

SREBP-1/小凹蛋白 1 介导烟酸姜黄素酯对 ApoE^{-/-} 小鼠的抗动脉粥样硬化作用

龚勇珍^{1,3}, 姚海伦³, 孙少卫³, 宋露萍³, 李荣东³, 熊燕^{1,2}, 廖端芳³

(1. 中南大学药学院药理教研室, 湖南省长沙市 410078; 2. 广州医科大学蛇毒研究所, 广东省广州市 510182;

3. 湖南中医药大学干细胞中药调控与应用研究室, 湖南省长沙市 410208)

[关键词] 烟酸姜黄素酯; 动脉粥样硬化; SREBP-1; 小凹蛋白 1; ApoE^{-/-} 小鼠

[摘要] **目的** 探寻烟酸姜黄素酯对动脉粥样硬化病变的作用及机制。**方法** 50 只 7 周龄 ApoE^{-/-} 小鼠, 随机分为五组, 即对照组、高脂组、辛伐他汀组[5 mg/(kg·d)]、烟酸姜黄素酯低剂量组[33 mg/(kg·d)]和烟酸姜黄素酯高剂量组(99 mg/(kg·d)), 其中对照组给予普通饲料, 其他组给予高脂饲料喂养。连续干预 6 周之后处死动物, 检测血清中血脂水平; 油红 O 染色法和 HE 染色法观察小鼠主动脉斑块及肝脏脂质蓄积; ELISA 法检测血清中炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 水平; Western blot 法检测小鼠肝脏中小凹蛋白 1 和 SREBP-1 的表达。**结果** 与对照组相比, 高脂组血清中总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 降低, 主动脉粥样硬化斑块增多。与高脂组相比, 烟酸姜黄素酯组小鼠血清中的 TC 和 LDLC 明显降低, TNF- α 和 IL-6 水平下降, 而主动脉粥样硬化斑块减轻, 肝脏脂质减少; 烟酸姜黄素酯组肝脏小凹蛋白 1 蛋白表达高于高脂组, 而 SREBP-1 蛋白表达低于高脂组。**结论** 烟酸姜黄素酯预防性给药能抑制高脂喂养所致的 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化斑块的形成; 机制可能与减少 SREBP-1、增加小凹蛋白 1 蛋白水平, 调节肝脏脂质代谢及炎症反应有关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

SREBP-1/Caveolin-1 Mediate the Anti-atherosclerotic Effect of Curcumin Nicotinate in Apolipoprotein E-Deficient Mice

GONG Yong-Zhen^{1,3}, YAO Hai-Lun³, SUN Shao-Wei³, SONG Lu-Ping³, LI Rong-Dong³, XIONG Yan^{1,2}, and LIAO Du-an-Fang³

(1. Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China; 2. Guangzhou Research Institute of Snake Venom, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510182, China; 3. Division of Stem Cell Regulation and Application, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[KEY WORDS] Curcumin Nicotinate; Atherosclerosis; SREBP-1; Caveolin-1; ApoE^{-/-} Mice

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects and mechanisms of Curcumin Nicotinate on the high fat diet (HFD) induced-atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. **Methods** Seven weeks old male ApoE^{-/-} mice were randomly divided into five groups ($n=50$): control group, HFD group, simvastatin group (5 mg/(kg·d)), low doses of Curcumin Nicotinate group (33 mg/(kg·d)) and high doses of Curcumin Nicotinate group (99 mg/(kg·d)), gavaged every day, respectively. All the mice were fed up with high-fat, high-cholesterol diet that contained 5.0% fat (wt/wt) and 1.0% cholesterol except for control group. After six weeks of treatment, tissue specimens from liver, aorta and blood were collected. The serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDL) were detected by the automatic biochemical analyzer. The assessment of atherosclerosis in aortic

[收稿日期] 2014-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31371161、81173047), 湖南省自然科学基金项目(12JJ5068、2015JJ6077), 湖南省“十二五”药学重点学科项目(2011 年)

[作者简介] 龚勇珍, 博士研究生, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 gongyongzhen@126.com。通讯作者熊燕, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, E-mail 为 xiongyan2001@yahoo.com。

trees and aortic sinus and the liver lipid were carried out by staining with oil red O. The atherosclerotic plaques in aortic arches were observed by HE staining. The serum tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were measured by ELISA kit. The expression of caveolin-1, SREBP-1 in liver were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, serum TC and LDLC were increased, while HDLC was decreased, and atherosclerotic plaques in aorta was significantly increased. After six weeks of treatment, Curcumin Nicotinate could reduce significantly the level of TC, LDLC, TNF- α and IL-6 in serum and reduce the area of atherosclerotic plaques in HFD ApoE^{-/-} mice. The expression of caveolin-1 increased and SREBP-1 decreased in mice liver after Curcumin Nicotinate treatment compared with those in HFD group. **Conclusions** Curcumin Nicotinate alleviated the progression of atherosclerosis lesion in ApoE^{-/-} mice, partly due to its regulation on lipid metabolism and inflammation of ApoE^{-/-} mice by SREBP-1 and caveolin-1.

姜黄素不但具有调脂、抗炎、抗氧化、抗癌等多种药理作用,还能通过降低血浆、肝脏和血管内皮细胞中的胆固醇来发挥抗动脉粥样硬化作用^[1-5],但存在吸收少、代谢快的缺点。烟酸具有强大的调脂作用,同时也会引起皮肤潮红、瘙痒、胃肠道刺激症状等副作用^[6]。为克服姜黄素和烟酸的缺点,充分发挥二者的药物疗效,本课题组将烟酸基团引入姜黄素类化合物中,人工半合成新型药物烟酸姜黄素酯(Curcumin Nicotinate, CN)。前期研究发现烟酸姜黄素酯同样具有抗动脉粥样硬化作用,但机制尚不清楚,因此,我们运用计算机虚拟筛选技术预测其抗动脉粥样硬化作用的靶标蛋白,发现烟酸姜黄素酯对胆固醇转运相关蛋白,如固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)和小凹蛋白1(caveolin-1)之间有较强的分子靶向作用^[7]。本研究旨在探讨烟酸姜黄素酯的抗动脉粥样硬化作用机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂

小鼠肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒购自美国RD公司,兔抗小凹蛋白1多克隆抗体和兔抗SREBP-1多克隆抗体购自美国SANTA CRUZ公司,RIPA裂解液购自中国康为世纪公司,PVDF膜购于美国Millipore公司;油红O粉末购自美国Solarbio公司。

1.2 实验动物及分组

6~7周龄SPF级近交系C57BL/6J背景雄性ApoE^{-/-}小鼠(购于北京大学医学部实验动物中心)在室温23 \pm 2 $^{\circ}$ C、空气相对湿度为55% \pm 5%、12 h明暗循环的环境中适应性喂养1周,可自由获得普通饲料和水。50只小鼠随机分为5组,对照组、高

脂组、辛伐他汀组[5 mg/(kg \cdot d)]、烟酸姜黄素酯低剂量组[33 mg/(kg \cdot d)](CN低剂量组)和烟酸姜黄素酯高剂量组[99 mg/(kg \cdot d)](CN高剂量组)。其中对照组给予普通饲料,其他各组给予高脂饲料(含胆固醇1%,猪油5%)喂养。药物溶于0.5%羧甲基纤维素钠(CMCNa)后灌胃,对照组和高脂组则给予0.5% CMCNa[0.2 mL/(10 g \cdot d)]灌胃,每天1次。

6周之后,所有ApoE^{-/-}小鼠禁食12 h,用3%戊巴比妥钠腹腔注射1 mL麻醉,摘除眼球取血。全血室温静置1.5~2 h,4 $^{\circ}$ C、4000 r/min离心10 min,取血清用于血脂和炎症因子检测。摘取肝脏,一部分-80 $^{\circ}$ C冻存,用于蛋白测定,剩余肝脏4%多聚甲醛固定,用于冰冻切片。将肝脏摘取之后,用眼科剪将右心室剪一小口,注射器从左心室插入,用PBS液冲洗滞留在心脏和主动脉中的血液,随后4%多聚甲醛冲洗(5 mL),固定心脏和主动脉。剥离整条主动脉,于4%多聚甲醛中保存,用于大体油红O染色。心脏保存在4%多聚甲醛中,用于冰冻切片。

1.3 小鼠血清血脂及炎症因子检测

分离小鼠血清,采用自动生化仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。根据ELISA试剂盒说明,酶标仪450 nm波长检测,测量TNF- α 和IL-6含量。

1.4 小鼠主动脉窦、肝脏油红O染色

固定的小鼠肝脏进行冰冻切片,组织切片厚度为8 μ m, -20 $^{\circ}$ C保存,用于油红O染色。切片经烤片,60%异丙醇溶液中浸泡,油红O染色1 min,60%异丙醇分化,自来水洗,晾干后水溶性封片剂封片,显微镜拍照。

固定的小鼠心脏进行冰冻切片。将心脏自心

尖去掉 1/3(沿与主动脉根部垂直的方向),用 OCT compound 包埋剂包埋,垂直固定于冰冻切片机的托盘之上。自主动脉根部向心尖方向进行连续冰冻切片,组织切片厚度为 10 μm,收集主动脉窦环状切片,将标本置于防脱玻片上,-20℃保存。切片经油红 O 染色,苏木素复染后水溶性封片剂封片,显微镜拍照。用计算机图像软件 Image_Pro_Plus 6.0 分析主动脉窦斑块面积比。

1.5 小鼠主动脉油红 O 大体染色

固定好的主动脉取出,自来水冲洗 3~5 min,油红 O 染色 10 min,60% 异丙醇溶液分化,至动脉壁呈乳白色或透明状后终止。最后用眼科剪将整条主动脉纵向剪开,置于载玻片上平铺固定,观察主动脉壁上脂质堆积情况,数码相机采集图像。

1.6 Western blot 检测肝脏小凹蛋白 1 和 SREBP-1 表达

将 200 mg 新鲜肝脏组织置于研钵中,加液氮研碎,RIPA 裂解液(含 PMSF)冰上裂解 20 min,然后 4℃、12 000 g 离心 20 min,取上清即肝脏蛋白。BCA 法检测蛋白浓度,取 50 μg 蛋白,100℃煮 5

min,8% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转印到 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶封闭 1 h,加一抗(稀释度 1:1000),37℃孵育 1 h, TBST 漂洗 4 次,HRP 标记的二抗室温孵育 1 h,TBST 漂洗 4 次。ECL 试剂盒显影,灰度扫描后,AlphaImager 2200 图像分析软件分析。

1.7 统计学分析

实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间比较采用单因素 ANOVA 方差分析,由 SPSS16.0 统计软件分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂水平

血脂检测结果发现,与对照组相比,高脂组血清中 TC、LDLC 含量明显升高($P < 0.01$),HDLc 含量降低($P < 0.01$)。与高脂组相比,阳性对照药辛伐他汀降低了 TC、LDLC 的含量,而 HDLC 的含量升高;烟酸姜黄素酯降低了小鼠血清中 TC 和 LDLC 的含量(表 1)。

表 1. 各组 ApoE^{-/-} 小鼠血脂水平 (mmol/L)

Table 1. Levels of serum TC, TG, LDLC, HDLC in each group (mmol/L)

分 组	TC	TG	LDLC	HDLc
对照组	10.35 ± 2.16	0.53 ± 0.11	4.15 ± 0.33	0.39 ± 0.08
高脂组	34.28 ± 2.21 ^a	0.65 ± 0.09	16.28 ± 2.07 ^a	0.23 ± 0.05 ^a
辛伐他汀组	20.58 ± 2.33 ^c	0.46 ± 0.12 ^b	9.03 ± 1.34 ^c	0.34 ± 0.07 ^c
CN 低剂量组	30.37 ± 3.09	0.58 ± 0.15	13.45 ± 1.93 ^b	0.25 ± 0.09
CN 高剂量组	25.43 ± 2.08 ^c	0.56 ± 0.09	10.12 ± 1.08 ^{cd}	0.28 ± 0.10 ^b

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,c 为 $P < 0.01$,与高脂组比较;d 为 $P < 0.05$,与 CN 低剂量组比较。

2.2 主动脉粥样硬化斑块情况

ApoE^{-/-} 小鼠主动脉内能自发的形成粥样硬化斑块,高脂组的斑块比对照组明显增多(图 1 和图 2),说明高脂饮食导致小鼠血清中脂质水平的升高,加速了动脉粥样硬化斑块的形成,模型构建成功。与对照组 (13.32% ± 0.96%) 比较,高脂组

(23.76% ± 3.47%) 主动脉窦斑块面积比显著增加;与高脂组比较,辛伐他汀组 (15.43% ± 2.78%)、CN 低剂量组 (6.44% ± 2.12%) 和 CN 高剂量组 (11.34% ± 1.88%) 主动脉窦内斑块面积显著减少($P < 0.01$)。主动脉整体油红 O 染色显示,给药组较高脂组斑块面积减少(图 2)。

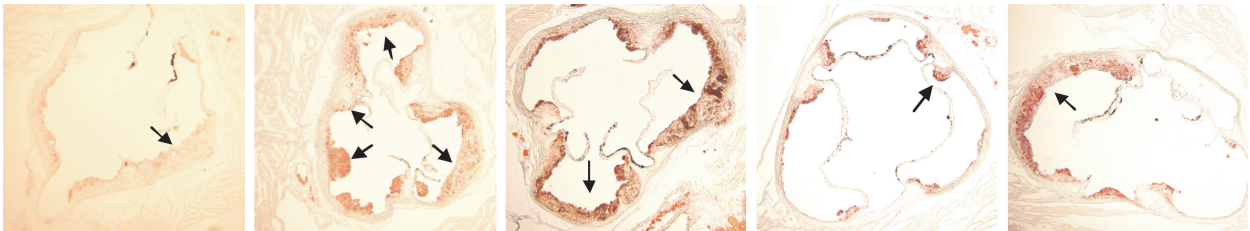


图 1. 油红 O 染色观察各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉窦中斑块面积 (×100) 从左到右依次为对照组、高脂组、辛伐他汀组、CN 低剂量组和 CN 高剂量组。

Figure 1. Oil red O staining showing the plaques in aortic sinus of ApoE^{-/-} mice (×100)

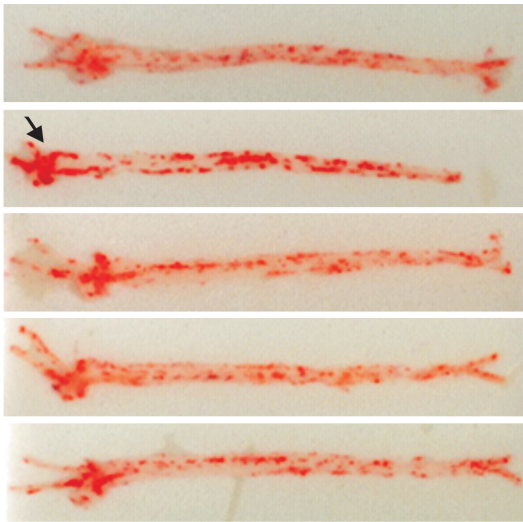


图 2. 各组 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉大体油红 O 染色 从上到下依次为对照组、高脂组、辛伐他汀组、CN 低剂量组和 CN 高剂量组。对照组主动脉中有少量斑块形成,高脂组斑块明显增多,且主动脉弓部形成的斑块较多,给药组主动脉中斑块有所减少。

Figure 2. Oil red O staining showing the plaques in aortic trees of ApoE^{-/-} mice

2.3 肝脏脂质情况

经油红 O 染色可见高脂喂养 ApoE^{-/-} 小鼠的

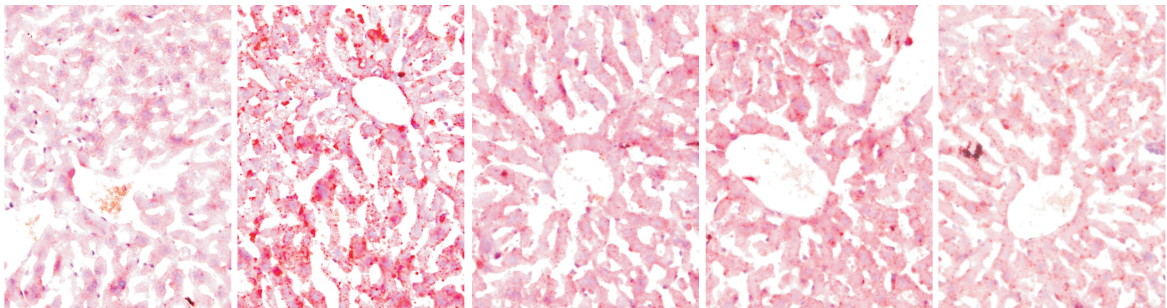


图 3. 各组 ApoE^{-/-} 小鼠肝脏油红 O 染色 (×100) 从左到右依次为对照组、高脂组、辛伐他汀组、CN 低剂量组和 CN 高剂量组。

Figure 3. Oil red O staining showing hepatic lipid in ApoE^{-/-} mice(×100)

2.5 肝脏小凹蛋白 1 和 SREBP-1 表达

Western blot 法检测结果发现,与对照组相比,高脂组小凹蛋白 1 减少,而辛伐他汀组和烟酸姜黄素酯组较高脂组小凹蛋白 1 的表达增多($P < 0.01$) (图 4)。与对照组相比,高脂组中 SREBP-1 表达明显升高,而辛伐他汀组和烟酸姜黄素酯组 SREBP-1 的表达较高脂组显著降低,差异有统计学意义(图 5)。

3 讨论

本研究结果表明烟酸姜黄素酯能抑制高脂喂养的 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化斑块的形成,其机

肝脏内脂质较对照组明显增多,说明高脂喂养可促进 ApoE^{-/-} 小鼠肝脏蓄积脂质;而辛伐他汀组和烟酸姜黄素酯组 ApoE^{-/-} 小鼠肝脏蓄积脂质有所改善(图 3)。

2.4 血清炎症因子水平

与对照组相比,高脂组中炎症因子 TNF- α 和 IL-6 含量升高($P < 0.01$)。与高脂组相比,辛伐他汀组 TNF- α 和 IL-6 的含量明显降低($P < 0.01$),而烟酸姜黄素酯组炎症因子的含量也有所降低(表 2)。

表 2. 各组 ApoE^{-/-} 小鼠血清 TNF- α 和 IL-6 含量 (ng/L)

Table 2. Levels of serum TNF- α and IL-6 in each group (ng/L)

分 组	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	336.5 \pm 36.7	151.6 \pm 15.8
高脂组	493.6 \pm 41.5 ^a	219.5 \pm 23.6 ^a
辛伐他汀组	372.9 \pm 23.3 ^c	166.7 \pm 14.8 ^b
CN 低剂量组	447.3 \pm 51.1	174.1 \pm 20.3 ^b
CN 高剂量组	395.3 \pm 24.4 ^b	159.3 \pm 19.8 ^c

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与高脂组比较。

制可能与减少 SPEBP-1、增加小凹蛋白 1 蛋白水平,调节肝脏脂质代谢及炎症反应有关。

动脉粥样硬化是一个复杂的病理过程,脂质代谢紊乱和慢性炎症是动脉粥样硬化发生、发展的中心环节^[8]。脂质浸润学说认为,高脂血症是导致动脉粥样硬化的一个危险因素,血浆脂质水平升高,大量脂质进入动脉管壁,促进泡沫细胞形成,同时可以使平滑肌细胞增殖,导致动脉粥样硬化病变的形成。在动脉粥样硬化发展的各个时期,炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 等参与动脉粥样硬化的炎症反应调节^[9,10],并引起动脉粥样硬化早期动脉内皮功能紊乱和促进泡沫细胞的形成。Kleemann 等^[11]研究

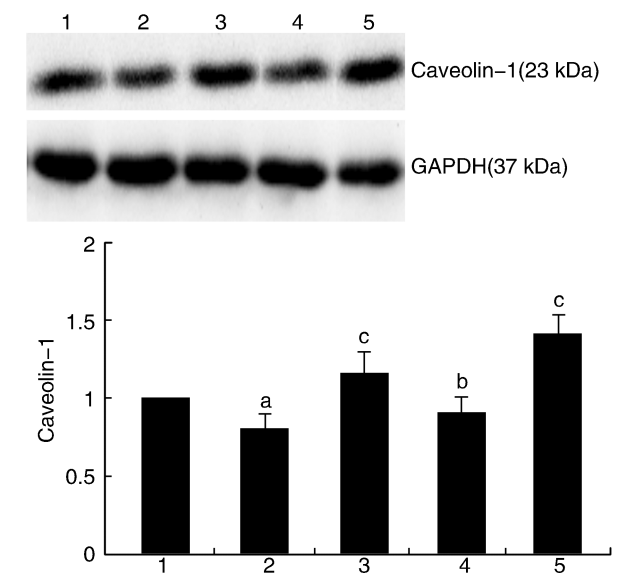


图 4. 各组 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠肝脏小凹蛋白 1 表达 1 为对照组,2 为高脂组,3 为辛伐他汀组,4 为 CN 低剂量组,5 为 CN 高剂量组。a 为 $P < 0.01$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,c 为 $P < 0.01$,与高脂组比较。

Figure 4. Protein expression of Caveolin-1 in $\text{ApoE}^{-/-}$ mice liver

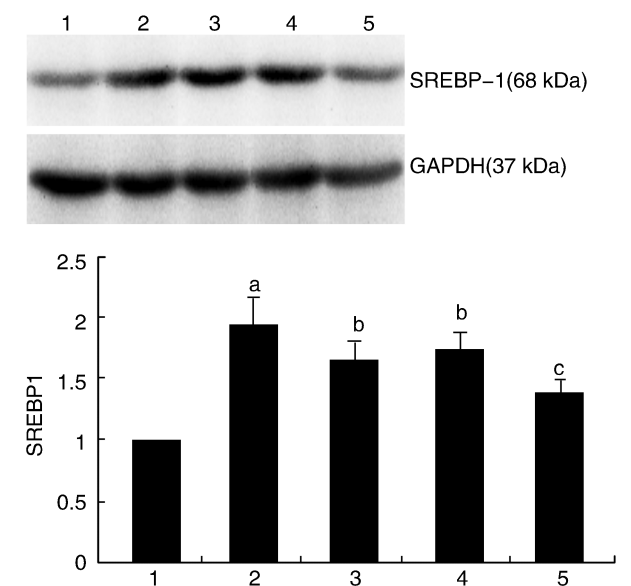


图 5. 各组 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠肝脏 SREBP-1 表达 1 为对照组,2 为高脂组,3 为辛伐他汀组,4 为 CN 低剂量组,5 为 CN 高剂量组。a 为 $P < 0.01$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,c 为 $P < 0.01$,与高脂组比较。

Figure 5. Protein expression of SREBP-1 in $\text{ApoE}^{-/-}$ mice liver

表明,高脂饮食诱导了小鼠肝脏的炎症反应,增加动脉粥样硬化的早期损伤。本实验通过构建高脂饮食诱导的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化模型,观测

到烟酸姜黄素酯能够减少主动脉斑块面积、减轻主动脉中脂质沉积,同时降低血 TC、LDLC 和血清中炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平,减轻肝脏脂质蓄积,效果与辛伐他汀相似。

炎症促进脂质沉积,而脂质又增强炎症反应,二者相互影响,促进动脉粥样硬化的发生发展,而两者有共同的调节通路。研究表明,小凹及小凹蛋白 1 可能是胆固醇逆向转运和炎症应答的共同分子平台^[12]。小凹是细胞膜表面直径为 50 ~ 100 nm 的特异性囊泡状凹陷结构,在调节细胞内胆固醇的动态平衡起着重要作用^[13]。小凹蛋白 1 是小凹蛋白家族成员中分布最为广泛的,是形成小凹的主要分子结构基础,介导细胞的胆固醇流出。有报道证实,过表达小凹蛋白 1 能加快肝细胞的胆固醇流出^[14],同时,多项研究证实小凹蛋白 1 具有抗炎作用,小凹蛋白 1 可直接抑制多种重要炎症因子的产生和释放^[15]。本实验发现,高脂喂养促使 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠肝脏小凹蛋白 1 蛋白表达减少,烟酸姜黄素酯能上调小凹蛋白 1 表达,这可能是此药物能减少肝脏脂质蓄积和抑制炎症的分子机制。

SREBP 是脂代谢调节过程中重要的核转录因子,在肝脏中胆固醇的转运和代谢中有着重要的作用,可调节细胞内胆固醇的稳态^[16]。当细胞内胆固醇改变时,SREBP-1 可从胞浆进入细胞核,并与小凹蛋白 1 基因的固醇调节元件结合,调节小凹蛋白 1 的转录^[17]。本实验室前期研究表明姜黄素能抑制 SREBP-1 的核转位而提高小凹蛋白 1 表达,从而抑制血管平滑肌的胆固醇蓄积^[2]。本次实验发现高脂喂养使 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠肝脏 SREBP-1 表达增多^[18];而烟酸姜黄素酯和辛伐他汀能够下调肝脏 SREBP-1 蛋白水平,提示烟酸姜黄素酯可能是通过 SREBP-1 而上调小凹蛋白 1 的表达。

[参考文献]

- [1] Shin SK, Ha TY, Choi MS, et al. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism [J]. Mol Nutr Food Res, 2011, 55(12): 1 829-840.
- [2] Yuan HY, Kuang SY, Zheng X, et al. Curcumin inhibits cellular cholesterol accumulation by regulating SREBP-1/caveolin-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(5): 555-563.
- [3] Qin L, Yang Y, Tuo Q, et al. Effects and underlying mechanisms of curcumin on the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by Chol:MbetaCD [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379(2): 277-282.

- [4] 许灿新, 王 春, 朱炳阳, 等. 姜黄素通过阻断核因子- κ B 减少培养的人内皮细胞中白介素-1 β 诱导的内皮脂酶的表达[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(1): 75-79.
- [5] 匡双玉, 庾勤慧, 朱炳阳, 等. 姜黄素对血管平滑肌细胞源性荷脂细胞胆固醇代谢及 SREBP-1 表达的影响[J]. 南华大学学报, 2006, 34(3): 317-319, 323.
- [6] Julius U, Fischer S. Nicotinic acid as a lipid-modifying drug-A review[J]. *Atheroscler Suppl*, 2013, 14 (1): 7-13.
- [7] 李亚梅, 廖端芳. 应用 Discovery Studio 软件预测烟酸姜黄素酯抗动脉粥样硬化的作用靶点[J]. 中国医药导报, 2013, 10(17): 16-18.
- [8] Michelsen KS, Doherty TM, Shah PK, et al. TLR signalling: an emerging bridge from innate immunity to atherogenesis[J]. *J Immunol*, 2004, 173(10): 5 901-907.
- [9] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice [J]. *Circ J*, 2010, 74: 213-220.
- [10] Lai CL, Ji YR, Zhao JQ, et al. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6 [J]. *Chin Med J*, 2011, 124(16): 2 452-456.
- [11] Kleemann R, Verschuren L, Erk MJ, et al. Atherosclerosis and liver inflammation induced by increased dietary cholesterol intake; a combined transcriptomics and metabolomics analysis [J]. *Genome Biol*, 2007, 8 (9): R200.
- [12] 廖端芳, 覃 丽. 小凹及小凹蛋白-1: 胆固醇逆向转运与炎症应答的共同分子平台[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(5): 385-392.
- [13] Luo DX, Cao DL, Xiong Y, et al. A novel model of cholesterol efflux from lipid-loaded cells [J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 1 135-145.
- [14] Fu Y, Hoang A, Escher G, et al. Expression of caveolin-1 enhances cholesterol efflux in hepatic cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(14): 14 140-146.
- [15] John H, Chidlow Jr, William CS. Caveolae, caveolins, and cavinins: complex control of cellular signalling and inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86 (2): 219-225.
- [16] Kivela AM, Dijkdtra MH, Heinonen SE, et al. Regulation of endothelial lipase and systemic HDL cholesterol levels by SREBPs and VEGF-A [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 335-240.
- [17] Bist A, Fielding PE, Fielding CJ. Two sterol regulatory element like sequences mediate up-regulation of caveolin gene transcription in response to low density lipoprotein free cholesterol[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 10 693-698.
- [18] Yang M, Li S, Liu H, et al. Response to a long-term high-fat diet in the signature of genes involved in lipid metabolism in ApoE (- / -) mice [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 346(3): 211-215.

(此文编辑 许雪梅)