

功能性法尼醇 X 受体缺失增加载脂蛋白 E 缺陷小鼠动脉粥样硬化损伤

Hanniman EA, Lambert G, McCarthy TC, Sinal CJ

法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)是一种活性胆汁酸转录因子,调节胆汁酸和脂质内环境稳态急需的基因表达。为证实 FXR 功能缺失与动脉粥样硬化风险性与严重程度相关,利用 FXR-基因敲除小鼠(FXR^{-/-})与载脂蛋白 E 基因敲除小鼠(载脂蛋白 E^{-/-})交叉培育出 FXR^{-/-}载脂蛋白 E^{-/-}双缺失小鼠。与单纯 FXR^{-/-}小鼠和载脂蛋白 E^{-/-}小鼠比较,这些双基因缺失小鼠在高脂高胆固醇饮食下更容易导致体重减轻和存活率降低。双基因缺失小鼠还有更高的血脂和致动脉粥样硬化脂蛋白。来自 FXR^{-/-}小鼠和双基因缺失小鼠的肝脏病理显示有明显的脂质堆积、局灶性坏死(伴随血浆中门冬氨酸氨基转移酶水平增加)和炎症基因表达增加。通过 HF/HC 免疫试验小鼠的对应损伤区的测量发现,尽管 FXR^{-/-}小鼠没有发生动脉粥样硬化,与载脂蛋白 E^{-/-}小鼠比较,双基因缺失小鼠的病变面积还是它的两倍。总之,在动脉粥样硬化疾病小鼠模型,FXR 功能缺失与小鼠存活率降低、脂质代谢缺陷的严重性增加和主动脉斑块形成有关。[原载 *J Lipid Res*, 2005, 46 (12): 2 595-604. 孙慧 摘译,胡必利 编校]