

NgBR 对巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇逆转运的影响

王玉凡¹, 宋晓苏², 白瑞², 梁斌², 刘改珍², 娄秀萍², 尔璐¹, 侯曜曜¹, 张永亮¹, 边云飞², 肖传实³

(1.山西医科大学, 2.山西医科大学第二医院心内科 心血管疾病诊治及临床药理山西省重点实验室,

3.山西医科大学第一医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 神经轴突生长抑制因子 B 受体; 胆固醇逆转运; 巨噬细胞源性泡沫细胞

[摘要] **目的** 通过转染小干扰 RNA (siRNA) 沉默 RAW264.7 细胞源性泡沫细胞神经轴突生长抑制因子 B 受体 (NgBR) 表达, 研究 NgBR 对泡沫细胞胆固醇逆转运 (RCT) 的影响, 探索从 RCT 途径抗动脉粥样硬化 (As) 的新方法, 为冠心病的临床防治提供新思路。**方法** 利用氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导 RAW264.7 细胞形成泡沫细胞, 油红 O 染色进行鉴定。将泡沫细胞分为四组: 空白对照组、siRNA 阴性对照组、NgBR-siRNA1 转染组 (siNgBR-1 组)、NgBR-siRNA2 转染组 (siNgBR-2 组)。利用 siRNA 沉默泡沫细胞 NgBR 基因表达, 并利用 real-time PCR 和 Western blot 对其进行干扰效率鉴定。随后采用 real-time PCR 检测各组细胞肝 X 受体 α (LXR α)、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 及三磷酸腺苷结合盒转运体 G1 (ABCG1) mRNA 表达, Western blot 检测各组细胞相应蛋白含量, 液闪计数器检测胆固醇流出率。**结果** ox-LDL 成功诱导泡沫细胞形成; siNgBR-1 组和 siNgBR-2 组 NgBR mRNA 及其蛋白明显下调 ($P < 0.05$); siNgBR-1 组和 siNgBR-2 组 LXR α 、ABCA1 和 ABCG1 的 mRNA 及其蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$), 胆固醇流出显著减少 ($P < 0.05$)。**结论** NgBR 可以增加巨噬细胞源性泡沫细胞 RCT 的调控基因 LXR α 及其下游基因 ABCA1、ABCG1 的表达, 从而减弱或者避免 As 的发生和发展, 为冠心病的临床防治提供理论依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of NgBR on Reverse Cholesterol Transport of Macrophage Derived Foam Cells

WANG Yu-Fan¹, SONG Xiao-Su², BAI Rui², LIANG Bin², LIU Gai-Zhen², LOU Xiu-Ping², ER Lu¹, HOU Yao-Yao¹, ZHANG Yong-Liang¹, BIAN Yun-Fei², and XIAO Chuan-Shi³

(1. Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University & Key Laboratory of Cardiovascular Disease Diagnosis, Treatment and Clinical Pharmacology of Shanxi Province, 3. Department of Cardiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Neurite Outgrowth Inhibitor-B Receptor; Reverse Cholesterol Transport; Macrophage Derived Foam Cell

[ABSTRACT] **Aim** By transfection of small interfering RNA (siRNA) to silence RAW264.7 derived foam cells' neurite outgrowth inhibitor-B receptor (NgBR) expression, to study the effect of NgBR on reverse cholesterol transport (RCT) of foam cells, explore new methods to prevent atherosclerosis from RCT pathway and provide new ideas for clinical prevention and treatment of coronary heart disease. **Methods** Using oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to induce the RAW264.7 cells to form foam cells, and using the oil red O staining to identify them. Then the foam cells were divided into 4 groups: blank control group, siRNA negative control group, NgBR-siRNA1 transfection group (siNgBR-1 group) and NgBR-siRNA2 transfection group (siNgBR-2 group). Whereafter siRNA was used to silence NgBR expression in RAW264.7 cells, and the interference efficiency was identified by real-time PCR and Western blot. Then real-time PCR was applied to detect mRNA content of liver X receptor alpha (LXR α), ATP-binding cassette transporter A1

[收稿日期] 2016-01-22

[修回日期] 2016-03-26

[基金项目] 国家杰出青年科学基金项目 (81400338)

[作者简介] 王玉凡, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 dryfw@sina.com。边云飞, 博士, 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 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。

(ABCA1), ATP-binding transporter G1 (ABCG1) in cells of each group, and corresponding protein content of each group cells were detected by Western blot, and the intracellular cholesterol efflux was determined by liquid scintillation counter.

Results Ox-LDL induced foam cells formation successfully. Compared with other groups, NgBR mRNA and protein were significantly decreased in siNgBR-1 and siNgBR-2 group ($P<0.05$), mRNA and protein expressions of ABCA1, LXR α , and ABCG1 were significantly inhibited ($P<0.05$), and the cholesterol efflux was significantly reduced in siNgBR-1 and siNgBR-2 group ($P<0.05$).

Conclusion NgBR can increase the expression of LXR α and its downstream genes as ABCA1 and ABCG1 related to RCT regulation of macrophage derived foam cells, thereby weaken or avoid the occurrence and development of atherosclerosis, and provide the theoretical basis for clinical prevention and treatment of coronary heart disease.

动脉粥样硬化是多种心血管疾病的病理基础,泡沫细胞是其形成的中心环节,而泡沫细胞是由巨噬细胞和平滑肌细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)形成。细胞内的胆固醇清除主要是通过胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)来实现^[1]。RCT的关键步骤即巨噬细胞内胆固醇外流,需要高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)作为载体,而 HDL 发挥抗动脉粥样硬化的重要机制之一是通过三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP-binding cassette transporter, ABC) A1、G1 途径来实现的^[2]。肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)作为 ABCA1 和 ABCG1 上游调控因子,作用于二者基因近端启动子的 LXR 结合位点而启动它们的表达^[3]。

神经轴突生长抑制因子 B 受体(neurite outgrowth inhibitor-B receptor, NgBR)是近几年新发现的神经轴突生长抑制因子 B(neurite outgrowth inhibitor-B, Nogo-B)氨基端的特异性受体,NgBR 可以与 Nogo-B 相互结合或者独立发挥生物学作用^[4]。Park 等^[5]利用他莫西芬沉默鼠胚胎成纤维细胞 NgBR 基因的表达后,细胞游离胆固醇含量增加,但是具体机制尚不明了。目前关于 NgBR 与 RCT 的关系尚处在初步研究阶段。本实验以 RAW264.7 细胞作为研究对象,探讨 NgBR 对 RAW264.7 细胞源性泡沫细胞 RCT 的影响及其机制。

1 材料和方法

1.1 材料和试剂

RAW264.7 细胞购自中国科学院上海细胞库;胎牛血清、DMEM 培养基、胰蛋白酶购自 Gibco 公司;兔单克隆 NgBR 抗体、小鼠单克隆 β -actin 和 ABCA1 抗体、兔多克隆 ABCG1 抗体购自 Abcam 公司;兔抗鼠 LXR α 抗体购自 Santa Cruz 公司;HRP 标记的羊抗兔以及羊抗鼠 IgG 抗体、蛋白提取试剂、PMSF、BCA 蛋白定量试剂盒购自武汉博士德生物公司;³H-胆固醇

购自 Life Science 公司;NgBR-siRNA 由武汉浙玛生物技术公司构建;Lipo RNAiMAX 转染试剂、Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司;所有引物来自北京赛百盛基因公司;逆转录试剂盒、real-time PCR 试剂盒购自 TaKaRa 公司;ox-LDL 购自北京欣和佳源公司;油红 O 购自北京索莱宝公司。

1.2 细胞培养

RAW264.7 细胞用含 10% FBS、1% 青-链霉素的无酚红 DMEM 培养基在 5% CO₂、37℃ 的培养箱中静置培养,每天换液 1 次。当 90% 细胞汇合后用含 EDTA 的 0.25% 胰酶消化,按 2×10^4 个细胞/瓶接种至 6 孔板中,于培养箱中培养,每日更换培养基。在细胞处于对数生长期时进行实验。加入浓度为 40 mg/L 的 ox-LDL 孵育 24 h,诱导巨噬细胞成为荷脂细胞,并鉴定其是否为泡沫细胞。

1.3 泡沫细胞模型的鉴定

采用油红 O 染色法鉴定荷脂细胞是否为泡沫细胞。将 6 孔板内的细胞用 PBS 洗 3 次,每孔加入 1 mL 4% 多聚甲醛固定 10 min,再次 PBS 洗涤,油红 O 染液与去离子水 3:2 混合,滤纸过滤 2 次,室温放置 10 min 后,每孔加 1.5 mL 染液,静置 30 min,吸出染液,PBS 洗 3 次,倒置显微镜下观察并拍照。

1.4 实验分组及转染效率观察

将 70%~80% 汇合的泡沫细胞用无抗生素无血清的培养基培养 24 h 后,更换新的无抗生素无血清培养基,分为四组。①空白对照组:细胞正常培养;②siRNA 阴性对照组:将非特异的 siRNA 序列转染至细胞内;③siNgBR-1 组:即 NgBR-siRNA1 转染组,将 NgBR 干扰序列 1 转入细胞内;④siNgBR-2 组:即 NgBR-siRNA2 转染组,将 NgBR 干扰序列 2 转入细胞内。将细胞置于培养箱内孵育 24 h。在此期间内,培养 4~6 h 更换为全培养基,培养 8 h 于倒置荧光显微镜下检测转染效率,继续培养至 24 h。

1.5 real-time PCR 检测 NgBR、LXR α 、ABCA1 及 ABCG1 mRNA 表达

利用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA,将其逆转录

为 cDNA。PCR 反应体系为 20 μL , 其中 SYBR[®] Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus) (2 \times) 10.0 μL , PCR 上下游引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 各 0.8 μL , ROX Reference Dye (50 \times) 0.4 μL , cDNA 2.0 μL , 灭菌蒸馏水 6.0 μL 。NgBR 引物序列 (154 bp): 上游为 5'-TGC CAG TTA GTA GCC CAG AAG CAA-3', 下游为 5'-TGA TGT GCC AGG GAA GAA AGC CTA-3'; LXR α 引物序列 (196 bp): 上游为 5'-CTA CAA CCA CGA GAC AGA A-3', 下游为 5'-GGC GAT AAG CAA GGC ATA-3'; ABCA1 引物序列 (174 bp): 上游为 5'-GTA TTT TTG CAA GGC TAC C-3', 下游为 5'-GAT TGG CTT CAG GAT GTC CAT GTT GGA A-3'; ABCG1 引物序列 (201 bp): 上游为 5'-GTG ACG CTG ACT ATA AGA GA-3', 下游为 5'-AGG TGA TTC GCA GAT GTG-3'; β -actin 引物序列 (184 bp): 上游为 5'-GTC AGG TCA TCA CTA TCG GCA AT-3', 下游为 5'-AGA GGT CTT TAC GGA TGT CAA CGT-3'。PCR 反应条件为: 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s, 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 34 s, 进行 40 个循环。各组 PCR 均重复 3 次, 以 β -actin 作为内对照, 用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算相对含量。

1.6 Western blot 检测 NgBR、LXR α 、ABCA1 及 ABCG1 蛋白表达

分别收集各组细胞, 用 4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷的 PBS 洗 1 次, 加入含有 PMSF 的培养细胞总蛋白提取试剂, 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 20 min 裂解细胞, 细胞超声粉碎仪充分破碎细胞, 14000 r/min 离心 10 min, 将取得的上清即蛋白提取物利用 BCA 蛋白定量法进行定量。在 40 μg 定量后的总蛋白中加入上样缓冲液, 定容后 100 $^{\circ}\text{C}$ 水浴变性。经 SDS-PAGE 按照分子量大小分离后, 进行半干电转于硝酸纤维素膜上, 用 5% 脱脂奶粉封闭 1.5 h, 随后加入相应 NgBR 抗体 (1 : 2000)、LXR α 抗体 (1 : 1000)、ABCA1 抗体 (1 : 200)、ABCG1 抗体 (1 : 2500)、 β -actin 抗体 (1 : 1 000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min。加入 HRP 标记的二抗 (1 : 2000), 室温孵育 1 h。用 TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min。根据 ECL 发光液方法, 利用凝胶成像仪显现目的蛋白条带, 保存图像并记录灰度值, 与相应内参 β -actin 做比较, 得出各组目的蛋白的相对表达量。

1.7 液体闪烁计数器检测细胞内胆固醇流出率

在细胞完全培养液中加入 0.37×10^9 Bq/L ^3H -胆固醇, 与 RAW264.7 细胞共同孵育 48 h; 用无菌 PBS 洗涤细胞 3 次, 细胞计数并按分组加入相应试剂培养 24 h; PBS 洗涤细胞 3 次, 在含 25 mg/L ApoAI 且无血清的培养液中继续培养 6 h, 用闪烁液

裂解细胞, 液体闪烁计数器测定培养液和细胞 ^3H -胆固醇, 计算胆固醇流出率。

1.8 统计学方法

定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行正态性检验, siRNA 干扰前后采用配对 t 检验, 干扰后四组间数据比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 巨噬细胞和泡沫细胞形态

正常情况下 RAW264.7 细胞为近圆形, 细胞质较少、透亮, 细胞突起少; 经 20 mg/L ox-LDL 孵育 24 h 后成为泡沫细胞, 形状不规则, 体积变大, 胞质内可见明显红色脂滴。诱导效率 (随机视野中泡沫细胞数量与细胞总数的比值) 可达 90% 以上 (图 1)。

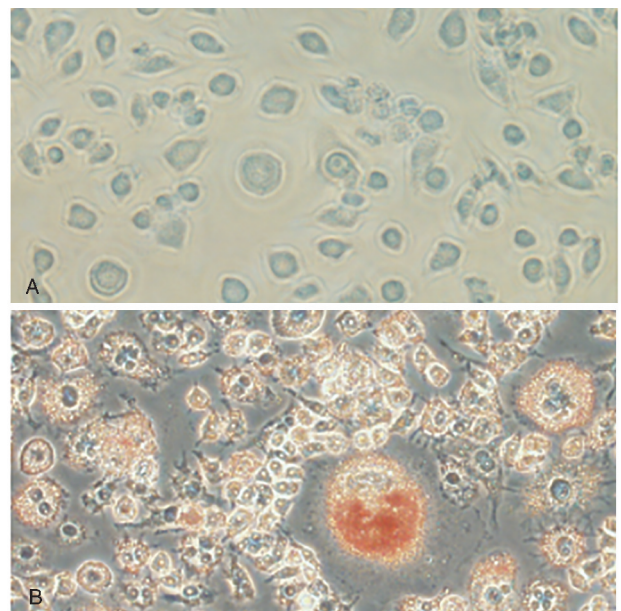


图 1. 巨噬细胞和泡沫细胞形态 (400 \times) A 为巨噬细胞, B 为泡沫细胞。

Figure 1. Morphology of macrophages and foam cells (400 \times)

2.2 泡沫细胞转染效率

在倒置荧光显微镜下观察转染效率, 与普通显微镜下细胞数量相比, 转染成功的绿色荧光细胞数量达到 80% 以上 (图 2)。

2.3 NgBR 的 mRNA 和蛋白表达

与空白对照组和 siRNA 阴性对照组相比, siNgBR-1 组和 siNgBR-2 组 NgBR 的 mRNA 和蛋白表达均显著降低 ($P < 0.05$); 而空白对照组与 siRNA 阴性对照组及 siNgBR-1 组与 siNgBR-2 组相比 NgBR 的

mRNA 和蛋白表达无明显差异 ($P>0.05$; 图 3)。

2.4 NgBR 对泡沫细胞 LXR α 、ABCA1 和 ABCG1 mRNA 和蛋白表达的影响

与空白对照组和 siRNA 阴性对照组相比, siNgBR-1 组和 siNgBR-2 组 LXR α 、ABCA1、ABCG1

的 mRNA 和蛋白表达均显著降低 ($P<0.05$); 而空白对照组与 siRNA 阴性对照组及 siNgBR-1 组与 siNgBR-2 组相比 LXR α 、ABCA1、ABCG1 的 mRNA 和蛋白表达无明显差异 ($P>0.05$; 图 4-6)。

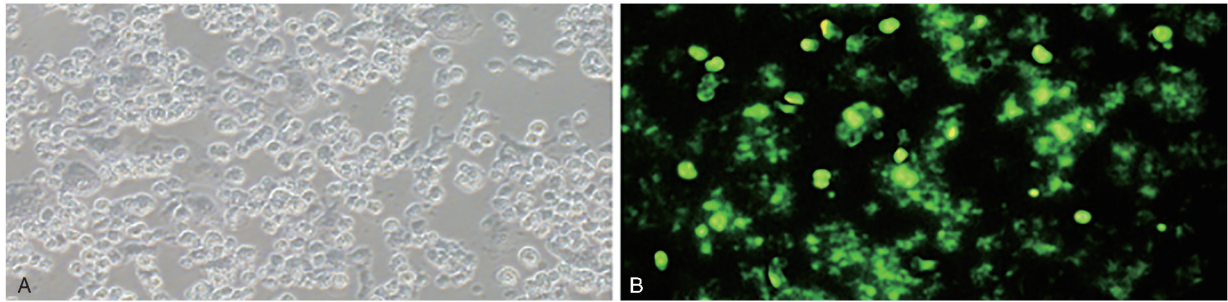


图 2. 泡沫细胞转染效率 (200 \times) A 为普通显微镜下所见, B 为倒置荧光显微镜下所见。

Figure 2. Foam cell transfection efficiency (200 \times)

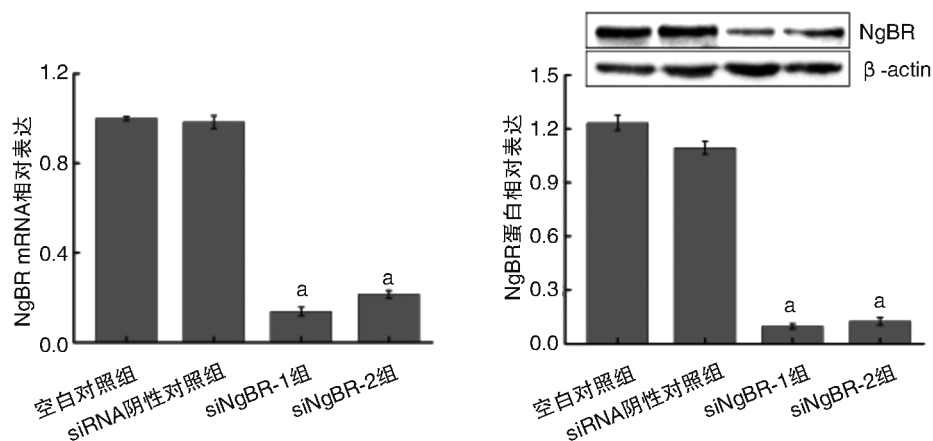


图 3. siRNA-1 和 siRNA-2 降低泡沫细胞 NgBR 的 mRNA 和蛋白表达量 a 为 $P<0.05$, 与空白对照组和 siRNA 阴性对照组比较。

Figure 3. siRNA-1 and siRNA-2 reduce the expression of NgBR mRNA and protein in foam cells

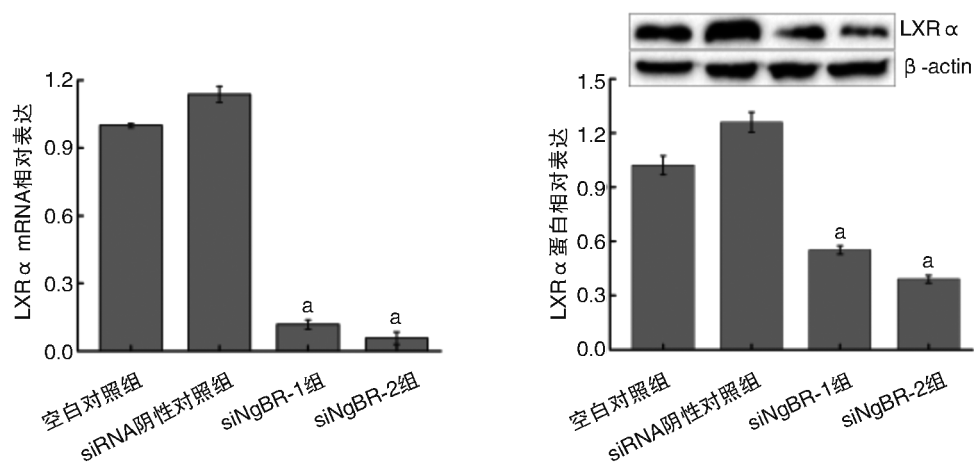


图 4. 干扰 NgBR 表达对泡沫细胞 LXR α 的 mRNA 和蛋白表达的影响 a 为 $P<0.05$, 与空白对照组和 siRNA 阴性对照组比较。

Figure 4. Effect of interfering NgBR expression on LXR α 's mRNA and protein expression in foam cells

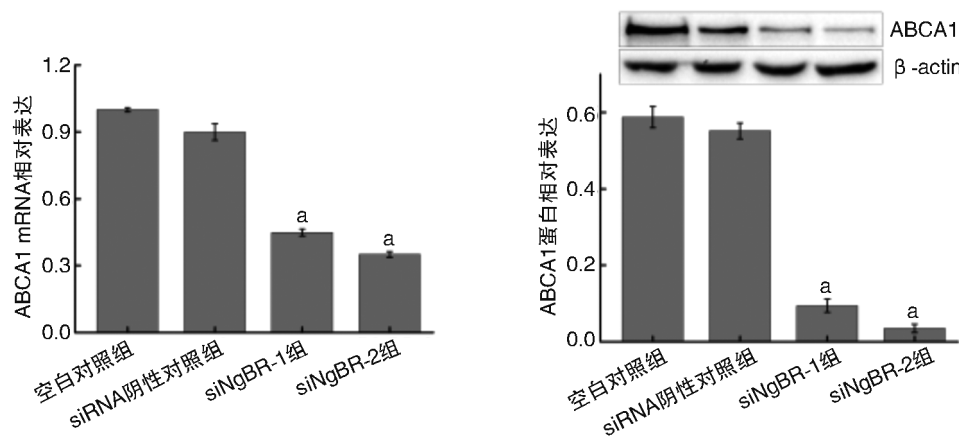


图 5. 干扰 NgBR 表达对泡沫细胞 ABCA1 的 mRNA 和蛋白表达的影响 a 为 $P<0.05$,与空白对照组和 siRNA 阴性对照组比较。
Figure 5. Effect of interfering NgBR expression on ABCA1's mRNA and protein expression in foam cells

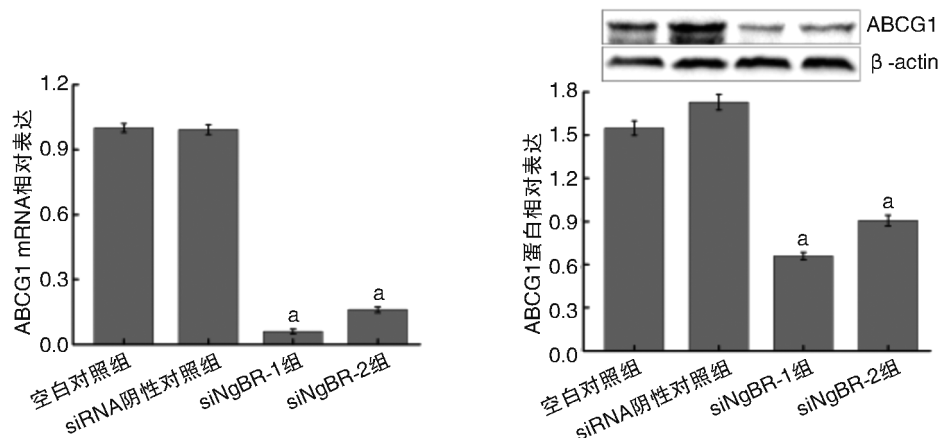


图 6. 干扰 NgBR 基因表达对泡沫细胞 ABCG1 的 mRNA 和蛋白表达量的影响 a 为 $P<0.05$,与空白对照组和 siRNA 阴性对照组比较。
Figure 6. Effect of interfering NgBR expression on ABCG1's mRNA and protein expression in foam cells

2.5 NgBR 对泡沫细胞胆固醇流出的影响

与空白对照组和 siRNA 阴性对照组相比, siNgBR-1 组和 siNgBR-2 组胆固醇流出率减少 ($P<0.05$); 而空白对照组与 siRNA 阴性对照组及 siNgBR-1 与 siNgBR-2 组相比胆固醇流出率无明显差异 ($P>0.05$;图 7)。

3 讨 论

RCT 是人体排出多余胆固醇的最主要途径。RCT 过程中细胞内的胆固醇和磷脂通过 ABCA1 转运至贫脂或无脂的 ApoA1,形成前 β-HDL。成熟后的 HDL 可进一步接受 ABCG1 介导的胆固醇流出,最后 HDL 将胆固醇转运至肝脏进行处理^[6]。ABCA1 广泛存在于血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞等,是介导多种细胞过量游离胆

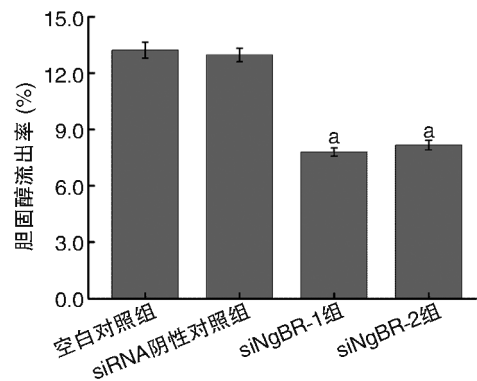


图 7. 干扰 NgBR 表达对泡沫细胞胆固醇流出的影响 a 为 $P<0.05$,与空白对照组和 siRNA 阴性对照组比较。
Figure 7. Effect of interfering NgBR expression on cholesterol efflux in foam cells

固醇外流的关键因素,是 RCT 过程的第一步也是限速步骤。因此 ABCA1 功能缺陷引起的细胞内胆固

醇累积将会促进动脉粥样硬化的发生发展^[7]。与 ABCA1 类似, ABCG1 也是通过水解 ATP 酶获得能量从而实现对各种底物的转运。RCT 中, ABCG1 可以将外周细胞中的胆固醇直接转运到 HDL, 增加细胞内胆固醇流出, 有利于清除细胞内过量的胆固醇, 防止泡沫细胞形成, 阻止或延缓动脉粥样硬化的发生发展^[8]。LXR α 是核激素受体蛋白质超家族成员, 它与脂质代谢、糖代谢有较强的相关性。LXR α 能够作用于 ABCA1/ABCG1 基因近端启动子的 LXR 结合位点而启动二者的表达^[9]。LXR α 激动剂可以使 THP-1 源性巨噬细胞 ABCA1/ABCG1 的表达增加, 从而使胞膜含有大量的胆固醇, 随后以胞吐方式排出细胞, 即促进胞内胆固醇流出^[10]。

NgBR 是近几年新发现的蛋白, 它能够参与体内胆固醇代谢、参与多萜醇的合成、促进血管生成、增强内皮细胞的趋化作用、参与乳腺癌和小细胞肺癌的发生发展等^[11-12]。研究表明, NgBR 能在内质网上结合 C 型尼曼匹克蛋白 (Niemann-Pick type C protein, NPC), 提高后者含量, 增加其稳定性^[13]。NgBR 缺陷会导致 NPC-2 减少, 最终引起胆固醇聚集, 从而参与粥样斑块的形成。沉默 NgBR 基因表达后, 细胞膜表面的 LDL 受体数量增多^[14]。实验表明敲除 NgBR 基因的细胞对 HMG-CoA 还原酶抑制剂洛伐他汀的敏感性更强, 同时检测到细胞内甘油三酯和游离脂肪酸含量增加^[15]。

本研究通过 RNA 干扰技术成功沉默了巨噬细胞源性泡沫细胞 NgBR 的表达, 通过检测相应 mRNA 和蛋白的表达、胆固醇流出率, 证实 NgBR 可以使泡沫细胞 RCT 的调控基因 LXR α 及其下游基因 ABCA1、ABCG1 的表达量增加, 说明 NgBR 能够通过上调 LXR α 含量从而增加其下游 ABCA1/ABCG1 的 mRNA 和蛋白表达, 促进胆固醇流出, 增强 RCT 过程, 从而减弱或者避免动脉粥样硬化的发生和发展, 为冠心病的临床防治提供进一步的理论依据。然而本研究也有局限之处, 未能阐明 NgBR 对非泡沫细胞的影响, 或许在巨噬细胞诱导为泡沫细胞之前, NgBR 也会对巨噬细胞的 RCT 方面有一定程度的影响。若是如此将会对动脉粥样硬化的早期病变有着进一步的认识, 从而可以尽早有效地预防冠心病。

[参考文献]

[1] Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis

[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424 (103): 245-252.

- [2] Iizuka M, Ayaori M, Uto-Kondo H, et al. Astaxanthin enhances ATP-binding cassette transporter A1/G1 expressions and cholesterol efflux from macrophages[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2012, 58 (2): 96-104.
- [3] Li X, Yeh V, Molteni V. Liver X receptor modulators: a review of recently patented compounds (2007-2009) [J]. Expert Opin Ther Pat, 2010, 20 (4): 535-562.
- [4] Miao RQ, Gao Y, Harrison KD, et al. Identification of a receptor necessary for Nogo-B stimulated chemotaxis and morphogenesis of endothelial cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (29): 10 997-11 002.
- [5] Park EJ, Grabinska KA, Guan Z, et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation[J]. Cell Metab, 2014, 20 (3): 448-457.
- [6] Luthi AJ, Lyssenko NN, Quach D, et al. Robust passive and active efflux of cellular cholesterol to a designer functional mimic of high density lipoprotein[J]. J Lipid Res, 2015, 56 (5): 972-985.
- [7] Huang L, Fan B, Ma A, et al. Inhibition of ABCA1 protein degradation promotes HDL cholesterol efflux capacity and RCT and reduces atherosclerosis in mice[J]. J Lipid Res, 2015, 56 (5): 986-997.
- [8] 梁斌, 白瑞, 韩耀霞, 等. 脂联素经肝 X 受体 α 途径对 RAW264.7 巨噬细胞 ABCG1 表达的影响[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42 (9): 850-857.
- [9] Ku CS, Park Y, Coleman SL, et al. Unsaturated fatty acids repress expression of ATP binding cassette transporter A1 and G1 in RAW264.7 macrophages[J]. J Nutr Biochem, 2012, 23 (10): 1 271-276.
- [10] Oh GS, Lee GG, Yoon J, et al. Selective inhibition of liver X receptor alpha-mediated lipogenesis in primary hepatocytes by licochalcone A[J]. Chin Med, 2015, 10: 1-8.
- [11] 王玉凡, 边云飞, 肖传实. Nogo-B 受体与动脉粥样硬化关系的研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23 (10): 1 066-070.
- [12] Zhao B, Xu B, Hu W, et al. Comprehensive proteome quantification reveals NgBR as a new regulator for epithelial-mesenchymal transition of breast tumor cells[J]. J Proteomics, 2015, 1 (112): 38-52.
- [13] Buczkowska A, Swiezewska E, Lefeber DJ. Genetic defects in dolichol metabolism [J]. J Inherit Metab Dis, 2015, 38 (1): 157-169.
- [14] Harrison KD, Miao RQ, Fernandez-Hernando C, et al. Nogo-B receptor stabilizes Niemann-Pick type C2 protein and regulates intracellular cholesterol trafficking[J]. Cell Metab, 2009, 10 (3): 208-218.
- [15] Teng RJ. Nogo-B receptor (NgBR): A new receptor that modulates blood vessel formation[J]. Recep Clin Invest, 2014, 1: e144.

(此文编辑 文玉珊)