

清道夫受体 AI 转基因小鼠对动脉粥样硬化具有易感性

万腊香, 陈修¹, Sookja Kim Chung², 吴孟津, 万载阳, 危当恒, 王建, 杨永宗

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001;

1. 中南大学湘雅医学院药理学教研室, 湖南省长沙市 410078; 2. 香港大学分子生物学研究所)

[主题词] 受体, 清道夫; 小鼠, 转基因; 基因表达; 动脉粥样硬化

[摘要] 通过本室已建立的人清道夫受体 AI 转基因小鼠对动脉粥样硬化的易感性的研究, 以阐明人清道夫受体在动脉粥样硬化中的作用。为此, 用人清道夫受体转基因小鼠(F3)的纯合子(TghSR-AI+/+)、杂合子(TghSR-AI+/-)、聚合酶链反应阴性(TghSR-AI-/-)和 C57BL/6 小鼠各 12 只, 喂高脂高胆固醇饲料 14 周后, 取动物心脏和主动脉, 作连续石蜡切片或冰冻切片, HE 染色或油红 O 染色, 用图象分析系统测量和计算主动脉粥样硬化病变面积。结果发现, 喂高脂高胆固醇饲料 14 周后, 小鼠动脉粥样硬化病变主要位于主动脉窦至主动脉弓的区域内, 但纯合子鼠的动脉粥样硬化病变除在整个主动脉根部外, 病变已扩展到胸主动脉、冠状动脉和肾动脉。C57BL/6 鼠和阴性小鼠的主动脉窦区瓣膜附着处仅有轻微损伤。计算机图象分析发现, 纯合子鼠主动脉粥样硬化病变的平均面积为 $144\ 864 \pm 17\ 103\ \mu\text{m}^2$, 与杂合子组($111\ 322 \pm 10\ 713\ \mu\text{m}^2$)相比, 差异有显著性统计学意义($P < 0.05$); 与聚合酶链反应阴性(-/-)小鼠或 C57BL/6 小鼠相比, 差异有非常显著性统计学意义($P < 0.01$)。提示纯合子鼠动脉粥样硬化病变最严重, 其次是杂合子鼠, 而非转基因小鼠主动脉粥样硬化病变较轻。转基因小鼠肝、肾也可见明显的病变。此结果提示, 人清道夫受体 AI 转基因小鼠主动脉比 C57BL/6 鼠更易形成动脉粥样硬化, 主动脉窦及瓣膜附着处和主动脉弓区域是转基因小鼠的动脉粥样硬化易感区。

[中图分类号] R363.2

[文献标识码] A

Susceptibility of Atherosclerosis in Transgenic Mice Overexpressing Human Scavenger Receptor AI on Endothelial Cells

WAN Lar Xiang, CHEN Xiu¹, Sookja Kim Chung², WU Meng Jin, WAN Za Yang, WEI Dang-Hen, WANG Jian, and YANG Yong-Zong

(Institute of Cardiovascular Disease, Nanhua University, Hengyang 421001; 1. Department of Pharmacology, Xiangya Medical School of Central Southern University, Changsha, 410078; 2. Institute of Molecular Biology, University of Hong Kong, China)

[MeSH] Receptors, Scavenger; Mice, transgenic; Gene Expression; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To test whether the transgenic mice with expressed human SR-AI on endothelial cells are susceptible to atherosclerosis on high fat high cholesterol diet (HFHC). **Methods** TghSR-AI+/+, TghSR-AI+/-, TghSR-AI-/- from F3 mice and C57BL/6 mice were fed 1.25% cholesterol, 16% fat and 0.5% sodium cholate for 14 weeks. Tissues of heart and aorta, liver, kidney and others from control and transgenic mice were prepared for morphological analysis. To evaluate the degree of atherosclerosis in the transgenic and control mice, atherosclerotic lesions were quantified in the aortic root area with computer-assisted image analysis system in all four groups. **Results** After animals were fed HFHC diet for 14 weeks, extensive atherosclerotic lesions were found at the junction of the aorta to the heart and the aortic sinus, including valve, valve commissures in the aortic wall of TghSR-AI+/+ and TghSR-AI+/- transgenic mice. Typical lesions of aorta in transgenic mice was stained with oil red O. In TghSR-AI+/+ and TghSR-AI+/- mice, the mean lesion area per section was $144\ 864 \pm 17\ 103\ \mu\text{m}^2$ and $111\ 323 \pm 10\ 713\ \mu\text{m}^2$, respectively, $P < 0.05$ ($n = 6$). In TghSR-AI-/- and C57BL/6 mice, the mean lesion area per section was $79\ 887 \pm 9\ 228\ \mu\text{m}^2$ vs $66\ 305 \pm 7\ 991\ \mu\text{m}^2$, $P > 0.05$ ($n = 6$). However, the lesion area of TghSR-AI+/+ and TghSR-AI+/- mice was significantly higher than lesion area of TghSR-AI-/- or C57BL/6 mice. **Conclusions** The transgenic mice are more susceptible to atherosclerosis than C57BL/6 on HFHC diet. These mice may be of value for use as an in vivo test system for studied of pharmacological or genetic interventions of atherosclerosis.

[收稿日期] 2002-02-08 [修回日期] 2002-05-08

[基金项目] 国家自然科学基金(39900061)资助。

[作者简介] 万腊香, 女, 1964 年出生, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师; 主要从事动脉粥样硬化的病因及发病机理研究, 目前正主持国家自然科学基金(项目编号 39900061)课题《转清道夫受体基因小鼠自发性动脉粥样硬化特征研究》。陈修, 男, 教授, 博士研究生导师。杨永宗, 男, 教授, 博士研究生导师, 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会主任委员。Sookja K. Chung, 女, 香港大学分子生物学研究所首席研究员。

清道夫受体(scavenger receptor, SR)是一个大家族, 至少包括 A、B、C、CD68、SREC 和 LOX-1 等 6 类, 它们在结构上虽有较大差异, 但有类似的配体结合谱, 能结合和内化多种多聚阴离子化合物, 如修饰脂蛋白、马来酰牛血清白蛋白、多聚次黄苷酸、多糖、某些磷脂等生物大分子, 在机体的防御、细胞粘附、信

号转导及动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等多种生理及病理过程中起重要作用^[1]。A类清道夫受体(SR-A)是最早被发现和克隆,研究的最多的一类三聚体糖蛋白受体,但SR-A的功能至今仍不甚清楚。体外研究结果表明SR-A能介导巨噬细胞大量摄取修饰脂蛋白,致使胆固醇酯在细胞内聚集,形成泡沫细胞。在人、兔和鼠的As斑块中均有SR-A的表达,同时也检测到SR-A的配体如氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)^[2,3]。提示SR-A与As斑块形成密切相关,但斑块中SR-A活性增强到底是促进As的形成还是消除斑块内脂质,抑制As发展过程,尚无定论。有的研究结果甚至相互矛盾,如载脂蛋白E基因敲除小鼠伴有高胆固醇血症,低脂饲料时也能形成明显的As斑块^[4,5],与SR-A基因敲除小鼠杂交后,As斑块面积减少了40%~60%^[6],提示SR-A缺乏能减轻As病变。APOE3Leiden转基因小鼠也是一种As易感小鼠,与SR-A基因敲除小鼠杂交后,As病变更明显^[7],这就意味着SR-A的缺乏能促进As的形成。体外高表达人SR-A的巨噬细胞更易形成泡沫细胞,但巨噬细胞特异表达人SR-A的转基因小鼠主动脉却并不易感As^[8]。牛SR-A在小鼠肝脏的特异表达,能促进含载脂蛋白B脂蛋白从肝脏的排泄,因此具有抗As的作用^[9],提示SR-A在体内的作用可能是相当复杂的和多样的。本研究将利用本室已建立的血管内皮细胞特异表达hSR-AI的转基因小鼠,进一步研究高脂血症时转基因小鼠对As的易感性等,探讨hSR-AI在体内的功能及在As斑块形成中的作用,并为转hSR-AI转基因小鼠的应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

血管内皮细胞特异表达hSR-AI的转基因小鼠由本室建立^[10,11],第三代(F3)转基因小鼠,包括杂合子(TghSR-AI+/-)、纯合子(TghSR-AI+/+)和聚合酶链反应阴性(TghSR-AI-/-)小鼠,以及C57BL/6小鼠(由协和医科大学实验动物繁育场提供)共48只用于实验,小鼠鼠龄在20周左右,性别不限。所有实验动物均饲高脂高胆固醇饲料(含加1.25%胆固醇、15%脂肪和0.5%胆酸)共14周。

1.2 血浆胆固醇及甘油三酯水平的测定

实验动物分别于高脂饲料前(0周)、高脂饲料后4周、8周和14周取血,用消毒刀片割破鼠尾动脉,用肝素化试管收集约200 μL全血,用酶法按试

剂盒说明书分别测定血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)含量,浓度均用mg/dL表示。TC与HDLC之差为非HDLC,即含载脂蛋白B的脂蛋白中的胆固醇,包括低密度脂蛋白(LDL)、中间密度脂蛋白(IDL)、极低密度脂蛋白(VLDL),用非HDLC与HDLC比值代表血浆胆固醇的分布情况。

1.3 小鼠主动脉粥样硬化病变评价方法

1.3.1 取材和切片 参照Paigen等^[12]已建立的方法来评价As病变。简述如下,取出心脏和主动脉,沿心房尖间划线形成的平面切除下面部分(图1, Figure 1),再石蜡包埋(6只)或直接冰冻切片(6只)。由于心脏与主动脉有一定角度,包埋时尽量保持血管与心脏呈直线,以使动脉切片为横截面。从心脏向血管的方向连续切片,切片厚7 μm。从心耳到主动脉瓣尖出现的区域称为主动脉窦起始区;从主动脉瓣出现到消失,即主动脉窦区域;从主动脉瓣消失到主动脉弓称为主动脉弓区,主动脉瓣的出现或消失在未染色的切片通过显微镜观察即可确定。切片固定于载玻片上,用于HE染色或油红O染色。

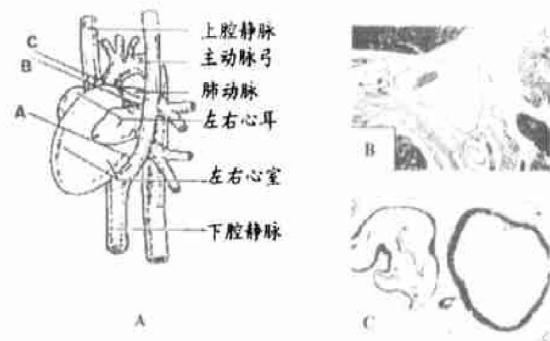


图1. 心脏及主动脉的形态结构。A图为解剖示意图。线A与B之间为主动脉起始区,线B和C之间为主动脉窦区,用于评价小鼠主动脉粥样硬化病变的区域是主动脉窦起始区至主动脉弓的区域^[10]。B图为小鼠主动脉窦区典型照片。主动脉窦壁完整,呈圆形,但窦尖依然存在。C图恰好是线C前的一个横截面,瓣膜尖依旧可见,但在下一个横切面将消失,线C即为主动脉弓的开始。

Figure 1. The Morphology of a mouse heart and aorta. Figure A is schematic diagram of anatomy. Figure B is section of the aortic sinus with irregular perimeter and prominent valves (HE × 200). Figure C is section taken at the end of the area between lines C and D close to line D. Valve cusps are just visible. The aortic is round (HE × 200).

1.3.2 病变面积测量方法

给心脏编号,根据心脏的来源盲操作,首先浏览所有的切片,每条血管分别从主动脉窦起始区、主动脉窦区及主动脉弓区各选1、2和2张共5张切片用于计算面积。每组中的

5 张切片的解剖部位必须相同, 作好标记, 用 HPIAS-1000 型图象分析系统测量软件测量和计算 5 张切片中所看到的每一个 As 病变面积, 以每张切片上病变的平均面积(用 μm^2 表示) 代表该主动脉 As 病变面积。

1.4 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SSPS 统计软件包进行统计分析, 组间差异分析用 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 转基因小鼠血浆 TC、TG 和 HDLC 水平的变化

喂 HFHC 饲料前, 转基因纯合子(+ / +) 小鼠

TC、TG 和 HDLC 分别为 $73 \pm 17 \text{ mg/dL}$ 、 $62 \pm 7 \text{ mg/dL}$ 和 $51 \pm 8 \text{ mg/dL}$, 与 C57BL/6 小鼠相比, TG 浓度稍增高($P < 0.05$), TC 和 HDLC 均无明显变化, HDLC 占 TC 的 70% 左右, 血浆非 HDLC 即含载脂蛋白 B 的脂蛋白包括 IDL+ VLDL+ LDL 中胆固醇很少, 与 HDLC 比值为 0.41 ± 0.08 (表 1, Table 1)。喂 HFHC 饲料 4 周后转基因小鼠血 TC 明显升高, 14 周时升高到 3~4 倍, 维持在 260~ 330 mg/dL 之间, HDLC 和 TG 仅有小幅度升高($P < 0.05$), 主要是非 HDL 中胆固醇的增加, 致使非 HDL 中胆固醇与 HDLC 比值增加了 5 倍($P < 0.001$)。但与转基因杂合子(+ / -) 小鼠、聚合酶链反应阴性(- / -) 小鼠和 C57BL/6 小鼠比较无显著性差异。

表 1. 高脂饲料 14 周后转基因小鼠血脂水平的变化。

Table 1. Lipid levels of plasma in TghSR- AI mice fed HFHC diet for 14 weeks.

Genotype	n	Cholesterol (mg/dL)	Ratio of HDLC and no HDLC	TG Total	no HDLC	HDLC
0 week						
TghSR+ / +	12	73 ± 17	22 ± 10	51 ± 8	0.41 ± 0.081	62 ± 7^c
TghSR+ / -	12	75 ± 11	21 ± 7	53 ± 9	0.38 ± 0.091	58 ± 12
TghSR- / -	12	76 ± 13	20 ± 8	56 ± 8	0.33 ± 0.074	61 ± 13
C57BL/6	12	73 ± 12	21 ± 9	52 ± 6	0.40 ± 0.094	53 ± 11
14 weeks						
TghSR+ / +	12	289 ± 41^b	204 ± 26^b	85 ± 6^a	2.33 ± 1.31^b	77 ± 12^a
TghSR+ / -	12	285 ± 42^b	196 ± 40^b	89 ± 6^a	2.21 ± 0.84^b	73 ± 11^a
TghSR- / -	12	259 ± 50^b	174 ± 51^b	85 ± 7^a	2.06 ± 1.35^b	76 ± 7^a
C57BL/6	12	268 ± 27^b	181 ± 21^b	86 ± 7^a	2.08 ± 0.37^b	72 ± 8^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.001$, compared with the groups fed by regular diet. c: $P < 0.05$, compared with the groups of C57BL/6.

2.2 转基因小鼠主动脉粥样硬化斑块组织学特点

喂 HFHC 饲料 14 周后, 在 C57BL/6 鼠和非转基因小鼠的主动脉窦区瓣膜附着处仅有轻微的损伤, 较少涉及游离瓣膜处(图 2A, Figure 2A)。但阳性转基因小鼠主动脉窦起始区和窦区域可见明显 As 病变, 瓣膜明显增厚, 甚至出血, 瓣膜及瓣膜附着处有明显的粘液样变性及其脂质沉积, 可见明显的泡沫细胞(图 2B, Figure 2B), 油红 O 染成桔红色(图 2C, Figure 2C), 冠状动脉亦可见 As 病变(图 2D, Figure 2D)。胸主动脉或腹主动脉区未见明显 As 病变, 但中膜内亦有明显的粘液样变性和脂质沉积。病灶区胶原纤维断裂, 雌性转基因小鼠主动脉病变比雄性更明显。

2.3 主动脉粥样硬化病变面积

用 HPIAS-1000 型计算机图象分析系统对高脂饲料 14 周后 4 组动物主动脉 As 病变进行了定量分析。转基因纯合子(+ / +) 小鼠每个主动脉切片 As 病变的平均面积为 $144\ 864 \pm 17\ 103 \mu\text{m}^2$, 转基因杂合子(+ / -) 小鼠为 $111\ 323 \pm 10\ 713 \mu\text{m}^2$, 聚合酶链反应阴性(- / -) 小鼠为 $79\ 887 \pm 9\ 228 \mu\text{m}^2$, C57BL/6 小鼠为 $66\ 305 \pm 7\ 990 \mu\text{m}^2$, 转基因纯合子(+ / +) 小鼠与转基因杂合子(+ / -) 小鼠比较, 差异有非常显著性统计学意义($P < 0.005$), 与聚合酶链反应阴性(- / -) 小鼠或 C57BL/6 鼠比较, 差异有显著性统计学意义($P < 0.05$), 此结果提示, 转基因纯合子(+ / +) 小鼠 As 病变最严重, 其次是转基因杂合子(+ / -) 小鼠, 而非转基因小鼠主动脉 As 病变较轻。

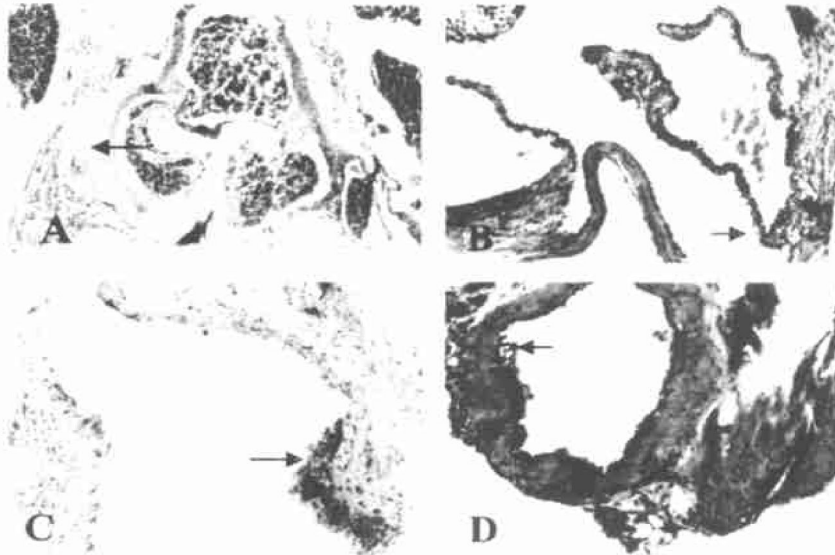


图 2. 高脂饲料 14 周后小鼠动脉粥样硬化病变。A 图为 C57BL/6 小鼠主动脉窦横切面切片, 窦壁有泡沫细胞聚集, 但病变较轻(HE $\times 200$)。B 图为转基因小鼠主动脉窦区明显动脉粥样硬化病变, 瓣膜增厚, 瓣膜及瓣膜附着处主动脉窦壁粘液样变性, 及泡沫细胞(HE $\times 400$)。C 图为转基因小鼠主动脉窦区泡沫细胞被染成桔红色, 油红 O 染色 $\times 200$ 。D 图为转基因小鼠冠状动脉增厚, 内膜及中膜均有泡沫细胞及粘液样变性(HE $\times 200$)。

Figure 2. Lesion of atherosclerosis in artery wall after 14 weeks on the atherogenic diet. Figure A is the lesion in aortic wall of C57BL/6 mice (HE $\times 200$). Figure B is the lesion in aortic wall of homozygous transgenic mice after HE staining ($\times 400$). Figure C is the lesion in aortic wall of homozygous transgenic mice after Oil Red O ($\times 400$). Figure D is lesion in the coronary artery taken from homozygous transgenic mice after HE staining ($\times 200$).

2.4 其它组织的病变

喂 HFHC 饲料 14 周后, 4 组小鼠的肝细胞均有不同程度的脂肪变性, 但转基因纯合子(+ / +) 小鼠最严重, 其次为转基因杂合子(+ / -) 小鼠。光镜下, 转基因纯合子(+ / +) 小鼠肾皮质明显充血, 肾小球体积增大, 内皮细胞增殖, 肾小囊变窄。肾内小动脉明显增厚, 内皮下有一层红染均质的蛋白质, 中膜 SMC 中有空泡样变性(图 3, Figure 3)。其它组小鼠肾脏未见类似病变, 各组小鼠脑、心、肠无明显病变。

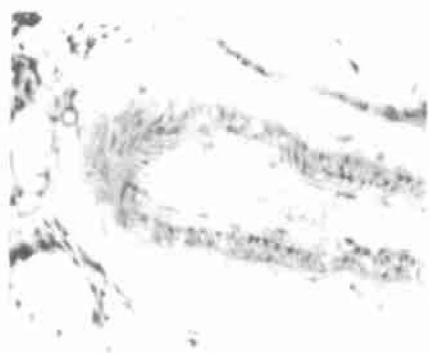


图 3. 转基因小鼠肾动脉内皮下脂质沉积。

Figure 3. Lipid accumulated under endothelia of kidney artery in the transgenic mice. HE $\times 200$

3 讨论

小鼠由于遗传背景清楚, 易于繁殖, 已越来越多地被用于研究遗传性疾病, 包括 As 的遗传学分析。但由于小鼠体积小, 主动脉血管更小, 肉眼观察和分析 As 斑块的分布情况及病变范围比较困难。本研究参照 Paigen 等^[13] 方法, 观察和分析了转 SR-AI 基因小鼠对高脂饮食的反应性。结果发现, 喂高脂饲料 14 周后, 转基因小鼠的主动脉窦壁及瓣膜有明显的 As 病变, 油红 O 染成桔红色。同时在瓣膜及瓣膜附着处血管壁增厚、明显的粘液样变性, 甚至出血, 有的冠状动脉内膜增厚、泡沫细胞聚集、中膜粘液样变性。严重的胸腹主动脉也有损伤, 但病变多位于中膜, 呈灶性改变, 伴有弹力纤维破坏和断裂。病变特点与其它转基因小鼠如转载脂蛋白 B 基因小鼠^[13]、SR-BI 基因敲除小鼠^[15] 及 As 敏感的 C57BL/6 小鼠^[12] 等相似, 主动脉瓣和主动脉窦是好发部位。

为了更好地评价该转基因小鼠对 As 的易感性, 本实验设计了两个对照组, 即 C57BL/6 小鼠和转基因杂合子(+ / -) 小鼠。小鼠由于有较高的 HDL 水平, 一般难以形成 As, C57BL/6 小鼠受 Atr1、Atr2、Atr3 等基因的调控, 是一种 As 敏感小鼠, 喂 1.25% 胆固醇、15% 脂肪和 0.5% 胆酸的致动脉粥样硬化饲料 14 周, 在雌性 C57BL/6 小鼠的心脏与主动脉交接的主动脉瓣膜附着处有很小的病变; 持续喂致动

脉粥样硬化饲料 9 个月, 病变明显加重, 并可波及胸腹主动脉, 甚至冠状动脉^[13], 因此 C57BL/6 小鼠可视为 As 研究的阳性对照组。聚合酶链反应阴性 (-/-) 小鼠与转基因杂合子 (+/-) 小鼠或转基因纯合子 (+/+) 小鼠为同窝或同世代的小鼠, 除未整合人 SR-AI 基因外, 与转基因小鼠有更加相似的遗传背景, 为遗传背景的阳性对照组。喂 1.25% 胆固醇、15% 脂肪和 0.5% 胆酸的致动脉粥样硬化饲料 14 周, 转基因小鼠的主动脉窦起始处和主动脉窦区可见明显的损伤, 包括瓣膜和血管内膜的增生、增厚, 泡沫细胞的聚集和粘液样变性等, 雌性转基因纯合子 (+/+) 小鼠主动脉病变最严重, 转基因纯合子 (+/-) 小鼠亦可见较明显的病变, 但较转基因纯合子 (+/+) 小鼠轻, 而 C57BL/6 小鼠只在心脏与主动脉交接的主动脉瓣膜附着处有很小的病变, 病变主要为粘液样变性, 与文献[12, 13] 观察到的结果基本一致, 聚合酶链反应阴性 (-/-) 小鼠主动脉亦无明显病变, 这些结果表明, 人 SR-AI 转基因小鼠对 As 有易感 As 的倾向。

喂高脂饲料后, 血浆 TC 逐渐升高达 280~350 mg/dL, TC 的升高主要是非 HDLC 成分的升高, 即含载脂蛋白 B 脂蛋白含量增加, 其中包括 IDL、LDL、VLDL 和修饰脂蛋白, 这些都有致 As 的作用, 可能是高脂饲料导致小鼠主动脉 As 病变的重要原因, 但与 C57BL/6 小鼠相比, 转基因小鼠的血脂蛋白成分的改变并未显示统计学意义, 提示 hSR-AI 基因的表达对小鼠血脂代谢无明显的影响, 这与 SR 的功能是一致的, 因为 SR 只能识别和介导被修饰的脂蛋白的代谢, 不能识别正常脂蛋白。因此, 转基因小鼠与非转基因小鼠间 As 病变面积和程度的差别并不是由于血脂代谢差异所造成的。喂高脂饲料的小鼠有不同程度的肝脂肪变性, 但转基因纯合子小鼠更严重, 表明转基因的表达可能更容易导致鼠肝脂代谢紊乱和脂质蓄积。这些研究结果提示 SR-A 在血管内皮细胞的表达可能增加脂质在血管壁的聚集, 有利于 As 的形成, 因此 hSR-AI 转基因小鼠是一种 As 敏感小鼠, SR-A 仍是 As 的关键致病基因之一。

由于小鼠体积小, 用药量少, 易于饲料养和处理等, 因此这一转基因动物模型的建立将在抗动脉硬化药物筛选、新的治疗方案评价等方面具有非常广阔的应用前景。

[参考文献]

- [1] de Winther MP, van Dijk KW, Havekes LM, et al. Macrophage scavenger receptor class A: A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (2): 290-297
- [2] Horvai A, Palinski W, Wu H, et al. Scavenger receptor A gene regulatory elements target gene expression to macrophages and to foam cells of atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92** (12): 5391-395
- [3] 阮英菲, 内藤真, 等. 人冠状动脉粥样硬化中巨噬细胞清道夫受体的免疫组织化学观察. *中国循环杂志*, 1995, **10** (7): 417-419
- [4] Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, et al. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science*, 1992, **258**: 468-471
- [5] Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al. ApoE-deficient mice develop lesions of all phase of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 133-140
- [6] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerotic and susceptibility to infection. *Nature*, 1997, **386**: 292-296
- [7] Gijbels MJJ, Cammen M van der, Laan LJW, et al. Progression and regression of atherosclerosis in APOE3-Leiden transgenic mice: an immunohistochemical study. *Atherosclerosis*, 1999, **144**: 15-25
- [8] de Winther MP, van Dijk KW, van Vlijmen BJ, et al. Macrophage specific overexpression of the human macrophage scavenger receptor in transgenic mice, using a 180 kb yeast artificial chromosome, leads to enhanced foam cell formation of isolated peritoneal macrophages. *Atherosclerosis*, 1999, **147** (2): 339-347
- [9] Wolle S, Via DP, Chan L, et al. Hepatic overexpression of bovine scavenger receptor type I in transgenic mice prevents diet-induced hyperbeta1ipoproteinemia. *J Clin Invest*, 1995, **96**: 260-272
- [10] Wan LX, Chung SS, Yang YZ, et al. Transgenic mice with overexpression of human scavenger receptor A on endothelial cells. *Chin Med J*, 2001, **114** (10): 1078-083
- [11] 万腊香, 杨永宗, Stephen SM Chung, 等. 转基因小鼠中人清道夫受体 AI 基因的稳定遗传和特异表达. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (1): 5-12
- [12] Paigen B. Quantitative assessment of atherosclerosis lesions in mice. *Atherosclerosis*, 1987, **68**: 231-240
- [13] Paigen B, Ishida BY. Atherosclerosis susceptibility differences among progenitors of recombinant inbred strains of mice. *Arteriosclerosis*, 1990, **10**: 316-323
- [14] Purcell-Huynh DA, Farese RV, Johnson DF, et al. Transgenic mice expressing high levels of human apolipoprotein B develop severe atherosclerotic lesions in response to a high-fat diet. *J Clin Invest*, 1995, **95**: 2246-257
- [15] Tangirala RK, Rubin EM, Palinski W. Quantitation of atherosclerosis in murine models: correlation between lesions in the aortic origin and in the entire aorta, and difference in the receptor-deficient and apolipoprotein E-deficient mice. *J Lipid Res*, 1995, **36**: 2320-328

(此文编辑 胡必利)