

• 药理与临床 •

表松脂醇抑制巨噬细胞泡沫化的作用及潜在机制研究

王 帅¹, 刘明玥^{1,2}, 张 雪^{1,2}, 李 欣¹, 郭 鹏^{1*}, 吴崇明^{1*}

1. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所 药理毒理中心, 北京 100193

2. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: **目的** 探究表松脂醇在抗巨噬细胞泡沫化方面的作用及潜在机制。**方法** 采用倒置显微镜拍照和用酶标仪检测吸光度等方法, 评价表松脂醇对泡沫细胞形成的抑制作用。采用荧光检测法检测胆固醇流入及流出情况, 用实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测流出、流入相关基因的表达情况。**结果** 表松脂醇能够显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞由氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导的胆固醇累积, 能够显著增强由高密度脂蛋白 (HDL) 介导的胆固醇流出, 同时还能够显著抑制胆固醇的流入。RT-PCR 结果表明, 表松脂醇能够上调过氧化物增殖激活受体 γ (PPAR γ)、肝 X 受体 α (LXR α)、ATP 结合盒转运子 A1 (ABCA1) 和 ATP 结合盒转运子 G1 (ABCG1) 基因 mRNA 的水平, 下调清道夫受体 A1 (SR-A1) 和 A2 (SR-A2) 基因 mRNA 的水平。**结论** 表松脂醇是一种新的泡沫细胞形成抑制剂, 其作用可能是通过上调 PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 通路和下调 SR-A1、SR-A2 实现的, 其可能在防治动脉粥样硬化方面具有潜在的作用。

关键词: 表松脂醇; 动脉粥样硬化; 泡沫细胞; 胆固醇流入; 胆固醇流出; 巨噬细胞

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)18-2737-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.18.012

Inhibition of epipinoresinol on macrophage foam and potential mechanisms

WANG Shuai¹, LIU Ming-yue^{1,2}, ZHANG Xue^{1,2}, LI Xin¹, GUO Peng¹, WU Chong-ming¹

1. Pharmacology and Toxicology Research Center, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

2. Research Centre on Life Sciences and Environment Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: Objective To clarify the potential inhibitive effect of epipinoresinol on macrophage foam and potential mechanisms. **Methods** The inhibition of epipinoresinol on foam cell formation after stained with oil red O was assessed by Image-Pro Plus and Microplate Reader, and the effect on cholesterol efflux and influx was tested by fluorescence detection to obtain cholesterol inflows-time curve and outflow rate. Additionally the cholesterol flow-associated genes expression was checked by real-time PCR (RT-PCR). **Results** Epipinoresinol dose-dependently inhibited the enhanced cholesterol accumulation elicited by oxidized low-density lipoprotein cholesterol (ox-LDL) in RAW264.7 cells. Treatment with epipinoresinol significantly enhanced the cholesterol efflux mediated by high-density lipoprotein (HDL) and substantially inhibited the cholesterol influx. RT-PCR showed that epipinoresinol significantly increased the mRNA levels of PPAR γ , LXR α , ABCA1, and ABCG1, decreased those of SR-A1 and SR-A2. **Conclusion** Epipinoresinol is a new inhibitor on foam cell formation that may stimulate the cholesterol efflux through up-regulating the PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway and prevent cholesterol influx through down-regulating SR-A1 and SR-A2, which may be useful on atherosclerosis treatment.

Key words: epipinoresinol; atherosclerosis; foam cell; cholesterol influx; cholesterol efflux; macrophage

动脉粥样硬化是一种以大量胆固醇聚集于动脉壁为主要特征的慢性疾病^[1], 是导致死亡的重要原因之一^[2-3]。泡沫细胞的形成是导致动脉粥样硬化的

重要因素, 在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起到了关键作用^[2,4-6]。泡沫细胞的形成是由于胆固醇流入和流出失衡造成的, 在诸多因素作用下, 大量

收稿日期: 2015-01-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81001437); 北京市自然科学基金资助项目 (7102111)

作者简介: 王 帅 (1987—), 男, 在读博士研究生, 研究方向为中药药理学。Tel: 18600466676 E-mail: zhuizhirun@163.com

*通信作者 郭 鹏, 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为心脑血管药理学。Tel: (010)57833235 E-mail: pguo@implad.ac.cn

吴崇明, 男, 博士, 副研究员, 研究方向为天然药物药理学。Tel: (010)57833235 E-mail: cmwu@implad.ac.cn

胆固醇通过胞吞作用(流入)进入细胞内,或者细胞内胆固醇流出受阻,造成过多胆固醇聚集于外周细胞中,尤其是巨噬细胞和内皮细胞,从而引起了泡沫细胞的形成和斑块的出现^[7-8]。因此,抑制胆固醇流入和促进胆固醇流出对抑制泡沫细胞形成具有重要意义。

胆固醇流出是胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)的第一步,也是其关键步骤^[1,7]。通过 RCT,细胞中过多积累的胆固醇从动脉壁转运到肝脏,通过胆汁排出体外^[9]。胆固醇流出的调控有很多蛋白参与,其中,ATP 结合盒转运子 A1(ATP-binding cassette A1, ABCA1)和 ATP 结合盒转运子 G1(ABCG1)起到了关键作用。ABCA1 和 ABCG1 均属于膜内蛋白,其功能是利用 ATP 提供能量将脂质或其他代谢物进行跨膜转运^[10]。ABCA1 和 ABCG1 均是由过氧化物增殖激活受体 γ (PPAR γ)/肝 X 受体 α (LXR α) 通路调控,所不同的是 ABCA1 是由 PPAR γ /LXR α 通路单独调控,ABCG1 是由 PPAR γ /LXR α 通路部分调控^[11]。除了胆固醇流出受阻,胆固醇流入过多也是造成细胞内脂质失衡的重要原因,在泡沫细胞形成过程中也起到了非常重要的作用。巨噬细胞中胆固醇流入主要是通过清道夫受体吞噬修饰了的低密度脂蛋白(LDL)^[2],如氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)。清道夫受体是一类跨膜糖蛋白受体,在介导 ox-LDL 流入中起到了重要作用^[12]。其中清道夫受体 A(scavenger receptors A, SR-A)和 CD36 介导的胆固醇流入占胆固醇流入总量的 75%~90%^[11,12],因此,具有调控胆固醇流动和抑制胆固醇积累的药物可能在治疗动脉粥样硬化方面具有显著作用。

表松脂醇是从露兜树 *Pandanus tectorius* Soland. 中提取的具有 2 个酚羟基的木质素类化合物。目前,表松脂醇的研究大多处于化学方面^[13-15],而对药理方面的研究较少。据报道,尼泊尔老鹤草 *Geranium nepalense* Sweet 提取物具有抗炎作用,表松脂醇是其中的成分之一^[16]。总花灰莉 *Fagraea racemosa* Jack ex Wall. 提取物具有镇痛作用,也从中分离得到了表松脂醇^[17]。然而其在抗动脉粥样硬化方面的研究还未见报道。本实验将对表松脂醇在抑制巨噬细胞泡沫化、促进胆固醇流出和抑制胆固醇流入方面的作用进行研究。

1 材料

1.1 主要试剂

表松脂醇由本实验室从露兜树 *Pandanus*

tectorius Soland. 果实中提取制备,经 HPLC 分析质量分数 >98.6%;洛伐他汀(批号 100600-201003)、罗格列酮(批号 100673-200401),中国食品药品检定研究院;25-NBD 胆固醇、油红 O 和高糖培养基(DMEM)均购自 Sigma 公司;细胞内胆固醇测定试剂盒购自南京建成生物技术有限公司;人源 ox-LDL、高密度脂蛋白(HDL)购自北京协生生物有限责任公司;总 RNA 提取、反转录及 PCR 试剂购自北京全式金生物技术有限公司。

1.2 主要仪器

KC junior 微孔板扫描酶标仪(美国 Biotek 公司);JY96-II 细胞超声破碎仪(宁波新芝生物科技有限公司);Centri Vap Benchtop 真空浓缩离心仪(美国 Labconco 公司);KQ-50E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Lsbofuge 400R 高速冷冻离心机(德国 Heraeus 公司);快速 PCR 仪(美国 Applied Biosystems Carl Zeiss Jena)。

2 方法

2.1 细胞培养和巨噬细胞泡沫化形成实验

RAW264.7 巨噬细胞(购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心)用 DMEM 培养基(含 10%胎牛血清、1%青-链霉素合剂)培养于 5% CO₂、37 °C 的恒温培养箱中,待长到 70%~80%时,对照组加入无血清培养基,模型组和其他给药组均加入含 50 μ g/mL ox-LDL 的不完全培养基进行诱导,同时,洛伐他汀组加入 10 μ mol/L 的洛伐他汀,罗格列酮组加入 10 μ mol/L 罗格列酮,表松脂醇高、中、低剂量组分别加入 10.0、1.0、0.1 μ mol/L 的表松脂醇,继续培养 24 h,弃掉培养基,磷酸缓冲液(PBS)洗 3 遍,油红 O 染色后用酶标仪在 358 nm 处测定吸光度(A)值。细胞内胆固醇浓度按照试剂盒说明检测^[18-19]。

2.2 胆固醇流出实验

RAW264.7 巨噬细胞培养于 96 孔的酶标板上,接种浓度为每孔 4×10^4 个,6 h 后弃掉培养基,换成含有 25-NBD 胆固醇(5 μ g/mL)的无血清培养基继续培养,24 h 后弃掉培养基,PBS 洗 2 遍,加入含有相应浓度药物(分组及给药浓度同“2.1”项,不设洛伐他汀组)和 HDL(50 μ g/mL)的无血清培养基继续培养 6 h,12 000 r/min 离心 10 min,取上清,用来检测培养基中胆固醇的量;沉淀的细胞 PBS 洗 3 次,用 0.1% Triton-X100 裂解细胞 10 min,用酶标仪分别检测培养基中和细胞中的胆固醇的量

(发射波长 485 nm, 吸收波长 535 nm)。计算胆固醇流出率, 实验重复 3 次。

胆固醇流出率 = 培养基中胆固醇的量 / (培养基中胆固醇的量 + 细胞中胆固醇的量)

2.3 25-NBD 胆固醇流入实验

RAW264.7 巨噬细胞接种于 96 孔酶标板上, 每孔 4×10^4 个, 6 h 后弃掉培养基, 用含有 25-NBD 胆固醇 (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和相应浓度药物 (分组及给药浓度同“2.1”项, 不设洛伐他汀和罗格列酮组) 的无血清培养基继续培养, 分别在 1、2、3、4 h 时取出细胞, 12 000 r/min 离心 10 min, 弃上清, 用 PBS 洗 3 次, 用 0.1% Triton-X100 裂解细胞 10 min, 用酶标仪检测细胞内胆固醇的量 (发射波长 485 nm, 吸收波长 535 nm), 实验重复 3 次。

2.4 RT-PCR 检测胆固醇流入、流出相关基因表达

RAW264.7 巨噬细胞培养于 6 孔板上, 接种浓度为 $5 \times 10^4/\text{mL}$, 每孔接种 2 mL, 待长到 70%~80% 时, 模型组加入含 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ox-LDL 的不完全培养基进行诱导, 同时, 表松脂醇组加入 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ox-LDL 和 10.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的表松脂醇, 罗格列酮组加入 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ox-LDL 和 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 罗格列酮, 继续培养 24 h。总 RNA 提取、cDNA 合成和 PCR 定量实验均按照文献方法进行^[20]。使用 ABI-7500 检测器, PCR 过程: 95 $^{\circ}\text{C}$ 、5 min 后有 40 个循环, 条件是 95 $^{\circ}\text{C}$ 、15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 、34 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 、40 s。循环基线设定值 (C_t 值) 为检测器软件默认值。每组有 4 个生物样本重复, 每个生物样本有 3 个技术重复, RT-PCR 特异性引物见表 1。

表 1 RT-PCR 所用引物
Table 1 Primers used in RT-PCR analysis

引物名称	正向引物 (5'-3')	反向引物 (5'-3')
PPAR γ	GCAGCTACTGCATGTGATCAAGA	GTCAGCGGGTGGGACTTTC
LXR α	AGGAGTGTCTGACTTCGCAA	CTCTTCTTGCCGCTTCAGTTT
ABCA1	CCCAGAGCAAAAAGGGACTC	GGTCATCATCACTTTGGTCCTTG
ABCG1	CAAGACCCTTTTGAAAGGGATCTC	GCCAGAATATTCATGAGTGTGGAC
CD36	CAAGTCTCTTGGCATGGTAGA	TGGATTTGCAAGCACAATATGAA
SR-A1	TTAAAGGTGATCGGGGACAAA	CAACCAGTCGAACTGTCTTAAG
SR-A2	TTAAAGGTGATCGGGGACAAA	AGCTGATCTTAAAAGGGTCTTG
β -actin	CCTGGCACCCAGCACAAT	GCCGATCCACACACGGAGTACT

2.5 统计分析

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 17.0 进行单因素方差分析 (One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 表松脂醇抑制由 ox-LDL 诱导 RAW264.7 巨噬细胞泡沫化的形成

泡沫细胞在动脉管壁上的积累是斑块出现和动脉粥样硬化发生的重要原因^[9], 因此, 本实验首先评价了表松脂醇对 ox-LDL 诱导 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇积累的抑制作用。结果表明 ox-LDL 能够显著增强 RAW264.7 巨噬细胞中胆固醇累积 ($P < 0.01$), 细胞内脂滴数量明显增多, 体积增大。不同浓度表松脂醇 (10.0、1.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 均能显著降低 RAW264.7 巨噬细胞中的胆固醇堆积, 尤以 10.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 效果最为显著。检测 A 值后发现, 不同浓度表松脂醇均能够显著降低 RAW264.7 巨噬细胞因 ox-LDL 诱导产生的脂质堆积。经单因素方差分析

后发现, 10.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 表松脂醇组作用效果与常用降胆固醇药物洛伐他汀和胆固醇流出激动剂罗格列酮相当 ($P > 0.05$)。表松脂醇能够显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞中胆固醇的量, 其中以 10.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 效果最佳。结果见图 1。

3.2 表松脂醇增强 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇流出及机制研究

如图 2 所示, 阳性药罗格列酮能够显著增强 HDL 介导的胆固醇流出, 10.0、1.0、0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的表松脂醇均能够显著增强 HDL 介导的胆固醇流出, 其中以 10.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 表松脂醇的作用效果最好, 其作用比罗格列酮强 ($P < 0.05$), 且显示出剂量依赖性。RT-PCR 结果 (图 3) 显示, 表松脂醇能够显著增强基因 PPAR γ 、LXR α 、ABCA1 和 ABCG1 的表达水平, 其上调 PPAR γ 、LXR α 的作用强度与罗格列酮相当 ($P > 0.05$), 而上调 ABCA1 和 ABCG1 的作用强度要强于罗格列酮 ($P < 0.01$)。其中, PPAR γ 升

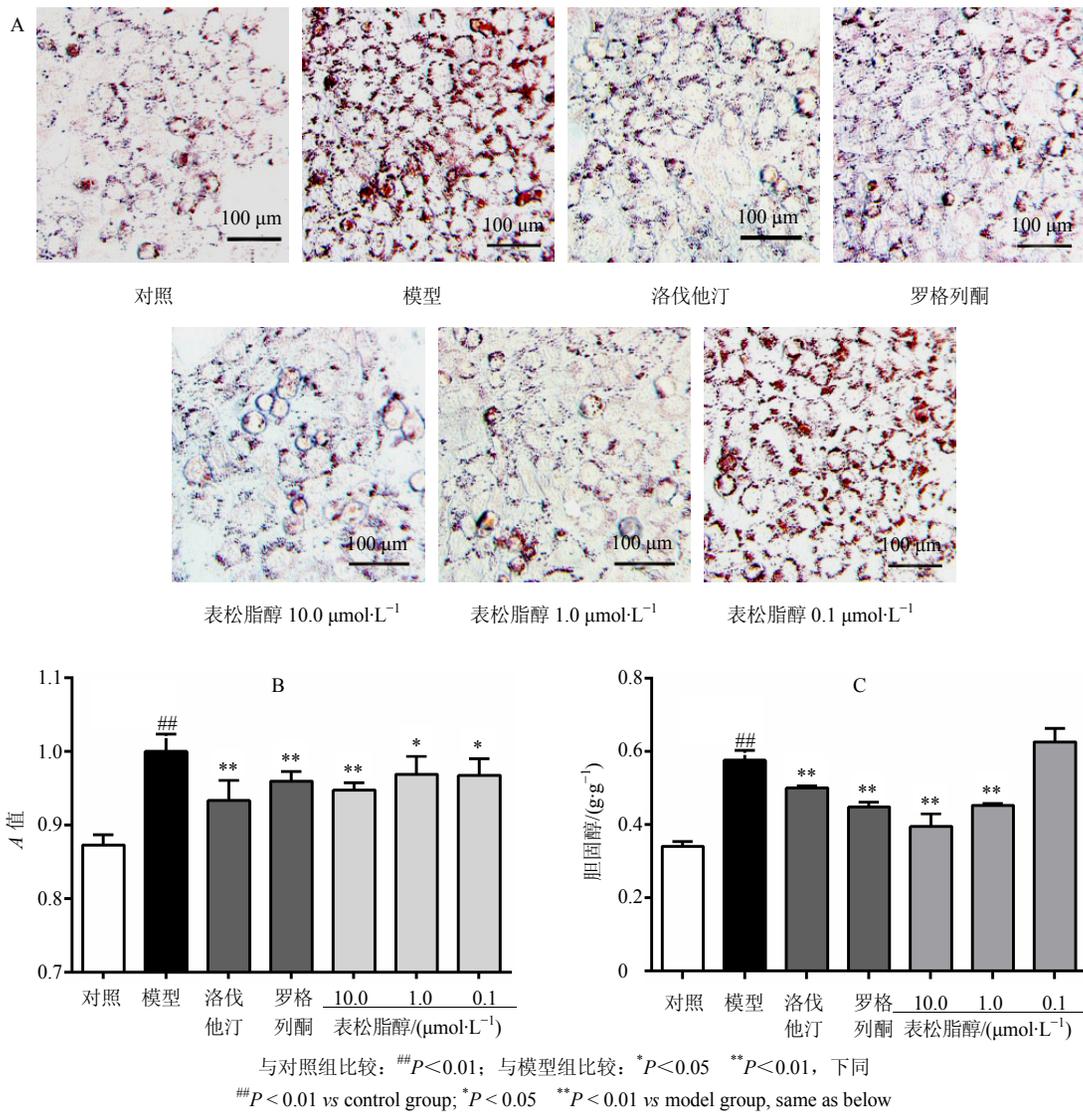


图 1 表松脂醇对 RAW264.7 巨噬细胞油红 O 染色后细胞形态 (A) 和 A 值 (B) 及细胞内胆固醇量 (C) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Fig. 1 Effect of epipinosin on cell morphology (A), A values (B), and intracellular concentration of cholesterol (C) in RAW264.7 macrophages after oil-red O staining ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

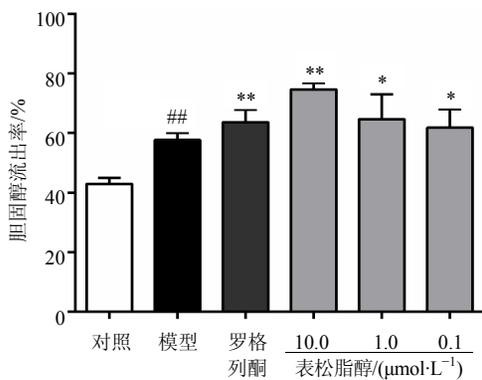


图 2 表松脂醇促进 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇流出作用 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Fig. 2 Promotion of epipinosin on HDL-mediated cholesterol efflux from RAW264.7 macrophages ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

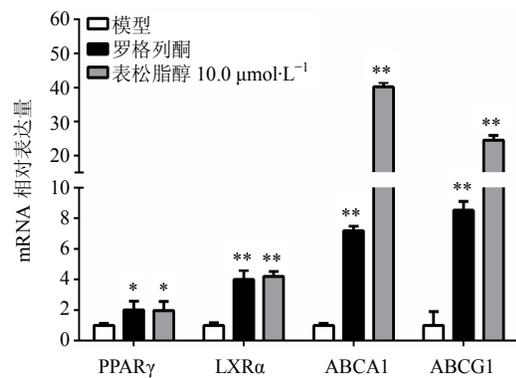


图 3 表松脂醇促进胆固醇流出相关基因表达 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)
Fig. 3 Promotion of epipinosin on cholesterol efflux-associated genes expression ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

高了 2.11 倍, LXR α 升高了 4.21 倍, ABCA1、ABCG1 均升高了 20 倍以上。

3.3 表松脂醇抑制 RAW264.7 巨噬细胞对 25-NBD 胆固醇摄入及机制研究

如图 4 所示, 2 h 内, 表松脂醇对 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇摄入的抑制作用以 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 作用最好。2 h 后表松脂醇能够显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞对胆固醇的摄入, 其作用效果稳定, 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 与 10.0 $\mu\text{mol/L}$ 表松脂醇均具有抑制作用, 且以 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 作用效果最强。清道夫受体 SR-A1、SR-A2 和 CD36 能够选择性地 HDL 或细胞中摄入胆固醇^[21-23], 采用 RT-PCR 技术检测其表达情况, 结果见图 5, 表松脂醇能够显著抑制 SR-A1、SR-A2 的表达, 而对 CD36 表达没有抑制作用。

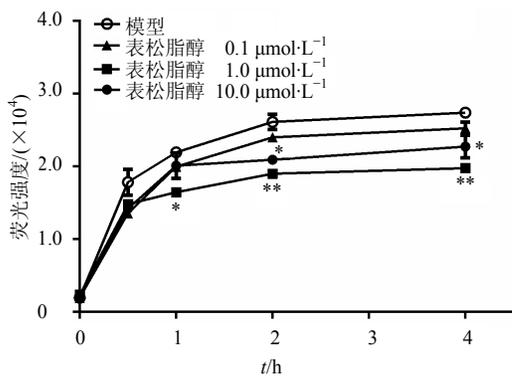


图 4 表松脂醇抑制胆固醇摄入 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Inhibition of epipinoresinol on cholesterol uptake ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

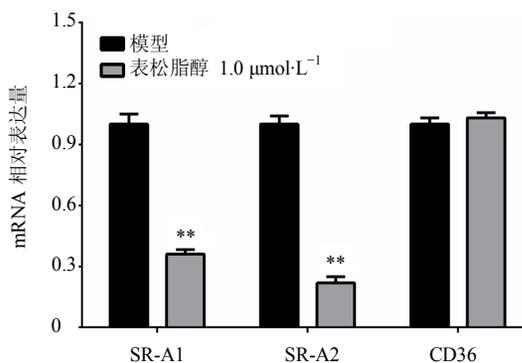


图 5 表松脂醇抑制胆固醇流入相关基因表达 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)
Fig. 5 Regulation of epipinoresinol on cholesterol influx-associated genes expression ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

4 讨论

动脉壁上泡沫细胞 (含有大量胆固醇的巨噬细胞) 累积是斑块形成和动脉粥样硬化出现的重要标志。因此, 首先评价了表松脂醇对由 ox-LDL 诱导

的 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇累积的抑制作用。结果表明, ox-LDL (50 $\mu\text{g/mL}$) 能够显著增强 RAW264.7 巨噬细胞中胆固醇累积, 不同浓度表松脂醇均能显著降低 RAW264.7 巨噬细胞中的胆固醇累积, 尤以 10.0 $\mu\text{mol/L}$ 效果最好, 其作用效果与洛伐他汀和罗格列酮相当。实验结果表明表松脂醇能够有效抑制由 ox-LDL 诱导的胆固醇累积, 从而起到抑制泡沫细胞形成的作用。

促进巨噬细胞胆固醇流出很可能是表松脂醇抑制胆固醇累积的另一条途径。本实验结果表明不同浓度的表松脂醇均能够显著增强由 HDL 介导的 RAW264.7 巨噬细胞胆固醇流出, 且具有剂量依赖性, 其中以 10.0 $\mu\text{mol/L}$ 作用效果最好, 其作用强于罗格列酮。此结果与表松脂醇能够降低胆固醇积累和降低巨噬细胞中胆固醇的量的结果一致。因此, 表松脂醇促进胆固醇流出, 使得 RAW264.7 巨噬细胞中胆固醇的量降低、胆固醇累积情况得到改善, 从而起到抑制泡沫细胞形成的作用。

巨噬细胞中胆固醇流出的调控是由很多基因共同作用的结果, 其中 ABCA1 和 ABCG1 起到了关键作用^[1]。ABCA1 主要作用于将细胞内的胆固醇转运到细胞外的受体, 如载脂蛋白 A-1 (apolipoprotein A-1, ApoA-1)^[21]。ABCG1 在巨噬细胞中高表达, 其作用是促进胆固醇流出, 并使之与 HDL 结合^[21]。ABCA1 和 ABCG1 均是由 PPAR γ -LXR α 通路调控, 其中两者不同的是 ABCA1 是由 PPAR γ -LXR α 通路单独调控, 而 ABCG1 是由 PPAR γ -LXR α 通路部分调控^[11,21-22]。RT-PCR 结果显示, 表松脂醇能够显著增强基因 PPAR γ 、LXR α 、ABCA1 和 ABCG1 的表达水平。表明表松脂醇调节胆固醇流出的作用可能是通过上调 PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 通路实现的。然而有关胆固醇流出的其他通路及 ABCG1 的精确调控还有待于进一步研究。

泡沫细胞的形成通常是胆固醇流出受阻, 或者是由于巨噬细胞大量吞噬胆固醇造成的。因此, 也检测了表松脂醇对胆固醇摄入的影响。表松脂醇能够显著抑制 RAW264.7 巨噬细胞对胆固醇的摄入, 这也在很大程度上抑制了胆固醇累积、降低了细胞中胆固醇的量, 从而起到抑制泡沫细胞形成的作用。

巨噬细胞胆固醇流入是通过细胞表面的清道夫受体实现的, 其中 SR-A1、SR-A2 和 CD36 介导的胆固醇流入起到了决定性作用 (占流入总量的 75%~90%)^[12], 因此, 采用 RT-PCR 的分析方法, 分析了

SR-A1、SR-A2 及 CD36 基因 mRNA 的表达水平, 结果显示, 表松脂醇能够显著抑制 SR-A1、SR-A2 的表达, 但对 CD36 无作用。因此, 表松脂醇抑制胆固醇流入的作用可能是通过下调 SR-A1 和 SR-A2 的表达实现的。但是其调控通路还有待于研究。

通过体外实验证明, 表松脂醇能够抑制由 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中的胆固醇累积、促进胆固醇流出和抑制胆固醇流入, 从而起到抑制巨噬细胞转化成泡沫细胞的作用。上调 PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 通路可能是其促进胆固醇流出的作用机制, 下调 SR-A1 和 SR-A2 可能是抑制胆固醇流入的作用机制。这些结果表明表松脂醇可能在防治动脉粥样硬化方面具有潜在的作用, 具有开发应用的前景, 值得进行深入细致的研究。

参考文献

- [1] Yu X H, Fu Y C, Zhang D W, *et al.* Foam cells in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 424(9): 245-252.
- [2] Glass C K, Witztum J L. Atherosclerosis: the road ahead [J]. *Cell*, 2001, 104(4): 503-516.
- [3] Darwish H A, Arab H H, Abdelsalam R M. Epipinoresinol alleviates testicular dysfunction in adjuvant arthritic rats via suppression of inflammation and apoptosis: Comparison with celecoxib [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279(2): 129-140.
- [4] Tabas I. Apoptosis and plaque destabilization in atherosclerosis: the role of macrophage apoptosis induced by cholesterol [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(7): 12-16.
- [5] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [6] Pennings M, Meurs I, Ye D, *et al.* Regulation of cholesterol homeostasis in macrophages and consequences for atherosclerotic lesion development [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(23): 5588-5596.
- [7] Reiss A B, Cronstein B N. Regulation of foam cells by adenosine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 879-886.
- [8] Zhang M, Wu J F, Chen W J, *et al.* MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 54-64.
- [9] Ohashi R, Mu H, Wang X, *et al.* Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis [J]. *QJM*, 2005, 98(12): 845-856.
- [10] Dean M, Hamon Y, Chimin G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42(7): 1007-1017.
- [11] Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, *et al.* Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR γ /LXR α pathway: findings from *in vitro* and *ex vivo* studies [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 141-150.
- [12] Silverstein R L. Inflammation, atherosclerosis and arterial thrombosis: role of the scavenger receptor CD36 [J]. *Cleve Clin J Med*, 2009, 76(2): 27-30.
- [13] Sun Y J, Li Z L, Chen H, *et al.* Four new cytotoxic tetrahydrofuranoid lignans from *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Planta Med*, 2012, 78(5): 480-484.
- [14] Lee D G, Lee S M, Bang M H, *et al.* Lignans from the flowers of *Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus* and their inhibition effect on NO production [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(12): 2029-2035.
- [15] Chen J J, Fang H Y, Duh C Y, *et al.* New indolopyridoquinazoline, benzophenanthridines and cytotoxic constituents from *Zanthoxylum integrifoliolum* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(15): 470-475.
- [16] Lu C H, Li Y Y, Li L J, *et al.* Anti-inflammatory activities of fractions from *Geranium nepalense* and related polyphenols [J]. *Drug Discov Ther*, 2012, 6(4): 194-197.
- [17] Okuyama E, Suzumura K, Yamazaki M. Pharmacologically active components of *Todopon Puok* (*Fagraea racemosa*), a medicinal plant from Borneo [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(12): 2200-2204.
- [18] Yang R, Guo P, Song X, *et al.* Hyperlipidemic guinea pig model: mechanisms of triglyceride metabolism disorder and comparison to rat [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(7): 1046-1051.
- [19] Wu C, Zhang X, Zhang X, *et al.* The caffeoylquinic acid-rich Pandanus tectorius fruit extract increases insulin sensitivity and regulates hepatic glucose and lipid metabolism in diabetic db/db mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(4): 412-419.
- [20] Wu C, Guo Y, Su Y, *et al.* Cordycepin activates AMP-activated protein kinase (AMPK) via interaction with the γ subunit [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(2): 293-304.
- [21] Yvan L, Wang N, Tall A R. Role of HDL, ABCA1 and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 139-143.
- [22] Tall A R, Yvan L, Terasaka N, *et al.* HDL, ABC transporters and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(5): 365-375.
- [23] Wu C, Luan H, Wang S, *et al.* Modulation of lipogenesis and glucose consumption in HepG2 cells and C2C12 myotubes by sophoricoside [J]. *Molecules*, 2013, 18(12): 15624-15635.