

5 脂氧酶活化蛋白抑制剂 MK-886 减轻载脂蛋白 E/ 低密度脂蛋白受体双敲除鼠的动脉粥样硬化

Jawien J, Gajda M, Rudling M, Mateuszuk L, Olszanecki R, Guzik TJ, et al

最近研究指出, 白细胞三烯在动脉粥样硬化中起重要作用。白细胞三烯是由 5 脂氧酶和 5 脂氧酶活化蛋白(five lipoxygenase activating protein, FLAP) 相互作用形成的。由此推测, FLAP 抑制剂 MK-886 可能在致动脉粥样硬化性载脂蛋白 E- 低密度脂蛋白受体双敲除小鼠模型中延缓动脉粥样硬化进展。为此, 我们选取 8 周龄雌性载脂蛋白 E- 低密度脂蛋白受体双敲除小鼠并给予 Western 饮食。实验组($n=10$)除饲以对照组($n=10$)相同饮食外, 还按体重给予 $40 \mu\text{g}/(\text{g}\cdot\text{d})$ MK-886。在鼠六月龄时麻醉后处死, 用形态学方法进行测量。结果发现, 对照组主动脉损伤区占总面积的 $25.2\% \pm 2.9\%$, 而经 MK-886 处理的实验组主动脉损伤区占总面积的 $11.2\% \pm 0.7\%$ ($P < 0.05$)。对主动脉根部切片进行测量发现, 对照组损伤面积为 $455\,494 \pm 29\,564 \mu\text{m}^2$, 而实验组是 $263\,042 \pm 20\,736 \mu\text{m}^2$ ($P < 0.05$)。与对照组相比, MK-886 并不能改变血浆胆固醇脂蛋白性状。最后, 我们发现, MK-886 可能通过减少巨噬细胞含量以及增加胶原和平滑肌细胞含量来提高斑块稳定性。我们的研究结果第一次提示, FLAP 抑制剂 MK-886 能延缓载脂蛋白 E- 低密度脂蛋白受体双靶向基因敲除小鼠的动脉粥样硬化进展。[原载 Eur J Clin Invest, 2006, 36 (3): 141-146. 柯丽琴 摘译, 胡必利 编校]