

甘草酸对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠脂质代谢及动脉粥样硬化斑块的影响

格桑曲珍^{1,2}, 马俐¹, 谢光辉¹, 曹佳¹, 商亮¹, 杜芬¹, 喻红¹

(1. 武汉大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 湖北省武汉市 430071; 2. 西藏大学医学院, 西藏自治区拉萨市 850000)

[关键词] 甘草酸; 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠; 动脉粥样硬化; 脂代谢; 抗氧化

[摘要] **目的** 探讨甘草酸对载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠血脂代谢及动脉粥样硬化(As)斑块的影响及可能机制。**方法** 雌性 ApoE^{-/-}小鼠 18 只, 随机分为对照组和甘草酸组, 高脂喂养 12 周中, 甘草酸组给予甘草酸[100 mg/(kg·d)]灌胃, 对照组给予等体积生理盐水灌胃, 每 4 周监测小鼠体重并采取小鼠禁食后眼球后静脉血, 酶法测量血脂、血糖水平及血清中对氧磷酶 1(PON1)活性, 小鼠安乐死后取主动脉窦部作冰冻切片油红 O 染色、胸腹主动脉段作剖面分析脂质斑块面积。实时荧光 PCR 检测肝组织中基因表达水平, Western blot 检测肝组织中相关蛋白的表达水平。**结果** 高脂喂养中小鼠体重增加、血脂紊乱加重。与对照组比较, 甘草酸组小鼠体重增幅、血浆甘油三酯及血糖水平均无显著差异, 但血清总胆固醇水平显著降低($P < 0.05$); 与对照组比较, 甘草酸降低主动脉窦及主动脉胸部斑块面积可达 22% 及 21% ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。实时荧光 PCR 结果显示甘草酸能显著上调肝脏脂转运相关的 B 族 I 型清道夫受体(SRB I)及 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)的 mRNA 水平; 其次, 甘草酸可促进小鼠肝脏抗氧化酶 PON1 表达而升高血清中 PON1 活性($P < 0.01$), 并显著提高肝细胞内甲硫氨酸亚砷还原酶 A(MsrA)的表达水平显示其抗氧化能力。**结论** 甘草酸能有效抑制 ApoE^{-/-}小鼠 As 的发展, 其机制可能涉及对肝脏胆固醇代谢调节及抗氧化功能的改善。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Glycyrrhiza Acid on Lipid Metabolism and Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E Gene Knockout Mice

GESANG Qu-Zhen^{1,2}, MA Li¹, XIE Guang-Hui¹, CAO Jia¹, SHANG Liang¹, DU Fen¹, and YU Hong¹

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Science of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China; 2. Medical College, Tibet University, Lhasa, Xizang 850000, China)

[KEY WORDS] Glycyrrhiza Acid; Apolipoprotein E Gene Knockout Mice; Atherosclerosis; Lipoprotein Metabolism; Antioxidation

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects and mechanism of glycyrrhiza acid (GA) on lipid metabolism and development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E gene knockout (ApoE^{-/-}) mice. **Methods** Eighteen female ApoE^{-/-} mice were randomly divided into control group and glycyrrhiza acid treatment group. All mice were fed with Western diet for 12 weeks, glycyrrhiza acid 100 mg/(kg·d) was intragastrically given to hyperlipidemic mice and 0.9% NaCl as the control. The weight of mice was detected per 4 weeks, the levels of plasma lipids and glucose were determined enzymatically, serum paraoxonase 1 (PON1) activity was measured by using paraoxon as the substrate. The extent of aortic atherosclerosis was examined both in oil red O-stained cross-sections of the proximal aorta (8 μm cryosections) and by en face analysis with quantitation using Image J System. The expression levels of gene in liver were detected by real-time PCR and Western blot. **Results** The average weight of mice was increased and dyslipidemia was aggravated during being fed with Western diet. The increasing level of mice weight, the level of plasma triglycerides and glucose had no

[收稿日期] 2014-10-17

[修回日期] 2014-12-02

[基金项目] 国家自然科学基金(30971217); 湖北省自然科学基金(2012FFB04318); 武汉市科技局应用基础研究计划项目(2013062301010802)

[作者简介] 格桑曲珍, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化机制与防治, E-mail 为 1577062248@qq.com。通讯作者喻红, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化机制与防治研究, E-mail 为 yu.hong@whu.edu.cn。

obvious change between both groups. However, the level of total cholesterol was statistically decreased ($P < 0.05$) in ApoE^{-/-} mice with glycyrrhiza acid treatment compared with control group. In mice of glycyrrhiza acid group, the atherosclerotic lesions of aortic root and aorta were reduced by 21% to 22% versus control mice. Glycyrrhiza acid obviously up-regulated the mRNA level of scavenger receptor B I (SR-B I) and ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) in mouse liver. Meanwhile, glycyrrhiza acid significantly increased the serum antioxidative enzymes PON1 activity by up-regulation of the PON1 expression level ($P < 0.01$), and the expression level of cellular methionine sulfoxide reductase A (MsrA) was also increased. **Conclusions** Glycyrrhiza acid inhibits the development of the atherosclerosis, the mechanism might be related to the regulation of cholesterol metabolism and improvement of antioxidation.

脂质代谢紊乱、氧化应激、炎症是公认的动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生发展的重要因素,故不断开发有调脂、抗氧化、抗炎等综合疗效高的药物将对 As 防治有重要的临床价值^[1]。甘草酸(glycyrrhiza acid, GA),属三萜皂甙类化合物,是甘草根部提取物的重要有效成分之一,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、免疫调节及护肝等多种药理作用,已广泛用于临床治疗肝炎、结肠炎、抗过敏等方面^[2]。近年,在高脂血症的大鼠、小鼠、家鸽等及糖尿病或代谢综合征的大鼠模型中,报道甘草酸有降低血总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)等调节血脂及降低血糖的作用^[3,4];其次,甘草酸还能作为凝血酶抑制剂抗血栓形成,这些作用说明甘草酸具备抗 As 的能力^[5],但其确切机制并不十分清楚。本实验以载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠高脂饮食下建立的 As 模型,探讨甘草酸对 As 发生发展的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

C57BL/6J 种系 ApoE^{-/-} 雌性小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司(许可证:SCXK 京 2012-0001),武汉大学 SPF 级动物实验中心饲养,室温 21~25℃,光照时间每天 12 h。普通饲料由湖北省疾病预防控制中心提供,高脂饲料购自江苏迪美森生物医药有限公司(MD12015,含 21% 乳脂、0.15% 胆固醇)。

1.2 试剂与材料

甘草酸购自西安瑞鸿生物技术有限公司(批号:20070501,纯度 98.8%,以生理盐水溶解,现用现配);TC、TG 测定试剂盒及葡萄糖氧化酶法测定试剂盒均购自上海名典生物工程有限公司;对氧磷、油红 O 购自美国 Sigma 公司;Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司;RT-PCR 试剂盒购自 TaKaRa 公司;对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON1)单抗、甲硫氨酸亚砷

还原酶 A(methionine sulfoxide reductase A, MsrA)多抗、兔抗鼠 β -actin、辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠或羊抗兔 IgG 均购自美国 Abcam 公司;ECL 试剂盒购于美国 Thermo 公司;Lowry DC 试剂购于 Bio-Rad 公司;其它试剂均为进口分装或国产分析纯。

1.3 分组及给药

18 只 ApoE^{-/-} 雌性小鼠适应性饲养至 19~20 周龄,体重 22.7 ± 1.1 g,随机分为对照组与甘草酸组,每组 9 只。开始西方高脂膳食喂养至 12 周的同时,甘草酸组给予甘草酸 100 mg/(kg·d)灌胃,对照组给予等体积生理盐水灌胃。每日 1 次,小鼠定期测量体重,调整用药量。

1.4 血脂、血糖检测

分别于高脂喂养前及高脂喂养 4 周、8 周、12 周时,利用肝素抗凝采血管采取小鼠禁食 12 h 后的眼眶球后静脉血 50 μ L,4000 r/min 离心 10 min,制备血浆,采用酶学终点法试剂盒微量测定血浆 TC、TG 及血糖含量。

1.5 血浆对氧磷酶 1 酶活性测定

按本室建立的方法测定血浆 PON1 酶活性^[6],以每毫升血浆(清)每分钟生成对硝基酚的纳摩尔数表示 1 个 PON1 酶活性单位(U/mL)。

1.6 主动脉斑块面积分析

小鼠取血后安乐死,剖胸后用 PBS 经左心室灌流,分离心脏及主动脉根部, OCT 包埋,冰冻切片机于主动脉近心端作 8 μ m 系列冰冻切片,油红 O 染色,显微镜下照相;分离的胸腹主动脉段于 4% 多聚甲醛固定处理,去除血管外围组织,纵向剖开作油红 O 染色,使用 Image J 软件对成像血管作 As 斑块面积的定量分析。

1.7 Western blot 测肝脏 PON1 和 MsrA 蛋白表达

取冻存于 -80℃ 的肝组织 50 mg 置入含有蛋白酶抑制剂和 RIPA 裂解液中匀浆,匀浆液于 4℃ 13000 r/min 离心 5 min,上清采用 Lowry DC 试剂测蛋白浓度。以 30 μ g 蛋白上样量进行 10% SDS-PAGE 分离,转 NC 膜后封闭 1 h;加 PON1(1:1000)

或 MsrA (1: 1500) 一抗, 4℃ 孵育过夜; 再经洗膜, 酶标二抗孵育及洗膜; 最后化学发光 ECL 法显影。

1.8 实时荧光 PCR 分析 SRB I 和 ABCA1 的 mRNA 表达

取小鼠肝脏 50 ~ 100 mg 加入 1 mL Trizol 试剂按试剂盒说明进行 RNA 提取, 利用 260 nm 及 280 nm 吸光度值计算 RNA 的纯度与浓度, 取 1 g 总 RNA 逆转录为 cDNA, 按 RT-PCR 试剂盒说明进行 PCR 反应, 引物由上海桑尼生物科技有限公司合成。引物序列为: B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SRB I) 上游引物 5'-TTTCAGCAGGA TCCATCTGGTGGA-3', 下游引物 5'-AGTTCATGGGGATCCCAGTGAC-3'; ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 上游引物 5'-GGAGCTGGGAAG TCAACAAC-3', 下游引物 5'-ACATGCTCTCTTCCCCGTCAG-3'; 内参 18S RNA 的上游引物: 5'-CGCGGTTCTATTTTGTGTTG-3', 下游引物 5'-AGTCGGCATCGTTTATGGTC-3'。反应条件为 95℃ 预变性 3 min, 95℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 利用实时荧光定量 PCR 仪 (Bio-Rad 公司 CFX96 Touch™) 进行 40 个循环, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法对相关基因进行定量分析。

1.9 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验, Mann-Whitney test 用于斑块面积的统计学分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠体重、血脂和血糖水平

ApoE^{-/-} 雌性小鼠, 于高脂喂养前后观察小鼠日常活动、进食状态, 组间无明显差异。小鼠高脂喂养后平均体重呈增加趋势, 但两组间体重增加幅度无明显差异 (图 1)。高脂喂养 12 周中 ApoE^{-/-} 小鼠表现更典型的高脂血症, 与对照组比较, 甘草酸组 TC 水平有降低趋势, 其中第 8 周和第 12 周 TC 降低差异有显著性 ($P < 0.05$), 但并没有改变小鼠高胆固醇血症状态, 且甘草酸对小鼠血 TG、血糖水平也未见明显影响 (表 1)。

2.2 主动脉粥样硬化斑块面积分析

高脂喂食 ApoE^{-/-} 小鼠 12 周, 主动脉根部冰冻切片和胸腹主动脉段剖面油红 O 染色显示, 小鼠主动脉均有明显粥样硬化斑块形成。与对照组比较,

甘草酸组主动脉窦部 As 斑块减少了 22% [$(455 \pm 99) \times 10^3 \mu\text{m}^2$ 比 $(581 \pm 80) \times 10^3 \mu\text{m}^2$, $P = 0.006$; 图 2], 胸腹主动脉斑块减少了 21% (21.8% 比 17.3%, $P = 0.02$; 图 3), 可见甘草酸有显著抑制 As 斑块发展的作用。

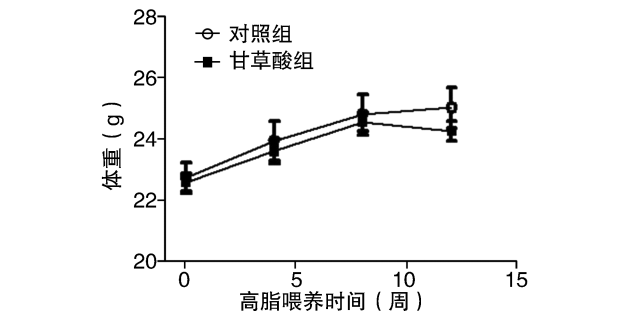


图 1. 两组小鼠体重变化
Figure 1. The change of mice weight in two group

表 1. 小鼠血浆脂质和血糖水平 ($n = 9$)

分 组	时间	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	血糖 (mmol/L)
对照组	0 周	12.8 ± 2.0	1.6 ± 0.2	5.0 ± 1.1
	4 周	26.6 ± 3.9	2.7 ± 0.4	5.7 ± 1.6
	8 周	24.9 ± 4.4	2.2 ± 0.3	6.5 ± 0.7
	12 周	26.6 ± 3.5	2.4 ± 0.5	6.9 ± 0.9
甘草酸组	0 周	13.5 ± 1.3	1.7 ± 0.2	4.8 ± 0.4
	4 周	24.6 ± 2.8	2.3 ± 0.2	5.1 ± 0.5
	8 周	20.8 ± 2.7 ^a	2.0 ± 0.2	5.9 ± 0.7
	12 周	23.8 ± 2.8 ^a	2.3 ± 0.3	6.4 ± 0.7

a 为 $P < 0.05$, 与对照组同一时间点比较。

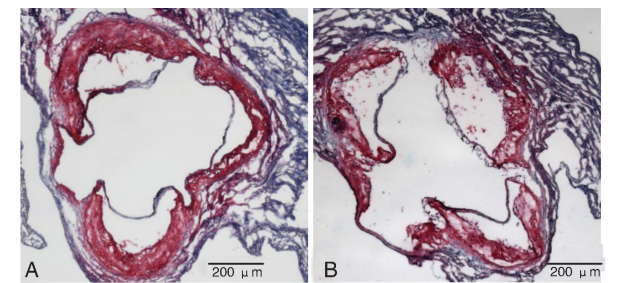


图 2. 小鼠主动脉窦部斑块面积分析 A 为对照组, B 为甘草酸组。

Figure 2. Atherosclerotic lesions in cross-sections of aortic root in ApoE^{-/-} mice

2.3 小鼠对氧磷酶 1 活性

高脂喂养可使血清 PON1 活性降低, 同时给予甘草酸的小鼠则表现 PON1 酶活性显著上升。与同期对照组相比, 甘草酸组高脂喂养 8 周、12 周 PON1

活性分别提高了 65% 和 76% ($P < 0.01$; 表 2)。

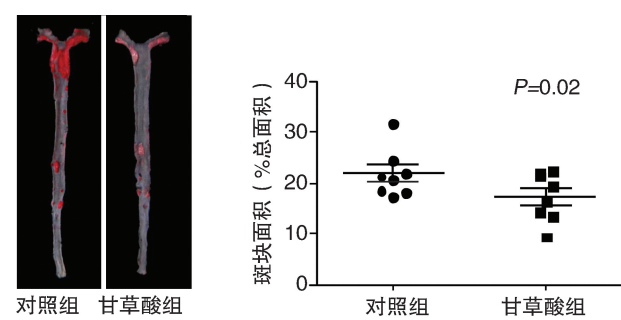


图 3. 小鼠主动脉粥样硬化斑块剖面分析
Figure 3. Percentage lesion area in the aorta by enface analysis in ApoE^{-/-} mice

表 2. 甘草酸对 ApoE^{-/-} 小鼠血清 PON1 活性的影响 (U/mL)
Table 2. Effect of glycyrrhiza acid on serum paraoxonase 1 activity in ApoE^{-/-} mice (U/mL)

分 组	n	0 周	第 8 周	第 12 周
对照组	8	147.6 ± 10.1	123.8 ± 10.9 ^a	118.3 ± 12.4 ^a
甘草酸组	8	143.8 ± 14.6	204.4 ± 20.3 ^{ab}	207.8 ± 17.8 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与同组 0 周比较; b 为 $P < 0.01$, 与对照组同期比较。

2.4 小鼠肝组织 PON1 和 MsrA 的蛋白表达

与对照组比较, 甘草酸组小鼠肝脏中的抗氧化酶活性增高, 表现为肝脏 PON1 及 MsrA 的表达水平明显升高 ($P < 0.05$; 图 4)。

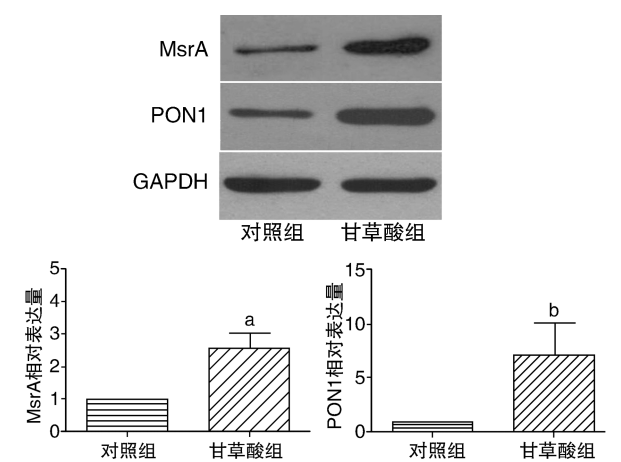


图 4. 小鼠肝脏 MsrA 和 PON1 的蛋白表达
Figure 4. The protein level of MsrA and PON1 in mouse liver

2.5 小鼠肝组织 SRB I 和 ABCA1 的 mRNA 表达

与对照组比较, 甘草酸组小鼠肝组织 SRB I 和 ABCA1 的 mRNA 表达均显著上调 ($P < 0.05$; 图 5)。

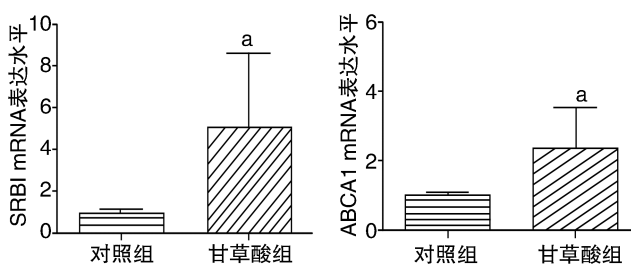


图 5. 小鼠肝脏 SRB I 和 ABCA1 的 mRNA 表达水平
a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。
Figure 5. The mRNA level of SRB I and ABCA1 in mouse liver

3 讨 论

As 是血脂代谢紊乱、慢性炎症累及的一种常见血管疾病。本研究选择 C57BL/6J 遗传背景的 ApoE^{-/-} 小鼠是最早用于 As 研究的基因敲除动物模型, 该小鼠表现典型的遗传性高胆固醇血症及明显的氧化、炎症状态, 形成与人类 As 斑块极为接近的进展性斑块, 给予高脂饮食能加重高胆固醇血症及斑块发展进程及严重程度^[7], 故成为目前研究 As 机制、防治手段与药物的公认模型, 尤其在降脂、抗炎、抗氧化联合治疗 As 的措施中为研究者常选择的实验对象。

甘草是一种补益中草药, 从其药用的根茎部分可提取主要活性成分, 包括三萜类、黄酮类、多糖类等三大类。研究报道, 其中水溶性的三萜类物质甘草酸是甘草调控脂质代谢的活性成分之一, 可能通过其水解产物甘草次酸发挥抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗氧化等多种药理作用^[5,8,9]。我们在 ApoE^{-/-} 小鼠高脂模型实验中发现, 使用的甘草酸采用文献参考剂量 [100 mg/(kg · d)], 可观察到甘草酸能明显降低血浆 TC 水平, 而降低 TG 及血糖的水平并不显著, 说明甘草酸有一定的调脂作用, 但不能完全改善 ApoE^{-/-} 小鼠的典型血脂紊乱, 原因可能与小鼠表现的以脂蛋白残粒为代表的遗传性高胆固醇血症有关。我们的实验观察到小鼠肝细胞膜上介导肝脏摄取胆固醇, 利于胆固醇逆向转运的受体 SRB I 表达水平上调, 同时介导细胞胆固醇外流的 ABCA1 mRNA 也上调, 说明甘草酸降低血浆 TC 的作用, 至少部分是通过促进胆固醇的逆向转运和抑制胆固醇在细胞内积聚来调节胆固醇的动态平衡; 有报道甘草酸可通过抑制前脂肪细胞增殖与分化, 促进脂肪分解, 使 TG 进入血液, 而 ApoE^{-/-} 小鼠的脂

蛋白残粒代谢障碍,这也可能是其 TG 水平没有显著降低的原因^[10];另外,虽有文献报道甘草酸能减轻糖尿病小鼠肾脏的糖应激状态,但也有研究证实,甘草的醇提取物可表现较强的降糖作用,而甘草水提物对血糖的影响不明显^[5,11],与本实验中血糖无显著变化一致,故不同模型中甘草酸对糖代谢的影响机制还有待进一步研究。

研究报道甘草酸具有抗氧化、抗炎及肝脏保护作用,能够显著提高肝脏谷胱甘肽过氧化物酶活性,减少丙二醛生成,抑制肝脏产生过氧化脂质^[5,9]。体外实验发现甘草酸抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导的内皮细胞黏附分子的表达,其机制可能涉及对 JNK/c-Jun 和 NF- κ B 炎症信号通路的干扰^[12];我们前期也证实甘草酸可通过抗氧化作用干预氧化血清所致的巨噬细胞泡沫化进程^[13],这些作用均有助于 As 等血管炎症性疾病的防治。有研究观察甘草酸对糖尿病肾病的防治作用与典型的抗氧化剂 α -硫辛酸的作用效果相似,能有效降低肾组织中丙二醛水平并升高超氧化物歧化酶活性^[14]。本研究关注了甘草酸对肝脏合成的其它抗氧化酶的影响。血浆 PON1 是与 HDL 抗氧化功能密切相关的酯酶,其酶活性可反映血循环中抑制低密度脂蛋白 (LDL) 氧化的能力,并能直接抑制巨噬细胞的炎症反应,从而有利于防御 As 斑块的发生发展^[15],我们证实甘草酸能显著上调肝脏表达 PON1 的水平,从而提高分泌入血的 PON1 活性;细胞内 MsrA 可特异催化甲硫氨酸氧化产物甲硫氨酸亚砷的还原,是一道特殊的胞内抗蛋白氧化损伤的防御屏障,功能涉及对细胞内多种重要蛋白的氧化还原状态及相关生物活性的调节^[16],本研究中也观察到甘草酸可使内源性抗氧化酶 MsrA 的表达上调,说明甘草酸直接或间接提高机体抗氧化、抗炎能力,与其对肝细胞的保护及机体代谢的调节作用有关。

总之,本研究利用 ApoE^{-/-}小鼠模型证实,甘草酸能有效发挥抗氧化和脂质代谢调节的作用,可显著阻抑 As 的进程,为进一步阐明甘草酸的分子药理作用提供了依据,开发了甘草酸成为抗 As 药物的应用潜能。

[参考文献]

- [1] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1 410-422.

- [2] 韩瑶聘,王彬,王政雨,等. 甘草酸药理作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2 499-505.
- [3] Kalaiaresi P, Kaviarasan K, Pugalandi KV. Hypolipidemic activity of 18beta-glycyrrhetic acid on streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 612(1-3): 93-97.
- [4] Sil R, Ray D, Chakraborti AS. Glycyrrhizin ameliorates insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and oxidative stress in fructose-induced metabolic syndrome-X in rat model[J]. Indian J Exp Biol, 2013, 51(2): 129-138.
- [5] 张明发,沈雅琴. 甘草抗动脉粥样硬化和抗血栓形成研究进展[J]. 西北药学杂志, 2011, 26(3): 222-226.
- [6] 喻红,郑伟,郑悦玲,等. 一种检测血样中的 PON-1 酶活性的方法及应用: 中国, 200810197195. 8[P]. 2011-08-01.
- [7] Vasquez EC, Peotta VA, Gava AL, et al. Cardiac and vascular phenotypes in the apolipoprotein E-deficient mouse [J]. J Biomed Sci, 2012, 19: 22.
- [8] 蒲洁莹,何莉,吴思宇,等. 甘草属植物中三萜类化合物的抗病毒作用研究进展[J]. 病毒学报, 2013, 29(6): 673-679.
- [9] Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid [J]. Nat Prod Commun, 2013, 8(3): 415-418.
- [10] 罗琴,欧阳立波. 甘草甜素对实验性肥胖大鼠减肥作用及机制探讨[J]. 中南药学, 2010, 8(3): 204-208.
- [11] Wang ZH, Hsieh CH, Liu WH, et al. Glycyrrhizic acid attenuated glycation stress in kidney of diabetic mice through enhancing glyoxalase pathway[J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(7): 1 426-435.
- [12] Chang YL, Chen CL, Kuo CL, et al. Glycyrrhetic acid inhibits ICAM-1 expression via blocking JNK and NF-kappaB pathways in TNF-alpha-activated endothelial cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(5): 546-553.
- [13] 文英,林丹丹,周桢,等. 甘草酸对小鼠腹腔巨噬细胞泡沫化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 592.
- [14] 卢世明,刘占英,任焕焕,等. 甘草酸抗氧化作用及对糖尿病肾病的作用研究[J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(10): 1 058-060.
- [15] Aharoni S, Aviram M, Fuhrman B. Paraoxonase 1 (PON1) reduces macrophage inflammatory responses[J]. Atherosclerosis, 2013, 228: 353-361.
- [16] Kim HY. The methionine sulfoxide reduction system: selenium utilization and methionine sulfoxide reductase enzymes and their functions[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(9): 958-969.

(此文编辑 许雪梅)