

# 硫化氢上调 ABCA1 的表达促进 HepG2 细胞载脂蛋白形成

彭锦<sup>1</sup>, 周春<sup>1</sup>, 李翠限<sup>1</sup>, 李东<sup>1</sup>, 邵薇薇<sup>1</sup>, 游燕<sup>1</sup>, 李婉贞<sup>1</sup>, 沈晓燕<sup>1,2</sup>

(1. 中山大学药学院药理与毒理学实验室, 广东省广州市 510006; 2. 复旦大学药学院药理学教研室, 上海市 200032)

[关键词] 硫化氢; ATP 结合盒转运体 A1; 载脂蛋白 A1; 载脂蛋白 A2

[摘要] **目的** 探讨硫化氢对 HepG2 细胞 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 蛋白及载脂蛋白形成的影响。**方法** 将硫化氢供体硫氢化钠 (NaHS) 以不同浓度 (25、50、100、200 及 400  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理 HepG2 细胞 24 h 后, 采用 MTT 法检测 NaHS 对 HepG2 细胞细胞存活率的影响; HepG2 细胞以 100  $\mu\text{mol/L}$  NaHS 处理 4、12 及 24 h, 实时定量 PCR 检测 NaHS 对 HepG2 细胞 ABCA1 及载脂蛋白 A1 (ApoA1)、载脂蛋白 A2 (ApoA2) mRNA 的影响, Western blot 检测 NaHS 对 ABCA1、ApoA1 及 ApoA2 蛋白的影响。**结果** MTT 结果显示, 除 400  $\mu\text{mol/L}$  以外, 25、50、100 及 200  $\mu\text{mol/L}$  NaHS 对 HepG2 细胞的生长无抑制作用; Western blot 量效结果显示, NaHS 呈浓度依赖性地上调 ABCA1 蛋白的表达; 时效结果显示, 100  $\mu\text{mol/L}$  NaHS 作用 4、12 及 24 h, 均能上调 ABCA1 表达及促进培养上清 ApoA1、ApoA2 的分泌, 但不具时间依赖性; 实时定量 PCR 结果显示, ABCA1、ApoA1 及 ApoA2 的 mRNA 均增加, 其变化与蛋白表达变化一致。**结论** 硫化氢可以促进 HepG2 细胞 ABCA1 表达, 进而促进载脂蛋白形成。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Hydrogen Sulfide Up-regulates the Expression of ATP-binding Cassette Transporter A1 and Promotes the Formation of Apolipoprotein in HepG2 Cells

PENG Jin<sup>1</sup>, ZHOU Chun<sup>1</sup>, LI Cui-Xian<sup>1</sup>, LI Dong<sup>1</sup>, SHAO Wei-Wei<sup>1</sup>, YOU Yan<sup>1</sup>, LI Wan-Zhen<sup>1</sup>, and SHEN Xiao-Yan<sup>1,2</sup>

(1. Laboratory of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy and Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] Hydrogen Sulfide; ATP-binding Cassette Transporter A1; Apolipoprotein A1; Apolipoprotein A2

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effects of hydrogen sulfide on the ABCA1 expression and the formation of apolipoprotein. **Methods** HepG2 cells were treated with different doses of hydrogen sulfide. The cell viability was measured by MTT, the expression of protein was tested by Western blot, the expression of mRNA was detected by real-time PCR. **Results** Hydrogen sulfide had no influence on cell viability except for 400  $\mu\text{mol/L}$ . At range of 4 to 24 h or 0 to 200  $\mu\text{mol/L}$ , hydrogen sulfide could up-regulate the expression of ABCA1 and promote the secretion of apolipoproteins in a dose-dependent manner but not in a time-dependent manner, compared with the control group. The mRNA of ABCA1 and apolipoproteins change in accord with the proteins. **Conclusion** Hydrogen sulfide up-regulates ABCA1 expression and promotes the formation of apolipoproteins.

高密度脂蛋白胆固醇减少, 低密度脂蛋白胆固醇升高是冠心病等心血管疾病的特征之一。大量的流行病学研究表明, 血浆中高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 含量与动脉粥样硬化的发

生呈负相关<sup>[1]</sup>。HDL 颗粒在将胆固醇由外周组织转运至肝脏代谢的过程中发挥关键作用, 这个过程即是胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT), RCT 可以促进动脉壁内沉积胆固醇外排, 维

[收稿日期] 2014-09-09

[修回日期] 2015-02-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助 (81173056)

[作者简介] 彭锦, 硕士研究生, 研究方向为药物药理与毒理学, E-mail 为 pengj56@mail2.sysu.edu.cn。周春, 博士, 研究方向为分子药理学。通讯作者沈晓燕, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为药物药理与毒理学, E-mail 为 shxiaoy@mail.sysu.edu.cn。

持体内胆固醇稳态,对于防治动脉粥样硬化心血管疾病具有重要作用<sup>[2]</sup>。ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)在RCT过程中发挥关键作用,被称作RCT的“看门人”,发挥抗动脉粥样硬化作用。肝脏是最重要的血浆HDL来源,约80%的血浆HDL稳态池是由肝脏中的ABCA1决定的<sup>[3]</sup>。

动脉粥样硬化是一类以脂质蓄积和炎症为特征的血管壁慢性病变,其病变过程包括血管炎症、内皮损伤、平滑肌细胞迁移和增殖、泡沫细胞形成和脂质胆固醇沉积等一系列过程。硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)是近年来发现的第三种气体信号分子,其广泛分布于各个系统中,研究也证实其广泛参与了心血管系统正常生理功能的调控和病理生理过程,能够保护心肌<sup>[4-5]</sup>,调节心衰<sup>[6]</sup>,舒张血管<sup>[7]</sup>,保护血管内皮细胞<sup>[8]</sup>,此外也能够对抗心血管再灌注损伤<sup>[9]</sup>,促进巨噬细胞源性泡沫细胞细胞内胆固醇外排<sup>[10]</sup>,减少巨噬细胞脂质摄取<sup>[11]</sup>,减少血管壁脂质沉积,参与心血管炎症及抗氧化。此外,其在神经系统、呼吸系统、内分泌系统中也有着重要作用。据报道,硫化氢对神经退行性疾病有保护作用<sup>[12]</sup>,抑制肝脏纤维化<sup>[13]</sup>,硫化氢合成过多可能与糖尿病发病有关<sup>[14]</sup>。研究证实,注射NaHS可以防止ApoE<sup>-/-</sup>小鼠早期动脉粥样硬化病变,能够延缓动脉粥样硬化进程,缩小动脉粥样硬化斑块<sup>[15]</sup>,但其抗动脉粥样硬化的具体机制尚不明确,因此本研究旨在观察NaHS对HepG2细胞ABCA1和载脂蛋白形成的影响,探讨硫化氢抗动脉粥样硬化机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料与试剂

NaHS购自美国Sigma-Aldrich公司;MTT试剂购自Sigma公司;超滤管购自Millipore公司;三氯乙酸、 $\alpha$ -tubulin购自Sigma公司;DMEM培养基购自Gibco公司;引物购自Invitrogen公司;逆转录试剂盒及定量PCR试剂盒均购自TaKaRa公司。ABCA1抗体购自Abcam公司;ApoA1、ApoA2抗体购自ARP公司。HepG2细胞购自中科院上海细胞库。

### 1.2 细胞培养及分组

HepG2细胞培养于含10%胎牛血清的DMEM培养基中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>孵箱中培养。每2~3天传代一次,取对数生长期的细胞做实验,其中HepG2细胞种板之前,需包被I型胶原(2~5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。将HepG2细胞以10<sup>6</sup>个/孔种于预包被的6孔板中,培养24 h后,无血清同步化12 h,以不

同浓度的NaHS(25、50、100、200及400  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )处理24 h,或者以100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  NaHS干预,分别作用4 h、12 h及24 h后,收集细胞蛋白或者提取细胞RNA,检测蛋白水平的变化及mRNA变化。

### 1.3 MTT法测定细胞的增殖活性

将HepG2细胞以10<sup>4</sup>个/孔接种于96孔板。培养24 h后,吸去培养基,加新鲜含10%FBS的培养基,对照组加0.1% DMSO,药物处理组加入终浓度为100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  NaHS,同时设定调零组。培养24 h后,加入10  $\mu\text{L}$  MTT,终浓度为5 g/L,37℃继续培养4 h,弃去上清,每孔加入100  $\mu\text{L}$  DMSO,37℃避光孵育10 min,酶标仪检测吸光度(absorbance, A),检测波长为570 nm,根据吸光度值计算细胞存活率。细胞存活率=(实验组A值-调零组A值)/(对照组A值-调零组A值)×100%。实验重复3次以上,每组设置6个复孔。

### 1.4 超滤管浓缩细胞上清蛋白

100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  NaHS作用HepG2细胞不同时间后,用Amicon Ultra 0.5 mL超滤离心管浓缩上清,根据新生ApoA1、ApoA2蛋白分子量(28 kDa和17 kDa),选择10 k规格的超滤管。将培养上清加入到超滤管中,14000 g离心15 min,体积浓缩至20  $\mu\text{L}$ ,在浓缩好的培养上清中加入450  $\mu\text{L}$  NaCl溶液(10 mmol/L),14000 g离心15 min,以充分平衡盐离子浓度;往已经平衡好盐离子浓度的细胞上清中加入40  $\mu\text{L}$  2×上样缓冲液,充分混合均匀,处理好的细胞上清液可以继续用于Western blot检测。

### 1.5 三氯乙酸/丙酮法沉淀上清蛋白

100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  NaHS作用HepG2细胞不同时间后,收集培养上清,取360  $\mu\text{L}$ 上清,加入100%三氯乙酸(稀释浓度为10%),混合均匀,置于冰上孵育30 min,15000 g离心15 min,收集棕红色沉淀,用预冷的丙酮洗2遍,15000 g离心5 min,收集沉淀,加入上样缓冲液,加热溶解,用于Western blot检测。

### 1.6 Western blot检测细胞蛋白变化

NaHS作用后,用预冷PBS洗涤2次,加入裂解液,刮下细胞,置于冰上裂解30 min。12000 g离心15 min,取上清,采用BCA法定量。分装于EP管中,每管20  $\mu\text{g}$ 总蛋白,总蛋白经SDS-PAGE电泳后,转至NC膜上,用5%脱脂牛奶室温封闭1 h后,分别孵育相应的抗体,4℃过夜,用TBST洗3遍,每次10 min,室温孵育二抗(1:10000)1 h,再用TBST洗3遍。将ECL发光液均匀滴在膜表面,置于化学发光成像系统中显影,显影结果采用Quantity One

软件进行半定量分析。

1.7 RT-PCR 检测 mRNA 表达

NaHS 处理 HepG2 后,PBS 洗 3 遍,采用 Trizol 提取细胞 RNA,氯仿、异丙醇、75% 乙醇分离纯化 RNA,检测 RNA 浓度。将 RNA 稀释至合适浓度,采用 TaKaRa 公司的逆转录试剂盒 (DRR037A) 进行逆转录,反应体系为 30  $\mu$ L,合成 cDNA 单链。取 cDNA 单链进行实时定量 PCR 反应,反应总体系为 25  $\mu$ L。ABCA1 上游引物 5'-ATA GTA ACC TCT GCGCTC GG-3',下游引物 5'-GCT CGC AAT TAC GGG GTT TT-3';ApoA1 上游引物 5'-AGAGAC TGC GAG AAG GAG GTC-3',下游引物 5'-CAT AGTC TCT GCC GCT GTC TT-3';ApoA2 上游引物 5'-CCC TCC CCA CTG TTA CCA AC-3',下游引物 5'-ACC AAA GCT CCT TCAAGG CT-3'; $\beta$ -actin 上游引物 5'-GGC TAT GCT CTC CCT CAC G-3',下游引物 5'-CGC TCG GTC AGG ATC TTC AT-3'。定量 PCR 反应条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性 7 min,1 个循环,95 $^{\circ}$ C 10 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,40 循环,溶解曲线分析:60 $^{\circ}$ C 1 s,98 $^{\circ}$ C 1 s,每秒 0.2 $^{\circ}$ C。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法处理数据。

1.8 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,均数间比较用单因素方差分析,两两比较用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NaHS 对 HepG2 细胞存活率的影响

使用不同剂量的 NaHS 处理 HepG2 细胞 24 h 后,除 400  $\mu$ mol/L NaHS 对 HepG2 细胞有抑制作用外,其余各剂量对 HepG2 细胞无抑制作用(图 1)。

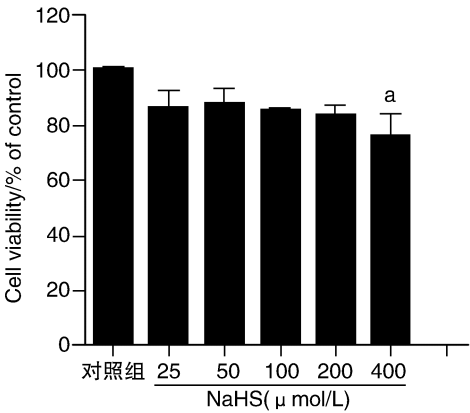


图 1. 硫氢化钠对 HepG2 细胞存活率的影响 a 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

Figure 1. Effects of NaHS on viability of HepG2 cells

2.2 NaHS 促进 HepG2 细胞 ABCA1 转录和蛋白表达

HepG2 细胞 ABCA1 蛋白表达呈浓度依赖性增加(图 2),综合考虑 NaHS 对 HepG2 细胞存活率的影响,选择 100  $\mu$ mol/L NaHS 处理 HepG2 细胞。100  $\mu$ mol/L NaHS 处理 HepG2 细胞 4 h、12 h 及 24 h,与对照组相比,ABCA1 mRNA 和蛋白表达的水平显著上调( $P < 0.05$ ;图 3 和 4)。

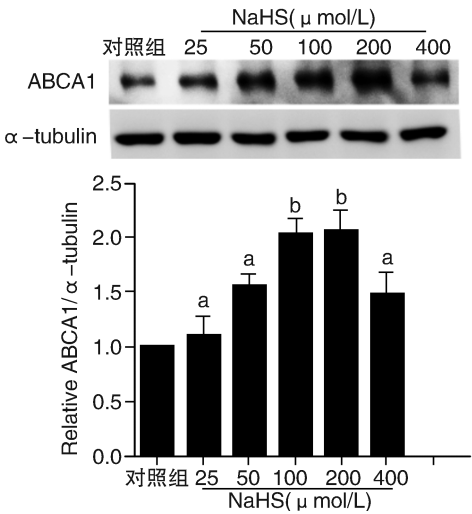


图 2. 不同浓度硫氢化钠对 HepG2 细胞 ABCA1 表达的影响 a 为  $P < 0.05$ ,b 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

Figure 2. Effects of NaHS on the expression of ABCA1 in different dose in HepG2 cells

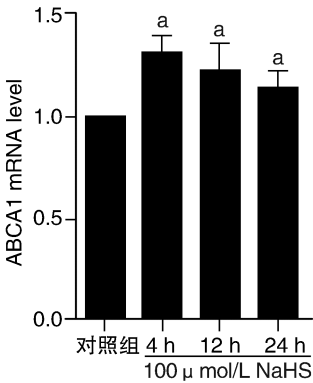


图 3. 硫氢化钠处理不同时间对 HepG2 细胞 ABCA1 mRNA 表达的影响 a 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

Figure 3. Effects of NaHS on the expression of ABCA1 mRNA in different time in HepG2 cells

2.3 NaHS 促进 HepG2 细胞 ApoA1、ApoA2 mRNA 和蛋白表达

与对照组相比,100  $\mu$ mol/L NaHS 处理 4 h、12 h 和 24 h 后,ApoA1 和 ApoA2 的 mRNA 表达显著上

调( $P < 0.05$ ),其中 4 h、24 h 上调更明显(图 5)。与对照组相比,100  $\mu\text{mol/L}$  NaHS 处理 4 h、12 h 和 24 h 后,培养基上清中 ApoA1、ApoA2 及细胞 ApoA1 总蛋白显著上调,其中 4 h、24 h 变化更明显( $P < 0.05$ ;图 6)。

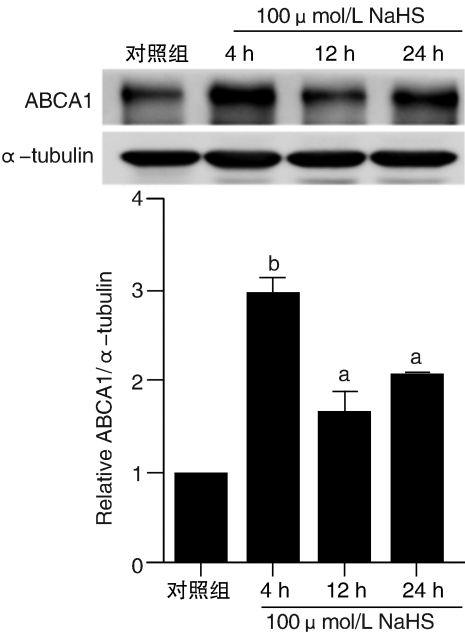


图 4. 硫氢化钠处理不同时间对 HepG2 细胞 ABCA1 蛋白表达的影响 a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

Figure 4. Effects of NaHS on the expression of ABCA1 protein in different time in HepG2 cells

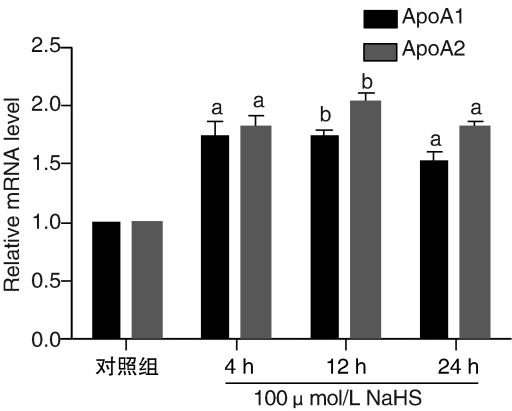


图 5. 硫氢化钠处理不同时间对 ApoA1 和 ApoA2 mRNA 表达的影响 a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

Figure 5. Effects of NaHS on the expression of ApoA1 and ApoA2 mRNA in different time

3 讨论

硫化氢是继 NO、CO 后发现的第三种信号分子,发挥着广泛的生物学效应<sup>[16]</sup>。在哺乳动物内,

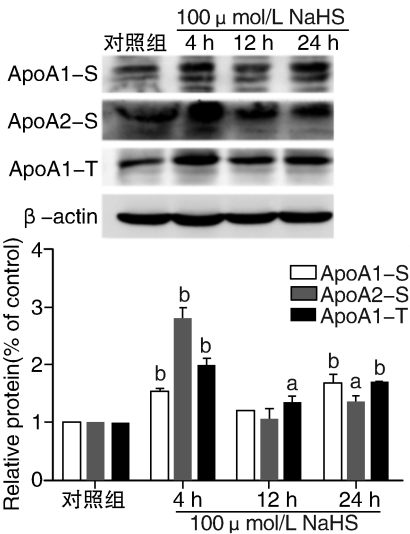


图 6. 硫氢化钠对 HepG2 细胞载脂蛋白 A1 和 A2 的影响

ApoA1-S 代表细胞培养上清中分泌的 ApoA1, ApoA2-S 代表细胞培养上清中分泌的 ApoA2, ApoA1-T 代表细胞内 ApoA1。a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

Figure 6. Effects of NaHS on ApoA1 and ApoA2 in HepG2 cells

由胱硫醚- $\beta$ -合成酶( cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS)、胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶( cystathionine- $\gamma$ -lyase, CSE)催化下产生,其中 CBS 主要表达于脑、外周神经系统、肝、肾,而 CSE 除在肝脏以外,主要表达于心、血管内皮及平滑肌细胞,是心血管系统中硫化氢的主要来源<sup>[17]</sup>。研究表明,硫化氢可能通过保护内皮细胞<sup>[18]</sup>、抗氧化<sup>[19]</sup>、抑制同型半胱氨酸引起的血管损伤<sup>[20]</sup>、抑制血管平滑肌细胞增殖<sup>[21]</sup>、抑制高血压<sup>[22]</sup>、抑制脂质摄取<sup>[23]</sup>、促进脂质流出<sup>[24]</sup>等多方面机制抗动脉粥样硬化。

ABCA1 是胆固醇逆向转运的关键成分,也是 HDL 生成的限速因子。ABCA1 介导细胞内胆固醇、磷脂与 ApoA1 结合,生成新生盘状高密度脂蛋白(pre- $\beta$  HDL),从而启动 RCT。在 Tangier 病患者中,ABCA1 基因发生突变,导致细胞内胆固醇及磷脂流出障碍,血浆中 HDL 缺乏,新生的 ApoA1 迅速降解,明显增加了动脉粥样硬化的易感性。动物实验也证实,敲除小鼠 ABCA1 基因后,小鼠血浆低密度脂蛋白胆固醇降低,细胞内胆固醇积聚,泡沫细胞大量形成<sup>[25]</sup>,ABCA1 已经成为抗动脉粥样硬化药理学研究的重要靶标。据报道,NaHS 能够通过影响巨噬细胞膜上的清道夫受体抑制脂质摄取以及上调泡沫细胞 ABCA1 表达促进胆固醇流出<sup>[11,24]</sup>。我们的研究表明,在 NaHS 处理 HepG2 细胞后,NaHS 也能够上调 ABCA1 的 mRNA 及蛋白



表达。

ApoA1 是 HDL 的主要组成成分。在肝脏和小肠中,ApoA1 与细胞表面的 ABCA1 结合,形成 HDL 颗粒。据报道,ABCA1 对巨噬细胞 ApoE 的分泌具有调节作用<sup>[26]</sup>,ApoA 是 HDL 的主要组成部分,在将外周组织的胆固醇转运至肝脏代谢的过程中有着重要作用。其对胆固醇的代谢及动脉粥样硬化等病理生理过程的调节作用使其结构及功能的研究成为近年来的热点之一。因此我们检测了经 NaHS 处理的 HepG2 细胞培养上清中的 ApoA 和细胞内的 ApoA,发现 NaHS 能够促进细胞内及上清中的载脂蛋白的转录及表达,并且这种作用在 ApoA 的两个亚型 ApoA1 和 ApoA2 中都存在。

我们的研究证实了 NaHS 能够促进 HepG2 细胞 ABCA1 的表达,并进一步增加新生载脂蛋白的形成。这为深入阐明硫化氢在动脉粥样硬化中的作用提供了新的资料,也为硫化氢抗动脉粥样硬化提供了新的证据。

#### [参考文献]

- [1] Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17 (1): 107-113.
- [2] Lin S, Zhou C, Neufeld E, et al. BIG1, a brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein modulates ATP-binding cassette transporter A-1 trafficking and function[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (2): e31-38.
- [3] Timmins JM, Lee JY, Boudyguina E, et al. Targeted inactivation of hepatic ABCA1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (5): 1 333-342.
- [4] 徐文明,郭润民,林建聪,等. 硫化氢通过调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制阿霉素引起的心肌细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (8): 690-694.
- [5] 杨春涛,左婉红,赵斌,等. 硫化氢激活 H9c2 心肌细胞容积调节性氯通道[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (6): 523-527.
- [6] 张红广,屈顺林,姜志胜. 硫化氢在心力衰竭干预中的作用[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32 (4): 316-319.
- [7] 胡恒境,屈顺林,谭小进,等. 硫化氢作用于钾通道产生的心血管效应[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (2): 182-186.
- [8] 任重,赵战芝,彭湘萍,等. 硫化氢对氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (11): 891-896.
- [9] 李辉,冉珂,唐正国,等. 硫化氢预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2012, 41 (5): 559-563.
- [10] 李国术,何平平,王波,等. 硫化氢上调 ABCA1 表达促进泡

沫细胞胆固醇流出的实验研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42 (30): 3 596-598.

- [11] 赵战芝,姜志胜,易光辉,等. 硫化氢对 THP-1 源性巨噬细胞脂质摄取的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (2): 85-88.
- [12] 李文婷,邹伟. 硫化氢对神经退行性疾病保护作用的研究进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33 (1): 82-86.
- [13] Fang L, Li H, Tang C, et al. Hydrogen sulfide attenuates the pathogenesis of pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87 (7): 531-538.
- [14] Wu L, Yang W, Jia X, et al. Pancreatic islet overproduction of H<sub>2</sub>S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats[J]. *Lab Invest*, 2009, 89 (1): 59-67.
- [15] Wang Y, Zhao X, Jin H, et al. Role of hydrogen sulfide in the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (2): 173-179.
- [16] Xu S, Liu Z, Liu P. Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172 (2): 313-317.
- [17] Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals[J]. *Amino Acids*, 2004, 26 (3): 243-254.
- [18] 任重,赵战芝,彭湘萍,等. 硫化氢对抗氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (7): 586.
- [19] 索荣,姜志胜. 硫化氢通过 SIRT1 抗内皮细胞衰老[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (3): 240.
- [20] 孙宁玲,喜杨,杨松娜,等. 新型气体信号分子硫化氢与同型半胱氨酸在高血压患者中的变化探讨[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 20 (12): 1 145-148.
- [21] Du J, Hui Y, Cheung Y, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells[J]. *Heart Vessels*, 2004, 19 (2): 75-80.
- [22] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener[J]. *Embo J*, 2001, 20 (21): 6 008-016.
- [23] 赵战芝,王佐,谭建苗,等. 外源性硫化氢通过抑制 SR-A 表达减少 THP-1 源性巨噬细胞内脂质蓄积[J]. *南华大学学报(医学版)*, 2010, 38 (1): 6-9.
- [24] Aiello RJ, Brees D, Francone OL. ABCA1-deficient mice: insights into the role of monocyte lipid efflux in HDL formation and inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (6): 972-980.
- [25] Singaraja RR, Visscher H, James ER, et al. Specific mutations in ABCA1 have discrete effects on ABCA1 function and lipid phenotypes both in vivo and in vitro[J]. *Circ Res*, 2006, 99 (4): 389-397.
- [26] 周小琴,成蓓,袁永辉. ATP 结合盒转运子 A1 对巨噬细胞载脂蛋白 E 分泌的调节作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20 (7): 32-35.

(此文编辑 文玉珊)