

棕榈酸对 EA. hy926 细胞胆固醇代谢相关基因表达的影响及机制

满永宏¹, 张驰¹, 赵晴¹, 包东武¹, 张伟¹, 赵岩¹, 王宇卿¹, 张东献²

(1. 南阳医学高等专科学校科研实验中心, 河南省南阳市 473061; 2. 海南医学院管理学院, 海南省海口市 571199)

[关键词] 棕榈酸; 胆固醇代谢; 内皮细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 研究棕榈酸(PA)对内皮细胞株 EA. hy926 胆固醇代谢的影响, 检测胆固醇流出、胆固醇胞内转化、脂蛋白摄入以及信号通路相关基因表达的变化。**方法** 体外培养内皮细胞株 EA. hy926, 分为白蛋白(ALB)对照组和 PA 处理组。采用实时荧光定量 PCR 法检测 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)、ABCG1、27-羟化酶、清道夫受体 A1(SR-A1)、SR-B1、CD36、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)、肝 X 受体 α (LXR α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的表达变化。**结果** 和 ALB 对照组相比, 10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ PA 处理组 ABCG1 mRNA 水平显著下降($P<0.01$), 20、30 $\mu\text{mol/L}$ PA 处理组 CD36、LOX-1 mRNA 水平显著升高($P<0.05$)。与 ALB 对照组相比, 10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ PA 处理组 LXR α mRNA 水平显著下降($P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.001$), 10 $\mu\text{mol/L}$ PA 处理组 PPAR γ mRNA 水平显著下降($P<0.05$)。而 10、20、30 $\mu\text{mol/L}$ PA 处理 EA. hy926 细胞未显著影响 ABCA1、SR-A1、SR-B1、27-羟化酶的表达。**结论** PA 能够改变内皮细胞 EA. hy926 细胞胆固醇流出和脂蛋白摄入相关基因的表达, 其机制与 LXR α 和 PPAR γ 信号途径有关。

[中图分类号] R54; R363

[文献标识码] A

Effect of palmitic acid on cholesterol metabolism-related gene expression in EA. hy926 cells and its mechanism

MAN Yonghong¹, ZHANG Chi¹, ZHAO Qing¹, BAO Dongwu¹, ZHANG Wei¹, ZHAO Yan¹, WANG Yuqing¹, ZHANG Dongxian²

(1. Scientific Research and Experiment Center, Nanyang Medical College, Nanyang, Henan 473061, China; 2. School of Management, Hainan Medical College, Haikou, Hainan 571199, China)

[KEY WORDS] palmitic acid; cholesterol metabolism; endothelial cell; atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of palmitic acid (PA) on cholesterol metabolism in endothelial cell line EA. hy926, and to detect the changes of cholesterol efflux, cholesterol intracellular transformation and lipoprotein uptake related gene expressions and related signaling pathways. **Methods** Endothelial cell line EA. hy926 was cultured in vitro and divided into albumin (ALB) control group and PA treatment group. The expression changes of ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1), ABCG1, 27-hydroxylase, scavenger receptor A1 (SR-A1), SR-B1, CD36, lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), liver X receptor α (LXR α) and peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. **Results** Compared with ALB control group, the level of ABCG1 mRNA decreased significantly in 10, 20, 30 $\mu\text{mol/L}$ PA treatment group ($P<0.01$), and the levels of CD36 and LOX-1 mRNA increased significantly in 20, 30 $\mu\text{mol/L}$ PA treatment group ($P<0.05$). Compared with ALB control group, the level of LXR α mRNA decreased significantly in 10, 20, 30 $\mu\text{mol/L}$ PA treatment group ($P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.001$), and the level of PPAR γ mRNA decreased significantly in 10 $\mu\text{mol/L}$ PA treatment group ($P<0.05$). However, the expressions of ABCA1, SR-A1, SR-B1 and 27-hydroxylase in EA. hy926 cells treated with 10,

[收稿日期] 2019-04-19

[修回日期] 2019-06-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81603283、U1504828、U1404827); 河南省高校科技创新人才支持计划(19HASTTT007); 南阳市科技攻关计划(GG2018093)

[作者简介] 满永宏, 硕士, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化的分子机制及有效干预, E-mail 为 man-yh@foxmail.com。通信作者王宇卿, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中药有效成分的提取及活性分析, E-mail 为 wyq2013@163.com。通信作者张东献, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的分子机制及有效干预, E-mail 为 dongxianzh@foxmail.com。

20 and 30 $\mu\text{mol/L}$ PA were not significantly affected.

Conclusion PA can change the expressions of cholesterol efflux and lipoprotein intake related genes in endothelial cell EA. hy926, and its mechanism is related to LXR α and PPAR γ signaling pathway.

胆固醇,特别是富含非酯化胆固醇的脂质囊泡,在内膜下胞外间隙的积累是动脉粥样硬化早期和晚期的重要事件^[1-2]。通过胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)从内膜下清除胆固醇则可以防止动脉粥样硬化的发生^[2]。RCT的关键步骤是胆固醇从动脉壁转移到高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。HDL通过内皮细胞进入内膜下空间,接受来自脂质巨噬细胞的胆固醇,然后返回血液并将胆固醇输送至肝脏^[3]。在此过程中,内皮细胞不仅控制 HDL 的跨内皮转运,还能够有效地将胆固醇转运至载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 和 HDL^[4-5]。

棕榈酸 (palmitic acid, PA) 在细胞和组织水平上发挥着多种生物学功能。合理的 PA 组织浓度能够稳定细胞膜的物理性质,保证蛋白质棕榈酰化和棕榈酰乙醇酰胺的生物合成以及维持肺黏膜的表面活性^[6]。但 PA 浓度失衡则与动脉粥样硬化、神经退行性疾病和癌症密切相关^[7]。本研究分析了 PA 对内皮细胞株 EA. hy926 胆固醇代谢相关基因表达的影响,探讨了其在胆固醇转运过程中的生物学意义。

1 材料和方法

1.1 主要试剂、仪器

内皮细胞株 EA. hy926 购自中国医学科学院基础医学研究所(编号:3111C0001CCC000475),经短串联重复序列(short tandem repeat, STR)鉴定和数据分析,符合 EA. hy926(ATCC[®] CRL-2922)的 STR 特征(广州凯普生物科技有限公司)。白蛋白(albumin, ALB)(批号:A7030, Sigma 公司), PA(批号:SLBQ8869V, Sigma 公司), DMEM 培养基(高糖)(北京鸿跃创新科技有限公司),定量 PCR 引物[生工生物工程(上海)股份有限公司], SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II (Tli RNaseH Plus)、PrimeScript[™] 1st Strand cDNA Synthesis Kit(宝生物工程(上海)有限公司), Ultrapure RNA Kit(康为世纪生物科技有限公司)。二氧化碳培养箱(Thermo 公司),实时荧光定量 PCR 仪(ABI 公司), NanoDrop List 分光光度计(Thermo 公司)。

1.2 细胞培养、分组及处理

EA. hy926 是稳定型内皮细胞株,为贴壁依赖性细胞,使用 DMEM(高糖)培养基,添加 10% 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、青霉素(100 kU/L)和链霉素(100 g/L),在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度条件下进行培养。当细胞汇合度达到 100% 时,采用 0.25% 胰蛋白酶消化,按 1:3 进行传代。接种 6 孔细胞培养板时,取对数生长期 EA. hy926 细胞,用 10% FBS 完全培养基制备细胞悬液,细胞接种量为 2.5×10^5 个/孔。培养 24 h 后,换成 2% FBS 完全培养基,分别加入 1% ALB 和 PA(10、20、30 $\mu\text{mol/L}$),继续孵育 24 h 后,收集上清,提取细胞总 RNA。以 ALB 组为对照组,PA 处理浓度根据前期研究数据确定。

1.3 棕榈酸-白蛋白复合物的制备

取 41 mg PA 溶于 1.6 mL NaOH(0.1 mol/L)中,在 70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中反应 1 h,每隔 15 min 混匀 1 次。取 50 μL 上述 PA 溶液,加入到 950 μL 10% ALB 溶液中,55 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中反应 1 h,即为 PA 母液(5 mmol/L)。PA 母液经 0.22 μm 过滤除菌,分装后存放于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 。使用前先恢复至室温,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中孵育 10 min,冷却后,用 10% ALB 稀释至固定浓度,再用完全培养基按 1:10 稀释处理细胞,使 ALB 在培养液中的最终浓度为 1%。

1.4 实时荧光定量 PCR 检测

当 6 孔细胞培养板内对照组和 PA 组细胞孵育时间到达 24 h 后,立即提取细胞总 RNA,溶于无 RNAase 水中。使用分光光度计测定每个样品的 RNA 浓度,然后用无 RNAase 水将各样品 RNA 调整至同一浓度。取 400 ng RNA 反转录合成 cDNA 模板,然后采用实时荧光定量 PCR(嵌合法)检测三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)、ABCG1、肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)、27-羟化酶、清道夫受体 A1(scavenger receptor A1, SR-A1)、SR-B1、CD36、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)、 β -actin mRNA 水平,所用引物见表 1。扩增循环反应条件选择仪器默认条件,具体为:95 $^{\circ}\text{C}$ 20 s 后进入循环阶段,95 $^{\circ}\text{C}$ 3 s, 60 $^{\circ}\text{C}$

30 s, 40 个循环, 然后采用融解曲线法检测产物特异性, 最后使用仪器配套软件进行数据分析。

表 1. 实时荧光定量 PCR 所用引物

Table 1. Primers for real-time fluorescence quantitative PCR

基因	引物序列(5'-3')
ABCA1	GGTGGTGTTCTTCCTCATTACT CCGCCTCACATCTTCATCTT
ABCG1	CTCCGCCTCATTGCCTATTT CGGCCACAGTGTCTAATCTTC
LXR α	GATCCTCCCGTGGCATTAAA TGATCTTCAGACACAGCACAG
27-羟化酶	CGTCAGATCCATCGGGTTAATG CATTCCAACCATCCAGGTATCG
SR-A1	GAAATGACAGCGAAGAGGAAATG GAGGTGGCTTCCATGTCTAA
SR-B1	CATCTACCCACCCAACGAAG GAAGTGAGGATGGGAGAGAAAC
CD36	CATTGGTGATGAGAAGGCAAAAC CACCACACCAACACTGAGTAA
LOX-1	CCACAGAAGGATACAGGACAAA CATTTACTCTGGCGGCTATCA
PPAR γ	GCTGGCCTCCTTGATGAATAA ACTCAAACCTGGGCTCCATAAA
β -actin	TGGCACCCAGCACAATGAA CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA

1.5 统计学分析

所有实验独立重复 3 次, 实验数据(计量资料)

采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据分析采用单因素方差分析 (ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PA 对内皮细胞胆固醇流出及胞内转化相关基因表达的影响

采用实时荧光定量 PCR 法(嵌合法)检测 PA 对 EA.hy926 内皮细胞胆固醇流出相关基因 (ABCA1、ABCG1、27-羟化酶、SR-B1) 表达的影响, 将对照组相应基因的表达量设定为 1。结果显示(图 1), 在 PA (10、20、30 $\mu\text{mol/L}$) 处理细胞 24 h 后, 各组 ABCA1 的相对表达量分别为 0.96 ± 0.08 、 0.98 ± 0.10 、 0.94 ± 0.07 , 与对照组相比差异不显著 ($P > 0.05$); 各组 27-羟化酶的相对表达量分别为 0.84 ± 0.04 、 0.86 ± 0.23 、 0.77 ± 0.04 , 与对照组相比差异不显著 ($P > 0.05$), 但其表达量有下降的趋势; 各组 SR-B1 的相对表达量分别为 0.91 ± 0.06 、 1.04 ± 0.07 、 0.92 ± 0.06 , 与对照组相比差异不显著 ($P > 0.05$)。以上结果说明, PA 处理没有显著影响 ABCA1、SR-B1 和 27-羟化酶的表达。在 PA (10、20、30 $\mu\text{mol/L}$) 处理细胞 24 h 后, 各组 ABCG1 的相对表达量分别 0.77 ± 0.02 、 0.83 ± 0.03 、 0.74 ± 0.05 , 与对照组相比差异显著 ($P < 0.01$), 但组间差异不显著, 说明 PA 处理能够显著下调 ABCG1 的表达, 且与 PA 处理浓度无关。

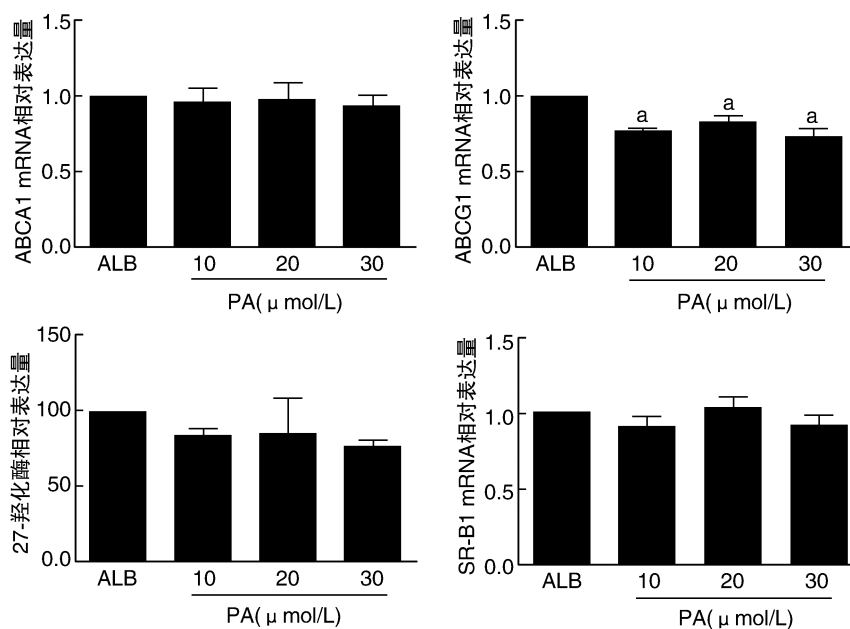


图 1. PA 对内皮细胞 ABCA1、ABCG1、27-羟化酶和 SR-B1 表达的影响 a 为 $P < 0.01$, 与对照组 (ALB) 相比。

Figure 1. Effect of PA on the expressions of ABCA1, ABCG1, 27-hydroxylase and SR-B1 in endothelial cells

2.2 PA 对内皮细胞脂蛋白摄取相关基因表达的影响

采用实时荧光定量 PCR 法(嵌合法)检测 PA 对 EA.hy926 内皮细胞脂蛋白摄取(胆固醇流入)相关基因(SR-A1、CD36、LOX-1)表达的影响,将对照组相应基因的表达量设定为 1。结果显示(图 2),在 PA(10、20、30 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞 24 h 后,各组 SR-A1 的相对表达量分别为 0.89 ± 0.11 、 0.95 ± 0.06 、 1.03 ± 0.11 ,与对照组相比差异不显著($P > 0.05$),说明 PA 处理没有显著影响 SR-A1 的表达。PA(10 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞 24 h 后,CD36 和 LOX-1 的相对表达量分别为 0.99 ± 0.06 、 0.99 ± 0.07 ,与对照组相比差异不显著($P > 0.05$),说明低剂量 PA 处理没有显著影响 CD36 和 LOX-1 的表达。但是,PA(20、30 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞 24 h 后,两处理组 CD36 的相对表达量分别为 1.40 ± 0.21 、 1.35 ± 0.09 ,与对照组相比差异显著($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);两处理组 LOX-1 的相对表达量分别为 1.40 ± 0.21 、 1.35 ± 0.09 ,与对照组相比差异显著($P < 0.05$),说明较高浓度 PA 处理能够显著上调 CD36 和 LOX-1 的表达。

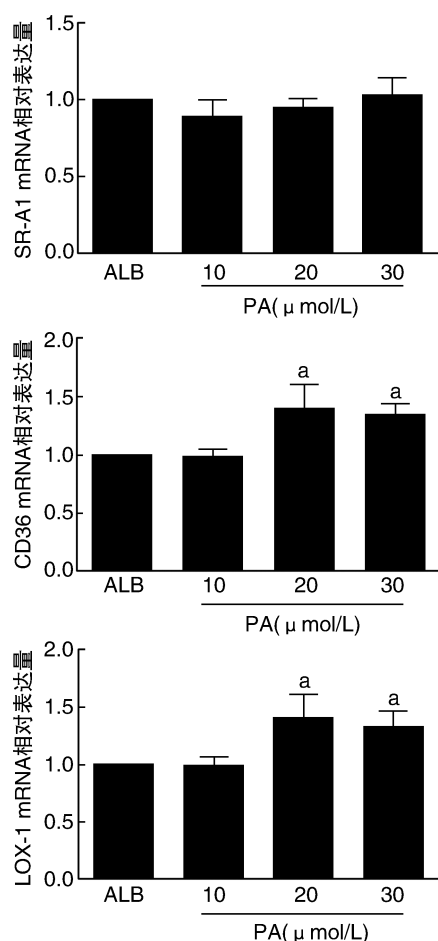


图 2. PA 对内皮细胞 SR-A1、CD36 和 LOX-1 表达的影响

a 为 $P < 0.05$, 与对照组(ALB)相比。

Figure 2. Effect of PA on the expressions of SR-A1, CD36 and LOX-1 in endothelial cells

2.3 PA 对内皮细胞胆固醇代谢相关信号分子表达的影响

采用实时荧光定量 PCR 法(嵌合法)检测 PA 对 EA.hy926 内皮细胞胆固醇代谢相关信号分子(LXR α 、PPAR γ)表达的影响,将对照组相应基因的表达量设定为 1。结果显示(图 3),在 PA(10、20、30 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞 24 h 后,各组 LXR α 的相对表达量分别为 0.75 ± 0.02 、 0.94 ± 0.03 、 0.76 ± 0.03 ,与对照组相比差异显著($P < 0.001$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.001$),说明 PA 处理能够显著下调 LXR α 的表达;各处理组 PPAR γ 的相对表达量分别为 0.73 ± 0.05 、 0.98 ± 0.13 、 0.80 ± 0.11 ,其中 PA(10 $\mu\text{mol/L}$)组与对照组相比差异显著($P < 0.05$),PA(20、30 $\mu\text{mol/L}$)组与对照组相比差异不显著($P > 0.05$),但其表达量有下降的趋势,说明 PA 处理能够下调 PPAR γ 的表达。

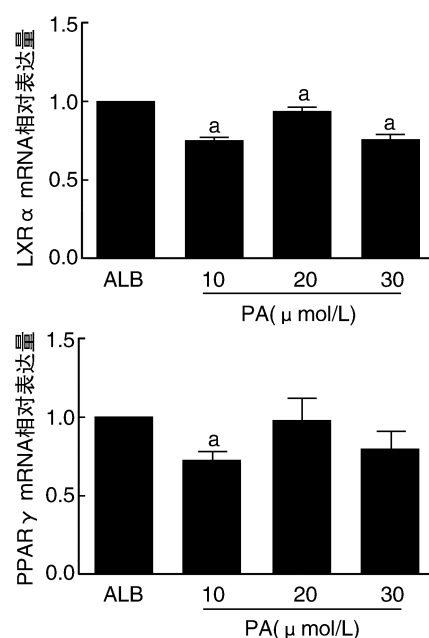


图 3. PA 对内皮细胞 LXR α 和 PPAR γ 表达的影响

a 为

$P < 0.05$, 与对照组(ALB)相比。

Figure 3. Effect of PA on the expressions of LXR α and PPAR γ in endothelial cells

3 讨论

在本研究中,我们探索了 PA 对 EA.hy926 内皮细胞胆固醇代谢相关基因表达的影响。对于内皮细胞胆固醇流出相关基因,PA 没有显著影响 ABCA1、SR-B1 和 27-羟化酶的表达,但 PA 显著下调了 ABCG1 的表达,同时有下调 27-羟化酶表达的趋势;对于内皮细胞脂蛋白摄取(胆固醇流入)相关

基因,PA 没有显著影响 SR-A1 的表达,但较高浓度的 PA 能够显著上调 CD36 和 LOX-1 的表达;对于内皮细胞胆固醇代谢相关信号分子,PA 能够显著下调 LXR α 的表达,同时低浓度 PA 则能显著下调 PPAR γ 的表达。

研究表明,内皮细胞至少存在 4 种不同的胆固醇流出途径,它们分别是由 ABCA1、ABCG1 和 SR-B1 介导的胆固醇转运,以及胆固醇被动扩散^[8]。ABCA1 将胆固醇从细胞膜转移至 ApoA1,进而促进肝 HDL 的形成;ABCG1 参与内皮细胞游离胆固醇和磷脂向无脂 HDL 的流出;SR-B1 则介导胆固醇在细胞和含磷脂受体(HDL 和脂化载脂蛋白)间的双向流动,其流动方向取决于游离胆固醇的浓度梯度^[9]。本研究结果表明,PA 选择性下调 ABCG1 的表达,而未显著影响 ABCA1 和 SR-B1 的表达。PA 对巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 表达的影响并不一致^[10];根据文献^[10]报道,PA 处理上调人类原代培养单核细胞和巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 的表达,这种不一致可能说明了 PA 对胆固醇代谢的影响在不同类型细胞中的巨大差异。有研究表明,内皮细胞能够有效地将胞内胆固醇外排至 HDL,此过程与内皮细胞的 ABCA1、ABCG1 和 SR-B1 的表达或活性无关,其胆固醇向 HDL 的流出可能是仅仅通过被动扩散发生^[11]。然而,来自其他研究的数据表明,虽然 SR-B1 没有参与内皮细胞胆固醇向 HDL 的流出过程,但 ABC 转运受体,尤其是 ABCG1 却在此过程中发挥着重要作用,因为相较于 ABCA1 敲除,ABCG1 敲除能在小鼠主动脉中诱导更严重的氧化胆固醇累积^[12]。同时,ABCA1 参与了低脂 ApoA1 跨内皮细胞的转运,而 ABCG1 和 SR-B1 则能促进此过程^[13]。因此,PA 选择性下调内皮细胞 ABCG1 不仅可能降低内皮细胞内胆固醇的流出,还会影响 ApoA1 的跨膜转运,进而影响 RCT,可能成为 PA 促进动脉粥样硬化的一个原因。

线粒体细胞色素 P450、27-羟化酶可在动脉内皮细胞中催化合成 27-羟基胆固醇,是清除胞内胆固醇的另一条途径。27-羟基胆固醇具有类似他汀类药物的特异性,能有效抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,抑制平滑肌细胞增殖,减少巨噬细胞泡沫细胞的形成^[14]。27-羟化酶表达的增加可直接(通过胆固醇的分解代谢)和间接(通过调节 ABCA1 和 ApoE 表达)降低胞内胆固醇浓度^[15-16]。本研究中,PA 有下调 27-羟化酶表达的趋势,需要进一步实验来验证 PA 对内皮细胞内 27-羟基胆固醇浓度的影响。此外,ABCA1、ABCG1 和 ApoE 的表达受核受体

(LXR α 和 PPAR γ)调控^[17];本研究的实验结果与此保持一致。LXR α 和 PPAR γ 表达下调可能是抑制 ABCG1 表达的信号途径。同时有研究表明,27-羟基胆固醇是 LXR α 激活配体。本实验结果印证了 27-羟化酶与 LXR α 共同参与 ABCG1 的表达调控。

参与脂质(特别是修饰的 LDL)细胞流入的蛋白质,主要包括清道夫受体 CD36、SR-A1 和 LOX-1^[18]。CD36 和 SR-A1 是一类结合修饰脂蛋白、脂肪酸和阴离子磷脂的受体。LOX-1 作为氧化低密度脂蛋白的受体,它可以结合到许多不同的配体(包括小分子和整个细胞),从而参与许多细胞间、细胞内的分子过程。有研究表明,动脉粥样硬化斑块内的 LOX-1 水平升高,且其表达由促炎细胞因子诱导^[18-19]。本研究证明,PA 处理不会显著影响内皮细胞 SR-A1 的表达,然而,PA 浓度的增加与 CD36 和 LOX-1 受体表达的上调相关。在先前的研究中,我们证明 PA 可能诱导内皮细胞炎症因子(白细胞介素 6、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子 α)^[20],这可能为 PA 上调 LOX-1 提供了解释。CD36 的独特特征是其基因的表达可通过 PPAR γ 依赖的信号通路被配体调控^[21],而本研究中没能检测到较高浓度 PA 显著上调 PPAR γ 的表达,因此需要进一步研究以分析内皮细胞调控 CD36 表达的分子机制。

总之,本研究分析了 PA 对内皮细胞株 EA.hy926 胆固醇代谢功能的影响,检测了内皮细胞胆固醇流出、胆固醇胞内转化及脂蛋白摄入相关基因表达的变化及相关的信号途径,为进一步研究 PA 的致动脉粥样硬化机制提供了数据基础。

[参考文献]

- [1] Zhao LJ, Xiao Y, Meng X, et al. Application of a simple quantitative assessment of atherosclerotic lesions in freshly isolated aortas from rabbits[J]. Cardiovasc Toxicol, 2018, 18(6): 537-546.
- [2] Litvinov DY, Savushkin EV, Garaeva EA, et al. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport: experimental approaches[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(34): 3883-3908.
- [3] Li X, Liu X, Zhang P, et al. Numerical simulation of haemodynamics and low-density lipoprotein transport in the rabbit aorta and their correlation with atherosclerotic plaque thickness[J]. J R Soc Interface, 2017, 14(129): 20170140.
- [4] Favari E, Chroni A, Tietge UJ, et al. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport[J]. Handb Exp Pharmacol, 2015, 224: 181-206.
- [5] Xue J, Wang C, Zhu C, et al. ATP-binding cassette transporter G1 protects against endothelial dysfunction induced

- by high glucose[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(1): 72-80.
- [6] Innis SM. Palmitic acid in early human development[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(12): 1952-1959.
- [7] Carta G, Murru E, Banni S, et al. Palmitic acid: physiological role, metabolism and nutritional implications[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 902.
- [8] Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins[J]. *J Intern Med*, 2008, 263(3): 256-273.
- [9] Phillips MC. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(35): 24020-24029.
- [10] Hardy LM, Frisdal E, Le Goff W. Critical role of the human ATP-binding cassette G1 transporter in cardiometabolic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): E1892.
- [11] Vaisman BL, Vishnyakova TG, Freeman LA, et al. Endothelial expression of scavenger receptor class B, type 1 protects against development of atherosclerosis in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 607120.
- [12] Zhang X, Sessa WC, Fernández-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2018, 5: 130.
- [13] Funamoto K, Yoshino D, Matsubara K, et al. Endothelial monolayer permeability under controlled oxygen tension[J]. *Integr Biol*, 2017, 9(6): 529-538.
- [14] Chimento A, Casaburi I, Avena P, et al. Cholesterol and its metabolites in tumor growth: therapeutic potential of statins in cancer treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 9: 807.
- [15] 李志昭, 陈盼盼, 王启辉, 等. 从胆固醇代谢标志物视角分析高脂血症患者血脂异常的影响因素[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(5): 490-494.
- [16] 尹凯, 唐朝克. 炎症调控胆固醇逆向转运的机制研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(7): 655-657.
- [17] Grbic E, Peterlin A, Kunej T, et al. PPAR gene and atherosclerosis: Genetic polymorphisms, epigenetics and therapeutic implications[J]. *Balkan J Med Genet*, 2018, 21(1): 39-46.
- [18] Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 84: 1-7.
- [19] Riahi S, Mohammadi MT, Sobhani V, et al. Chronic aerobic exercise decreases lectin-like low density lipoprotein (LOX-1) receptor expression in heart of diabetic rat[J]. *Iran Biomed J*, 2016, 20(1): 26-32.
- [20] 满永宏, 杨晓柳, 赵晴, 等. 棕榈酸对 EA.hy926 细胞炎症反应相关基因表达的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 835-839.
- [21] Bujold K, Rhainds D, Jossart C, et al. CD36-mediated cholesterol efflux is associated with PPAR gamma activation via a MAPK-dependent COX-2 pathway in macrophages[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3): 457-464.
- (此文编辑 曾学清)