI, 其对细胞胆固醇总流出的作用可能更为显著。普罗布考干预后血清中 HDLC 降低, 减少的是胆固醇部分, 即 HDL₂ 减少, 而具有转运功能的 HDL₃ 反而增多了, 所以我们能够观察到不同浓度普罗布考体外干预巨噬细胞后, 伴随 ABCG1 表达剂量依赖性增加的同时, 细胞胆固醇流出率随之上升。与以往的研究^[8,18]相似, 我们没有看到普罗布考对 ABCA1 与 SR-BI 表达的调节, 推测普罗布考促进巨噬细胞胆固醇流出可能与 ABCA1 与 SR-BI 的表达量无关。

为了模拟体内环境, 评估普罗布考对巨噬细胞胆固醇流出的整体效果, 我们运用血清作为胆固醇流出的胞外介导体, 观察到普罗布考干预后的血清较对照组血清介导胆固醇流出的能力明显增强。胆固醇流出机制很复杂, 我们的研究为进一步探讨巨噬细胞胆固醇流出机制提供了新的依据和思路。

[参考文献]

- [1] 赵水平, 董静, 倪占玲. 烟酸对小鼠体内胆固醇逆转运的影响及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (4): 261-264.
- [2] 倪占玲, 赵水平, 彭道泉. 体内巨噬细胞来源的胆固醇逆向转运效率监测方法[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (12): 937-939.
- [3] Yamashita S, Bujo H, Arai H, et al. Long term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events; a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 15 (6): 292-303.
- [4] Johansson J, Olsson ACS, Bergstrand L, et al. Lowering of HDL2b by probucol partly explains the failure of the drug to affect femoral atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia. A Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST) Report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995, 15 (8): 1 049-056.
- [5] Panzenboeck U, Balazs Z, Sovic A, et al. ABCA1 and scavenger receptor class B type I, are modulators of reverse sterol transport at an in vitro blood-brain barrier constituted of porcine brain capillary endothelial cells [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (45): 42 781-789.
- [6] Tall AR, Wang N, Mucksavage P. Is it time to modify the

reverse cholesterol transport model [J]? J Clin Invest, 2001, 108: 1 273-275.

- [7] Adlouni A, El Messal M, Saile R, et al. Probucol promotes reverse cholesterol transport in heterozygous familial hypercholesterolemia. Effects on apolipoprotein AI-containing lipoprotein particles [J]. Atherosclerosis, 2000, 152 (2): 433-440.
- [8] Goldberg RB, Mendez A. Probucol enhances cholesterol efflux from cultured human skin fibroblasts [J]. Am J Cardiol, 1988, 62 (3): 57B-59B.
- [9] Favari E, Zanotti I, Zimetti F, et al. Probucol inhibits ABCA1-mediated cellular lipid efflux [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24 (12): 2 345-350.
- [10] Tsujita M, Yokoyama S. Selective inhibition of free apolipoprotein-mediated cellular lipid efflux by probucol [J]. Biochemistry, 1996, 35 (40): 13 011-020.
- [11] Timmins JM, Lee JY, Boudyguina E, et al. Targeted inactivation of hepatic ABCA1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoAI [J]. J Clin Invest, 2005, 115: 1 333-342.
- [12] Brunham LR, Kruit JK, Iqbal J, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo [J]. J Clin Invest, 2006, 116: 1 052-062.
- [13] Haghpassand M, Bourassa PA, Francone OL, et al. Monocyte/macrophage expression of ABCA1 has minimal contribution to plasma HDL levels [J]. J Clin Invest, 2001, 108: 1 315-320.
- [14] Duong M, Collins HL, Jin WJ, et al. Relative contributions of ABCA1 and SR-BI to cholesterol efflux to serum from fibroblasts and macrophages [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 541-547.
- [15] Wang N, Lan D, Chen W, et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101: 9 774-779.
- [16] Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation [J]. Cell Metab, 2005, 1: 121-131.
- [17] Schmitz G, Langmann T, Heimerl S. Role of ABCG1 and other ABCG family members in lipid metabolism [J]. J Lipid Res, 2001, 42: 1 513-520.
- [18] Favari E, Lee M, Calabresi L, et al. Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter AI-but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (11): 9 930-936.

(此文编辑 文玉珊)