

荷叶生物碱下调 THP-1 源性巨噬细胞 microRNA-33a-5p 的表达及上调 ABCA1/G1 的表达

佟文娟¹, 徐新¹, 张社兵¹, 陶军²

(1. 粤北人民医院心内科, 广东省韶关市 512026; 2. 中山大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 荷叶生物碱; THP-1 源性巨噬细胞; microRNA-33a-5p; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1/G1; 氧化型低密度脂蛋白

[摘要] **目的** 探讨荷叶生物碱对 THP-1 源性巨噬细胞 microRNA-33a-5p(miR-33a-5p) 及三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1) 和三磷酸腺苷结合盒转运体 G1(ABCG1) 表达的影响。**方法** 用佛波酯将 THP-1 细胞诱导分化为巨噬细胞, 再将巨噬细胞随机分成四组: 空白对照组、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL) 组、荷叶生物碱组、荷叶生物碱+ox-LDL 组, 油红 O 染色观察细胞内脂质变化, RT-PCR 和 Western blot 检测各组细胞 miR-33a-5p 的表达及 ABCA1/G1 mRNA 和蛋白的表达。**结果** 与空白对照组比较, ox-LDL 组脂质蓄积明显增加, miR-33a-5p 的表达减少, ABCA1/G1 的表达增加。与空白对照组比较, 荷叶生物碱组脂质蓄积无明显差异, miR-33a-5p 的表达显著减少, ABCA1/G1 的表达显著增加。与 ox-LDL 组比较, 荷叶生物碱+ox-LDL 组脂质蓄积明显减少, miR-33a-5p 的表达显著减少, ABCA1/G1 的表达显著增加。**结论** 荷叶生物碱下调 THP-1 源性巨噬细胞 miR-33a-5p 的表达, 上调 ABCA1/G1 的表达, 增加细胞内胆固醇流出, 抑制细胞泡沫化。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Nuciferine Downregulates microRNA-33a-5p Expression and Upregulates ABCA1/G1 Expression in THP-1 Derived Macrophages

TONG Wen-Juan¹, XU Xin¹, ZHANG She-Bing¹, and TAO Jun²

(1. Yuebei People's Hospital, Shaoguan, Guangdong 512026, China; 2. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] Nuciferine; THP-1 Derived Macrophage; microRNA-33a-5p; ATP-binding Cassette Transporter A1/G1; Oxidized Low density Lipoprotein

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effects of nuciferine on the expression of microRNA-33a-5p (miR-33a-5p) and ATP-binding cassette transporter A1/G1 (ABCA1/G1) in THP-1 derived macrophages. **Methods** Macrophages were derived from THP-1 monocytes by PMA. Macrophages were randomly divided into four groups: normal cells, cells incubated with oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), cells treated with nuciferine, cells pretreated with nuciferine were incubated with ox-LDL. Macrophages were valued by red O staining. The expression of miR-33a-5p and ABCA1/G1 were determined by RT-PCR and Western blot. **Results** Compared with the normal cells, lipid droplets were increased while the expression of miR-33a-5p were downregulated and ABCA1/G1 were upregulated in the cells incubated with ox-LDL. Compared with the normal cells, lipid droplets had no change while the expression of miR-33a-5p were downregulated and ABCA1/G1 were upregulated significantly in the cells treated with nuciferine. Compared with the cells incubated with ox-LDL, lipid droplets were dramatically decreased while the expression of miR-33a-5p were downregulated and ABCA1/G1 were upregulated significantly in the cells treated with nuciferine and ox-LDL. **Conclusions** Nuciferine

[收稿日期] 2016-03-18

[修回日期] 2016-05-17

[基金项目] 广东省科技计划项目 (2013B021800091)

[作者简介] 佟文娟, 硕士研究生, 医师, 主要从事动脉粥样硬化研究, E-mail 为 yaya09wtong@163.com。通讯作者徐新, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病的诊治及心脏介入手术, E-mail 为 03xuxin@163.com。张社兵, 博士, 副主任医师, 主要从事心血管疾病的诊治及心脏介入手术, 尤其擅长各种心律失常的治疗以及心肌电生理、射频消融和心脏起搏器安置。

downregulates miR-33a-5p expression and upregulates ABCA1/G1 expression in THP-1 derived macrophages and decreases the degree of foam formation.

三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP-binding cassette transporter, ABC),即ABC超家族是一类以ATP为能源对多种物质进行转运的膜转运蛋白,在巨噬细胞中对胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)及动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的形成起着重要的作用,其中以ABCA1及ABCG1对RCT的调控作用最为显著^[1-2]。microRNA(miRNA)是一类长约22个核苷酸的非编码RNA,成熟的miRNA能够识别并结合靶基因mRNA的3'UTR等区域,使mRNA被直接降解或者翻译受到抑制,在转录后水平对靶基因的表达进行调控^[3-4]。一些microRNA对脂质的代谢及As的形成有调控作用,其中microRNA-33a(miR-33a)对胆固醇的调控作用较为显著^[5-6]。研究表明,miR-33a-5p可通过下调ABCA1/G1的表达抑制细胞内胆固醇的流出^[7-9]。荷叶是睡莲科植物莲的叶片,其生物碱对降血脂及预防As形成具有重要的作用。但荷叶生物碱作用于细胞内胆固醇代谢的具体机制未明。本研究在探讨荷叶生物碱对THP-1源性巨噬细胞泡沫化影响的过程中,发现荷叶生物碱对miR-33a-5p、ABCA1及ABCG1的表达具有显著的调控作用,为探索荷叶生物碱防治As的调控通路打下了基础。

1 材料和方法

1.1 主要试剂与仪器

荷叶生物碱(中国药品生物制品检定所);THP-1单核细胞株(中国科学院上海细胞库);RPMI1640培养基、胎牛血清(Gibco公司);佛波酯(易佰生物);氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)(奕源生物);总RNA提取试剂盒及qPCR试剂盒(全式金生物);总miRNA提取试剂盒及miRNA qPCR试剂盒(Genecopeia公司);PCR引物(mRNA引物由睿博兴科有限公司提供,miRNA引物由Genecopeia公司提供);BCA蛋白含量测定试剂盒(Thermo公司);ABCA1一抗及 β -actin一抗、二抗(Santa Cruz公司);ABCG1一抗(Millipore公司);实时荧光定量PCR仪为Bio-Rad IQ5。

1.2 THP-1细胞的培养和分化

将THP-1细胞用完全培养基(含10%胎牛血清的RPMI1640培养基)孵育,于37℃、5%CO₂培养箱中静置。每3天予换液,4~5天予传代。收集细胞,

用诱导液(含100 μ g/L佛波酯的完全培养基)调整细胞浓度,约 9×10^5 个/孔细胞接种于6孔板48 h。

1.3 实验分组与处理方法

将THP-1源性巨噬细胞随机分成四组:①空白对照组(单纯完全培养基孵育);②ox-LDL组:终浓度为50 mg/L ox-LDL的完全培养基孵育;③荷叶生物碱组:终浓度为100 mg/L荷叶生物碱的完全培养基孵育;④荷叶生物碱+ox-LDL组:终浓度为100 mg/L荷叶生物碱的完全培养基预处理1 h后加入ox-LDL(终浓度为50 mg/L),处理时间均为24 h。

1.4 油红O染色

轻轻吸去6孔板液体,PBS轻洗3次后用4%多聚甲醛固定30 min,油红O染色15 min,再次清洗后将6孔板置于镜下观察。

1.5 RT-PCR检测miR-33a-5p和ABCA1/G1 mRNA的表达

收集细胞,提取总RNA及总miRNA,测定RNA浓度,进行RNA定量,按说明书上进行逆转录。人miR-33a-5p、U6引物由Genecopeia公司提供;人ABCA1引物序列为上游5'-TCCAGGCCAGTACGGAATTC-3',下游5'-ACTTTCCTCGCCAAACCAGTAG-3',扩增片段73 bp;人ABCG1引物序列为上游5'-CCCTCAGAATGCCAGCAGTT-3',下游5'-CCGAGACACACCCGACTTG-3',扩增片段62 bp;人 β -actin引物序列为上游5'-AGCGAGCATCCCCAAAGTT-3',下游5'-GGGCACGAAGGCTCATCA-3',扩增片段285 bp。将cDNA加入反应体系进行qPCR反应。收集数据,基因相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。实验重复3次。

1.6 Western blot检测ABCA1和ABCG1的蛋白表达

收集细胞,提取蛋白,BCA法测定细胞总蛋白浓度。配制8%SDS-PAGE胶,上样量40 μ g/孔,浓缩胶80 V 40 min,分离胶150 V 90 min电泳,以250 mA 2.5 h转移至PVDF膜上。用5%脱脂牛奶封闭1 h,1:500稀释的ABCA1、ABCG1一抗分别孵育相应条带PVDF膜,置于4℃过夜。洗膜,用1:1000稀释的二抗摇晃室温孵育1 h。洗膜,化学发光法显色,图像采集,Image J软件进行图像分析。实验重复3次。

1.7 统计学分析

用SPSS19.0软件进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析后,组间比较采用LSD法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞培养及分化

THP-1 细胞用含 100 $\mu\text{g/L}$ 佛波酯的完全培养基孵育 48 h 后诱导分化为巨噬细胞,显微镜下可见悬浮生长的 THP-1 细胞逐渐贴壁,由规则圆形变成不规则梭形,伸出伪足(图 1)。

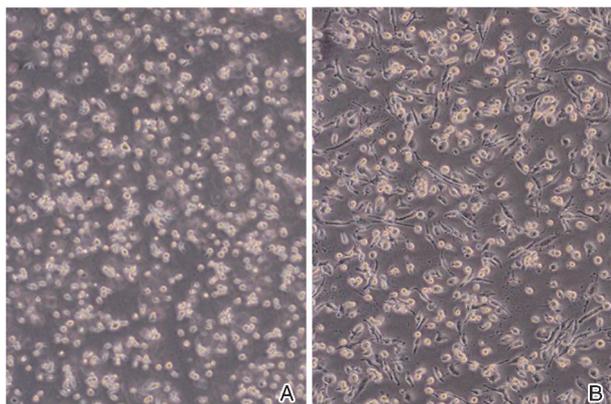


图 1. 100 $\mu\text{g/L}$ 佛波酯诱导后 THP-1 细胞形态的改变(100 \times) A 为 THP-1 单核细胞, B 为 THP-1 源性巨噬细胞。

Figure 1. Morphological changes of THP-1 monocytes induced by phorbol ester(100 \times)

2.2 油红 O 染色观察 THP-1 源性巨噬细胞内脂质变化

与空白对照组相比,ox-LDL 组细胞内脂滴增多,脂质蓄积明显增加,细胞体积变大,THP-1 源性巨噬细胞泡沫化;与空白对照组相比,荷叶生物碱组则无明显差异。与 ox-LDL 组相比,荷叶生物碱+ox-LDL 组细胞内脂滴减少,脂质蓄积明显减少,细胞体积变小,提示荷叶生物碱可抑制 THP-1 源性巨噬细胞泡沫化(图 2)。

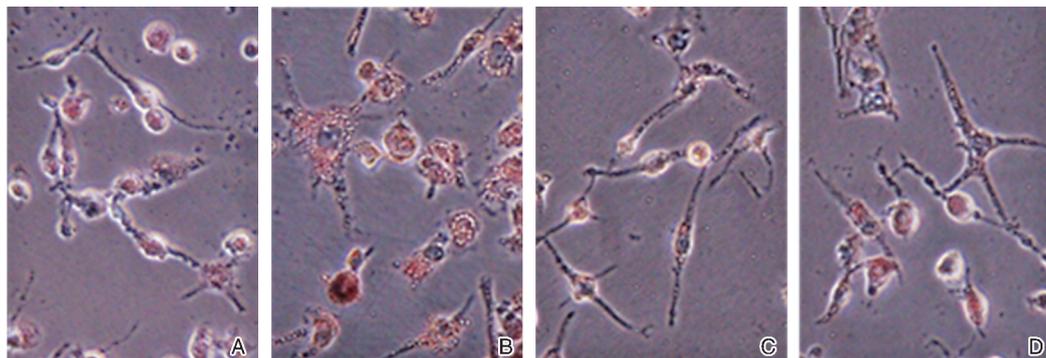


图 2. 油红 O 染色观察 THP-1 源性巨噬细胞内脂质变化(400 \times) A 为空白对照组, B 为 ox-LDL 组, C 为荷叶生物碱组, D 为荷叶生物碱+ox-LDL 组。

Figure 2. Lipid changes in THP-1 derived macrophages were observed by oil red O staining(400 \times)

2.3 ox-LDL 组 miR-33a-5p 和 ABCA1/G1 的表达

RT-PCR 结果显示,与空白对照组比较,ox-LDL 组 miR-33a-5p 的相对表达量减少($P<0.05$),ABCA1 和 ABCG1 mRNA 的相对表达量增加($P<0.01$;表 1);Western blot 结果显示,ox-LDL 组的 ABCA1 和 ABCG1 蛋白的相对表达量增加($P<0.01$,图 3 和图 4)。说明 50 mg/L ox-LDL 对 THP-1 源性巨噬细胞 miR-33a-5p 的表达有抑制作用,对 ABCA1 和 ABCG1 的表达有促进作用。

2.4 荷叶生物碱组 miR-33a-5p 和 ABCA1/G1 的表达

RT-PCR 结果显示,与空白对照组比较,荷叶生物碱组 miR-33a-5p 的相对表达量显著减少($P<0.01$),ABCA1 和 ABCG1 mRNA 的相对表达量显著增加($P<0.01$,表 1);Western blot 结果显示,荷叶生物碱组的 ABCA1 和 ABCG1 蛋白的相对表达量显著增加($P<0.01$,图 3 和图 4)。说明荷叶生物碱在正常生长环境下对 THP-1 源性巨噬细胞中 miR-33a-5p 的表达有抑制作用,对 ABCA1 和 ABCG1 的表达有促进作用。

2.5 荷叶生物碱+ox-LDL 组 miR-33a-5p 和 ABCA1/G1 的表达

RT-PCR 结果显示,与 ox-LDL 组比较,荷叶生物碱+ox-LDL 组 miR-33a-5p 的相对表达量显著减少($P<0.01$),ABCA1 和 ABCG1 mRNA 的相对表达量显著增加($P<0.01$,表 1);Western blot 结果显示,荷叶生物碱+ox-LDL 组的 ABCA1 和 ABCG1 蛋白的相对表达量显著增加($P<0.01$,图 3 和图 4)。说明荷叶生物碱对 THP-1 源性巨噬细胞中 miR-33a-5p 的表达有抑制作用,对 ABCA1 和 ABCG1 的表达有促进作用。

表 1. miR-33a-5p 和 ABCA1/G1 mRNA 的相对表达量 ($n=3$)
Table 1. Relative expression of miR-33a-5p and ABCA1/G1 mRNA ($n=3$)

分 组	miR-33a-5p	ABCA1 mRNA	ABCG1 mRNA
空白对照组	1.00±0.06	1.00±0.09	1.00±0.07
ox-LDL 组	0.88±0.06 ^a	1.34±0.13 ^b	1.36±0.11 ^b
荷叶生物碱组	0.50±0.07 ^b	1.98±0.13 ^b	3.00±0.14 ^b
荷叶生物碱+ox-LDL 组	0.43±0.05 ^c	2.38±0.16 ^c	3.44±0.06 ^c

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与空白对照组比较; c 为 $P<0.01$, 与 ox-LDL 组比较。

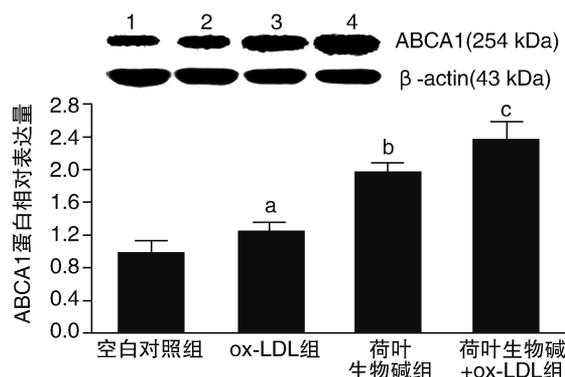


图 3. ABCA1 蛋白的表达 ($n=3$) 1 为空白对照组, 2 为 ox-LDL 组, 3 为荷叶生物碱组, 4 为荷叶生物碱+ox-LDL 组。a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与空白对照组比较; c 为 $P<0.01$, 与 ox-LDL 组比较。

Figure 3. The expression of ABCA1 protein ($n=3$)

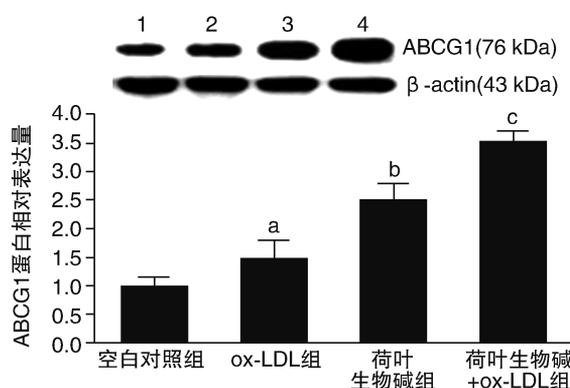


图 4. ABCG1 蛋白的表达 ($n=3$) 1 为空白对照组, 2 为 ox-LDL 组, 3 为荷叶生物碱组, 4 为荷叶生物碱+ox-LDL 组。a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与空白对照组比较; c 为 $P<0.01$, 与 ox-LDL 组比较。

Figure 4. The expression of ABCG1 protein ($n=3$)

3 讨 论

心脑血管疾病是目前影响人类生命健康最为重大的慢性疾病, 其中 As 是心脑血管疾病的主要病理基础, 如何预防 As 的形成已成为世界医疗领域的

重大关注点。目前对于 As 的发病机制尚未完全明了, 但巨噬细胞泡沫化是 As 形成的早期过程。体内血浆胆固醇浓度升高, 血浆 ox-LDL 可刺激血管内皮细胞分泌趋化因子, 促使更多的单核细胞迁移至内皮下分化为巨噬细胞, 过多的 LDL 经化学修饰后被巨噬细胞识别吞噬, 使巨噬细胞泡沫化, 堆积形成血管斑块^[10-11]。由于 THP-1 源性巨噬细胞与人外周血单个核细胞进入内膜下分化的巨噬细胞非常相似, 因此本研究采用通过佛波酯诱导 THP-1 单核细胞分化的巨噬细胞作为实验主体。

通过 RCT 介导巨噬细胞内胆固醇的流出, 减少细胞内脂质蓄积, 是抑制巨噬细胞泡沫化及 As 形成的的重要途径, 其中 ABCA1、ABCG1 为 RCT 过程中的关键蛋白。ABCA1 与 ABCG1 在此过程中作用相似, ABCA1 介导巨噬细胞内胆固醇流出后与贫脂或无脂的载脂蛋白 A1 结合形成高密度脂蛋白胆固醇, 而 ABCG1 介导巨噬细胞内胆固醇流出直接与高密度脂蛋白结合, 将流出胆固醇转运至肝脏进行代谢^[12-14]。Ranalletta 等^[15]发现敲除小鼠 ABCG1 基因可使 ABCA1 基因代偿性表达上调, 导致胆固醇外流增多, 说明 ABCG1 与 ABCA1 在巨噬细胞中相互协作介导细胞内胆固醇流出, 具有重要的脂质调节作用。

miR-33a 是位于 srebp2 上的内含子 miRNA, 对人体胆固醇的代谢起着负调控作用, 这种负调控作用是通过 ABCA1、ABCG1 及 NPC1 三个靶基因的结合来实现的^[7-8]。Mao 等^[9]通过研究炎症压力下 THP-1 源性巨噬细胞中 miR-33a-5p 对 ABCA1/G1 介导的胆固醇逆转运的影响, 说明 miR-33a-5p 与 ABCA1、ABCG1 及胆固醇代谢密切相关。Najafi-Shoushtari 等^[16]转染 pre-miR-33a 到小鼠巨噬细胞中, 发现细胞中 ABCA1 蛋白表达量减少, 胆固醇流出减少, 而转染 miR-33a 的反义核苷酸到小鼠巨噬细胞中, 细胞中 ABCA1 蛋白表达量增加, 胆固醇流出增多。

荷叶既为食材, 又为药材, 其中荷叶生物碱具有明显的生物活性和生理功能。大量研究表明, 荷叶生物碱抑制高脂血症, 对预防或减缓 As 形成具有重要的作用。石琳等^[17]通过给予小鼠荷叶生物碱喂养 4 周, 发现与对照组相比, 体重明显减轻, 血脂明显下降, 证明荷叶生物碱对降脂减重有重大意义; 研究发现荷叶生物碱可通过影响 ABCA1、B 类 I 型清道夫受体 (SR-B I)、CD36 的表达, 减少细胞内脂质的蓄积, 但具体的信号转导机制未明^[18-20]。

本研究探讨了荷叶生物碱对 THP-1 源性巨噬

细胞泡沫化及细胞中 miR-33a-5p、ABCA1、ABCG1 表达的影响。与空白对照组相比,荷叶生物碱组细胞内 miR-33a-5p 的相对表达量减少同时 ABCA1、ABCG1 mRNA 及蛋白的相对表达量增加。与 ox-LDL 组相比,荷叶生物碱+ox-LDL 组细胞内脂质蓄积明显减少,miR-33a-5p 的相对表达量显著减少同时 ABCA1、ABCG1 mRNA 及蛋白的相对表达量显著增加。因此,本研究证实了荷叶生物碱下调 miR-33a-5p 的表达,上调 ABCA1、ABCG1 的表达,增加胆固醇的流出,减少细胞内脂质的含量,抑制泡沫细胞的形成。荷叶生物碱是否通过下调 miR-33a-5p 的表达从而增加 ABCA1/G1 的表达,抑或 miR-33a-5p 的下调与 ABCA1/G1 表达增加只是平行关系? 荷叶生物碱对 miR-33a-5p 的调控作用是否影响了其他相关脂质调节因子的表达? 荷叶生物碱的抗 As 调控通路有待进一步研究明确。

此外,本研究结果显示 50 mg/L ox-LDL 可上调 ABCA1、ABCG1 的表达,下调 miR-33a-5p 的表达。近年研究发现 ox-LDL 在某些情况下具有抗 As 的作用^[21]。Su 等^[22]证实了当 ox-LDL 浓度为 50 mg/L 时巨噬细胞 ABCA1 的表达量最多。同时 ox-LDL 能被巨噬细胞表面清道夫受体识别摄取,且无负反馈调节,最终导致细胞泡沫化^[23]。本研究 ox-LDL 总体的作用是增强 THP-1 源性巨噬细胞的脂质蓄积,推测 ox-LDL 被其他受体摄入细胞内的作用强于上调 ABCA1 的表达。另推测 THP-1 源性巨噬细胞在 ox-LDL 的刺激下启动抗 As 机制,调动各种脂质调节因子(如 miR-33a-5p 及 ABCG1),促进 RCT 的过程。而 Schippling 等^[24]则认为是由于吞噬 ox-LDL 所致的过量胆固醇负荷促进了细胞 RCT 反应,导致相关脂质调节因子表达改变,由此维持细胞内胆固醇动态平衡,具体机制有待研究。

[参考文献]

[1] Wang X, Collins HL, Ranalletta M, et al. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-B I, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(118): 2 216-224.

[2] Jin X, Freeman SR, Vaisman B, et al. ABCA1 contributes to macrophage deposition of extracellular cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(9): 1 720-726.

[3] Forman JJ, Collier HA. The code within the code: microRNAs target coding regions[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(8): 1 533-541.

[4] Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5'UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4): 460-471.

[5] Novak J, Bienertova-Vasku J, Kara T, et al. MicroRNAs involved in the lipid metabolism and their possible implications for atherosclerosis development and treatment[J]. *Mediators Inflamm*,

2014, 2014: 275 867.

[6] Canfran-Duque A, Ramirez CM, Goedeke L, et al. MicroRNAs and HDL life cycle[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(3): 414-422.

[7] Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Science*, 2010, 328(5985): 1 570-573.

[8] Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, et al. MiR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(27): 12 228-232.

[9] Mao M, Lei H, Liu Q, et al. Effects of miR-33a-5P on ABCA1/G1-mediated cholesterol efflux under inflammatory stress in THP-1 macrophages[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109 722.

[10] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.

[11] Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 714 653.

[12] Chang YC, Lee TS, Chiang AN. Quercetin enhances ABCA1 expression and cholesterol efflux through a p38-dependent pathway in macrophages[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1 840-850.

[13] Wang S, Smith JD. ABCA1 and nascent HDL biogenesis[J]. *Biofactors*, 2014, 40(6): 547-554.

[14] Wang N, Ranalletta M, Matsuura F, et al. LXR-induced redistribution of ABCG1 to plasma membrane in macrophages enhances cholesterol mass efflux to HDL[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(6): 1 310-316.

[15] Ranalletta M, Wang N, Han S, et al. Decreased atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice transplanted with ABCG1^{-/-} bone marrow [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(10): 2 308-315.

[16] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis[J]. *Science*, 2010, 328(5985): 1 566-569.

[17] 石琳, 刘楠, 杨平. 荷叶中生物碱对昆明小鼠减肥降脂作用的研究[J]. *农场品加工*, 2013, 7(33): 9-10.

[18] 杨莉军, 常冠楠, 徐新. 氧化低密度脂蛋白、荷叶生物碱对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2012, 21(1): 21-25.

[19] 常冠楠, 徐新, 张社兵. 荷叶生物碱对 THP-1 单核细胞源性巨噬细胞泡沫化及 B 类 I 型清道夫受体表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(7): 611-615.

[20] 沈白, 徐新, 张社兵. 荷叶生物碱对 THP-1 源性巨噬细胞 CD36 及 PPAR γ 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(8): 784-788.

[21] 杨德光, 周胜华, 贺达仁. 氧化型低密度脂蛋白: 致动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的双重作用[J]. *医学与哲学*, 2009, 30(10): 42-44.

[22] Su XM, Wei Y, Wang Y, et al. ABCA1 mRNA expression and cholesterol outflow in U937 cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 3 116-121.

[23] Stephen SL, Freestone K, Dunn S, et al. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease[J]. *Int J Hypertens*, 2010, 2010: 646 929.

[24] Schippling S, Orth M, Beisiegel U, et al. Severe tangier disease with a novel ABCA1 gene mutation [J]. *Neurology*, 2008, 71(18): 1 454-455.

(此文编辑 许雪梅)