

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.002

文章编号: 1005-8982(2017)16-0006-06

氧化芍药苷对泡沫细胞胆固醇流出的影响

唐菀泽, 马卫列, 丁航, 向乐, 张志珍

(广东医科大学 生物化学与分子生物学教研室, 广东 东莞 523808)

摘要: **目的** 分析氧化芍药苷对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出的影响。 **方法** THP-1 细胞加入 160 nmol/L 佛波酯(PMA)24 h, 再加入 50 $\mu\text{g/ml}$ 乙酰化低密度脂蛋白(ac-LDL)建立泡沫细胞模型, CCK-8 法测定氧化芍药苷的细胞毒性, 同位素标记法测定各处理组泡沫细胞胆固醇流出率。共聚焦显微镜观察泡沫细胞内脂肪分化相关蛋白(ADFP)表达变化, Western blot 分析泡沫细胞中 ADFP、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 蛋白表达变化。 **结果** 成功建立 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞模型。氧化芍药苷毒性分析表明, 质量浓度在 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下无细胞毒性。150.0 $\mu\text{g/ml}$ 与 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 氧化芍药苷处理泡沫细胞, 胆固醇流出率分别为 $(10.317 \pm 0.508)\%$ 与 $(11.265 \pm 0.713)\%$, 与 apoA-1 组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 均高于 apoA-1 组。氧化芍药苷处理的泡沫细胞内 ADFP 荧光明显减弱。Western blot 分析泡沫细胞 ADFP 表达量降低 28%。氧化芍药苷处理组 PPAR α 表达量增加 51%, ABCA1 表达量增加 45%。 **结论** 实验表明氧化芍药苷可通过上调 PPAR α 增加 ABCA1 表达, 进而促进泡沫细胞胆固醇流出。

关键词: 氧化芍药苷; THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞; 胆固醇流出

中图分类号: R282; Q54

文献标识码: A

Effect of Oxypaeoniflora on cholesterol efflux from foam cells

Wan-ze Tang, Wei-lie Ma, Hang Ding, Le Xiang, Zhi-zhen Zhang

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effect of Oxypaeoniflora on cholesterol efflux from THP-1 macrophage-derived foam cells. **Methods** THP-1 cells were treated with 160 nmol/L phorbol-1-myristate-13-acetate (PMA) for 24 h, then 50 $\mu\text{g/ml}$ acetylated low-density lipoprotein (ac-LDL) to establish foam cell model. Cytotoxicity of Oxypaeoniflora was assessed by CCK-8. Cholesterol efflux rate of the foam cells in each treatment group was evaluated by isotope labeling method. The expression of adipose differentiation related protein (ADFP) in the foam cells was observed by confocal laser scanning microscopy. The expression changes of ADFP, ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) and peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) in the foam cells were detected using Western blot. **Results** The THP-1 macrophage-derived foam cell model was successfully established. At the concentration of lower than 200.0 $\mu\text{g/ml}$, Oxypaeoniflora was not cytotoxic. When the Oxypaeoniflora concentrations were 150.0 $\mu\text{g/ml}$ and 200.0 $\mu\text{g/ml}$, the cholesterol efflux rates were about $(10.317 \pm 0.508)\%$ and $(11.265 \pm 0.713)\%$ respectively, which were increased compared with the control group ($P < 0.05$). Under microscope, the fluorescence of ADFP in the Oxypaeoniflora groups was obviously decreased. Western blot indicated that the expression of ADFP was decreased by 28%, while the expressions of PPAR α and ABCA1 were increased by 51% and 45% respectively. **Conclusions** The results state clearly Oxypaeoniflora can increase the expression of ABCA1 by up-regulation of PPAR α expression and then promote the cholesterol efflux from foam cells.

收稿日期: 2017-01-03

[通信作者] 张志珍, E-mail: zzzhang@gdmu.edu.cn

Keywords: Oxypaeoniflora; THP-1 macrophage-derived foam cell; cholesterol efflux

动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病是危害人类健康的重要疾病,中国每年死于心血管疾病者近 350 万例,已成为我国居民的首位死亡原因^[1]。胆固醇在巨噬泡沫细胞中积累是动脉粥样硬化形成的关键因素,促进泡沫细胞内胆固醇的逆向转运是防治动脉粥样硬化的有效方法^[2]。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)以 ATP 为能源,促进细胞内游离胆固醇和磷脂流向贫脂的载脂蛋白 A-1(apolipoprotein A-1, apoA-1),通过增加高密度脂蛋白的形成启动胆固醇逆向转运,进而促进泡沫细胞中胆固醇的外流^[3-4]。本课题组前期研究发现,白芍水提物可通过上调泡沫细胞 ABCA1 蛋白表达,促进细胞内胆固醇的流出。本实验拟在此基础上,以氧化芍药苷作为研究对象,借助人外周血单核细胞系(THP-1)巨噬细胞源性泡沫细胞模型,研究氧化芍药苷对泡沫细胞胆固醇外流的影响,并初步分析其作用机制,为发现新的抗动脉粥样硬化性心血管疾病潜在药物提供实验资料。

1 材料与方 法

1.1 细胞株与主要试剂

人单核细胞株 THP-1 购自中南大学湘雅医学院细胞中心,氧化芍药苷购自北京欣荣科技有限公司。RPMI 1640 培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国 Gibco 公司,佛波酯(phorbol-1-myristate-13-acetate, PMA)购自美国 Promega 公司,乙酰化低密度脂蛋白(acetylated low-density lipoprotein, ac-LDL)购自美国 Biochemical Technologies 公司,³H 标记胆固醇(³H)-胆固醇)购自美国 PerkinElmer 公司,apoA-1 购自美国 Sigma 公司。兔抗 ABCA1 抗体购自美国 Sigma 公司,兔抗脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation-related protein, ADFP)抗体、兔抗过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α)抗体购自美国 Abcam 公司,兔抗 GAPDH 抗体购自杭州至贤生物公司,HRP 标记的山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥公司,驴抗兔 Alexa Fluor 555 二抗购自广州碧云天生物科技有限公司,含核荧光染料 DAPI 的抗荧光淬灭剂[Prolong[®] Gold Antifade with DAPI Molecular Probes]购自美国 Cell Signaling Technology 公司。BCA 试剂盒购自广州碧云天生物科技有限公司,

CCK-8 试剂盒购自东仁化学科技(上海)有限公司。其他试剂均为国产或进口分析纯。

1.2 方 法

1.2.1 细胞培养 THP-1 细胞用含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基,于 37℃、5%二氧化碳 CO₂ 培养箱中悬浮培养。观察细胞生长情况,2~3 d 后进行传代培养。

1.2.2 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞模型的建立 THP-1 细胞传代至 6 孔板(2×10⁶个/孔),加入 PMA 至终浓度 160 nmol/L,37℃、5%CO₂ 培养 24 h,使悬浮细胞分化为贴壁巨噬细胞。更换培养基,加入 ac-LDL 至终浓度 50 μg/ml,继续孵育 48 h,诱导贴壁巨噬细胞分化为泡沫细胞。同时设 PMA 对照组。

1.2.3 CCK-8 法测定氧化芍药苷的细胞毒性 THP-1 细胞接种 96 孔板(4×10³个/孔),按照上述方法建立泡沫细胞模型。每孔加入 100 μl 不同质量浓度的氧化芍药苷(10.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0 μg/ml),每个质量浓度设 4 个平行重复孔,同时设空白对照组和细胞对照组。培养 24 h,吸出每孔药物溶液,加入 100 μl 含 10% CCK-8 的 1640 培养基,37℃、5%CO₂ 培养箱中孵育 2 h,酶标仪测定 450 nm 吸光度。根据各组之平均吸光度值计算细胞的存活率。

1.2.4 同位素标记法检测泡沫细胞胆固醇流出率 THP-1 细胞接种 24 孔板(4×10⁵个/孔),PMA 作用 24 h;加入 [³H]-胆固醇(终浓度为 0.2 μCi/ml)和 ac-LDL(终浓度为 50 μg/ml),5%CO₂、37℃ 培养 48 h,诱导细胞分化为泡沫细胞。每孔加入 500 μl 氧化芍药苷溶液(终浓度分别为 150.0 和 200.0 μg/ml)作用 24 h 后,加入含 apoA-1 的 1640 培养基(apoA-1 终浓度为 10 μg/ml),继续培养 24 h。同时设 ac-LDL 组和 apoA-1 组,每组设 3 个平行重复孔。液体闪烁计数法测定培养基和细胞裂解液中的放射强度,放射强度以 cpm 值计(cpm 值为 [³H]-胆固醇放射强度每分钟计数)。泡沫细胞胆固醇流出率按下列公式计算:胆固醇流出率(%)=培养基内 cpm/(细胞内 cpm+培养基中 cpm)×100。参照文献[5]方法进行。

1.2.5 激光共聚焦显微镜观察氧化芍药苷处理的泡沫细胞内 ADFP 表达变化 THP-1 细胞接种 24 孔板(2×10⁵个/孔),建立泡沫细胞模型,同时制作细

胞爬片。泡沫细胞加入 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 氧化芍药苷作用 24 h, 再加入 apoA-1 作用 24 h。1 \times PBS 漂洗细胞, 加入 4% 多聚甲醛固定 30 min; 加入 0.1% TritonX-100-PBS 冰上透化细胞 15 min; 加入 2% BSA-PBS 封闭细胞 1 h。加入 ADFP 抗体(1 : 300) 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜; 1 \times PBS 漂洗细胞, 加入 Alexa Fluor 555 二抗(1 : 1 000), 室温避光 1 h; 滴加含核荧光染料 DAPI 的抗荧光淬灭剂封片。置激光共聚焦显微镜下观察拍照。参照文献[6]方法进行。

1.2.6 Western blot 分析泡沫细胞中 ADFP、ABCA1

和 PPAR α 的表达 THP-1 细胞接种 6 孔板 (2 \times 10⁶ 个 / 孔), 实验分 ac-LDL 组、apoA-1 组和氧化芍药苷处理组。泡沫细胞加入 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 氧化芍药苷作用 24 h 后, 加入 apoA-1 继续培养 24 h。提取各组细胞总蛋白, BCA 法测定蛋白含量。12% 分离胶进行 SDS-PAGE 电泳, 将蛋白转移到 PVDF 膜上, 加入兔抗 ADFP 一抗(1 : 1 000)、兔抗 ABCA1 一抗(1 : 500)与兔抗 PPAR α 一抗(1 : 500), 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, 加入 HRP 标记的二抗(1 : 3 000), 室温孵育 2 h 后 ECL 显色。

1.3 统计学方法

所有实验重复 3 次。采用 SPSS 19.0 进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差 (One-way ANOVA) 分析, 两两比较用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氧化芍药苷对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的毒性

实验中所用的氧化芍药苷纯度在 98% 以上 (见图 1 和表 1)。CCK-8 法测定显示, 氧化芍药苷质量浓度为 300.0 $\mu\text{g/ml}$ 时, 泡沫细胞存活率为 (35.375 \pm 4.762)%; 质量浓度为 250.0 $\mu\text{g/ml}$ 时, 泡沫细胞存活率为 (52.800 \pm 6.004)%; 质量浓度为 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 时, 泡沫细胞存活率为 (94.375 \pm 2.584)%。氧化芍药苷的半数细胞毒性浓度 $\text{CC}_{50} = 250 \mu\text{g/ml}$, 实验结果提示, 当质量浓度在 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下时, 氧化芍药苷无细胞毒性 (见图 2)。

2.2 氧化芍药苷对泡沫细胞胆固醇流出率的影响

ac-LDL 组泡沫细胞胆固醇流出率为: (2.116 \pm 0.496)%, apoA-1 作用泡沫细胞 24 h, 胆固醇流出率

为 (8.919 \pm 0.953)%。分别用 150.0 和与 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 氧化芍药苷处理泡沫细胞 24 h, 胆固醇流出率分别为 (10.317 \pm 0.508)% 和 (11.265 \pm 0.713)%。经单因素方差分析, 各处理组的胆固醇流出率差异有统计学意义 ($F = 107.116, P = 0.000$)。进一步两两比较显示, 与 ac-LDL 组比较, apoA-1 处理后泡沫细胞胆固醇流出率升高, 差异有统计学意义 ($t = 12.028, P = 0.000$); 与 apoA-1 组比较, 150.0 和 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 氧化芍药苷处理泡沫细胞, 胆固醇流出率相继升高, 差异有统计学意义 ($t = 2.472$ 和 $4.148, P = 0.039$ 和 0.003) (见图 3)。后续实验中选用 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 浓度进行分析。

2.3 氧化芍药苷处理的泡沫细胞 ADFP 表达变化

激光共聚焦显微镜观察, 泡沫细胞内有大量

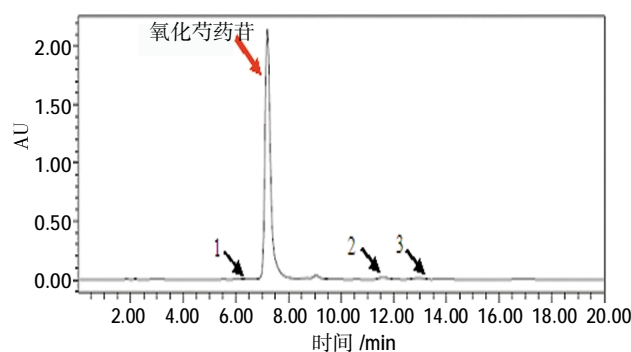


图 1 氧化芍药苷的纯度

表 1 氧化芍药苷纯度的具体数据

种类	保留时间 /min	峰面积 / (AU/min)	峰面积百分比 /%
成份 1	6.259	48687	0.13
氧化芍药苷	7.196	36666853	98.43
成份 2	12.950	374366	1.00
成份 3	13.761	162567	0.44

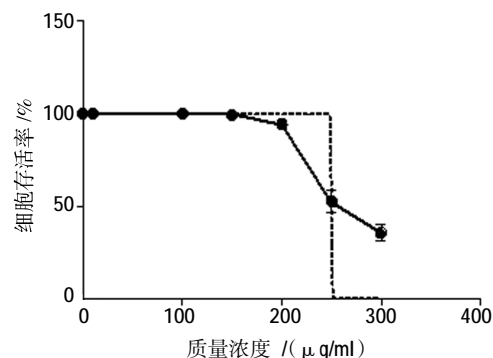


图 2 氧化芍药苷对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的毒性测定

ADFP 红色荧光,在整个细胞内呈点状分布(见图 4A)。apoA-1 处理的泡沫细胞内 ADFP 荧光明显减弱,且大多集中在靠近细胞膜边缘的位置(箭头所示,见图 4B);而氧化芍药苷处理的泡沫细胞内,ADFP 荧光强度相比 apoA-1 组更弱(见图 4C)。

Western blot 分析不同处理组泡沫细胞 ADFP 的表达变化,结果显示,氧化芍药苷处理的泡沫细胞内 ADFP 蛋白表达明显降低(见图 5A)。蛋白灰度分析表明,ac-LDL 组、apoA-1 组、氧化芍药苷处理组的

ADFP 相对表达量分别为(1.409 ± 0.051)、(0.983 ± 0.045)及(0.707 ± 0.059),各处理组的 ADFP 表达差异有统计学意义($F=138.488, P=0.000$)。进一步两两比较显示,氧化芍药苷处理组的 ADFP 表达比 apoA-1 组降低,差异有统计学意义($t=6.502, P=0.001$)(见图 5B)。结果提示,氧化芍药苷可介导泡沫细胞内胆固醇的流出。

2.4 泡沫细胞 ABCA1 与 PPAR α 表达变化

Western blot 分析泡沫细胞 ABCA1 与 PPAR α 的相对表达量。氧化芍药苷处理泡沫细胞 24 h 后,ABCA1 蛋白与 PPAR α 蛋白的表达明显升高(见图 6A 和图 7A)。经单因素方差分析,ac-LDL 组、apoA-1 组、氧化芍药苷处理组的 ABCA1 表达差异有统计学意义($F=595.358, P=0.000$);氧化芍药苷处理的泡沫细胞 ABCA1 的相对表达量为(1.500 ± 0.022),进一步与 apoA-1 组比较,氧化芍药苷处理组 ABCA1 蛋白表达升高,差异有统计学意义($t=11.473, P=0.000$)(见图 6B)。

上述各处理组 PPAR α 相对表达量比较,差异有统计学意义($F=81.853, P=0.000$);氧化芍药苷处理的泡沫细胞 PPAR α 的相对表达量为(1.576 ± 0.124),进一步两两比较显示,与 apoA-1 组比较,氧化芍药苷处理组 PPAR α 蛋白表达升高,差异有统计学意义($t=6.148, P=0.001$)(见图 7B)。

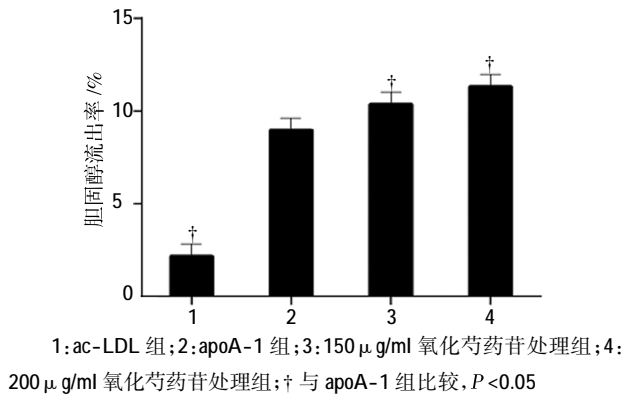
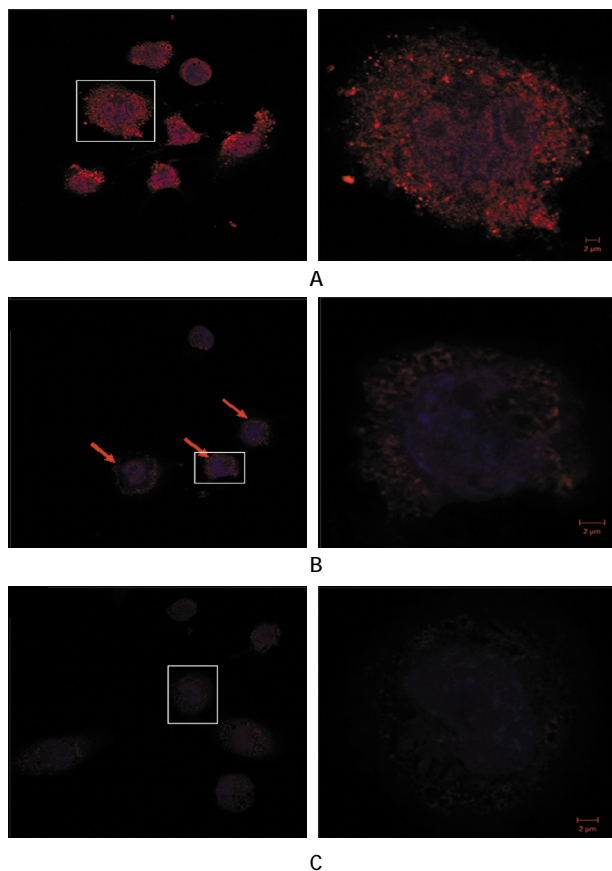
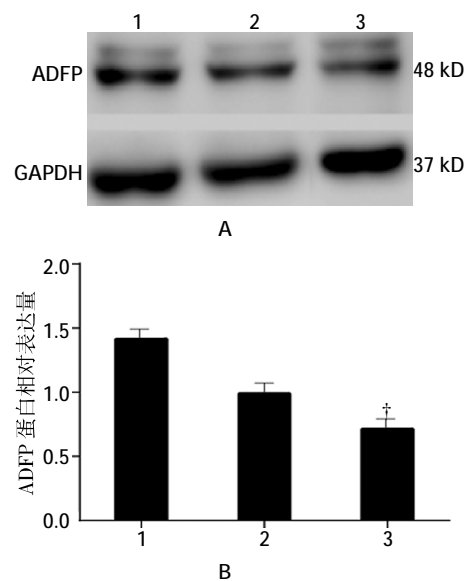


图 3 氧化芍药苷处理的泡沫细胞胆固醇流出率

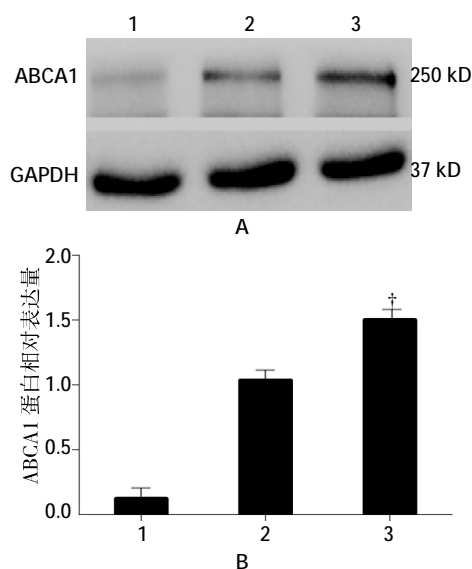


A: ac-LDL 组; B: apoA-1 组; C: 氧化芍药苷处理组
图 4 ADFP 在泡沫细胞内的表达 (× 200)



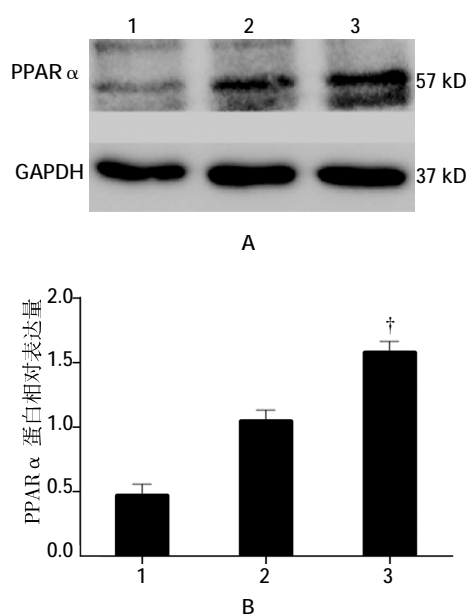
1: ac-LDL 组; 2: apoA-1 组; 3: 氧化芍药苷处理组。† 与 apoA-1 组比较, $P<0.05$

图 5 泡沫细胞 ADFP 表达



1: ac-LDL 组; 2: apoA-1 组; 3: 氧化芍药苷处理组。† 与 apoA-1 组比较, $P < 0.05$

图 6 泡沫细胞 ABCA1 表达



1: ac-LDL 组; 2: apoA-1 组; 3: 氧化芍药苷处理组。† 与 apoA-1 组比较, $P < 0.05$

图 7 泡沫细胞 PPAR α 表达

3 讨论

动脉粥样硬化是一种以胆固醇在动脉内膜沉积为特征的慢性疾病。巨噬细胞源性泡沫细胞的形成在动脉粥样硬化发生和进展中起到关键作用。促使胆固醇从巨噬细胞中外流对阻止泡沫细胞形成以及防止动脉粥样硬化的发生和发展具有重要意义^[7]。

白芍来源于双子叶植物毛茛科芍药属植物的干

燥根,为我国传统中药及临床常用药物之一。现代医学对白芍药理的研究多侧重于其对神经、消化、免疫等系统的作用,而其对心血管系统的研究报道较少。研究发现白芍总苷能提高组织细胞中 cAMP 水平,抑制炎症因子产生^[8];白芍制剂可明显抑制中性粒细胞 cAMP-PDE 活性,而发挥抗炎效果^[9-10]。魏毅等^[11]发现黄芪多糖与白芍总苷配伍可有效促进 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内脂质流出,而确切作用机制未见报道。白芍的有效部位包括芍药苷、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷及羟基芍药苷等一系列糖苷类物质^[12]。本研究在前期实验中,以水与 95%乙醇作为提取溶剂,通过水提醇沉,旋转蒸发、浓缩等方法得到白芍提取物。研究发现白芍水提取物有促进泡沫细胞胆固醇流出作用,故本实验进一步选取白芍单体—氧化芍药苷作为研究对象,分析其对泡沫细胞胆固醇流出的影响及可能的机制。

氧化芍药苷细胞毒性实验得知,其半数细胞毒性浓度 CC50 为 250.0 $\mu\text{g/ml}$,质量浓度 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下无细胞毒性,且 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 氧化芍药苷对泡沫细胞胆固醇流出有明显作用,故后续实验中,选取 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 作为实验浓度。与 apoA-1 组比较,氧化芍药苷处理组胆固醇流出率增加 26%,提示氧化芍药苷有促进泡沫细胞胆固醇流出作用。为了验证此实验结果,进一步采用激光共聚焦显微镜观察氧化芍药苷处理的泡沫细胞内 ADFP 的表达变化。ADFP 是一种脂肪分化相关蛋白,是 apoA-1 介导的胆固醇流出通路中的转运囊泡的组成部分^[6],是 THP-1 巨噬细胞脂质沉积和动脉粥样硬化病变的标志性物质^[13-14]。共聚焦显微镜观察到 ac-LDL 泡沫细胞组有大量 ADFP 红色荧光蛋白表达,且在整个细胞内点状分布,apoA-1 组及氧化芍药苷处理组红色荧光相继减弱且多集中于细胞膜边缘位置。同时,采用 Western blot 方法分析泡沫细胞内 ADFP 的表达变化,氧化芍药苷处理后 ADFP 表达量较 apoA-1 组降低 28%。ADFP 的镜下观察与 Western blot 实验结果均提示,氧化芍药苷具有促使泡沫细胞胆固醇流出的作用。

高密度脂蛋白介导胆固醇从巨噬泡沫细胞流出是清除细胞内过量胆固醇的最主要途径,胆固醇以囊泡分泌形式进行转运,在此过程中有 apoA-1 的介导^[15]。大量研究证实,ABCA1 是细胞内胆固醇和

磷脂转运到 apoA-1 的主要运输者,这一步骤是体内新生高密度脂蛋白颗粒形成的必须步骤。PPARs 是一种调控糖类和脂质代谢的核受体,在哺乳动物中有 3 种亚型:PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 。其中 PPAR α 高表达于脂肪酸代谢旺盛的组织如心脏、肝脏、肾脏、肌肉和动脉血管壁中的各种细胞如巨噬细胞及内皮细胞。PPARs 已被实验证实具有抗动脉粥样硬化的作用^[6]。PPAR α 被相应配体活化后,能够增强脂肪酸的 β 氧化;而且 PPAR 为 ABCA1 的转录因子,PPAR α 增加伴随着 ABCA1 表达量提高,说明 PPAR α 能够正向调节 ABCA1 的表达,促进胆固醇的流出。本实验中 Western blot 分析 PPAR α 蛋白表达变化,与 apoA-1 组比较,200.0 μ g/ml 氧化芍药苷处理泡沫细胞后,PPAR α 表达量增加 51%,同时 ABCA1 表达量上调 45%。提示,氧化芍药苷可通过上调 PPAR α 、进而促进 ABCA1 基因表达增加泡沫细胞的胆固醇流出。该研究结果为开发抗动脉粥样硬化有效新药提供了实验数据。

参 考 文 献:

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2013 概要[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(07): 487-491.
- [2] 向乐,唐菟泽,张志珍,等. 慢病毒介导磷酸二酯酶 7A 基因沉默细胞株的构建及三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的表达变化[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(3): 1-8.
- [3] REBOUL E, DYKA F M, QUAZI F, et al. Cholesterol transport via ABCA1: new insights from solid-phase binding assay [J]. Biochimie, 2013, 95(4): 957-961.
- [4] VEDHACHALAM C, DUONG P T, NICKEL M, et al. Mechanism of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular lipid efflux to apolipoprotein A-1 and formation of high density lipoprotein particles[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(34): 25123-25130.
- [5] MA W, DING H, GONG X, et al. Methyl protodioscin increases ABCA1 expression and cholesterol efflux while inhibiting gene expressions for synthesis of cholesterol and triglycerides by suppressing SREBP transcription and microRNA 33a/b levels [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 566-570.
- [6] MA W, LIN M, DING H, et al. Beta-COP as a component of transport vesicles for hdl apolipoprotein-mediated cholesterol exocytosis[J]. PloS One, 2016, 11(3): e0151767.
- [7] KRUIT J K, KREMER P H, DAI L, et al. Cholesterol efflux via ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol uptake via the LDL receptor influences cholesterol-induced impairment of beta cell function in mice [J]. Diabetologia, 2010, 53(6): 1110-1119.
- [8] CHANG Y, WEI W, ZHANG L, et al. Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on synoviocytes activities in rat collagen-induced arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121: 43-48.
- [9] JIANG D X, CHEN Y S, HOU X T, et al. Influence of paeonia lactiflora roots extract on cAMP-phosphodiesterase activity and related anti-inflammatory action[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137: 914-920.
- [10] JIANG D X, CHEN W, HOU X T, et al. Effects of baishao preparation on the functions and phosphodiesterase activity of neutrophils[J]. Scientia Agriculture Sinica, 2009, 42(6): 2178-2183.
- [11] 魏毅,张贵平. 黄芪多糖与白芍总苷对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞内脂质的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(3): 189-191.
- [12] JIANG F, ZHAO Y, WANG J, et al. Comparative pharmacokinetic study of paeoniflorin and albiflorin after oral administration of Radix Paeoniae Rubra in normal rats and the acute cholestasis hepatitis rats[J]. Fitoterapia, 2012, 83(2): 415-421.
- [13] HEID H W, MOLL R, SCHWETLICK I, et al. Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases[J]. Cell and Tissue Research, 1998, 294(2): 309-321.
- [14] LARIGAUDERIE G, FURMAN C, JAYE M, et al. Adipophilin enhances lipid accumulation and prevents lipid efflux from THP-1 macrophages: potential role in atherogenesis [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2004, 24 (3): 504-510.
- [15] 马卫列,龚晓华,李观强,等. HPLC 法测定 apoA-1 介导的泡沫细胞胆固醇流出的实验研究 [J]. 重庆医学, 2015, 44 (29): 4116-4119.
- [16] PANZENBOECK U, KRATZER I, SOVIC A, et al. Regulatory effects of synthetic liver X receptor- and peroxisome-proliferator activated receptor agonists on sterol transport pathways in polarized cerebrovascular endothelial cells[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2006, 38(8): 1314-1329.

(张蕾 编辑)