

MicroRNA-155 通过 CEH 影响巨噬细胞泡沫化过程

张凤香, 李晨光, 孙大鹏

(锦州医科大学附属第一医院心外科, 辽宁省锦州市 121001)

[关键词] MicroRNA-155; 胆固醇酯水解酶; 巨噬细胞

[摘要] **目的** 探讨 microRNA-155(miR-155)通过干扰人 THP-1 单核巨噬细胞内胆固醇酯水解酶(CEH)的表达来影响巨噬细胞泡沫化形成的机制。**方法** 通过油红 O 染色和高效液相色谱法(HPLC)分析胆固醇酯(CE)含量,观察阳性细胞率和细胞内胆固醇酯(CE)含量的变化情况。Western blot 检测上述各组细胞内 CEH、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)、清道夫受体(SR-A)的表达变化。**结果** 转染 miR-155 mimics 的细胞阳性比率、胆固醇酯、游离胆固醇(FC)、总胆固醇(TC)含量均随着时间的延长明显下降($P<0.05$);miR-155 mimics 组细胞阳性比率、胆固醇含量和 SR-A 的表达均被明显降低($P<0.05$),而 CEH 和 ABCA1 的表达被明显增强($P<0.05$); miR-155 mimics+siRNA-CEH 和 siRNA-CEH 组细胞阳性比率、胆固醇含量和 SR-A 的表达均明显增加($P<0.05$),而 CEH 和 ABCA1 的表达被明显降低($P<0.05$)。**结论** 高表达的 miR-155 可以明显抑制巨噬细胞泡沫化的形成,该作用可能是通过增强巨噬细胞内 CEH 的表达进而影响 ABCA1 和 SR-A 等相关基因的表达来得以实现。

[中图分类号] R446.1

[文献标识码] A

MicroRNA-155 affects macrophage foaming through CEH

ZHANG Feng-Xiang, LI Chen-Guang, SUN Da-Peng

(Department of Cardiac Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

[KEY WORDS] MicroRNA-155; Cholesterol ester hydrolase; Macrophages

[ABSTRACT] **Aim** To study the mechanism of microRNA-155(miR-155) depending on cholesteryl ester hydrolase(CEH) to influence foam cells formation. **Methods** Oil red O staining and HPLC were used to analyze cholesteryl ester content, and the positive cells and cholesterol ester content were observed. Western-blot was used to the expression of CEH, ATP binding cassette transporter A1(ABCA1), scavenger receptor AI(SR-A). **Results** The positive cell ratio and the cholesterol efflux were dramatically decreased by miR-155 mimics($P<0.05$);the positive cell ratio, the cholesterol efflux, the expression of SR-A were significantly decreased($P<0.05$),while the expression of CEH and ABCA1 were significantly increased in miR-155 mimics group respectively($P<0.05$). The expression of SR-A,the positive cell ratio, the cholesterol efflux were significantly increased($P<0.05$), while the expression of CEH and ABCA1 were significantly decreased in microRNA-155+siRNA-CEH group and siRNA-CEH group respectively($P<0.05$). **Conclusion** The high expression of microRNA-155 can inhibit the formation of foam macrophages,which may be enhanced by CEH affecting the expression of ABCA1 and SR-A.

microRNAs(miR)是一类非编码 RNA 分子,其广泛表达于真核生物细胞中,近年来已经迅速发展为动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)等疾病的重要分子标志物^[1-2]。microRNA-155(miR-155)是一种多功能 microRNA,成熟的 miR-155 在多种免疫细胞

内均有表达,并通过其自身表达的变化来参与机体的免疫反应。已有研究表明,miR-155 在免疫反应炎症、肿瘤发生等过程中发挥了重要的作用^[3-5]。还有研究显示,在氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)刺激的巨噬细胞中,miR-

[收稿日期] 2016-09-22

[修回日期] 2016-12-30

[基金项目] 国家自然科学基金(81541099);辽宁省自然科学基金(2016010330-301)

[作者简介] 张凤香,博士,副主任医师,研究方向为动脉粥样硬化、心脏血管外科,E-mail 为 zhangfengxiang64@163.com。通讯作者孙大鹏,博士后,副主任医师,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 canghaiguanri@126.com。

125a-5p、miR-146 和 miR-155 等的表达均明显上调^[6]。胆固醇酯水解酶(cholesterol ester hydrolase, CEH)又叫胆盐刺激脂酶,其主要作用是催化胆固醇酯(cholesterol ester, CE)水解为游离胆固醇(free cholesterol, FC),同时还能够促进胆固醇外流,减少 CE 在细胞内的蓄积^[7-8]。大量研究已经证实,CEH 在 As 的形成过程中起到十分重要的作用,高表达的 CEH 可以明显抑制 As 的形成^[9-11]。本实验主要通过干扰巨噬细胞内 miR-155 和 CEH 的表达来观察两者对巨噬细胞泡沫化过程的影响,进而探讨两者在 As 形成过程中所起到的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

THP-1 人单核巨噬细胞(上海生命科学研究院);miR-155 激动剂(mimic,上海生物所);siRNA-CEH(Sigma 公司);ox-LDL(北京生物技术有限公司);鼠抗人 CEH 抗体、鼠抗人 SR-A 抗体、兔抗人 ABCA1 抗体(上海生工公司);小鼠抗 β -actin 抗体、山羊抗兔 IgG、山羊抗鼠 IgG(中杉金桥公司);ECL 发光试剂盒、BCA 蛋白含量检测试剂盒(凯基生物科技发展有限公司)。

1.2 细胞培养、泡沫化处理

巨噬细胞置于 5% CO₂、37℃ 饱和湿度的恒温培养箱中培养。置于 37℃ 水浴复苏,5% CO₂、37℃ 培养箱内培养。待细胞生长至 80%~90% 汇合时,用 0.25% 胰蛋白酶消化 1~2 min。吹打贴壁细胞,将细胞悬液按 1:2 稀释,传到新培养瓶中,每瓶加入 5 mL 新鲜培养液继续培养。将获得的巨噬细胞更换含 3% 胎牛血清 DMEM 培养液,并加入终浓度为 80 mg/L ox-LDL,共同孵育 48 h,即得泡沫细胞模型。分组:将 miR-155 mimics 作用 ox-LDL 培养的泡沫细胞,按作用时间分为 0 h 组、24 h 组、48 h 组、72 h 组。其中作用 ox-LDL 培养的泡沫细胞 48 h 又分为 control 组、miR-155 mimics 组、miR-155 mimics+siRNA-CEH 组、siRNA-CEH 组。

1.3 转染巨噬细胞瞬时表达

各组单核细胞分别用 miR-155 模拟物和/或 siRNA-CEH 在 37℃ 下转染 24 h。细胞接种在 6 孔板中,培养至 50% 汇合,用 Lipofectamine 2000 转染,并在 10% 胎牛血清和无抗生素条件下生长 24 h。然后用补充有 100 kU/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素的新鲜培养基替换培养基。再次培养 24 h 后,细胞用细

胞因子刺激 24 h 收获细胞和上清液。通过定量 RT-PCR 证实转染效率。

1.4 油红 O 染色

各组细胞分别培养 48 h 后,将贴壁的巨噬细胞培养于预先放有无菌盖玻片的 6 孔培养板,待处理好后,以 PBS 洗 3 次,10% 甲醛中固定 10 min, PBS 洗 1 次,60% 异丙醇中放置 5 min,新过滤的油红 O 染色细胞 10 min,60% 异丙醇分化 30 s, PBS 洗 3 次,每次 1 min,苏木精明矾染液染色 5 min,1% 盐酸分色及反蓝 1 min,水性封片剂封片。光学显微镜下观察细胞油红 O 染色阳性率。

1.5 高效液相色谱法分析

收集各组细胞,用 0.9% NaCl 离心弃上清,加 0.9% NaCl 500 μ L 重悬细胞,超声裂解细胞。辛可酸液进行蛋白定量;将细胞溶解产物分为等体积的两组;加入等体积新鲜配制的 15% KOH 醇溶液,室温涡旋至细胞溶解产物清亮;分别加入 6% 三氯乙酸去蛋白。再加入等体积正己烷,振荡器上涡旋混匀。取上层有机相在真空干燥机中真空干燥。沉淀中加入丙酮和 CrO₃。正己烷终止反应,加水混匀,取上层有机相 300 μ L 放于真空干燥机中真空干燥。加入 100 μ L 异丙醇:正庚烷:乙腈将样本溶解,活性碳去色素;超声除气 5 min,1500 r/min 离心 5 min,收集上清液;取 10 μ L 进样,进行高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)分析。

1.6 Western blot 检测细胞中相关蛋白的表达

48 h 后,收集各组细胞, PBS 清洗 2 次,提取总蛋白,蛋白浓度参照 BCA 试剂盒测定。SDS-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳分离,移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉在 37℃ 封闭 2 h。加入 1:500 鼠抗人 CEH 抗体、1:1000 兔抗人 SR-A 抗体、1:1000 兔抗人 ABCA1 抗体,4℃ 过夜。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗鼠 IgG(1:200)、山羊抗兔 IgG(1:200),4℃ 孵育 2 h。洗膜 3 次后发光、定影。

1.7 统计学方法

采用 SPSS13.0 for Windows 统计软件进行处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据均采用 ANOVA 方法进行分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-155 对巨噬细胞泡沫化的影响

油红 O 染色结果显示,miR-155 mimics 分别作

用 ox-LDL 培养的泡沫细胞 0、24、48、72 h 后,细胞阳性比率随着时间的延长明显下降($P<0.05$)。与 0 h 组比较, 24、48、72 h 组细胞阳性比率均明显降低($P<0.05$);与 24 h 组比较, 48、72 h 组细胞阳性比率也均明显降低($P<0.05$);与 48 h 组比较, 72 h

组细胞阳性比率无明显差异($P>0.05$)。该结果说明增强 miR-155 的表达能明显降低巨噬细胞的泡沫化程度,但当作用时间超过 48 h 时,该作用不再进一步增强(图 1,表 1)。

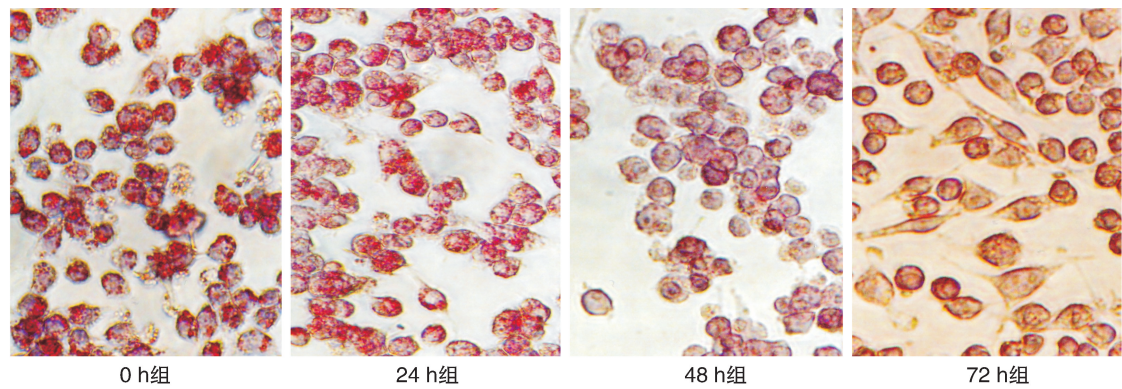


图 1. 油红 O 染色各组单核巨噬细胞泡沫化情况及阳性细胞的相对含量(×400)
Figure 1. Oil red O staining was used to detect the relative content of positive cells after 24,48,72 h(×400)

表 1. 油红 O 染色阳性细胞的相对含量分析($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 1. Oil red O staining positive cells($\bar{x}\pm s, n=6$)

分 组	阳性细胞百分率(%)
0 h 组	52.45±2.06
24 h 组	39.22±1.82 ^a
48 h 组	21.06±1.36 ^{ab}
72 h 组	19.79±1.49 ^{ab}

a 为 $P<0.05$,与 0 h 组比较;b 为 $P<0.05$,与 24 h 组比较。

2.2 miR-155 对巨噬细胞泡沫化过程中脂质蓄积的影响

与 0 h 组比较, 24、48、72 h 组 CE、FC、TC 含量及 CE/TC 比值均明显降低($P<0.05$)。与 24 h 组比较, 48、72 h 组 CE、FC、TC 含量及 CE/TC 比值均明显降低($P<0.05$);而 48 h 组与 72 h 组比较,上述指标无明显差异($P>0.05$)。提示增强 miR-155 表达能明显降低巨噬细胞内胆固醇酯含量,但当作用时间超过 48 h 时,该作用不再进一步增强(表 2)。

表 2. HPLC 分析各组胆固醇代谢结果($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 2. The cholesterol metabolism was analyzed by HPLC($\bar{x}\pm s, n=6$)

分 组	CE($\mu\text{g}/10^6$ cells)	FC($\mu\text{g}/10^6$ cells)	TC($\mu\text{g}/10^6$ cells)	CE/TC(%)
0 h 组	0.62±0.07	0.48±0.03	1.01±0.03	61.38±2.15
24 h 组	0.46±0.03 ^a	0.31±0.02 ^a	0.92±0.04 ^a	50.00±1.87 ^a
48 h 组	0.25±0.04 ^{ab}	0.18±0.01 ^{ab}	0.81±0.02 ^{ab}	30.86±1.92 ^{ab}
72 h 组	0.24±0.03 ^{ab}	0.19±0.02 ^{ab}	0.80±0.01 ^{ab}	30.00±1.34 ^{ab}

a 为 $P<0.05$,与 0 h 组比较;b 为 $P<0.05$,与 24 h 组比较。

2.3 miR-155 mimics 对巨噬细胞内 CEH 表达的影响

与 0 h 组比较,24、48、72 h 组 CEH 蛋白表达明显增强($P<0.05$);但当 miR-155 mimics 作用超过 48 h 时 CEH 的表达不再明显增强。提示随着作用时间的延长,miR-155 mimics 能明显增强 CEH 蛋白的表达,但当作用时间超过 48 h 时这种增强作用不

再明显(图 2)。

2.4 miR-155 mimics 和/或 siRNA-CEH 对泡沫化细胞内 CEH 表达的影响

与 control 组比较,作用 48 h 后 miR-155 mimics 组明显增强细胞内 CEH 蛋白的表达($P<0.05$);miR-155 mimics+siRNA-CEH 组和 siRNA-CEH 组均明显抑制细胞中 CEH 蛋白的表达($P<0.05$)(图 3)。

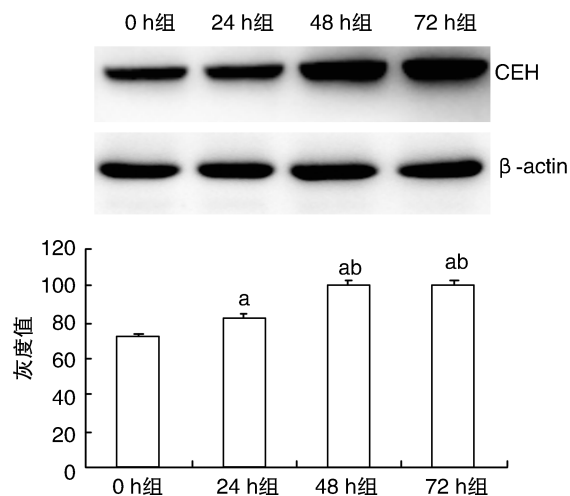


图 2. Western blot 检测各组泡沫细胞 CEH 的表达情况
a 为 $P<0.05$, 与 0 h 组比较; b 为 $P<0.05$, 与 24 h 组比较。
Figure 2. Western blot was used to detect the expression of CEH in foam cells

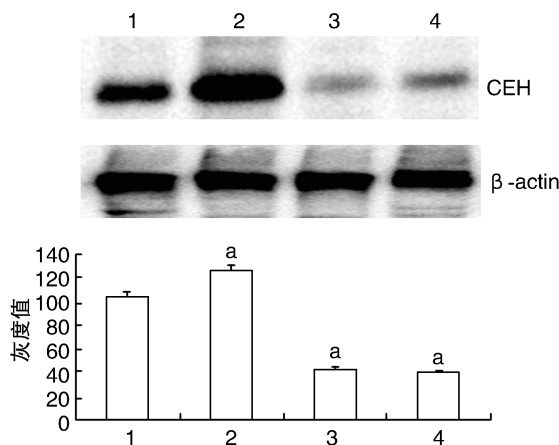


图 3. Western blot 检测各组泡沫细胞 CEH 的表达情况
1 为 control 组, 2 为 miR-155 mimics 组, 3 为 miR-155 mimics+siRNA-CEH 组, 4 为 siRNA-CEH 组。a 为 $P<0.05$, 与 control 组比较比较。
Figure 3. Western blot was used to detect the expression of CEH in foam cells

2.5 miR-155 mimics 和/或 siRNA-CEH 对巨噬细胞泡沫化的影响

油红 O 染色结果见图 4。与 control 组比较, miR-155 mimics 组泡沫细胞阳性比率明显降低 ($P<0.05$); 而 miR-155 mimics+siRNA-CEH 组、siRNA-CEH 组泡沫细胞阳性比率明显增加 ($P<0.05$) (表 3、图 4)。

表 3. 油红 O 染色阳性细胞的相对含量分析 ($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 3. Oil red O staining positive cells ($\bar{x}\pm s, n=6$)

分 组	阳性细胞百分率 (%)
control 组	63.32±2.71
mimics 组	40.97±1.99 ^a
mimics+siRNA-CEH 组	78.52±3.11 ^a
siRNA-CEH 组	79.56±3.65 ^a

a 为 $P<0.05$, 与 control 组比较比较。

2.6 miR-155 mimics 和/或 siRNA-CEH 对巨噬细胞泡沫化过程中脂质蓄积的影响

作用 48 h 后, 与 control 组比较, miR-155 mimics 组泡沫细胞内 CE、FC、TC 含量及 CE/TC 比值均明显降低 ($P<0.05$); 而 miR-155 mimics+siRNA-CEH 组、siRNA-CEH 组泡沫细胞内 CE、FC、TC 含量及 CE/TC 比值均明显降低 ($P<0.05$) (表 4)。

2.7 miR-155 mimics 和/或 siRNA-CEH 对泡沫化细胞内 ABCA1 和 SR-A 蛋白表达的影响

与 control 组比较, miR-155 mimics 组细胞 ABCA1 的表达被明显增强 ($P<0.05$), 而 SR-A 蛋白的表达被明显抑制 ($P<0.05$); miR-155 mimics+siRNA-CEH 组和 siRNA-CEH 组细胞内 ABCA1 的表达被明显抑制 ($P<0.05$), 而 SR-A 蛋白的表达被明显增强 ($P<0.05$)。提示 miR-155 可能是通过 CEH 来调控 ABCA1 和 SR-A 的表达, 进而干扰泡沫细胞的形成 (图 5)。

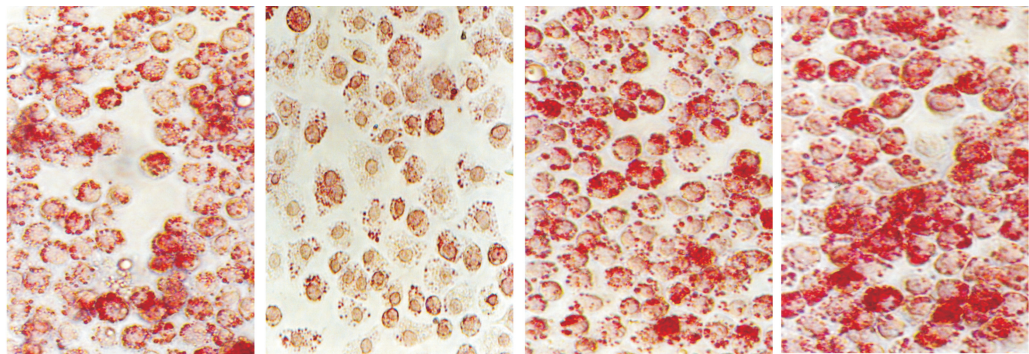


图 4. 油红 O 染色检测作用 48 h 后, 各组单核巨噬细胞泡沫化情况及阳性细胞的相对含量 ($\times 400$) 从左至右分别为: control 组、miR-155 mimics 组、miR-155 mimics+siRNA-CEH 组、siRNA-CEH 组。

Figure 4. Oil red O staining was used to detect the relative content of positive cells after 48 h ($\times 400$)

表 4. HPLC 分析各组胆固醇代谢结果($\bar{x}\pm s, n=6$)
Table 4. The cholesterol metabolism was analyzed by HPLC($\bar{x}\pm s, n=6$)

分 组	CE($\mu\text{g}/10^6$ cells)	FC($\mu\text{g}/10^6$ cells)	TC($\mu\text{g}/10^6$ cells)	CE/TC(%)
control 组	0.69 \pm 0.05	0.50 \pm 0.07	1.12 \pm 0.03	61.60 \pm 2.15
mimics 组	0.41 \pm 0.04 ^a	0.37 \pm 0.05 ^a	1.01 \pm 0.04 ^a	40.59 \pm 1.87 ^a
mimics+siRNA-CEH 组	0.81 \pm 0.02 ^a	0.68 \pm 0.06 ^a	1.23 \pm 0.02 ^a	65.85 \pm 2.85 ^a
siRNA-CEH 组	0.79 \pm 0.08 ^a	0.66 \pm 0.04 ^a	1.19 \pm 0.05 ^a	66.38 \pm 2.45 ^a

a 为 $P<0.05$, 与 control 组比较比较。

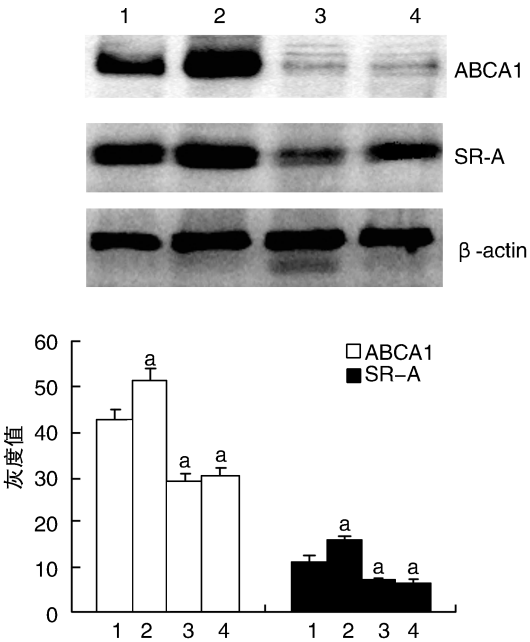


图 5. Western blot 检测各组细胞内中 ABCA1 和 SR-A 的表达情况 1 为 control 组,2 为 miR-155 mimics 组, 3 为 miR-155 mimics+siRNA-CEH 组,4 为 siRNA-CEH 组。a 为 $P<0.05$, 与 control 组比较比较。

Figure 5. Oil identification of expression of ABCA1 和 SR-A by Western blotting

3 讨 论

泡沫细胞在 As 的形成过程中起到了十分重要的作用。泡沫细胞是由于血液中巨噬细胞内脂质代谢出现异常脂质堆积,当脂质堆积到一定程度时巨噬细胞转化为泡沫细胞,而转化形成的泡沫细胞除了继续聚集脂质加速 As 的形成外,还可以分泌大量细胞因子等炎症介质,促进斑块局部发生炎症反应,降低斑块稳定性,引起斑块破裂、脱落,进而导致血管堵塞疾病的形成^[9-10]。因此,抑制泡沫化细胞的形成在 As 的防治过程中起到了十分重要的作用。

本实验首先通过油红 O 染色和 HPLC 胆固醇酯含量分析法发现,随着 miR-155 mimics 作用时间

的延长,巨噬细胞油红 O 染色阳性率和胆固醇酯含量均明显降低,并随作用时间的延长而进一步加强,但当作用时间超过 48 h 时,该作用不再进一步增强。该研究结果说明在一定时间范围内增强巨噬细胞内 miR-155 的表达可以明显抑制巨噬细胞的泡沫化程度。本研究又通过 Western blot 检测发现,随着 miR-155 mimics 作用时间的延长巨噬细胞内 CEH 蛋白的表达明显被增强,但当 miR-155 mimics 作用时间超过 48 h 时,这种增强作用不再明显。上述研究结果表明增强巨噬细胞内 miR-155 的表达可以明显抑制巨噬细胞的泡沫化程度,并且此作用很可能与影响巨噬细胞内 CEH 蛋白的表达有关。为证明此想法本研究又作了进一步的相关研究,结果发现,当敲除巨噬细胞上 CEH 的表达时 miR-155 mimics 增强 CEH 表达的作用被明显抑制,同时 miR-155 mimics 抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化的作用也明显降低。以上研究结果表明,miR-155 可能是通过影响巨噬细胞上 CEH 的表达来抑制泡沫细胞的形成。

巨噬细胞泡沫化的形成是 As 的早期病理标志,巨噬细胞通过清道夫受体(SR-A)对脂质的摄取是泡沫细胞形成的关键。SR-A 可以识别巨噬细胞上 ox-LDL 的特异性结合位点并能无限制摄取 ox-LDL,使巨噬细胞内脂质大量堆积最终形成泡沫细胞^[11]。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1,ABCA1)为膜整合蛋白,其在巨噬细胞中的主要功能是介导胞内胆固醇和磷脂流出,降低 ABCA1 表达可以使巨噬细胞内脂质蓄积的程度进一步增加^[12-13]。本研究结果显示:与 control 组比较,miR-155 mimics+siRNA-CEH 组和 siRNA-CEH 组 ABCA1 的表达明显降低,而 SR-A1 的表达明显增强;miR-155 mimics 组 ABCA1 的表达明显增强,而 SR-A1 的表达明显降低。该研究结果表明,高表达的 miR-155 不仅可以增强巨噬细胞内 ABCA1 的表达,还能抑制巨噬细胞内 SR-A1 的表达,但当巨噬细胞内 CEH 的表达被抑制时 miR-155 的这种作

用则明显被降低。

综上推测, miR-155 可以影响巨噬细胞的泡沫化过程, 但 miR-155 的这种作用可能是通过干扰细胞上 CEH 的活性, 进而影响 ABCA1 和 SR-A1 等相关基因的表达来得以实现。

[参考文献]

- [1] Natarelli L, Schober A. microRNAs and the response to injury in atherosclerosis [J]. *Hamostase- ologie*, 2015, 35 (2): 254-258.
- [2] Karapetsas A, Tokamani M, Kolettas E, et al. Novel microRNAs as putative therapeutic targets in cardiovascular diseases [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 17 (2): 1 521-525.
- [3] Bandyopadhyay S, Long ME, Allen LA. Differential expression of microRNAs in Francisella tularensis-infected human macrophages: miR-155-dependent downregulation of MyD88 inhibits the inflammatory response [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109525.
- [4] Wang J, Yu F, Jia X, et al. miR-155 deficiency enhance the recruitment and functions of myeloid-derived suppressor cells in tumor microenvironment and promotes solid tumor growth [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6): E602-613.
- [5] Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, et al. miR-155 gene a typical multifunctional microRNA [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(6): 497-505.
- [6] Sakai K, Igarashi M, Yamamuro D, et al. Critical role of

neutral cholesteryl ester hydrolase 1 in cholesteryl ester hydrolysis in murine macrophages [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55 (10): 2 033-040.

- [7] Bie J, Wang J, Yuan Q, et al. Liver-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase reduce atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(4): 729-738.
- [8] Bie J, Wang J, Kathryn E, et al. Liver-specific cholesteryl ester hydrolase deficiency attenuates sterol elimination in the FeCE and increases atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1 795-802.
- [9] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (3): 204-212.
- [10] Breland UM, Michelsen AE, Skjelland M, et al. Raised MCP-4 levels in symptomatic carotid atherosclerosis: an inflammatory link between platelet and monocyte activation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 86(2): 265-273.
- [11] Lin CS, Liu PY, Lian CH, et al. Gentiana scabra reduce SR-A expression and oxidized-Ldl uptake in human macrophages [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32(4): 460-466.
- [12] Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport [J]. *Circulation*, 2012, 125: 1 905-919.
- [13] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.

(此文编辑 朱雯霞)