

荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达与胆固醇流出的影响及机制

邹瑾^{1,2}, 赵真旺², 吴洁¹, 王刚^{1,2}, 唐朝克²

(1. 南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室
南华大学医学研究实验中心 分子靶标湖南省协同创新中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 荷叶碱; ATP 结合盒转运体 A1; 胆固醇流出; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 肝 X 受体 α

[摘要] **目的** 观察荷叶碱(NF)对巨噬细胞源性泡沫细胞 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)表达和胆固醇流出的影响及机制。**方法** 体外培养人源性 THP-1 单核细胞, 使用佛波酯(160 nmol/L)对其进行诱导, 促进其分化为巨噬细胞, 并在 50 mg/L 氧化低密度脂蛋白处理下, 使其荷脂形成泡沫细胞, 进行常规体外培养细胞。高效液相色谱检测泡沫细胞内脂质成分, 液体闪烁计数器检测泡沫细胞胆固醇流出的水平; 实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 ABCA1 表达情况。PPAR γ 抑制剂 GW9662 和 LXR α 抑制剂 GGPP 分别处理泡沫细胞, 通过荧光定量 PCR 和 Western blot 检测荷叶碱对泡沫细胞 PPAR γ 、LXR α 和 ABCA1 表达的影响。**结果** 荷叶碱显著减少泡沫细胞内的脂质成分, 增加 ABCA1 表达与胆固醇流出水平。PPAR γ 抑制剂 GW9662 处理细胞后, 显著降低了 PPAR γ 、LXR α 和 ABCA1 的表达。泡沫细胞在 LXR α 抑制剂 GGPP 处理下, 也明显降低了 LXR α 和 ABCA1 表达。**结论** 荷叶碱通过 PPAR γ /LXR α 途径上调巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 的表达, 促进胆固醇流出, 减少细胞内脂质蓄积。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Nuciferine promotes ABCA1 expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells and its mechanism

ZOU Jin^{1,2}, ZHAO Zhenwang², WU Jie¹, WANG Gang^{1,2}, TANG Chaoke²

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;
2. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Medical Research Experiment Center & Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] nuciferine; ATP binding cassette transporter A1; cholesterol efflux; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; liver X receptor α

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects and mechanisms of nuciferine (NF) on the expression of ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol efflux in THP-1 macrophages-derived foam cells. **Methods** THP-1 cells were differentiated into macrophages by 160 nmol/L phorbol myristate acetate. THP-1 derived macrophages were incubated with 50 mg/L oxidized low density lipoprotein to induce foam cells and cultured with typical approaches. Lipids contents were tested with high performance liquid chromatogram. Liquid scintillation counter was used to determine the efficiency of cholesterol efflux. Real-time PCR and Western blot were used to quantify the expression of ABCA1. The THP-1 macrophages derived foam cells were pretreated with peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) inhibitor GW9662 or LXR α inhibitor GGPP to detect the expression of ABCA1 by real-time quantitative PCR and Western blot.

Results NF obviously reduced the intracellular Lipids contents, increased the ABCA1 expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophages derived foam cells. PPAR γ inhibitor GW9662 and LXR α inhibitor GGPP both interfered NF-

[收稿日期] 2018-07-09

[修回日期] 2018-09-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770461)

[作者简介] 邹瑾, 硕士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail 为 81003442@qq.com。通信作者王刚, 硕士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail 为 783224908@qq.com。通信作者唐朝克, 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。

promoted ABCA1 expression. **Conclusion** NF up-regulates the expression of ABCA1 by PPAR γ /LXR α pathway to promote the cholesterol efflux and reduce the lipid accumulation in THP-1 macrophages derived foam cells.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是由机体脂质代谢紊乱和慢性炎症共同作用而导致的心血管症状,严重威胁着人类身心健康,其中泡沫细胞的大量形成是诱导并促进动脉粥样硬化发生发展的重要因素^[1]。因此,抑制泡沫细胞形成是防治动脉粥样硬化性心血管疾病的主要策略。ATP 结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)是位于细胞膜上的一种转运蛋白,能够介导细胞内多余的游离胆固醇流出与细胞外的载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)结合,形成高密度脂蛋白,降低细胞脂质蓄积^[2]。因此,ABCA1 是影响泡沫细胞形成的关键蛋白,探寻 ABCA1 的调控机制对减少泡沫细胞形成以及抗动脉粥样硬化有重要意义。

荷叶碱(nuciferine, NF)是从荷花中提取的一种阿朴啡型生物碱,具有降低血脂、抗氧化、清除自由基、减肥等药效^[3]。新近研究表明,荷叶碱不但能够降低小鼠血清炎症、降低血管炎症、降低动脉粥样硬化的形成与发展^[4-5],而且具有增加脂酶活性、减少氧化应激及调控脂质合成与氧化代谢、改善小鼠高脂血症的功能^[6-7]。但荷叶碱对泡沫细胞形成,尤其是对胆固醇流出的影响仍不清楚。本研究主要探究荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 和胆固醇流出的影响及潜在机制。

1 材料和方法

1.1 细胞和试剂

人源性 THP-1 单核细胞系(中国科学院细胞库,中国),荷叶碱(Sigma-Aldrich, 美国),佛波酯(Sigma, 美国),总 RNA 提取试剂盒(碧云天, 中国),ABCA1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)和 GAPDH 的 PCR 上下引物(上海生工, 中国),小鼠抗人 ABCA1 一抗(ABCAM, 美国),兔抗人 PPAR γ 一抗(ABCAM, 美国),兔抗人 LXR α 一抗(ABCAM, 美国),小鼠抗人 β -actin 一抗(Proteintech, 中国),辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔/小鼠二抗(碧云天, 中国)。其余试剂均购买自国内或国外专业试剂公司并均为分析纯。

1.2 细胞培养

静置培养人源 THP-1 单核细胞,其条件为:12% 胎牛血清的 1640 培养液,37℃、5% CO₂。培养一段时间后,选择状态较好的 THP-1 单核细胞接种在 6 孔板上,添加佛波酯(160 nmol/L)处理 24 h,对其进行诱导,促进其转化为巨噬细胞;然后,共孵育含 50 mg/L 氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)无血清培养基过夜,形成巨噬细胞源性泡沫细胞,进行下一步实验。

1.3 高效液相色谱分析

巨噬细胞源性泡沫细胞在不同浓度(2.5、5、10、20 μ mol/L)的荷叶碱处理 24 h 后,经 PBS 清洗 3 次后,加入 0.9% NaCl 悬浮细胞,用超声震荡仪破碎细胞,收集细胞破碎液,离心后保留上清液,即待测样本,使用 BCA 法测定待测样本中的蛋白溶度。将标准胆固醇溶解于异丙醇中,配置成 1 g/L 的储存液,制备 0~40 g/L 的标准胆固醇溶液梯度。各取 0.1 mL 的梯度标准液和样本液通过高效液相色谱仪进行分析。其中,流动相是异丙醇、正庚烷和乙腈(体积比 35:12:53)的混合液,流速为 1 mL/min,柱温 4℃,在 226 nm 处检测,其峰面积即相应胆固醇含量。游离胆固醇(free cholesterol, FC)直接检测;总胆固醇(total cholesterol, TC)需经过胆固醇酯酶(胆固醇酯水解成游离胆固醇)处理后检测;胆固醇酯(cholesterol ester, CE)=TC-FC,单位是 mg/g 细胞蛋白质。

1.4 实时荧光定量 PCR

THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞在 10 μ mol/L 荷叶碱或 PPAR γ 抑制剂 10 μ mol/L GW9662、LXR α 抑制剂 10 μ mol/L GGPP 处理后,使用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA,取 2 μ g RNA 上机进行实时荧光定量 PCR 分析。首先,94℃ 预变性 3 min,然后按照变性(94℃, 20 s)、退火(55℃, 20 s)、延伸(68℃, 20 s)的顺序循环 40 次。ABCA1 引物上游为 5'-CCTGT-CATCTACTGGCTCTCTA-3',下游为 5'-CAGATTGTG-GAGGACACATAG-3';PPAR γ 引物上游为 5'-CCCAAGTTTGAGTTTGCTGTG-3',下游为 5'-GCGGTCCCACTGAGAATAATG-3';LXR α 引物上游为 5'-CGATCGAGGTGATGCTTCTG-3',下游为 5'-GGCAAAGTCTTCCCGGTTAT-3';GAPDH 作为内参。

1.5 Western blot 检测

THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞经过相应的处理

后,使用细胞裂解液破坏细胞提取细胞内总蛋白,通过 BCA 法进行蛋白定量。以每孔 50 μg 蛋白进行上样,加入 6%或 8% SDS-PAGE 进行凝胶电泳,分别以 80 V 和 120 V 恒电压进行浓缩电泳和分离电泳,通过湿转法以 200 mA 恒电流进行转膜,丽春红染色评价其转膜效果。使用 5%脱脂牛奶封闭 PVDF 膜约 2~4 h。然后,分别孵育按照一定比例稀释的一抗,4℃过夜。TBST 漂洗 3 次后,室温孵育 1:1000 稀释后的辣根过氧化物酶标记的二抗 2 h。漂洗 3 次后,避光的条件下,将显影液均匀涂抹在 PVDF 膜上,进行显影并分析。 β -actin 作为内参。

1.6 胆固醇流出检测

细胞胆固醇流出实验参考之前使用的方法进行^[8]。首先,使用含有 0.2 $\mu\text{Ci/mL}$ [^3H] 标记胆固醇的无血清培养基孵育细胞 48 h;然后,PBS 重复清洗细胞 5 次;接着,在含有 0.5%胎牛血清的培养液中添加 10 mg/L 的 ApoA1 与细胞共孵育 12 h;最后,液体闪烁计数仪测定培养液和细胞中 [^3H] 胆固醇

的放射性,胆固醇流出率用培养液中 CPM 除以总 CPM(培养液 CPM+细胞 CPM)的比值表示。

1.7 统计分析

所有实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较均采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 荷叶碱降低巨噬细胞源性泡沫细胞脂质蓄积

THP-1 源性巨噬细胞在 50 mg/L ox-LDL 的处理下荷脂形成泡沫细胞。不同浓度 (2.5、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$) 的荷叶碱处理巨噬细胞源性泡沫细胞 24 h 后,高效液相色谱仪分析脂质成分,其结果如表 1 显示,各组 CE/TC 比值均高于 55%,提示泡沫细胞模型已经成功建立;同时结果也表明,10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的荷叶碱均显著性减少了细胞内 TC、FC 和 CE 水平,说明荷叶碱能够减少细胞内脂质水平,降低细胞脂质蓄积。

表 1. 荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞脂质含量的影响

Table 1. The effect of NF on lipid content in macrophage-derived foam cells

项 目	对照组	2.5 $\mu\text{mol/L}$ NF 组	5 $\mu\text{mol/L}$ NF 组	10 $\mu\text{mol/L}$ NF 组	20 $\mu\text{mol/L}$ NF 组
TC (mg/g)	643.27 \pm 24.84	625.22 \pm 24.82	600.75 \pm 33.39	524.98 \pm 31.80 ^a	511.26 \pm 24.10 ^a
FC (mg/g)	239.69 \pm 15.11	236.81 \pm 17.70	224.28 \pm 24.83	196.87 \pm 21.76 ^a	192.75 \pm 21.85 ^a
CE (mg/g)	403.58 \pm 23.90	388.41 \pm 28.31	376.47 \pm 44.07	328.11 \pm 30.92 ^a	318.51 \pm 21.04 ^a
CE/TC (%)	62.72 \pm 2.91	62.10 \pm 2.95	62.57 \pm 5.00	61.48 \pm 3.84	61.32 \pm 3.46

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 荷叶碱增加巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达和胆固醇流出

接下来,我们探究荷叶碱对胆固醇流出以及其转运蛋白的影响。液体闪烁计数仪显示,荷叶碱显著性增加了胆固醇流出水平;实时荧光定量 PCR 和

Western blot 检测表明,荷叶碱能够明显增加 ABCA1 的 mRNA 和蛋白质表达水平(图 1)。该结果说明荷叶碱能够促进 ABCA1 表达,增加其介导的胆固醇流出,减少细胞内脂质水平,降低脂质蓄积。

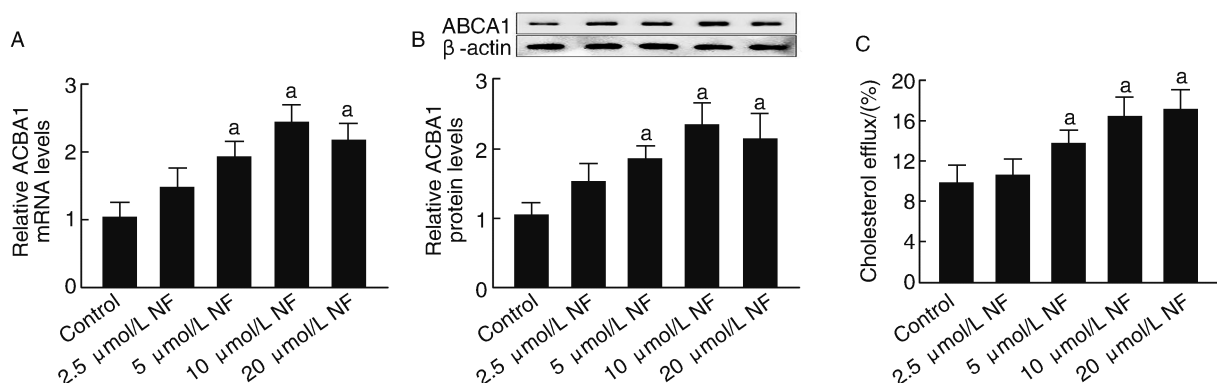


图 1. 荷叶碱对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达及其介导胆固醇流出的影响 ($n=3$) A 为荷叶碱对 ABCA1 mRNA 表达的影响;B 为荷叶碱对 ABCA1 蛋白表达的影响;C 为荷叶碱对 ABCA1 介导胆固醇流出的影响。a 为 $P < 0.05$,与 Control 组比较。

Figure 1. The effect of NF on the expression of ABCA1 and the level of cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells ($n=3$)

2.3 荷叶碱通过 LXR α 促进 ABCA1 表达

我们选用 10 $\mu\text{mol/L}$ 荷叶碱对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞进行处理,探究荷叶碱调控 ABCA1 表达的内在机制。LXR α 是 ABCA1 重要的转录激活因子,能够结合在 ABCA1 启动子区,促进 ABCA1 基因转录与表达^[9]。对 LXR α 表达情况进行检测显示,荷叶碱能够降低 LXR α 的转录与表达(图 2A、B)。为了进一步证实 LXR α 在调控 ABCA1 表达的作用,我们使用 LXR α 抑制剂 GGPP 处理后,检测荷叶碱对 ABCA1 的影响,结果显示,与荷叶碱单独处理组相比,GGPP 和荷叶碱共同处理组的 ABCA1 表达显著性降低(图 2C-F),说明了荷叶碱能够通过促进 LXR α 表达上调 ABCA1 表达。

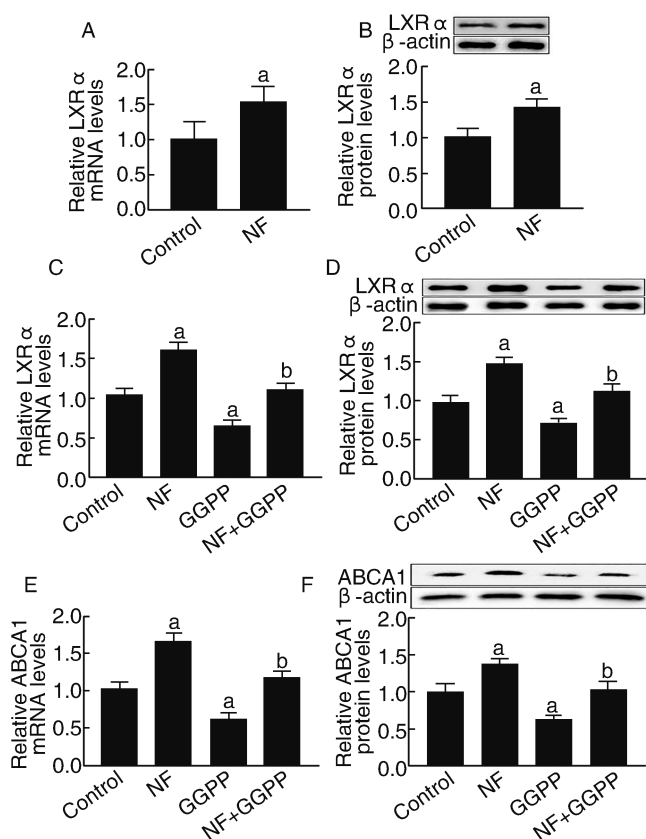


图 2. 荷叶碱通过促进 LXR α 表达上调 ABCA1 表达 ($n=3$)

A、B 为荷叶碱对 LXR α mRNA 及蛋白表达的影响;C-F 为 LXR α 抑制剂 GGPP (10 $\mu\text{mol/L}$) 处理后,荷叶碱对 LXR α 和 ABCA1 mRNA 及蛋白表达的影响。a 为 $P<0.05$,与 Control 组比较;b 为 $P<0.05$,与 NF 组比较。

Figure 2. NF promotes the expression of ABCA1 via the LXR α ($n=3$)

2.4 荷叶碱通过 PPAR γ /LXR α 途径上调 ABCA1 表达

先前有研究^[10-11]报道,PPAR γ /LXR α 信号通路参与 ABCA1 表达的调控,并且有文献^[12]表明,荷叶

碱能够促进 PPAR γ 表达。因此,我们接下来探究荷叶碱是否通过 PPAR γ /LXR α 途径调控 ABCA1 表达。实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测显示荷叶碱显著增加 PPAR γ 的 mRNA 和蛋白表达(图 3A、B)。使用 PPAR γ 抑制剂 GW9662 处理泡沫细胞后,检测发现 GW9662 能够拮抗荷叶碱上调 LXR α 和 ABCA1 表达的作用(图 3C-H),说明荷叶碱能够通过促进 PPAR γ 表达,增加 LXR α 表达,进而上调 ABCA1 表达。综上,我们的结果证明荷叶碱能够通过 PPAR γ /LXR α 途径上调 ABCA1 表达,促进胆固醇流出,降低细胞内脂质蓄积。

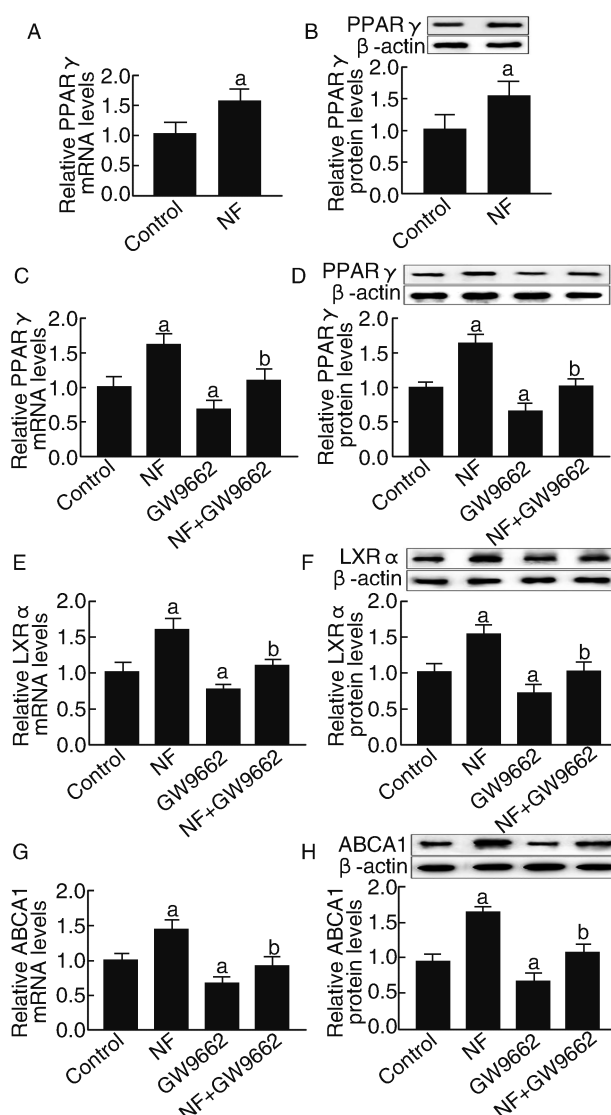


图 3. 荷叶碱通过 PPAR γ /LXR α 信号通路上调 ABCA1 表达 ($n=3$)

A、B 为荷叶碱对 PPAR γ mRNA 和蛋白表达的影响;C-H 为 PPAR γ 抑制剂 GW9662 (10 $\mu\text{mol/L}$) 处理后,荷叶碱对 PPAR γ /LXR α 和 ABCA1 mRNA 和蛋白表达的影响。a 为 $P<0.05$,与 Control 组比较;b 为 $P<0.05$,与 NF 组比较。

Figure 3. NF promotes the expression of ABCA1 via the PPAR γ /LXR α pathway ($n=3$)

3 讨论

动脉粥样硬化是引起冠心病、脑梗死、外周血管病的主要原因之一,发病机制十分复杂,其中脂质代谢异常是引起 As 发生发展的重要原因之一。当血管内皮细胞受损后,巨噬细胞渗透并浸润在血管内膜,吞噬大量脂质转化为泡沫细胞,这是 As 起始并发展的病理生理学基础^[13]。巨噬细胞源性泡沫细胞的大量形成不但促进动脉粥样斑块的形成,而且产生并释放大量的活性氧和炎症因子,加重炎症反应,加快 As 进展,导致心血管事件发生^[14]。因此,探索泡沫细胞形成的具体机制以及寻找抑制泡沫细胞形成的新方法对动脉粥样硬化的防治具有重要意义。

ABCA1 能够介导细胞内胆固醇流出并形成高密度脂蛋白,对抑制泡沫细胞形成,促进胆固醇逆向转运等具有重要作用^[15]。研究表明激活 LXR α 能够显著促进 ABCA1 表达以及其介导的胆固醇流出,减少泡沫细胞形成,抑制 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化发生发展^[16]。本课题组先前研究发现,葛根素通过 AMPK/PPAR γ /LXR α 信号通路上调 ABCA1 表达,促进其介导的胆固醇流出,降低细胞脂质蓄积^[17]。本研究发现荷叶碱能够通过 PPAR γ /LXR α 途径促进泡沫细胞 ABCA1 表达,增强其介导胆固醇流出的水平,降低细胞内脂质蓄积,进一步证实了 PPAR γ /LXR α 途径是调控 ABCA1 表达的信号通路。但 AMPK 是否参与荷叶碱对 ABCA1 的调控需要在后续的实验中探究。ABCA1 的调控机制十分复杂,除 PPAR γ /LXR α 途径外,还存在 JNK/Elk-1 等信号通路。荷叶碱在调控 ABCA1 表达的机制中是否还存在其他信号通路需要更加深入的探究。

荷叶具有较好的减肥降脂作用,而且来源广泛,价格低廉,是最有开发价值的植物之一,其中荷叶碱是荷叶发挥其功能的主要成分之一。研究表明,荷叶碱能改善小鼠血脂异常,主要通过调整肝脏细胞脂质合成和脂质摄取相关基因的表达,进而发挥其降脂的功效^[18-19]。有相关报道表明,荷叶碱还能通过抑制核因子 κ B 活性,降低血清炎症水平,发挥抗炎作用^[20]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是可降解细胞外基质的一类重要蛋白酶,参与斑块的形成、破裂、血管壁的重构,影响斑块的稳定性^[21-22]。荷叶碱能够调控 MMP-2、MMP-9 发挥抑制血管重构的作用,进而抑制动脉粥样硬化的发生发展^[4]。本研究主要研究荷叶碱对

外周细胞尤其泡沫细胞胆固醇流出与其转运体 ABCA1 的影响,而荷叶碱在泡沫细胞中对脂质的合成和摄取以及炎症反应的影响有待进一步深入探究。

综上所述,荷叶碱在抗动脉粥样硬化方面发挥重要作用。本研究发现荷叶碱能够通过 PPAR γ /LXR α 途径上调巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达,增加其介导的胆固醇流出,降低细胞内脂质蓄积,抑制泡沫细胞形成。荷叶碱由于其低廉的价格,较高的安全性及适应性,将具有广阔的临床应用前景,本研究为进一步开发荷叶碱作为抗 As 药物提供了一定的理论支持。

[参考文献]

- [1] Zhao ZW, Zhang M, Chen LY, et al. Heat shock protein 70 accelerates atherosclerosis by downregulating the expression of ABCA1 and ABCG1 through the JNK/Elk-1 pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1863(8): 806-822.
- [2] 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.
- [3] Li Z, Liu J, Zhang D, et al. Nuciferine and paeoniflorin can be quality markers of Tangzhiqing tablet, a Chinese traditional patent medicine, based on the qualitative, quantitative and dose-exposure-response analysis[J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 155-163.
- [4] 况军, 王巍. 荷叶碱对小鼠动脉粥样硬化血管炎症及基质金属蛋白酶的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(1): 97-100.
- [5] Sharma BR, Gautam LN, Adhikari D, et al. A comprehensive review on chemical profiling of *Nelumbo Nucifera*; Potential for drug development[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(1): 3-26.
- [6] 张丽静, 艾耀伟, 王政强. 荷叶碱防治小鼠高脂血症作用及其机制[J]. *医药导报*, 2015, 34(4): 440-444.
- [7] Zhang DD, Zhang JG, Wu X, et al. Nuciferine downregulates PerArnt-Sim kinase expression during its alleviation of lipogenesis and inflammation on oleic acid-induced hepatic steatosis in HepG2 cells[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 238.
- [8] 唐小二, 张敏, 李靓, 等. 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[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(9): 879-884.
- [9] Fu Y, Xin Z, Liu B, et al. Platycodin D inhibits inflammatory response in LPS-stimulated primary rat microglia cells through activating LXR alpha-ABCA1 signaling pathway[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1929.
- [10] Jiang T, Ren K, Chen Q, et al. Leonurine prevents atherosclerosis via promoting the expression of ABCA1 and ABCG1 in a PPAR gamma/LXR alpha signaling pathway-dependent manner[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1703-1717.
- [11] Ikhlef S, Berrougui H, Kamtchug Simo O, et al. Paraoxonase 1-treated ox-LDL promotes cholesterol efflux from macrophages by stimulating the PPAR gamma-LXR alpha-ABCA1 pathway[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(11): 1614-1629.

(下转第 924 页)

图检测的患者例数较少等,且患者的远期获益仍待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 梁峰,胡大一,沈珠军,等.冠状动脉旁路移植术后二级预防治疗AHA科学声明的解读[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(6):642-646.
- [2] 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗共识专家组.冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识[J].中华胸心血管外科杂志,2016,32(1):1-8.
- [3] 彭文星,冯频频,石秀锦,等.阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗[J].中国药房,2016,27(23):3172-3174.
- [4] Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(1):92-99.
- [5] Desta Z, Zhao X, Shin J G, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 CYP2C19 genetic polymorphism[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41(12):913-958.
- [6] 陈琿,蔡泓敏,冯端浩,等.CYP2C9和CYP2C19基因

多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展[J].中国药物应用与监测,2014(4):240-244.

- [7] 魏安华,顾智淳,周道年,等.氯吡格雷基因多态性在东亚人群中的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2016(3):153-157.
- [8] Bouman H J, Schömig E, van Werkum J W, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. Nature Med, 2011, 17(1):110-116.
- [9] 李瑞冰,郭宇,霍毅中,等.冠状动脉旁路移植术后围术期心肌梗死的诊断及病因分析[J].中国基层医药,2017,24(15):2363-2366.
- [10] Hu S, Zheng Z, Yuan X, et al. Coronary artery bypass graft: contemporary heart surgery center performance in China[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5(2):214-221.
- [11] 孙阿林,庞军涛,张振,等.血栓弹力图在老年急性冠脉综合征患者抗血小板药物治疗中的应用[J].临床心血管病杂志,2017(5):431-434.
- [12] 李旭东,路雯,李明哲,等.氯吡格雷弱代谢患者改服替格瑞洛的安全性及临床疗效观察[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(11):1163-1166.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第876页)

- [12] Yin J, Luo Y, Deng H, et al. Hugin Qingzhi medication ameliorates hepatic steatosis by activating AMPK and PPAR alpha pathways in L02 cells and HepG2 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(1):229-239.
- [13] Orekhov AN. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis[J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(4):279-284.
- [14] 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.
- [15] Zhang M, Zhao GJ, Yao F, et al. AIBP reduces atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and ameliorating inflammation in apoE^{-/-} mice[J]. Atherosclerosis, 2018, 273:122-130.
- [16] Gui Y, Yao S, Yan H, et al. A novel small molecule liver X receptor transcriptional regulator, nagilactone B, suppresses atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. Cardiovasc Res, 2016, 112(1):502-514.
- [17] Li CH, Gong D, Chen LY, et al. Puerarin promotes ABCA1-mediated cholesterol efflux and decreases cellular lipid accumulation in

THP-1 macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811:74-86.

- [18] Guo F, Yang X, Li X, et al. Nuciferine prevents hepatic steatosis and injury induced by a high-fat diet in hamsters[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e63770.
- [19] 韩晓,吴成爱,王伟,等.荷叶碱对bel-7402细胞胆固醇代谢的影响[J].现代生物医学进展,2008,8(9):1628-1630.
- [20] Wu H, Yang Y, Guo S, et al. Nuciferine ameliorates inflammatory responses by inhibiting the TLR4-mediated pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:939.
- [21] Eilenberg W, Stojkovic S, Kaider A, et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 56(1):147-156.
- [22] Silvello D, Narvaes LB, Albuquerque LC, et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability[J]. Biomarkers, 2014, 19(1):49-55.

(此文编辑 曾学清)