

分拣受体 Sortilin 促进巨噬细胞内脂质蓄积

钟丽园¹, 彭田红¹, 高安博¹, 万炜¹, 陈熙¹, 王佐², 唐志晗², 王莉¹, 欧阳宇甲¹, 吕运成¹
(南华大学医学院 1.应用解剖与生殖医学研究所, 2.心血管疾病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] Sortilin; 巨噬细胞; 脂质蓄积; 氧化型低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨分拣受体 Sortilin 对 THP-1 巨噬细胞内脂质代谢的影响。**方法** 用氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)孵育 THP-1 巨噬细胞。Western blot 检测荷脂后 THP-1 巨噬细胞中 Sortilin 表达变化; THP-1 巨噬细胞 Sortilin 高表达和沉默后, 液体闪烁计数器检测胞内胆固醇流出, 高效液相色谱法检测细胞内脂质含量, 油红 O 染色观察胞内脂滴情况。**结果** THP-1 巨噬细胞 Sortilin 表达呈 ox-LDL 剂量和时间依赖性增加; 以 50 mg/L ox-LDL 处理 24 h 后 THP-1 巨噬细胞 Sortilin 表达水平达到高峰。与对照组相比, Sortilin 过表达后巨噬细胞胆固醇流出减少, 胞内脂质含量增加且脂滴明显增多, 而 Sortilin 沉默后则刚好出现相反的结果。**结论** Sortilin 抑制巨噬细胞内胆固醇流出, 促进胞内脂质蓄积。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Sortilin accelerates the lipid accumulation in THP-1 macrophage

ZHONG Li-Yuan¹, PENG Tian-Hong¹, GAO An-Bo¹, WAN Wei¹, CHEN Xi¹, WANG Zuo², TANG Zhi-Han², WANG Li¹, OU-YANG Yu-Jia¹, LV Yun-Cheng¹

(1. *Clinical Anatomy & Reproductive Medicine Application Institute*, 2. *Institute of Cardiovascular Diseases, School of Medicine, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China*)

[KEY WORDS] Sortilin; Macrophage; Lipid accumulation; Oxidized low density lipoprotein; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of sorting receptor Sortilin on lipid metabolism in THP-1 macrophages.

Methods THP-1 macrophages were incubated with oxidized low density lipoprotein (ox-LDL). Change of Sortilin expression in lipid-loaded THP-1 macrophages were detected by Western blot. Under the overexpression and silence of Sortilin in THP-1 macrophages, intracellular cholesterol efflux was measured by liquid scintillation counting apparatus, intracellular lipid content was detected by high performance liquid chromatography, and the situation of intracellular lipid droplets was observed by oil red O staining.

Results The expression of Sortilin in THP-1 macrophages was increased in the manners of dose- and time-dependence of ox-LDL. The expression level of Sortilin in THP-1 macrophages reached the peak after 24 hours treatment with 50 mg/L ox-LDL. Compared with the control group, after Sortilin overexpression, the cholesterol efflux of macrophages was decreased, the intracellular lipid content was increased, and the lipid droplets was increased significantly, while Sortilin was silent, it just happened to be the opposite.

Conclusion Sortilin inhibits the cholesterol efflux of macrophages and promotes the accumulation of intracellular lipid.

巨噬细胞源性泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的一个主要病理特征^[1]。血液中单核细胞迁移至内膜下形成巨噬细胞, 经 A 型清道夫受体摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low

density lipoprotein, ox-LDL) 导致细胞内脂质蓄积转变为泡沫细胞。目前普遍认为胆固醇和胆固醇酯在巨噬细胞内蓄积对 As 形成起到重要作用, 影响细胞内胆固醇流出和摄入之间平衡的因素必然关系

[收稿日期] 2017-09-06

[修回日期] 2017-11-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770460); 加拿大萨斯喀彻温省卫生研究基金会博士后基金项目(SHRF4144); 湖南省教育厅资助科研项目(10C1178); 南华大学博士启动资金项目(2014XQD37); 2015 年度“大学生研究性学习和创新性实验计划”校级项目

[作者简介] 钟丽园, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的病因及发病学, E-mail 为 2257868339@qq.com。通讯作者吕运成, 博士, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化的病因及发病学, E-mail 为 anthony0723@163.com。

到 As 的进展。

分拣受体 Sortilin 是由 SORT1 基因编码,属于囊泡分拣因子 10 (vacuolar protein sorting 10, Vps10p) 结构域受体家族的一员,其分子量为 95 kDa^[2-3]。Sortilin 在 As 密切相关的巨噬细胞、肝细胞以及血管平滑肌细胞中均有表达。目前有文献报道,在敲除载脂蛋白 E 或低密度脂蛋白受体 As 模型鼠中同时敲除 Sortilin,发现血浆中 LDL 水平显著降低,主动脉 As 斑块面积明显减少^[4-5]。而巨噬细胞是体内脂质代谢的关键细胞,影响到巨噬细胞的脂质代谢直接决定 As 进展情况^[6]。然而目前 Sortilin 对巨噬细胞内脂质代谢的调控作用尚不清楚。本文以 THP-1 巨噬细胞为研究对象,首先观察 ox-LDL 对 THP-1 巨噬细胞 Sortilin 表达的影响,然后分析高表达或沉默 Sortilin 对 THP-1 巨噬细胞胆固醇流出和胞内脂质含量的影响,探讨 Sortilin 对巨噬细胞脂质蓄积和泡沫化的调控作用。

1 材料和方法

1.1 材料和试剂

THP-1 细胞与 293T 细胞购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心;佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA) 购自 Sigma 公司;胎牛血清购自上海四季青有限公司;RPMI 1640 培养基购自 Gibco 公司;Sortilin 抗体购自 Abcam 公司; β -actin 抗体、辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG (H+L) 购自上海碧云天生物技术公司;ox-LDL 购自广州奕源有限公司;Sortilin shRNA 和 riboFECTTM CP 转染试剂购自广州市锐博生物科技有限公司;Lipofectamine 2000 购自 Invitrogen 公司;慢病毒载体(Ubi-MCS-3FLAG-SV40-puromycin) 购自上海吉凯基因化学技术有限公司。

1.2 细胞培养与处理

THP-1 细胞用含有 10% 小牛血清 RPMI 1640 培养液,于 37°C、5% CO₂ 培养箱中静置培养。在每次实验前用 160 nmol/L PMA 孵育 THP-1 细胞 24 h,诱导使其分化成巨噬细胞。

1.3 慢病毒载体包装和转染

构建 SORT1 (ID:6272) 的慢病毒载体(LV-Sortilin, Ubi-MCS-3FLAG-SV40-puromycin as the vector),按 Invitrogen 公司 Lipofectamine 2000 使用说明共转染 293T 细胞,转染后 8 h 更换为完全培养基,培养 48 h 后,收集富含慢病毒颗粒的细胞上清液,对其浓缩纯化后得到高滴度的慢病毒浓缩液,再转染至

THP-1 细胞中测定并标定病毒滴度,保持最佳滴度为 2E+12 TU/L。

1.4 shRNA 转染

预先设计人 SORT1 的 shRNA 序列, Sortilin shRNA 的靶序列为 5'-GAGGCATTGTCTATTCCAA-3'。用 riboFECTTM CP 转染试剂将 shRNA 转染至荷脂 THP-1 巨噬细胞(2×10⁶ 个细胞/孔),转染浓度为 50 nmol/L。具体转染操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.5 Western blot 检测蛋白表达

收集处理的细胞,加入 RIPA 裂解液(购自上海碧云天生物技术公司),冰上裂解 30 min,4°C 离心 10 min,弃去沉淀,在 100°C 加热 5 min 以使蛋白质变性。用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶进行恒压 80 V 电泳 30 min,转恒压 100 V 电泳 60 min;电泳完毕后根据 Marker 显示,切取相应胶带进行转膜,恒压 13 V 转二氟化树脂膜 45 min。封闭液封闭 2 h,按 1:1000 加入鼠源性一抗,4°C 孵育过夜, TBST 洗 3 次,每次 5 min,1:1000 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗,室温孵育 1 h, TBST 洗 3 次。Tanon MP 软件扫描,获取图像,以实验组的条带光密度值与内参进行比较和半定量分析。

1.6 液体闪烁计数法检测胞内胆固醇流出

将 THP-1 细胞用 PMA 诱导分化为巨噬细胞后,将细胞分为 5 组:(1) 对照组;(2) LV-Control 组;(3) LV-Sortilin 组;(4) Scramble shRNA 组;(5) Sortilin shRNA 组。用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)洗涤细胞,加入 50 mg/L ox-LDL 和 1 mCi/L [³H] 胆固醇孵育标记 24 h,再用含 2 g/L 牛血清白蛋白的 RPMI 1640 培养液培养细胞 24 h, PBS 洗涤细胞,重悬于含 10 mg/L 载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 的新鲜培养基 12 h。用闪烁计数法分别检测培养液和细胞的 [³H] 胆固醇,胆固醇流出用培养液每分钟记数(counts per minute, CPM)除以总 CPM(培养液 CPM+细胞 CPM),再乘以 100% 来表示。

1.7 高效液相色谱检测胞内胆固醇含量

根据 Lu 等^[7] 实验方法进行。将 THP-1 巨噬细胞分为 5 组:(1) 对照组;(2) LV-Control 组;(3) LV-Sortilin 组;(4) Scramble shRNA 组;(5) Sortilin shRNA 组。50 mg/L ox-LDL 孵育 24 h 行脂质流出实验后收集细胞。采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)测定 THP-1 巨噬细胞内的总胆固醇(total cholesterol, TC)、游离胆固

醇 (free cholesterol, FC) 和胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 水平, 结果以蛋白内参校准, 计算峰面积后做统计分析, 并计算胆固醇酯与总胆固醇的比值。

1.8 油红 O 染色

将各组诱导分化的泡沫细胞行脂质流出实验后, 用 PBS 轻轻洗涤细胞 2 次, 4% 多聚甲醛固定细胞 5 min, PBS 洗涤 1~2 min, 加油红 O 工作液 60℃ 烤箱染色 15~20 min, 以去离子水清洗 2 次, 苏木素 (购自上海碧云天生物科技有限公司) 染核 5~7 min 后去离子水清洗 5 min, 用 0.5% 盐酸酒精快速分色并以清水返蓝后, 在 40× 显微镜下观察并拍照, 显示的鲜红色颗粒即为脂滴。

1.9 统计学分析

以上所有实验均重复 3 次。实验所得数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计分析采用组间比较的方差分析及两两比较的 LSD-t 检验, 由 SPSS 22.0 统计软件完成。P<0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 不同浓度 ox-LDL 对巨噬细胞 Sortilin 表达的影响

将不同浓度梯度 (0、12.5、25、50、100 mg/L) 的 ox-LDL 与 THP-1 巨噬细胞共同孵育 24 h, 以探讨 ox-LDL 对 THP-1 巨噬细胞 Sortilin 表达的影响。Western blot 结果表明, ox-LDL 以浓度梯度依赖性方式显著增加 Sortilin 的表达, 并且在 50 mg/L ox-LDL 处理 THP-1 巨噬细胞时, Sortilin 蛋白水平达到高峰 (图 1)。表明 ox-LDL 能以剂量依赖方式上调巨噬细胞 Sortilin 表达。

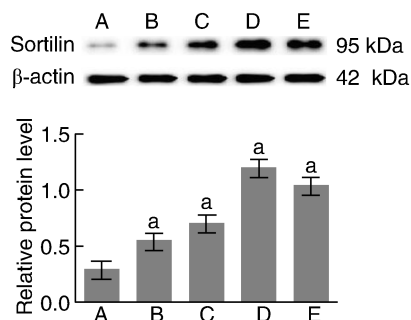


图 1. 不同浓度 ox-LDL 处理巨噬细胞 24 h 后 Sortilin 表达的变化 A 为 0 mg/L ox-LDL 组, B 为 12.5 mg/L ox-LDL 组, C 为 25 mg/L ox-LDL 组, D 为 50 mg/L ox-LDL 组, E 为 100 mg/L ox-LDL 组。a 为 P<0.05, 与 0 mg/L ox-LDL 组比较。

Figure 1. Changes of Sortilin expression in macrophages treated with different concentrations of ox-LDL for 24 hours

2.2 ox-LDL 处理不同时间对巨噬细胞 Sortilin 表达的影响

将 50 mg/L ox-LDL 与 THP-1 巨噬细胞共同孵育不同时间梯度 (0、6、12、24、48 h), 以进一步探究 ox-LDL 对 THP-1 巨噬细胞 Sortilin 表达的影响。Western blot 结果表明, ox-LDL 以时间梯度依赖性方式显著增加 Sortilin 的表达, 并且在 ox-LDL 处理 THP-1 巨噬细胞 24 h 时, Sortilin 蛋白表达水平最高 (图 2)。证实 ox-LDL 能以时间依赖方式上调巨噬细胞 Sortilin 表达。

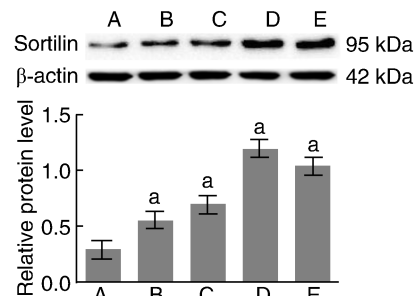


图 2. 50 mg/L ox-LDL 处理巨噬细胞不同时间后 Sortilin 表达的变化 A 为 0 h 组, B 为 6 h 组, C 为 12 h 组, D 为 24 h 组, E 为 48 h 组。a 为 P<0.05, 与 0 h 组比较。

Figure 2. Changes of Sortilin expression in macrophages treated with 50 mg/L ox-LDL at different time points

2.3 Sortilin 对巨噬细胞胆固醇流出的影响

为观察 Sortilin 对胞内脂质流出的影响, 将 THP-1 巨噬细胞分为 5 组: (1) 对照组; (2) LV-Control 组; (3) LV-Sortilin 组; (4) Scramble shRNA 组; (5) Sortilin shRNA 组, 检测 Sortilin 蛋白表达。LV-Sortilin 组 Sortilin 蛋白表达明显增高, Sortilin shRNA 组明显降低, 提示干预 Sortilin 表达成功 (图 3)。

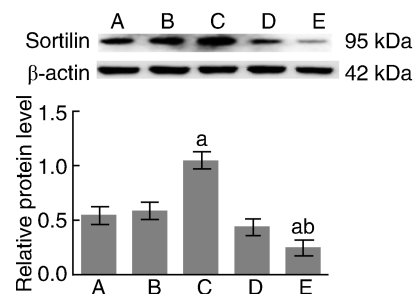


图 3. 转染 LV-Sortilin 和 Sortilin shRNA 后巨噬细胞 Sortilin 蛋白表达 A 为对照组, B 为 LV-Control 组, C 为 LV-Sortilin 组, D 为 Scramble shRNA 组, E 为 Sortilin shRNA 组。a 为 P<0.05, 与对照组比较; b 为 P<0.05, 与 LV-Sortilin 组比较。

Figure 3. Sortilin protein expressions in macrophages transfected with LV-Sortilin and Sortilin shRNA

各组细胞用 50 mg/L ox-LDL 和 1 mCi/L [^3H] 胆固醇孵育标记 24 h 后,重悬于 10 mg/L ApoA1 的培养基孵育 12 h,收集培养液和细胞后用液体闪烁计数器进行检测;结果显示,Sortilin 过表达后细胞胆固醇流出与对照组相比明显减少,Sortilin 沉默后则明显增多,提示 Sortilin 能够抑制巨噬细胞内胆固醇流出(图 4)。

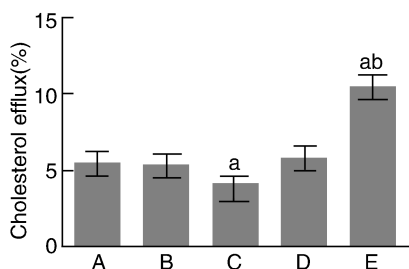


图 4. Sortilin 高表达和沉默时巨噬细胞胆固醇流出的变化
A 为对照组, B 为 LV-Control 组, C 为 LV-Sortilin 组, D 为 Scramble shRNA 组, E 为 Sortilin shRNA 组。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 LV-Sortilin 组比较。

Figure 4. Changes of cholesterol efflux in macrophages under the overexpression and silence of Sortilin

表 1. Sortilin 对荷脂 THP-1 巨噬细胞内胆固醇含量的影响 ($n=3$)

Table 1. Effect of Sortilin on cholesterol contents in lipid-loaded THP-1 macrophages ($n=3$)

分 组	TC (mg/g protein)	FC (mg/g protein)	CE (mg/g protein)	CE/TC (%)
对照组	342.94±21.56	159.76±14.57	183.18±17.86	53.41
LV-Control 组	343.15±21.84	160.62±15.35	182.53±18.38	53.19
LV-Sortilin 组	360.72±23.21 ^a	164.08±15.48 ^a	196.64±16.75 ^a	54.51
Scramble shRNA 组	343.25±22.36	158.52±14.84	184.73±17.25	53.81
Sortilin shRNA 组	327.58±18.32 ^{ab}	155.95±15.36 ^{ab}	171.63±15.22 ^{ab}	52.39

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 LV-Sortilin 组比较。

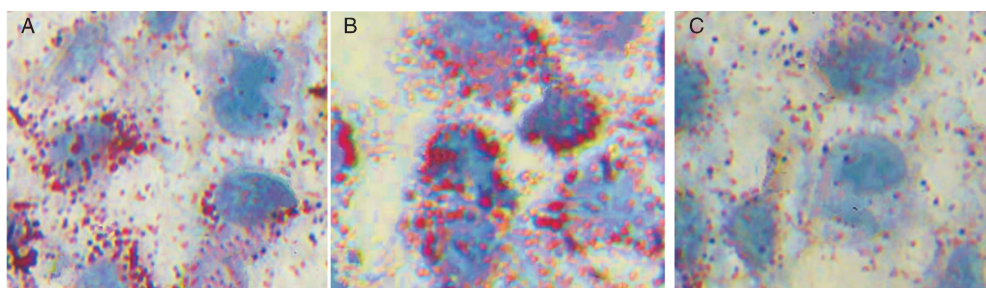


图 5. Sortilin 高表达和沉默时巨噬细胞内脂滴的情况 (40×) A 为对照组, B 为 LV-Sortilin 组, C 为 Sortilin shRNA 组。

Figure 5. Situation of lipid droplets in macrophages under the overexpression and silence of Sortilin (40×)

3 讨 论

胆固醇在巨噬细胞中蓄积形成泡沫细胞是 As 病变形成的特征性病理变化。研究表明,巨噬细胞摄取

2.4 Sortilin 对巨噬细胞脂质含量的影响

实验分组同“2.3”。各组细胞用 50 mg/L ox-LDL 孵育 24 h 行脂质流出实验后,收集细胞用 HPLC 检测胞内胆固醇含量。结果显示,与对照组比较,Sortilin 过表达后明显增加荷脂 THP-1 巨噬细胞内 TC、FC 和 CE 的含量,而 Sortilin 沉默后结果相反;并且 Sortilin 沉默组的巨噬细胞内各胆固醇含量明显低于 Sortilin 过表达组,各组间 CE/TC 百分比变化无显著差异(表 1)。结果证实 Sortilin 增加胞内胆固醇含量,促进巨噬细胞脂质蓄积。

2.5 Sortilin 对巨噬细胞内脂滴的影响

将 THP-1 巨噬细胞分为 3 组:(1)对照组;(2) LV-Sortilin 组;(3) Sortilin shRNA 组。各组细胞用 50 mg/L ox-LDL 孵育 24 h 后行脂质流出实验,油红 O 染色观察胞内脂滴情况。结果发现,Sortilin 过表达后细胞内脂滴明显,数量较多,脂质蓄积明显,THP-1 巨噬细胞泡沫化明显;而 Sortilin 沉默后细胞内脂滴瘦小,脂质蓄积明显减少(图 5)。提示 Sortilin 促进胞内脂质蓄积,加速巨噬细胞泡沫化进程。

ox-LDL 或富含甘油三酯的脂蛋白后转化为泡沫细胞,而巨噬细胞向外排出胆固醇可减慢甚至逆转泡沫化的进程^[8]。本研究结果发现,THP-1 巨噬细胞 Sortilin 表达呈 ox-LDL 剂量和时间依赖性上调,并且

Sortilin 可明显促进 ox-LDL 所诱导的巨噬细胞脂质蓄积;进一步研究 Sortilin 促进脂质蓄积的机制发现, Sortilin 可抑制 ApoA1 介导的巨噬细胞胆固醇流出,从而促进胞内脂质蓄积,加速泡沫细胞的形成。

分拣受体 Sortilin 是新发现的 Vps10p 结构域受体家族一员,成熟的 Sortilin 蛋白绝大部分定位于反面高尔基体网状结构,分拣胞内新合成的蛋白底物,形成胞内体到达胞膜或介导进入溶酶体降解;小部分 Sortilin 蛋白(约 10%)定位于细胞膜上,介导细胞摄取、内吞蛋白底物并转运入溶酶体降解^[9-10]。因此,Sortilin 通过影响蛋白底物的胞内运输和溶酶体降解,从而参与包括脂质基因在内多种靶基因的表达水平与功能及其介导相应生理与病理过程的调控。最近研究表明 Sortilin 参与调控肝细胞内脂质和体内血脂代谢过程,并且具有促 As 的潜能^[4]。然而关于 Sortilin 对体内脂质代谢的关键细胞——巨噬细胞脂质代谢调控的研究鲜有报道。目前仅 Patel 团队^[1]发现 Sortilin 促进巨噬细胞摄取天然(未修饰的)LDL,并且不受低密度脂蛋白受体的影响;过表达 Sortilin 的巨噬细胞摄取天然 LDL 量较对照组增加 29%,并促进泡沫细胞的形成和 As 的进展。而本研究采用氧化修饰的 ox-LDL 孵育巨噬细胞,结果发现 ox-LDL 可呈时间和剂量依赖性上调巨噬细胞 Sortilin 表达;上调 Sortilin 表达能够促进巨噬细胞内脂质蓄积和泡沫化,这与 Patel 团队的实验结果相一致。此外,我们还进一步发现 Sortilin 能够减少巨噬细胞内胆固醇流出,进而促进胞内脂质蓄积,加速巨噬细胞泡沫化的进程。

胆固醇流出是调节巨噬细胞脂质代谢动态平衡的重要环节,对减少胞内脂质蓄积、防止泡沫细胞形成和 As 发生发展具有重要意义。本研究发现 Sortilin 减少 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的胆固醇流出,对于其中具体的分子机制,我们推测存在两个方面的可能性:一方面 Sortilin 可能直接抑制胞内胆固醇流出;另一方面 Sortilin 可能影响到介导胞内胆固醇流出的转运蛋白的表达与功能。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 是介导胞内胆固醇流出的重要转运体,多分布于富含胆固醇和磷脂的细胞质膜脂筏部位,介导磷脂和胆固醇流出至无脂或贫脂的 ApoA1^[11]。Sortilin 可能与脂筏上的三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 蛋白相结合,并将其转运至溶酶体降解,从而抑制巨噬细胞内胆固醇的流出^[2]。作为脂质代谢新调控因子,Sortilin 通过介导脂质摄取、流出等多个代谢环节,影响巨噬细胞脂质代谢平衡,从而促进脂质蓄积和泡沫化的进程。在本研

究中我们仅初步探讨了 Sortilin 通过抑制巨噬细胞内脂质流出来促进胞内脂质蓄积的调控作用,对于 Sortilin 减少巨噬细胞胆固醇流出的分子机制有待进一步研究。

总之,本文探讨了 Sortilin 对巨噬细胞脂质代谢的调控作用。Sortilin 通过抑制胞内脂质流出,促进巨噬细胞内脂质蓄积。基于此,本课题组以后将进一步深入探讨 Sortilin 抑制胆固醇流出的具体机制,为 Sortilin 对巨噬细胞脂质代谢调控提供实验证据,从而为干预血管壁脂质沉积和 As 性疾病的进展提供新的治疗靶点。

[参考文献]

- [1] Patel KM, Strong A, Tohyama J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2015, 116(5): 789-796.
- [2] Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, et al. Sortilin: A novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 460(2016): 11-17
- [3] Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 92.
- [4] Strong A, Patel K, Rader DJ. Sortilin and lipoprotein metabolism: making sense out of complexity[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(5): 350-357.
- [5] Strong A, Ding Q, Edmondson AC, et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2 807-816.
- [6] 郑鹏飞, 唐和蔚, 李红艳. 巨噬细胞在动脉粥样硬化形成中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4): 784-786.
- [7] Lu Q, Tang SL, Liu XY, et al. Tertiary-butylhydroquinone upregulates expression of ATP-binding cassette transporter A1 via nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Circ J*, 2013, 77(9): 2 399-408.
- [8] 周云, 沃兴德. 巨噬源性泡沫细胞形成过程中的机理研究及其进展[J]. *生命科学杂志*, 2010, 22(6): 579-582.
- [9] Sparks CE, Sparks RP, Sparks JD. The enigmatic role of sortilin in lipoprotein metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(6): 598-600.
- [10] Mortensen MB, Kjolby M, Bentzon JF. Sortilin and atherosclerosis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19 352-353.
- [11] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis[J]. *J Mol Med*, 2017, 95(11): 1 153-165.

(此文编辑 曾学清)