

ABCA1 在冠心病及其发病机制中的研究新进展

韩耀霞¹, 张强¹, 梁斌², 张娜娜¹, 边云飞², 肖传实¹

(山西医科大学 1. 第一临床医学院心内科, 2. 第二临床医学院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] ATP 结合盒转运体 A1; 胆固醇逆转运; 炎症反应; 氧化应激

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是冠心病的主要病因,而泡沫细胞又是 As 的主要病因,过多的胆固醇在巨噬细胞中积累形成泡沫细胞,因此减少胆固醇的积累从而减少泡沫细胞的形成可能成为治疗 As 有效的方法。ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)可使细胞内胆固醇和磷脂转运到载脂蛋白 A I(ApoA I)形成高密度脂蛋白前体,使过多的胆固醇进入肝脏重新利用或经胆汁和粪便排出,这个过程就是胆固醇逆转运。ABCA1 还能够抑制 As 的炎症反应,引起血管内皮细胞变化,参与氧化应激反应,可通过多种代谢通路影响 As,其不同的基因型对 As 的影响也不相同。因此,ABCA1 在 As 的发生发展中具有举足轻重的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

ABCA1 Research Progress in Coronary Artery Disease

HAN Yao-Xia¹, ZHANG Qiang¹, LIANG Bin², ZHANG Na-Na¹, BIAN Yun-Fei², and XIAO Chuan-Shi¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] ATP-binding Cassette Transporter Protein; Reverse Cholesterol Transport; Inflammatory Response; Oxidative Stress

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a major cause of coronary artery disease (CAD), and foam cells are a main reason of As, the accumulation of excess cholesterol in macrophages forms foam cells, so reducing the accumulation of cholesterol results in reducing the formation of foam cells, which may become an effective method for the treatment of As. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) mediates the transport of cellular cholesterol and phospholipids to ApoA I to generate nascent HDL particles, which makes clearance of excess cholesterol from cells to the liver for excretion to the bile and feces, a process called reverse cholesterol transport (RCT). ABCA1 can suppress inflammatory response and induce vascular endothelial cells changes, participate in oxidative stress, affect As by different metabolic pathways, and the effects of different genotypes on As is different. Therefore, ABCA1 plays an important role in the form and development of As.

ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)是一种以 ATP 为能源进行物质转运的膜蛋白,能促进细胞内胆固醇和磷脂流出,与细胞表面的载脂蛋白 A I(apolipoprotein A I, ApoA I)结合形成高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)前体,使过多的胆固醇转入肝脏再利用或以胆酸的形式排泄,从而减少胆固醇的积累。目前对 ABCA1 的研究认为,它不仅能够减少动脉粥

样硬化(atherosclerosis, As)脂质的沉积、泡沫细胞的形成,而且还参与 As 的炎症反应过程。ABCA1 贯穿了 As 发生发展的多个环节,而 As 是引起冠心病的主要病因,因此通过以 ABCA1 为切入点,研究防治 As 从而减少冠心病的发生成为目前的研究热点。根据最近的研究,以 ABCA1 为药物靶点防治 As 的研究在动物体内已经实施,且取得了很好的疗效,这些药物能否成为人类治疗冠心病的新的靶点还

[收稿日期] 2014-10-16

[修回日期] 2014-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81341025);国家青年基金资助(81400338)

[作者简介] 韩耀霞,硕士研究生,研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 664533164@qq.com。边云飞,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向冠心病的基础与临床、心力衰竭及心律失常的诊断和治疗, E-mail 为 yunfeibian@sina.com。通讯作者肖传实,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床、心力衰竭及心律失常的诊断和治疗, E-mail 为 ganxibaozhongxin@sina.com。

有待于进一步的研究。下面从 ABCA1 基因型的改变、转录前后的调节及其与 As 炎症、氧化应激关系的最新研究进展进行综述。

1 ABCA1 的结构和功能

ABCA1 是 ABC 家族的成员之一,人类基因定位于 9q31,基因全长 149 kb,包括 1453 bp 启动子、50 个外显子和 49 个内含子。ABCA1 编码形成的 ABCA1 蛋白含 2 个核苷酸结合域 (NBD1 与 NBD2)、2 个跨膜区和 6 个螺旋的跨膜区,其主要功能是参与胆固醇的逆转运。此外,近年还有研究发现,ABCA1 还参与 As 斑块进展中的程序性细胞死亡、炎症等过程^[1]。

ABCA1 缺乏可引起丹吉尔病,即血清中 HDL 几乎完全缺如,很多组织细胞内胆固醇累积而引起的疾病。ABCA1 在脂质代谢中具有很重要的作用,其参与胆固醇逆转运的过程也在逐步完善。之前的研究认为,ABCA1 脂质转运的过程是使过量的胆固醇和磷脂聚集在质膜表面,导致质膜膨出,然后与 ApoA I 结合,形成新生 HDL。而 Nagata 等^[2]研究发现,在胆固醇逆转运过程中,质膜上可移动的 ABCA1 单体与脂质结合后形成不可移动的二聚体,此二聚体与 ApoA I 结合(每一个 ABCA1 二聚体上能够结合一个 ApoA I),随后 ApoA I 脂化,含两个 ApoA I 圆盘状的 HDL 就形成了。ApoA I 的脂化使之从 ABCA1 二聚体解离,从而又形成了 ABCA1 单体,再一次转运脂质。也有研究证实,胆固醇过多时,尤其是在摄取大量脂质的巨噬细胞中,细胞表面 ABCA1 的内化在胆固醇的流出中具有很重要的作用^[3]。

2 ABCA1 的基因型与冠心病

目前,已发现 90 多个与疾病相关的 ABCA1 基因突变或单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,而 ABCA1 基因型与等位基因分布频率存在种族、性别和个体差异,这种差异也可能导致不同种族人群血脂水平和冠心病发病率不同^[4]。

Coban 等^[4]对土耳其冠心病患者 ABCA1 的 R219K 基因与 As 的关系研究发现,R219K 基因的多态性与血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和冠心病的相关性有性别差异。在 K 等位基因纯合体的男性患者中,LDLC

和总胆固醇(total cholesterol, TC)含量更高;在排除了年龄、腰围、降脂药物、冠心病等危险因素影响后,与 RR 基因型相比,219K 等位基因携带者高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)较高,甘油三酯(triglyceride, TG)较低。然而,在女性患者中,219K 等位基因携带者与 TG 增多有关;当血清 TG > 140 mg/dL 时,219K 杂合体的冠心病发生率增加两倍。在沙特阿拉伯人群中,R219K 与 TG 有相关性,但与其它脂质无相关性,R219K 等位基因是冠心病的潜在危险因素^[5]。但在中国人群中研究发现,R219K 的 K 等位基因研究结果正好相反,即是冠心病的保护因子^[6]。

Tsai 等^[7]发现,1823M 基因多态性是 HDLC 变化的重要来源。与 1823 纯合子和 1823M 杂合子相比,M823 纯合子的 HDLC 显著增高。虽然 1823M 并不是冠心病的预测因子,但由于 HDLC 减少所引起的冠心病与 1823M 是相关的。在 HDLC < 35 mg/dL 的人群中,与 1823 纯合子和 1823M 杂合子相比,M823 纯合子发生冠心病的风险更高。Clee 等^[5]研究发现,1883M 基因多态性与 As 发生发展及血管再狭窄、死亡、心肌梗死等并发症存在相关性。黄健等^[8]研究发现,1883M 是广西桂北地区人群心血管疾病的保护基因,1823 基因纯合子的心血管病的患病风险增加。但孙屏等^[9]研究发现,中国人 ABCA1 基因 1883M 在 HDLC 等血脂水平及冠心病患病风险中均无明显差异。这些研究结果显示 1883M 基因型与冠心病血脂的相关性在不同地区、不同人种是有差异的。

在对高加索人的研究中发现,ABCA1 基因 rs2230806 SNP 的等位基因 G 在冠心病患者中出现的频率更高,当 G 基因突变为 K 基因时,HDLC 水平降低,冠心病的患病风险也增加。因此认为,ABCA1 rs2230806 与冠心病是相关的^[10]。Jakub 等^[11]最近研究发现,10 年内心血管疾病死亡率的降低与 rs2422493 单基因 T 等位基因具有相关性。在 rs2422493 的 TGCC 基因型中,等位基因每复制一次,冠心病的死亡危险由 12.2% 逐渐降低到 4.7%。而 TGCC 和 TCCT 基因的单倍体不易发生冠心病。因此认为 rs2422493 等位基因与冠心病是相关的。

3 ABCA1 的调节

3.1 ABCA1 转录前调节主要是信号通路的调节和转录因子肝脏 X 受体的调节

成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor

21, FGF21) 是成纤维细胞生长因子超家族成员, 是一个重要的糖脂代谢调节剂。Lin 等^[12]研究发现, 在 As 斑块中 FGF21 表达增高。而 FGF21 能够通过 ERK1/2-PPAR γ -LXR α 通路上调 ABCA1, 从而促进胆固醇的流出。在巨噬细胞源性泡沫细胞中, FGF21 可上调 ABCA1 表达, 使胆固醇流出增加, 并呈剂量和时间依赖性。Liang 等^[13]研究发现, 在血管紧张素 II 处理的 THP-1 巨噬细胞中, 血管紧张素 (1-7) 可通过 Mas 受体介导的 LXR α 通路上调 ABCA1 和 ABCG1 的表达, 使胆固醇流出增加, 减轻 As。同时还研究了在 264.7 巨噬细胞中, 血管紧张素 (1-7) 通过 cAMP 信号通路上调 ABCA1 的表达, 增加胆固醇流出, 减轻 As。Zhao 等^[14]研究发现, 肺炎衣原体可通过上调 miR-33 而抑制 ABCA1 的表达。抑制 NF- κ B 活性可使 miR-33 的表达减少, 而增加 ABCA1 的表达。另外, 肺炎衣原体还可增加 TLR2 表达, 抑制其中的 siRNA, 使 NF- κ B 的活化和 miR-33 的表达均受到抑制, 从而促进 ABCA1 的表达。表明在 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞中, 肺炎衣原体可通过 TLR2-NF- κ B 和 miR-33 通路调节 ABCA1 的表达, 进而调节胆固醇流出, 减少 As 的发生。Chi 等^[15]研究发现, 在 THP-1 巨噬细胞中, 7-酮基胆甾醇-9-羧基壬烷 (7-ketocholesteryl-9-carboxynonanoate, oxLig-1) 可增加由 PPAR γ 介导的 ABCA1 的表达。在实验中应用 LXR α 和 PPAR γ 抑制剂, 发现此两种抑制剂可使 oxLig-1 诱导的 ABCA1 的表达明显减少。因此进一步敲除了 PPAR γ 基因, 发现 oxLig-1 诱导的 ABCA1 的表达和胆固醇的流出分别减少 62% 和 25%。表明 oxLig-1 可上调 LXR α 、PPAR γ 和 ABCA1 的表达, 促进由 ApoA I 介导的胆固醇流出, 从而减少 As 的发生。Wu 等^[16]研究发现, 在 THP-1 巨噬细胞中生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 可使 ABCA1 蛋白和 mRNA 水平增加, 从而增加胆固醇的流出和减少细胞内胆固醇水平。应用 PI3K、PKC ζ 和 SP1 抑制剂后, 发现 GDF-15 使 ABCA1 蛋白表达和细胞内胆固醇流出均减少。提示 GDF-15 可通过 PI3K/PKC ζ /SP1 通路诱导 ABCA1 的表达, 从而促进胆固醇的流出和抑制泡沫细胞的形成。胡海燕等^[17]用氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 孵化的鼠源性巨噬细胞形成泡沫细胞, 以不同剂量的丹参酮 II A 干预后, 发现丹参酮 II A 可有效地减少泡沫细胞内胆固醇酯的含量, 减轻细胞泡沫化程度, 增加细胞内胆固醇的流出。进一步研究发现其能显著上调 ox-LDL 诱导的鼠源巨噬细胞性泡

沫细胞中 ABCA1 的表达, 显著增加泡沫细胞中胆固醇的流出。通过对 ABCA1 转录前调节的研究, 发现了很多 ABCA1 的信号通路, 还有更多的信号通路有待我们去发现, 从而为研究提高胆固醇的流出, 减少 As 的药物提供更完善的机制。

3.2 ABCA1 转录后调节主要是 miRNA 对 ABCA1 3'UTR 的调节

有研究表明^[3], miRNA 主要通过形成 RNA 诱导沉默复合体与靶标 mRNA 的 3'UTR 互补结合, 在转录后水平直接降解靶标 mRNA 或抑制蛋白质翻译, 而此过程与 ABCA1 密切相关。研究显示, miR-33a/b 可直接与 ABCA1 基因 3'UTR 结合, 抑制 ABCA1 mRNA 和蛋白的表达, 减少胆固醇的流出, 加重 As^[18]。与 miR-33 主要研究基因的定位不同, 在富含胆固醇的巨噬细胞中发现了 miR-758^[19]。研究发现, miR-758 可以直接与 ABCA1 的 3'UTR 结合调节胆固醇流出。研究发现, 在巨噬细胞中 miR-27a/b 可与 ABCA1 3'UTR 结合, 剂量和时间依赖性地抑制 ABCA1 mRNA 和蛋白的表达, 增加细胞内脂滴和胆固醇蓄积, 抑制细胞内胆固醇流出^[20]。而 miR-27a/b 抑制剂刚好出现相反结果。目前, 国际上 miRNA 对心血管病, 尤其是其参与冠心病的发病机制的研究成为热门话题。有学者近来又发现, miR-19b 可与 ABCA1 3'UTR 结合, 增加巨噬细胞胆固醇积累, 致泡沫细胞形成, 从而加重 As^[21]。还有更多如 miR-106b、miR-26、miR-145 等也发现与 As 相关。miRNA 最初的研究局限于肿瘤的发病机制, 随着研究的进展, 目前发现其可参与多种病理生理过程, 如脂质代谢、免疫功能等, 现在其作为药物靶点, 通过对 ABCA1 的作用, 有望成为治疗冠心病的药物。

4 ABCA1 与 As 炎症和氧化应激的关系

多种炎症介质和氧化应激产物可以 ABCA1 为作用点介导 As 的发生发展。研究发现, ABCA1 可抑制 As 中多种炎症介质, 从而减轻 As 的发生发展。如 ABCA1 能够抑制炎症信号如 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)^[22-24] 的表达, 从而减少 As 的发生。而 TLR 可从多方面诱导 As 的发展, 如促进白细胞在 As 斑块中的浸润, 促进脂质核心的形成, 诱导细胞外基质的降解, 致纤维帽变薄, 使 As 斑块易于破裂^[25]。晚近研究证实, 敲除 As 斑块中分离出的巨噬细胞 ABCA1 基因后, 其炎症因子表达增多。Yvan-Charvet 等^[26]研究发现, 敲除巨噬细胞 ABCA1 基因后, 脂多糖增多。还有研究发现, 敲除从脾脏

分离出的巨噬细胞 ABCA1 基因后,同 Yvan 研究的结果一致,同时血清中单核细胞趋化蛋白 1 和巨噬细胞集落刺激因子也增多^[24]。总之,众多研究表明,ABCA1 可以抑制炎症因子的表达,而炎症因子是 As 发生的基本机制,因此,今后有望利用 ABCA1 抑制炎症反应,开发新药物减轻 As 发生。

氧化应激是导致心血管结构和功能异常的重要原因之一。其在 As 发生发展过程中也起着很重要的作用。它不仅促进 As 中 LDL 的氧化修饰和脂质过氧化,而且可以诱导血管基因表达的改变和促进细胞增殖。最近研究还发现氧化应激的相关酶髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)与 ABCA1 也密切相关。MPO 可将 As 中炎症反应、氧化应激、内皮细胞损伤联系在一起。Shao 等^[27]研究发现,当 ApoA I 被 MPO 氧化后,ApoA I 通过 ABCA1 通路清除过多胆固醇的能力下降,使胆固醇积累,而诱导 As 的发生,加重冠心病的风险。在其进一步研究后发现,急性冠状动脉综合症(acute coronary syndrome, ACS)患者 ABCA1 与胆固醇结合的能力明显降低,而使 HDLC 减少,增加冠心病的风险。ox-LDL 作为氧化应激的产物与 ABCA1 也有相关性。研究发现,ox-LDL 可上调 THP-1 巨噬细胞 ABCA1 的表达并增加胆固醇流出,减少泡沫细胞的形成^[28]。众所周知,糖尿病是冠心病的等危症,糖尿病患者患冠心病的风险明显增加,其一种机制认为与晚期糖基化白蛋白有关。晚期糖基化白蛋白是晚期糖基化终产物的一种,糖尿病患者伴有 As 者晚期糖基化白蛋白明显增加。晚期糖基化白蛋白可通过 NADPH 氧化酶和线粒体呼吸链产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)。晚期糖基化白蛋白可直接破坏 ABCA1 和 ABCG1,从而抑制胆固醇的流出,这与氧化应激的 NADPH 氧化酶和线粒体呼吸链有关。抗糖基化白蛋白和抗氧化药物可极大的减少 ROS,促进胆固醇逆转运,研究抗糖基化白蛋白和抗氧化药物可有效预防糖尿病伴 As 的发生^[29]。

5 展 望

通过对 ABCA1 与冠心病基因型的分析、转录前后调节及其与炎症、氧化应激的研究发现,ABCA1 在冠心病及其发病机制中很重要。对于不同的地域、人种、性别的人,不同的基因型与脂质代谢表现不同,发生冠心病的风险也有差异。因此需要更深入的从基因水平发现其对冠心病的影响,有利于从

基因水平对冠心病进行预防和治疗。虽然抑制胆固醇合成的药物和抑制其吸收的药物已经广泛使用,且其已经降低了冠心病的发生率和死亡率,但心脑血管病仍占全球死亡率的首位。因此需要更多的研究改善目前的状况。在不断的研究中已经发现很多药物如丹参酮 II A 和 miRNA 等可以通过调节 ABCA1 转录前后的信号通路来调节胆固醇逆转运,从而减少泡沫细胞的形成,减轻 As。但是,这些局限于体外实验和动物实验,还不能进入临床,作用于人体还需要更深入更完善的研究。ABCA1 可以介导炎症和氧化应激,从新的方面阐述了炎症和氧化应激对 As 的影响。总之,ABCA1 可以从多种方面影响冠心病的发生,相信将来能够研制出一种以 ABCA1 为靶点从多方面对 As 进行治疗的药物,进而降低冠心病的发生率和死亡率。

[参考文献]

- [1] Soumian S, Albrecht C, Davies AH. ABCA1 and atherosclerosis[J]. Vasc Med, 2005, 10 (2): 109-119.
- [2] Nagata KO, Nakada C, Kasai RS. ABCA1 dimer/monomer interconversion during HDL generation revealed by single-molecule imaging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 (13): 5 034-039.
- [3] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136 (2): 215-233.
- [4] Coban N, Onat A, Komurcu Bayrak E. Gender specific association of ABCA1 gene R219K variant in coronary disease risk through interactions with serum triglyceride elevation in Turkish adults [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, 14 (1): 18-25.
- [5] Clee SM, Zwiderman AH, Engert JC. Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease[J]. Circulation, 2001, 103 (9): 1 198-205.
- [6] 黄健, 黄文新, 夏中华, 等. ABCA1 基因 R219K 多态性与广西汉族心血管疾病的关系[J]. 华夏医学, 2007, 20 (6): 1 169-172.
- [7] Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT. ATP-binding cassette transporter A1 gene I823M polymorphism affects plasma high-density lipoprotein cholesterol level and modifies the effect of low high-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary artery disease [J]. Cardiology, 2007, 107 (4): 321-328.
- [8] 黄健, 黄文新, 夏中华, 等. ABCA1 基因 I883M 多态性与心血管疾病的关系[J]. 山东医药, 2009, 49 (9): 3-5.
- [9] 孙屏, 薄小萍, 郭冬平, 等. ABCA1 基因多态性与冠

- 心病易感性的关联研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33 (7): 627-630.
- [10] Zargar S, Wakil S, Mobeirek AF. Involvement of ATP-binding cassette, subfamily A polymorphism with susceptibility to coronary artery disease [J]. Biomed Rep, 2013, 1 (6): 883-888.
- [11] Jakub J, Regieli JJ, Doevendans PA. ABCA1 impacts atherothrombotic risk and 10-year survival in a contemporary secondary prevention setting [J]. Atherosclerosis, 2011, 218 (2): 457-463.
- [12] Lin XL, He XL, Zeng JF. FGF21 increases cholesterol efflux by upregulating ABCA1 through the ERK1/2-PPAR γ -LXR α pathway in THP1 macrophage-derived foam cells [J]. DNA Cell Biol, 2014, 33 (8): 514-521.
- [13] Liang B, Wang X, Xiao CS. Angiotensin-(1-7) upregulates (ATP-binding cassette transporter A1) ABCA1 expression through cyclic AMP signaling pathway in RAW 264.7 macrophages [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18 (7): 985-991.
- [14] Zhao GJ, Mo ZC, Tang SL. Chlamydia pneumoniae negatively regulates ABCA1 expression via TLR2-nuclear factor-kappa B and miR-33 pathways in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. Atherosclerosis, 2014, 235 (2): 519-525.
- [15] Chi Y, Wang L, Liu Y. 7-ketocholesteryl-9-carboxynonanoate enhances ATP binding cassette transporter A1 expression mediated by PPAR γ in THP-1 macrophages [J]. Atherosclerosis, 2014, 234 (2): 461-468.
- [16] Wu JF, Wang Y, Zhang M. Growth differentiation factor-15 induces expression of ATP-binding cassette transporter A1 through PI3-K/PKC ζ /SP1 pathway in THP-1 macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444 (3): 325-331.
- [17] 胡海燕, 李跃艳, 李春霞. 丹参酮 II A 上调 ABCA1 表达促进泡沫细胞胆固醇流出 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32 (6): 488-494.
- [18] Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. Science, 2010, 328 (5985): 1 570-573.
- [19] 梁斌, 边云飞, 肖传实. MicroRNA 在胆固醇逆转运中的调节作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (2): 196-199.
- [20] 陈五军, 路倩, 匡海军, 等. MiR-27a/b 靶向沉默 ABCA1 对胆固醇流出的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28 (11): 2017.
- [21] Lv YC, Tang YY, Peng J. MicroRNA-19b promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis by targeting ATP-binding cassette transporter A1 [J]. Atherosclerosis, 2014, 236 (1): 215-226.
- [22] Koseki M, Hirano K, Masuda D. Increased lipid rafts and accelerated lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha secretion in ABCA1-deficient macrophages [J]. Lipid Res, 2007, 48 (2): 299-306.
- [23] Zhu X, Lee JY, Timmins JM. Increased cellular free cholesterol in macrophage-specific ABCA1 knockout mice enhances pro-inflammatory response of macrophages [J]. Biol Chem, 2008, 283 (34): 22 930-941.
- [24] Westerterp M, Murphy AJ, Wang M. Deficiency of ABCA1 and ABCG1 in macrophages increases inflammation and accelerates atherosclerosis in mice [J]. Circ Res, 2013, 112 (11): 1 456-465.
- [25] 胡国晶, 路娇扬, 王双. Toll 样受体与动脉粥样硬化易损斑块的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (5): 477-480.
- [26] Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions [J]. Circulation, 2008, 118 (18): 1 837-847.
- [27] Shao B, Tang C, Sinha A. Heinecke humans with atherosclerosis have impaired ABCA1 cholesterol efflux and enhanced high-density lipoprotein oxidation by myeloperoxidase [J]. Circ Res, 2014, 114 (11): 1 733-742.
- [28] 唐朝克, 甘露, 燕春艳. 氧化型低密度脂蛋白对 THP-1 巨噬细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (6): 497.
- [29] de Souza Pinto R, Castilho G, Paim BA. Inhibition of macrophage oxidative stress prevents the reduction of ABCA1 transporter induced by advanced glycated albumin [J]. Lipids, 2012, 47 (5): 443-450.

(此文编辑 文玉珊)