

肝 X 受体激动剂 T0901317 对脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症因子释放的影响及其机制

赵国军^{1,2}, 汤石林^{1,3}, 田国平^{1,4}, 欧阳新平¹, 吕运成¹, 何平平^{1,5},
姚峰¹, 唐艳艳¹, 吴剑锋¹, 王甲林¹, 张敏¹, 唐朝克¹

(1. 南华大学心血管疾病研究所 生命科学研究中心 动脉硬化湖南省重点实验室, 2. 南华大学组织学与胚胎学教研室, 3. 南华大学附属第一医院 ICU, 4. 南华大学附属第二医院心内科, 5. 南华大学护理学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 肝 X 受体; T0901317; ATP 结合盒转运子 A1; Toll 样受体 4; 核因子 κ B; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 观察肝 X 受体激动剂 T0901317 对脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症因子释放的影响, 并探讨其机制。**方法** 160 nmol/L 佛波酯孵育 THP-1 巨噬细胞 24 h 后分为四组: 对照组、脂多糖组、T0901317 组和脂多糖 + T0901317 组, 酶联免疫吸附法检测培养液中炎症因子含量。LipofectamineTM2000 转染 ATP 结合盒转运子 A1 (ABCA1) siRNA, 定量 PCR 检测细胞 ABCA1、ABCG1 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 的 mRNA 表达, Western blot 检测 ABCA1、ABCG1、TLR4 和核因子 κ B (NF- κ B) p65 的蛋白表达。**结果** T0901317 抑制脂多糖诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 释放, 促进 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 表达; 转染 ABCA1 siRNA 后, ABCA1 的蛋白表达明显下降, T0901317 对炎症因子的抑制作用明显减弱; T0901317 下调 TLR4 和核内 NF- κ B 的表达。**结论** T0901317 抑制脂多糖诱导的炎症反应, 可能与其促进膜转运体 ABCA1 表达, 抑制膜受体 TLR4 和转录因子 NF- κ B 的表达有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect and Mechanisms of Liver X Receptor Agonist T0901317 on Release of Proinflammatory Cytokines from THP-1 Macrophage Induced by Lipopolysaccharides

ZHAO Guo-Jun^{1,2}, TANG Shi-Lin^{1,3}, TIAN Guo-Ping^{1,4}, OUYANG Xin-Ping¹, LV Yun-Cheng¹, HE Ping-Ping^{1,5},
YAO Feng¹, TANG Yan-Yan¹, WU Jian-Feng¹, WANG Jia-Lin¹, ZHANG Min¹, and TANG Chao-Ke¹

(1. Institute of Cardiovascular Research, Life Science Research Center, University of South China & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, 2. Department of Histology and Embryology, University of South China, 3. ICU Department of the First Affiliated Hospital, University of South China, 4. Cardiology Department of the Second Affiliated Hospital, University of South China, 5. School of Nursing, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Liver X Receptor; T0901317; ATP-binding Cassette Transporter A1; Toll Like Receptor 4; Nuclear Factor- κ B; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** T0901317 is a synthetic liver X receptor (LXR) agonist. This study was to investigate the effects and potential mechanisms of T0901317 on proinflammatory cytokine release from lipopolysaccharide (LPS)-induced THP-1 macrophages. **Methods** Human THP-1 macrophages were induced using phorbol-12-myristate acetate (PMA, 160 nmol/L) for 24 h, then cells were divided into four groups: control group, LPS group, T0901317 group and LPS + T0901317 group. Secretion of proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1 β (IL-1 β) was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The siRNAs for ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) were transfected into THP-1 macrophages by positive ion liposome LipofectamineTM2000. The mRNA expression of ABCA1, ABCG1 and Toll like receptor 4 (TLR4) were examined by real-time PCR analysis. The proteins expression of ABCA1, ABCG1, TLR4 and nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 were examined by We-

[收稿日期] 2012-12-21

[基金项目] 国家自然科学基金(81200218, 81170278 和 81070220)资助;衡阳市科技局课题(2011KJ11)

[作者简介] 赵国军, 博士研究生, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化的病因学与防治。汤石林, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化的病因学与防治。通讯作者唐朝克, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

stern blot. **Results** T0901317 inhibited the release of TNF- α , IL-6 and IL-1 β induced by LPS, and promoted the expression of ABCA1 and ABCG1 on THP-1 macrophages. Transfection of ABCA1 siRNA significantly decreased the of expression ABCA1 protein and weakened the effect of T0901317 on the LPS-stimulated inflammatory response. Furthermore, T0901317 repressed the expression of TLR4 and the translocation of NF- κ B to the nucleus. **Conclusions** T0901317 inhibited the release of inflammatory cytokine that induced by LPS, and the mechanisms may be related to promotion of membrane transporter ABCA1 expression and inhibition of membrane receptors TLR4 and the transcription factor NF- κ B expression.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一个多因素参与的复杂疾病,其中血管壁胆固醇蓄积和炎症反应是其发生发展的两个关键环节,而两者又相互促进^[1]。近年来,各种细胞炎症因子与 As 的关系引起许多研究者的重视。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子与 As 和冠心病的发生有密切关系,这些细胞因子可通过相互诱导、相互协同共同参与冠心病的发生与发展过程^[2]。

T0901317 是肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 的激动剂, LXR 在胆固醇和脂肪酸代谢相关基因的调控方面起重要作用^[3]。LXR 对 ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的诱导能增加巨噬细胞胆固醇流向载脂蛋白 AI, 从而增加血浆高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水平^[4]。本课题组前期的研究发现,给予 LXR 激动剂 T0901317,可明显减轻载脂蛋白 E^{-/-}小鼠主动脉内膜面和主动脉横截面的 As 病变^[5];而且小鼠肝脏炎症因子的释放也明显下降^[6]。然而, T0901317 在机体炎症反应中的作用还未完全阐明,因此,本研究将观察 T0901317 对脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的巨噬细胞炎症因子释放的影响,并探讨其影响机制。

1 材料和方法

1.1 材料与试剂

THP-1 细胞购于中国科学院上海生物化学与细胞生物研究所细胞中心;脂多糖购自 Sigma 公司; Reverse Transcription System (ReverAid TM First Strand cDNA Synthesis Kit) 购自 Promega 公司;核蛋白提取试剂盒购自 Pierce 公司; ABCA1 和 ABCG1 兔抗人一抗购自 Novus 公司;核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 兔抗人一抗购自 Santa Cruze 公司; β -actin 鼠抗人一抗和辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗购自武汉博士德公司; Western blot 荧光检测试剂盒购自北京中杉金桥公司。

1.2 细胞培养及分组

人单核细胞株 (THP-1) 用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中静置培养。

培养液中加入 10 mmol/L HEPES 和青霉素、链霉素各 1.0 \times 10⁵ U/L。在每次实验前用 160 nmol/L 佛波酯孵育 THP-1 细胞 12 h,使其诱导分化成巨噬细胞。细胞随机分为四组:对照组、脂多糖组、T0901317 组和脂多糖 + T0901317 组。对照组为不加干预措施 THP-1 细胞正常培养;脂多糖组为培养液中加入终浓度为 10 μ g/L 脂多糖培养 24 h; T0901317 组为培养液中加入终浓度为 10 μ mol/L T0901317 培养 24 h;脂多糖 + T0901317 组为培养液中同时加入 10 μ g/L 脂多糖和 10 μ mol/L T0901317 共培养 24 h。收集细胞用于 Western blot 检测相关蛋白的表达;收集上清液用于 ELISA 检测炎症因子的分泌。每次实验均设立复孔。

1.3 实时荧光定量 PCR 检测 ABCA1、ABCG1 和 TLR4 基因表达

参照试剂盒说明进行。人 ABCA1 引物序列:上游 5'-GGT TTG GAG ATG GT T ATA CAA TAG TTG T-3',下游 5'-CCC GGA AAC GCA AGT CC-3';人 ABCG1 引物序列:上游 5'-TCA CCC AGT TCT GCA TCC TCT T-3',下游 5'-GCA GAT GTG TCA GGA CCG AGT-3';人 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 引物序列:上游 5'-TGG ATA CGT TTC CTT ATA AG-3',下游 5'-GAA ATG GAG GCA CCC CTTC-3'。采用 Roche Light Cycler Run 5.32 型号荧光定量仪进行反应,反应结束后进行扩增曲线及溶解曲线分析及结果统计。目的基因表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。

1.4 Western blot 检测 ABCA1、ABCG1、TLR4 及 NF- κ B p65 蛋白表达

提取的蛋白质样品加入适量 5 \times SDS 上样缓冲液和 10% β -巯基乙醇,100 $^{\circ}$ C 煮 10 min,10% SDS-PAGE 后电转移至 PVDF 膜上,丽春红染色观察蛋白质转移情况。5% 脱脂牛奶室温封闭 4 h,分别加入 ABCA1、ABCG1、TLR4、NF- κ B p65 和 β -actin 一抗孵育 4 ~ 8 h, TBST 洗涤 30 min,每 10 min 换液 1 次。加入 1:1000 辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 2 h, TBST 洗涤 30 min,每 10 min 换液 1 次。用 Western blot 荧光检测试剂盒显示于 X 光片。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。

1.5 siRNA 转染

人 ABCA1 和阴性对照 siRNA 购自上海生物工程有限公司。正义链 5'-UGU GGA UGA CUG AGU ACC UGA-3', 反义链 5'-UCA GGU ACU CAG UCA UCC ACA-3'。siRNA 成品为已退火的冻干粉, 使用前用稀释缓冲液将其溶解成 20 $\mu\text{mol/L}$ 的工作母液。用 LipofectamineTM 2000 转染试剂盒转染 siRNA 至细胞。转染 siRNA 48 h 后, 用 Western blot 检测相关基因的蛋白表达情。

1.6 酶联免疫吸附法测定上清液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量

巨噬细胞培养在 6 孔板中, 加入处理因素后, 收集上清液, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的测定均按 ELISA

试剂盒说明书进行, 根据酶标仪在 450 nm 处测定的 OD 值, 由标准曲线上查出相应样品含量。

1.7 统计学方法

实验所得数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析及 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T0901317 抑制脂多糖诱导的炎症因子释放

脂多糖处理后, 巨噬细胞释放炎症因子的量显著升高, 而加入 T0901317 则明显抑制脂多糖诱导的炎症因子释放(图 1)。

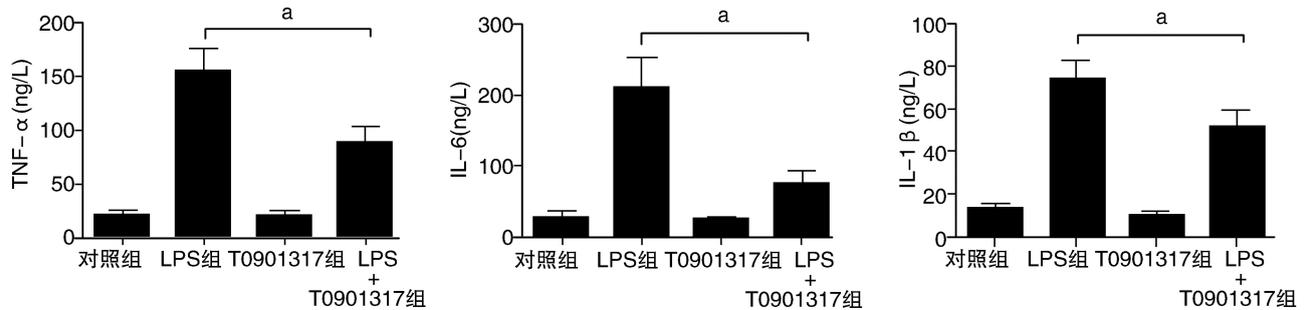


图 1. T0901317 对脂多糖诱导的巨噬细胞炎症因子释放的影响 ($n=3$) a 为 $P < 0.05$, 与脂多糖(LPS)组比较。

Figure 1. The effect of T0901317 on release of proinflammatory cytokine from THP-1 macrophages induced by LPS

2.2 T0901317 促进 ABCA1 和 ABCG1 表达

培养的 THP-1 巨噬细胞中加入 T0901317, 可明

显促进 ABCA1 和 ABCG1 的 mRNA 和蛋白表达(图 2)。

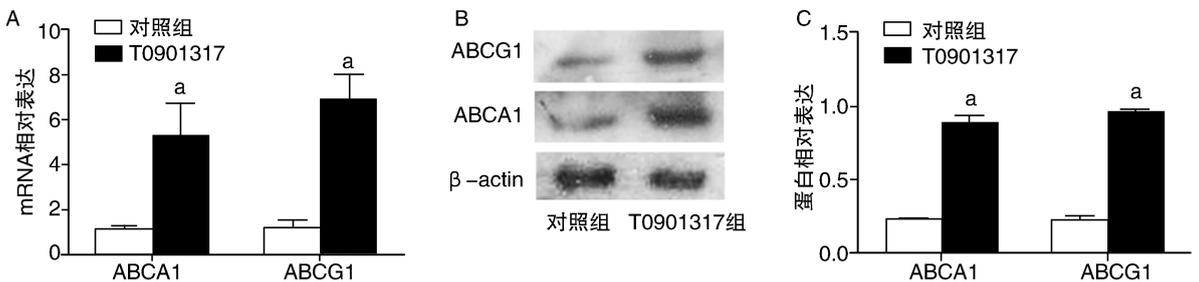


图 2. T0901317 对巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 表达的影响 ($n=3$) A 为 RT-PCR 检测 ABCA1 和 ABCG1 mRNA 的表达; B 为 Western blot 检测 ABCA1 和 ABCG1 的蛋白表达; C 为 ABCA1 和 ABCG1 蛋白表达的半定量分析图。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

Figure 2. The effect of T0901317 on the expression of ABCA1 and ABCG1 in macrophages

2.3 ABCA1 siRNA 减弱 T0901317 对炎症因子释放的抑制作用

THP-1 细胞加入 T0901317 促进 ABCA1 的表达, 转染 ABCA1 siRNA 后 ABCA1 的蛋白表达明显下降(图 3A)。与脂多糖 + T0901317 组相比, 转染 ABCA1 siRNA 后, T0901317 对炎症因子的抑制作用明显减弱; 而与脂多糖组相比, 抑制 ABCA1 后, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的含量仍有下降(图 3B 和

3D), 说明 T0901317 除了通过 ABCA1 途径抑制炎症因子外, 还可通过其它途径发挥作用。

2.4 T0901317 对巨噬细胞 TLR4 和 NF- κ B p65 的影响

脂多糖可促进 TLR4 mRNA 和蛋白表达, 诱导细胞核内 NF- κ B p65 蛋白表达增加; 加入 T0901317 处理细胞后, TLR4 和 NF- κ B p65 的表达均有所下降(图 4)。

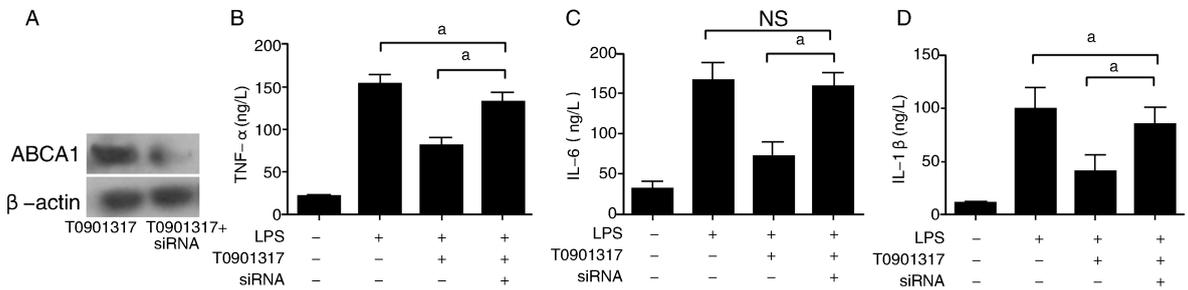


图 3. ABCA1 在 T0901317 抑制炎症因子释放中的作用 ($n=3$) Western blot 检测 ABCA1 siRNA 对巨噬细胞 ABCA1 蛋白表达的影响(A),ELISA 分别检测上清液中 TNF- α (B)、IL-6(C)和 IL-1 β (D)的含量。a 为 $P<0.05$ 。

Figure 3. The effect of ABCA1 on the release of proinflammatory cytokine that repressed by T0901317

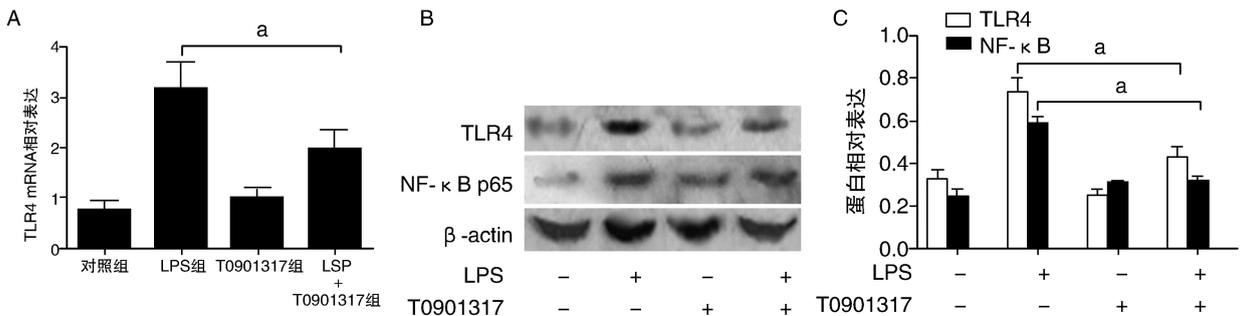


图 4. T0901317 对巨噬细胞 TLR4 和 NF- κ B p65 的影响 ($n=3$) A 为 RT-PCR 检测 TLR4 mRNA 表达;B 为 Western blot 检测 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白表达;C 为 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白表达的半定量分析图。a 为 $P<0.05$ 。

Figure 4. The effect of T0901317 on the expression of TLR4 and NF- κ B p65 in macrophages

3 讨论

由于 LXR 对胆固醇吸收和胆固醇逆向转运具有重要的调节作用,这就引起了人们对人工合成的 LXR 配体作为治疗 As 方法的广泛兴趣。本课题组前期的研究发现,给予 T0901317 处理后,载脂蛋白 E^{-/-}小鼠主动脉粥样硬化病变面积明显减少;然而,T0901317 对血脂的作用却并不乐观,因为,一方面,它增加血浆中高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 A I 水平,这对抗 As 是有益的;而另一方面,它引起血浆中甘油三酯和总胆固醇水平增加,这对抗 As 是有害的^[7]。也就是说,LXR 激动剂对血脂的作用只能部分解释它的抗 As 作用,因此,我们考虑到 LXR 抗 As 的另外一种可能机制—抑制炎症。本研究选取最贴近天然巨噬细胞的 THP-1 细胞源性巨噬细胞作为研究对象,用脂多糖刺激巨噬细胞分泌炎症因子,再观察 T0901317 对脂多糖诱导的炎症因子释放的影响。结果发现,T0901317 可以明显抑制巨噬细胞 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的分泌,这为 LXR 激动剂的抗 As 作用提供了一定的理论依据。

ABCA1 和 ABCG1 基因启动子区域内存在 LXR 的 DNA 反应元件 (liver X receptor reflection element,

LXRE),LXR 与之结合可提高启动子的活性,使 ABCA1 和 ABCG1 基因表达上调,促进胆固醇外流及逆转运,并可能逆转巨噬细胞泡沫化及抑制 As 形成^[8]。ABCA1 是控制高密度脂蛋白形成的限速步骤,即控制载脂蛋白 AI 装配磷脂与游离胆固醇,因此,ABCA1 的表达是维持血液循环中高密度脂蛋白水平及抗 As 的重要因素^[9]。动物实验和体外实验表明,ABCA1 不仅具有调节胆固醇和磷脂流出的功能,还具有参与调节细胞凋亡、胰岛细胞功能和骨髓细胞增殖的作用,这种效应可能与 ABCA1 介导胞膜胆固醇流出,从而改变脂筏结构及其介导的信号转导有关^[10]。我们的研究则发现,T0901317 促进 ABCA1 表达后,可以抑制脂多糖所诱导的炎症因子释放;反之,转染 ABCA1 siRNA 后,T0901317 对炎症因子的抑制作用明显下降,这些研究说明 ABCA1 很可能参与了机体的炎症反应。最近的研究也发现,骨髓细胞特异性敲除 ABCA1,能增强小鼠的抗感染能力^[11]。然而,ABCA1 的抗炎机制还有待进一步研究。

TLR 与天然免疫应答和细胞对侵袭性病原体的反应相关^[12],TLR4 是对脂多糖敏感的 TLR 家族成员之一;静息状态下,NF- κ B 在胞质中与其天然阻遏蛋白 I κ B 结合,处于无活性状态。脂多糖与 TLR4

结合后可以引起一系列连锁酶促反应,激活 NF- κ B。NF- κ B 被激活后进入核内调节多种基因,如多种细胞因子、某些黏附分子以及诱导型一氧化氮合酶等的表达,参与炎症反应、免疫应答、化应激等^[13]。本研究发现,LXR 激动剂 T0901317 处理巨噬细胞后,TLR4 和核内 NF- κ B 的表达均下调,这也部分解释了 T0901317 抑制巨噬细胞炎症因子的分泌。TLR4 和 NF- κ B 与 As 的发生发展密切相关。研究表明 As 斑块中 TLR4 和 NF- κ B 的表达明显上调,本课题组前期的研究发现,siRNA 沉默 TLR4 基因能有效抑制载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠 TLR4、NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 的表达^[14],并降低小鼠 As 斑块面积^[15]。因此,我们的实验证实了 T0901317 的抗 As 作用与 TLR4-NF- κ B 信号途径关系密切。

有研究发现,促炎因子 TNF- α 和 IL-6 与抗炎因子 TGF- β 和 IL-10 之间有着显著的相关性。随着体内 TNF- α 和 IL-6 水平升高,抗炎因子的释放会进一步延迟,峰值后移,不能及时抑制促炎因子的释放,出现过度的炎症反应,导致促炎因子和抗炎因子之间的作用失衡^[16]。然而 T0901317 对 TGF- β 表达的影响还没有直接证据,但有研究发现,T0901317 可显著增加 Smad3 的表达,而 Smad3 则是 TGF- β 受体信号通路的主要介质^[17],因此,我们推断 T0901317 可促进 TGF- β 表达,但其具体作用仍需要实验验证。Quinet 等^[18]用 T0901317 刺激 Th2 细胞,并未发现 IL-10 的表达变化,但 T0901317 对巨噬细胞 IL-10 的作用还不得而知。总之,T0901317 处理细胞后,炎症因子的分泌很可能向有利于抗炎因子的一端倾斜,从而发挥其抗炎作用。

综上所述,LXR 激动剂 T0901317 可抑制巨噬细胞炎症因子的分泌,其作用机制可能与促进 ABCA1 表达与降低 TLR4-NF- κ B 信号途径有关。T0901317 的抗炎作用和促进胆固醇逆向转运作用,为 T0901317 作为抗 As 药物提供了实验依据。然而,使用 T0901317 的一个潜在问题是它也能上调脂肪酸合成,从而导致高甘三酯血症^[19],另外,它还可通过上调 SREBP-1c 表达而增加小鼠肝脏脂质蓄积^[20]。因此,使用 T0901317 治疗心血管疾病还存在一定风险。如何消除 T0901317 在治疗 As 中的副作用,将会是未来科研工作的一个方向。总之,以 LXR 作为靶点的药物将为临床抗 As 治疗提供新的选择。

[参考文献]

[1] Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport[J]. *Mol Med*, 2010, 16 (9-10): 438-449.
[2] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb*

Vasc Biol, 2012, 32 (9): 2 045-051.

- [3] 涂光辉,汤石林,谢黎明,等. 肝 X 受体在乳腺癌组织中的表达及其对 MCF-7 细胞增殖的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22 (28): 5-9.
[4] Tang SL, Chen WJ, Yin K, et al. PAPP-A negatively regulates ABCA1, ABCG1 and SR-B1 expression by inhibiting LXRalpha through the IGF-I-mediated signaling pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (2): 344-354.
[5] Dai XY, Ou X, Hao XR, et al. The effect of T0901317 on ATP-binding cassette transporter A1 and Niemann-Pick type C1 in apoE^{-/-} mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51 (5): 467-475.
[6] Dai X, Ou X, Hao X, et al. Effect of T0901317 on hepatic proinflammatory gene expression in apoE^{-/-} mice fed a high-fat/high-cholesterol diet[J]. *Inflammation*, 2007, 30 (3-4): 105-117.
[7] 唐朝克,贺修胜,易光辉,等. 肝 X 受体 α 在泡沫细胞胆固醇流出中的调控作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2003, 30 (6): 940-944.
[8] Kidani Y, Bensinger SJ. Liver X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor as integrators of lipid homeostasis and immunity[J]. *Immunol Rev*, 2012, 249 (1): 72-83.
[9] Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (2): 361-370.
[10] 唐朝克. 以 ABCA1 为靶点防治动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (11): 879-884.
[11] Zhu X, Westcott MM, Bi X, et al. Myeloid cell-specific ABCA1 deletion protects mice from bacterial infection [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (11): 1 398-409.
[12] 李金旭,王兵,崔文军,等. TLR2 和 TLR4 在人颈动脉硬化斑块中的表达[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21 (36): 4 513-517.
[13] Gonzalez-Ramos R, Defrere S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98 (3): 520-528.
[14] 顾洪丰,唐朝克,唐雅玲,等. 小干扰 RNA 沉默 Toll 样受体 4 表达对慢性温和应激 ApoE^{-/-} 小鼠腹腔巨噬细胞 TLR 4/NF- κ B 途径基因表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (1): 6-12.
[15] 顾洪丰,周浩,唐朝克,等. 抑制 Toll 样受体 4 对 apoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化病变的影响[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36 (9): 1 165-171.
[16] 许国根,陈雯,张万光,等. 全身炎症反应综合征患者致炎因子与抗炎因子的变化及相关性研究[J]. *中国急救医学*, 2002, 22 (6): 13-14.
[17] Wente W, Brenner MB, Zitzer H, et al. Activation of liver X receptors and retinoid X receptors induces growth arrest and apoptosis in insulin-secreting cells[J]. *Endocrinology*, 2007, 148 (4): 1 843-849.
[18] Quinet EM, Savio DA, Halpern AR, et al. Liver X receptor (LXR)-beta regulation in LXRalpha-deficient mice: implications for therapeutic targeting[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70 (4): 1 340-349.
[19] Schultz JR, Tu H, Luk A, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis[J]. *Genes Dev*, 2000, 14 (22): 2 831-838.
[20] 欧翔,代小艳,唐雅玲,等. T0901317 对 apoE 基因敲除小鼠肝脂质蓄积及肝固醇调节元件结合蛋白-1c 表达的影响[J]. *解剖学研究*, 2008, 30 (3): 184-189.

(此文编辑 文玉珊)