

## Caveolin-1 表达对血管平滑肌细胞胆固醇逆转运的调节作用

严鹏科, 廖端芳<sup>1</sup>, 杨永宗<sup>2</sup>

(中南大学病理生理学教研室, 湖南省长沙市 410072;

南华大学 1. 药物药理研究所 2. 心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] Caveolin-1; 肌, 平滑, 血管; 脂蛋白, 低密度; 胆固醇流出

[摘要] 通过观察天然和氧化型低密度脂蛋白对细胞内胆固醇转运蛋白 caveolin-1 表达的影响, 探索动脉粥样硬化发生过程中血管平滑肌细胞胆固醇逆转运的分子机制。运用 Western 印迹、逆转录-聚合酶链反应等方法观察天然和氧化修饰的低密度脂蛋白对血管平滑肌细胞 caveolin-1 表达的影响及其差异; 运用反义寡核苷酸技术和高效液相色谱、放射性胆固醇标记法等方法初步判断下调 caveolin-1 表达对血管平滑肌细胞胆固醇流出的影响; 运用外源基因导入技术观察 caveolin-1 过度表达对氧化型低密度脂蛋白诱导血管平滑肌细胞内胆固醇聚集的调节作用。结果发现: 以正常的未修饰低密度脂蛋白 (50 mg/L) 与血管平滑肌细胞孵育 96 h, caveolin-1 表达增加 60.2% ± 3.9%, 胆固醇流出率为 81.7% ± 4.3%; 而在相同量的氧化型低密度脂蛋白刺激下, caveolin-1 表达减少了 54.7% ± 5.8%, 胆固醇流出率下降至 26.8% ± 5.1%。④caveolin-1 反义寡核苷酸预处理血管平滑肌细胞, 再予 50 mg/L 的正常低密度脂蛋白处理, 细胞胆固醇流出率下降至 45.3% ± 7.3%。④抗氧化剂普罗布考显著对抗氧化型低密度脂蛋白对血管平滑肌细胞 caveolin-1 表达的抑制作用。外源导入 caveolin-1 表达质粒显著促进氧化型低密度脂蛋白损伤后的细胞胆固醇转运, 抑制细胞内胆固醇聚集, 细胞总胆固醇含量由 175.7 ± 8.9 mg/g 蛋白下降至 88.6 ± 3.8 mg/g 蛋白。上述结果提示, caveolin-1 介导的细胞胆固醇转运和流出是调节血管平滑肌细胞胆固醇平衡的重要机制; 氧化型低密度脂蛋白抑制血管平滑肌细胞 caveolin-1 表达, 可能是其导致细胞胆固醇代谢障碍、诱导平滑肌源性泡沫化细胞形成的分子机制之一。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Influence of Caveolin-1 on Cholesterol Efflux in Vascular Smooth Muscle Cells

YAN Peng-Ke, LIAO Duang Fang<sup>1</sup>, and YANG Yong-Zong<sup>2</sup>

(Department of Pathophysiology, South Center University, Changsha, 410072; 1. The Institute of Pharmacy & Pharmacology, 2. Institute of Cardiovascular Diseases, Nanhua University, Hengyang 421001, China)

[MeSH] Caveolin-1; Muscle, Smooth, Vascular; Lipoproteins, LDL; Cholesterol Efflux

[ABSTRACT] **Aim** to study the role of caveolin-1 in vascular smooth muscle cells (VSMC) cholesterol homeostasis.

**Method** Western blot and RT-PCR was performed to evaluate the effects of native low density lipoprotein (nrLDL) or oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) on expression of caveolin-1 in VSMC cellular cholesterol efflux, cholesterol content and lipid droplets of VSMC were determined by using [<sup>3</sup>H] cholesterol detection, HPLC and Nile red stain respectively. **Results** The results showed that nrLDL (50 mg/L) increased caveolin-1 expression by 60.2% ± 3.9%, and promoted cholesterol efflux rate to 81.7% ± 4.3%. However, ox-LDL (50 mg/L) downregulated caveolin-1 abundance by 54.7% ± 5.8% and deduced cholesterol efflux rate to 26.8% ± 5.1%. In addition, the cholesterol efflux rate also significantly decreased when VSMC harboring caveolin-1 antisense. Caveolin-1 overexpression by transfected Pcd-neo cav-1 in VSMC results a dramatically decrease in total cellular cholesterol content and lipid droplets induced by ox-LDL (50 mg/L). **Conclusions** Caveolin-1 mediates cellular cholesterol efflux in vascular smooth muscle cells, which is an important mechanism of regulating cellular cholesterol balance. Downregulation caveolin-1 expression is involved in foam cell formation derived from vascular smooth muscle cell induced by ox-LDL.

[收稿日期] 2002-08-23 [修回日期] 2002-09-20

[基金项目] 国家自然科学基金 (30171084) 资助和国家 973 (G2000056905) 资助。

[作者简介] 严鹏科, 男, 1967 年 11 月出生, 湖南省长沙县人, 中南大学病理学和病理生理学博士研究生, 南华大学药物药理研究所讲师。廖端芳, 男, 1959 年出生, 湖南省沅江市人, 博士, 南华大学药物药理研究所教授, 中南大学博士研究生导师, 本文通讯作者。杨永宗, 男, 1937 年出生, 福建省仙游县人, 南华大学心血管病研究所教授, 中南大学病理学和病理生理学博士研究生导师, 本文通讯作者。

细胞胆固醇逆转运是维持细胞胆固醇动态平衡的主要机制, 这一机制的破坏, 被认为是泡沫细胞形成和动脉粥样硬化发生发展的重要病理基础之一<sup>[1,2]</sup>。caveolae 是细胞膜上直径约 50~100 nm、富含胆固醇和磷脂的特异性凹陷结构, 该区域是细胞胆固醇流出的主要部位。研究显示, 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 被细胞摄取后, 其中的

绝大部分胆固醇最终被转运至细胞膜 caveolae 区域,然后流出胞外<sup>[3]</sup>。caveolir-1 是 caveolae 的主要组成蛋白,正常血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC) 丰富表达 caveolir-1, caveolir-1 是介导细胞尤其是细胞膜上 caveolae 区域胆固醇转运和流出的关键蛋白。但在动脉粥样硬化形成过程中 caveolir-1 的表达是否发生改变尚不清楚。本研究以天然和氧化型低密度脂蛋白诱导大鼠血管平滑肌细胞为模型,观察 caveolir-1 表达的变化及其对细胞胆固醇代谢的影响,初步探索血管平滑肌细胞胆固醇代谢的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

DMEM 培养基、无脂蛋白血清(LPDS)、TRIzol、OptiMEM、Lipofectamine<sup>TM</sup> 转染试剂及 G418 均为 GIBCO 公司产品;胎牛血清、Western 印迹荧光检测试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒及 BlueRanger 预染蛋白分子量标准品购自 Hyclone-Pierce 公司;RT-PCR 试剂盒为 PROMEGA 公司产品;硫代磷酸修饰 caveolir-1 反义、正义和错义寡核苷酸及 PCR 引物均由上海申工生物公司合成;100~1 000 bp DNA 分子量标准品为华美生物公司产品;兔抗人 caveolir-1 抗体、羊抗兔 IgG 为 Santa Cruz 公司产品;硫代巴比妥反应物(TBARS)检测试剂盒购自南京建成公司;[1, 2-<sup>3</sup>H] 标记胆固醇(1 Ci/L)由中国原子能科学研究院同位素研究所合成;人载脂蛋白 A<sub>IV</sub>由卫生部北京医院老年所生化室国汉帮主管技师惠赠,真核表达质粒 Pc<sup>+</sup>neocav-1 由美国肯塔基大学 Smart 博士惠赠,其他试剂均为进口或国产分析纯。

### 1.2 低密度脂蛋白的氧化修饰及鉴定

正常人血浆低密度脂蛋白(native low density lipoprotein, nr-LDL)采用超速离心法分离,经琼脂糖电泳、十二烷基磺酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳,均显示为单一蛋白带。将 LDL 置于 PBS 溶液中,4℃透析 36 h,充分去除 EDTA 后,用含 10 μmol/L CuSO<sub>4</sub> 的 PBS 溶液(pH 7.2),37℃透析 20 h,进行氧化修饰。氧化修饰后的 LDL(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)置含 100 μmol/L EDTA 的 PBS 中,4℃透析 24 h,终止氧化。经 TBARS 含量检测和 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳鉴定后,超滤除菌,BCA 试剂定量蛋白,调蛋白浓度至 1 g/L 用于实验。

运用台盼蓝染色和乳酸脱氢酶检测法观察 nr-LDL 和 ox-LDL 对细胞活性的影响,发现 nr-LDL、ox-

LDL 50 mg/L 处理大鼠血管平滑肌细胞 96 h 后,台盼蓝拒染细胞均>90%,与正常组比较乳酸脱氢酶量无显著差异( $P>0.10$ )。

### 1.3 细胞培养及处理

采用我室建立的酶消化法<sup>[4]</sup>分离大鼠血管平滑肌细胞,α-actin 染色鉴定,取第 3~8 代细胞用于实验。含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基调细胞密度至  $2 \times 10^8$  个/L,铺入 60 mm 平皿或接种于载玻片上,24 h 后换入含 0.1% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,使细胞静止 48 h 后,用含 nr-LDL 或 ox-LDL 50 mg/L 的 10% LPDS-DMEM 诱导 96 h,每 48 h 换液一次。

**1.3.1 caveolir-1 寡核苷酸对细胞的处理** 按 Rothberg 等<sup>[5]</sup>报道的 caveolir-1 mRNA 序列,设计合成 caveolir-1 反义寡核苷酸,序列为 5' GTATTTC-CCCCAGACATGCTGGC 3',以硫代磷酸基修饰,并以相应的正义寡核苷酸、错义寡核苷酸为对照。 $5 \times 10^5$  个 VSMC 接种于 6 孔培养板中,培养至 70% 融合,无血清 DMEM 洗一遍,与含寡核苷酸 2 μmol/L、0.5% Lipofectamine<sup>TM</sup> 的 Opti-DMEM 共同孵育 24 h 后,换入 0.1% 胎牛血清的 DMEM 培养基使细胞静止 48 h,加入含 nr-LDL 或 ox-LDL 的 10% LPDS-DMEM 继续处理。

**1.3.2 caveolir-1 表达质粒的转染** 按文献[6]的方法,取第 3 代 VSMC,  $5 \times 10^5$  个接种于 6 孔培养板中,培养至 70% 融合,无血清 DMEM 洗一遍;将载有人 caveolir-1 全长 cDNA 序列的真核表达质粒 Pc<sup>+</sup>neocav-1 2 μg 与 Lipofectamine<sup>TM</sup> 15 μL 在 1 mL Opti-DMEM 中混匀,室温轻摇 30 min,与细胞共同孵育 6 h 后,加入含 10% 胎牛血清 DMEM 培养基,72 h 后与 800 mg/L G418 进行阳性克隆筛选。筛选的阳性克隆细胞(Pc<sup>+</sup>cav-1-VSMC)用含 10% 胎牛血清的 DMEM 加 300 mg/L G418 继续培养。Western Blot 和流式细胞术检测证实 Pc<sup>+</sup>cav-1-VSMC 的 caveolir-1 表达较未转染细胞增加 21%。

### 1.4 Western 印迹检测 caveolir-1 蛋白表达

收集不同条件处理的细胞,MBST 裂解液(25 mmol/L MBS pH 6.5, 0.15 mmol/L NaCl, 1% Triton X-100)裂解细胞,5 000 r/min 离心去除沉淀,BCA 试剂测定蛋白含量,上样缓冲液调各组蛋白量一致,经 12.5% SDS-聚丙烯酰胺凝胶,90 V 恒压电泳 3 h,转移至 PDVF 膜上,丽春红染色观察转移效果,并确定蛋白分子量标准的位置。用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭 1 h,按 1:200 加入兔抗人 caveolir-1 一抗,室温孵育 1 h, TBST 洗三次,1:3 000 加入辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗,室温 1 h, TBST 洗三次后,用

Western blot 荧光检测试剂盒显示结果于 X 光片。Epson 1650 photo 扫描仪收集图像。

### 1.5 逆转录-聚合酶链反应检测 caveolir-1 mRNA 表达

应用 TRIZOL reagent 试剂盒提取细胞总 RNA, 用 Promega Reverse Transcription System 进行逆转录合成 cDNA。以 3'-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH) 为内对照, 进行半定量逆转录-聚合酶链反应。caveolir-1 上游引物为 5'-AGTTTTCATCCAGCCACGGG-3', 下游引物为 5'-AATAAAGCGATGGTTGATCCACAT GC-3'。GAPDH 上游引物为 5'-CGGAGTCAACGGATTTGGTCGTAT-3', 下游引物为 5'-AGCCTTCTCCATG-GTTGGTGAAGAG-3'; caveolir-1 扩增产物为 780 bp, GAPDH 为 380 bp, 均经测序鉴定证实。PCR 反应首次循环先在 94 °C 变性 5 min, 变性、退火、延伸分别为 95 °C 1 min, 56 °C 1 min, 72 °C 1.5 min, 共 30 个循环, 最后一次循环在 72 °C 延伸 10 min。PCR 产物用含 0.5 mg/L 溴化乙锭的 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分析。Labworks 凝胶分析系统收集图像。

### 1.6 Nile Red 染色

按 Albert 等<sup>[7]</sup> 方法, 取接种于载玻片并经上述处理的 VSMC, 用 PBS 洗两遍, 加入 Nile Red 试剂 0.1 mg/L, 室温 5 min 后, 荧光显微镜下观察, KAP-PAImageBase 图像系统成像。

### 1.7 细胞内胆固醇的检测

参照文献[8], 待细胞处理结束后, 弃去培养基, PBS 洗 3 遍, 加入 0.1 mol/L NaOH 200 μL, 反复冻融 3 次裂解细胞, BCA 试剂定量蛋白后, 7.2% 三氯乙酸沉淀蛋白, 1 000 r/min 离心 10 min, 留上清进行胆固醇检测。以胆固醇为内标并作标准曲线, 取 100 μL 上清液与内标液混匀, 用正己烷和无水乙醇抽提后, 用 1.5 mol/L 三氧化铬进行氧化衍生并真空干燥, 100 μL 乙晴-异丙醇(80:20) 溶解样品, 上样于高效液相色谱仪。采用 C-18 柱, 柱温 4 °C, 流速 1 mL/min, 210 nm 紫外光检测, 胆固醇以峰面积定量, 内标校准, 以 mg/g 细胞蛋白为单位。

### 1.8 细胞胆固醇流出率的检测

按文献[9] 方法, VSMC 经含 50 mg/L r-LDL 或 ox-LDL 的 10% LPDS-DMEM 诱导 72 h 后, 加入<sup>3</sup>H 标记的胆固醇 2 mCi/L 继续孵育 24 h, 预热至 37 °C 的 PBS 洗 3 遍, 换入胆固醇流出培养液(10% LPDS-DMEM, 50 mg/L 载脂蛋白 A iv, 0.2% 小牛血清白蛋白), 24 h 后收集培养液, 1 000 r/min 离心 5 min, 去除细胞碎片, 冻存于 -80 °C, 为培养液放射强度样品。细胞予 PBS 洗 3 遍, 在 0.1 mol/L NaOH 200 μL

中反复冻融 3 次裂解细胞, 为细胞裂解物放射强度样品; BCA 试剂定量蛋白后, 加入 7.2% 三氯乙酸沉淀蛋白, 正己烷和无水乙醇抽提, 真空干燥, 闪烁液溶解, 液体闪烁计数器检测培养液和细胞裂解物中放射强度。胆固醇流出率 = 培养液放射强度(每分钟计数, cpm) ÷ [培养液放射强度(cpm) + 细胞裂解物放射强度(cpm)] × 100%。

### 1.9 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。用 Labworks 图像分析系统对 Western blot 和 RT-PCR 结果进行吸光度扫描, 其中 Western blot 结果以面积灰度值进行计算, RT-PCR 结果以目的基因/GAPDH 的相对面积灰度值表示。组间差异性比较采用单因素方差分析, 由 SPSS 11.0 统计软件完成。

## 2 结果

### 2.1 低密度脂蛋白对血管平滑肌细胞 caveolir-1 表达的影响

VSMC 经 50 mg/L r-LDL 诱导 96 h 后, caveolir-1 蛋白表达明显增加, 与未处理组比较, 面积灰度值增加 60.2% ± 3.9%, ( $P < 0.05$ )。而相同量的 ox-LDL 处理 VSMC 后, caveolir-1 表达显著下调, 面积灰度值减少 54.7% ± 5.8% ( $P < 0.05$ )。在 ox-LDL 处理的同时加入抗氧化剂普罗布考 40 μmol/L, 能显著对抗 ox-LDL 对 caveolir-1 表达的抑制作用(图 1A, Figure 1A)。caveolir-1 mRNA 表达的改变与蛋白表达情况相一致(图 1B, Figure 1B)。

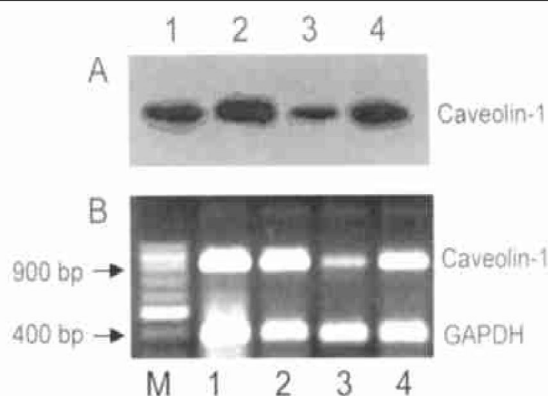


图 1. r-LDL 和 ox-LDL 对 VSMC 中 caveolir-1 表达的影响。

Figure 1. Effects of r-LDL and ox-LDL on caveolir-1 expression in VSMC ( $n = 4$ ). A: Western Blot; B: RT-PCR. Lane M: Molecular weight marker; Lane 1: Control; Lane 2: 50 mg/L r-LDL; Lane 3: 50 mg/L ox-LDL; Lane 4: 50 mg/L ox-LDL plus 40 μmol/L Probucol.

### 2.2 caveolir-1 反义寡核苷酸对血管平滑肌细胞胆固醇流出的影响

50 mg/L *ir*-LDL 与 VSMC 共孵育 96 h 后, 细胞胆固醇流出率为  $81.7\% \pm 4.3\%$ ; *ox*-LDL 处理后, 胆固醇流出率下降至  $26.8\% \pm 5.1\%$ , 说明 *ox*-LDL 严重损伤细胞的胆固醇逆转运功能。caveolin-1 反义寡核苷酸处理后的 VSMC 再与 50 mg/L *ir*-LDL 共孵育, 胆固醇流出率为  $44.4\% \pm 4.2\%$ , 较未经反义寡核苷酸处理细胞下降了  $45.3\% \pm 7.3\%$  ( $P < 0.05$ ), 而 caveolin-1 正义寡核苷酸和错义寡核苷酸均对细胞胆固醇流出无明显影响(表 1, Table 1)。

表 1. Caveolin-1 对血管平滑肌细胞胆固醇流出率的影响。

Table 1. Effects of caveolin-1 antisense on cholesterol efflux of VSMC ( $n = 5$ ).

Groups	Cholesterol efflux rate (%)
50 mg/L <i>ir</i> -LDL	$81.7 \pm 4.3$
50 mg/L <i>ox</i> -LDL	$26.8 \pm 5.1^a$
Caveolin-1 antisense ODNs plus 50 mg/L <i>ir</i> -LDL	$44.4 \pm 4.2^a$
Caveolin-1 sense ODNs plus 50 mg/L <i>ir</i> -LDL	$79.8 \pm 8.2$
Caveolin-1 scrambled ODNs plus 50 mg/L <i>ir</i> -LDL	$81.2 \pm 6.5$

a:  $P < 0.05$ , compared with *ir*-LDL group.

### 2.3 Caveolin-1 过表达对血管平滑肌细胞胆固醇聚集的影响

VSMC 经 50 mg/L *ox*-LDL 处理 96 h 后, 细胞内胆固醇含量显著增加, 细胞内大量脂滴形成; 转染 caveolin-1 表达质粒的 VSMC-Pc $\beta$ -cav-1 细胞, 经相同量的 *ox*-LDL 处理后, 细胞内胆固醇含量与未转染组相比显著减少 ( $P < 0.05$ ), 细胞内脂滴明显减少, 提示增加 caveolin-1 表达可促进细胞内胆固醇转运, 减少细胞内胆固醇聚集。转染 Pc $\beta$  空载质粒 (VSMC-Pc $\beta$ ) 对细胞内胆固醇含量无明显影响(表 2 和图 2, Table 2 and Figure 2)。

表 2. Caveolin-1 过表达对 VSMC 胆固醇聚集的影响。

Table 2. Effects of caveolin-1 overexpression on cholesterol contents of VSMC ( $n = 5$ ).

Groups	Total cholesterol (mg/g protein)
VSMC	$42.5 \pm 4.7$
VSMC treated with 50 mg/L <i>ox</i> -LDL	$175.7 \pm 8.9^a$
Pc $\beta$ -cav-1-VSMC treated with 50 mg/L <i>ox</i> -LDL	$88.6 \pm 3.8^b$
Pc $\beta$ -VSMC treated with 50 mg/L <i>ox</i> -LDL	$169.7 \pm 6.2$

a:  $P < 0.05$ , compared with VSMC treated with 50 mg/L *ox*-LDL group; b:

$P < 0.01$ , compared with VSMC group.

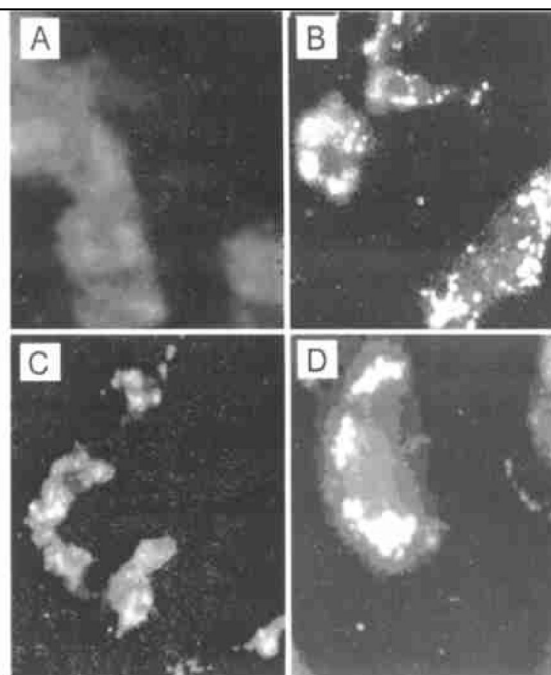


图 2. 细胞内胆固醇脂滴的 Nile Red 染色。

Figure 2. Intracellular lipid droplets stained by Nile Red ( $10 \times 40$ ). A: VSMC; B: VSMC treated with 50 mg/L *ox*-LDL; C: Pc $\beta$ -cav-1-VSMC treated with 50 mg/L *ox*-LDL; D: Pc $\beta$ -VSMC treated with 50 mg/L *ox*-LDL.

### 3 讨论

实验发现, 将 LDL 与 VSMC 共同孵育 96 h 后, caveolin-1 mRNA 和蛋白表达明显升高, 细胞胆固醇流出增多, caveolin-1 反义寡核苷酸能显著抑制 VSMC 胆固醇流出, 说明 caveolin-1 及其介导的胆固醇转运和流出是维持 VSMC 胆固醇平衡状态的重要机制。

文献[2, 10]报道, *ox*-LDL 抑制细胞内胆固醇的流出, 损伤细胞胆固醇自平衡机制, 从而导致细胞内过多的胆固醇不能排出, 遂被酯化而聚集于细胞内, 最终导致泡沫细胞的形成。但 *ox*-LDL 损伤细胞胆固醇流出的机制一直未能有效阐明, Han 等<sup>[11]</sup>报道, *ox*-LDL 能明显抑制清道夫受体 B iv(一种高密度脂蛋白受体)的表达, 但这种抑制作用对细胞胆固醇流出无明显影响。

在本文研究中, 我们发现 50 mg/L *ox*-LDL 诱导 VSMC 96 h 后, 能显著抑制 caveolin-1 表达, 胆固醇流出率显著下降, 细胞胆固醇含量急剧上升, 大量脂滴沉积于胞浆, 提示 caveolin-1 介导的细胞胆固醇流出机制受损参与 *ox*-LDL 诱导平滑肌源性泡沫细胞的形成。caveolin-1 过度表达的 VSMC-Pc $\beta$ -CAV-1 细胞给予相同量的 *ox*-LDL 处理, 细胞内胆固醇含量较未转染组明显减少, 细胞内脂滴沉积减少、脂滴变小,

进一步说明, caveolin-1 及其介导的细胞胆固醇转运和流出对 VSMC 胆固醇平衡的自调节发挥着重要作用。

研究发现抗氧化剂普罗布考能明显对抗 ox-LDL 对 caveolin-1 表达的抑制作用。提示 ox-LDL 中的氧化脂质可能是其影响 caveolin-1 表达的主要原因, 有关 ox-LDL 抑制 caveolin-1 表达的深层机制有待进一步探索。

#### [参考文献]

- [1] George HR, Margarita LM, Veronique Atger, et al. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 781-795
- [2] Dhaliwal BS, Steinbrecher UP. Cholesterol delivered to macrophages by oxidized low density lipoprotein is sequestered in lysosomes and fails to efflux normally. *J Lipid Res*, 2000, **41**: 1 658-665
- [3] Anderson RGW. The Caveolae membrane system. *Annu Rev Biochem*, 1998, **67**: 199-225
- [4] 涂永生, 黄红林, 朱炳阳, 廖端芳, 等. ③型胶原酶/弹力蛋白酶消化法培养大鼠血管平滑肌细胞. 中国动脉硬化杂志, 2001, **9** (5): 438-440
- [5] Rothberg Kg, Heuser JE, Donzell WC, et al. Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats. *Cell*, 1992, **68**: 673-682
- [6] Uittenbogaard A, Ying YS, Smart EJ. Characterization of a cytosolic heat-shock protein-caveolin-1 chaperone complex. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 6 525-532
- [7] Albert P, Robert L, Margaret L, et al. A caveolin dominant negative mutant associates with lipid bodies and induces intracellular cholesterol imbalance. *J Cell Biology*, 2001, **152**: 1 057-070
- [8] 董军, 陈文祥, 李健斋. 高效液相色谱测定微量胆固醇氧化产物. 生物化学与生物物理进展, 1996, **23**: 179-182
- [9] Lin ChenYi, Duan HongWei, Mazzone T. Apolipoprotein E-dependent cholesterol efflux from macrophages: kinetic study and divergent mechanisms for endogenous versus exogenous apolipoprotein E. *J Lipid Res*, 1999, **40**: 1 618-626
- [10] Ingrid CG, Andrew JB, Erin LM, et al. Sterol efflux is impaired from macrophage foam cells selectively enriched with 7-Ketocholesterol. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 17 852-860
- [11] Han JiHong, Nicholson AC, Zhou XiaoYe, et al. Oxidized low density lipoprotein decreases macrophage expression of scavenger receptor B iv. *J Biol Chem*, **276**: 16 567-572

(此文编辑 文玉珊)