

miR-497-5p 靶向沉默核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1 促进巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出

陈孔, 吴剑锋, 杨宏发, 刘阳, 曾高峰

(南华大学附属第二医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] miR-497-5p; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1; 胆固醇流出; 脂质蓄积; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 观察 miR-497-5p 对核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1 (NLRP1) 靶向调控及其对细胞胆固醇流出的影响。方法 生物信息学与荧光素酶报告基因验证 miR-497-5p 与 NLRP1 靶向结合。人源 THP-1 单核细胞经佛波酯及氧化低密度脂蛋白处理后成为泡沫细胞。使用 miR-497-5p mimic 和 miR-497-5p inhibitor 处理细胞。实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 NLRP1、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶 1 (Caspase-1)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 表达情况。酶联免疫吸附法测定细胞培养液白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和 IL-18 含量。液体闪烁计数器检测泡沫细胞胆固醇流出水平。高效液相色谱法检测泡沫细胞内脂质含量。结果 miR-497-5p mimic 能够显著性降低野生型 NLRP1 3'UTR 报告基因的荧光素酶活性。与对照组相比, miR-497-5p mimic 组 NLRP1、ASC、Caspase-1 的 mRNA 及蛋白表达水平明显下调, IL-1 β 和 IL-18 分泌明显减少。miR-497-5p mimic 较对照组显著促进细胞胆固醇流出, 减少细胞内总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯的含量。结论 miR-497-5p 可能通过靶向调控 NLRP1, 抑制巨噬细胞源性泡沫细胞炎症反应并促进胆固醇流出。

[中图分类号] R54; R363

[文献标识码] A

miR-497-5p promotes cholesterol efflux from macrophage-derived foam cells by targeting silencing nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1

CHEN Kong, WU Jianfeng, YANG Hongfa, LIU Yang, ZENG Gaofeng

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

[KEY WORDS] miR-497-5p; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1; cholesterol efflux; lipid accumulation; atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To observe the targeting regulation of miR-497-5p on nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1 (NLRP1) and its effect on cholesterol efflux. **Methods** Bioinformatics and luciferase reporter gene assay were used to verify the targeted binding of miR-497-5p and NLRP1. Human THP-1 monocytes were induced into foam cells after treatment with phorbol ester and oxidized low density lipoprotein. miR-497-5p mimic and miR-497-5p inhibitor were used to treat cells. Real-time fluorescence quantitative PCR and Western blot were used to detect the expressions of NLRP1, cysteinyl aspartate specific proteinase 1 (Caspase-1) and apoptosis-associated speck-like protein containing a Caspase-recruitment domain (ASC). The contents of interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18 in cell culture medium were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Cholesterol efflux detection was performed by liquid scintillator. Lipid content in foam cells was detected by high performance liquid chromatography. **Results** The luciferase activity of wild type NLRP1 3'UTR reporter gene was significantly reduced by miR-497-5p mimic. Compared with the control group, the mRNA and protein expression levels of NLRP1, ASC and Caspase-1 in miR-497-5p mimic group were significantly down regulated, and the secretions of IL-1 β and IL-18 was significantly reduced. Compared with the control group, miR-497-5p mimic significantly promoted the cellular cholesterol efflux and reduced the con-

[收稿日期] 2019-09-02

[修回日期] 2019-11-18

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2017JJ2224, 2019JJ50532); 湖南省卫生健康委科研计划课题(B2019108); 湖南省教育厅课题(14C0988)

[作者简介] 陈孔, 硕士, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化防治, E-mail 为 642556937@qq.com。通信作者曾高峰, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化防治, E-mail 为 2379795177@qq.com。

tents of total cholesterol, free cholesterol and cholesterol ester in cells. **Conclusion** miR-497-5p may inhibit the inflammatory response of macrophage-derived foam cells and promote cholesterol efflux by targeting regulation of NLRP1.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)被目前的医学研究认为是诱导心脑血管疾病的主要原因之一,严重威胁着人类健康。As 发病机制十分复杂,其中涉及慢性炎症、脂质代谢紊乱等多方面。近年来越来越多的研究表明,慢性炎症以及脂质蓄积对于促进 As 发生发展具有重要作用^[1-3]。相关研究表明,脂质代谢紊乱与炎症反应在 As 发生发展中具有相互促进的作用:脂质代谢失衡将诱发炎症反应,而炎症反应进一步促进细胞对脂质的摄取和蓄积^[4]。因此,探究调控炎症反应的机制对于治疗 As 源性心血管疾病具有重要意义。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 1, NLRP1)炎性体是最早被发现的炎性体,广泛存在于巨噬细胞、T 细胞及单核细胞等细胞中,由凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a Caspase-recruitment domain, ASC)、NLRP1 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶 1(cysteiny aspartate specific proteinase 1, Caspase-1)组成^[5]。研究表明, NLRP1 在 ASC 的协调下与 Caspase-1 前体发生作用,使后者转化为成熟的 Caspase-1,进而促进白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 等炎症因子的释放^[5-6]。Bleda 等^[7]研究表明 NLRP1 炎性体能够激活血管内皮细胞炎症反应,促进 As 发生发展,这说明 NLRP1 炎性体可能在 As 发生发展中扮演着重要角色。微小 RNA(miRNA)是一类内生性的、长 21 ~ 23 个核苷酸的单链成熟非编码 RNA。miRNA 可与靶标 mRNA 的 3' 端非编码区(3' untranslated region, 3' UTR)发生不完全配对,进而诱导 mRNA 的切割降解、翻译抑制或者通过其他形式的调节机制抑制靶标基因的表达。结合 NLRP1 炎性体在 As 中的作用,本研究主要寻找调控 NLRP1 的 miRNA,探究其对炎症反应和胆固醇流出的影响,以期 As 的防治提供理论依据和新策略。

1 材料和方法

1.1 试剂和仪器

THP-1 单核细胞系(中国科学院细胞库)。1640 培养基(北京索莱宝公司);佛波酯(Sigma 公司,美国);DMEM 高糖培养液(普诺赛生物公司);

miR-497-5p mimic 和 mimic-negative (Mimic-neg)、miR-497-5p inhibitor 和 inhibitor-negative (Inhibitor-neg)(Dharmacon RNAi Technologies 公司,美国);Lipofectamine™ 2000 转染试剂(Invitroge 公司,美国);NLRP1、ASC、Caspase-1 和 GAPDH 引物(上海生工公司,中国);总 RNA 提取试剂盒(碧云天公司,中国);人 IL-1 β 和 IL-18 酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(武汉华美公司);NLRP1 抗体(Abcam 公司,美国);ASC 抗体、Caspase-1 抗体(CST 公司,美国); β -actin 抗体、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔/鼠二抗(Santa Cruz 公司);余未详细说明试剂均从专业公司购买并为分析纯。

CO₂ 培养箱(德国 Binder CB150);高速离心机(Eppendorf 公司,德国);200 型高效液相色谱(Perkin Elmer 公司,美国);FJ-2107P 型液体闪烁计数仪(国营二六二厂);凝胶成像分析系统及电泳装置(Bio-Rad 公司);反转录多聚酶链式反应仪(Promega 公司,美国)。

1.2 细胞培养

使用 1640 培养基(含有 10% 胎牛血清)严格遵守无菌原则培养 THP-1 单核细胞(培养箱 37 °C, 5% CO₂)。首先,在 THP-1 细胞中添加 160 nmol/L 的佛波酯诱导成巨噬细胞,并接种至 24 孔板中,然后,使用含 50 mg/L 氧化低密度脂蛋白的无血清培养基培养巨噬细胞,使其荷脂为泡沫细胞,进行后续实验。293T 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养液,在 37 °C、5% CO₂、饱和湿度下培养、传代,选取对数生长期细胞用于实验。

1.3 荧光素酶报告基因检测

首先,采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)从巨噬细胞基因组 DNA 中扩增 NLRP1 基因 3'UTR 序列并插入荧光素酶报告载体 pGL3 (NLRP1 WT),同时构建 NLRP1 3'UTR 突变载体(NLRP1 MT);然后将 2 种载体与 miR-497-5p mimic 共转染到 293T 细胞中;最后,通过荧光素酶检测试剂盒测定其荧光素酶活性。

1.4 实时荧光定量 PCR

经上述细胞培养方法将 THP-1 细胞处理转变为泡沫细胞后,各组分别加入 miR-497-5p mimic、miR-497-5p inhibitor 以及相应的阴性对照(negative control),严格按照说明书步骤进行实时荧光定量

PCR, 整个反应过程为: 95 °C 条件下预变性 3 min, 接着在 94 °C 条件下变性 20 s, 以及 55 °C 下退火 20 s, 最后 68 °C 下延伸 20 s, 总共循环 40 次。设计 NLRP1 引物上游为 5'-GCCTTCTGTGAGAGAGAGCCT-3', 下游为 5'-TGCAGTATGACTATGCCAGGTT-3'; ASC 引物上游为 5'-TGGATGCTCTGTACGGGAAG-3', 下游为 5'-CCAGGCTGGTGTGAAACTGAA-3'; Caspase-1 引物上游为 5'-TTTCCGCAAGGTTCCA TTTTCA-3', 下游为 5'-GGCATCTGCGCTCTACCATC-3'; GAPDH 引物上游为 5'-TGTGGGCATCAATG-GATTTGG-3', 下游为 5'-ACACCATGTATTCCGGGT-CAAT-3', GAPDH 作为内参。

1.5 Western blot 检测

泡沫细胞经相应实验处理后, 首先按照 RIPA: PMSF(苯甲基磺酰氟)=94:6 比例配置细胞裂解液; 在处理后的细胞中添加一定量的细胞裂解液, 冰上裂解 30 min 后, 12 000 r/min 离心收集上清, 即蛋白溶液。通过 BCA 法对蛋白溶液进行定量分析, 按照每孔 30 μg 上样, 进行凝胶恒压电泳(浓缩胶, 20 min; 分离胶, 90 min)。恒流湿转法将蛋白转至二氟化树脂膜(200 mA, 120 min), 并通过丽春红染色之后观察转膜效果。然后于室温下经 5% 脱脂牛奶封闭 2~4 h, 一抗分别经一定比例稀释后, 在 4 °C 温度下孵育过夜。TBST 漂洗后, 接着添加预先稀释好的二抗, 室温下总共孵育 2 h。漂洗后, 使用 Beyo-ECL Plus 发光试剂处理, 然后经 Tanon 5500 分析系统收集以及分析所得条带。内参选择 β-actin。

1.6 ELISA 测定细胞培养液 IL-1β 及 IL-18 含量

经上述细胞培养方法, 将 THP-1 细胞诱导分化转变为泡沫细胞后, 按照实验要求给与相应处理因素, 收集细胞培养液, 严格参照武汉华美公司 ELISA 试剂盒操作说明测定细胞培养液 IL-1β 和 IL-18 含量。

1.7 液体闪烁计数法测定细胞胆固醇流出

本研究的液体闪烁计数法参考邹瑾等^[8]的实验方法。孔板内细胞加入浓度为 0.5 mCi/L 的 [³H] 标记胆固醇, 孵育 48 h; 然后用 PBS 清洗后, 紧接着在细胞培养基里加入 10 mg/L 的载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 孵育细胞共 12 h; 最后, 分别检测细胞培养基和细胞裂解液中 [³H] 胆固醇的放射强度。胆固醇流出率计算方法为: 胆固醇流出率 = 培养基 CPM / (培养基 CPM + 细胞中 CPM) × 100% [CPM: 每分钟记数 (counts per minute)]。

1.8 高效液相色谱分析

将 miR-497-5p 等相应处理 48 h 后的巨噬细胞

源性泡沫细胞进行高效液相色谱分析, 检测细胞胆固醇含量。准备待测样本: 使用 PBS 清洗细胞 2 次, 加入生理盐水悬浮细胞, 使用超声破碎细胞, 细胞裂解后离心。通过 BCA 法对裂解液中的蛋白进行定量后, 然后制备标准胆固醇溶液梯度 (0~40 g/L)。色谱柱使用 C18 柱, 使用流动相为异丙醇: 正庚烷: 乙腈 (35:12:53) 混合液进行洗脱, 设置柱温为 4 °C, 流速 1 mL/min, 检测波长 226 nm, 细胞内胆固醇含量为所得峰面积。直接检测细胞内游离胆固醇 (free cholesterol, FC) 含量; 胆固醇酯酶处理细胞裂解液后检测细胞内总胆固醇 (total cholesterol, TC) 含量; TC 与 FC 之差即为细胞内胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 含量, 单位为 mg/g 蛋白质。

1.9 统计分析

实验过程中各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 18.0 进行分析, 方差分析或 *t* 检验用于组间比较, *P* < 0.05 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 靶向结合

首先, 通过 TargetScanHuman 7.2 网站对 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 的结合情况进行分析, 发现 miR-497-5p 能够与不同物种的 NLRP1 的种子序列结合 (图 1A), 说明 miR-497-5p 能够与 NLRP1 3'UTR 具有靶向结合; 同时通过 BiBiServ 网站对 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 结合的序列进行自由能分析, 结果表明两者结合自由能为 -21.2 kcal/mol (低于 -10.4 kcal/mol) (图 1B), 说明两者结合能力较好。进一步通过荧光素酶报告基因检测 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 的结合情况, 发现 miR-497-5p 能够显著性降低含有野生型 (wild type, WT) NLRP1 3'UTR 报告基因的荧光素酶活性, 而不影响突变型 (mutant type, MT) NLRP1 3'UTR 的荧光素酶活性 (图 1C), 说明 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 具有靶向结合的生物学基础。

2.2 miR-497-5p 通过靶向调控 NLRP1 抑制炎症反应

由“2.1”结果可知, miR-497-5p 具有靶向结合 NLRP1 3'UTR 的生物学潜能, 接下来, 我们进一步验证 miR-497-5p 对 NLRP1 的靶向调控作用。分别采用 miR-497-5p mimic 和 miR-497-5p inhibitor 进行处理, 检测 NLRP1 的表达情况, 发现 miR-497-5p

mimic 能显著性降低 NLRP1 mRNA 和蛋白的表达(图 2A 和 B),而 miR-497-5p inhibitor 则能增加 NLRP1 的表达,说明 miR-497-5p 能够靶向沉默 NLRP1。NLRP1、ASC 和 Caspase-1 共同组成 NLRP1 炎症小体,因此,我们同时也检测了 ASC 和 Caspase-1 表达情况,发现 miR-497-5p 同样能够降低 ASC 和 Caspase-1 表达(图 2A 和 B)。为了验证 miR-497-5p

对炎症反应的作用,我们进一步检测 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子分泌情况,通过 ELISA 检测细胞培养液,结果表明 miR-497-5p 能够显著性降低 IL-1 β 和 IL-18 分泌(图 2C)。综上,miR-497-5p 能够靶向沉默 NLRP1,抑制炎症小体,降低炎症因子分泌,发挥抗炎作用。

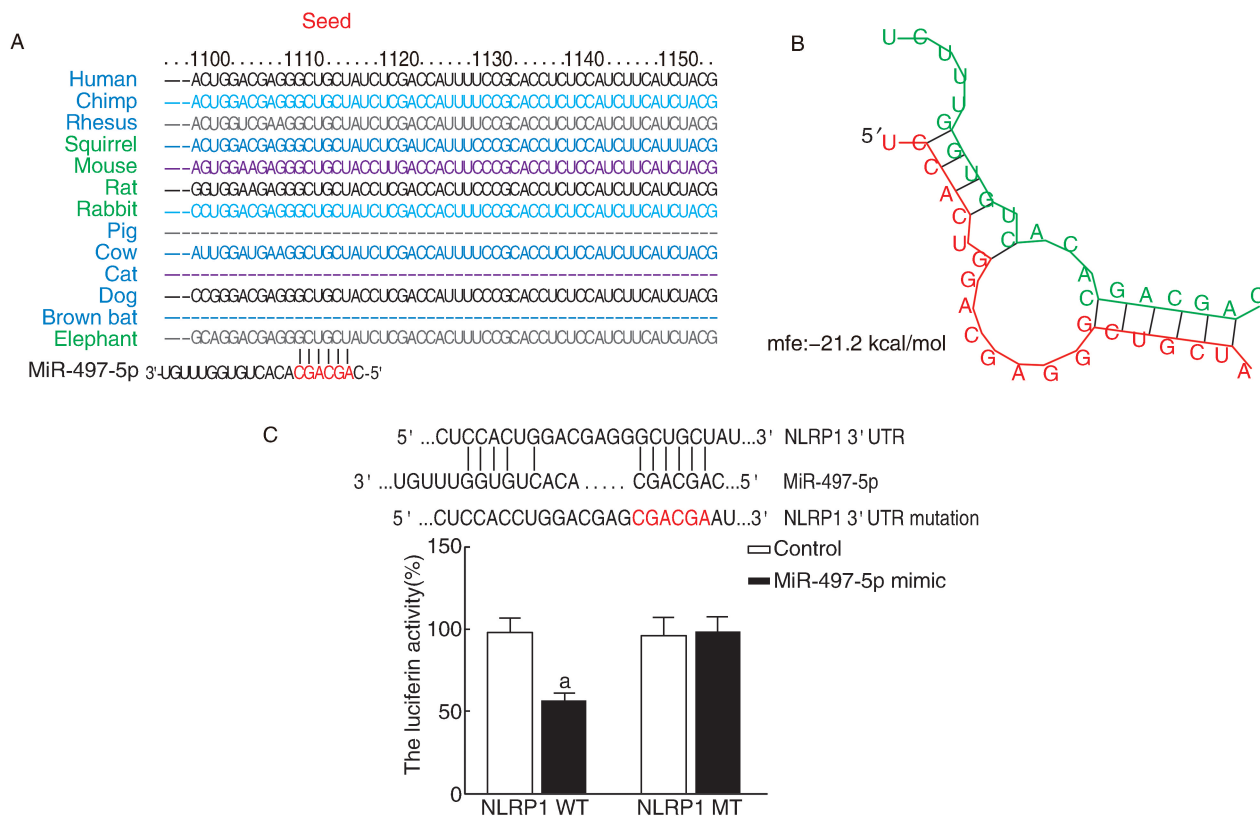


图 1. miR-497-5p 具有靶向结合 NLRP1 3'UTR 的生物学基础($n=3$) A 为 TargetScanHuman 7.2 分析 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 结合情况;B 为 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 结合自由能;C 为荧光素酶报告基因检测 miR-497-5p 与 NLRP1 3'UTR 结合情况。a 为 $P<0.05$,与 Control 组比较。

Figure 1. miR-497-5p has the biological basis of targeting and binding NLRP1 3'UTR ($n=3$)

2.3 miR-497-5p 促进胆固醇流出降低细胞脂质蓄积

先前研究表明,IL-1 β 和 IL-18 能够下调巨噬细胞 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达,抑制胆固醇流出,促进细胞内脂质蓄积^[9-10]。那么,接下来,我们探究 miR-497-5p 对胆固醇流出以及细胞内脂质蓄积的影响。结果表明 miR-497-5p mimic 较对照组显著促进胆固醇流出,而 miR-497-5p inhibitor 则明显抑制细胞胆固醇流出(图 3),同时 miR-497-5p mimic 较对照组明显降低细胞内 TC、FC 和 CE 的含量(表 1),说明 miR-497-5p 具有促进胆固醇流出,降低细

胞内脂质蓄积的作用。

3 讨论

动脉粥样硬化是一种由脂质代谢异常引起的慢性炎症过程,是导致冠心病、心肌梗死和脑卒中等心脑血管疾病的病理学基础。当血管内皮受损后,单核细胞在血管内膜下聚集并转化为巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,同时分泌大量炎症介质,引起炎症反应,影响动脉斑块稳定性,进而引发心脑血管事件^[11]。同时,巨噬细胞源性泡沫细胞大量分泌炎症因子也可以进一步促进巨噬细胞泡沫化,

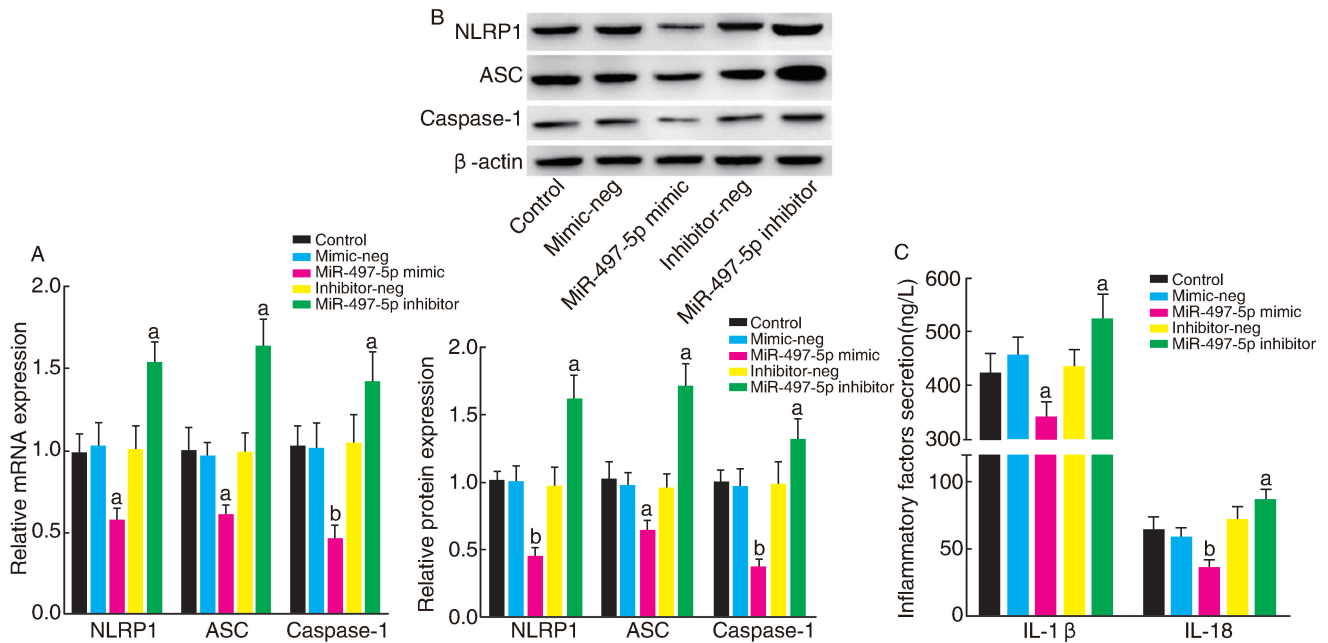


图 2. miR-497-5p 靶向抑制 NLRP1, 降低 ASC、Caspase-1 表达, 减少 IL-1β 和 IL-18 分泌 (n=3) A 为 miR-497-5p 对 NLRP1、ASC 和 Caspase-1 mRNA 表达的影响; B 为 miR-497-5p 对 NLRP1、ASC 和 Caspase-1 蛋白表达的影响; C 为 miR-497-5p 对 IL-1β 和 IL-18 分泌的影响。a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与 Control 组比较。

Figure 2. miR-497-5p targeting inhibits NLRP1, decreases ASC and Caspase-1 expression, and decreases IL-1β and IL-18 secretion (n=3)

表 1. miR-497-5p 降低细胞内胆固醇含量 (n=3)

Table 1. miR-497-5p reduces intracellular cholesterol content (n=3)

项目	对照组	Mimic-neg 组	miR-497-5p mimic 组	Inhibitor-neg 组	miR-497-5p inhibitor 组
TC (mg/g)	523.45±33.35	503.26±36.74	426.94±38.42 ^a	526.82±42.15	582.16±32.19 ^a
FC (mg/g)	195.67±13.26	189.37±15.69	164.59±12.47 ^a	199.62±11.82	211.52±15.59 ^a
CE (mg/g)	327.78±19.25	313.89±20.04	260.35±23.73 ^a	327.2±29.53	370.62±15.64 ^a
CE/TC (%)	62.61	62.32	60.98	62.11	63.66

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

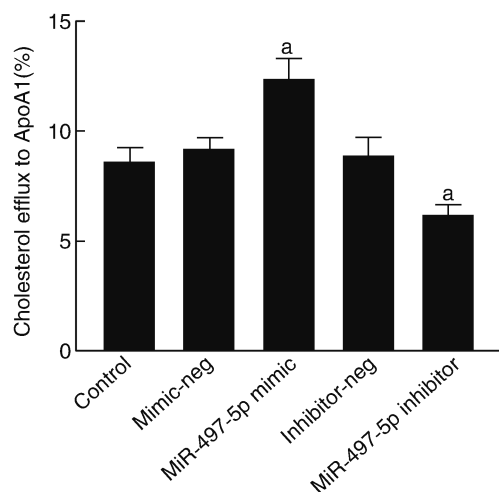


图 3. miR-497-5p 促进巨噬细胞胆固醇流出 (n=3) a 为 $P<0.05$, 与 Control 组比较。

Figure 3. miR-497-5p promotes cholesterol efflux from macrophages (n=3)

促进斑块的形成与发展^[2]。因此,抑制巨噬细胞炎症反应对 As 等心脑血管疾病的防治具有重要意义。

miRNA 对基因转录后调控具有重要的作用。miR-497-5p 位于 17p13.1, 广泛参与细胞分裂、代谢及应激反应。有研究证实 miR-497-5p 可作用于人肾小球系膜细胞 NLRP1 mRNA 并抑制 NLRP1 蛋白的表达,抑制细胞焦亡及促炎细胞因子产生^[12]。本研究表明,miR-497-5p 在巨噬细胞中可靶向调控 NLRP1 表达,降低炎症因子水平,促进胆固醇流出,减少细胞内脂质蓄积,进而可能发挥抗 As 的作用,提示 miR-497-5p 是抑制炎症、减少脂质蓄积的重要调控因子。

炎性小体是一种有多种蛋白构成的复合物,它可以激活蛋白酶 Caspase-1。活化后的 Caspase-1 能够促进未成熟的 IL-1β 以及 IL-18 转变为成熟的 IL-

1β 和 IL-18, 从而增加成熟的 IL- 1β 和 IL-18 释放。其中 NLRP1 是第一个报道可以激活 Caspase-1 的炎性小体^[13]。目前发现 NLRP1 炎性小体由 ASC、NLRP1 和 Caspase-1 组成, 是激活炎症反应的关键物质。相关研究表明, 他汀类药物可以降低 NLRP1 炎性小体的表达, 发挥抗 As 的作用。本研究表明, NLRP1 被 miR-497-5p 靶向抑制后, ASC 以及 Caspase-1 的水平也表现为降低。进一步测定细胞培养基中的炎性因子发现, IL- 1β 和 IL-18 含量减少, 表明 miR-497-5p 靶向抑制 NLRP1 炎性小体后可降低炎症因子的释放。有相关研究表明, IL- 1β 和 IL-18 两种炎症介质又能够进一步抑制胆固醇流出, 其内在的机制可能与影响 ABCA1 和 ABCG1 表达有关^[14], 但需要进一步进行研究, 这将是我们的进一步的工作方向。

综上所述, miR-497-5p 可能在抗 As 方面发挥着重要作用, 其作用机制可能通过靶向沉默 NLRP1 减少炎症因子分泌, 抑制炎症反应, 同时促进胆固醇流出, 降低细胞内脂质蓄积, 抑制泡沫细胞形成。miR-497-5p 可能将会成为防治 As 发生发展的重要调控因子, 同时 NLRP1 可能是治疗 As 的新靶点, 为 As 的防治提供了新策略。

[参考文献]

- [1] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109(12): 708-715.
- [2] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. Clin Sci, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [3] Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis[J]. J Clin Med, 2019, 8(8): 1109.
- [4] 龚勇珍, 孙少卫, 廖端芳. 细胞炎症反应与脂质代谢的相互作用及调节[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(6): 623-629.
- [5] Chavarria-Smith J, Vance RE. The NLRP1 inflammasomes[J]. Immunol Rev, 2015, 265(1): 22-34.
- [6] Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation[J]. J Cell Biol, 2016, 213(6): 617-629.
- [7] Bleda S, de Haro J, Varela C, et al. NLRP1 inflammasome, and not NLRP3, is the key in the shift to proinflammatory state on endothelial cells in peripheral arterial disease[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(2): e282-e284.
- [8] 邹瑾, 赵真旺, 吴洁, 等. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 872-876.
- [9] Yu XH, Jiang HL, Chen WJ, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 together downregulate ATP-binding cassette transporter A1 expression through the interleukin-18R/nuclear factor-kappa B signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. Circ J, 2012, 76(7): 1780-1791.
- [10] Chen M, Li W, Wang N, et al. ROS and NF-kappa B but not LXR mediate IL-1 beta signaling for the downregulation of ATP-binding cassette transporter A1[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(4): C1493-C1501.
- [11] Orekhov AN. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis[J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(4): 279-284.
- [12] 李嵘, 郑昊林, 田秀娟, 等. microRNA-497 在肾小球系膜细胞焦亡中的作用及机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(6): 533-538.
- [13] 朱琳, 赵晓航. 炎性小体研究进展[J]. 生命科学, 2014, 26(7): 709-716.
- [14] 赵国军, 汤石林, 田国平, 等. 肝 X 受体激动剂 T0901317 对脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞炎性因子释放的影响及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(7): 594-598.

(此文编辑 曾学清)