

# 白细胞介素 1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 对大鼠 主动脉平滑肌细胞内皮脂肪酶表达的影响

杨晓静, 成丽英, 边云飞, 赵 欣, 肖传实

(山西医科大学第二医院, 山西省太原市 030001)

[关键词] 主动脉平滑肌细胞; 内皮脂肪酶; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

[摘要] 目的 观察白细胞介素 1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ 对大鼠主动脉平滑肌细胞内皮脂肪酶表达的影响。方法 采用贴块法原代培养大鼠主动脉平滑肌细胞, 选用第 3~5 代细胞随机分组实验: 对照组、不同浓度白细胞介素 1 $\beta$ 干预组和不同浓度肿瘤坏死因子  $\alpha$ 干预组。用酶联免疫吸附法、逆转录聚合酶链反应分别检测诱导后细胞内皮脂肪酶蛋白及 mRNA 表达水平。结果 平滑肌细胞经不同浓度白细胞介素 1 $\beta$ 或肿瘤坏死因子  $\alpha$ 诱导 24 h 后, 内皮脂肪酶表达水平上升, 与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 各浓度组间比较差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。白细胞介素 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 分别为 30  $\mu\text{g/L}$ 、50  $\mu\text{g/L}$  时内皮脂肪酶表达水平最高。结论 白细胞介素 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 均能诱导大鼠主动脉平滑肌细胞内皮脂肪酶表达。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Influence of Interleukin-1 $\beta$ and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ on Endothelial Lipase in Rat Aortic Smooth Muscle Cells

YANG Xiao-Jing CHENG Li-Ying BIAN Yun-Fei ZHAO Xin and XIAO Chuan-Shi

(The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[KEY WORDS] Endothelial Lipase; Aortic Smooth Muscle Cells; Interleukin-1 $\beta$ ; Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) on endothelial lipase (EL) in rat aortic smooth muscle cell (ASMC). **Methods** The rat ASMC were obtained from thoracic aortas and cultured by tissue explant method. Passage 3~5 cells were used in experiment and were randomly divided into 3 groups: Group ①: treated without intervention as the control; Group ②: the rat ASMC were treated in serum-free culture medium containing IL-1 $\beta$  (1 to 30  $\mu\text{g/L}$ ) for 24 hours; Group ③: TNF- $\alpha$  (5 to 50  $\mu\text{g/L}$ ) for 24 hours. The levels of EL were tested by the method of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Smooth muscle cells were treated with increasing concentrations of IL-1 $\beta$ , ranging from 1  $\mu\text{g/L}$  to 30  $\mu\text{g/L}$ . The relative increases in EL protein and mRNA were greater at the highest concentrations (30  $\mu\text{g/L}$ ) of IL-1 $\beta$ . There was a significant difference between the intervention group and the control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences among the intervention groups ( $P < 0.05$ ). The relative increases in EL protein and mRNA were greater at the highest concentrations (50  $\mu\text{g/L}$ ) of TNF- $\alpha$ . There was a significant difference between the intervention group and the control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences among the intervention groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Smooth muscle cells were treated with increasing concentrations of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , then secreted protein and EL mRNA were noted.

内皮脂肪酶 (endothelial lipase, EL) 是 1999 年发现的甘油三酯脂肪酶基因家族新成员<sup>[1]</sup>, 主要表现为磷脂酶 A1 的活性, 可重塑高密度脂蛋白颗粒, 改变其结构和功能; EL 还可促进脂质的摄取和单核巨噬细胞与血管内皮细胞黏附, 促进动脉粥样硬化斑块的发展<sup>[2,3]</sup>。但目前有关 EL 与平滑肌细胞在

动脉粥样硬化发病机制中的研究国内外报道甚少。本研究拟通过体外培养大鼠主动脉平滑肌细胞, 观察白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 对大鼠主动脉平滑肌细胞 EL 表达的影响, 以进一步探讨 EL 在动脉粥样硬化发生过程中可能的作用机制。

[收稿日期] 2009-01-02 [修回日期] 2009-03-12

[基金项目] 山西医科大学第二医院院内基金项目 (20070102)

[作者简介] 杨晓静, 硕士, 主要从事血浆同型半胱氨酸与心血管疾病、内皮前体细胞与缺血性心血管系统疾病以及内皮脂肪酶等相关研究, E-mail 为 fo574@163.com。通讯作者肖传实, 博士研究生导师。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要材料

健康 SD 大鼠, 3~4 周龄, 体重 120 g 左右, 购自山西医科大学实验动物中心。DMEM 培养粉 (GIB-

CO公司,美国)、胎牛血清(杭州四季青生物材料工程公司)、胰蛋白酶(solarbio, Spain)、IL-1 $\beta$ (PeproTECH, 美国)、TNF- $\alpha$ (BioVision, 美国)、RT-PCR试剂盒(Takara, 大连)、PCR引物(上海生工工程有限公司合成)、大鼠内皮脂肪酶ELISA检测试剂盒(USCN LIFE, 美国)、肝素钠(solarbio, Spain)。HE-Ra cell 150细胞培养箱、倒置显微镜(Nikon TS100, 日本)、荧光倒置显微镜(Olympus IX50, 日本)、梯度PCR仪(PTC-200 Bio-rad, 美国)、凝胶成像系统(GeDoc Bio-rad, 美国)、酶标仪(Anthos, 澳大利亚)、超净工作台(LONGHONG, 中国)。

## 1.2 大鼠主动脉平滑肌细胞的培养及鉴定

颈椎脱臼处死动物, 无菌条件下取胸腹主动脉段, 置入20%胎牛血清DMEM培养基中, 用眼科直剪将主动脉纵行剖开, 拿棉签破坏内皮, 随后剪为1.5 mm  $\times$  1.5 mm小块, 内膜面向下贴入25 cm<sup>2</sup>培养瓶中, 加入20% DMEM 3 mL, 底面向上倒放入37  $^{\circ}$ C 5% CO<sub>2</sub>培养箱中, 6 h后小心翻转瓶体。细胞长至瓶底70%时, 以0.125%胰酶+0.02% EDTA消化, 1:2传代, 换为10% DMEM培养, 3~5 d后长成致密细胞层, 出现“峰-谷”状结构。传至第3代后进行实验, 给予干预措施时培养液改为含3%胎牛血清的DMEM。采用免疫荧光法检测胞浆 $\alpha$ -肌动蛋白进行细胞鉴定。

## 1.3 实验分组

对照组(不加干预措施原培养液继续培养); ④不同浓度IL-1 $\beta$ 干预组: 分别以终浓度为1、5、15、20、30、50  $\mu$ g/L的IL-1 $\beta$ 与大鼠主动脉平滑肌细胞作用24 h; ④不同浓度TNF- $\alpha$ 干预组: 分别以终浓度为5、10、15、20、50、100  $\mu$ g/L与大鼠主动脉平滑肌细胞作用24 h, 实验结束前30 min加入肝素钠, 使其终浓度为0.4 g/L, 1000 r/min离心10 min, 离心收取细胞于1.5 mL EP管中, 标记后于-70  $^{\circ}$ C保存备用。

## 1.4 乳酸脱氢酶活性的测定

培养瓶中的细胞按上述各组处理, 终止实验后, 收集培养细胞的上清液, 采用乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒(按试剂盒说明操作)测定各组LDH的活性。

## 1.5 内皮脂肪酶蛋白水平的检测

用ELISA检测上清液EL蛋白水平, 严格按照试剂盒操作指导, 在450 nm波长处读取各孔的光密度(OD)值。

## 1.6 RT-PCR检测内皮脂肪酶mRNA的表达

应用TRIZOL Reagent提取各处理组细胞总

RNA, 分别取3  $\mu$ L RNA在10  $\mu$ L反应体系中逆转录合成cDNA, 取10  $\mu$ L cDNA于50  $\mu$ L反应体系中进行PCR扩增。EL引物上游为5'-CCA TTA CCA CCA AAC CCT C-3', 下游为5'-TGC CCA CTG TTC CCT TCA C-3'; 内参照GAPDH引物上游为5'-ATC GTG GGC CGC CCT AGG CA-3', 下游为5'-TGG CCT TAG GGT TCA GAG GGG-3'。PCR反应条件为94  $^{\circ}$ C预变性2 min, 94  $^{\circ}$ C变性30 s, 50  $^{\circ}$ C退火40 s, 72  $^{\circ}$ C延伸1 min, 进行40个循环, 最后4  $^{\circ}$ C延伸5 min。PCR产物10  $\mu$ L, 经琼脂糖凝胶电泳分离。用ImageMaster TotalLab生物学软件分析条带的吸光度值, 与内参GAPDH条带的吸光度值相比来校正, 各组间进行比较。

## 1.7 统计学处理

采用SPSS12.0统计软件进行分析, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据分析采用单因素方差分析, 处理组与对照组之间采用Dunnett-t检验, 各处理组之间采用SNK-q检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 大鼠主动脉平滑肌细胞的培养与鉴定

倒置相差显微镜下观察原代培养的大鼠主动脉平滑肌细胞, 可见细胞形状多样, 一般为梭形、带形、三角形或星形(图1)。在荧光显微镜下扫描, 平滑肌细胞核周胞浆呈较强黄绿色荧光, 呈颗粒状存在或弥散分布, 而背景无荧光显示, 表明平滑肌细胞培养成功(图1)。



图1 原代培养的大鼠主动脉平滑肌细胞(左,  $\times 100$ )和肌动蛋白免疫荧光细胞鉴定(右,  $\times 200$ )

### 2.2 白细胞介素1 $\beta$ 及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 对平滑肌细胞培养上清液中乳酸脱氢酶活性的影响

IL-1 $\beta$ 不同浓度组中, 50  $\mu$ g/L组的LDH活性明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 其余各组与对照组比

较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。TNF- $\alpha$  不同浓度组中, 只有 100  $\mu\text{g/L}$  组 LDH 活性与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 1)。表明 50  $\mu\text{g/L}$  的 IL-1 $\beta$  和 100  $\mu\text{g/L}$  的 TNF- $\alpha$  对细胞有毒性作用, 在接下来的实验中排除这两组。

### 2.3 白细胞介素 1 $\beta$ 及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 对平滑肌细胞内皮脂肪酶蛋白表达的影响

平滑肌细胞经不同浓度 IL-1 $\beta$  诱导 24 h 后, 各浓度组与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 各浓度组间比较差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。EL 蛋白表达水平随 IL-1 $\beta$  浓度的增加呈上升趋势 (较对照组分别增加了 16.1%、80.9%、145.4%、209.3% 和 235.9%)。发现在 5~20  $\mu\text{g/L}$  之间 EL 蛋白表达水平显著升高, 之后缓慢上升, 至 30  $\mu\text{g/L}$  达最高浓度值 (表 1)。平滑肌细胞经不同浓度的 TNF- $\alpha$  诱导 24 h 后, 各浓度组与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 各浓度组间比较差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。EL 蛋白表达水平随 TNF- $\alpha$  浓度的增加呈上升趋势 (较对照组分别增加了 16.0%、80.0%、123.5%、174.0% 和 205.3%)。发现在 10~20  $\mu\text{g/L}$  之间 EL 蛋白表达水平显著升高, 之后缓慢上升, 至 50  $\mu\text{g/L}$  达最高浓度值 (表 1)。

### 2.4 白细胞介素 1 $\beta$ 及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 对平滑肌细胞内皮脂肪酶 mRNA 表达的影响

平滑肌细胞经不同浓度 IL-1 $\beta$  诱导 24 h 后, EL mRNA 表达与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 各浓度组间比较差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 1 和图 2)。平滑肌细胞经不同浓度 TNF- $\alpha$  诱导 24 h 后, EL mRNA 表达与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 各浓度组间比较差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 1 和图 3)。

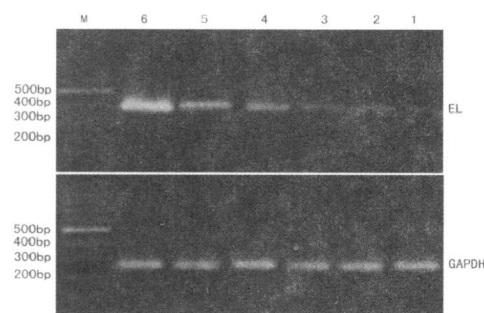


图 2 不同浓度白细胞介素 1 $\beta$  对平滑肌细胞内皮脂肪酶 mRNA 表达的影响 1 为对照组, 2~6 分别为 1、5、10、20 和 30  $\mu\text{g/L}$  组。

表 1 大鼠主动脉平滑肌细胞上清液中乳酸脱氢酶活性及平滑肌细胞内皮脂肪酶蛋白和 mRNA 表达水平

分 组	LDH 活性	EL 蛋白 ( $\mu\text{g/L}$ )	EL mRNA
对照组	70.17 $\pm$ 2.13	34.17 $\pm$ 1.73	0.387 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>
IL-1 $\beta$ 干预组			
1 $\mu\text{g/L}$	72.73 $\pm$ 2.18	39.67 $\pm$ 1.71 <sup>a</sup>	0.458 $\pm$ 0.018
5 $\mu\text{g/L}$	68.31 $\pm$ 1.52	61.82 $\pm$ 3.59 <sup>a</sup>	0.681 $\pm$ 0.015 <sup>a</sup>
15 $\mu\text{g/L}$	71.83 $\pm$ 2.01	83.84 $\pm$ 2.97 <sup>a</sup>	0.787 $\pm$ 0.019 <sup>a</sup>
20 $\mu\text{g/L}$	72.03 $\pm$ 1.82	105.70 $\pm$ 1.59 <sup>a</sup>	0.856 $\pm$ 0.023 <sup>a</sup>
30 $\mu\text{g/L}$	70.29 $\pm$ 1.71	114.77 $\pm$ 1.17 <sup>a</sup>	0.936 $\pm$ 0.017 <sup>a</sup>
50 $\mu\text{g/L}$	102.31 $\pm$ 2.35 <sup>a</sup>	/	/
TNF- $\alpha$ 干预组			
5 $\mu\text{g/L}$	69.24 $\pm$ 2.33	39.63 $\pm$ 1.10 <sup>a</sup>	0.498 $\pm$ 0.028 <sup>a</sup>
10 $\mu\text{g/L}$	71.03 $\pm$ 2.41	61.49 $\pm$ 1.90 <sup>a</sup>	0.591 $\pm$ 0.035 <sup>a</sup>
15 $\mu\text{g/L}$	70.85 $\pm$ 1.43	76.36 $\pm$ 2.15 <sup>a</sup>	0.697 $\pm$ 0.039 <sup>a</sup>
20 $\mu\text{g/L}$	68.42 $\pm$ 1.84	93.63 $\pm$ 1.52 <sup>a</sup>	0.812 $\pm$ 0.021 <sup>a</sup>
50 $\mu\text{g/L}$	73.52 $\pm$ 0.89	104.31 $\pm$ 2.33 <sup>a</sup>	0.915 $\pm$ 0.021 <sup>a</sup>
100 $\mu\text{g/L}$	134.56 $\pm$ 1.78 <sup>a</sup>	/	/

a 为  $P < 0.05$  与对照组比较。

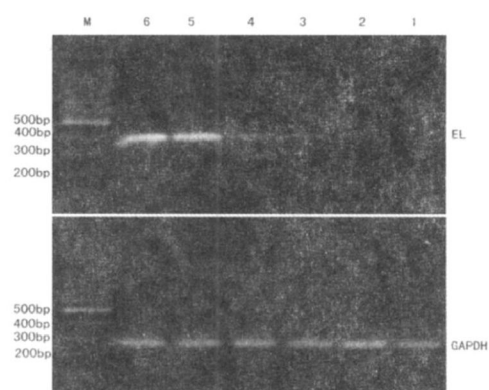


图 3 不同浓度肿瘤坏死因子  $\alpha$  对平滑肌细胞内皮脂肪酶 mRNA 表达的影响 1 为对照组, 2~6 分别为 5、10、15、20 和 50  $\mu\text{g/L}$  组。

## 3 讨论

脂蛋白、炎症及内皮是动脉粥样硬化<sup>[4]</sup>形成的关键因素。EL 与这三个因素之间有着密切的联系。EL 是 1999 年由两组人员<sup>[1,5]</sup>在不同的实验过程中发现的。这种基因编码<sup>[6]</sup>的核苷酸序列与脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL)、肝脂肪酶 (hepatic lipase, HL) 和胰脂肪酶分别有 44%、41% 和 31% 的同源性, 因此被确定为甘油三酯脂肪酶基因家族的新成员, 命名为内皮脂肪酶, 相应的基因命名为 LIPG。EL 在血管内皮细胞表面能够促进低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 在动脉壁内的积



聚,增加动脉粥样硬化的易感性,另外,EL介导脂蛋白磷脂水解产生的溶血卵磷脂和游离脂肪酸<sup>[7]</sup>,可以加速动脉粥样硬化进程。更重要的是,EL介导高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 水解,使 HDL 抑制 LDL 氧化作用减弱, HDL 水解后磷脂含量减少,刺激肝外组织特别是血管壁平滑肌细胞及巨噬细胞胆固醇外流减少<sup>[6]</sup>。研究还发现<sup>[8]</sup>, EL 可促进循环血液中白细胞黏附到血管内皮上,进一步扩大了 EL 在血管壁的功能。

Hirata等<sup>[9]</sup>研究发现,人脐静脉内皮细胞和冠状动脉内皮细胞分别在 TNF- $\alpha$  或 IL-1 $\beta$  刺激下 EL 表达水平明显升高。Jin等<sup>[10]</sup>同样证实 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  可诱导内皮细胞 EL 的表达上调,并进一步揭示 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  通过核因子  $\kappa$ B 依赖方式使 EL mRNA 和蛋白表达增加。同时还发现在 1.2 Pa 的剪切应力作用下,人脐静脉内皮细胞和冠状动脉内皮细胞 EL 的表达分别增加了 3.2 倍和 2 倍;而循环张力使这两种细胞 EL 水平增加了 2.7 倍<sup>[11]</sup>。

2007 年 Wang 等<sup>[12]</sup>用脂多糖及多聚胞苷酸诱导巨噬细胞发现 EL 表达升高,同时还伴有相应炎症因子 (IL-10 和 IL-12) 的表达失调,提示 EL 的表达在巨噬细胞炎症应答过程中起重要作用。Qin 等<sup>[13]</sup>研究发现 EL 可介导巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 从而促进泡沫细胞形成。Shimokawa 等<sup>[14]</sup>发现血管紧张素  $\text{I}\alpha$  及豆蔻酰佛波醇乙酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) 可诱导大鼠主动脉平滑肌细胞 EL 表达增高。

本研究结果发现,在 IL-1 $\beta$ <sup>[15]</sup>、TNF- $\alpha$  的诱导下大鼠主动脉平滑肌细胞可以表达 EL,并随剂量增加而增加,用 ELISA 和 RT-PCR 两种检测方法从蛋白和 mRNA 水平上均得到一致的趋势。研究中发现当 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  分别为 30  $\mu\text{g/L}$ 、50  $\mu\text{g/L}$  时 EL 表达水平最高。

炎症在动脉粥样硬化的发生、发展中起着极为重要的作用。IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是重要的早期炎症因子; IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  可以不同程度地诱导大鼠主动脉平滑肌细胞 EL 的表达,由此我们认为炎症因子有可能通过促进平滑肌细胞 EL 的表达而致动脉粥样硬化。

Jahangiri 等<sup>[16]</sup>发现 EL 可通过发挥其非酶性作用促进巨噬细胞转变为泡沫细胞。平滑肌细胞是动脉粥样硬化中后期肌源性泡沫细胞的主要病理细胞成分; IL-1 $\beta$  可诱导平滑肌细胞吞噬大量的 LDL 并

转变为泡沫细胞<sup>[17]</sup>。我们的研究显示 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  可诱导大鼠主动脉平滑肌细胞表达 EL,因此认为 EL 在平滑肌细胞转变为泡沫细胞中也可能起了一定的作用。

综上所述,炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  可以诱导大鼠主动脉平滑肌细胞表达 EL,进而通过 EL 的表达而导致动脉粥样硬化。

#### [参考文献]

- [1] Hirata K, Dichek HL, Giffi A, et al. Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family [J]. *J Biol Chem*, 1999; 274 (20): 14 170-175
- [2] Fukui W, Blanchard N, Jin W, et al. Endogenously produced endothelial lipase enhances binding and cellular processing of plasma lipoproteins via heparan sulfate proteoglycan mediated pathway [J]. *J Biol Chem*, 2003; 278 (34): 331-338
- [3] Ishida T, Choi SY, Kundu RK, et al. Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Biol Chem*, 2004; 279 (45): 085-092
- [4] 王红, 黄岚. 内皮祖细胞与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008; 16 (9): 751-753
- [5] Jaye M, Lynch K, Kraviec J, et al. A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism [J]. *Nat Genet*, 1999; 21 (4): 424-428
- [6] 赵景宏, 黄岚. 内脂脂肪酶与脂蛋白代谢和动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005; 33 (5): 480-482
- [7] Daniel J, Jaye M. Endothelial lipase: a new member of the triglyceride lipase gene family [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2000; 11 (2): 141-147
- [8] Kojima Y, Hirata K, Ishida T, et al. Endothelial lipase modulates monocyte adhesion to the vessel wall: a potential role in inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2004; 279 (52): 54 032-038
- [9] Hirata K, Ishida T, Matsushita H, et al. Regulated expression of endothelial cell-derived lipase [J]. *J Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 272: 90-93
- [10] Jin W, Sun GS, Marchadier D, et al. Endothelial cells secrete triglyceride lipase and phospholipase activities in response to cytokines as a result of endothelial lipase [J]. *J Circ Res*, 2003; 92 (6): 644-650
- [11] Choi SY, Hirata K, Ishida T, et al. Endothelial lipase: a new lipase on the block [J]. *J Lipid Res*, 2002; 43 (11): 1 763-769
- [12] Wang X, Jin W, Rader DJ. Upregulation of macrophage endothelial lipase by Toll-like receptors 4 and 3 modulates macrophage interleukin-10 and IL-12 production [J]. *J Circ Res*, 2007; 100 (7): 1 008-015
- [13] Qin G, Hill JS. Endothelial lipase enhances low density lipoprotein binding and cell association in THP-1 macrophages [J]. *J Cardiovasc Res*, 2007; 76 (3): 528-538
- [14] Shimokawa Y, Hirata K, Ishida T, et al. Increased expression of endothelial lipase in rat models of hypertension [J]. *J Cardiovasc Res*, 2005; 66 (3): 594-600
- [15] 边云飞, 成丽英, 肖传实. 阿托伐他汀对肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞内脂脂肪酶表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008; 16 (12): 957-960
- [16] Jahangiri A, Rader DJ, Marchadier D, et al. Evidence that endothelial lipase remodels high density lipoproteins without mediating the dissociation of apolipoprotein A-I [J]. *J Lipid Res*, 2005; 46 (5): 896-903
- [17] Ruan XZ, Moorhead JF, Tao JL, et al. Mechanisms of dysregulation of low-density lipoprotein receptor expression in vascular smooth muscle cells by inflammatory cytokines in arteriosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006; 26 (5): 1 150-155

(此文编辑 许雪梅)