

基础研究

DOI: 10.11699/cyxb20131118

不同方式血液透析对维持透析病人巨噬细胞
ATP结合盒受体-1水平的影响周加军¹, 刘彩欣², 甘 华¹, 王建敏¹, 林 莉¹, 陈力学³

(1. 重庆医科大学附属第一医院肾脏科, 重庆 400016; 2. 青岛市经济技术开发区第二人民医院检验科, 青岛 266500;

3. 重庆医科大学附属第一医院神经内科实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨不同方式血液透析对维持透析病人巨噬细胞 ATP 结合盒受体-1 表达水平的影响。**方法:**2010 年 8 月至 2012 年 3 月, 选取重庆医科大学第一附属医院长期规律透析的慢性肾衰患者 60 例, 按不同血液净化方式分为 2 组: 普通血液透析(hemodialysis, HD)组、血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)组, 每组 30 例, 同时选取健康体检者 20 例为对照组。分离外周血单核细胞诱导贴壁巨噬化, 油红 O 染色鉴定为巨噬细胞, 应用 real-time PCR 与 Western blot 方法测定细胞 ATP 结合盒受体 A1(ATP-binding cassette receptor A1, ABCA1)、核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的 mRNA 及蛋白表达。**结果:**HD、HDF 2 组患者巨噬细胞中 ABCA1 mRNA 与蛋白表达显著低于对照组($P<0.01$), 并且 HDF 组患者巨噬细胞 ABCA1 mRNA 与蛋白表达高于 HD 组($P<0.05$)。HD、HDF 2 组患者 NF- κ B mRNA 与蛋白表达高于对照组($P<0.01$, $P<0.05$), HDF 组较 HD 组 NF- κ B mRNA 与蛋白表达明显降低($P<0.01$)。**结论:**维持透析患者巨噬细胞的胆固醇外流功能明显降低, 这种下调与透析病人 NF- κ B 的表达增加有关, 透析滤过可以增加透析病人 ABCA1 的表达。

【关键词】ATP 结合盒受体 A1; 核转录因子- κ B; 血液透析滤过

【中国图书分类法分类号】R692.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-10-13

Influences of different blood purification treatments on the expression of
ABCA1 in patients with maintenance dialysisZHOU Jiajun¹, LIU Caixin², GAN Hua¹, WANG Jianmin¹, LIN Li¹, CHEN Lixue³

(1. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital, Qingdao Economic and Technical Development Zone;

3. Laboratory of Neurology Department, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate influences of different blood purification treatments on expressions of ATP-binding cassette receptor A1 (ABCA1) in patients with maintenance dialysis. **Methods:** Between August 2010 and March 2012, 30 uremia patients treated by hemodialysis (HD), 30 uremia patients treated by hemodiafiltration (HDF) and 20 healthy volunteers (control group) were investigated. Peripheral blood mononuclear cells were isolated and stimulated to transfer to macrophages. Macrophages were identified by Oil red O dyeing. Macrophages were collected to detect ABCA1 and nuclear factor- κ B p65 (NF- κ B p65) expression by using real-time PCR and Western blot. **Results:** Expression of ABCA1 was significantly decreased in HD and HDF groups compared with that in control group ($P<0.01$). Expression of ABCA1 was increased in HDF group compared with that in HD group ($P<0.05$). Furthermore, expression of NF- κ B p65 mRNA and protein in HD and HDF groups was higher than that in control group ($P<0.01$, $P<0.05$). Expression of NF- κ B p65 mRNA and protein in HDF group was significantly lower than that in HD group ($P<0.01$). **Conclusions:** HDF may increase cholesterol efflux in human monocyte-macrophage derived foam cells, the mechanism of which may associate with inactivation of NF- κ B p65 pathway and increase of the expression of ABCA1 mRNA and protein.

【Key words】ATP-binding cassette receptor A1; nuclear factor- κ B; hemodiafiltration

作者介绍: 周加军, Email: zhjj1008@yahoo.com.cn,

研究方向: 肾脏病, 血液净化。

通信作者: 甘 华, Email: zgx0233@sina.com。

基金项目: 重庆市卫生局重点资助项目 (项目编号: 2010-1-16)。

随着血液净化技术的不断发展,维持血液透析患者的生存率有了显著提高。然而,透析相关的各种心血管并发症仍然是透析病人死亡的主要原因,占到总病死率的 50%以上。透析病人的心血管危险因素很多,通常认为高脂血不良/低血清白蛋白、贫血、高半胱氨酸血症、纤维蛋白的升高、钙磷失衡、氧化应激及炎症因子的释放等均可导致心血管不良事件的发生^[1-4]。其中高脂血症是终末期肾脏病心血管并发症的主要致病因素。90%的血液透析患者三酰甘油、脂蛋白(α)明显增高,高密度脂蛋白胆固醇降低,胆固醇酯转运蛋白浓度和活性明显降低。巨噬细胞是细胞脂质代谢和炎症反应之间联系的中心环节。胆固醇逆转运是以胆固醇由外周组织细胞转运至肝脏组织进行代谢的过程。这一过程对脂质在血管壁的沉积及动脉硬化的进展发挥了极为重要的作用。有研究表明尿毒症病人体内存在巨噬细胞胆固醇流出障碍,然而,普通血液透析(hemodialysis, HD)与血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)对胆固醇流出有何影响却没有相关研究。本实验旨在通过密度梯度离心分离病人外周血单核细胞,诱导单核细胞巨噬化,探讨不同透析方式尿毒症病人外周血单核巨噬细胞 ATP 结合盒受体 A1(ATP-binding cassette receptor A1, ABCA1)、核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的 mRNA 及蛋白的表达情况。

1 材料与方法

1.1 试剂

人淋巴细胞分离液(天津灏洋生物技术公司);油红 O (Sigma);鼠抗人 ABCA1 单克隆抗体(Abcam)、兔抗人 NF- κ Bp65 多克隆抗体(Bio world Technology);PCR 引物(大连宝生物工程公司);Prime Script[®] RT reagent Kit(Takara);SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II DRR820S(Takara)。实时荧光定量 PCR 仪(Bio-Rad miniopticon)。

1.2 患者基本资料

2010 年 8 月至 2012 年 3 月,选取重庆医科大学第一附属医院长期规律透析的慢性肾衰患者 60 例,按不同血液净化方式分为 2 组:HD 组、HDF 组,每组 30 例,2 组患者接受不同方式透析治疗均超过 3 个月。2 组一般资料(HDF/HD):男性 17 例/14 例;女性 13 例/16 例;平均年龄(53.1 ± 12.2)岁/(55.3 ± 10.3)岁;平均透析时间(49.3 ± 35.4)月/(53.6 ± 36.3)月。2 组原发病统计(HDF/HD):慢性肾小球肾炎(10例/12 例),间质性肾炎(4 例/5 例),IgA 肾病(6 例/4 例),多囊肾(2 例/0 例),高血压性肾病(5 例/6 例),梗阻性肾病(3 例/3

例)。上述患者均无合并急慢性感染性疾病、糖尿病、恶性肿瘤、免疫系统疾病,近期末使用糖皮质激素及免疫抑制剂。同时选取健康体检者 20 例作为对照组,3 组间年龄、性别均衡性。

1.3 细胞培养及鉴定

上述各组病人及健康志愿者签署知情同意书。空腹 12 h 以上,严格无菌条件下抽取外周血 30 ml 于 EDTA 抗凝管,6 h 内无菌条件下进行如下操作:全血静置超过 30 min,水平离心 1 500 r/min,10 min。吸取血浆置于 1.5 ml EP 管中,血浆-80 °C 冰箱存放,备用。用 2~3 体积 D-Hanks 液稀释血细胞成分,均匀吹打,缓慢倾斜加入装有淋巴细胞分选液的 15 ml 离心管中,Eppendorf 5072R 离心机 1 600 r/min,离心 20 min。离心结束前取消突然制动,使离心转速自然缓慢降至 0,小心吸取白雾状单个核细胞。D-Hanks 液洗涤单个核细胞 3 遍,计数后以无血清的 1640 液接种于 6 孔板(1.0×10^6 个/孔),3~4 h 待细胞贴壁后弃去培养液,PBS 洗涤 2 遍,加入 10%胎牛血清及 10%自身血清的 PRMI1640 培养,每天更换培养液,72 h 后收集细胞进行相关检测。

1.4 观察检测

1.4.1 油红染色鉴定 小心倒去培养液,PBS 轻轻漂洗 2 遍,4%多聚甲醛固定 30 min,加入 0.5%油红细胞染色 10 min,75%酒精脱色以去除多余染料,淡苏木精染色 15 s,PBS 漂洗,待玻片干后水性封片剂封片观察。

1.4.2 Real-time PCR 收集对照组和实验组细胞,用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA,溶于无 RNA 酶水中。采用 PrimeScript[®] RT reagent Kit 将 RNA 反转录成 cDNA,进行 PCR 反应。ABCA1 引物序列:上游引物 5'-GGGCTGGGTGTTCTTCTCCTCATT-AC-3';下游引物 5'-CCGCCTCACATCTTCATCTTC-3'。NF- κ B 上游引物为 5'-CTGGAGGAGGAGATTGAGCG-3',下游引物为 5'-ATGGCTGGTGTGTAGGGGAT-3',内参对照采用 β -actin,引物序列:上游引物 5'-CCACGAACTACCTTCAACT-CC-3',下游引物 5'-GTGATCTCTCTTCGCATCCTGT-3'。最后用 real-time PCR 仪进行荧光定量检测, $\Delta\Delta CT = CT_{\text{目的基因}} - CT_{\beta\text{-actin}}$, $\Delta\Delta CT = \Delta CT_{\text{实验}} - \Delta CT_{\text{对照}}$,扩增倍数 = $2^{-\Delta\Delta CT}$,结果用 ABCA1(NF- κ B)/ β -actin 表示。

1.4.3 Western blot 各组收获好的细胞中加入细胞裂解液(凯基全蛋白提取试剂盒)裂解细胞,收集上清液提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。电泳上样蛋白总量为 20 μ g,100 V 转膜 2.5 h,将凝胶上的蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜上,丽春红染色效果满意后,5%的脱脂牛奶封闭 1 h,于蜡板上敷一抗(ABCA1、NF- κ B 均为 1:1 000)4 °C 孵育过夜;复温 1 h,TBST 洗涤 3 次后与 1:3 000 稀释的辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠、羊抗兔二抗 β -actin 室温孵育 2 h;TBST 洗涤 3 遍后,用化学发光试剂对膜进行处理,应用 Bio-Rad 凝胶图像成像系统和 Quality one 软件进行扫描分析。结果用目的条带与 β -actin 灰度值比值表示。

表 1 病人一般资料分析
Tab.1 Analysis of patient's clinical data

组别	例数 (<i>n</i>)	年龄 (岁)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	高致敏 C 反应蛋白 (mg/L)	白蛋白 (g/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mg/dl)	低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) (mg/dl)
HD 组	30	55.3 ± 10.3	913.2 ± 154.3	8.41 ± 1.97	39.2 ± 4.2	5.21 ± 1.03	2.12 ± 0.54	0.79 ± 0.24	2.13 ± 0.64
HDF 组	30	53.1 ± 12.2	842.1 ± 149.2	7.10 ± 1.61	37.4 ± 4.9	5.13 ± 1.12	1.88 ± 0.51	0.91 ± 0.31	2.21 ± 0.57
<i>t</i> 值		0.75	1.81	2.82	1.53	0.29	1.78	1.65	0.52
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

1.5 统计学分析

采用 Epidata 3.1 软件进行数据录入,全部数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。多组组间比较用方差分析,进而两两比较用 Dunnett-*t* 检验,方差不齐用 Dunnett's *T3* 检验,2 组比较用 *t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

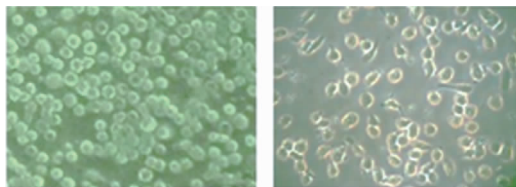
2 结 果

2.1 病人一般临床资料

采用 *t* 检验对 2 组患者一般临床特征及生化指标进行比较,结果见表 1。

2.2 单核巨噬细胞的鉴定

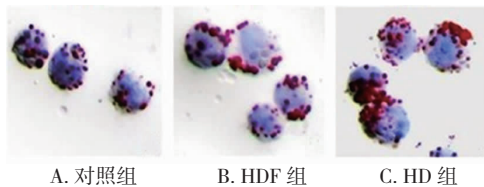
接种后即刻观察细胞,细胞呈悬浮状,周围可见光晕;细胞质内透明,各组倒置显微镜下观察区别不太明显。接种 3 h 后细胞数量明显减少,可见细胞伸出伪足,细胞形态分为两种形态:一种为圆盘型;另一种为长梭形,有长长的伪足(图 1)。72 h 后油红 O 染色,显微镜下可见红色脂滴,3 组中以 HD 组巨噬细胞内脂滴最为明显,HDF 组稍次,对照组巨噬细胞内脂滴最少(图 2)。



A. 悬浮状态的单核细胞 B. 贴壁的巨噬细胞

图 1 悬浮的单核细胞及贴壁变形的巨噬细胞的形态 (倒置显微镜, 200 $\times$)

Fig.1 Morphology of mononuclear cells in a state of suspension and deformed macrophages attached to cytoderm (Inverted microscope, 200 $\times$)



A. 对照组 B. HDF 组 C. HD 组

图 2 油红 O 染色观察巨噬细胞内脂滴 (400 $\times$)

Fig.2 Intracellular lipid drops of macrophages by oil red O staining (400 $\times$)

2.3 Real-time PCR 结果分析

采用方差分析对 3 组间 ABCA1、NF- κ B p65mRNA 表达进行比较,结果显示对照组、HDF 组、HD 组 3 组之间差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。进而通过 Dunnett-*t* 检验进行两两比较;HDF 组较 HD 组 ABCA1 mRNA 表达明显升高 ($P<0.01$),与对照组比较 HD、HDF 组 NF- κ B mRNA 的表达升高 ($P<0.01, P<0.05$),HDF 组较 HD 组 NF- κ B mRNA 表达明显降低 ($P<0.01$),见表 2。

表 2 各组巨噬细胞 ABCA1mRNA 的表达

Tab.2 Expression of ABCA1 mRNA in different groups			
组别	例数 (<i>n</i>)	ABCA1	NF- κ B p65
对照组	20	1	1
HDF 组	30	0.654 ± 0.118^{ab}	1.232 ± 0.232^{ab}
HD 组	30	0.335 ± 0.097^a	1.654 ± 0.273^a
<i>F</i> 值		32.24	22.76
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注:a,与对照组比较, $P<0.05$;b,与 HD 组比较, $P<0.05$

2.4 Western blot 结果分析

采用方差分析对 3 组间 ABCA1、NF- κ B p65 蛋白表达进行比较,结果显示对照组、HDF 组、HD 3 组之间差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。进而通过 Dunnett-*t* 检验进行两两比较;不同方式血液透析对巨噬细胞 ABCA1 蛋白的表达水平的影响见图 3、表 3。结果显示与对照组比较,HD 组、HDF 组 ABCA1 蛋白表达均明显下降 ($P<0.01$),HDF 组与 HD 组比较 ABCA1 蛋白表达升高 ($P<0.05$)。采用方差齐性检验对表 4 资料分析显示方差不齐,通过 Dunnett's *T3* 检验进行两两比较;显示不同方式血液透析对巨噬细胞 NF- κ B 蛋白的表达水平的影响见图 4、表 4,与对照组比较 HD 组、HDF 组 NF- κ B 蛋白表达均明显升高 ($P<0.01$),HDF 组与 HD 组比较 NF- κ B 蛋白表达降低 ($P<0.01$)。

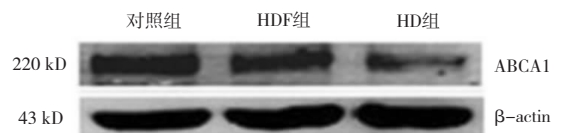


图 3 各组巨噬细胞 ABCA1 蛋白的表达

Fig.3 Expression of ABCA1 protein in different groups

表 3 各组巨噬细胞 ABCA1 蛋白的表达
Tab.3 Expression of ABCA1 protein in different groups

组别	例数 (n)	ABCA1
对照组	20	0.832 ± 0.165
HDF 组	30	0.643 ± 0.179 ^{ab}
HD 组	30	0.443 ± 0.151 ^a
F 值		33.86
P 值		<0.05

注:a,与对照组比较, $P<0.05$;b,与 HD 组比较, $P<0.05$

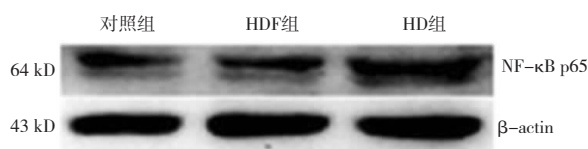


图 4 各组巨噬细胞 NF-κB p65 蛋白的表达

Fig.4 Expression of NF-κB p65 protein in different groups

表 4 各组巨噬细胞 NF-κB p65 蛋白的表达
Tab.4 Expression of NF-κB p65 protein in different groups

组别	例数 (n)	NF-κB p65
对照组	20	0.324 ± 0.068
HDF 组	30	0.412 ± 0.074 ^{ab}
HD 组	30	0.675 ± 0.119 ^a
F 值		102.04
P 值		<0.05

注:a,与对照组比较, $P<0.05$;b,与 HD 组比较, $P<0.01$

3 讨 论

在普通病人中降低 LDL 是预防心血管事件发生的重要手段,然而,在慢性肾功能不全的病人中降脂治疗效果不尽如人意。近期的一些临床研究亚组分析包括胆固醇和复发事件试验(cholesterol and recurrent events, CARE)、心脏保护研究(heart protection study, HPS)、退伍军人管理局高密度脂蛋白-胆固醇干预研究(veterans' affairs high-density lipoprotein intervention trial, VA-HIT)显示:降低 LDL 可以有效地预防轻微慢性肾脏病人心血管事件的发生。肾脏和血管终末期疾病的预防干预试验^[5-7](prevention of renal and vascular end stage disease intervention trial, PREVEND IT)研究得出了同样有趣的结果:强化的降 LDL 治疗(阿托伐他汀 80 mg/d 对 10 mg/d)对轻中度慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)病人比对肾功能正常或接近正常的病人在减少心血管事件方面更加有效。然而,相比轻中度 CKD 病人,晚期及终末期肾病病人血脂升高与心血管风

险之间的关系截然相反,更低胆固醇水平导致更高的病死率,这种不平衡被认为跟病人蛋白质能量消耗及炎症有关。然而,在 1 项超过 1 500 名终末期肾病病人的临床研究中,即使纠正营养不良及炎症,却没有相应的降低病死率及降低胆固醇的水平^[8]。不仅如此,更低 LDL 的干预治疗似乎意味着肾功能恶化及更高的病死率。由于临床干预效果不佳,已有学者开始把目光集中到巨噬细胞胆固醇逆转转运研究上来^[9]。

胆固醇逆转运是胆固醇由外周组织细胞转运至肝脏组织进行代谢的过程。这一过程对脂质在血管壁的沉积及动脉硬化的进展发挥了极为重要的作用。目前已知参与胆固醇逆转运的受体主要有 ABCA1、ABCG1、SRB1 等,其中 ABCA1、ABCG1 在胆固醇流出过程中起主要作用,ABCA1 为巨噬细胞胆固醇逆转运的限速步骤,是胆固醇逆转运的至关重要的第 1 步。巨噬细胞是细胞脂质代谢和炎症反应之间联系的中心环节^[10]。目前有很多的研究表明,干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 、转化生长因子 β 、白细胞介素- β (interleukin- β , IL- β)、C 反应蛋白等炎症因子均能影响胆固醇的流出,导致 ABCA1 及 ABCG1 表达下调^[11-13]。

本研究的结果显示:透析病人巨噬细胞 ABCA1 的表达明显低于对照组,HDF 组较 HD 组巨噬细胞 ABCA1 表达升高,并且 HDF 病人较 HD 病人 NF- κ B 表达降低。NF- κ B 活化是各种炎症因子或致炎物质产生动脉粥样硬化炎症效应的重要信息传导途径,NF- κ B 活化可以通过下调 ABCA1 的基因表达影响巨噬/泡沫细胞内胆固醇的流出。有研究表明 IL-18、IL-12 能够协同干扰素- γ 共同通过 NF- κ B 通路降低巨噬泡沫细胞 ABCA1 的表达,这与本研究结果相似^[14]。以往大量研究提示在透析病人中存在微炎症状态,本课题组以往的研究也显示在透析病人外周血中存在 Treg/Th17 的比值下调,这种比值下调和透析病人的心血管事件直接正相关^[15]。Th17 的活化产生 IL-17 等炎症介质,导致单核细胞持续活化,诱导巨噬细胞活化,产生大量粘附分子及炎症因子。同时,HD 时,透析膜与血液接触以及透析液中的某些成分均可引起大量炎症因子释放。透析病人体内 ox-LDL、乙酰化 LDL 产生过多,活化的巨噬细胞吞噬大量 LDL,产生大量的泡沫细胞聚集于血管内皮下,巨噬细胞内的胆固醇增多,造成

游离胆固醇的堆积并激发“毒性”效应包括 ABCA1 蛋白的加速降解及细胞胆固醇外流的减少。本研究认为, HDF 较 HD 增加了对流机制, 能够清除更多中分子量物质及炎症因子。同时 HDF 使用的高通量透析膜生物相容性较好, 可以减少炎症反应系统的刺激, 减少炎症因子的释放。以上因素都可以降低 NF- κ B 的活化, 从而升高 ABCA1 的表达。

本研究证实 HDF 能够降低 NF- κ B 活化, 升高巨噬细胞胆固醇流出受体 ABCA1 的表达, 增加巨噬细胞内胆固醇的外流, 而可能起到延缓或减轻尿毒症病人动脉粥样硬化的作用, 进而减少心血管事件发生。目前国内该方向的研究相对较少, 深入开展尿毒症病人胆固醇流出受体及信号通路的相关研究, 将会给尿毒症病人脂质代谢及心血管病发病的预防和治疗提供更多的思路和方法, 提高尿毒症病人的生存率。

参 考 文 献

- [1] Weiner D E, Tighiouart H, Elsayed E F, et al. The relationship between non-traditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(2): 212-223.
- [2] Rogacev K S, Pinsdorf T, Weingärtner O, et al. Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(6): 943-948.
- [3] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(11): 391-398.
- [4] Raafat M, Metwaly A, Khalik A A, et al. Inflammatory and nutritional biomarkers: role as non-traditional risk factors for cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney disease[J]. *Life Sci J*, 2012, 9(2): 1109-1116.
- [5] Shah D S, Polkinhorne K R, Pellicano R, et al. Are traditional risk factors Valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients?[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2008, 13(8): 667-671.
- [6] Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(8): 1439-1444.
- [7] Shlipak M G, Fried L F, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors[J]. *JAMA*, 2005, 293(14): 1737-1745.
- [8] Kilpatrick R D, Mc Allister C J, Kovesdy C P, et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(1): 293-303.
- [9] Lahoz C, Mostaza J M, Mantilla M T, et al. Achievement of therapeutic goals and utilization of evidence-based cardiovascular therapies in coronary heart disease patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(8): 1098-1102.
- [10] Akiyama T E, Sakai S, Lambert G, et al. Conditional disruption of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in mice results in lowered expression of ABCA1, ABCG1, and ApoE in macrophages and reduced cholesterol efflux[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(8): 2607-2619.
- [11] Gui T, Shimokado A, Sun Y, et al. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 4(1): 1-4.
- [12] Rosklint T, Ohlsson B G, Wiklund O, et al. Oxysterols induce interleukin-1 β production in human macrophages[J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(1): 35-42.
- [13] McLaren J E, Michael D R, Ashlin T G, et al. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy[J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(4): 331-347.
- [14] Yu X H, Jiang H L, Chen W J, et al. Interleukin-18 and interleukin-12 together downregulate ATP-binding cassette transporter A1 expression through the interleukin-18R/nuclear factor- κ B signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Circ J*, 2012, 76(7): 1780-1791.
- [15] Zhang J, Hua G, Zhang X. Regulatory T cells/T-helper cell 17 functional imbalance in uremic patients on maintenance haemodialysis: a pivotal link between micro inflammation and adverse cardiovascular events[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(1): 33-41.

(责任编辑: 唐秋姗)