

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.25.003

文章编号: 1005-8982(2017)25-0013-06

性别差异对磷脂转运蛋白基因敲除小鼠 胆固醇逆转运效率的影响*

张颖, 司艳红, 秦树存

(泰山医学院 山东省高校动脉粥样硬化重点实验室, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 观察磷脂转运蛋白基因敲除(PLTP^{-/-})后雌雄小鼠血浆脂质水平的差异,比较 PLTP^{-/-} 对雌雄小鼠胆固醇逆转运(RCT)效率的影响。**方法** 选择 8 周龄同窝出 PLTP^{-/-} 小鼠雌雄各 8 只,喂饲高脂饲料 4 周后,酶法检测小鼠血浆中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-Ch)和非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-Ch)水平,Western blot 检测血浆载脂蛋白 A1(apoA1)表达,小鼠腹腔注射含 ³H-胆固醇的巨噬细胞,48 h 后,取小鼠血浆、肝脏、胆汁、小肠和粪便,利用液闪计数器检测小鼠各组织中的放射活性,逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测肝组织清道夫受体 BI(SR-B1)、低密度脂蛋白受体(LDL-R)、三磷酸腺苷结合转运蛋白 G5/G8(ABCG5/G8)、肝 X 受体 α (LXR α)、胆固醇 7 α 羟化酶(CYP7A1)、小肠 ABCG5/G8 和肝 X 受体 α (LXR α) 的基因表达。**结果** 相比于雄性 PLTP^{-/-} 小鼠,雌性 PLTP^{-/-} 小鼠血浆中 TC、TG、HDL-Ch 和 non-HDL-Ch 的表达无明显改变,但 apoA1 水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),雌性 PLTP^{-/-} 小鼠升高;体内 RCT 实验显示:与雄性 PLTP^{-/-} 小鼠相比,雌性 PLTP^{-/-} 小鼠血浆和小肠中放射活性无变化,肝脏、胆汁和粪便中放射活性,差异有统计学意义($P < 0.05$),雌性 PLTP^{-/-} 小鼠升高;RT-PCR 显示:与雄性 PLTP^{-/-} 小鼠相比,雌性 PLTP^{-/-} 小鼠肝脏中 RCT 相关因子 LXR α 、ABCG5/G8 及 CYP7A1 表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),雌性 PLTP^{-/-} 小鼠升高,而 SR-B1、LDL-R 表达无明显变化;小肠壁 LXR α 、ABCG5/G8 表达未见明显变化。**结论** 磷脂转运蛋白基因敲除后,雌性 PLTP^{-/-} 小鼠的胆固醇逆转运效率高于雄性 PLTP^{-/-} 小鼠,肝脏中 RCT 相关蛋白基因表达增加。

关键词: 磷脂转运蛋白;胆固醇逆转运;³H-胆固醇;性别差异

中图分类号: R-332

文献标识码: A

Effect of gender difference on reverse cholesterol transport efficiency in PLTP^{-/-} mice*

Ying Zhang, Yan-hong Si, Shu-cun Qin

(Key Laboratory of Atherosclerosis in Universities of Shandong, Taishan Medical University, Taian, Shandong 271000, China)

Abstract: Objective To compare the effects of phospholipid transfer protein gene knockout (PLTP^{-/-}) on reverse cholesterol transport efficiency, and observe the changes of plasma lipids in male and female PLTP^{-/-} mice. **Methods** In this study 8 male and 8 female 8-week littermate PLTP^{-/-} mice were selected and fed with high-fat diet for 4 weeks. Then plasma lipids such as total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and non-high density cholesterol (non-HDL-C) were detected by an enzymatic method. The plasma level of apolipoprotein A1 (apoA1) was analyzed by Western blot. Then all mice were injected intraperitoneally with ³H-cholesterol labeled macrophages and the appearance of ³H-tracer in plasma, liver, bile, intestinal wall and feces over 48 h was determined by liquid scintillation counter. The mRNA expressions of scavenger receptor class B type 1 (SR-B1), low density lipoprotein-receptor (LDL-R), ATP-binding cassette transporter G5/G8 (ABCG5/G8), liver X

收稿日期: 2016-10-12

* 基金项目: 山东省自然科学基金(No: ZR2013HL063); 山东省泰山学者岗项目(No: ts20151105)

receptor α (LXR α) and cholesterol 7 α -hydroxylase A1 (CYP7A1) in liver, and ABCG5/G8 and LXR α in intestinal wall were determined by RT-PCR. **Results** Compared with the male PLTP^{-/-} mice, the expressions of TC, TG, HDL-C and non-HDL-C in the female PLTP^{-/-} mice were not obvious changed, the expression of apoA1 was increased significantly ($P < 0.05$). The isotope tracing experiment showed ³H-cholesterol of plasma and intestine had no differences between the female and male mice; ³H-tracer of liver, bile and feces was increased significantly ($P < 0.05$). Meanwhile, RT-PCR analysis showed the mRNA expressions of LXR α , ABCG5/G8 and CYP7A1 in the liver were up-regulated significantly in the female mice compared with the male mice ($P < 0.05$), while the mRNA expressions of SRB1 and LDL-R in the liver and LXR α and ABCG5/G8 in the intestinal wall were not different between the female and male mice ($P > 0.05$). **Conclusions** Reverse cholesterol transport efficiency is higher and the mRNA expressions of the genes related to reverse cholesterol transport in liver are also significantly higher in the female PLTP^{-/-} mice than in the male PLTP^{-/-} mice.

Keywords: phospholipid transfer protein; reverse cholesterol transport; ³H-cholesterol; gender difference

胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 是将外周组织细胞内的胆固醇通过血液循环以高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-Ch) 的形式转运至肝脏, 在肝脏转化为胆汁酸, 最后以粪便的形式排泄出去的过程, 可防止胆固醇在外周组织细胞的沉积。在 RCT 过程中, 由于 HDL 介导了胆固醇从巨噬细胞中流出, 促进了胆固醇逆转运而抑制了动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 的发生和发展^[1]。

磷脂转运蛋白 (phospholipid transfer protein, PLTP) 是参与 HDL 代谢和胆固醇逆转运的重要蛋白, 它存在于各种组织细胞和血浆中, 将磷脂从富含三酰甘油 (Triglyceride, TG) 的 apoB 脂蛋白颗粒净转运至 HDL, 从而影响体内 HDL 颗粒大小和功能活性^[2]。研究证实, 系统性 PLTP 缺乏可明显下调血浆 HDL 水平^[3], 内源性或外源性 PLTP 缺乏可损伤三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导的胆固醇从巨噬细胞流出^[4-5]。前期实验证实, PLTP 缺乏可抑制体内 RCT 效率^[6], 但目前未见性别差异对 RCT 效率影响的相关报道, 本研究针对上述问题进行探讨。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

乙酰化低密度脂蛋白 (acetylated low density lipoprotein, ac-LDL) 根据文献方法制备, 1, 2-³H-胆固醇购于美国 PerkinElmer 公司, Raw264.7 巨噬细胞购于上海细胞生物研究所, RPMI 1640 培养基和胎牛血清购于加拿大 Gibco 公司, TC、TG、HDL-Ch 试剂盒购于北京普利莱生物科技有限公司, apoA1 一抗均购自美国 Abcam 公司, Quantscript RT Kit Quant

cDNA 第一链合成试剂盒、RealMasterMix (SYBR Green) 试剂盒、DNA 酶 I 混合液购自德国 QIAGEN 公司承担, 引物设计由生工生物工程上海有限公司, 液闪计数器美国 Beckman Ls 6500。

1.2 动物分组与饲养

8 周龄 PLTP^{-/-} 鼠 (雌雄各 8 只) 由蒋宪成教授 (美国 SUNNY 大学) 提供, 在温度为 25℃ 和空气相对湿度为 55% 的适宜环境中, 12/12 h 光暗循环对动物高脂饲料 (21% 脂肪和 0.15% 胆固醇) 喂饲 4 周。

1.3 LDL 的乙酰化

取新鲜人血浆, 超速离心技术提取 LDL, 浓缩至 5 g/L, 4℃ 条件下, 在不含 EDTA 的生理盐水中透析 24 h。冰浴中不断搅拌下, 将 1 ml 饱和醋酸钠加入含有 1 ml LDL (5 mg) 的试管内, 再滴 (2 μ l/滴) 加 7.5 mg 醋酸酐 (约 LDL 蛋白的 1.5 倍, 30 min 内滴加完毕), 搅拌 30 min 后装入透析袋, 4℃ 下透析 24 h 终止乙酰化。测得 TBARS 值为 1.415, 琼脂糖凝胶电泳显示迁移率增加了 1 倍, 表明 LDL 被乙酰化, 得到 ac-LDL^[7]。其中透析液组成: 0.15 mol/L NaCl, 0.3 mmol/L EDTA, pH 7.4。

1.4 ³H-胆固醇标记的巨噬泡沫细胞的培养

制备巨噬泡沫细胞^[8]: Raw264.7 巨噬细胞培养于 RPMI1640 培养基, 加入 5 mCi/L ³H-胆固醇和 100 mg/L ac-LDL 孵育 24 h。收集细胞, 胰酶消化离心, 加入预冷 PBS 冲洗 2 遍, 离心 2 min (1 000 r/min), 使细胞悬浮于 PBS, 调整细胞数为 1.2×10^6 个/L, 置于冰上备用。吸取细胞悬液置于 EP 管 (100 μ l/管) 中离心, 吸取上清液 10 μ l, 液体闪烁仪计数, 重复 3 次。吸除剩余上清, 加入 200 μ l 正己烷/异丙醇 (3:2), 混匀, 离心, 将有机相真空干燥 (抽提 2 遍), 液体闪烁仪计数, 计算细胞内和上清液记数的平均比例,

细胞内应 >95%。

1.5 小鼠体内胆固醇逆转实验

高脂喂饲 PLTP^{-/-} 鼠 4 周后,内眦取血 100 μ l,离心取血浆,用于检测 TC、TG、HDL-Ch 和 non-HDL-Ch。小鼠腹腔注射 ³H-胆固醇标记的巨噬泡沫细胞,48 h 后检测血液中的放射活性:内眦取血离心 10 min (2 500 r/min),取 20 μ l 血浆加入闪烁液 10 ml,检测放射活性。小鼠禁食 12 h 后处死,取胆汁,加入闪烁液 10 ml,检测放射活性。肝脏中放射活性的检测^[9]如下:取肝脏组织,预冷生理盐水冲洗,滤纸吸干,称重匀浆,用正己烷/异丙醇(3:2)萃取(重复 3 次),收集脂质层,真空冷冻干燥浓缩,检测放射活性。粪便中放射活性的检测^[10]如下:取 48 h 内的粪便称重,在 4 $^{\circ}$ C 超纯水中浸泡过夜(1 g/10 ml),次日加入等量乙醇匀浆,取 200 μ l 匀浆液进行放射活性检测。

1.6 血浆脂质和 apoA1 水平检测

酶法测定血浆中 TC、TG 和 HDL-Ch 水平,non-HDL-C 水平由 TC 减去 HDL-Ch 获得。Western blot 实验检测血浆中 apoA1 水平。

1.7 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)实验

取肝组织或小肠各 50~100 mg,液氮中研磨成粉末,迅速加入 1 ml Trizol 液研磨得匀浆液。室温放置 5 min,离心取上清,弃沉淀。上清液中加入 200 μ l 氯仿,拧紧离心管盖,用手剧烈震荡 15 s,4 $^{\circ}$ C 离心 15 min(12 000 r/min),分为 3 层,弃去中下层。取上层水相约 400 μ l 至 EP 管,加入等体积异丙醇,混匀,室温放置 10 min,4 $^{\circ}$ C 离心,12 000 r/min,15 min。弃去上清,将管壁和管底沉淀合并,加入 DEPC 水配制的 75%乙醇 1 ml 洗涤沉淀,4 $^{\circ}$ C 离心 5 min(7 500 r/min)。弃去洗液,沉淀室温干燥 15~20 min,去离子水 20 μ l(DEPC 处理)溶解沉淀。取 2 μ l 原液置另一 EP 管中,加入 98 μ l DEPC 水,混匀。以 DEPC 水为空白对照,检测 260 nm 与 280 nm 波长下的 OD 值,1 OD 值=40 μ g RNA。OD_{260/280} 值 >1.6 的标本进行实验,在 1.80~2.00 范围内的视为纯度较高。取 5 μ l 总 RNA,琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 提取情况和完整性。另取 10 μ g 总 RNA 稀释于 30 μ l DEPC 水中,加入 5 μ l DNA 酶 I 混合液于 37 $^{\circ}$ C 水浴 40 min,再加入 3.5 μ l 20 mmol/L 的 EDTA,75 $^{\circ}$ C 10 min 灭活 DNA 酶活性。上述混合液分装在单个反应管中置于冰上,再加入模版 RNA,彻底混匀(涡旋震荡时间不超过 5 s),简短离心收集管壁残

留液体,37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法实时定量 mRNA 水平,以基因相对 β -actin 数值作为表达数值。采用 Rotor-gene Q 软件 Ver.1.7(Qiagen)。每个实验重复 3 次。见表 1。

表 1 RT-PCR 所用引物序列

名称	序列(5'-3')
ABCG5	
正向	TGCCCTTTCTGAGTCCAGAG
反向	GTGCTCTTTCAATGTTCTCCAG
ABCG8	
正向	ATGAGCTGGAAGACGGGCTG
反向	GCCAGTGAGAGCAAGGCTGA
LDLR	
正向	AGGCTGTGGGCTCCATAGG
反向	TGCGGTCCAGGGTCATCT
SRB1	
正向	TCCCCATGAAGTGTCTGTGGA
反向	TGCCCGATGCCCTTGA
CYP7A1	
正向	AGCAACTAAACAACCTGCCAGTACTA
反向	GTCCGGATATTCAAGGATGCA
LXRα	
正向	CGACAGAGCTTCCGTCCACAA
反向	GCTCGTTCGCCAGCATTTT

1.8 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PLTP 基因敲除对雌雄小鼠体重和肝重的影响

两组小鼠的体重和肝重数值见表 2。高脂喂饲 4 周后,相比于雄性 PLTP^{-/-} 小鼠,雌性 PLTP^{-/-} 小鼠的体重和肝重分别下降了 19.152% 和 28.57%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 高脂喂饲 4 周后雌雄 PLTP^{-/-} 小鼠的体重、肝重及肝指数的变化 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	体重/g	肝重/g	肝指数/%
雄性 PLTP ^{-/-} 小鼠	28.204 \pm 1.51	1.410 \pm 0.22	4.999 \pm 0.28
雌性 PLTP ^{-/-} 小鼠	22.805 \pm 2.32 [†]	1.007 \pm 0.20 [†]	4.416 \pm 0.22

注:†与雄性 PLTP^{-/-} 小鼠比较, $P < 0.05$

2.2 PLTP 基因敲除对雌雄 PLTP^{-/-} 小鼠血脂的影响

高脂喂饲 4 周后, 雌性 PLTP^{-/-} 小鼠的 TC、HDL-Ch、TG 和 non-LDL-Ch 分别为 61.701、16.722、103.011 和 45.013 mg/dl, 雄性 PLTP^{-/-} 小鼠的 TC、HDL-Ch、TG 和 non-LDL-Ch 分别为 65.721、18.533、

102.403 和 48.511 mg/dl。与雄性 PLTP^{-/-} 小鼠相比, 雌性 PLTP^{-/-} 小鼠上述指标均无统计学意义 ($P=0.091$ 、 0.112 、 0.553 和 0.080) (见图 1)。Western blot 检测雄性 PLTP^{-/-} 小鼠 apoA1 表达量为 0.49, 雌性 PLTP^{-/-} 小鼠 apoA1 为 0.69, 两两比较, 雌性小鼠相比于雄性 PLTP^{-/-} 小鼠表达升高了 40.25% (见图 2)。

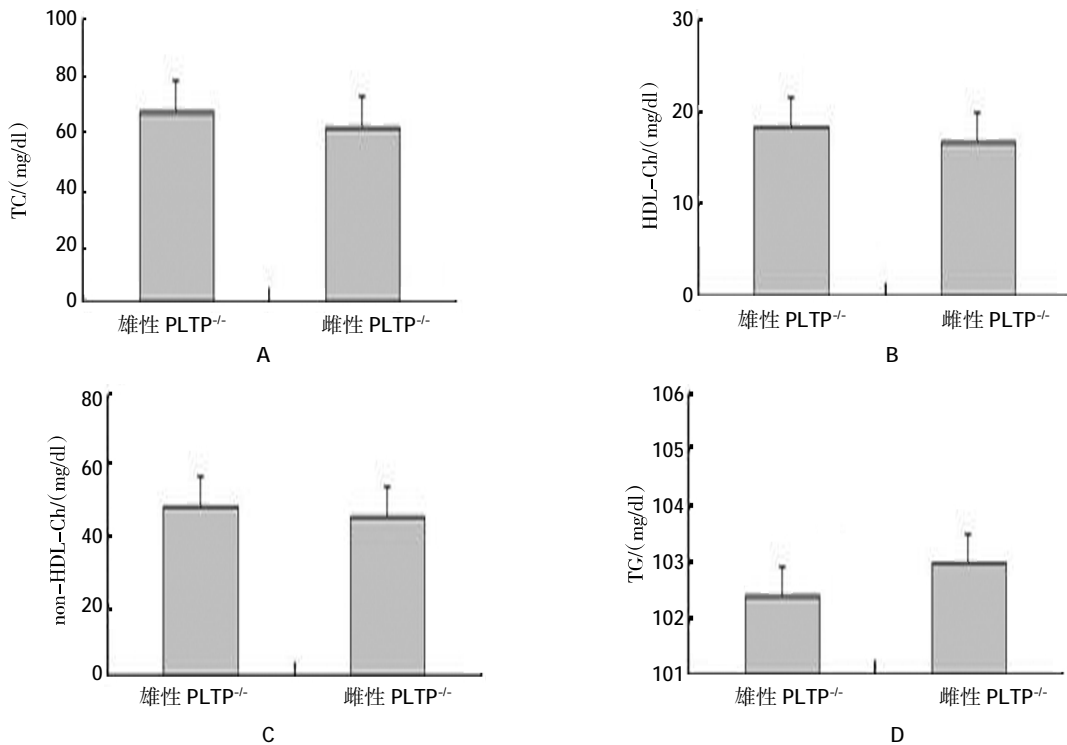


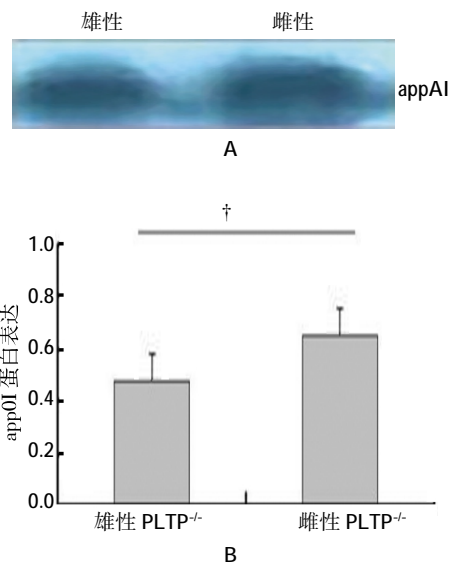
图 1 高脂喂饲 4 周后, 雌雄 PLTP^{-/-} 小鼠血脂的变化 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

2.3 PLTP 基因敲除对雌雄 PLTP^{-/-} 小鼠胆固醇逆转效率的影响

闪烁计数器检测结果显示, 雄雌性 PLTP^{-/-} 小鼠血浆中放射活度分别为 0.613 和 0.655, 两者差异无统计学意义 ($P=0.212$)。雌雄性 PLTP^{-/-} 小鼠小肠中放射活度分别为 2.723 和 2.822, 两者比较, 差异无统计学意义 ($P=0.072$)。雄性 PLTP^{-/-} 小鼠肝脏、胆汁和粪便中放射活度分别为 3.112、0.282 和 4.031, 雌性 PLTP^{-/-} 小鼠肝脏、胆汁和粪便中的放射活度分别为 6.024、0.514 和 8.012, 相比于雄性 PLTP^{-/-} 小鼠, 雌性 PLTP^{-/-} 小鼠的放射活度, 分别升高 57.89%、66.67% 和 87.52% (见图 3)。

2.4 PLTP 基因敲除对胆固醇逆转运相关基因表达的影响

RT-PCR 实验结果显示, 雄性 PLTP^{-/-} 小鼠的 LXR α 、ABCG5/G8、胆固醇 7 α 羟化酶 (cholesterol 7- α hydroxylase, CYP7A1) 表达分别为 1.439、1.401、1.423 和 1.476, 雌性 PLTP^{-/-} 小鼠的 LXR α 、ABCG5/



A: Western blot 结果; B: 免疫印迹蛋白积分面积, † 与雄性 PLTP^{-/-} 比较, $P<0.05$

图 2 高脂喂饲 4 周后, 雌雄 PLTP^{-/-} 鼠血脂中 apoA1 的表达变化 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

G8、CYP7A1 表达分别为 1.824、1.602、1.614 和 1.735。相比于雄性 PLTP^{-/-} 小鼠,雌性 PLTP^{-/-} 小鼠肝脏中上述指标均差异有统计学意义 ($P=0.016、0.023、0.034$ 和 0.014),表达上升。SR-B1、LDL-R 表达差异

无统计学意义 ($P=0.073$ 和 0.105)(见图 4A),而 LXR α 、ABCG5/G8 在雌雄 PLTP^{-/-} 小鼠小肠中表达差异无统计学意义 ($P=0.077、0.125$ 和 0.081)(见图 4B)。

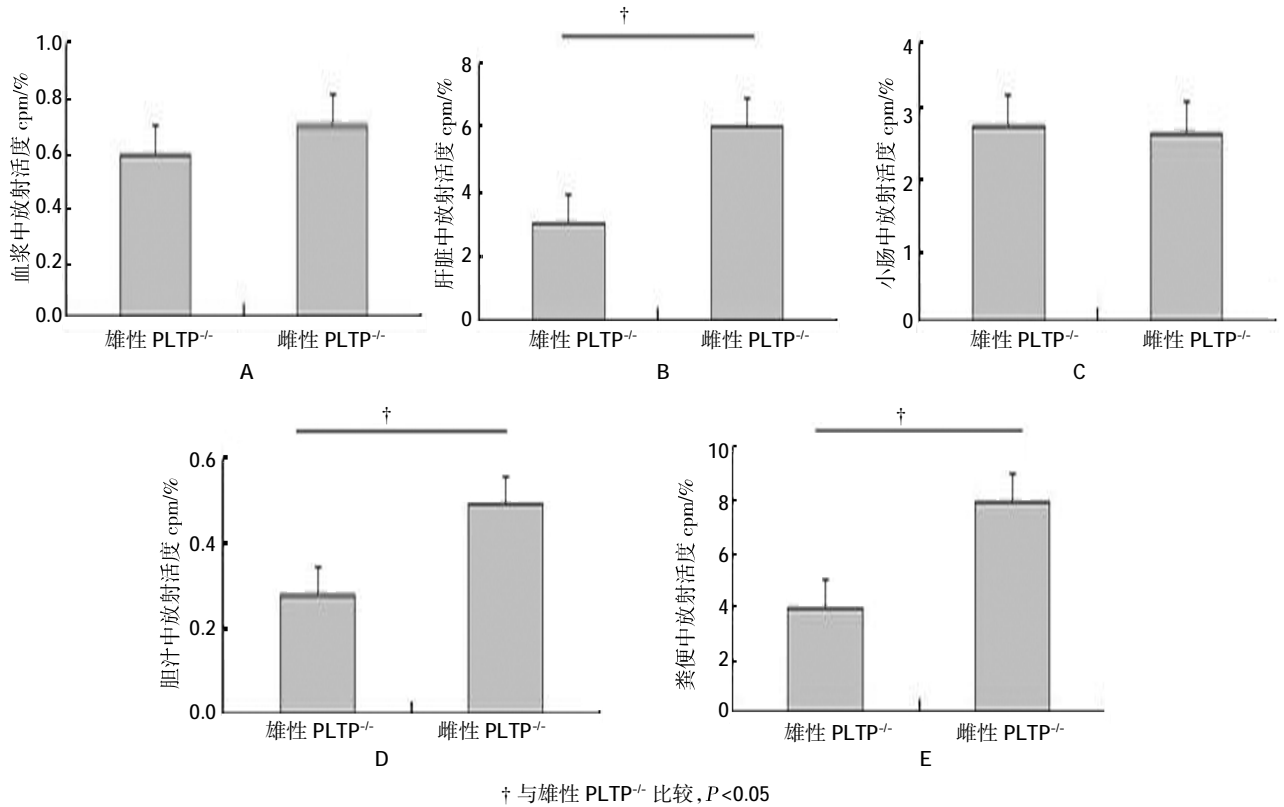


图 3 PLTP^{-/-} 雌雄小鼠对胆固醇逆转效率的影响 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

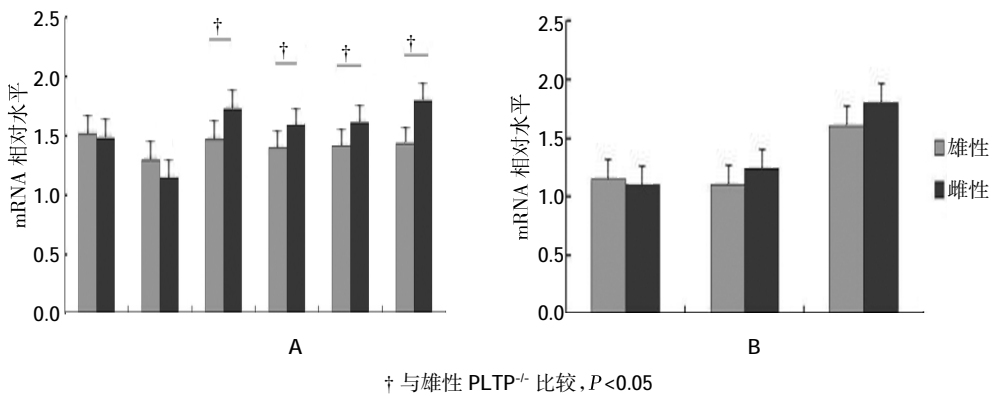


图 4 胆固醇逆转相关基因 mRNA 在 PLTP^{-/-} 雌雄小鼠肝脏(A)与小肠(B)中的表达 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

3 讨论

RCT 是胆固醇与脂蛋白代谢的重要途径,1973 年由 GLOMSET 等^[1]首次提出,亦称为传统的 RCT 路线。其过程如下^[1]:首先,胆固醇经外周细胞膜上的转运体流出到 apoA-1 或 HDL 上。血液中 HDL 颗粒上的部分胆固醇酯可与 LDL、VLDL 或乳糜微粒上的 TG 或磷脂(PL)进行交换,前者依靠胆固醇酯

转运蛋白(cholesterol ester transfer protein,CETP)介导,后者依靠 PLTP 介导。PLTP 不仅介导 PL 转移,还使中等大小的 α -HDL 融合成大的 HDL,释放贫脂 apoA-I,从而促进外周胆固醇转运。其次, HDL 随血液循环到达肝脏,结合特异性受体 SR-B1, HDL 携带的胆固醇转运至肝脏。肝脏中的胆固醇可经 CYP7A1 催化转变成胆汁酸,胆汁酸经 ABCB4/B11

外排至胆管,经胆汁进入肠道排出;肝脏中的胆固醇亦可直接经 ABCG5/G8 转运至胆汁中,进而经粪便排出体外。

实验证实性别差异影响了 PLTP^{-/-} 小鼠体内 RCT 效率。同位素示踪实验显示:与雄性 PLTP^{-/-} 小鼠相比,雌性 PLTP^{-/-} 小鼠肝脏、胆汁和粪便中 ³H-胆固醇升高,而肠壁中 ³H-胆固醇含量无明显变化,这提示雌性小鼠经肝脏途径 RCT 效率增高,而经肠道直接排出效率与雄性小鼠差异无统计学意义。荧光定量 PCR 实验发现:雌性小鼠肝脏中 ABCG5/G8 及 CYP7A1 表达升高,这表明,小鼠主要以肝脏直接排泌或以胆汁酸形式排泌胆固醇。本实验亦证实雌性小鼠肝脏 LXR α 表达升高。LXR α 是配体活化的转录因子,在体内 RCT 调控中起着十分重要的作用。LXR α -ABC 通路在 RCT 过程中具有重要调控作用,LXR α 通过对 ABC 超家族中 ABCA1、ABCG1、ABCG5/G8 等的表达调节直接调控细胞胆固醇代谢。与肠道 ³H-胆固醇表达无变化相对应,影响肠壁胆固醇排泌的转运蛋白 ABCG5/G8 及其上游调节转运子表达无变化。

PLTP 是调节 HDL 代谢的重要蛋白之一,其表达变化影响 HDL 介导的 RCT 的多个环节。但性别差异对 PLTP^{-/-} 鼠 RCT 功能的影响未见报道。已有实验证实雌激素对心血管疾病具有保护作用,其抗 AS 的机制大多与调节血管内皮、血管平滑肌、血脂及抗凝血等作用有关^[12]。前期实验证实,PLTP 缺乏后降低了 HDL 中鞘氨醇磷酸酯 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 的含量^[13],并且 S1P 是 HDL 心血管保护作用的重要介质^[14-15],因此,雌性血浆 HDL 在心血管内皮的保护作用极有可能与雌性激素调节 S1P 水平有关。其相关机制,有待进一步深入研究。

参 考 文 献:

- [1] VAN DER VELDE A E. Reverse cholesterol transport: from classical view to new Insights[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(47): 5908-5915.
- [2] SAMYN H, MOERLAND M, VAN GENT T, et al. Elevation of systemic PLTP, but not macrophage-PLTP, impairs macrophage reverse cholesterol transport in transgenic mice[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(2): 429-434.
- [3] YAZDANYAR A, YEANG C, JIANG X C. Role of phospholipid transfer protein in high-density lipoprotein mediated reverse cholesterol transport[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(3): 242-248.
- [4] ORAM J F, WOLFBAUER G, VAUGHAN A M, et al. Phospholipid transfer protein interacts with and stabilizes ATP binding cassette transporter A1 and enhances cholesterol efflux from cells[J]. J Biol Chem, 2003, 278(52): 52379-52385.
- [5] LEE-RUECKERT M, VIKSTEDT R, METSO J, et al. Absence of endogenous phospholipid transfer protein impairs ABCA1-dependent efflux of cholesterol from macrophage foam cells[J]. J Lipid Res, 2006, 47(8): 1725-1732.
- [6] SI Y H, ZHANG Y, CHEN X F, et al. Phospholipid transfer protein deficiency in mice impairs macrophage reverse cholesterol transport in vivo[J]. Experimental Biology and Medicine, 2016, 241(13): 1466-1472.
- [7] MIYAZAKI A, SAKAI M, SUGINOHARA Y, et al. Acetylated low density lipoprotein reduces its ligand activity for the scavenger receptor after interaction with reconstituted high density lipoprotein[J]. J Biol Chem, 1994, 269(7): 5264-5269.
- [8] YU Y, SI Y H, SONG G H, et al. Ethanolic extract of propolis promotes reverse cholesterol transport and the expression of ATP-binding cassette transporter A1 and G1 in mice[J]. Lipids, 2011, 46(9): 805-811.
- [9] 赵水平,董静,倪占玲,等. 烟酸促进小鼠体内胆固醇逆转运[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 25(9): 1588-1590.
- [10] NAIK S U, WANG X, DASILVA J S, et al. Pharmacological activation fliwer X receptors promotes reverse cholesterol transport in vivo[J]. Circulation, 2006, 113(8): 90-97.
- [11] GLOMSET J A, NORUM K R. The metabolic role of lecithin: cholesterol acyltransferase: perspectives form pathology [J]. Adv Lipid Res, 1973(11): 1-65.
- [12] 邹燕. 雌激素对血管内皮功能的保护作用及其机制[J]. 国外医学·生理·病理科学与临床分册, 2002, 22(4): 332-334.
- [13] YU Y, GUO S D, FENG Y M, et al. Phospholipid transfer protein deficiency decreases the content of S1P in HDL via the loss of its transfer capability[J]. Lipids, 2014, 49(2): 183-190.
- [14] SATTLER K, LEVKAU B. Sphingosine-1-phosphate as a mediator of high-density lipoprotein effects in cardiovascular protection[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(2): 201-211.
- [15] ARGRAVES K M, ARGRAVES W S. HDL serves as a S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects[J]. J Lipid Res, 2007, 48(11): 2325-2333.

(张蕾 编辑)