

24-乙酰泽泻醇 A 对氧化型低密度脂蛋白诱导巨噬细胞脂代谢因子 ABCA1、CD36 及炎症因子 CD147、MMP-9 的影响

施凤飞¹, 魏伟², 汪玉成¹, 苏清平¹, 薛偕华²

(1. 福建中医药大学康复医学院, 福建省福州市 350003; 2. 福建中医药大学附属康复医院神经康复科, 福建省福州市 350003)

[关键词] 24-乙酰泽泻醇 A; 巨噬细胞; ABCA1; CD36; CD147; MMP-9

[摘要] **目的** 通过体外实验探讨 24-乙酰泽泻醇 A 对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导大鼠腹腔巨噬细胞脂代谢因子 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)、B 族清道夫受体(CD36)和炎症因子细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(CD147)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)蛋白表达的影响。**方法** 分别采用 50 mg/L ox-LDL 和 10 mg/L Dil-ox-LDL 诱导巨噬细胞, 10 mg/L 24-乙酰泽泻醇 A 进行干预。荧光显微镜观察细胞内 Dil-ox-LDL 蓄积情况; 蛋白免疫印迹检测细胞 ABCA1、CD36、CD147、MMP-9 蛋白的表达。**结果** 10 mg/L Dil-ox-LDL 诱导后大鼠腹腔巨噬细胞内有大量的 Dil-ox-LDL 蓄积, 10 mg/L 24-乙酰泽泻醇 A 干预后, 细胞内 Dil-ox-LDL 蓄积明显减轻。与对照组比较, 50 mg/L ox-LDL 诱导后大鼠腹腔巨噬细胞 ABCA1、CD36 和 CD147、MMP-9 蛋白表达明显增加, 10 mg/L 24-乙酰泽泻醇 A 干预后, ABCA1 蛋白表达进一步上升($P < 0.01$), CD36、CD147 和 MMP-9 蛋白表达被明显抑制($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 24-乙酰泽泻醇 A 上调巨噬细胞的脂代谢因子 ABCA1 和抑制 CD36 的表达, 减少胆固醇蓄积, 同时抑制炎症因子 CD147 和 MMP-9 的分泌。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

The Effect of Alisol A 24-acetate on Lipid Metabolic Factors ABCA1, CD36 and Inflammatory Factors CD147, MMP-9 in Oxidized Low Density Lipoprotein-induced Macrophages

SHI Feng-Fei¹, WEI Wei², WANG Yu-Cheng¹, SU Qing-Ping¹, and XUE Xie-Hua²

(1. Rehabilitation Medical College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350003, China; 2. Department of Neurological Rehabilitation, Affiliated Rehabilitation Hospital, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350003, China)

[KEY WORDS] Alisol A 24-acetate; Macrophage; ABCA1; CD36; CD147; MMP-9

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect of Alisol A 24-acetate on the protein expression of lipid metabolism factors ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), class B scavenger receptor (CD36) and inflammatory factors extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in oxidized low density lipoprotein (ox-LDL)-stimulated rat peritoneal macrophages. **Methods** Rat peritoneal macrophages were respectively treated with 50 mg/L ox-LDL and 10 mg/L Dil-ox-LDL, and intervened with 10 mg/L Alisol A 24-acetate. Dil-ox-LDL accumulation in macrophages was observed with fluorescence microscope. The protein expression of ABCA1, CD147, CD36 and MMP-9 were detected by Western blot. **Results** After induced with 10 mg/L Dil-ox-LDL, a large number of Dil-ox-LDL accumulation was observed in peritoneal macrophages of rats. Intracellular Dil-ox-LDL accumulation was significantly reduced after 10 mg/L Alisol A 24-acetate intervention. Compared with the control group, the protein expressions of ABCA1, CD36 and CD147, MMP-9 were significantly increased in peritoneal macrophages after induced with 50 ox-LDL

[收稿日期] 2015-07-30

[修回日期] 2015-10-20

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81473744);福建省卫生厅中医药科研项目(WZSY201304);福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(2013-ZQN-ZD-28)

[作者简介] 施凤飞, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病的基础和康复, E-mail 为 429494126@qq.com。魏伟, 硕士, 医师, 研究方向为脑血管病的基础和临床, E-mail 为 455719687@qq.com。通讯作者薛偕华, 博士, 副主任医师, 研究方向为脑血管病的基础和临床, E-mail 为 465356738@qq.com。

mg/L. After 10 mg/L Alisol A 24-acetate intervention, the protein expression of ABCA1 was increased further ($P < 0.01$), and protein expressions of CD36, CD147 and MMP-9 were significantly inhibited ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

Conclusions Alisol A 24-acetate can increase the expression of lipid metabolic factor ABCA1, inhibit the expression of CD36, and reduce cholesterol accumulation in macrophages. Also it can inhibit the secretion of inflammatory factors CD147 and MMP-9.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种累及全身大小动脉的慢性复杂性病变,近来本病的发病率在我国日益增高,俨然成为心脑血管疾病的主要危险因素。As过程十分复杂,早期脂质在血管壁沉积^[1],使内皮细胞功能紊乱,单核细胞黏附、聚集形成单核/巨噬细胞,并通过清道夫受体摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)转变为泡沫细胞^[2],随着病变的进展,巨噬细胞发生继发性凋亡、坏死,细胞膜崩解,脂质被释放,于是被释放的脂质累积形成斑块中的坏死核,扩大的坏死核可使斑块突入动脉腔内引起管腔狭窄,使纤维帽变薄易破溃,继发一系列的病理生理疾病,因此单核巨噬细胞激活形成泡沫细胞过程是As的核心步骤^[3]。ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)是介导细胞胆固醇流出的关键转运体,具有维持细胞脂质稳态的功能^[4]。B族清道夫受体(CD36)存在于细胞膜的脂筏结构上,对脂质的转运内吞和信号传导非常重要,至少结合巨噬细胞中50%氧化型低密度脂蛋白^[5],使巨噬细胞活化成泡沫细胞,分泌大量的各种各样的细胞因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),产生一系列的炎症反应。近年有研究发现细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN/CD147)作为一种促炎因子在粥样斑块中大量表达^[6],其通过细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、核因子 κ B诱导巨噬细胞产生MMP-9,降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM),引起斑块不稳定,导致急性事件的发生^[7-8]。因此,刺激动脉壁中巨噬细胞的胆固醇外流、减少其摄取能够抑制泡沫细胞的形成,减少炎症反应,从而阻止As的发生。

泽泻为泽泻科植物泽泻[*Alisma orientalis* (Sam.) Juzep.]的干燥块茎。在《神农本草经》被列为上品,谓其“养五脏,益气力,肥健久”。近代药理证明泽泻具有抑制As和活血化瘀的功效,以及利尿、降低血压、抗脂肪肝等作用^[9]。大量研究证明,泽泻醇类化合物是泽泻药材的调脂活性成分,其中以24-乙酰泽泻醇A(Alisol A 24-acetate)的降胆固

醇作用最强^[10]。目前,24-乙酰泽泻醇A抗As的机制研究较少见。本实验基于ox-LDL和DiI标记的氧化型低密度脂蛋白(DiI-ox-LDL)诱导后大鼠腹腔巨噬细胞,观察24-乙酰泽泻醇A对其脂代谢因子和炎症因子的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料

DMEM-F12培养基购自Hyclone有限公司;胎牛血清购自FAA有限公司;ox-LDL和DiI-ox-LDL购自北京协生生物科技有限公司;24-乙酰泽泻醇A购自上海康标化学有限公司;ABCA1、CD36、CD147、MMP-9抗体购自Abcam公司;ECL试剂和细胞裂解液购自北京碧云天有限公司。清洁级SD雄性大鼠购自福建医科大学实验动物中心[许可证号:SCXK(闽)2012-0001]。Western blot电泳设备购自Bio-RAD公司;细胞培养箱(Therom公司,美国);Leica DM IL LED倒置显微镜。

1.2 24-乙酰泽泻醇A的制备

24-乙酰泽泻醇A(纯度 $\geq 98\%$),溶解于二甲亚砜,配制成20 g/L母液,取母液加入无血清培养基稀释至0.2 g/L的浓度(二甲亚砜在培养基中的最终浓度不超过0.1%),4℃冰箱储存备用(3个月内用完)。

1.3 大鼠腹腔巨噬细胞提取及细胞培养

颈椎脱臼处死大鼠,75%乙醇浸泡5~10 min后,于腹中线处剪开皮肤,暴露腹壁肌肉,用酒精消毒腹壁,10%胎牛血清+DMEM/F12培养液10 ml腹腔内灌注2~3 min,将细胞混悬液吸出,显微镜下计数。调整细胞浓度为 1×10^9 个/升,取1~2 mL接种于6孔板中,置于37℃、5% CO₂培养箱中培养,12 h后更换培养液除去未贴壁细胞,贴壁细胞则为腹腔巨噬细胞,贴壁细胞部分会有伪足生长,可呈扁平梭型。

1.4 细胞活力测定

用MTS法测定:巨噬细胞以 5×10^3 个/孔接种于96孔板,细胞预加入不同浓度(5、10、20、30、40、50 mg/L)24-乙酰泽泻醇A,每组3复孔,共同培养

12、24 h, 更换无血清培养基后加入 MTS (20 μ L), 37 $^{\circ}$ C 培养箱中孵育 2 h, 待细胞溶液观察变色后于 540 nm 波长下检测光密度 (optical density, OD) 值。

1.5 24-乙酰泽泻醇 A 干预及分组

根据细胞活力测定, 选择细胞活力最高的 10 mg/L 24-乙酰泽泻醇 A 作为干预浓度。用含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养液调细胞密度至 1×10^5 个/孔, 接种于 6 孔板, 24 h 后换入含 0.1% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养液, 使细胞静止 24 h 后, 再做相应处理, 干预时间为 24 h, 实验分 3 组: ①对照组: 含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养液; ② ox-LDL (或 Dil-ox-LDL) 组: 加 50 mg/L ox-LDL (或 10 mg/L Dil-ox-LDL) 于含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养液中培养; ③ ox-LDL (或 Dil-ox-LDL) + 24-乙酰泽泻醇 A 组: 加 10 mg/L 24-乙酰泽泻醇 A 于含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养液中培养, 预处理 6 h 后, 再加入 50 mg/L ox-LDL (或 10 mg/L Dil-ox-LDL) 继续培养。

1.6 免疫荧光检测巨噬细胞吞噬脂质

以 5×10^3 个/孔将大鼠腹腔巨噬细胞接种于预先放有无菌盖玻片的 6 孔培养板, 用 Dil-ox-LDL 及 24-乙酰泽泻醇 A 干预后, 用 PBS 冲洗盖玻片 3 次。每块盖玻片荧光显微镜下随机取 5 个视野拍照 (400 倍), 用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件进行定量分析。实验均重复 3 次。

1.7 蛋白免疫印迹检测 ABCA1、CD36、CD147 和 MMP-9 蛋白的表达

收集上述干预结束的细胞, 加入三去污细胞裂解液裂解细胞, 冰上放置 30 min, 4 $^{\circ}$ C、12000 g 离心力离心 2 min, 弃除沉淀, BCA 法蛋白定量。取 30 μ g 蛋白加入 $2 \times$ 十二烷基硫酸钠凝胶加样缓冲液中, 100 $^{\circ}$ C 水浴 10 min, 立刻置于冰上备用。8% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 转至二氟化树脂膜, 丽春红染色观察转移效果。5% 脱脂奶粉封闭液封闭 2 h; 按 1:200 加入一抗, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, TBST 洗 3 次, 每次 10 min; 1:2000 加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育 1 h, TBST 洗 3 次; 予 ECL 显色剂显色后在凝胶成像系统扫描成像并分析各种蛋白的表达水平。

1.8 数据处理及统计学分析

每组实验至少重复 3 次。采用 SPSS 18.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 One way-ANOVA 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 24-乙酰泽泻醇 A 对大鼠腹腔巨噬细胞的影响
不同浓度的 24-乙酰泽泻醇 A 与大鼠腹腔巨噬细胞共培养 12、24 h 后, 用 MTS 法测定细胞的活性。结果表明 10 mg/L 24-乙酰泽泻醇 A 为适宜的干预浓度 (图 1)。

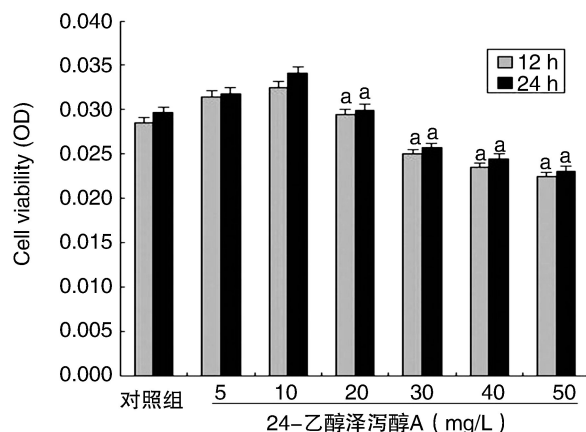


图 1. 24-乙酰泽泻醇 A 对巨噬细胞活力的影响 a 为 $P < 0.05$, 与 10 mg/L 24-乙酰泽泻醇 A 组比较。

Figure 1. Effect of Alisol A 24-acetate on rat peritoneal macrophage cells viability

2.2 Dil-ox-LDL 负荷 SD 大鼠腹腔巨噬细胞及检测

10 mg/L Dil-ox-LDL 与大鼠腹腔巨噬细胞共同培养 24 h 后, 用 PBS 冲洗盖玻片 2 次, 在荧光显微镜下观察巨噬细胞吞噬大量的 Dil-ox-LDL, 镜下呈现鲜红的荧光。与 Dil-ox-LDL 组巨噬细胞比较, Dil-ox-LDL + 24-乙酰泽泻醇 A 组的细胞内红色荧光较淡, 且其平均荧光强度值小, 提示经 24-乙酰泽泻醇 A 干预后巨噬细胞内 Dil-ox-LDL 蓄积明显减少 ($P < 0.01$; 图 2)。

2.3 24-乙酰泽泻醇 A 对 ox-LDL 诱导后巨噬细胞 ABCA1 和 CD36 蛋白表达的影响

各组细胞干预结束后, 收集细胞, PBS 洗涤 2 次, 采用细胞裂解液提取细胞总蛋白, 蛋白定量后, 采用蛋白免疫印迹检测 ABCA1、CD36 蛋白的表达水平。结果发现巨噬细胞经 ox-LDL 诱导后 ABCA1、CD36 呈高表达状态, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 经 24-乙酰泽泻醇 A 干预后, 与 ox-LDL 组比较, 细胞 ABCA1 的表达显著升高 ($P < 0.01$), 然而 CD36 蛋白表达却被明显抑制 ($P < 0.01$; 图 3)。

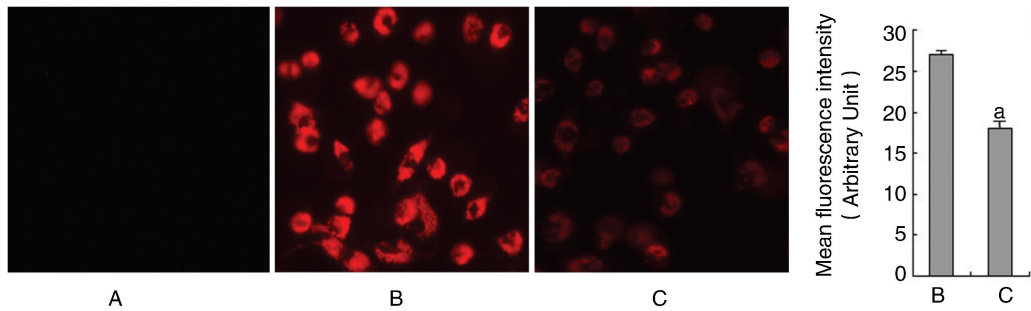


图 2. 荧光显微镜观察巨噬细胞内脂质 (Dil-ox-LDL) 的含量 ($\times 400$) A 为对照组, B 为 Dil-ox-LDL 组, C 为 Dil-ox-LDL + 24-乙酰泽泻醇 A 组。对照组未见荧光脂质, Dil-ox-LDL 组巨噬细胞吞噬大量的脂质, 经 24-乙酰泽泻醇 A 干预后细胞吞噬脂质明显减少。a 为 $P < 0.01$, 与 Dil-ox-LDL 组比较。

Figure 2. The changes of the lipid (Dil-ox-LDL) uptake after different interventions under the fluorescence microscopy ($\times 400$)

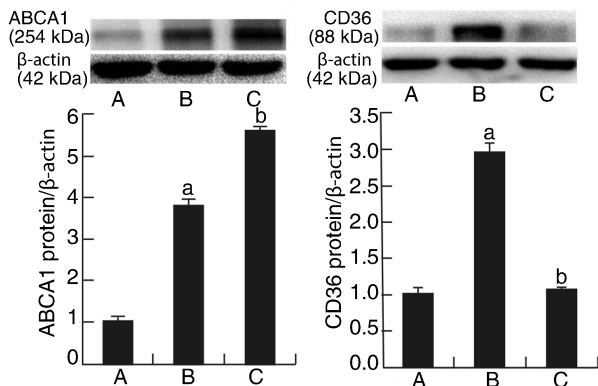


图 3. 不同干预对巨噬细胞 ABCA1、CD36 蛋白表达的影响 A 为对照组, B 为 ox-LDL 组, C 为 ox-LDL + 24-乙酰泽泻醇 A 组。a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 ox-LDL 组比较。

Figure 3. Effect of different intervention on expression of ABCA1 and CD36 protein in macrophages

2.4 24-乙酰泽泻醇 A 对 ox-LDL 诱导后巨噬细胞 CD147、MMP-9 蛋白表达的影响

CD147 和 MMP-9 蛋白在对照组均有一定的基础表达; ox-LDL 诱导 24 h 后, 两者表达均出现明显的上升, 与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 24-乙酰泽泻醇 A 干预后, ox-LDL 诱导的 CD147、MMP-9 过表达可被部分抑制 (图 4)。

3 讨论

As 是一种复杂的血管性疾病, 脂质代谢异常和炎症因素是 As 发生发展过程中重要的危险因素^[11]。巨噬细胞在 As 中起到至关重要的作用, 通过吞噬修饰的 LDL, 分泌促炎因子、细胞因子, 降解 ECM, 促进 As 的发生发展^[12]。因此, 通过调节动脉壁中巨噬细胞的脂质平衡, 能减少泡沫细胞的形

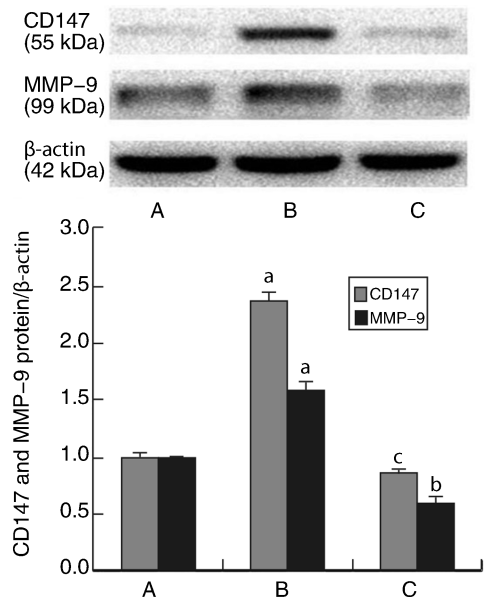


图 4. 不同干预对巨噬细胞 CD147、MMP-9 蛋白表达的影响 A 为对照组, B 为 ox-LDL 组, C 为 ox-LDL + 24-乙酰泽泻醇 A 组。a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与 ox-LDL 组比较。

Figure 4. Effect of different intervention on expression of CD147 and MMP-9 protein in macrophages

成, 抑制炎症反应, 从而阻止 As 的发生。

ABCA1 是一种整合膜蛋白, 是胆固醇逆转运的“守门人”之一, 它以 ATP 为能源, 促进细胞内游离胆固醇和磷脂的流出, 结合到细胞表面的载脂蛋白 A1, 形成新生的高密度脂蛋白。在胆固醇逆转运和高密度脂蛋白生成的起始步骤中起重要作用^[13]。目前研究表明, 增加巨噬细胞内胆固醇含量可显著增加 ABCA1 的表达并提高载脂蛋白介导的脂质流出^[14], 上调巨噬细胞 ABCA1 的表达能抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞胆固醇蓄积^[15]。可见 ABCA1 作为

介导细胞胆固醇流出的关键转运体,具有维持细胞脂质稳态的功能。而 CD36 受体是巨噬细胞膜上介导内吞氧化脂蛋白的最主要清道夫受体^[16-17],是巨噬细胞泡沫化的主要途径之一,其广泛分布在单核细胞、巨噬细胞、血小板、内皮细胞、视网膜色素上皮细胞和脂肪细胞以及 As 病变中。目前研究表明 CD36 缺陷患者巨噬细胞暴露于 ox-LDL 时,摄取 ox-LDL 的量只有正常水平的 40% ~ 50%,巨噬细胞不会形成泡沫细胞,而正常人的巨噬细胞在相同的环境下经 12 ~ 24 h 则可转变为泡沫细胞^[5,18]。Marleau 等^[19]以具有竞争力的配体 (EP80317) 干预巨噬细胞,阻止 CD36 的 ox-LDL 结合位点,可降低 As 病变发病率。另一方面,炎症反应在 As 病变过程中起重要作用^[20]。大量的实验研究表明,粥样斑块的不稳定性主要与 MMP 有关^[21]。As 的形成过程就是 ECM 重构的过程,而 MMP 能够降解 ECM,在 ECM 重构中发挥重要作用。MMP-9 是 MMP 家族重要一员,在巨噬细胞溢出迁移、血管壁重构、斑块破裂、血栓形成等一系列病理生理过程中扮演着重要的作用。CD147 是细胞外 MMP 的诱导剂,作为一种广泛分布于体内的跨膜蛋白,在 As 病理过程中的细胞激活和分化、血小板活化、粥样斑块稳定性等方面发挥着重要作用。ox-LDL 能增加 CD147 和 MMP-9 表达^[22]。Seizer 等^[23]在研究 CD34⁺ 组细胞分化进展为泡沫细胞中也发现了 CD147/MT1-MMP (membrane-type 1 matrix metalloproteinase)/MMP-9 表达水平上调。正是这种脂质代谢紊乱和炎症反应在 As 方面的重要作用,使其成为近年来药物研发热点之一。

泽泻汤调节血脂代谢和抗 As 的作用在防治心脑血管病方面已有研究报道,其能上调 ABCA1 蛋白表达,减少巨噬细胞源性泡沫细胞脂质沉积^[24]。泽泻汤能调节 ERK 通路抑制泡沫细胞 MMP-9 表达^[25],从而在抗 As 中发挥一定的作用。泽泻为泽泻汤中的君药,是泽泻汤中的重要组成药物,泽泻粗提取物对不同高脂血症大鼠模型都有降脂作用^[26]。24-乙酰泽泻醇 A 是从泽泻脂溶性部分提取的三萜类化合物中作用最强的降血脂有效成分^[27]。研究证实 24-乙酰泽泻醇 A 有抑制小鼠小肠酯化胆固醇的能力,并使胆固醇在大鼠小肠内的吸收率降低 34%^[28]。24-乙酰泽泻醇 A 通过调节血管平滑肌细胞 ERK1/2 信号活性,抑制血管平滑肌细胞表型转化,减少 MMP-9 表达水平,阻止 As 的进程^[29]。

24-乙酰泽泻醇 A 在抗 As 方面具有较好的功效,其是否能作用于巨噬细胞源性泡沫细胞以调节

胆固醇平衡和炎症反应来实现其功效尚未见研究报道。研究表明 ox-LDL 可显著增加细胞内总胆固醇和胆固醇酯含量,与泡沫细胞生物学特点相符^[15]。本实验体外培养诱导巨噬细胞为泡沫细胞,采用 24-乙酰泽泻醇 A 进行干预,通过荧光 Dil 标记 ox-LDL 的方法观察巨噬细胞内脂质蓄积情况,我们发现 24-乙酰泽泻醇 A 具有改善巨噬细胞泡沫化进程中脂质蓄积的效应。本研究还发现,对照组巨噬细胞 ABCA1、CD36 呈低水平表达,加入 ox-LDL 后能够促进 ABCA1、CD36 大量表达,经 24-乙酰泽泻醇 A 干预后 ABCA1 的表达进一步升高,而 CD36 的表达被抑制。ABCA1 高表达能促进胆固醇外流^[30],缺乏 CD36 的表达能减少胆固醇的摄取^[31],从而改善细胞内脂质蓄积情况。我们的结果还显示,24-乙酰泽泻醇 A 能抑制 ox-LDL 诱导的 CD147 和 MMP-9 的表达;有学者研究发现利用 CD147 基因沉默封闭 CD147 蛋白表达可抑制 MMP-9 的表达^[23]。提示 24-乙酰泽泻醇 A 可能通过抑制 CD147 蛋白的表达以改善巨噬细胞泡沫化进程中炎症反应因子 MMP-9 的表达。

综上所述,24-乙酰泽泻醇 A 具有调节 ox-LDL 诱导的大鼠腹腔巨噬细胞脂质代谢因子 ABCA1、CD36 的表达,减少胆固醇蓄积,促进细胞脂质平衡,同时通过调节促炎因子 CD147 而减少 MMP-9 的表达。

[参考文献]

- [1] Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes [J]. *Int J Prev Med*, 2014, 5(8): 927-946.
- [2] Makinen PI, Lappalainen JP, Heinonen SE, et al. Silencing of either SR-A or CD36 reduces atherosclerosis in hyperlipidaemic mice and reveals reciprocal upregulation of these receptors [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(3): 530-538.
- [3] Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy [J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(3): 147-151.
- [4] Soumian S, Albrecht C, Davies AH, et al. ABCA1 and atherosclerosis [J]. *Vasc Med*, 2005, 10(2): 109-119.
- [5] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8): 1 049-056.
- [6] Schmidt R, Bultmann A, Fischel S, et al. Extracellular

- matrix metalloproteinase inducer (CD147) is a novel receptor on platelets, activates platelets, and augments nuclear factor kappa B-dependent inflammation in monocytes [J]. *Circ Res*, 2008, 102(3): 302-309.
- [7] Kim JY, Kim WJ, Kim H, et al. The Stimulation of CD147 induces MMP-9 expression through ERK and NF-kappa B in macrophages; implication for atherosclerosis [J]. *Immune Netw*, 2009, 9(3): 90-97.
- [8] Xie S, Nie R, Wang J. Inhibiting extracellular matrix metalloproteinase inducer maybe beneficial for diminishing the atherosclerotic plaque instability [J]. *J Postgrad Med*, 2009, 55(4): 284-286.
- [9] 钱丽萍, 江月萍, 阙慧卿, 等. 泽泻及复方制剂的化学成分及药理活性的研究进展[J]. *海峡药学*, 2010, 22(12): 8-11.
- [10] 李燕娜, 郭峰, 代卉, 等. 降脂中药复方的转运性相互作用——体外 MDR1 转运研究[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(10): 1 813-817.
- [11] Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1 211-217.
- [12] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead [J]. *Cell*, 2001, 104(4): 503-516.
- [13] Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport; key to the regression of atherosclerosis? [J]. *Circulation*, 2006, 113(21): 2 548-555.
- [14] Tang CK, Yi GH, Yang JH, et al. Oxidized LDL upregulated ATP binding cassette transporter-1 in THP-1 macrophages [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(5): 581-586.
- [15] 邹涛, 王婧, 谭琰, 等. 过表达 KLF4 对 RAW264.7 巨噬细胞 ABCA1 表达和胆固醇蓄积的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(2): 127-130.
- [16] Nicholson AC, Hajjar DP. CD36, oxidized LDL and PPAR gamma: pathological interactions in macrophages and atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2004, 41(4-5): 139-146.
- [17] Min KJ, Um HJ, Cho KH, et al. Curcumin inhibits ox-LDL-induced CD36 expression and foam cell formation through the inhibition of p38 MAPK phosphorylation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 77-85.
- [18] Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, et al. Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(4): 1 859-865.
- [19] Marleau S, Harb D, Bujold K, et al. EP 80317, a ligand of the CD36 scavenger receptor, protects apolipoprotein E-deficient mice from developing atherosclerotic lesions [J]. *FASEB J*, 2005, 19(13): 1 869-871.
- [20] Li JJ. Silent myocardial ischemia may be related to inflammatory response [J]. *Med Hypotheses*, 2004, 62(2): 252-256.
- [21] Hahn-Dantona E, Ruiz JF, Bornstein P, et al. The low density lipoprotein receptor-related protein modulates levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) by mediating its cellular catabolism [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(18): 15 498-503.
- [22] Yue HH, Leng N, Wu ZB, et al. Expression of CD147 on phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA)-treated U937 cells differentiating into foam cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 485(1): 30-34.
- [23] Seizer P, Schonberger T, Schott M, et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 51-57.
- [24] 薛偕华, 魏伟, 陈彤, 等. 泽泻汤对巨噬细胞泡沫化脂质沉积及其 LXR α 和 ABCA1 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(11): 971-976.
- [25] 陈彤, 魏伟, 邹愉龙, 等. 泽泻汤对巨噬细胞源性泡沫细胞 MMP-9 表达的影响及其与 ERK 通路的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(10): 876-880.
- [26] 程志红, 吴闻哲, 于垂亮, 等. 泽泻提取物对两种高脂血症大鼠模型的降脂作用的比较 [J]. *现代中药研究与实践*, 2010, 24(1): 40-42.
- [27] 秦建国, 王亚红, 梁晋普, 等. 泽泻萜类化合物对 ApoE 基因敲除动脉粥样硬化小鼠肝脏基底膜 HSPG 的调节作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(4): 696-698.
- [28] 李淑子, 金在久, 张善玉. 泽泻不同提取物对高脂血症小鼠血脂及脂质过氧化的影响 [J]. *中国实用医药*, 2008, 3(32): 7-9.
- [29] 周晓茂, 魏伟, 陈彤, 等. 24-乙酰泽泻醇 A 对 ox-LDL 诱导大鼠 VSMC 表型转化的影响及其与 ERK1/2 通路的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(4): 342-346.
- [30] Wang N, Silver DL, Thiele C, et al. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) functions as a cholesterol efflux regulatory protein [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(26): 23 742-747.
- [31] Febbraio M, Guy E, Silverstein RL. Stem cell transplantation reveals that absence of macrophage CD36 is protective against atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Biol*, 2004, 24(12): 2 333-338.

(此文编辑 曾学清)