

可溶性环氧化物水解酶抑制剂 t-AUCB 对巨噬细胞脂质代谢的影响

赵婷婷, 沈莉, 赵旋, 许丹焰, 赵水平

(中南大学湘雅二医院, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 巨噬细胞; 可溶性环氧化物水解酶抑制剂; 氧化型低密度脂蛋白; CD36

[摘要] **目的** 观察可溶性环氧化物水解酶抑制剂 t-AUCB 对小鼠巨噬细胞脂质摄取及降解的影响, 并探明其可能机制。**方法** 培养小鼠巨噬细胞 RAW264.7, 分别用不同浓度 t-AUCB (1、10、50 及 100 $\mu\text{mol/L}$) 干预 24 h, 或在 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 干预前 1 h 加入 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 5 $\mu\text{mol/L}$, 采用 t-AUCB 0 $\mu\text{mol/L}$ 干预组作为空白对照。采用 ^{125}I -ox-LDL 放射配基法测定小鼠巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 的摄取及降解, 实时荧光定量 PCR 和 Western blot 分别测定小鼠巨噬细胞 CD36 mRNA 和蛋白表达。**结果** t-AUCB 呈剂量依赖性地增加巨噬细胞 ^{125}I -ox-LDL 摄取量和降解量, 0、1、10、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 干预时, 摄取量分别为 $414.96 \pm 46.71 \mu\text{g/g}$ 、 $519.54 \pm 47.7 \mu\text{g/g}$ 、 $629.04 \pm 37.97 \mu\text{g/g}$ 、 $720.66 \pm 48.58 \mu\text{g/g}$ 和 $881.57 \pm 68.44 \mu\text{g/g}$, 降解量分别为 $16180.23 \pm 967.28 \mu\text{g/g}$ 、 $17369.62 \pm 478.34 \mu\text{g/g}$ 、 $21794.85 \pm 689.36 \mu\text{g/g}$ 、 $27883.03 \pm 712.25 \mu\text{g/g}$ 和 $30194.61 \pm 635.71 \mu\text{g/g}$, 与空白对照组比较差异显著 ($P < 0.05$), 加入 GW9662 后 100 $\mu\text{mol/L}$ 组摄取量降至 $467.80 \pm 51.98 \mu\text{g/g}$, 降解量降至 $16326.19 \pm 735.95 \mu\text{g/g}$, 与单独加入 t-AUCB 组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$); t-AUCB 可呈剂量依赖性的增加小鼠巨噬细胞 CD36 mRNA 和蛋白的表达, 而加入 GW9662 后明显抑制上述作用。**结论** t-AUCB 可通过上调 PPAR γ -CD36 信号通路分子表达增加小鼠巨噬细胞摄取和降解 ox-LDL。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors t-AUCB on Lipid Metabolism in Mouse Macrophage

ZHAO Ting-Ting, SHEN Li, ZHAO Xuan, XU Dan-Yan, and ZHAO Shui-Ping

(Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Macrophage; Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor; Oxidized Low Density Lipoprotein; CD36

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of soluble epoxide hydrolase inhibitors t-AUCB on the uptake and degradation of lipid in mouse macrophage. **Methods** RAW264.7 mouse macrophage was cultured, then t-AUCB in various concentration (1, 10, 50 and 100 $\mu\text{mol/L}$) were added for 24 hours, or incubated with peroxisome proliferators activated receptor gamma (PPAR γ) antagonist GW9662 (5 $\mu\text{mol/L}$). 0 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB treated group was taken as empty control. After then, the uptake and degradation of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) in cells were detected by radio-ligand assay. The mRNA and protein expression of CD36 were determined by real-time PCR and Western blot. **Results** t-AUCB could dose-dependently increase the uptake and degradation of ox-LDL in mouse macrophage. After stimulated with 0, 1, 10, 50 and 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB, the uptake level of ox-LDL were $414.96 \pm 46.71 \mu\text{g/g}$, $519.54 \pm 47.7 \mu\text{g/g}$, $629.04 \pm 37.97 \mu\text{g/g}$, $720.66 \pm 48.58 \mu\text{g/g}$, $881.57 \pm 68.44 \mu\text{g/g}$, and the degradation of ox-LDL were $16180.23 \pm 967.28 \mu\text{g/g}$, $17369.62 \pm 478.34 \mu\text{g/g}$, $21794.85 \pm 689.36 \mu\text{g/g}$, $27883.03 \pm 712.25 \mu\text{g/g}$, $30194.61 \pm 635.71 \mu\text{g/g}$. However, after incubation of GW9662, the uptake and degradation of ox-LDL with 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB

[收稿日期] 2011-08-07

[基金项目] 国家自然科学基金 (30770856); 教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-08-0566); 湖南省自然科学基金 (10JJ3026); 中南大学代谢与内分泌研究所基金 (DY-2008-02-04)

[作者简介] 赵婷婷, 硕士研究生, 现在西安市第一医院心内科工作, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 zhao-kaiqi2@163.com。通讯作者许丹焰, 硕士研究生导师, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 xudanyan02@sina.com。沈莉, 硕士研究生, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 shenli19861222@163.com。

were decreased to $467.80 \pm 51.98 \mu\text{g/g}$ and $16326.19 \pm 735.95 \mu\text{g/g}$. Respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). t-AUCB could dose-dependently increase the mRNA and protein expression of CD36, but after added with GW9662, above-mentioned function was significantly attenuated. **Conclusion** t-AUCB could upregulate the uptake and degradation of ox-LDL in mouse macrophage through PPAR γ -CD36 pathway.

环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EET) 主要由细胞内花生四烯酸经细胞色素 P450 环氧化酶催化产生,是具有强大生物活性的内生性脂质环氧化物。但 EET 在细胞内半衰期短,经可溶性环氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 迅速催化降解成弱生物活性的代谢产物,因此使用可溶性环氧化物水解酶抑制剂 (soluble epoxide hydrolase inhibition, sEHi) 是增加 EET 在细胞内浓度和效用的有效途径。研究已证实 sEHi 具有扩血管、降血压、调节脂质代谢和胰岛素抵抗等多种生物学作用^[1-4]。研究还表明 sEHi 具有抗动脉粥样硬化作用,但其机制尚待研究。本研究旨在观察 sEHi t-AUCB 对小鼠巨噬细胞脂质摄取及降解的影响,并探明其可能机制,为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的防治提供新的思路和理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

t-AUCB 由美国加州大学戴维斯分校 Bruce D Hammock 院士赠送。RAW264.7 小鼠巨噬细胞株购自中国典型培养物保藏中心,胎牛血清、DMEM 高糖培养基、胰蛋白酶购自 Gibco BRL 公司, GW9662 购自 Calbiochem 公司, PCR 引物由上海博尚生物技术有限公司合成,兔抗鼠 CD36 多克隆抗体购自 Abcam 公司, ox-LDL 购自北京协和三友科技开发有限公司。¹²⁵I-钠购自中国核动力研究设计院第一研究院。

1.2 细胞培养、实验分组和细胞干预

RAW264.7 小鼠巨噬细胞用含 10% 胎牛血清及抗生素、谷氨酰胺的高糖 DMEM 培养液在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。倒置生物显微镜对培养细胞进行动态观察,每 48 h 换培养液一次,待增殖至 70% ~ 80% 时使用含 EDTA 的 0.25% 胰酶消化传代,或者铺板用于实验干预。巨噬细胞长到 80% 近融合的时候,胰酶消化接种到 6 孔板,24 h 后更换为含 1% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养基饥饿 24 h,各干预组分别用不同浓度 t-AUCB (1、10、50 及 100 $\mu\text{mol/L}$) 共同孵育 24 h,或在加入 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 前 1 h 加入 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 5 $\mu\text{mol/L}$ 。采用 t-AUCB 0 $\mu\text{mol/L}$ 干预作为空白对照组。

1.3 巨噬细胞与¹²⁵I-ox-LDL 的放射配基实验

参照 Goldstein^[5]方法,各组巨噬细胞与¹²⁵I-ox-LDL (40 ng) 以及未加 (总结合) 或加入 100 倍过量未标记 ox-LDL (非特异性结合) 在 4℃ 孵育 2 h,倾去上清液,洗涤细胞 3 次,随后以 0.1 mmol/L NaOH 1 mL (37℃, 30 min) 破碎细胞,测定其放射性脉冲数。特异结合 = 总结合 - 非特异结合。根据巨噬细胞特异性结合计算出细胞与¹²⁵I-ox-LDL 的最大结合率 (Bmax) 及解离常数 (Kd)。

各组巨噬细胞与¹²⁵I-ox-LDL (40 ng) 以及未加 (总结合) 或加入 100 倍过量的未标记的 ox-LDL (非特异性结合) 在 37℃ 共同孵育 5 h 后,取上清液 0.5 mL,加入 35% 三氯醋酸 0.4 mL 混合后,4℃ 放置 30 min,再加入 0.7 mmol/L AgNO₃ 0.25 mL, 1500 r/min 离心 10 min,取 1 mL 水相用于测定其放射性脉冲数即为细胞降解¹²⁵I-ox-LDL 的量。细胞摄取¹²⁵I-ox-LDL 的量,实验方法同上述结合分析。

1.4 实时荧光定量 PCR 检测

使用 Trizol 试剂按步骤提取总 RNA,取 2 μL RNA 标本按逆转录试剂盒步骤逆转录合成 cDNA,再取 1 μL 逆转录产物进行 PCR 扩增。各引物具体序列如下:CD36 上游 5'-TACCTGG GAGTTGCCGAGAA-3',下游 5'-TTGCCACGTCATCTGGGTTT-3', GAPDH 上游 5'-TCACTGCCACCCAGAAGAAC T-3',下游 5'-TGAAGTCGCAGGAGA CAACC-3'。应用 7300 型实时荧光定量 PCR 仪 (美国应用生物系统公司) 进行分析,反应条件为两步法扩增:1 个循环,95℃ 10 s;40 个循环,95℃ 5 s;60℃ 31 s。用 2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 法对有效性数据进行统计分析。

1.5 免疫印迹法检测

收集细胞提取细胞总蛋白,测定蛋白浓度后进行 SDS-PAGE 电泳分离,然后电转膜 2 h 后封闭,按顺序孵育一抗、二抗,ECL 液显影压片后用凝胶成像系统扫描,分析显影条带。选用 β -actin 作为内参。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计分析,对主要指标行正态性检验,两组均数间比较采用配对 *t* 检验。组间比较采用单因素方差分析。本研究主要数据来自 3 次以上重复,双侧 $P < 0.05$ 显示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LDL 的标记及氧化修饰测定

本研究中 LDL 的标记率为 65%, 标记后¹²⁵I-ox-LDL 的比放射活性为 24. 796 ci/g, 仪器的计数效率为 75%, 根据《受体学》中的公式换算得 340 cpm 相当于 1 ng ¹²⁵I-ox-LDL^[6]。细胞蛋白浓度的直线回归方程为: $Y = 0. 01526 + 0. 2728 \times t$, Y = 细胞蛋白浓度(g/L), t = 吸光度。巨噬细胞对¹²⁵I-ox-LDL 的摄取量以 $\mu\text{g}^{125}\text{I-ox-LDL/g}$ 细胞蛋白表示。

2.2 各组巨噬细胞对¹²⁵I-ox-LDL 的摄取

t-AUCB 呈剂量依赖性地增加小鼠巨噬细胞摄取¹²⁵I-ox-LDL, 0、1、10、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 干预时, 巨噬细胞对¹²⁵I-ox-LDL 的摄取呈剂量依赖性地升高, t-AUCB 浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 时¹²⁵I-ox-LDL 摄取量最高, t-AUCB 各干预组与空白对照组比较均有显著性差异($P < 0. 05$)。加入 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 后¹²⁵I-ox-LDL 摄取量下降, 与 t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较有显著性差异($P < 0. 05$), 与空白对照组比较差异无显著性($P > 0. 05$; 表 1)。

表 1. t-AUCB 对巨噬细胞¹²⁵I-ox-LDL 摄取及降解的影响 ($n = 6, \mu\text{g/g}$)

Table 1. Effects of t-AUCB on uptake and degradation of ¹²⁵I-ox-LDL in macrophage

分 组	摄 取	降 解
空白对照组	414. 96 \pm 46. 71	16180. 23 \pm 967. 28
t-AUCB 1 $\mu\text{mol/L}$	519. 54 \pm 47. 7 ^a	17369. 62 \pm 478. 34 ^a
t-AUCB 10 $\mu\text{mol/L}$	629. 04 \pm 37. 97 ^a	21794. 85 \pm 689. 36 ^a
t-AUCB 50 $\mu\text{mol/L}$	720. 66 \pm 48. 58 ^a	27883. 03 \pm 712. 25 ^a
t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$	881. 57 \pm 68. 44 ^a	30194. 61 \pm 635. 71 ^a
GW9662 + t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$	467. 80 \pm 51. 98 ^b	16326. 19 \pm 735. 95 ^b

a 为 $P < 0. 05$, 与空白对照组比较; b 为 $P < 0. 05$, 与 t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较。

2.3 各组巨噬细胞对¹²⁵I-ox-LDL 的降解

t-AUCB 呈剂量依赖性地增加小鼠巨噬细胞降解¹²⁵I-ox-LDL 量, 0、1、10、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 干预时, 巨噬细胞对¹²⁵I-ox-LDL 的降解量, 且 t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$ 时¹²⁵I-ox-LDL 降解量最高, t-AUCB 各干预组与空白对照组比较均有显著性差异($P < 0. 05$)。加入 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 后¹²⁵I-ox-LDL 的降解量下降 t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较差异有显著性($P < 0. 05$), 与空白对照组比

较差异无显著性($P > 0. 05$; 表 1)。

2.4 各组巨噬细胞 CD36 mRNA 的表达情况

t-AUCB 呈剂量依赖性地升高小鼠巨噬细胞 CD36 mRNA 的表达, 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 干预时表达最高, 不同浓度 t-AUCB 干预组与空白对照组比较有显著性差异($P < 0. 05$)。而加入 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 后 CD36 mRNA 表达明显减少, 与 t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较有显著性差异($P < 0. 05$), 其与空白对照组比较差异无显著性($P > 0. 05$; 表 2)。

表 2. t-AUCB 对巨噬细胞 CD36 mRNA 表达的影响
Table 2. Effects of t-AUCB on CD36 mRNA in macrophage

分 组	CD36 mRNA
空白对照组	1
t-AUCB 1 $\mu\text{mol/L}$	1. 1021 \pm 0. 066 ^a
t-AUCB 10 $\mu\text{mol/L}$	1. 5176 \pm 0. 17 ^a
t-AUCB 50 $\mu\text{mol/L}$	1. 7187 \pm 0. 08 ^a
t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$	2. 4684 \pm 0. 16 ^a
GW9662 + t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$	1. 4452 \pm 0. 22 ^b

a 为 $P < 0. 05$, 与空白对照组比较; b 为 $P < 0. 05$, 与 t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较。

2.5 各组巨噬细胞 CD36 蛋白的表达

t-AUCB 呈剂量依赖性地升高 CD36 蛋白的表达, 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 干预时 CD36 蛋白的表达最高, 各干预组与空白对照组比较差异有显著性($P < 0. 05$)。而加入 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 后巨噬细胞 CD36 蛋白的表达较 100 $\mu\text{mol/L}$ t-AUCB 组明显减少($P < 0. 05$), 与空白对照组比较差异无显著性($P > 0. 05$; 图 1 和表 3)。

表 3. t-AUCB 对巨噬细胞 CD36 蛋白表达的变化
Table 3. Effects of t-AUCB on CD36 protein in macrophage

分 组	CD36 mRNA
空白对照组	1 \pm 0. 1
t-AUCB 1 $\mu\text{mol/L}$	1. 20 \pm 0. 09 ^a
t-AUCB 10 $\mu\text{mol/L}$	1. 39 \pm 0. 17 ^a
t-AUCB 50 $\mu\text{mol/L}$	1. 60 \pm 0. 22 ^a
t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$	2. 03 \pm 0. 12 ^a
GW9662 + t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$	1. 33 \pm 0. 10 ^b

a 为 $P < 0. 05$, 与空白对照组比较; b 为 $P < 0. 05$, 与 t-AUCB 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较。

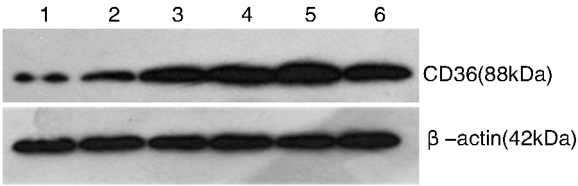


图 1. t-AUCB 对巨噬细胞 CD36 表达的变化 1-5 分别为 t-AUCB 0、1、10、50、100 μmol/L, 6 为 GW9662 + t-AUCB 100 μmol/L。

Figure 1. Effects of t-AUCB on CD36 protein in macrophage

3 讨论

巨噬细胞是 As 发生发展中发挥主要作用的细胞,其吞噬内膜下 ox-LDL 形成泡沫细胞是 As 发生发展中的里程碑标志^[7]。因此,巨噬细胞活性和功能的调节是减少以 As 为基础的心血管疾病的一个潜在治疗靶点^[8]。

As 的发生起始之一即为巨噬细胞吞噬 ox-LDL 致细胞内积聚大量胆固醇,导致脂质大量沉积,因此清除具有强烈致 As 作用的 ox-LDL 是防止 As 发生发展的有效措施^[9]。t-AUCB 是新型第三代 sEH 抑制剂,较第一、二代抑制剂水溶性和生物利用度明显增高,正逐渐大规模应用于心血管系统保护相关研究中^[10]。t-AUCB 减少细胞内 EET 的降解,从而增加 EET 的强大生物活性。巨噬细胞通过摄取、释放、降解等多种方式参与胆固醇的代谢,本研究发现 t-AUCB 呈剂量依赖性地增加小鼠巨噬细胞对¹²⁵I-ox-LDL 的摄取及降解,提示 t-AUCB 不仅促进巨噬细胞摄取、清除 ox-LDL,而且能降解 ox-LDL。

巨噬细胞向泡沫细胞的转化是巨噬细胞摄取 ox-LDL 和富含甘油三酯脂蛋白的结果。这种脂质的自由摄入不受细胞内胆固醇水平的限制,而受清道夫受体、LDL 受体等多种受体调节^[11]。CD36 是巨噬细胞表面的一种清道夫受体,研究证实其在 As 中介导长链脂肪酸转运、细胞黏附、血管新生和细胞信号传递,参与 As 的发生、发展^[12]。在 As 斑块的病理形成中,单核-巨噬细胞表达的清道夫受体 CD36 的一个重要作用就是识别和内吞 ox-LDL,且 CD36 途径占据大部分比例^[13]。研究已证实 CD36 基因敲除小鼠结合和内吞 ox-LDL 较野生型小鼠明显减少,因此不会有效地形成泡沫细胞^[14]。与野生型小鼠相比,载脂蛋白 E 基因敲除小鼠形成高胆固醇血症和 As 损伤都明显加快;但与其相比,CD36/载脂蛋白双基因敲除小鼠的巨噬细胞结合和内吞 ox-LDL 降低约 60%^[14],而在双基因敲除小鼠中通

过干细胞移植再引入 CD36 又会导致 As 损伤增加^[15]。本研究发现 t-AUCB 可呈剂量依赖性升高 CD36 的 mRNA 及蛋白表达,与空白对照组比较有显著性差异,提示 t-AUCB 可通过作用于 CD36 来增加 ox-LDL 的摄取及降解。

CD36 的表达是可控的,而 PPAR γ 是调节 CD36 表达的关键因子。已证实 PPAR γ 阴性表达小鼠的巨噬细胞上,可上调 CD36 表达的激动剂不再发挥作用,表明上述作用是通过 PPAR γ 实现^[16]。同时,Chawla 等^[17]也发现与野生型小鼠相比,PPAR γ 阴性表达小鼠的巨噬细胞对¹²⁵I 标记的 ox-LDL 的摄取和降解明显减少 50% 以上。研究发现 EET 增加细胞 PPAR γ 转录活性,并且使 PPAR γ 的上游基因脂肪酸结合蛋白 4 (FABP-4) mRNA 表达增加,而使用 PPAR γ 阻断剂后 EET 的作用消失,由此确定 EET 是 PPAR γ 的内源性激动剂^[18]。本研究发现,加入 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 后 t-AUCB 的上述作用均明显减弱,提示 sEH 可能通过 EET-PPAR γ -CD36 途径增加巨噬细胞对¹²⁵I-ox-LDL 的摄取及降解。

可溶性环氧化合物水解酶抑制剂 t-AUCB 能减少细胞内 EET 的降解,增加 EET 的强大生物活性,通过 EET-PPAR γ -CD36 途径调节巨噬细胞的脂质代谢,防止和延缓 As 的发生发展。

[参考文献]

[1] Nithipatikom K, Gross GJ. Review article: epoxyeicosatrienoic acids: novel mediators of cardioprotection[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2010, 15 (2): 112-119.

[2] Yang S, Wei S, Pozzi A, et al. The arachidonic acid epoxygenase is a component of the signaling mechanisms responsible for VEGF-stimulated angiogenesis[J]. Arch Biochem Biophys, 2009, 489 (1-2): 82-91.

[3] Newman JW, Morisseau C, Hammock BD. Epoxide hydrolases: their roles and interactions with lipid metabolism [J]. Prog Lipid Res, 2005, 44 (1): 1-51.

[4] Skepner JE, Shelly LD, Ji C, et al. Chronic treatment with epoxyeicosatrienoic acids modulates insulin signaling and prevents insulin resistance in hepatocytes[J]. Prostaglandin Other Lipid Mediat, 2011, 94 (1-2): 3-8.

[5] Goldstein TL. Receptor-mediated endocytosis of low density lipoprotein in culture cells[J]. Methods Enzymol, 1983, 98: 241-260.

[6] 吕宝璋.《受体学》[M]. 安徽科学技术出版社, 299-320.

[7] Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention [J]. Nat Med, 2002, 8 (11): 1 235-242.

[8] Tsuruda T, Hatakeyama K, Kitamura K. Macrophage; pathogenesis in the progression of atherosclerosis[J]. Nippon Rinsho, 2011, 69 (1) : 45-49.

[9] Ohman MK, Shen Y, Obimba CI, et al. Visceral adipose tissue inflammation accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Circulation, 2008, 117 (6) : 798-805.

[10] Tsai HJ, Hwang SH, Morisseau C, et al. Pharmacokinetic screening of soluble epoxide hydrolase inhibitors in dogs [J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 40 (3) : 222-238.

[11] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. Nature, 1993, 362 (29) : 801-808.

[12] Yamashita S, Hirano K, Kuwasako T, et al. Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; insights from CD36-deficient patients[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 299 (1-2) : 19-22.

[13] Rios FJ, Gidlund M, Jancar S. Pivotal role for platelet-activating factor receptor in CD36 expression and ox-LDL uptake by human monocytes/macrophages[J]. Cell Physiol Biochem, 2011, 27 (3-4) : 363-372.

[14] FebbraioM, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the Class B scavenger receptor, CD36, protects against atherosclerotic lesion development in mice[J]. J Clin Invest, 2000, 105 : 1 049-056.

[15] Febbraio M, Guy E, Silverstein RL. Stem cell transplantation reveals that absence of macrophage CD36 is protective against atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24 : 2 333-338.

[16] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake[J]. Nat Med, 2001, 7 (1) : 41-47.

[17] Chawla A, Barak Y, Nagy L, et al. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation[J]. Nat Med, 2001, 7 (1) : 48-52.

[18] Liu Y, Zhang Y, Schmelzer K, et al. The antiinflammatory effect of laminar flow: the role of PPARgamma, epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (46) : 16 747-752.

(此文编辑 李小玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

作者声明

发表在我刊 2011 年第 19 卷第 7 期第 617-620 页《辽宁省农村地区高血压人群糖代谢异常对脑卒中发病影响流行病学调查》一文中,通讯作者为孙英贤教授。