

亲环素 A 对 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1 表达及胆固醇流出的影响及机制

唐小二¹, 张敏², 李靛², 谢巍², 龚朵², 夏晓丹², 成海鹏², 赵真旺², 陈凌燕², 唐朝克²

(1.邵阳学院医学院病理生理学教研室, 湖南省邵阳市 422000; 2.南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化学湖南省重点实验室 南华大学医学研究中心 分子靶标湖南省协同创新中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 亲环素 A; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 胆固醇流出; 核因子 κ B; CD147

[摘要] **目的** 观察亲环素 A(CypA)对 THP-1 源性泡沫细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)表达和胆固醇流出的影响及机制。**方法** 160 nmol/L 佛波酯诱导 THP-1 单核细胞分化为巨噬细胞,与 50 mg/L 氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)共孵育,使其荷脂形成泡沫细胞,常规体外培养细胞;实验分为对照组和 CypA 处理组;液体闪烁计数器检测细胞胆固醇流出水平,高效液相色谱检测细胞内脂质成分,实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 ABCA1 表达,Western blot 检测核因子 κ B(NF- κ B)核转位水平;NF- κ B 抑制剂小白菊内酯抑制 NF- κ B 活化;脂质体 2000 转染 CD147 siRNA 至 THP-1 源性泡沫细胞。**结果** CypA 显著抑制 THP-1 源性泡沫细胞胆固醇流出,促进 NF- κ B 核转位,下调 ABCA1 表达;NF- κ B 抑制剂小白菊内酯拮抗 CypA 对 ABCA1 表达及胆固醇流出的抑制作用;用 siRNA 干扰 CD147 后,显著抑制 CypA 诱导的 NF- κ B 核转位,上调 ABCA1 表达,促进胆固醇流出。**结论** CypA 可能通过 CD147 激活 NF- κ B,下调 ABCA1 表达,抑制 THP-1 源性泡沫细胞胆固醇流出。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of cyclophilin A on ABCA1 expression and cholesterol efflux in THP-1 derived macrophages and its mechanism

TANG Xiao-Er¹, ZHANG Min², LI Liang², XIE Wei², GONG Duo², XIA Xiao-Dan², CHENG Hai-Peng², ZHAO Zhen-Wang², CHEN Ling-Yan², TANG Chao-Ke²

(1.Department of Pathophysiology, Medical College, Shaoyang University, Shaoyang, Hunan 422000, China; 2.Institute of Cardiovascular Diseases, University of South China & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province & Medical Research Center, University of South China & Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Cyclophilin A; ATP binding cassette transporter A1; Cholesterol efflux; Nuclear factor- κ B; CD147

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects and mechanisms of cyclophilin A (CypA) on the expression of ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol efflux in THP-1 derived macrophages. **Methods** THP-1 cells were incubated with 160 nmol/L phorbol ester to transform into macrophages. THP-1 derived macrophages were exposed to 50 mg/L oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and cultured with typical approaches. Liquid scintillation counter was used to determine the efficiency of cholesterol efflux. Lipids contents were tested with high performance liquid chromatogram (HPLC). Real-time PCR and Western blot were used to quantify the expression of ABCA1 and nuclear factor- κ B (NF- κ B) nuclear translocation. Parthenolide was used as the specific inhibitor of NF- κ B. CD147 was silenced with siRNA. **Results** CypA significantly reduced cholesterol efflux, promoted NF- κ B nuclear translocation and downregulated ABCA1 expression. NF- κ B inhibitor parthenolide interfered CypA-prevented ABCA1 expression and cholesterol efflux. After CD147 were silenced with siRNA, CypA inhibited NF- κ B nuclear translocation, upregulated ABCA1

[收稿日期] 2016-12-30

[修回日期] 2017-04-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81570408、81370377 和 81470569);南华大学研究生创新课题(2016XCX04)

[作者简介] 唐小二,硕士,讲师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治,E-mail 为 tangxiaoe0417@163.com。通讯作者 唐朝克,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治,E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

expression and promoted cholesterol efflux.

Conclusion CypA prevented THP-1 derived macrophages cholesterol efflux by activating NF- κ B in a CD147 dependent manner and downregulating ABCA1 expression.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种脂质代谢紊乱引起的慢性心脑血管疾病,严重威胁人类健康,其中巨噬细胞内脂质大量蓄积并转化为泡沫细胞是 As 的关键标志之一^[1]。巨噬细胞内胆固醇流出减少是造成泡沫细胞形成的重要原因^[2]。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)介导细胞内胆固醇流出至胞外载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)形成高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL),是减少泡沫细胞形成的关键蛋白^[3]。综上,研究调控 ABCA1 表达的机制对于防止泡沫细胞形成和 As 的发生发展具有重要意义。

新近研究发现作为亲免素家族成员之一的亲环素 A(cyclophilin A, CypA),具有促 As 发生发展的作用^[4-5]。研究证实,细胞外的 CypA 激活巨噬细胞炎症反应,产生大量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),上调清道夫受体表达,促进低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)摄取,诱导泡沫细胞形成^[5]。但 CypA 促进泡沫细胞形成是否同样通过影响胆固醇流出及 ABCA1 表达尚不清楚。本研究旨在观察 CypA 对 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1 表达和胆固醇流出的影响,并探讨其可能的机制。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂

200 型高效液相色谱(Perkin Elmer, 美国),高速离心机(Eppendorf, 德国),FJ-2107P 型液体闪烁计数仪(国营二六二厂),THP-1 人单核细胞系(中国科学院细胞库),重组人 CypA 蛋白(Cusabio, 美国),逆转录多聚酶链反应(Promega, 美国),佛波酯(Sigma, 美国),总 RNA 提取试剂盒(康为世纪, 中国),ABCA1 和 GAPDH 引物(Invitrogen, 美国),兔抗人 ABCA1 一抗、兔抗人 CD147 一抗(ABCAM, 美国),细胞核蛋白抽提试剂盒、兔抗人 Histone H3 一抗、兔抗人 NF- κ B p65 一抗、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(碧云天, 中国),兔抗人 β -actin 一抗(Proteintech, 中国)。其余试剂均为进口或国产分析纯。

1.2 细胞培养

用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基培养 THP-1 单核细胞,于 37℃、5%CO₂ 的细胞培养箱中

静置培养。实验前将 THP-1 细胞转移至 6 孔板中,用 160 nmol/L 佛波酯处理 24 h,诱导其分化为巨噬细胞,用含 50 mg/L 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的无血清培养基培养过夜,使其吞噬脂质形成巨噬细胞源性泡沫细胞。

1.3 胆固醇流出

胆固醇流出实验参照文献[6]进行。0.2 mCi/L [³H]-胆固醇与 THP-1 源性泡沫细胞共孵育 48 h,用 PBS 洗涤。在含 10 mg/L ApoA1 的无血清 RPMI 培养基中培养 THP-1 源性泡沫细胞 12 h。用液体闪烁计数器检测培养基和细胞中 [³H]-胆固醇水平。胆固醇流出率=(培养基 cpm÷总 cpm)×100%,总 cpm=(培养基 cpm+细胞 cpm)。

1.4 高效液相色谱分析

THP-1 源性泡沫细胞经 PBS 清洗 3 次后,加入 0.9%NaCl,用超声细胞破碎仪处理。将胆固醇溶解于异丙醇中,配置成 1 g/L 的储存液,逐一稀释成 0~40 g/L 的标准稀释液。取 0.1 mL 胆固醇标准稀释液或样本进行高效液相色谱分析。采用 C18 柱,以异丙醇:正庚烷:乙腈为流动相洗脱,柱温 4℃,流速为 1 mL/min,226 nm 检测。峰面积即为胆固醇含量,胆固醇酯酶水解测定总胆固醇(total cholesterol, TC),胆固醇酯(cholesterol ester, CE)含量=TC 含量-游离胆固醇(free cholesterol, FC)含量,以 mg/g 细胞蛋白质为单位。

1.5 实时荧光定量 PCR 检测

实验结束后,按 Trizol 试剂盒说明书提取总 RNA,取 2 μ g 进行逆转录和实时荧光定量 PCR。ABCA1 引物上游为 5'-CTC GGT GCA GCC GAA TCT AT-3',下游为 5'-CAC TCA CTC TCG CTC GCA AT-3';内参 GAPDH 引物上游为 5'-CAA GAG CAC AAG AGG AAG AGA G-3',下游为 5'-CTC CTC ACA GTT GCC ATG TAG-3'。反应条件为:94℃预变性 3 min,94℃变性 20 s,55℃退火 20 s,68℃延伸 20 s,循环 35 次,68℃在此延长反应 5 min。

1.6 细胞核蛋白抽提

实验结束后,用 PBS 洗涤 THP-1 源性泡沫细胞,加入 100 μ L 胰蛋白酶,冰上静置 1~3 min,4℃、3000 r/min 离心 10 min,弃除上清,每 20 μ L 沉淀中加入 200 μ L 含 PMSF 的细胞浆蛋白抽提试剂 A。涡流振荡器上强烈振荡 10 s,使细胞沉淀完全悬浮,冰上静置 15 min,加入 10 μ L 细胞浆蛋白抽提试剂

B,涡流振荡器上剧烈振荡 10 s,冰浴 1 min 后再度振荡 5 s,4℃、12000 r/min 离心 5 min,上清液即为抽提得到的细胞浆蛋白。向沉淀中加入 50 μL 含 PMSF 的细胞核蛋白抽提试剂,涡流振荡器上强烈振荡 30 s,放回冰浴中,每 2 min 再高速剧烈振荡 30 s,共持续 30 min,4℃、12000 r/min 离心 10 min,上清液即为抽提得到的细胞核蛋白。

1.7 Western blot 检测

实验结束后提取细胞总蛋白或细胞核总蛋白,经 BCA 蛋白定量方法进行定量。以 50 μg 蛋白为上样量,加入 6%SDS-PAGE 进行凝胶电泳,恒压湿转法将蛋白转入 PVDF 膜,丽春红染色观察转膜效果。5%脱脂牛奶封闭 2 h,分别加入相应一抗,4℃孵育过夜。TBST 缓冲液清洗 3 次,每次 10 min。加入 1 : 1000 的辣根过氧化物酶标记的二抗,室温孵育 1 h。TBST 漂洗 3 次,每次 10 min。BeyoECL Plus 发光试剂处理,经 Tanon5500 全自动化学发光成像分析系统收集并分析条带。内参为 β-actin。

1.8 RNA 干扰

CD147 siRNA 和 control siRNA 购自赛默飞世尔公司,CD147 正义链为 5'-CCG AUG ACA UUA CUG AUA U-3',反义链为 5'-AUA UCA GUA AUG UCA UCG G-3';control 正义链为 5'-CCG ACA GCA UUA GUU AUA U-3',反义链为 5'-AUA UAA CUA AUG

CUG UCG G-3'。用脂质体 2000 转染试剂分别将 CD147 siRNA 和 control siRNA 转染至 THP-1 源性泡沫细胞中,转染效果采用 Western blot 方法鉴定。

1.9 统计学分析

所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 *t* 检验,*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 CypA 对 THP-1 源性泡沫细胞胆固醇流出、脂质水平的影响

用 50 mg/L ox-LDL 孵育 THP-1 源性巨噬细胞,使其荷脂形成泡沫细胞。用不同浓度(0、25、50、100 和 200 μg/L)的 CypA 与 THP-1 源性泡沫细胞共孵育 24 h,或用 100 μg/L CypA 孵育 THP-1 源性泡沫细胞不同时间(0、6、12、24 和 48 h),经液体闪烁计数器检测 ABCA1 介导的胆固醇流出水平。结果发现,CypA 呈剂量和时间依赖性抑制 THP-1 源性泡沫细胞胆固醇流出(图 1)。后续实验选用 100 μg/L CypA,处理时间为 24 h。THP-1 源性泡沫细胞与 100 μg/L CypA 共孵育 24 h 后,高效液相色谱检测脂质成分,结果显示,各组 CE/TC 均大于 50%,提示 THP-1 源性巨噬细胞均转化为泡沫细胞。CypA 能显著增加 TC、FC 和 CE 水平,促进脂质蓄积(表 1)。

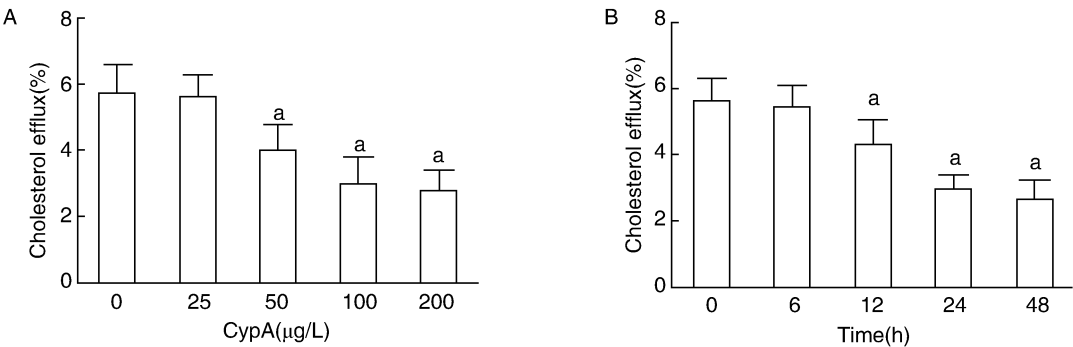


图 1. CypA 对 THP-1 源性泡沫细胞胆固醇流出的影响 A 为不同浓度 CypA 对细胞胆固醇流出的影响,B 为 CypA 处理不同时间后对细胞胆固醇流出的影响。a 为 *P*<0.05,与 0 μg/L CypA 组或 100 μg/L CypA 作用 0 h 组比较。

Figure 1. The effect of CypA on cholesterol efflux in THP-1-derived foam cells

表 1. CypA 对细胞内 TC、CE 和 FC 含量及 CE/TC 的影响
Table 1. The effect of CypA on intracellular TC, CE and FC levels and CE/TC

分 组	TC (mg/g)	CE (mg/g)	FC (mg/g)	CE/TC
对照组	573±26	352±15	221±19	61.4%±0.2%
CypA 组	654±27 ^a	408±20 ^a	246±13 ^a	62.3%±0.5%

a 为 *P*<0.05,与对照组比较。

2.2 CypA 对 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1 表达的影响

THP-1 源性泡沫细胞与 100 μg/L CypA 共孵育 24 h 后,分别提取细胞总 RNA 和蛋白,经实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 ABCA1 mRNA 和蛋白表达水平。结果发现,CypA 显著降低 ABCA1 的 mRNA 和蛋白表达水平(图 2)。

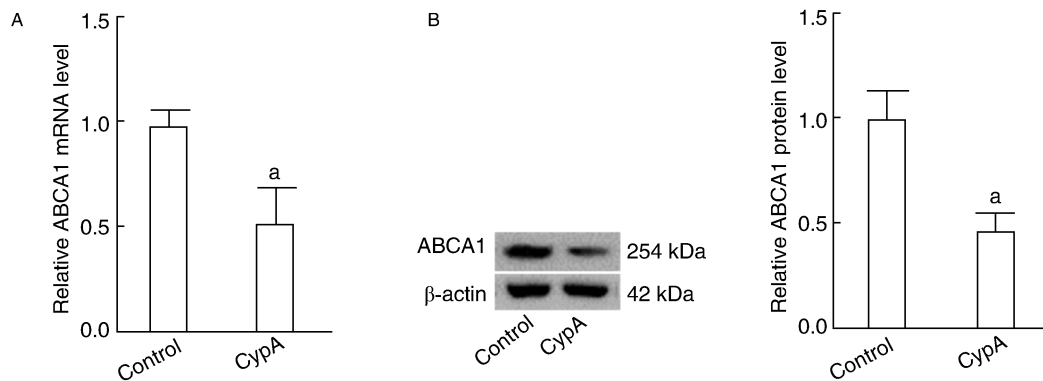


图 2. CypA 对 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1 mRNA 和蛋白表达的影响 A 为实时荧光定量 PCR 检测 ABCA1 mRNA 表达, B 为 Western blot 检测 ABCA1 蛋白表达及其统计学分析。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

Figure 2. The effect of CypA on ABCA1 mRNA and protein expression in THP-1 derived macrophages

2.3 CypA 通过激活 NF- κ B 抑制 ABCA1 表达和胆固醇流出

THP-1 源性泡沫细胞与 100 μ g/L CypA 共孵育 24 h 后, 提取细胞核总蛋白和细胞总蛋白, 经 Western blot 检测 NF- κ B 细胞核转位水平。结果证实, CypA 促进 NF- κ B 核转位及活化。15 μ mol/L NF- κ B 抑制

剂小白菊内酯(Parthenolide)共孵育 THP-1 源性泡沫细胞, 抑制 NF- κ B 核转位, 显著上调 ABCA1 表达, 促进胆固醇流出。而 CypA 与小白菊内酯共孵育 THP-1 源性泡沫细胞, ABCA1 表达及胆固醇流出差异无统计学意义(图 3), 提示 CypA 下调 ABCA1 表达, 抑制胆固醇流出, 依赖于 NF- κ B 信号通路。

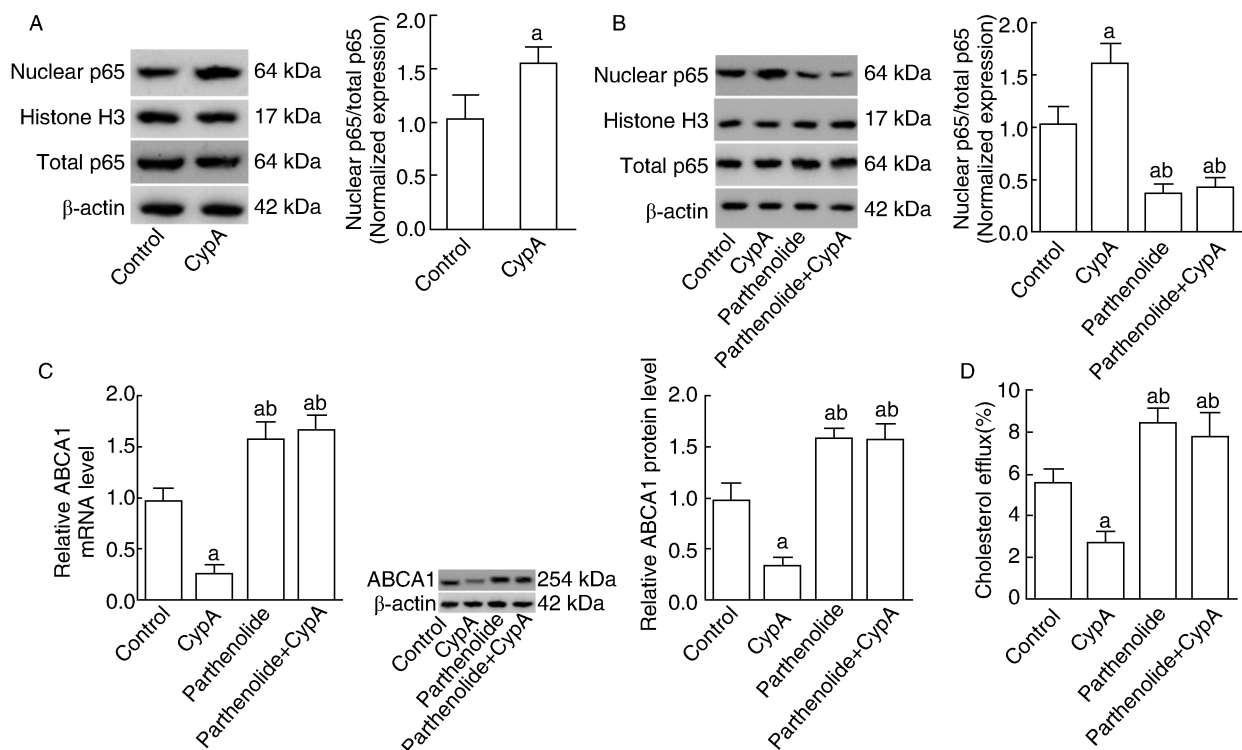


图 3. CypA 对 NF- κ B 核转位、ABCA1 表达及胆固醇流出的影响 A、B 为 Western blot 检测 NF- κ B 活化和核转位, C 为实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 ABCA1 mRNA 和蛋白表达, D 为液体闪烁计数仪检测胆固醇流出。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 CypA 组比较。

Figure 3. The effect of CypA on NF- κ B nuclear translocation, ABCA1 expression and cholesterol efflux

2.4 CypA 通过 CD147 激活 NF- κ B 抑制 ABCA1 表达和胆固醇流出

利用 CD147 siRNA 共孵育 THP-1 源性泡沫细

胞, Western blot 检测 CD147 蛋白水平, 观察 CD147 干扰效果。结果显示 CD147 干扰成功。用 100 μ g/L CypA 与 THP-1 源性泡沫细胞共孵育 24 h, Western

blot 检测细胞核和细胞质总蛋白中 NF- κ B 蛋白水平。结果显示,与对照组 siRNA 相比,干扰 CD147 后 NF- κ B 核转位及活化水平显著降低。干扰 CD147 后,CypA 对 ABCA1 mRNA 和蛋白表达的抑

制作用显著减少,干扰 CD147 可显著改善 CypA 抑制的胆固醇流出。综上,CypA 通过 CD147 促进 NF- κ B 核转位,抑制 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1 表达和胆固醇流出(图 4)。

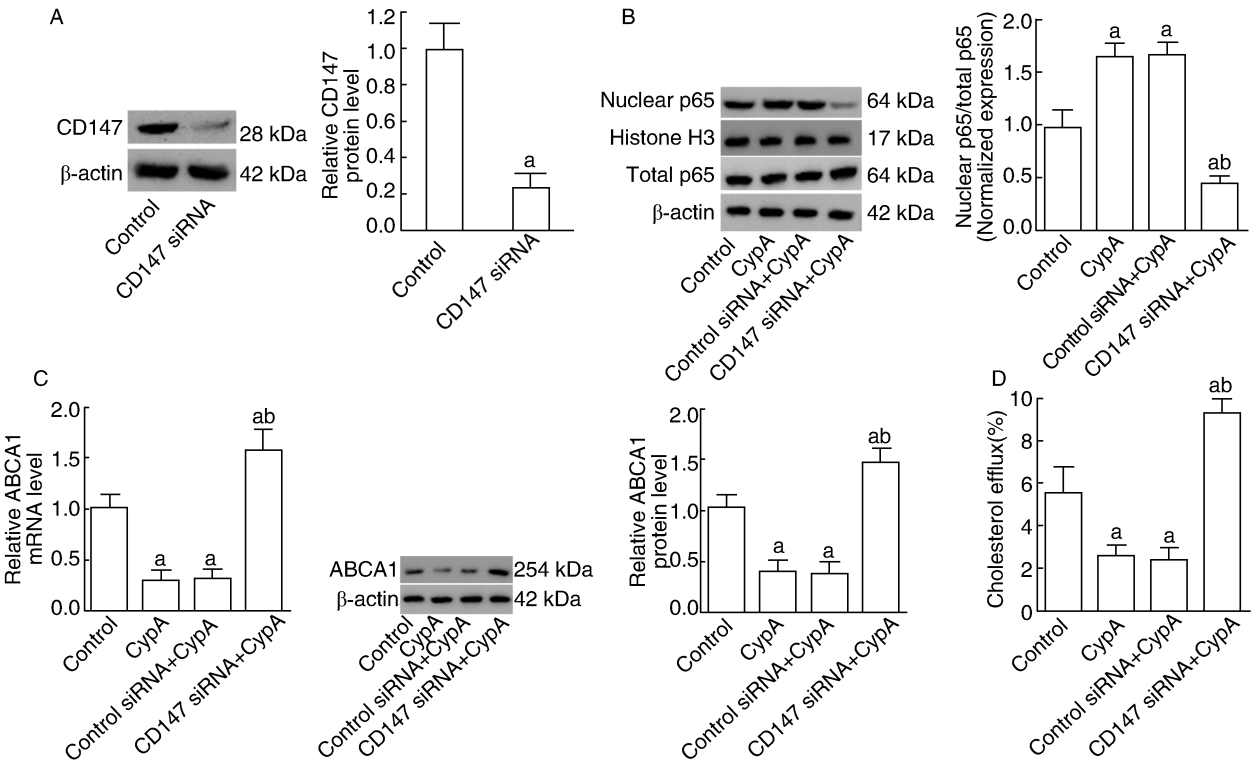


图 4. 干扰 CD147 后 CypA 对 NF- κ B 核转位、ABCA1 表达和胆固醇流出的影响 A 为 Western blot 检测 CD147 表达,B 为 Western blot 检测 NF- κ B 核转位,C 为实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 ABCA1 mRNA 和蛋白表达,D 为液体闪烁计数仪检测胆固醇流出。a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与 CypA 组比较。

Figure 4. The effect of CypA on NF- κ B nuclear translocation, ABCA1 expression and cholesterol efflux after CD147 was silenced by siRNA

3 讨论

As 是一种慢性心脑血管疾病,其发病机制十分复杂,受年龄、饮食和环境等多重因素影响^[7]。其中巨噬细胞浸入血管内膜,脂质蓄积引起巨噬细胞泡沫化,这是造成 As 发生发展的重要病理学基础^[8]。研究发现泡沫细胞能激活大量炎症反应,产生大量 ROS,进一步加剧 As 发生发展^[1]。因此研究抑制泡沫细胞形成的机制对于 As 的防治具有重要意义。

ABCA1 是介导细胞胆固醇流出形成 HDL 的关键转运体之一,是调控泡沫细胞形成和胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport,RCT)的重要细胞膜蛋白^[9],因此调控 ABCA1 的表达对于抑制泡沫细胞形成和 As 的防治具有指导作用。研究发现,激活 THP-1 细胞炎症反应,增加 ROS 时,上调 NF- κ B 活

性,可不通过肝 X 受体(liver X receptor, LXR)直接抑制 ABCA1 基因转录,下调 ABCA1 表达^[10]。本研究发现,CypA 抑制 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1 表达,与其促进 NF- κ B 核转位,增加 NF- κ B 活性相关。但 ABCA1 表达调控复杂,受到环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)和过氧化体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)等其他因素调控^[11-13]。CypA 是否通过 LXR、cAMP 和 PPAR 等信号通路抑制 ABCA1 表达还有待于进一步研究。

CypA 通过多种影响高血压、高脂血症和糖尿病等危险因素诱发 As,机制复杂,目前尚未阐述清楚^[5]。CypA 由活化的内皮细胞、单核巨噬细胞、血管平滑肌细胞和血小板等细胞分泌,在细胞外发挥重要生物学作用^[14]。研究发现,当巨噬细胞内存在大量 ROS 时,CypA 从巨噬细胞内分泌到细胞外趋

化炎症细胞, 激活炎症反应等, 进而诱发 As^[15-16]。CypA 可激活巨噬细胞内 NF- κ B 核转位, 诱导炎症反应^[17]。本研究发现, CypA 能显著促进 NF- κ B, 促进其核转位, 但其对 THP-1 源性泡沫细胞炎症因子的表达有待于进一步研究。新近研究发现干扰素 γ 和白细胞介素 1 β 等促炎因子能抑制 ABCA1 表达, 而白细胞介素 10 和转化生长因子 β 1 等抗炎因子能上调 ABCA1 表达^[18-20]。CypA 激活 NF- κ B 能否通过调节炎症因子的表达来影响 ABCA1 的水平有待于进一步研究。

CD147 即细胞外基质金属蛋白诱导因子 (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN), 是 CypA 的天然受体, 作为一种细胞表面黏附分子, 与 As 的发生发展高度相关, 可诱导细胞产生炎症反应^[21]。动物实验研究发现 CD147 促进 ApoE^{-/-} 小鼠 As 的发生发展^[22]。CD147 具有脯氨酸异构酶活性, 其胞外 180 号脯氨酸和 181 号甘氨酸残基是与 CypA 结合的重要位点, 通过促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 激活 NF- κ B^[23]。本研究发现用 siRNA 沉默 CD147 后, CypA 不影响细胞内 NF- κ B 核转位水平, 提示胞外 CypA 通过 CD147 调节 NF- κ B 活化。

综上所述, 本研究发现 CypA 抑制胆固醇流出的作用机制可能是通过 CD147 激活 NF- κ B, 下调 ABCA1 表达, 抑制 ABCA1 介导的胆固醇流出。本研究为开发基于 CypA 为靶点的 As 防治药物提供了新依据。

[参考文献]

- [1] Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis[J]. Protein Cell, 2012, 3(3): 173-181.
- [2] Dushkin MI. Macrophage/foam cell is an attribute of inflammation: mechanisms of formation and functional role[J]. Biochemistry, 2012, 77(4): 327-338.
- [3] 唐朝克. 以 ABCA1 为靶点防治动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(11): 879-884.
- [4] 涂剑, 严鹏科, 王北冰, 等. 亲环素 A 在巨噬细胞荷脂过程中的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(5): 541-544.
- [5] Zhang TT, Zhang JF, Ge H. Functions of cyclophilin A in atherosclerosis[J]. Exp Clin Cardiol, 2013, 18(2): e118-124.
- [6] 谈春芝, 谭玉林, 姚峰, 等. 白细胞介素 4 对 THP-1 巨噬细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达和胆固醇流出的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1 203-209.
- [7] Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, et al. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2016, 6(4): 396-408.
- [8] 欧阳新平, 周寿红, 田绍文, 等. 槟榔碱对泡沫细胞胆固醇流出和 ABCA1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(4): 289-294.
- [9] 路倩, 陈五军, 尹凯, 等. 动脉粥样硬化中胆固醇外流的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(4): 319-326.
- [10] Chen M, Li W, Wang N, et al. ROS and NF-kappaB but not LXR mediate IL-1beta signaling for the downregulation of ATP-binding cassette transporter A1[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(4): C1 493-501.
- [11] Witzlack T, Wenzek T, Thiery J, et al. cAMP-induced expression of ABCA1 is associated with MAP-kinase-pathway activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 363(1): 89-94.
- [12] Ma X, Li SF, Qin ZS, et al. Propofol up-regulates expression of ABCA1, ABCG1, and SR-B1 through the PPAR γ /LXR α signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(4): 230-235.
- [13] Li G, Chen C, Laing SD, et al. Hematopoietic knockdown of PPAR δ reduces atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice[J]. Gene Ther, 2016, 23(1): 78-85.
- [14] Satoh K. Cyclophilin A in cardiovascular homeostasis and diseases[J]. Tohoku J Exp Med, 2015, 235(1): 1-15.
- [15] 袁伟, 严金川, 梁仪, 等. 亲环素 A 启动单核细胞炎症性募集的机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(9): 791-796.
- [16] Nigro P, Satoh K, O'Dell MR, et al. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. J Exp Med, 2011, 208(1): 53-66.
- [17] Sun S, Guo M, Zhang JB, et al. Cyclophilin A (CypA) interacts with NF-kappaB subunit, p65/RelA, and contributes to NF-kappaB activation signaling[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e96211.
- [18] Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport[J]. Mol Med, 2010, 16(9-10): 438-449.
- [19] Shen J, Hafeez A, Stevenson J, et al. Omega-3 fatty acid supplement prevents development of intracranial atherosclerosis[J]. Neuroscience, 2016, 334: 226-235.
- [20] Her NG, Jeong SI, Cho K, et al. PPAR δ promotes oncogenic redirection of TGF- β 1 signaling through the activation of the ABCA1-Cav1 pathway[J]. Cell Cycle, 2013, 12(10): 1 521-535.
- [21] 高菊华, 高小平, 赵志鸿, 等. 颈动脉粥样硬化斑块中亲环素 A/CD147 表达及阿托伐他汀干预的影响[J]. 中南大学学报 (医学版), 2016, 41(5): 482-488.
- [22] Liu H, Yang LX, Guo RW, et al. Functional blockage of EMM-PRIN ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Int J Cardiol, 2013, 8(4): 3 248-253.
- [23] Yurchenko V, Constant S, Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins[J]. Immunology, 2006, 117(3): 301-309.

(此文编辑 文玉珊)