

# 巨噬细胞 ABCA1 对 Ox-LDL 诱导的炎症因子的调节及其意义

郭志刚, 吴平生, 李建华, 赖文岩  
(南方医科大学南方医院心内科, 广东 广州 510515)

**摘要:** 【目的】研究在氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)诱导作用下,ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1)对巨噬细胞中细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、单核细胞化学趋向蛋白-1(MCP-1)mRNA 和蛋白质及白介素-1(IL-1)蛋白质表达的影响,在细胞水平证实 ABCA1 对动脉粥样硬化的影响。【方法】用氟波酯(PMA)刺激 THP-1 细胞使之转变为巨噬细胞,Ox-LDL (30  $\mu$ g/mL)刺激 3、6、12、24 h 后,以荧光定量 RT-PCR 和 Western 蛋白印迹法及酶联免疫吸附法(ELISA)检测 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 及 IL-1 mRNA 和蛋白质表达量;用反义寡核苷酸(100 nmol/L)抑制 ABCA1 的表达,观察 Ox-LDL 刺激下上述指标的改变。【结果】给予 Ox-LDL 刺激后,巨噬细胞 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 的 mRNA 和蛋白及 IL-1 蛋白质表达均增高;给予反义寡核苷酸转染后 Ox-LDL 刺激 3、6 h,上述指标的 mRNA 表达降低( $P<0.01$ ),12、24 h 蛋白质表达降低( $P<0.01$ )。【结论】在巨噬细胞,ABCA1 可增加 Ox-LDL 诱导的炎症因子表达,参与动脉粥样硬化的发生。

关键词:ATP 结合盒转运子 A1;氧化低密度脂蛋白;巨噬细胞;动脉粥样硬化;炎症因子

中图分类号:R856.5

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2007)01-0006-05

## Significance of ABCA1 Effects on THP-1 Macrophage Inflammatory Cytokines Induced by Oxidized Low Density Lipoprotein

GUO Zhi-gang, WU Ping-sheng, LI Jian-hua, LAI Wen-yan

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**Abstract:** 【Objective】To evaluate the effects of ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) on mRNA and protein expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and protein expression of interleukin-1 (IL-1) in THP-1 macrophage induced by oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) in order to investigate the mechanism that ABCA1 contributes to atherosclerosis. 【Methods】Monocytic THP-1 cells were cultured with 100 nmol/L phorbol myristate acetate (PMA) for 72 hours to lead cells into THP-1 macrophage. Ox-LDL (30  $\mu$ g/mL) was added into culture media and THP-1 macrophage cells were harvested at 3, 6, 12, and 24 hours, respectively. The mRNA and protein levels of ABCA1, ICAM-1, MCP-1 and IL-1 were investigated by real-time fluorescent quantitative RT-PCR, Western blot, and ELISA methods. After phosphorothioate digonucleotides of ABCA1 mixture were add to culture media at final concentration of 100 nmol/L, the same experiments were repeated. 【Results】The mRNA and protein amounts of ABCA1, ICAM-1, and MCP-1 and also protein amount of IL-1 were increased after macrophage incubated with Ox-LDL. Transfected with antisense oligonucleotides of ABCA1, the expressive levels of mRNA were decreased at 3 and 6 hours ( $P<0.01$ ), and protein at 12 and 24 hours ( $P<0.01$ ). 【Conclusion】ABCA1 could increase the expression of inflammatory cytokines in macrophage induced by Ox-LDL and contributed to atherosclerosis.

Key word: ATP-binding cassette A1 (ABCA1); oxidized low density lipoprotein; THP-1 macrophage; atherosclerosis; inflammatory cytokine

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(1): 6-10]

收稿日期:2006-09-28

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30171028);广东省自然科学基金资助项目(010616)

作者简介:郭志刚(1963-),河南郑州人,副教授,硕士生导师,课题负责人。E-mail: guodoctor@hotmail.com

动脉粥样硬化是一种慢性全身性疾病,也是冠心病及脑卒中最常见的原因,传统观点认为,高脂血症是引起动脉粥样硬化的主要原因之一,自从 Ross<sup>[1]</sup>提出炎症学说后,已有许多证据支持动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)可引起血管巨噬细胞炎症反应增强,导致动脉粥样硬化。ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1)是转运细胞内磷脂和胆固醇的关键基因,ABCA1 基因突变可导致 Tangier 病和家族性低高密度脂蛋白血症(FHA),使患者血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显降低,并出现早发冠心病等改变<sup>[2]</sup>,但随着对 ABCA1 研究的深入,发现 ABCA1 不仅仅影响血脂,还与动脉粥样硬化及泡沫细胞形成有明显的关联<sup>[3]</sup>,本研究将人单核细胞株(THP-1)刺激转化为巨噬细胞,观察在致动脉粥样硬化因素 Ox-LDL 作用下,ABCA1 对炎症因子 mRNA、蛋白质表达的影响,以阐明 ABCA1 在动脉粥样硬化形成中新的可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

Ox-LDL 自己制备,抗 ABCA1 多克隆羊抗人抗体、抗细胞间黏附分子-1(ICAM-1)多克隆兔抗人抗体、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔抗体、辣根过氧化物酶标记的驴抗羊抗体、辣根过氧化物酶标记的兔抗小鼠抗体购自 Santa Cruz 生物技术公司,抗单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)单克隆小鼠抗人抗体购自研究与发展(R&D)公司,ECL Western 杂交显影试剂盒购自安玛西亚(Amersham)公司,RNA 逆转录试剂盒购自普洛麦格(Promega)公司,荧光定量 PCR 反应体系(MJ 公司),引物合成(北京奥科生物技术公司),ELISA 试剂盒购自博士德公司。

### 1.2 方法

1.2.1 研究分组 Ox-LDL 实验组、反义寡核苷酸组。Ox-LDL 实验组指 Ox-LDL 刺激 3、6、12 及 24 h,直接测定细胞 ABCA1、ICAM-1、MCP-1、白介素-1(IL-1)的 mRNA 及蛋白质水平。反义寡核苷酸组指加入硫代修饰的反义寡核苷酸培养 5 h 后,再加入 Ox-LDL 刺激 3、6、12、24 h,测定 ABCA1、ICAM-1、MCP-1、IL-1 的 mRNA 及蛋白质水平。

1.2.2 巨噬细胞的培养及处理 复苏已有的人单核细胞株 THP-1,取传 3~4 代后细胞,加入氟波酯(PMA,终浓度 100 nmol/L)培养 72 h,使之转变为巨噬细胞,每次实验前以无血清的 RPMI1640 培养 12 h,使实验所用细胞处于静止状态。在无血清培养基中加入牛血清白蛋白 2 mg/mL 作为血清替代物,加入 Ox-LDL (30 μg/mL)刺激 3、6、12、24 h,设未加刺激同时孵育 24 h 的细胞作为对照点。

1.2.3 Ox-LDL 的制备 人血浆 LDL 提取采用一次性密度超速离心法制备。新鲜人不抗凝血液,室温低速离心分离血清,用 KBr 调密度至 1.30 g/mL,4 ℃ 以 50 000 r/min 离心 5 h,收集 LDL,于 PBS 中透析 48 h,超滤除菌后 4 ℃ 保存。LDL 的氧化修饰采用经典的硫酸铜方法,无 EDTA-LDL (1 mg/mL)置于含 5 μmol/mL Cu<sup>2+</sup>的 PBS 中,37 ℃ 温育 24 h。修饰后的 LDL 置于含 200 μmol/mL EDTA 的 PBS 中透析 24 h 后 4 ℃ 保存。修饰程度用硫代巴比妥酸反应物质测定法。

1.2.4 RNA 的提取及 RT-PCR 检测 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 的基因表达 提取 RNA 后进行逆转录反应,用 MJ-RT-PCR 反应体系 SYBR Green 试剂盒进行 PCR,内参照采用 β-Actin。RT-PCR 反应条件及 PCR 引物序列见表 1。

1.2.5 Western blot 分析 用细胞裂解液裂解细

表 1 RT-PCR 反应条件及 PCR 引物序列一览表

Table 1 RT-PCR reaction condition and PCR primers sequence

RT reaction condition	42 60 min, 95 5 min, 4 5 min
PCR reaction condition	95 5 min; 96 20 s, 56 20 s, 72 20 s, 79 1 s; 50 cycles, 72 5 min
PCR primers sequence and PCR products length	ABCA1(201 bp) Sense Primer 5 GAT GGC AAT CAT GGT CAA TGG 3 Anti-sense Primer 5 AGC TGG TAT TGT AGC ATG TTC CG 3 ICAM-1 (185 bp) Sense Primer 5 CGA GGT GAC CGT GAA TGT GCT 3 Anti-sense Primer 5 TGG CTT GTG TGT TCG GTT TCA 3 MCP-1 (186 bp) Sense Primer 5 TCA GCC AGA TGC AAT CAA TGC 3 Anti-sense Primer 5 TCC TGA ACC CAC TTC TGC TTG 3

胞, 取总蛋白 50  $\mu\text{g}$  进行变性, SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳, ABCA1、ICAM-1、MCP-1 分别采用 60 g/L、75 g/L、150 g/L 凝胶, 然后电转移于 NC 膜上, 封闭 NC 膜过夜, 漂洗后在 4 $^{\circ}\text{C}$  与抗 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 一抗结合 4 h, 再与各自的二抗 4 $^{\circ}\text{C}$  结合 2 h, 最后采用 ECL 试剂盒显影。用计算机图形分析软件自动分析 Western blot 图形的大小及灰度。

1.2.6 ELISA 检测细胞 ICAM-1、MCP-1、IL-1 的表达 细胞培养同上, 收集细胞, 用细胞蛋白萃取液提取各试验组的蛋白, 测蛋白浓度, 依照试剂盒的操作步骤进行各组的检测。

1.2.7 ABCA1 反义寡核苷酸对 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 mRNA 和蛋白质表达的作用 细胞培养同上, 将所用的细胞用 PBS 清洗, 加入 RPMI 1640 培养基 1.8 mL 及脂质体和反义寡核苷酸的混合物 0.2 mL (反义寡核苷酸终浓度 100 nmd/L), 孵箱内培养 5 h 后, 用 PBS 清洗细胞, 加入完全培养基继续培养 8 h, 然后按照步骤加入 Ox-LDL 进行 mRNA 及蛋白质的实验。ABCA1 反义寡核苷酸的序列为: 5'-CATGTTGTTTCATAGGGTGGGTAGCTC-3', 全程硫代修饰。

### 1.3 统计方法

所有实验数据均来自 3 次重复实验并复孔测定 (共 6 次), 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 并输入 SPSS 10.0 统计软件包进行统计分析。多组间比较采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Ox-LDL 对巨噬细胞 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 mRNA 的影响

Ox-LDL 刺激 3 h 后即出现 mRNA 表达的增高, 3、6、12、24 h ABCA1 mRNA 比对照组分别增加 18%、42%、35%、28%; ICAM-1 mRNA 分别增加 19%、48%、30%、25%; MCP-1 mRNA 分别增加 15%、43%、38%、28%。高峰时间均为 6 h。给予反义寡核苷酸刺激后, 3、6 h ABCA1 mRNA 较对照组分别降低 28%、16%; 3、6 h ICAM-1 mRNA 分别降低 32%、18%; 3、6 h MCP-1 mRNA 分别降低 26%、13%。以上各实验点 ABCA1、ICAM-1 及 MCP-1 与对照点比较差异均有极显著性 ( $P < 0.01$ ); 相对应的 3、6、12 h 时间点, 反义寡核苷酸组与 Ox-LDL 实验组比较差异均有极显著性 ( $P < 0.01$ ; 图 1)。

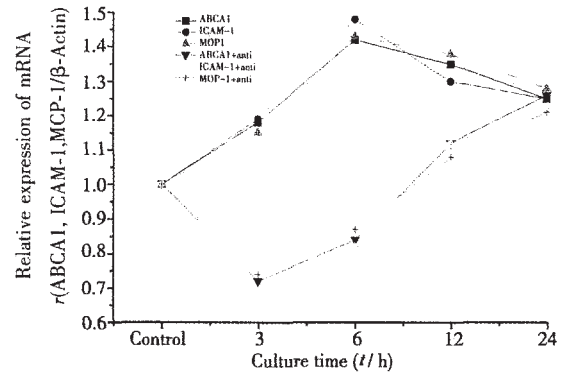


图 1 Ox-LDL 对巨噬细胞 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 mRNA 表达的影响

Fig.1 Effects of Ox-LDL on the mRNA expression of ABCA1, ICAM-1, and MCP-1 in macrophage

### 2.2 Ox-LDL 对巨噬细胞 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 蛋白质的影响

Western Blot 分析法显示 Ox-LDL 刺激 3 h 后即出现蛋白质表达的增高, 3、6、12、24 h ABCA1 蛋白质表达水平比对照分别增加 21%、36%、59%、29%; ICAM-1 蛋白质表达分别增加 28%、44%、68%、53%; MCP-1 蛋白质表达分别增加 25%、38%、57%、48%。高峰时间均为 12 h。给予反义寡核苷酸刺激后, 12、24 h ABCA1 蛋白质表达较对照组分别下降 11%、26%; 12、24 h ICAM-1 蛋白质表达分别下降 20%、32%; 12、24 h MCP-1 蛋白质表达分别下降 16%、29%。以上各实验点 ABCA1、ICAM-1 及 MCP-1 与对照点比较差异均有极显著性 ( $P < 0.01$ ); 相对应的 6、12、24 h 时间点, 反义寡核苷酸组与 Ox-LDL 实验组比较差异均有极显著性 ( $P < 0.01$ ; 图 2, 3)。

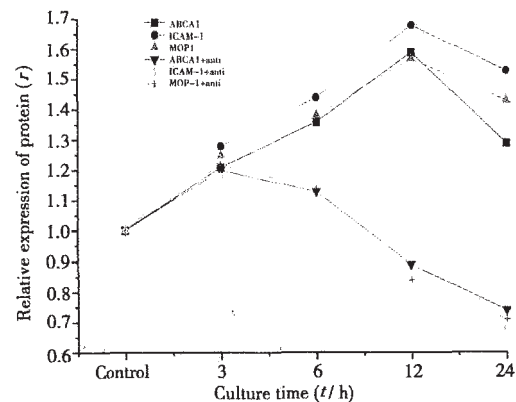


图 2 Ox-LDL 对巨噬细胞 ABCA1、ICAM-1、MCP-1 蛋白质表达的影响

Fig.2 Effects of Ox-LDL on the protein expression of ABCA1, ICAM-1, and MCP-1 in macrophage



图 3 Ox-LDL 对 THP-1 巨噬细胞蛋白质表达的影响

Fig.3 Western blot of effects of Ox-LDL on macrophage

Lane 1: control; Lane 2, 3: 12 and 24 hours cultured with Ox-LDL respectively; Lane 4, 5: 12 and 24 hours cultured with Ox-LDL respectively after transfection with antisense oligonucleotides

### 2.3 Ox-LDL 对巨噬细胞 ICAM-1、MCP-1、IL-1 的影响

ELISA 法检测显示 Ox-LDL 刺激 3 h 后即出现各指标增高, 3、6、12、24 h ICAM-1 比对照点分

别增加 22.8%、86.7%、103.8%、101.3%; MCP-1 分别增加 18%、111%、80%、40%; IL-1 分别增加 33.8%、83.3%、58.2%、46.4%。给予反义寡核苷酸刺激后, 3 种炎症因子的表达与对照点比较也有增加, 但与 Ox-LDL 实验组比较增加幅度明显降低。3、6、12、24 h ICAM-1 较对照组分别增加 29.2%、28.4%、46.2%、56.7%; 3、6 h MCP-1 分别加 46%、17%, 12、24 h 分别降低 14%、22%; 3、6、12、24 h IL-1 分别增加 33.6%、26.2%、24.8%、13.9%。以上各实验点与对照点比较差异均有显著性 ( $P < 0.01$ )。相对应的 3 h 时间点, 反义寡核苷酸组 MCP-1 与 Ox-LDL 实验组比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ); 6、12、24 h 时间点, 反义寡核苷酸组 ICAM-1、MCP-1 及 IL-1 与 Ox-LDL 实验组比较差异均有极显著性 ( $P < 0.01$ ; 表 2)。

表 2 Ox-LDL 对巨噬细胞 ICAM-1、MCP-1、IL-1 蛋白表达的影响

Table 2 Effects of Ox-LDL on protein expression of ICAM-1, MCP-1, IL-1 in macrophage

( $\bar{x} \pm s$ , pg/mg)

Group	n	Control	3 h	6 h	12 h	24 h	F
ICAM-1 (OxLDL)	6	44.6 ± 2.7	54.8 ± 4.3 <sup>1)</sup>	83.2 ± 4.3 <sup>1)</sup>	90.8 ± 3.9 <sup>1)</sup>	89.7 ± 4.7 <sup>1)</sup>	473.3
ICAM-1 (Antisense)	6	44.6 ± 2.7	57.7 ± 3.7 <sup>1), 2)</sup>	57.2 ± 4.3 <sup>1), 2)</sup>	65.2 ± 3.9 <sup>1), 2)</sup>	69.8 ± 2.2 <sup>1), 2)</sup>	37.2
MCP-1 (OxLDL)	6	25.2 ± 2.5	29.7 ± 2.1 <sup>1)</sup>	53.2 ± 2.6 <sup>1)</sup>	45.3 ± 3.3 <sup>1)</sup>	35.3 ± 2.9 <sup>1)</sup>	95.3
MCP-1 (Antisense)	6	25.2 ± 2.5	36.6 ± 2.6 <sup>1), 3)</sup>	29.5 ± 2.9 <sup>1), 2)</sup>	21.7 ± 2.5 <sup>1), 2)</sup>	19.5 ± 3.0 <sup>1), 2)</sup>	19.6
IL-1 (OxLDL)	6	16.9 ± 1.9	22.5 ± 1.9 <sup>1)</sup>	30.9 ± 2.4 <sup>1)</sup>	26.6 ± 2.8 <sup>1)</sup>	24.6 ± 2.1 <sup>1)</sup>	18.1
IL-1 (Antisense)	6	16.9 ± 1.9	22.4 ± 1.6 <sup>1)</sup>	21.2 ± 2.0 <sup>1), 2)</sup>	21.0 ± 1.6 <sup>1), 2)</sup>	19.1 ± 1.9 <sup>1), 2)</sup>	14.5

1) Compared with control group  $P < 0.01$ ; 2) Compared with Ox-LDL group  $P < 0.01$ ; 3) Compared with Ox-LDL group  $P < 0.05$

## 3 讨 论

1914 年 Antischkow 首次提出胆固醇和富含胆固醇的泡沫细胞与动脉粥样硬化的发生有关, 现在认为在动脉粥样硬化的起始阶段, Ox-LDL 的细胞毒性和自由基的作用可损伤血管内皮细胞功能<sup>[4]</sup>, 促使其分泌细胞黏附分子和化学趋向因子。血管内皮细胞分泌的 ICAM-1 可介导血液中的单核细胞黏附到激活的血管内皮细胞; 损伤的血管内皮细胞还可分泌 MCP-1, 促使黏附的单核细胞进入血管壁并分化为巨噬细胞并分泌炎症细胞因子<sup>[5]</sup>, 包括 IL-1、ICAM-1、MCP-1 等, 增加炎症细胞浸润, 引起脂质在血管壁沉着, 形成泡沫细胞及动脉粥样硬化斑块, 造成动脉粥样硬化<sup>[6, 7]</sup>。Feng<sup>[8]</sup>研究 Ox-LDL 引起炎症因子表达增加的机制, 证明在人外周血单核细胞中 Ox-LDL 通过 p38 引起 IL-1 表达增加。Jing<sup>[9]</sup>也证实 p38 与 Ox-LDL 诱导的 THP-1 化

学趋向性有关。这些资料表明 Ox-LDL-p38-IL-1 通路可能是导致动脉粥样硬化的机制之一。

Ox-LDL 对 ABCA1 也有明显影响, Tank<sup>[10]</sup>证实 Ox-LDL 可引起 THP-1 巨噬细胞中 ABCA1 mRNA、蛋白质的表达及细胞内胆固醇外流增加, 提高胆固醇逆转运, 具有抗动脉粥样硬化的作用。

研究发现 ABCA1 除具有调节血脂的整体作用外, 在单核/巨噬细胞中 ABCA1 是不依赖血脂调节发挥其抗动脉粥样硬化的作用<sup>[11]</sup>。Reddy 等<sup>[12]</sup>发现 ABCA1 共同参与胆固醇的逆转运和低密度脂蛋白的氧化; 细胞中的 22(R)-羟基胆固醇可通过增加 ABCA1 表达, 从而提高动脉壁细胞介导的低密度脂蛋白氧化; 用 ABCA1 的反义寡核苷酸抑制 ABCA1 表达, 可阻止低密度脂蛋白诱导的脂质过氧化及单核细胞趋化活性。研究表明 ABCA1 通过调节动脉壁细胞中活性氧的释放, 从而在动脉壁细胞介导的低密度脂蛋白的氧化修饰中发挥重要作用。因此可见, ABCA1 可能具有抗动脉粥样硬化

和致动脉粥样硬化双重作用。

Zhou<sup>[13]</sup>用 Tangier 病人和正常人单核细胞和巨噬细胞进行研究,发现 Tangier 病人巨噬细胞 IL-1 自分泌水平低于正常人,用 ABCA1 反义寡核苷酸抑制 ABCA1,可使 Tangier 病人巨噬细胞中脂多糖诱导的 IL-1 分泌减少 30~50%。格列本脲(glyburide),黄溴酞(sulphobromophthaleine, BSP)为不同类型的 ABCA1 拮抗剂,分别可抑制 ABCA1 的转运功能达 88%、79%,Hamon<sup>[14]</sup>观察用格列本脲抑制 ABCA1 表达后,鼠腹腔巨噬细胞及人血液单核细胞 IL-1 显著降低,呈剂量依赖性,说明抑制 ABCA1 可减少巨噬细胞中 IL-1 的分泌。一些研究揭示 ABCA1 还调节巨噬细胞中载脂蛋白-E、-维生素 E 的分泌。而 Kaplan<sup>[19]</sup>对 ABCA1 表达的信号转导机制研究表明,p38 抑制剂(PD169316)显著降低 THP-1 细胞中脂多糖诱导的 ABCA1 的表达,表明 p38 可增加 ABCA1 的表达。

我们的实验看到,THP-1 巨噬细胞在 Ox-LDL 刺激下引起 ABCA1 的 mRNA 和蛋白质表达水平增加,同时炎症因子 IL-1、ICAM-1、MCP-1 的 mRNA 及蛋白质表达水平也增加;予反义寡核苷酸抑制 ABCA1 后,IL-1、ICAM-1、MCP-1 的 mRNA 及蛋白质表达水平明显降低。本研究直接表明在巨噬细胞水平,ABCA1 可增加 Ox-LDL 诱导的炎症因子表达,参与动脉粥样硬化的发生。

结合以上资料我们提出,在巨噬细胞中可能存在 Ox-LDL-p38-ABCA1-IL-1 通路,继而导致 ICAM-1、MCP-1 增加。在整体水平,ABCA1 具有增加高密度脂蛋白胆固醇及逆胆固醇转运作用,从而抗动脉粥样硬化,但在细胞水平,ABCA1 还具有增加炎症因子表达的作用,其深入的调控机制值得进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] ROSS R. Atherosclerosis- an inflammatory disease[J]. *N Eng J Med*, 1999, 340(2):115- 126.
- [2] KOLOVOU G D, MIKHAILIDIS D P, ANAGNOSTOPOULOU K K, et al. Tangier disease four decades of research: a reflection of the importance of HDL[J]. *Curr Med Chem*, 2006,13(7): 771- 782.
- [3] SOUMIAN S, GIBBS R, DAVIES A, et al. mRNA expression of genes involved in lipid efflux and matrix degradation in occlusive and ectatic atherosclerotic disease[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(12): 1255- 1260.
- [4] 朱惠莲,唐志红,刘 静. Ox- LDL 诱导血管内皮细胞表达 LOX- 1[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2005, 26(6): 612- 616.
- [5] 王 庆,凌文华. C- 反应蛋白与动脉粥样硬化不稳定性斑块[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2004, 25(S1): 384- 386.
- [6] KHER N, MARSH J D. Pathobiology of atherosclerosis- a brief review[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2004, 30(6): 665- 672.
- [7] APOSTOLAKIS S, PAPADAKIS E G, KRAMBOVITIS E, et al. Chemokines in vascular pathology[J]. *Int J Mol Med*, 2006, 17(5): 691- 701.
- [8] FENG Y, SCHREINER G F, CHAKRAVARTY S, et al. Inhibition of the mitogen activated protein kinase, p38 , prevents proinflammatory cytokine induction by human adherent mononuclear leukocytes in response to lipid loading[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 158(2): 331- 338.
- [9] JING Q, XIN S M, ZHANG W B, et al. Lysophosphatidylcholine activates p38 and p42/44 mitogen- activated protein kinases in monocytic THP- 1 cells, but only p38 activation is involved in its stimulated chemotaxis[J]. *Circ Res*, 2000, 87(1): 52- 59.
- [10] TANG C K, YI G H, YANG J H, et al. Oxidized LDL upregulated ATP binding cassette transporter - 1 in THP- 1 macrophages[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(5): 581- 586.
- [11] AIELLO R J, BREES D, BOURASSA P A, et al. Increased atherosclerosis in hyperlipidemic mice with inactivation of ABCA1 in macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4): 630- 637.
- [12] REDDY S T, HAMA S, NG C, et al. ATP- binding cassette transporter- 1 participates in LDL oxidation by artery wall cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1877- 1883.
- [13] ZHOU X, ENGEL T, GOEPFERT C, et al. The ATP binding cassette transporter A1 contributes to the secretion of interleukin- 1 beta from macrophages but not from monocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(30): 598- 604.
- [14] HAMON B Y, LUCIANI M F, BECQ F, et al. Interleukin- 1 secretion is impaired by inhibitors of the ATP binding cassette transporter, ABC1 [J]. *Blood*, 1997, 90(8): 2911- 2915.
- [15] KAPLAN R, GAN X, MENKE J G, et al. Bacterial lipopolysaccharide induces expression of ABCA1 but not ABCG1 via an LXR- independent pathway [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(6): 952- 959.

(编辑 黄小延)