

川芎嗪对脂多糖诱导人冠状动脉内皮细胞炎症损伤的保护作用及机制

袁娜¹, 朱明燕², 杨宏发², 刘访遥², 曾高峰², 王波²

(南华大学附属第二医院 1. 急诊科, 2. 心血管内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 川芎嗪; 脂多糖; 人冠状动脉内皮细胞; 炎症损伤; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1

[摘要] **目的** 观察川芎嗪(LIG)对脂多糖(LPS)诱导的人冠状动脉内皮细胞(HCAEC)炎症损伤的影响并探讨其可能的机制。**方法** 用 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ LIG 预处理 HCAEC 12 h, 再加入 1 mg/L LPS 共同处理 12 h。HCAEC 的细胞活力通过噻唑蓝法检测; HCAEC 的凋亡率通过流式细胞术检测; HCAEC 细胞培养液上清中白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的水平通过酶联免疫吸附法检测; HCAEC 细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)蛋白的表达通过 Western blot 法检测。**结果** LPS 组细胞的活力较对照组显著降低, HCAEC 细胞凋亡率和培养液上清中 IL-6 和 TNF- α 的水平较对照组显著增加, 细胞中 ABCA1 蛋白表达较对照组显著下调(均 $P < 0.05$)。LIG(10、100 $\mu\text{mol/L}$)+LPS 组细胞活力较 LPS 组显著增加, 细胞凋亡率和培养液上清中 IL-6 和 TNF- α 的水平较 LPS 组显著降低, 细胞中 ABCA1 蛋白表达较 LPS 组显著上调(均 $P < 0.05$)。**结论** LIG 抑制 LPS 诱导的 HCAEC 的炎症损伤, 其机制可能与 LIG 上调 ABCA1 的表达有关。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

Protective effect and mechanism of ligustrazine on lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in human coronary artery endothelial cells

YUAN Na¹, ZHU Mingyan², YANG Hongfa², LIU Fangyao², ZENG Gaofeng², WANG Bo²

(1. Department of Emergency, 2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] ligustrazine; lipopolysaccharide; human coronary artery endothelial cell; inflammatory injury; ATP-binding cassette transporter A1

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of ligustrazine (LIG) on inflammatory injury induced by lipopolysaccharide (LPS) in human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and explore its possible mechanism. **Methods** After pretreatment with LIG (1, 10, 100 $\mu\text{mol/L}$) for 12 hours, HCAEC cells were co-treated by LPS (1 mg/L) and LIG for 24 hours. Cell viability was tested by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay. Apoptosis rate of HCAEC was detected by flow cytometry. Levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in supernatant of cell culture medium were tested by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Expression of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) protein in HCAEC cells were measured by Western blot. **Results** Compared with control group, the cell viability of HCAEC was significantly decreased, the apoptosis rate of HCAEC was significantly increased, the levels of IL-6 and TNF- α in supernatant of cell culture medium were significantly increased, expression of ABCA1 protein in HCAEC was significantly down-regulated in LPS group (all $P < 0.05$). Compared with LPS group, the cell viability of HCAEC was significantly increased, the apoptosis rate of HCAEC was significantly decreased, the levels of IL-6 and TNF- α in supernatant of cell culture medium were significantly decreased, expression of ABCA1 protein in HCAEC were significantly up-regulated in LIG (10 and 100 $\mu\text{mol/L}$)+LPS group (all $P < 0.05$). **Conclusion** LIG inhibits the inflammatory injury induced by LPS in HCAECs, and its mechanism may be related to LIG up-regulating the expression of ABCA1.

[收稿日期] 2018-11-02

[修回日期] 2019-11-10

[基金项目] 衡阳市科技计划项目(2016KJ30)

[作者简介] 袁娜, 硕士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病的防治, E-mail 为 359503318@qq.com。通信作者王波, 硕士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病的防治, E-mail 为 wangbohy46@126.com。

炎症在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生发展进程中发挥了重要的作用,血管内皮细胞和平滑肌细胞在受到损伤刺激后引发的血管局部慢性炎症反应是As发生的重要病理生理学基础^[1-2]。因此抑制血管的炎症反应已经成为治疗As的重要策略。川芎嗪(ligustrazine, LIG)是中药川芎中含有的一种生物碱,是川芎的主要有效活性成分。LIG的药理作用较广泛,如抑制氧化反应、抑制炎症反应、抑制血小板的功能、抑制过敏反应、抗纤维化、神经保护、内皮保护作用 and 调节免疫功能等^[3-4]。近年来的研究发现LIG具有保护急性冠状动脉综合征的作用,但其具体机制还不清楚^[5]。三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)具有抗As的作用,被称为胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)的“看门人”,近年来的研究发现ABCA1具有抗炎作用^[6-7]。因此本研究旨在观察LIG对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cell, HCAEC)炎症损伤的保护作用,从ABCA1抑制炎症反应的角度阐明LIG抗As的可能机制。

1 材料和方法

1.1 试剂与药品

内皮细胞培养基(endothelial cell medium, ECM)和鼠胶原蛋白均为美国Cellscience公司产品;小牛血清为杭州四季青生物工程公司产品;LPS、青霉素和链霉素均为美国Sigma公司产品;LIG由中国药品生物制品检定所提供;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)酶联免疫吸附检测试剂盒为北京四正柏生物有限责任公司产品;兔抗人ABCA1的一抗及相应的羊抗兔二抗均来自美国Santa Cruz有限责任公司。

1.2 细胞培养与分组

HCAEC细胞系为上海哈灵生物公司产品。预先在培养瓶的内表面铺满鼠胶原蛋白,在饱和湿度的二氧化碳培养箱中孵育24 h。用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)清洗2次,用ECM将HCAEC培养于培养瓶中,在培养箱中继续培养。换培养液的时间间隔为1~3天,细胞生长融合度为80%左右时传代,对数生长期的细胞用于实验。实验分为对照组、LPS组和LIG+LPS组。LPS组细胞用1 mg/L LPS处理12 h, LIG+LPS组细胞先用1、

10、100 $\mu\text{mol/L}$ LIG预处理细胞12 h,再加入1 mg/L LPS共同处理12 h。

1.3 噻唑蓝法检测细胞活力

胰蛋白酶消化HCAEC细胞,经吹打后制成细胞悬液。加适量培养基,调整细胞密度为 5×10^6 个/mL。取100 μL 细胞悬液,种板于96孔细胞培养板的每个孔中。配制5 g/L噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)溶液,处理结束后每孔加入10 μL MTT溶液,再孵育4 h。弃液体,每孔再加入二甲基亚砷100 μL ,充分振荡。将酶标仪的波长设定为490 nm,测定各样本的吸光度(absorbance, A)值。

1.4 流式细胞术检测细胞凋亡

处理结束后,胰蛋白酶消化HCAEC细胞,经吹打后制成细胞悬液,收集悬液至离心管,1 000 r/min离心5 min,吸去上清,用PBS洗细胞2次。加入500 μL 的结合缓冲液重悬细胞,然后加入5 μL 膜连蛋白V-异硫氰酸荧光素(annexin V-fluorescein isothiocyanate, Annexin V-FITC),再加入5 μL 的碘化丙啶(propidium iodide, PI),进行Annexin V-FITC/PI双染色,充分混匀,在室温下避光反应15 min。上机检测操作,计算细胞凋亡率,每个实验重复3次。

1.5 酶联免疫吸附法检测细胞培养液中的IL-6和TNF- α 含量

将各组细胞的培养液上清收集好,根据试剂盒说明书指导绘制标准曲线。在反应孔中加入细胞上清液,37 $^{\circ}\text{C}$ 中孵育90 min,加入抗体工作液,再继续孵育60 min。再将酶结合物的工作液加入反应孔中,37 $^{\circ}\text{C}$ 中孵育30 min。加显色剂,在避光的情况下孵育15 min,用终止液将反应终止,将酶标仪的波长调为450 nm,测量各样本的OD值。通过标准曲线计算出细胞培养上清液中IL-6和TNF- α 的含量。

1.6 Western blot分析

收集细胞,按试剂盒要求,在冰块上操作,提取细胞的总蛋白,测量总蛋白样本的蛋白浓度。取适量总蛋白的蛋白样本放入加样缓冲液中,煮沸,充分变性蛋白。用十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳将样本蛋白分离,在转膜仪上将蛋白转膜至聚偏氟乙烯膜。用浓度为10%的脱脂牛奶孵育聚偏氟乙烯膜2 h以封闭非特异性抗体。加入兔抗人 β -肌动蛋白(β -actin)(1:600)和ABCA1(1:100)一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。加入相应的二抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中孵育4 h。采用蛋白印迹荧光检测试剂盒在X光片上进行曝光反应,然后经过显影和定影后,通过荧光凝胶成像分析系统观察结果并拍照记录结果。

在 Image J 软件中对结果进行分析,计算目的蛋白 ABCA1 与内参 β -actin 灰度值的比值,用来表示目的蛋白 ABCA1 的相对表达量。

1.7 统计学处理和分析

数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,单因素方差分析用来比较组间的差异,组间差异的两两比较再采用 LSD-t 检验进行。统计分析采用 SPSS 19.0 统计软件, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LPS 和 LIG 对 HCAEC 细胞活力的影响

LPS 组细胞活力较对照组显著性降低 ($P<0.05$)。与 LPS 组比较,LIG (10、100 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组细胞的活力显著增加 (均 $P<0.05$)。LIG (1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) 组 HCAEC 的细胞活力与对照组比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (图 1)。

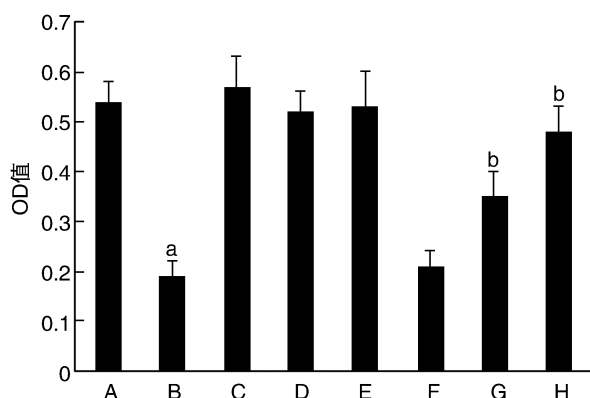


图 1. LIG 对 LPS 诱导的 HCAEC 细胞活力的影响 ($n=3$)

A 为对照组; B 为 LPS 组; C 为 LIG (1 $\mu\text{mol/L}$) 组; D 为 LIG (10 $\mu\text{mol/L}$) 组; E 为 LIG (100 $\mu\text{mol/L}$) 组; F 为 LIG (1 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组; G 为 LIG (10 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组; H 为 LIG (100 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组。a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 LPS 组比较。

Figure 1. Effect of LIG on LPS-induced cell viability of HCAECs ($n=3$)

2.2 LIG 对 LPS 诱导 HCAEC 细胞分泌 IL-6 和 TNF- α 的影响

LPS 组细胞培养液上清中 IL-6 和 TNF- α 的水平较对照组显著增加 (均 $P<0.05$)。与 LPS 组比较,LIG (10、100 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组细胞培养液上清中 IL-6 和 TNF- α 的水平显著降低 (均 $P<0.05$)。LIG (1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) 组细胞培养液上清中 IL-6 和 TNF- α 的水平与对照组比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 1)。

表 1. LIG 对 LPS 诱导 HCAEC 细胞分泌 IL-6 和 TNF- α 的影响 ($n=3$)

Table 1. Effect of LIG on LPS-induced IL-6 and TNF- α secretion in HCAECs ($n=3$)

分 组	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	257.13 \pm 18.34	38.44 \pm 4.07
LPS 组	624.15 \pm 41.87 ^a	168.91 \pm 6.33 ^a
LIG (1 $\mu\text{mol/L}$) 组	254.96 \pm 24.33	41.27 \pm 3.58
LIG (10 $\mu\text{mol/L}$) 组	248.34 \pm 31.19	38.41 \pm 4.67
LIG (100 $\mu\text{mol/L}$) 组	250.39 \pm 20.07	37.25 \pm 5.01
LIG (1 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组	605.72 \pm 51.36	147.63 \pm 7.32
LIG (10 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组	446.35 \pm 27.14 ^b	91.12 \pm 5.78 ^b
LIG (100 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组	293.02 \pm 23.89 ^b	50.34 \pm 4.18 ^b

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

2.3 LIG 对 LPS 诱导 HCAEC 细胞凋亡的影响

LPS 组 HCAEC 细胞凋亡率较对照组显著增加 ($P<0.05$)。与 LPS 组比较,LIG (10、100 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组 HCAEC 细胞凋亡率显著降低 (均 $P<0.05$)。LIG (1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) 组 HCAEC 的细胞凋亡率与对照组比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (图 2)。

2.4 LIG 对 LPS 诱导 HCAEC 细胞中 ABCA1 蛋白表达的影响

LPS 组 HCAEC 细胞中 ABCA1 蛋白表达水平较对照组显著下调 ($P<0.05$)。与 LPS 组比较,LIG (10、100 $\mu\text{mol/L}$) +LPS 组 HCAEC 细胞中 ABCA1 蛋白表达显著上调 (均 $P<0.05$)。LIG (1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) 组 HCAEC 细胞中 ABCA1 蛋白表达水平与对照组比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (图 3)。

3 讨论

动脉粥样硬化是导致心肌梗死和脑梗死等缺血性血管疾病发生的重要病理学基础。As 的发病机制复杂,至今尚未完全阐明清楚,在 As 的病变斑块中具有炎症的特征,如变性、渗出和增生等,因此 As 被认为是一种慢性炎症。一系列的持续炎症反应导致血管内膜的损伤,血管的通透性增加,使炎症反应的功能细胞巨噬细胞等浸入血管壁中,导致 As 的发生^[8],因此抑制炎症是防治 As 的重要手段。LIG 是中药川芎的主要有效成分,具有心肌保护、舒张冠状动脉、抑制血栓形成、抗氧化和抗 As 的作用^[9]。研究显示中药川芎治疗冠心病的总有效率达到 87.23%,显著降低了患者血浆高敏 C 反应蛋白、胆固醇和甘油三酯的水平^[10]。川芎可通过

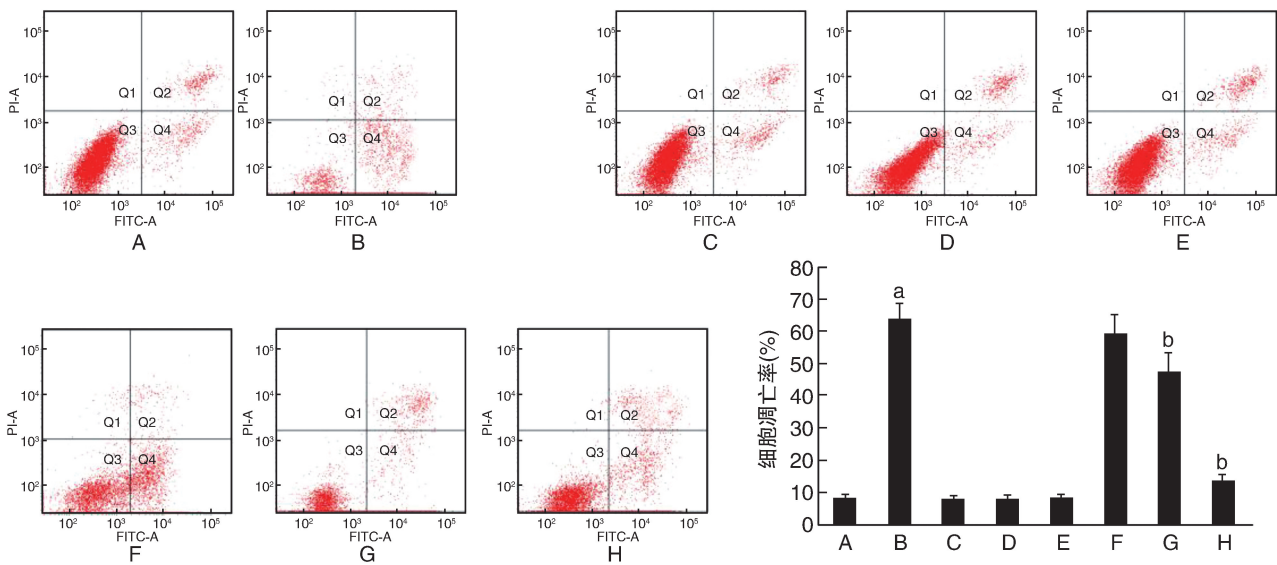


图 2. LIG 对 LPS 诱导 HCAEC 细胞凋亡的影响 (n=3) A 为对照组;B 为 LPS 组;C 为 LIG(1 μmol/L) 组;D 为 LIG(10 μmol/L) 组;E 为 LIG(100 μmol/L) 组;F 为 LIG(1 μmol/L)+LPS 组;G 为 LIG(10 μmol/L)+LPS 组;H 为 LIG(100 μmol/L)+LPS 组。a 为 P<0.05, 与对照组比较;b 为 P<0.05, 与 LPS 组比较。

Figure 2. Effect of LIG on LPS-induced cell apoptosis of HCAECs (n=3)

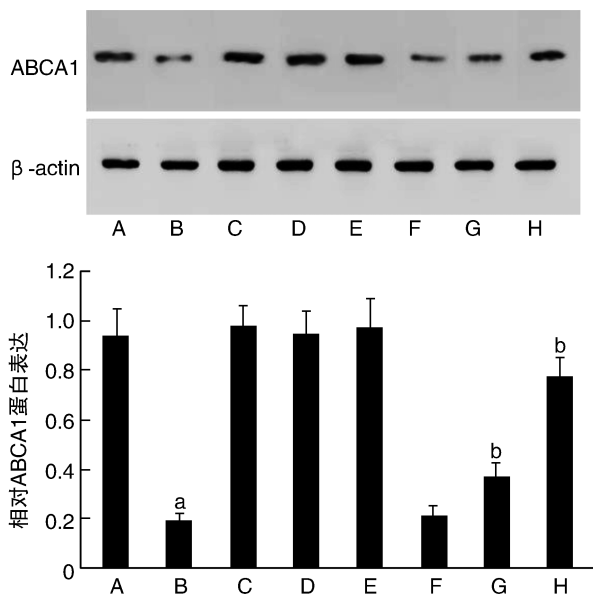


图 3. LIG 对 LPS 诱导 HCAEC 细胞 ABCA1 蛋白表达的影响 (n=3) A 为对照组;B 为 LPS 组;C 为 LIG(1 μmol/L) 组;D 为 LIG(10 μmol/L) 组;E 为 LIG(100 μmol/L) 组;F 为 LIG(1 μmol/L)+LPS 组;G 为 LIG(10 μmol/L)+LPS 组;H 为 LIG(100 μmol/L)+LPS 组。a 为 P<0.05, 与对照组比较;b 为 P<0.05, 与 LPS 组比较。

Figure 3. Effect of LIG on LPS-induced expression of ABCA1 protein in HCAECs (n=3)

上调 ABCA1 的表达和下调清道夫受体的表达而抑制巨噬细胞中脂质的蓄积^[11]。本研究采用 LPS 处理 HCAEC, 诱导炎症损伤, 而给予 LIG 干预后结果显示 LIG 可抑制 LPS 诱导的 HCAEC 炎症损伤。

LPS 是一种脂类和多糖结合的复合物, 是革兰氏阴性菌的细胞壁中对宿主产生毒性作用的主要活性成分。核转录因子 κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) 是介导炎症的重要信号通路, 研究表明 LPS 对 NF-κB 信号通路具有激活作用, 从而导致炎症反应, 因此 LPS 常被用来诱导炎症反应^[12-13]。研究显示 LPS 可促进高脂饮食诱导的 As 进程, 其机制与诱导慢性炎症反应及血脂代谢紊乱有关^[14]。IL-6 是一种常见的炎症标志物, 能诱导 B 淋巴细胞的分化, 促进 T 淋巴细胞的增殖, 增强自然杀伤细胞的活性, 从而参与炎症反应。多种细胞可产生 IL-6, 主要包括有巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞、成纤维母细胞和肿瘤细胞等^[15]。TNF-α 也是一种常见的具有促炎作用的细胞因子, 可增强中性粒细胞的非特异性吞噬能力, 促进肝急性期蛋白的产生, 还具有杀伤肿瘤细胞的作用, 主要在炎症反应的初期产生作用^[16]。能分泌 TNF-α 的细胞主要有巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、内皮细胞及星状细胞等。因此 IL-6 和 TNF-α 的水平常用来反映炎症反应。本研究的结果显示, LPS 组较对照组 HCAEC 活力显著降低, 细胞的凋亡率和培养液上清中 IL-6 和 TNF-α 的水平均显著增加; 而 LIG+LPS 组较 LPS 组细胞活力显著增加, 细胞凋亡率和培养液上清中 IL-6 和 TNF-α 的水平均显著降低, 这些结果提示 LIG 可抑制 LPS 诱导的 HCAEC 的炎症损伤, 但其机制不明。

ABCA1 是 ABC 转运体蛋白超家族的重要成员之一。ABCA1 具有抗 As 的作用,其抗 As 的作用主要是促进细胞的 RCT,通过 RCT 将细胞内过多的胆固醇转出去,产生高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL),最后通过 HDL 将胆固醇转运至肝脏,生成胆汁排至肠道而排出体外,ABCA1 被称为 RCT 的“看门人”^[17]。近年来的大量研究表明 ABCA1 对炎症具有抑制作用,炎症反应可影响 ABCA1 的表达和功能,而 ABCA1 也具有抑制炎症反应的作用^[18-19]。研究表明巨噬细胞中的 ABCA1 可以通过与载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 产生相互作用而产生抑制抗炎反应的效应,其机制与 JAK2/STAT3 通路的激活有关^[20]。而在 ABCA1 敲除的小鼠巨噬细胞中, ApoA1 不具有抗炎的活性。本研究的结果显示 LPS 可降低 HCAEC 细胞中 ABCA1 的表达,这与以往的研究结果一致^[19-20],而给予 LIG 处理可显著上调 ABCA1 的表达。因此这些结果提示 LIG 的抗炎作用可能与上调 ABCA1 的表达有关。ABCA1 表达的调控机制复杂,涉及到很多信号通路,如核受体超家族中的肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 和类视黄醛受体 (retinoid X receptor, RXR)、过氧化物酶体增生激活型受体 (peroxisome proliferative activated receptor, PPAR)、固醇调节元件蛋白 2 (steroid regulatory element protein 2, SREBP2)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor associated protein 1, LRP1)、干扰素和转化生长因子 β 等,其中以 LXR 和 RXR 最受关注。但是川芎嗪影响 ABCA1 表达的具体机制是什么,还有待进一步的研究。

总之,该研究的结果表明川芎嗪抑制了 LPS 诱导的 HCAEC 炎症损伤,其机制可能与上调 ABCA1 的表达有关,这为阐明川芎嗪的抗 As 机制及川芎嗪的临床应用提供了理论和实验依据。

[参考文献]

[1] Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis-revisited[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(2): 170-178.

[2] Bermúdez V, Rojas-Quintero J, Velasco M. The quest for immunotherapy in atherosclerosis: CANTOS study, interleukin-1 β and vascular inflammation[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(1): 64-69.

[3] 吕磊, 孟庆欣, 徐军, 等. 川芎嗪减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤炎症反应及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6): 514-518.

[4] Zhang F, Lu S, He J, et al. Ligand activation of PPAR γ by ligustrazine suppresses pericyte functions of hepatic stellate cells via SMRT-mediated transrepression of HIF-1 α [J]. *Theranostics*,

2018, 8(3): 610-626.

[5] Ruan XF, Li YJ, Ju CW, et al. Exosomes from suxiao jiuin pill-treated cardiac mesenchymal stem cells decrease H3K27 demethylase UTX expression in mouse cardiomyocytes in vitro [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(4): 579-586.

[6] Tang C, Houston BA, Storey C, et al. Both STAT3 activation and cholesterol efflux contribute to the anti-inflammatory effect of apoA-I/ABCA1 interaction in macrophages[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(5): 848-857.

[7] 谭玉林, 唐艳艳, 张敏, 等. ABCA1 介导胆固醇外流及抗炎的信号通路研究进展[J]. *生理科学进展*, 2015, 46(1): 52-56.

[8] Li T, Wang W, Li YX, et al. Pseudolaric acid B attenuates atherosclerosis progression and inflammation by suppressing PPAR γ -mediated NF- κ B activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 76-85.

[9] 王国峰, 陆峰, 赵霞, 等. 川芎嗪对氧化低密度脂蛋白诱导内皮细胞炎症反应的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(4): 347-351.

[10] 耿浩, 陈俊, 孙媛媛. 川芎嗪治疗冠心病的疗效观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(21): 110-111.

[11] Duan J, Xiang D, Luo H, et al. Tetramethylpyrazine suppresses lipid accumulation in macrophages via upregulation of the ATP-binding cassette transporters and downregulation of scavenger receptors[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2267-2276.

[12] 姜华, 姜玉姬. 3 种中药复方血清对脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞炎症因子 LOX-1、TNF- α 、VCAM-1 和 ICAM-1 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(10): 985-988.

[13] Jung TW, Park HS, Choi GH, et al. β -aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 27.

[14] 王创畅, 吴伟, 魏伟超, 等. 脂多糖慢性炎症刺激对大鼠动脉粥样硬化模型的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018(2): 303-307.

[15] Lin B, Feng DG, Wang F, et al. MiR-365 participates in coronary atherosclerosis through regulating IL-6 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(24): 5186-5192.

[16] Ha SJ, Lee J, Song KM, et al. Ultrasonicated lespedeza cuneata extract prevents TNF- α -induced early atherosclerosis in vitro and in vivo[J]. *Food Funct*, 2018, 9(4): 2090-2101.

[17] 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.

[18] 曹冬黎, 王立金, 邓云. 脂多糖通过上调 SSAO 活性抑制泡沫细胞 ABCA1 表达和促进细胞内脂质蓄积[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(11): 1091-1096.

[19] 袁娜, 朱明燕, 杨宏发, 等. 芍药苷对脂多糖诱导的 THP-1 细胞炎症因子分泌和 ABCA1 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(9): 895-898.

[20] Yin K, Deng X, Mo ZC, et al. Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein A-I: role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 13834-13845.

(此文编辑 曾学清)