

脂肪酸对小鼠前体脂肪细胞增殖分化及 *OLR1* 基因转录表达的作用

孙 超,刘春伟

(西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 【目的】研究短链和长链饱和脂肪酸,对小鼠前体脂肪细胞增殖分化及脂代谢新因子氧化型低密度脂蛋白受体 1(*OLR1*)转录表达的影响。【方法】分离培养小鼠前体脂肪细胞,用适宜浓度乙酸钠、硬脂酸钠和 p38MAPK 通路抑制剂处理,通过细胞计数检测处理 24 和 48 h 时相关基因 mRNA 的表达量。【结果】乙酸钠处理组小鼠脂肪细胞数量随处理时间延长显著下降($P<0.05$),硬脂酸钠处理组对小鼠细胞数量无显著影响($P>0.05$);乙酸钠和硬脂酸钠均显著上调 *PPAR γ 2*、*C/EBP α* 和 *OLR1* mRNA 的表达($P<0.05$);p38MAPK 抑制剂能显著抑制 *PPAR γ 2* 和 *OLR1* mRNA 的表达($P<0.05$),但对 *C/EBP α* mRNA 表达无显著影响。【结论】乙酸钠可抑制前体脂肪细胞的增殖,但乙酸钠和硬脂酸钠均能促进前体脂肪细胞的分化;*OLR1* 基因在前体脂肪细胞分化过程中通过 p38MAPK 通路发挥作用,且脂肪酸对前体脂肪细胞分化及 *OLR1* 转录表达的影响与 p38MAPK 通路密切相关。

[关键词] 脂肪酸;前体脂肪细胞;*OLR1*;p38MAPK

[中图分类号] Q291;Q786

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2009)03-0001-06

Effect of fatty acids on the proliferation and differentiation of mouse adipocytes as well as transcriptional expression of *OLR1*

SUN Chao, LIU Chun-wei

(College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: 【Objective】The research studied the effect of short chain and long chain fatty acids on the proliferation and differentiation of mouse preadipocytes, and at the same time, the effect on transcriptional expression of oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (*OLR1*) was also studied. 【Method】Mouse preadipocytes were extracted and cultured, and treated with sodium acetate, sodium stearate as well as p38MAPK inhibitor in suitable concentration. The cell numbers were calculated and related gene mRNA expressions were detected 24 and 48 h after the treatment. 【Result】The result indicated that cell number in sodium acetate treated group decreased significantly with the prolonging of time ($P<0.05$) while the sodium stearate treat group did not change significantly ($P>0.05$). Both sodium acetate and sodium stearate significantly up-regulated the mRNA expression of *PPAR γ 2*, *C/EBP α* and *OLR1* ($P<0.05$). p38MAPK inhibitor could inhibit the mRNA expression of *PPAR γ 2* and *OLR1* significantly ($P<0.05$), but had no significant effect on *C/EBP α* ($P>0.05$). 【Conclusion】It can be concluded that sodium acetate could inhibit adipocyte proliferation while sodium acetate and sodium stearate could both promote preadipocyte differentiation. *OLR1* gene played its role in preadipocyte differentiation process via p38MAPK pathway, moreover, the effect of fatty acids on preadipocyte proliferation and differentiation as well as the transcriptional

* [收稿日期] 2008-05-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30871785);教育部重点项目(105167);教育部新世纪优秀人才计划项目(NCET-06-0865);国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAD04A11)

[作者简介] 孙 超(1968—),男,陕西商南人,教授,博士,主要从事动物遗传育种研究。E-mail: sunchao2775@163.com

expression had a close relation with p38MAPK pathway.

Key words: fatty acid; preadipocyte; OLR1; p38MAPK

肥胖主要由机体脂肪代谢失衡造成,是Ⅱ型糖尿病的主要诱因^[1]。有研究表明,肥胖与心血管病的发生关系密切^[2]。动物体脂肪过度沉积不仅降低畜产品质量,而且威胁人类健康,已成为动物生产领域亟待解决的问题。近年来,人们试图从分子水平阐明动物脂肪沉积调控的机制,并希望将其应用于肥胖症的防治。脂肪酸可通过对基因表达的影响,来调控代谢、生长发育及细胞的增殖分化。氧化型低密度脂蛋白受体 1(oxidized low-density lipoprotein receptor 1, OLR1)是一个新发现的脂肪代谢调控因子,对多个配体都有结合能力,有着复杂的生物学功能^[3]。研究表明,OLR1 的增量表达能够提高胆固醇含量,并伴随着游离脂肪酸(FFA)摄取量的增加和脂滴中甘油三酯含量的上升^[4],说明 OLR1 与甘油三酯储存及肥胖产生具有密切关系。Ajuwon 等^[5]研究证明,胞外信号调节激酶(ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)是 OLR1 在脂肪细胞中表达调控的作用通路,进一步说明 OLR1 与脂肪细胞脂质代谢密切相关,但 OLR1 在脂肪细胞脂代谢中的作用仍需进一步研究。

脂肪细胞分化是不同阶段标志基因时序表达的结果,脂肪细胞不仅是贮能细胞,也是内分泌细胞,其分化失常,导致脂肪细胞过度肥大,是引起脂肪堆积过多、肥胖和胰岛素抵抗等疾病的主要原因。细胞内分裂原激活蛋白酶(MAPK)信号通路能够接收多种刺激,在许多重要的细胞进程中发挥枢纽作用,包括增殖、炎症和分化等^[6]。已有研究表明,脂肪细胞的分化需要 MAPK 通路调节^[7],但 MAPK 通路在脂肪细胞分化过程中的作用至今尚不明确。本试验以原代培养的小鼠前体脂肪细胞为研究对象,分别以短链脂肪酸(乙酸钠)、长链脂肪酸(硬脂酸钠)及抑制 MAPK 的一个重要亚通路 p38MAPK,研究短链和长链脂肪酸对前体脂肪细胞增殖分化及 OLR1 基因转录表达的影响,并初步探讨脂肪酸调控脂肪细胞分化及基因表达的机理,以期为动物育种及营养调控提供依据,为人类与肥胖相关疾病的防治提供参考。

1 材料与方法

1.1 试验动物

15 日龄雄性昆明小鼠 60 只,体质量(10.28±

1.06) g,购于第四军医大学实验动物中心。

1.2 试剂

2SB203580(碧云天生物技术有限公司),DMEM、F12 培养基(Invitrogen),胎牛血清(民海生物),牛血清白蛋白(WOLSEN),I 型胶原酶、氯化可的松、转铁蛋白、重组牛胰岛素、DMSO、HEPES、DEPC(Sigma),RNA 提取试剂盒 TRIZOL(天根生化公司),反转录试剂盒 RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas),Taq 酶(Fermentas),dNTP (WOLSEN),DL2000(天根生化公司),其余试剂均为分析纯。

1.3 小鼠前体脂肪细胞的分离与培养

脱颈处死 15 日龄小鼠,体积分数 75%酒精浸泡 5 min,无菌状态下取腹股沟脂肪组织,用含高浓度双抗清洗 3 遍,剪碎,加入 2 倍体积的 I 型胶原酶消化液消化 50 min,再加有血清培养液终止消化,然后依次过孔径为 0.074 μm 和 0.025 μm 的不锈钢细胞筛,收集滤液,1 500 r/min 离心 7 min,弃上清液,在沉淀中加入红细胞裂解液,吹打均匀后,1 500 r/min 离心 7 min,弃上清液,再加入 DMEM/F12 无血清培养液清洗,1 500 r/min 离心 7 min 后,加入含血清培养液,制成细胞悬液,以 $5 \times 10^4 \text{ cm}^{-2}$ 的密度接种在 35 mm 培养皿和 96 孔板中,用于提取 RNA 和细胞计数。1 d 后首次换液,以后每 2 d 换液 1 次。

1.4 试验设计

当细胞培养 5 d、细胞汇合率达 90%以上时,分别用 40 μmol/L SB20358(p38MAPK 特异性抑制剂)、2 mmol/L 乙酸钠(CH_3COONa)和 0.5 mmol/L 硬脂酸钠($\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COONa}$)处理。试验共设空白对照组(CK)、SB20358(SB)组、乙酸钠(Sodium Acetate, SA)组、硬脂酸钠(Sodium Stearate, SS)组、乙酸钠+SB20358(SA+SB)组和硬脂酸钠+SB20358(SS+SB)组,处理后继续培养。

1.5 乙酸钠和硬脂酸钠对小鼠前体脂肪细胞增殖的影响

分别取乙酸钠和硬脂酸钠处理 0, 24, 48, 72 h 的脂肪细胞,用 2.5 g/L 胰蛋白酶液消化 3 min, PBS 液洗涤,加入培养液吹打制成待测细胞悬液。200 倍光学显微镜下对细胞计数,每孔随机计数 3 个视野,计算平均值。

1.6 RNA 提取及 cDNA 第一链的合成

RNA 提取按照 TRIpure Reagent 试剂盒进行,提取的 RNA 进行 10 g/L 琼脂糖凝胶检测。用 Fermentas RevertAid™ First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒合成 cDNA 第一链,反转录条件为:DEPC 水 6 mL,总 RNA 5 mL,Random hexamers primer(0.2 mg/mL)1 mL,70 ℃ 孵育 5 min,置冰上冷却后加试剂:5× Buffer 4 μL,2 μL dNTP Mixture(10 mmol/L),1 μL Rnasinhibitor(20

U/mL),25 ℃ 孵育 5 min,加 1 μL 反转录酶(200 U/mL),总体积 20 μL;反应程序为:25 ℃ 孵育 10 min,42 ℃ 反应 60 min,70 ℃ 延伸 10 min 终止反应,冰上冷却,-40 ℃ 保存。

1.7 引物设计

根据 GenBank 中已发表的相关物种 OLR1、PPARγ2、C/EBPα、βactin 基因的序列,采用 Premier 5.0 软件,设计各基因 PCR 引物,送 Invitrogen 公司合成(表 1)。

表 1 PCR 引物参数
Table 1 PCR parameter of primers

基因 Gene	序列(5'→3') Primer sequence	退火温度/℃ Tm	循环数 Cycle	扩增片段长度/bp Length of amplified fragments
OLR1	F:AACAATACCAAGCGAACC R:TTTATGCCAGAGCCAGTC	50	32	530
PPARγ2	F:ACCACTCGCATTCTTTGAC R:CCACAGACTCGGCACTCAAT	52.1	32	261
C/EBPα	F:GGTGGACAAGAACAGCAACGA R:GATCTGGAGACCGAAACCA	52	32	320
βactin	F:ACTGCCGCATCTCTTCCTC R:CTCCTGCTTGCTGATCCACATC	53.8	29	399

注:F.上游引物;R.下游引物。
Note: F. Forward;R. Reverse.

1.8 PCR 扩增

PCR 反应体系为 25 μL:含 14.3 μL 灭菌二蒸水,2.5 μL 10×PCR buffer,2.5 μL 2.5 mmol/L dNTP Mix,1 μL 10 μmol/L Primer I,1 μL 10 μmol/L Primer II,0.2 μL 0.5 U/μL Taq 酶,1 μL cDNA 模板。利用 MyCycler™ Thermal Cycler (BIO-RAD)及 PCR Thermal Cycler Dive 进行扩增(PCR 反应条件及各基因引物参数见表 1)。

1.9 数据处理与统计分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对试验数据进行方差分析,用 Origin7.5 软件绘图。结果以“平均值±标准差”表示。

2 结果与分析

2.1 乙酸钠和硬脂酸钠对小鼠前体脂肪细胞增殖的影响

由图 1 可知,对照组小鼠脂肪细胞数量在处理 72 h 内呈现增加趋势,但各时段差异不显著($P>0.05$);硬脂酸钠组(SS 组)表现出与对照组相似的变化趋势,表明硬脂酸钠对脂肪细胞增殖无明显影响($P>0.05$);而乙酸钠组(SA 组)小鼠脂肪细胞数量随处理时间增加显著下降($P<0.05$),表明乙酸钠可明显抑制小鼠脂肪细胞的增殖。

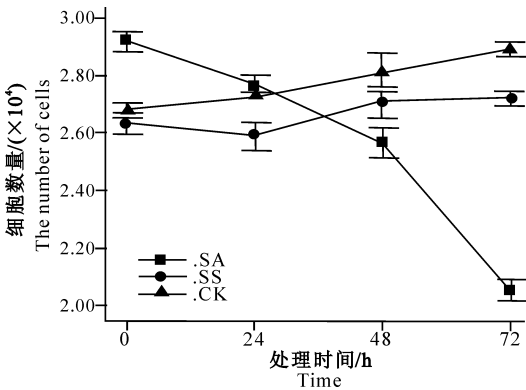


图 1 乙酸钠和硬脂酸钠对小鼠脂肪细胞增殖的影响
Fig.1 Effect of sodium acetate and sodium stearate on the proliferation of mouse adipocytes

2.2 乙酸钠和硬脂酸钠对小鼠前体脂肪细胞分化的影响

选择 PPARγ2 和 C/EBPα 作为脂肪细胞分化的标志基因,探讨 2 种脂酸对脂肪细胞分化的影响。由图 2 可知,用 SB 处理小鼠脂肪细胞 24 和 48 h,PPARγ2 mRNA 表达量均显著低于对照组($P<0.05$),表明 PPARγ2 可通过 p38MAPK 通路调控脂肪细胞分化。用乙酸钠(SA)处理小鼠脂肪细胞 24 h,PPARγ2 mRNA 表达量与对照处理 24 h 无显著差异($P>0.05$),但用乙酸钠处理 48 h 的 PPARγ2 mRNA 表达量高于对照组($P<0.05$),表

明乙酸钠可通过提高脂肪细胞分化中 $PPAR\gamma 2$ 的转录表达量,促进前体脂肪细胞分化。SA+SB 处理脂肪细胞 24 和 48 h, $PPAR\gamma 2$ mRNA 表达量均显著低于对照组 ($P<0.05$),表明通过乙酸钠增加 $PPAR\gamma 2$ 表达量的作用通路受到抑制,推测乙酸钠促进脂肪细胞分化,可能是通过 p38MAPK 通路发挥作用的。

由检测 $C/EBP\alpha$ mRNA 表达量的结果(图 2)可以看出,乙酸钠(SA)处理小鼠脂肪细胞 24 和 48 h, $C/EBP\alpha$ mRNA 表达量均显著高于对照组 ($P<0.05$),说明乙酸钠可诱导 $C/EBP\alpha$ 的增量表达,进

一步说明乙酸钠可促进前体脂肪细胞分化。用 SB 处理小鼠脂肪细胞 24 和 48 h, $C/EBP\alpha$ mRNA 表达量与对照组相比差异不显著 ($P>0.05$);而用 SA+SB 处理小鼠脂肪细胞 24 和 48 h 的 $C/EBP\alpha$ mRNA 表达量显著 ($P>0.05$) 高于对照组,这与 $PPAR\gamma 2$ mRNA 的检测结果不同,表明乙酸钠提高 $C/EBP\alpha$ 表达,进而促进前体脂肪细胞分化,不是通过 p38MAPK 通路发挥作用的。

另外,以同样方法分析硬脂酸钠对前体脂肪细胞分化的影响,结果表明其对前体脂肪细胞分化的影响和作用通路与乙酸钠类似(略图)。

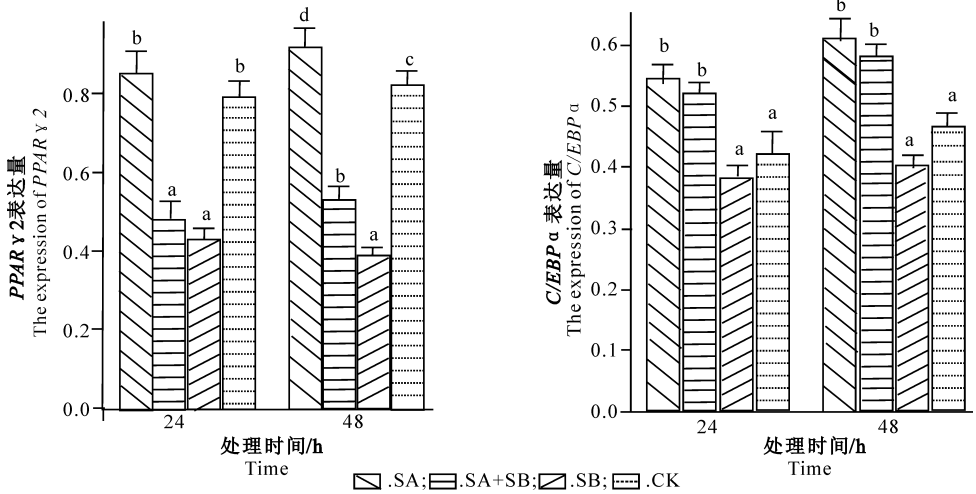


图 2 乙酸钠对小鼠前体脂肪细胞分化的影响

不同字母表示差异显著 ($P<0.05$), 下图同

Fig. 2 Effect of sodium acetate on the differentiation of mouse preadipocytes

Different letters indicate significant difference ($P<0.05$), the following tables are the same

2.3 p38MAPK 抑制剂对小鼠脂肪细胞分化过程中 $OLR1$ 基因转录表达水平的影响

由图 3 可以看出, $OLR1$ 基因 mRNA 在 SB 处理 24 和 48 h 的表达量均显著低于对照组 ($P<0.05$)。还可看出,在正常情况下, $OLR1$ mRNA 在 48 h 的表达量要高于 24 h,但未达到显著差异水平 ($P>0.05$);而在抑制剂处理组, $OLR1$ mRNA 在 48 h 的表达量却低于 24 h,提示 $OLR1$ 基因在前体脂肪细胞分化过程中可能通过 p38MAPK 通路发挥作用。

2.4 乙酸钠对小鼠脂肪细胞分化过程中 $OLR1$ 基因表达水平的影响

如图 4 所示,乙酸钠处理组中, $OLR1$ mRNA 的表达量显著低于对照组 ($P<0.05$),但却显著高于 SA+SB 处理组 ($P<0.05$),表明乙酸钠对 $OLR1$ 的表达起到反向调控作用,乙酸钠与抑制剂共同作用,抑制效果更加明显,说明它们对抑制 $OLR1$ 基因的

表达有协同作用。

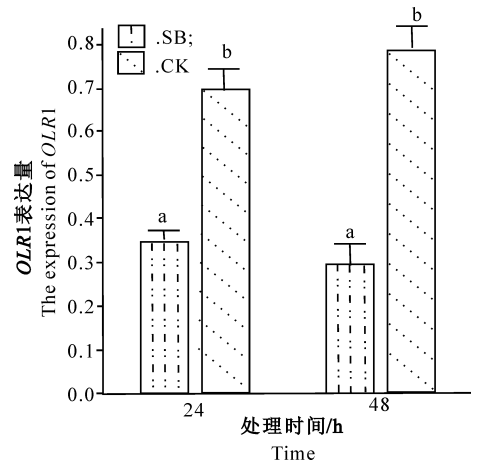


图 3 p38MAPK 抑制剂对小鼠脂肪细胞分化过程中 $OLR1$ 表达的影响

Fig. 3 Effect of p38MAPK inhibitor on the expression of $OLR1$ mRNA in the differentiation of mouse adipocytes

2.5 硬脂酸钠对小鼠脂肪细胞分化过程中 OLR1 基因表达水平的影响

由图 5 可知,在硬脂酸钠处理组中,OLR1 mRNA 的表达量在处理 24 和 48 h 均显著高于对照组

($P<0.05$);而 SS+SB 组均显著低于对照组($P<0.05$),说明在脂肪细胞分化过程中,硬脂酸钠上调 OLR1 表达,这种作用有可能是通过 p38MAPK 通路进行的。

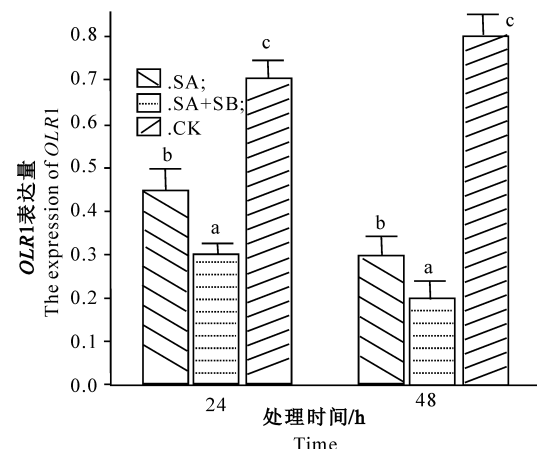


图 4 乙酸钠对小鼠脂肪细胞分化过程中 OLR1 表达的影响

Fig. 4 Effect of sodium acetate on the expression of OLR1 mRNA in the differentiation mouse adipocytes

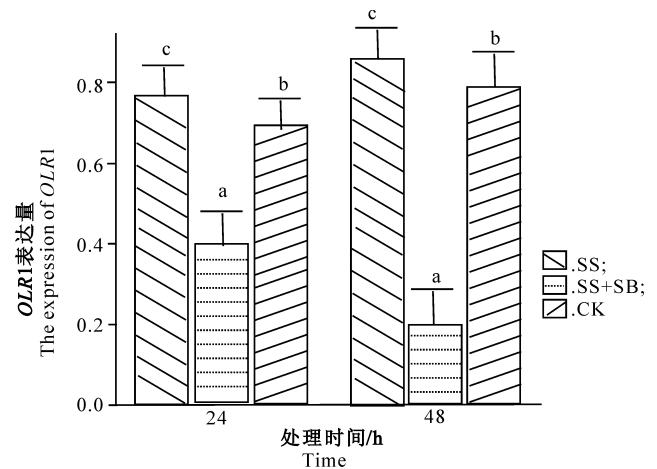


图 5 硬脂酸钠对小鼠脂肪细胞分化过程中 OLR1 表达的影响

Fig. 5 Effect of sodium stearate on the expression of OLR1 mRNA in the differentiation mouse adipocytes

3 讨论

近年研究发现,脂肪酸可调控一些代谢关键酶的基因表达,这些酶对脂肪酸的合成与分解起独特的调控作用^[8]。有研究表明,短链脂肪酸能抑制肿瘤细胞和癌细胞的增殖及分化^[9],Chaves 等^[10]和 Petrescu 等^[11]在研究人的脂肪细胞中发现,肥胖个体的长链脂肪酸比正常个体多,但饱和脂肪酸对前体脂肪细胞的作用尚未见报道。本试验表明,乙酸钠可显著抑制前体脂肪细胞增殖而促进其分化,硬脂酸钠在促进细胞分化方面表现出与乙酸钠相似的作用,表明短链脂肪酸能抑制脂肪细胞增殖,而短链和长链脂肪酸均可促进前体脂肪细胞分化。

MAPKs 是广泛表达的丝氨酸/酪氨酸激酶,在哺乳动物细胞多种信号转导通路中起重要作用^[12],MAPKs 有 3 个主要家族:ERK、JNK 和 p38MAPK。p38 信号通路是 MAPK 通路的一个重要分支,其在炎症、细胞应激和凋亡^[13]、细胞周期和生长等多种生理和病理过程中起重要作用,使作用对象磷酸化是 p38MAPK 途径的主要调控方式^[14]。本研究发现,p38MAPK 抑制剂能显著抑制 PPAR γ 2 在前体脂肪细胞中的表达,而且在有抑制剂的情况下,无论短链脂肪酸还是长链脂肪酸,都不能显著上调 PPAR γ 2 表达;相反,p38MAPK 抑制剂对 C/EBP α 却无明显作用;提示脂肪酸促进前体脂肪细胞分化

是通过对 PPAR γ 2 和 C/EBP α 的调控完成的,且 p38MAPK 通路是脂肪酸调控 PPAR γ 2 的途径,脂肪酸调控 C/EBP α 的途径及对脂肪细胞分化的调控机理仍需深入研究。

OLR1 首次在牛主动脉内皮细胞上被发现^[15],由于 OLR1 与动脉粥样硬化及心血管病关系密切,因而一直受到人们的关注^[16]。目前认为,脂肪细胞中 OLR1 可作为 PPAR γ 的一个靶基因,经 PPAR γ 诱导表达显著上升,并且此过程伴随着游离脂肪酸和胆固醇的吸收^[4]。Chen 等^[17]归纳出,OLR1 可能通过 p38MAPK 和 ERK1/2 及磷脂酰肌醇三羟基激酶(PI3K)作用通路对动脉粥样硬化的发生产生影响,这一过程伴随着大量细胞因子参与,但具体机理仍需进一步研究证实。本试验发现,OLR1 的表达受 p38MAPK 通路抑制剂的显著抑制,说明 OLR1 在前体脂肪细胞分化过程中通过 p38MAPK 通路发挥作用。

本研究发现,乙酸钠显著抑制了 OLR1 基因 mRNA 的表达,而硬脂酸钠对其表现出促进作用,并且乙酸钠与 p38MAPK 抑制剂对 OLR1 有协同抑制作用,但乙酸钠的抑制作用是否通过 p38MAPK 通路发挥作用,需要进一步研究。硬脂酸钠可显著提高 OLR1 基因的表达,并且长链脂肪酸对 OLR1 基因的促进作用是通过 P38MAPK 通路完成的。本试验表明,长链脂肪酸处理对 OLR1 和 PPAR γ 2

mRNA 的表达呈现出相似的作用,说明 *OLR1* 协同 *PPAR γ 2* 参与细胞分化,并通过 p38MAPK 发挥作用;乙酸钠可抑制脂肪细胞增殖,同时抑制 *OLR1* 的表达,说明乙酸钠可能通过抑制 *OLR1* 基因的表达来抑制脂肪细胞增殖,推测 *OLR1* 对脂肪细胞增殖也发挥作用。脂肪酸对前体脂肪细胞的影响及 *OLR1* 基因在前体脂肪细胞增殖分化中的作用机理,仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Larsen T M, Toubro S, Astrup A. PPAR gamma agonists in the treatment of type II diabetes; is increased fatness commensurate with long-term efficacy? [J]. *Int J Obes*, 2003, 27: 147-161.
- [2] Yamanaka S, Zhang X Y, Miura K, et al. The human gene encoding the lectin-type oxidized LDL receptor (*OLR1*) is a novel member of the natural killer gene complex with a unique expression profile [J]. *Genomics*, 1998, 54(2): 191-199.
- [3] Chen X P, Du G H. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance [J]. *Chinese Medical Journal*, 2007, 120(5): 421-426.
- [4] Chui P C, Guan H P, Lehrke M, et al. *PPAR γ* regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1 [J]. *Clin Invest*, 2005, 115: 2244-2256.
- [5] Ajuwon K M, Franklin D M, Banz W J, et al. Linoleic acid regulates the expression of oxidized low density lipoprotein receptor (*OLR1*) in 3T3-L1 adipocytes via ERK and JNK pathways [J]. *FASEB Journal*, 2007, 21(5): A455 APR
- [6] Aouadi M, Jager J, Laurent K, et al. p38MAP Kinase activity is required for human primary adipocyte differentiation [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(29): 5591-5596.
- [7] Aouadi M, Binetruy B, Caron L, et al. Role of MAPKs in development and differentiation: lessons from knockout mice [J]. *Biochimie*, 2006, 88: 1091-1098.
- [8] Sinha S, Perdomo G, Brown N F, et al. Fatty acid-induced insulin resistance in L6 myotubes is prevented by inhibition of activation and nuclear localization of nuclear factor kappa B [J]. *Biol Chem*, 2004, 279(40): 41294-41301.
- [9] Kamitani H, Taniura S, Watanabe K, et al. Histone acetylation may suppress human glioma cell proliferation when p21WAF/Cip1 and gelsolin are induced [J]. *Neuro-oncol*, 2002, 4(2): 95-101.
- [10] Chaves C R, Elias P R, Cheng W L, et al. Long chain fatty acid uptake by human intestinal mucosa *in vitro*: Mechanisms of transport [J]. *Digestion*, 2003, 16: 32-36.
- [11] Petrescu O, Fan X, Gentileschi P, et al. Long-chain fatty acid uptake is upregulated in omental adipocytes from patients undergoing bariatric surgery for obesity [J]. *International Journal of Obesity*, 2005, 29: 196-203.
- [12] Kyriakis J M, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 807-869.
- [13] So K S, Oh J E, Han J H, et al. Induction of apoptosis by a stilbene analog involves Bax translocation regulated by p38 MAPK and Akt [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(4): 438-444.
- [14] Thornton T M, Pedraza-Alva G, Deng B, et al. Phosphorylation by p38 MAPK as an alternative pathway for GSK3 β inactivation [J]. *Science*, 2008, 320(5876): 667-670.
- [15] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386: 73-77.
- [16] Chen X P, Du G H. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: protein, ligands, expression and pathophysiological significance [J]. *Chinese Medical Journal*, 2007, 120(5): 421-426.
- [17] Chen X P, Zhang T T, Du G H. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, a new promising target for the therapy of atherosclerosis [J]. *Cardiovascular Drug Reviews*, 2007, 25: 146-161.