

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.008

文章编号: 1005-8982(2016)13-0043-05

论著

## 胆固醇代谢相关蛋白及相关特异 microRNAs 在胆固醇型胆囊结石患者血清中的表达及意义\*

宋健, 喻超, 詹磊, 张宏, 赵小毅, 张栋, 孙诚谊

(贵州医科大学附属医院 肝胆外科, 贵州 贵阳 550004)

**摘要:** **目的** 探讨胆固醇型胆囊结石患者和健康对照人群血清中胆固醇代谢相关蛋白, 以及可能靶向 ABCA1 的相关 microRNAs(miRNAs)表达差异及意义。**方法** 选取 60 例胆固醇型胆囊结石患者(结石组)和 60 例健康对照人群(非结石组)的血清样本, 采用 Western blot 检测胆固醇代谢相关蛋白(SREBP-2、FXR、LXR、ABCA1、ABCB11)的表达, 利用生物信息学软件预测可能靶向调控 ABCA1 的相关 miRNAs, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)对相关 miRNAs 的表达进行检测。**结果** 结石组血清中 SREBP-2、FXR、LXR、ABCA1、ABCB11 蛋白的表达量较非结石组降低( $P < 0.05$ ), 结石组血清中 miRNA-26a、miRNA-144、miRNA-758 表达较非结石组升高( $P < 0.05$ )。**结论** 胆固醇代谢相关蛋白差异性表达及可能靶向 ABCA1 的相关 miRNA 在胆固醇型胆囊结石的发病过程中可能发挥极为重要的作用。

**关键词:** 胆固醇型胆囊结石病; 胆固醇代谢; microRNAs; 生物信息学

**中图分类号:** R657.42

**文献标识码:** A

## Expressions and significance of cholesterol metabolism related proteins and miRNAs targeting to ABCA1 in serum of patients with cholesterol gallstones\*

Jian Song, Chao Yu, Lei Zhan, Hong Zhang, Xiao-yi Zhao, Dong Zhang, Cheng-yi Sun  
(Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expressions of serum cholesterol metabolism related proteins and miRNAs maybe targeting to ABCA1 in the cholesterol gallstone patients and control subjects and the significance. **Methods** Serum samples from 60 patients with cholesterol gallstones (GS) and 60 without gallbladder stone (GP) were collected. The expressions of serum cholesterol metabolism related proteins (SREBP-2, FXR, LXR, ABCA1 and ABCB11) were examined by Western blot assay. The miRNAs possibly targeting to ABCA1 were predicted by bioinformatics method, the expressions of the selected miRNAs were detected by real time-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). **Results** SREBP-2, FXR, LXR, ABCA1 and ABCB11 expressions in serum were significantly decreased in the GC patients compared to those in the healthy controls ( $P < 0.05$ ). The serum expressions of miRNA-26a, miRNA-144 and miRNA-758 were significantly higher in the GC patients than in healthy controls ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Abnormal expressions of cholesterol metabolism related proteins and the differential levels of microRNAs targeting to ABCA1 may play an important role in occurrence and development of cholesterol gallstones.

**Keywords:** cholesterol gallstone; cholesterol metabolism; microRNA; bioinformatics

收稿日期: 2016-01-27

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81560477); 贵州省科技计划项目[No: 黔科合 SY 字(2015)3047]

[通信作者] 孙诚谊, E-mail: [sunchengyi2014@163.com](mailto:sunchengyi2014@163.com); Tel: 0851-86771326

胆囊结石是一种世界范围的常见疾病,患病人数逐年增加,各年龄段均可发病<sup>[1]</sup>。胆汁中的一种或多种成分出现失衡则有可能诱发胆囊结石的形成。以结石成分划分,37%~86%为胆固醇型胆囊结石、2%~27%为胆色素胆囊结石、4%~16%为混合型胆囊结石<sup>[2]</sup>。胆固醇型胆囊结石的成因尤为复杂,主要可归结于:胆固醇过度分泌及胆汁胆固醇过饱和、胆汁促成核及抗成核蛋白失衡、胆囊动力失调<sup>[3]</sup>,其中任何一个因素的积极干预都可能对治疗胆囊结石起重要作用。

ATP 结合盒转运体 (adenosine triphosphate binding cassette, ABC) 基因超家族中的 ABCA1 是体内胆固醇代谢的关键分子<sup>[4]</sup>,在胆固醇型胆囊结石形成的两个重要生物学进程中,即胆固醇代谢和胆汁成分的影响中发挥重要的调控作用<sup>[5]</sup>。microRNAs (miRNAs) 是一种内生性微小(长度为 18~25 个核苷酸)非蛋白编码 RNAs,几乎存在于所有的器官组织中,且存在稳定的表达。miRNAs 通过与靶向调控 mRNAs 的 3'-UTR 端结合,在转录后水平对 mRNA 的表达进行调控<sup>[6]</sup>。关于 miRNAs 对胆囊结石成因的相关研究极少,但大量研究证明,miRNAs 可通过靶向 ABCA1 mRNA 对体内胆固醇代谢进行调控<sup>[7]</sup>。因此,本研究利用 Western blot 检测及实时荧光定量聚合酶链反应(real time-quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)对胆固醇型胆囊结石患者血清中胆固醇代谢相关蛋白及可能存在靶向调控 ABCA1 的相关 miRNAs 表达情况进行分析,为胆固醇型胆囊结石临床预防和治疗提供新的实验基础和理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月-2015 年 6 月贵州医科大学附属医院肝胆外科的 60 例胆固醇型胆囊结石患者血清样本(结石组)。其中,男性 22 例,女性 38 例;年龄 21~77 岁,平均(53.4±6.3)岁。另收集 60 例在本院体检中心体检的健康人员血清(非结石组)作为对照。其中,男性 22 例,女性 38 例;年龄 22~75 岁,平均(51.6±4.9)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。排除病毒性肝炎、心脑血管疾病、糖尿病及代谢性疾病、近 3 个月内有胆囊炎急性发作及使用抗生素者。对胆囊结石采用肉眼观察结合三酰甘油检测试剂盒(glycerol phos-

phate oxidase peroxidase-anti-peroxidase, GPO-PAP)测定胆固醇含量的方法对胆囊结石进行分类,总胆固醇含量 $\geq 70\%$ 为胆固醇型胆囊结石,纳入实验结石组<sup>[8]</sup>。材料的选取及标本的获得均通过贵州医科大学医学研究伦理委员会,实验在伦理委员会的监督及指导下进行。

总胆固醇试剂盒(total cholesterol, T-CHO)试剂盒(南京建成生物工程研究所),Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司),miRcute miRNA 提取分离试剂盒(北京天根生化科技有限公司),Revert Aid 第一链 cDNA 合成试剂盒(美国 Thermo Scientific 公司),Maxima-SYBR-Green/ROX-qPCR-Master Mix(美国 Thermo Scientific 公司),引物设计及合成(上海生物工程股份有限公司),SREBP-2、FXR、LXR、ABCA1、ABCB11 兔抗人单克隆抗体(美国 Abcam 公司),兔抗人单克隆抗  $\beta$ -肌动蛋白(以下简称  $\beta$ -actin)抗体,二抗:辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白 G 抗体(北京中杉金桥生物技术,中国)。

### 1.2 方法

**1.2.1 总胆固醇检测** 切取部分胆结石放入预冷的研钵中磨成粉末,每个样本精确称取 10 mg,放入 15 ml 离心管中,加入氯仿-甲醇混合液(体积比 2:1)14 ml,充分振摇 1~2 min 后,避光常温放置 20 min,再充分振摇,2 min 后,6 000 r/min $\times$ 10 min,取上清液,按照 T-CHO 试剂盒说明书进行操作,采用单试剂 GPO-PAP 法测定胆固醇含量。

**1.2.2 外周血清采集** 检测对象禁食 12 h 后,于次日清晨经肘静脉穿刺采集 5 ml 外周全血。4℃静置 2 h 至血液自凝;4℃、2 000 $\times$ g 离心 5 min,上清液转移至新无 RNA 酶 Eppendorf 管中。4℃、12 000 $\times$ g 离心 15 min,以彻底除去细胞碎片与杂质;将上清分装至 0.2 ml Eppendorf 管中,置于 -80℃冰箱冷冻保存待检。

**1.2.3 Western blot 检测蛋白表达** 4℃、10 000 $\times$ g 离心 30 min,提取上清液即为总蛋白。用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法测定蛋白浓度,取 40  $\mu$ g 总蛋白上样;经 8%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜,封闭液封闭 3 h,分别加入一抗:兔抗人 ABCA1(1:40 000)、ABCB11(1:1 000)、SREBP-2(1:800)、FXR(1:400)、LXR(1:400)和抗  $\beta$ -actin(1:2 000),在 4℃下孵育过夜;二抗在室温下孵育 2 h,增强化学发光法显色后,经自动电泳凝胶成像分析仪采集图像,实验重复 3 次取平均值。以

$\beta$ -actin 为内参,检测两组血清的 SREBP-2、FXR、LXR、ABCA1、ABCB11 平均相对表达量,以目的蛋白与内参灰度值的比值作为其蛋白表达水平。采用自动电泳凝胶成像分析软件进行图像扫描和分析。

**1.2.4 生物信息学预测** 以 PicTar、miRanda、DIANA-microT-CDS、和 Target Scan S 4 个常用 miRNA 靶标预测软件对 ABCA1 进行靶基因预测并结合相关文献确立待检测的 7 个 miRNAs: miR-10b、miR-26a、miR-33a、miR-143、miR-144、miR-145、miR-758。

**1.2.5 RT-qPCR** miRNA 抽提严格按 miRcute miRNA 提取分离试剂盒说明书进行。用 miRNAs 特异性引物和 RevertAid™ M-MuLV 逆转录酶对每个样本中的总 miRNA(0.5  $\mu$ g)进行逆转录。反应条件为:95℃ 预变性 10 min,95℃ 变性 15 s,60℃ 退火 60 s,共 40 个循环。每个反应设 3 个复孔,实验重复 3 次,取均值,miRNAs 的相对表达量用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ABCA1、ABCB11、SREBP-2、FXR、LXR 在血清中的表达

本研究首先通过 Western blot 检测对 60 例胆固醇型胆囊结石患者和 60 例年龄、性别相匹配的健康人血清中的 ABCA1、ABCB11、SREBP-2、FXR、LXR 蛋白表达进行检测,结果显示,结石组患者血清中的 ABCA1、ABCB11、SREBP-2、FXR、LXR 蛋白表达低于非结石组( $t=12.150$ 、 $7.669$ 、 $9.251$ 、 $8.990$ 、和  $10.350$ , $P=0.000$ 、 $0.001$ 、 $0.000$ 、 $0.000$ 、和  $0.000$ )。见图 1。

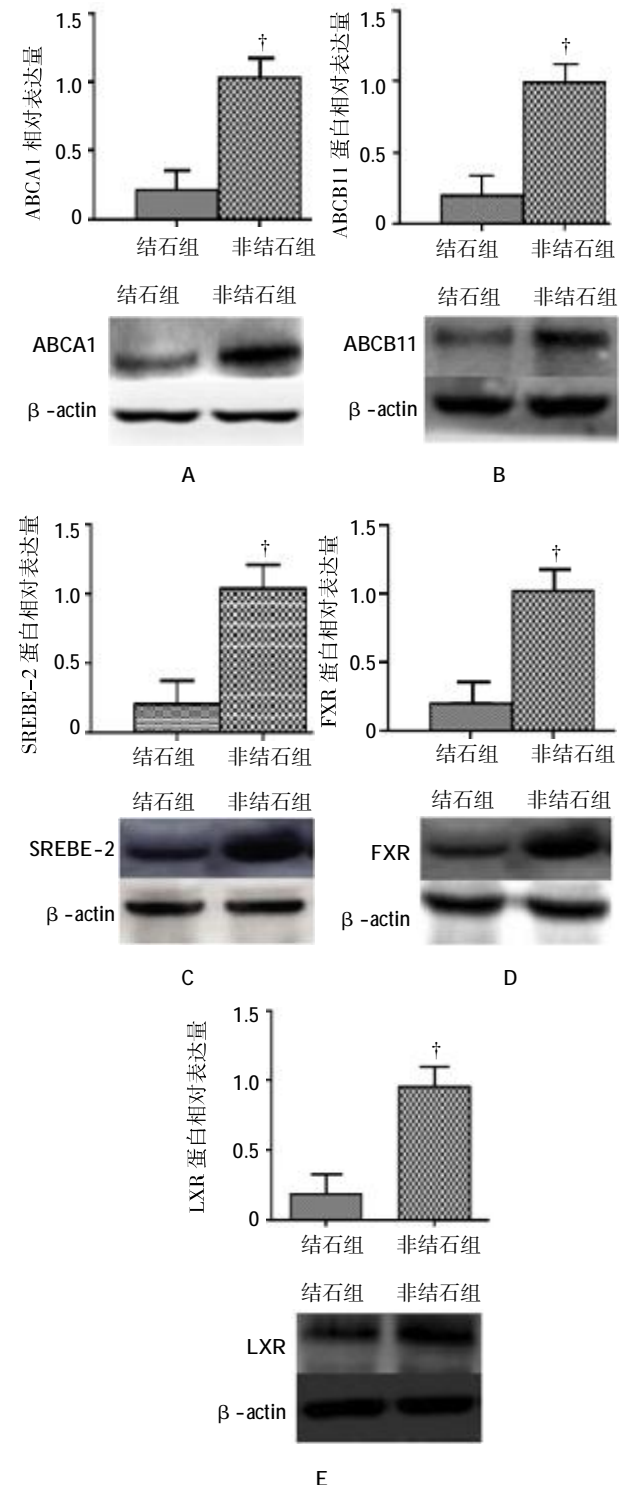
### 2.2 生物信息学预测

胆固醇代谢受多种蛋白的调节,SREBP-2、FXR、LXR 报道较多,目前针对 ABCA1 对胆固醇代谢的研究较热<sup>[9]</sup>,但其与胆固醇型胆囊结石的报道较少。故以 Pic Tar、miRanda、DIANA-microT-CDS 和 Target Scan S 4 个常用 miRNA 靶标预测软件对 ABCA1 进行靶基因预测并结合相关文献确立待检测的 7 个 miRNAs:miR-10b、miR-26a、miR-33a、miR-143、miR-144、miR-145、miR-758。

### 2.3 两组血清中 miRNAs 的表达

两组血清中的 7 种 miRNAs(miR-10b、miR-26a、miR-33a、miR-143、miR-144、miR-145、miR-758)进

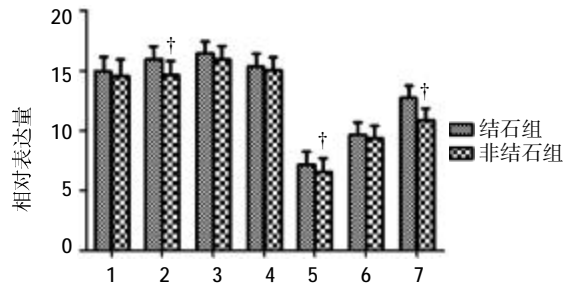
行 RT-qPCR 反应,结果显示,结石组患者血清中的 3 种 miRNAs(miR-26a、miR-144、miR-758)的表达水平高于非结石组( $t=3.305$ 、 $1.993$  和  $2.579$ , $P =$



A: 两组 ABCA1 蛋白表达;B: 两组 ABCB11 蛋白表达;C: 两组 SREBP-2 蛋白表达;D: 两组 FXR 蛋白表达;E: 两组 LXR 蛋白表达。† 与结石组比较, $P < 0.05$

图 1 Western blot 检测

0.001、0.049 和 0.011),其他 4 种 miRNAs(miR-10b、miR-33a、miR-143、miR-145)的表达水平比较,经  $t$  检验,差异无统计学意义( $t=1.680、1.889、0.921$  和  $1.162, P=0.096、0.061、0.359$  和  $0.248$ )。见图 2。



1: miR-10b; 2: miR-26a; 3: miR-33a; 4: miR-143; 5: miR-144; 6: miR-145; 7: miR-758

† 与结石组比较,  $P < 0.05$

图 2 两组血清 miRNAs 相对表达量比较

### 3 讨论

胆囊结石是一种常见的消化系统疾病<sup>[10]</sup>,其发病率在美国为 5%~25%,在欧洲为 5.9%~21.9%,在亚洲为 4%~15%,在我国为 3%~11%<sup>[1,11-12]</sup>。随着经济发展、饮食结构西化、人口老龄化加剧,我国胆囊结石患病率也逐年增加<sup>[13-14]</sup>。目前胆囊结石的治疗仍以腹腔镜胆囊切除术为主,胆囊切除后会出现胆汁反流、胆总管结石患病率升高、结肠癌发生率升高等不良后果<sup>[15-16]</sup>。国内外学界对于胆囊结石疾病的成因及胆囊结石发生风险因素的研究仍无定论,存在较大争议。因此,从表观遗传学思路入手,探寻胆囊结石成石机理十分重要。

本研究选取胆固醇型胆囊结石及健康人血清为研究对象,首先通过 Western blot 检测结石组与非结石组血清之间 SREBP-2、FXR、LXR、ABCA1、ABCB11 蛋白的表达,确实存在差异。有研究证明,FXR 在小鼠肝内胆管结石模型中呈低表达状态,这可能与 FXR 促进胆汁酸和磷脂向胆小管的分泌,进而降低胆固醇/胆汁酸的比例,即调控胆固醇的饱和度有关<sup>[17]</sup>。LXRa 与脂类代谢关系密切,可激活 ABCA1 和 ABCG5/ABCG8 的表达,增加胆固醇从肝内排出<sup>[18]</sup>。SREBP-2 是胆固醇生物合成途径中的关键分子,降低其表达可导致胆汁中胆固醇过量分泌<sup>[19]</sup>。ABCA1、ABCB11 是 ABC 基因超家族中的重要一员,是胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport,RCT)的关键因素,介导细胞胆固醇外流,在胆固醇和血浆

脂蛋白代谢中发挥重要作用,进而调控胆固醇输出<sup>[20]</sup>,两者在高胆固醇血症、心血管疾病、丹吉尔病、糖尿病等代谢性疾病中存在明显低表达,该低水平的表达将逆向破坏 RCT 过程,因此被认为是人类胆固醇结石发病可能的重要成石基因之一<sup>[21-22]</sup>。有研究认为,两者升高可导致胆固醇型胆囊结石的形成<sup>[23]</sup>,但这样的观点仍然存在争议<sup>[24-25]</sup>。笔者研究发现,两者低表达可能导致胆固醇型胆囊结石的形成。

以上提及的胆固醇代谢相关蛋白中,ABCA1 作为体内胆固醇平衡的关键分子<sup>[4]</sup>,在胆固醇型胆囊结石形成过程发挥重要影响,在胆固醇代谢和胆汁酸成分的平衡中起重要的调控作用<sup>[9]</sup>。研究表明,胆固醇型胆囊结石患者胆囊黏膜中 ABCA1 呈高表达<sup>[26]</sup>,本研究结果与其相互印证。目前针对 miRNAs 与 ABCA1 的研究,主要集中在 miRNAs 靶向调控 ABCA1 进而形成高胆固醇血症和高甘油三酯血症这一领域,其能极大地增加患动脉粥样硬化的风险<sup>[27]</sup>,考虑胆固醇型胆囊结石与动脉粥样硬化同为代谢综合征,有相似的致病机理<sup>[28]</sup>。因此笔者推测 miRNAs 同样可能靶向 ABCA1,影响胆固醇型胆囊结石的形成。因此,在确定 ABCA1 在结石组中呈高表达后,笔者利用生物信息学技术并查阅相关文献,选取可能对胆固醇型胆囊结石存在潜在调控作用的 miRNAs<sup>[20,29-31]</sup>,并通过 qPCR 反应检测 miRNA 的表达,其中 miR-26a、miR-144、miR-758 的表达相对升高,提示 miR-26a、miR-144、miR-758 极有可能通过靶向调控 ABCA1 影响胆固醇型胆囊结石的形成。

综上所述,本研究发现胆固醇型胆囊结石患者与非结石组血清中胆固醇代谢相关蛋白(SREBP-2、FXR、LXR、ABCA1、ABCB11)表达降低,可能存在靶向 ABCA1 调控的 miR-26a、miR-144、miR-758 表达升高,这种 miRNAs 特异性的表达升高可能靶向下调 ABCA1,从而损害 RCT 过程,最终导致胆固醇型胆囊结石的形成。miR-26a、miR-144、miR-758 有可能成为胆固醇型胆囊结石治疗的新靶点,为最终揭示胆固醇型胆囊结石的形成机理,提供极为重要的实验基础及理论依据。

### 参 考 文 献:

- [1] STINTON L M, MYERS R P, SHAFFER E A. Epidemiology of gallstones[J]. Gastroenterology Clinics of North America, 2010, 39(2): 157-169.

- [2] LEE J Y, KEANE M G, PEREIRA S. Diagnosis and treatment of gallstone disease[J]. *The Practitioner*, 2015, 259(1783): 15-19.
- [3] PORTINCASA P, MOSCHETTA A, PALASCIANO G. Cholesterol gallstone disease[J]. *Lancet*, 2006, 368(9531): 230-239.
- [4] WANG S, SMITH J D. ABCA1 and nascent HDL biogenesis[J]. *BioFactors*, 2014, 40(6): 547-554.
- [5] XIA X, JUNG D, WEBB P, et al. Liver X receptor beta and peroxisome proliferator-activated receptor delta regulate cholesterol transport in murine cholangiocytes[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2012, 56(6): 2288-2296.
- [6] YANG Z, CAPPELLO T, WANG L. Emerging role of microRNAs in lipid metabolism[J]. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 2015, 5(2): 145-150.
- [7] ONO K, HORIE T, NISHINO T, et al. MicroRNAs and high-density lipoprotein cholesterol metabolism[J]. *International Heart Journal*, 2015, 56(4): 365-371.
- [8] 殷和平, 曾骥孟, 孙诚谊. 利用基质辅助激光解析电离飞行时间串联质谱分析胆囊结石中非黏性蛋白的组成 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(23): 46-51.
- [9] 张淑坤, 崔乃强. 肝 X 受体与胆固醇代谢及胆囊结石形成的关系[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2009, 15(1): 95-97.
- [10] Internal Clinical Guidelines. National institute for health and care excellence: clinical guidelines[M]. Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis. London; National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014: 7.
- [11] EVERHART J E, KHARE M, HILL M, et al. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(3): 632-639.
- [12] 张中文, 蒋兆彦, 韩天权. 胆石病的流行病学和危险因素[J]. *外科理论与实践*, 2011, 16(4): 8-12.
- [13] HUANG J, CHANG C H, WANG J L, et al. Nationwide epidemiological study of severe gallstone disease in Taiwan[J]. *BMC Gastroenterology*, 2009, 9(1): 63.
- [14] LIU C M, TUNG T H, LIU J H, et al. A community-based epidemiologic study on gallstone disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan[J]. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 2004, 22(1): 87-91.
- [15] MURPHY M M, NG S C, SIMONS J P, et al. Predictors of major complications after laparoscopic cholecystectomy: surgeon, hospital, or patient [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2010, 211(1): 73-80.
- [16] LI X X, WANG R J. Core value of laparoscopic colorectal surgery[J]. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2015, 7(18): 1295-1299.
- [17] MOSCHETTA A, BOOKOUT A L, MANGELSDORF D J. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model[J]. *Nature Medicine*, 2004, 10(12): 1352-1358.
- [18] FOND A M, LEE C S, SCHULMAN I G, et al. Apoptotic cells trigger a membrane-initiated pathway to increase ABCA1[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(7): 2748-2758.
- [19] KONTUSH A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease[J]. *Cardiovascular Research*, 2014, 103(3): 341-349.
- [20] RAYNER K J, SUAREZ Y, DAVALOS A, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis[J]. *Science (New York, NY)*, 2010, 328(5985): 1570-1573.
- [21] REPA J J, TURLEY S D, LOBACCARO J A, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers[J]. *Science (New York, NY)*, 2000, 289(5484): 1524-1529.
- [22] WANG R, SALEM M, YOUSEF I M, et al. Targeted inactivation of sister of P-glycoprotein gene (spgp) in mice results in nonprogressive but persistent intrahepatic cholestasis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(4): 2011-2016.
- [23] HENKEL A S, KAVESH M H, KRISS M S, et al. Hepatic overexpression of abcb11 promotes hypercholesterolemia and obesity in mice[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1404-1411.
- [24] WANG H H, LAMMERT F, SCHMITZ A, et al. Transgenic overexpression of Abcb11 enhances biliary bile salt outputs, but does not affect cholesterol cholelithogenesis in mice[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2010, 40(6): 541-551.
- [25] 孔静, 吴硕东, 陈永生, 等. 胆色素结石肝细胞胆小管侧膜转运蛋白 mRNA 表达的实验研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2012, 15(12): 925-928.
- [26] 周启胜, 刘桂华, 孙明生. ABCA1 在胆固醇结石患者胆囊黏膜上皮的表达[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 16(1): 85-86.
- [27] WESTERTEP M, BOCHEM A E, YVAN-CHARVET L, et al. ATP-binding cassette transporters, atherosclerosis, and inflammation[J]. *Circulation research*, 2014, 114(1): 157-170.
- [28] SHIH D M, YU J M, VERGNES L, et al. PON3 knockout mice are susceptible to obesity, gallstone formation, and atherosclerosis[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2015, 29(4): 1185-1197.
- [29] HORIE T, NISHINO T, BABA O, et al. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C in vivo[J]. *Scientific Reports*, 2014, 4(5312): 2-4.
- [30] SALA F, ARANDA J F, ROTLLAN N, et al. MiR-143/145 deficiency attenuates the progression of atherosclerosis in Ldlr<sup>-/-</sup> mice[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2014, 112(4): 796-802.
- [31] ADLAKHA Y K, KHANNA S, SINGH R, et al. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR $\alpha$  expression and cholesterol homeostasis [J]. *Cell Death Disease*, 2013, 4(780): 7-8.

(童颖丹 编辑)