

敲除清道夫受体 A iv/ E 基因对小鼠氧化型低密度脂蛋白组织分布和清除的影响

王文健¹, 余学清², 史伟¹, 梁馨苓¹, 窦献蕊², 陈文芳², 李晓艳², 刘双信¹, 黄锋先²

(1. 广东省人民医院肾内科, 2. 中山大学附属第一医院肾内科 教育部肾脏病重点实验室, 广东省广州市 510080)

[关键词] 内科学; 清道夫受体; 氧化型低密度脂蛋白; 基因敲除; 脂质代谢; 小鼠

[摘要] 目的 应用清道夫受体 A iv/ E 基因敲除小鼠及其野生对照小鼠, 观察在正常饮食和高脂饮食情况下, 清道夫受体 A iv/ E 对小鼠氧化型低密度脂蛋白分布和清除的影响。方法 用 Southern blot 和免疫组织化学法鉴定实验小鼠清道夫受体 A iv/ E DNA 和蛋白的表达。将 2 月龄雄性野生对照小鼠和清道夫受体 A iv/ E 基因敲除小鼠各 50 只随机分为 4 组: 清道夫受体 A iv/ E 基因敲除小鼠和野生对照小鼠各 38 只, 给予高脂饮食(常规饲料加 15% 油脂和 1.25% 胆固醇)8 周, 观察实验前后血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 及血肌酐等水平的变化; 清道夫受体 A iv/ E 基因敲除小鼠和野生对照小鼠各 12 只, 高脂饮食 3 天后从尾静脉注射 ^{125}I 标记的氧化型低密度脂蛋白, 于 10 min、1、3 和 6 h 获取血液、心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胃、肠、脂肪和肌肉等标本, 分别称取质量并用 γ 射线计数器检测其放射性强度。结果 正常饮食下, 清道夫受体 A iv/ E 基因敲除小鼠和野生对照小鼠血脂水平接近; 高脂饮食下两组小鼠血脂水平均明显升高, 但清道夫受体 A iv/ E 基因敲除小鼠血浆低密度脂蛋白水平明显高于野生对照小鼠; 清道夫受体 A iv/ E 基因敲除小鼠在注射 ^{125}I 标记的氧化型低密度脂蛋白 10 min 后的清除率明显低于野生对照小鼠, 注射 ^{125}I 标记的氧化型低密度脂蛋白 6 h 后其主要分布于肝脏。在心脏和肾脏也有高分布; 高脂饮食条件下, 敲除清道夫受体 A iv/ E 基因对经尾静脉注射的 ^{125}I 标记的氧化型低密度脂蛋白在体内的分布不同于野生对照小鼠。结论 敲除清道夫受体 A iv/ E 后, 小鼠脂质代谢的调节能力受到损伤, 机体对血液中氧化型低密度脂蛋白的清除能力下降, 组织细胞对氧化型低密度脂蛋白的摄取减少, 低密度脂蛋白水平升高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Impact of Scavenger Receptor Class A Type iv/ E on Distribution and Clearance of Oxidative Low Density Lipoprotein in Mice

WANG Wen Jian¹, YU Xue Qing², SHI Wei¹, LIANG Xin Ling¹, DOU Xian Rui², CHEN Wen Fang², LI Xiao Yan², LIU Shuang Xin¹, and HUANG Feng Xian²

(1. Department of Nephrology, Guangdong Provincial Peoples' Hospital; 2. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University the Key Lab of Kidney Disease of Education Ministry, Guangzhou 510080; China)

[KEY WORDS] Scavenger Receptor; Oxidized Low Density Lipoprotein; Gene Knockout; Lipid Metabolism; Mouse

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the impact of scavenger receptor class A type iv/ E (SR A iv/ E) on the clearance and distribution of oxidized low density lipoprotein (LDL) of mouse under the condition of normal diet and high lipid diet. **Methods** Each one of SR A iv/ E gene knock out ($\text{SR}^{-/-}$) mice and wild control ($\text{SR}^{+/+}$) mice was randomly picked from each strip to be identified by Southern blot and immunohistochemistry. And then, 50 $\text{SR}^{-/-}$ and 50 $\text{SR}^{+/+}$ 2-month-old male, weighting about 25 g mice were divided into 4 groups: 38 $\text{SR}^{-/-}$ mice and 38 $\text{SR}^{+/+}$ mice were fed with high lipid diet (normal food with 15% fatty and 1.25% cholesterol) for 8 weeks. The serum levels of creatinine (Cr), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), LDL, high density lipoprotein (HDL), apolipoprotein A (apo A), apolipoprotein B (apo B) and body weight (BW) were measured at 8 weeks. 12 $\text{SR}^{-/-}$ mice and 12 $\text{SR}^{+/+}$ mice were intravenous injected ^{125}I labeled ox-LDL (^{125}I -ox-LDL) through their tail veins after 3 days high lipid diet. 10 min and 3 h after injection, blood samples were harvested from 6 mice by cutting the tail, 1 h and 6 h after injection, blood samples were harvested again respectively from eye veins. After humanly killed, the heart, liver, spleen, lung, kidney, stomach, intestines, fat as well as muscle samples were harvested and carefully weighted after circulation was perfused with 5 mL PBS at 4 °C. The radiation activity was determined in a multiple-channel gamma counter.

Results No significant difference of serum levels of lipid were found between $\text{SR}^{-/-}$ and $\text{SR}^{+/+}$ mice fed with

[收稿日期] 2006-10-16 [修回日期] 2007-02-01

[基金项目] 国家自然科学基金(30670979)和广东省自然科学基金(5001206)资助

[作者简介] 王文健, 博士, 副主任医师, 主要从事脂质代谢、脂质肾脏损伤机制、肾脏纤维化机制及其防治的基础和临床研究, E-mail 为 wwjph@yahoo.com。余学清, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事肾脏纤维化、腹膜纤维化防治的基础和临床研究。史伟, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事肾脏纤维化、血管钙化防治的基础和临床研究。

ND, however the serum levels of TC, TG, LDL, HDL increased drastically after HD for 8 weeks. Significant higher serum level of LDL was found in SR^{-/-} mice compared with SR^{+/+} mice. The clearance rate of ¹²⁵I-oxLDL injected through tail vein was significantly delayed in SR^{-/-} mice compared to that of SR^{+/+} mice at 10 min after injection, though no significant difference of the distribution of ¹²⁵I-oxLDL was found between SR^{-/-} and SR^{+/+} mice all the time. More than half amount of injected radioactivity was mainly located in liver, the relative high radioactivity also showed in heart and kidney. **Conclusions** The results demonstrated that the lipid metabolism is disturbed after SR A iv/ \ominus gene was knocked out in mice, manifested by a decreasing of clearance rate of ox-LDL and an accumulation of LDL in circulation.

清道夫受体 iv/ \ominus SR A iv/ \ominus 是一种细胞表面的糖蛋白,属于受体超家族,可以介导、识别和清除循环及组织中的多种多聚阴离子,如氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、乙酰化低密度脂蛋白等,在泡沫细胞形成、宿主防御、细胞粘附和细胞增殖等细胞事件以及动脉粥样硬化进程中发挥重要作用^[1]。研究发现,敲除 SR A iv/ \ominus 基因可以减少 ox-LDL 在组织局部的聚集,但对体内 ox-LDL 分布和清除产生的影响并未见报道,本研究应用 SR A iv/ \ominus 基因敲除小鼠及其同系野生对照小鼠,观察在正常饮食和高脂饮食的条件下 SRA iv/ \ominus 对血脂水平、ox-LDL 分布和清除的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

SR A iv/ \ominus 基因敲除小鼠及其同系野生对照小鼠由中山大学公共卫生学院凌文华教授提供,含有 SR A iv/ \ominus DNA 探针的质粒 122 由日本 Obihiro 大学 Hiroshi Suzuki 教授惠赠,DNA 提取试剂盒购于 Gentra 公司、地高辛 DNA 探针标记试剂盒购于 Boehringer Mannheim 公司,限制性内切酶 Pst iv、Xho iv、Bgl \ominus 及 Hind \ominus 酶切标记 Marker 购于 BioLabs 公司。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 购于 CalBio-Chem 公司。大鼠抗小鼠 CD204 单克隆抗体购于 Serotec 公司。低温离心机(Hettich, Universal 32R)和杂交炉(Biometra, Compact Line OV4)(德国);低温冰箱(HFU-21)、凝胶成像和化学发光图像分析系统(ALPHA Fluorchem 8900)及 Sephadex G-25 柱层析法纯化(PD-10 柱, Pharmacia)(美国);紫外交联仪(BLX-254, 法国);冰冻切片机(SAKURA CM502)、摄像系统(Olympus C-35AD-4)和全自动生化分析仪(HITACHI-707)(日本);多管放射免疫计数仪(DFM-96 型,众成机电公司)。

1.2 清道夫受体基因敲除小鼠的建立

敲除 SR A iv/ \ominus 基因位于第 8 对染色体 4 号外显子,应用电穿孔技术将破坏的清道夫受体基因转染到胚胎干细胞,再将含有已经被破坏的清道夫受体等位基因的胚胎干细胞注入 C57B1/6J 小鼠的囊

胚,植入 ICR 小鼠受者的子宫获得嵌合体小鼠。用 ICR 雌性小鼠与嵌合体小鼠杂交得到杂合突变体,将杂合体小鼠兄妹杂交,即可在同窝子代分别得到 SR A iv/ \ominus 基因敲除(SR^{-/-})和未敲除(SR^{+/+})的纯合体。含有突变基因杂合体和纯合体小鼠的外表、发育和生殖能力均正常^[2]。应用 SR A iv/ \ominus DNA 的部分基因序列作为探针,通过 Southern blot 方法检测突变基因是否存在^[3]。采用冰冻组织切片应用免疫组织化学法观察 SR A iv/ \ominus 蛋白的表达。

1.3 动物分组

将 2 月龄雄性 SR^{+/+} 和 SR^{-/-} 组小鼠各 50 只随机分为 4 组:38 只 SR^{-/-} 小鼠和 SR^{+/+} 小鼠,实验前各随机抽取 7 只小鼠检测血脂和体重,随后给予高脂饮食 8 周,眶静脉取血后断颈处死。另 12 只 SR^{-/-} 小鼠和 SR^{+/+} 小鼠,高脂饮食 3 天后从尾静脉注射 ¹²⁵I-ox-LDL,放射性强度注射剂量为 $2.2 \pm 0.3 \times 10^5$ cpm/g,注射容积为 0.20 ± 0.03 mL,于术后 10 min、3 h 每组各取 6 只,称体重,麻醉后断尾取血,1 h 和 6 h 再分别眶静脉取血,然后断颈处死,PBS 主动脉灌洗后,取心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胃、肠、脂肪和肌肉等组织,分别称取重量(湿重)。并用 γ 射线计数仪检测其放射性强度。

1.4 低密度脂蛋白的 ¹²⁵I 标记和氧化修饰

LDL 标记前用 4 °C、0.01 mol/L PBS 透析,24 h 去除 EDTA,中间换液 4 次。LDL 应用 Iodogen 法标记,标记后应用 Sephadex G-25 柱层析法纯化。标记后的 ¹²⁵I-LDL 立即用 0.01 mol/L PBS 将 LDL 稀释至 1 g/L;加入 5 mmol/L 硫酸铜溶液,反应终浓度为 5 μ mol/L,37 °C 氧化 22 h;氧化修饰后的 ¹²⁵I-ox-LDL 的标记率为 63.3%,放射性化学纯度为 94.7%,放射性比活度 0.5×10^{11} cpm/g,用微孔滤膜过滤除菌,4 °C 避光保存待用。

1.5 氧化型低密度脂蛋白在血中的清除率及在体内的分布

尾静脉注射前 3 天给予高脂饮食,用于尾静脉注射的 ¹²⁵I-ox-LDL 用 0.01 mol/L PBS 稀释,使 ox-LDL 终浓度为 125 mg/L;取心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胃、小肠、脂肪、肌肉等整体标本,分别称重。采用多管放射免疫计数仪检测放射性强度。以其占注射总

剂量百分比的组内均数分别比较 $SR^{+/+}$ 小鼠和 $SR^{-/-}$ 小鼠 ox -LDL 在血液中的清除率以及在全身分布的差异。

1.6 血脂分析

在全自动生化分析仪上检测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、LDL、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 及血肌酐等水平。

1.7 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 Student-*t* 检验。使用 SPSS12.0 统计软件。

2 结果

2.1 清道夫受体基因敲除小鼠的鉴定

在 SR A iv/ \ominus 基因未敲除小鼠 DNA 基因组可见 23 kb SR A iv/ \ominus DNA 条带, 而在 SR A iv/ \ominus 基因敲除小鼠 DNA 基因组仅见 10 kb SR A iv/ \ominus DNA 条带, 证实 SR A iv/ \ominus 基因敲除成功 (图 1)。在野生对照小鼠的肝脏、脾脏和肾脏中均有 SR A iv/ \ominus 蛋白的表达, 而在 SRA iv/ \ominus 基因敲除小鼠肾脏中没有蛋白水平的表达, 证实 SR A iv/ \ominus 基因敲除成功 (图 2)。

2.2 清道夫受体 A iv/ \ominus 基因敲除对小鼠脂质代谢和体重的影响

普通饮食时 $SR^{-/-}$ 组小鼠血 LDL、HDL 和体重与 $SR^{+/+}$ 组小鼠相比无明显差异 (表 1)。高脂饮食 8 周后, $SR^{-/-}$ 组小鼠血 LDL 和体重升幅分别达 60.0% 和 29.9%, 而 $SR^{+/+}$ 组小鼠血 LDL 和体重升幅分别为 17.2% 和 13.9%, 两者差异显著 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$); $SR^{-/-}$ 组小鼠血 TG、TC 和 HDL 的升高幅度与 $SR^{+/+}$ 组小鼠比较差异无显著性, 两组血载脂蛋白升高幅度接近。

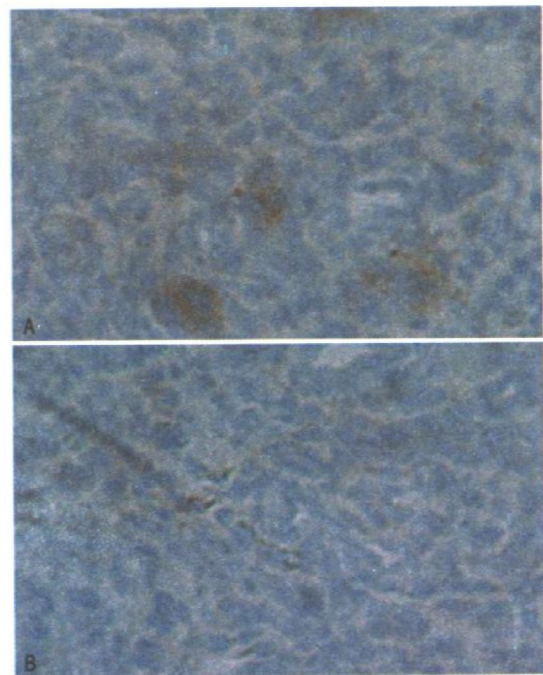


图 2. 免疫组织化学检测结果 (400 \times) A 为 $SR^{+/+}$ 小鼠, B 为 $SR^{-/-}$ 小鼠。

表 1. 清道夫受体 A iv/ \ominus 基因敲除对小鼠血脂和体重的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

指 标	0 周		8 周	
	$SR^{+/+}$	$SR^{-/-}$	$SR^{+/+}$	$SR^{-/-}$
体重 (g)	26.2 \pm 2.60	27.1 \pm 2.2	31.4 \pm 1.30	34.3 \pm 1.5 ^a
TG (mmol/L)	1.31 \pm 0.60	1.23 \pm 0.60	1.76 \pm 0.20	2.01 \pm 0.20
TC (mmol/L)	2.78 \pm 0.60	2.64 \pm 0.50	3.96 \pm 0.20	4.05 \pm 0.30
LDL (mmol/L)	0.24 \pm 0.10	0.23 \pm 0.10	0.34 \pm 0.10	1.02 \pm 0.20 ^b
HDL (mmol/L)	1.81 \pm 0.20	1.77 \pm 0.20	2.01 \pm 0.20	2.38 \pm 0.20
载脂蛋白 A (mmol/L)	0.14 \pm 0.00	0.15 \pm 0.00	0.15 \pm 0.00	0.15 \pm 0.00
载脂蛋白 B (mmol/L)	0.05 \pm 0.00	0.04 \pm 0.00	0.05 \pm 0.00	0.04 \pm 0.00
肌酐 (μ mol/L)	21.1 \pm 5.90	20.6 \pm 6.20	21.7 \pm 1.90	20.9 \pm 2.10

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 $SR^{+/+}$ 组比较。

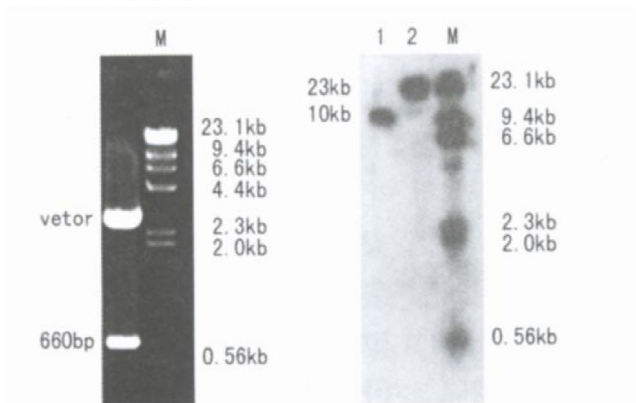


图 1. Southern blot 检测结果 M 为 marker, 1 为 $SR^{-/-}$ 小鼠, 2 为 $SR^{+/+}$ 小鼠。

2.3 清道夫受体 A iv/ \ominus 基因敲除对血浆氧化型低密度脂蛋白清除的影响

125 Fox-LDL 注射后 10 min, 血液中的放射性强度显著下降, 野生对照小鼠下降幅度显著大于基因敲除小鼠 ($P = 0.048$); 1 h 后两组小鼠血液中的放射性强度差异无显著性。 125 Fox-LDL 注射后 1 h 机体 75% ox -LDL 被清除, 6 h 后 85% 被清除, 而同时段肝脏 ox -LDL 含量为注射剂量的 46% ~ 60%。应用质量标准化后, 注射 6 h 后肾脏、肺脏、心脏都有较高浓度的 ox -LDL 蓄积 (图 3)。

2.4 清道夫受体 A iv/ \ominus 基因敲除对氧化型低密度脂蛋白在全身分布的影响

125 Fox-LDL 注射 1 h 和 6 h 后, 随着血浆中放射

性强度的迅速降低,肝脏中的放射性强度持续增高(分别为注射总剂量的60%和50%),在心脏和肾脏中的分布也较高(注射总剂量的7%~13%),而在胃、肠、脂肪和肌肉组织中的含量相对较低(注射总剂量的3%~5%)。应用单位组织质量标准化后,注射1 h后在心、肝、脾、肺、肾等血流丰富的脏器中单位组织含量较多,而在胃、肠、脂肪、肌肉等单位组织中含量较低;注射6 h后仍然维持相似的状态(表2)。但基因敲除小鼠脂肪组织中 ox-LDL 含量显著低于野生对照小鼠(表3)。

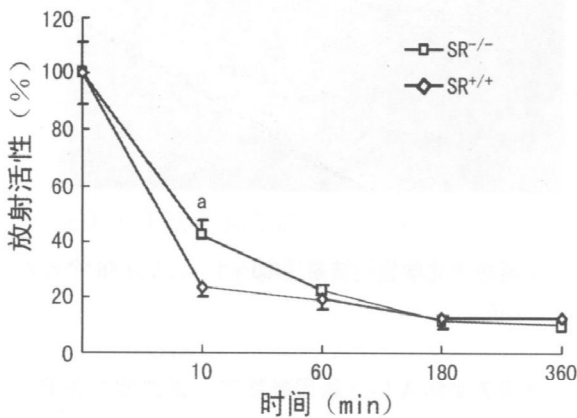


图3. 清道夫受体 A iv/ \ominus 基因敲除对血浆氧化型低密度脂蛋白清除率的影响 a 为 $P = 0.048$, 与同时时间点基因敲除小鼠比较。

表2. ^{125}I 标记的氧化型低密度脂蛋白注射后在各组织器官中单位组织放射性强度占注射总剂量的百分比

	1 h		6 h	
	SR ^{-/-}	SR ^{+/+}	SR ^{-/-}	SR ^{+/+}
心脏	7.5% \pm 0.8%	8.8% \pm 3.3%	4.2% \pm 1.8%	4.5% \pm 1.2%
肝脏	59.5% \pm 15.4%	60.9% \pm 16.8%	48.6% \pm 15.6%	47.5% \pm 10.1%
脾脏	3.9% \pm 0.7%	2.1% \pm 0.7%	1.6% \pm 0.7%	1.7% \pm 0.9%
肺	11.8% \pm 2.8%	12.8% \pm 5.4%	6.0% \pm 1.5%	6.6% \pm 1.8%
肾脏	14.1% \pm 1.7%	13.0% \pm 2.5%	7.4% \pm 2.4%	8.7% \pm 1.6%
胃肠	3.6% \pm 1.6%	4.9% \pm 2.7%	3.2% \pm 1.5%	3.5% \pm 1.9%
脂肪	4.2% \pm 1.2%	4.0% \pm 2.1%	2.3% \pm 0.6%	3.4% \pm 1.2%

3 讨论

2002年我们首次应用 SR A iv/ \ominus 基因敲除小鼠观察到在高脂饮食下 SR A iv/ \ominus 基因缺失小鼠较野生对照小鼠表现出更为严重的脂质代谢紊乱^[3]。研究报道大鼠过度表达 SR A iv, 血清 TG 水平升高, TC 水平下降^[4]。两个研究从不同的角度证实了清道夫受体 A 对脂质代谢的重要调节作用, 但都没有进一步阐明其机制。

表3. ^{125}I 标记的氧化型低密度脂蛋白注射后各组织器官中的放射性 ($\times 10000$ cpm/g)

	1 h		6 h	
	SR ^{-/-}	SR ^{+/+}	SR ^{-/-}	SR ^{+/+}
心脏	26.3 \pm 4.1	26.6 \pm 6.0	20.5 \pm 4.3	19.2 \pm 6.4
肝脏	25.3 \pm 7.1	22.6 \pm 7.7	16.1 \pm 4.0	14.7 \pm 5.7
脾脏	16.6 \pm 3.6	10.9 \pm 5.2	10.0 \pm 2.6	7.9 \pm 5.0
肺	42.5 \pm 11.0	35.4 \pm 18.7	27.1 \pm 6.9	26.2 \pm 5.0
肾脏	19.6 \pm 6.0	17.0 \pm 2.5	13.3 \pm 3.7	11.0 \pm 1.9 ^a
胃	1.3 \pm 0.6	1.7 \pm 1.6	2.7 \pm 0.8	2.0 \pm 1.2
小肠	2.4 \pm 0.7	2.5 \pm 1.3	2.6 \pm 0.7	1.8 \pm 0.5 ^a
脂肪	2.6 \pm 0.8	2.5 \pm 1.4	1.5 \pm 0.4	2.4 \pm 0.8 ^a
肌肉	4.6 \pm 0.6	2.5 \pm 1.8	2.6 \pm 0.7	3.5 \pm 1.1

a 为 $P < 0.05$, 与同时时间点的 SR^{+/+} 组比较。

SR A iv/ \ominus 对脂质代谢的影响并未引起足够重视。清道夫受体 A 基因与脂蛋白脂酶基因相似, 介导外周血液中修饰的脂质(如乙酰化 LDL、ox-LDL) 进入细胞内, 这种摄取作用不受细胞内高浓度胆固醇的反馈调节, 因而极易导致脂质在细胞体内的积聚, 在泡沫细胞的形成过程中发挥着至关重要的作用^[5,6]。由于 SR A iv/ \ominus 广泛存在于巨噬细胞、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞、肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞等细胞表面^[1,7], 且在高脂、高糖、炎症状态表达增加^[8], 因而 SR A iv/ \ominus 对机体脂质代谢的影响难以避免, 但既往的研究主要集中在 SR A iv/ \ominus 对机体局部脂质集聚的影响, SR A iv/ \ominus 对血脂水平的影响及其机制的研究并未引起足够的重视。国外尚未见相关的文献报道。

本研究结果在一定程度上阐明了 SR A iv/ \ominus 影响脂质代谢的机制。由于 SR A iv/ \ominus 主要识别的是 ox-LDL, 我们观察了 SR A iv/ \ominus 基因敲除小鼠及其野生对照小鼠对经尾静脉注射入小鼠体内的 ^{125}I -ox-LDL 清除能力, 结果发现敲除 SR A iv/ \ominus 基因小鼠对从尾静脉注射入小鼠体内的 ^{125}I -ox-LDL 的快速(10 min 内)清除能力下降, 在高脂饮食情况下血 LDL 水平较对照小鼠明显增加, 但 1 h 后对同一剂量的 ^{125}I -ox-LDL 的清除率似乎没有太大的改变。6 h 后小肠组织中的 ^{125}I -ox-LDL 显著低于野生对照小鼠, 脂肪组织中 ^{125}I -ox-LDL 的蓄积量显著高于野生对照小鼠。因而推测 SR A iv/ \ominus 基因敲除小鼠对 ^{125}I -ox-LDL 的持续快速清除能力下降可能是高脂血症情况下小鼠体内 LDL 升高的主要机制。

Ling 等^[9]报道, SR A iv/ \ominus 基因缺失小鼠仍然可以快速清除 ox-LDL 和乙酰化 LDL, 与我们观察的结果并不完全一致, 我们之所以能够观察到在尾静脉

注射¹²⁵I-ox-LDL 10 min 后 SR A iv/ \ominus 基因敲除小鼠与野生对照小鼠对 ox-LDL 清除率的细微差别是由于我们在实验前给予 3 天的高脂饮食, 在机体血脂水平升高的情况下, 各种氧化修饰的 LDL 也会相应增加, 由于 ox-LDL 以及脂肪酸过氧化产物修饰的 LDL 可以明显抑制肝细胞对同位素标记的 ox-LDL 的摄取^[10], 这使得机体对经尾静脉注射的微量 ox-LDL 不至于因代谢过快而难以观察。

由于在高脂和应激的情况下, 另外能清除 ox-LDL 受体——凝集素样 ox-LDL 受体 1(LOX-1) 的表达上调^[7], 这可能是即使在 SR A iv/ \ominus 基因缺失小鼠, 仍然可以清除机体内的 LDL 保持血液中血脂水平相对稳定的重要原因。

我们认为敲除小鼠 SR A iv/ \ominus 基因后, 脂质代谢的调节能力受到损伤, 表现为机体对血液中 ox-LDL 的清除能力下降, 组织细胞对 ox-LDL 的摄取减少, 最终导致血 LDL 水平升高。

[参考文献]

[1] Greaves DR, Gordon S. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors [J]. *J Lipid Res*, 2005, **46** (1): 11-20.

- [2] Suzuki H, Jishage K. Physiological roles of macrophage scavenger receptor type A iv/ \ominus in vivo [J]. *Seikagaku*, 2001, **73** (3): 183-186.
- [3] 王文健, 余学清, 李晓艳, 郑勋华, 夏敏, 凌文华. 清道夫受体 A iv/ \ominus 对小鼠脂质代谢的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, **18** (9): 1089-093.
- [4] Gao Jun, Liu Depei, Huang Yue, Wei Y, Liu D, Liu G, Liang C, et al. Excessive expression of the scavenger receptor class A type iv can significantly affect the serum lipids [J]. *Acta Biochemica Biophysica Sinica*, 2003, **35** (2): 117-121.
- [5] Asmis R, Begley JG, Jelk J, Everson WV. Lipoprotein aggregation protects human monocyte-derived macrophages from oxLDL-induced cytotoxicity [J]. *J Lipid Res*, 2005, **46** (6): 1124-132.
- [6] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, et al. Scavenger receptors class A- iv/ \ominus and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277** (51): 49982-988.
- [7] Ueno T, Kaname S, Takaichi K, Nagase M, Tojo A, Onozato ML, et al. LOX-1, an oxidized low-density lipoprotein receptor, was upregulated in the kidneys of chronic renal failure rats [J]. *Hypertens Res*, 2003, **26** (1): 117-122.
- [8] Fukuhara-Takaki K, Sakai M, Sakamoto Y, Takeya M, Horiuchi S. Expression of class A scavenger receptor is enhanced by high glucose in vitro and under diabetic conditions in vivo: one mechanism for an increased rate of atherosclerosis in diabetes [J]. *J Biol Chem*, 2005, **280** (5): 3355-364.
- [9] Ling W, Lougheed M, Suzuki H, Buchan A, Kodama T, Steinbrecher UP. Oxidized or acetylated low density lipoproteins are rapidly cleared by the liver in mice with disruption of the scavenger receptor class A type iv/ \ominus gene [J]. *J Clin Invest*, 1997, **100** (2): 244-252.
- [10] Itabe H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, **26** (1): 1-9.
- (此文编辑 文玉珊)

《中华现代内科学杂志》征稿

《中华现代内科学杂志》为中华临床医学学会主办的内科专业学术刊物。本刊为月刊, 具有 ISSN/CN 标准刊号, ISSN 1681-6676 CN 98-0323/R; 被美国化学文摘(CODEN: ZXNZAY)、波兰哥白尼索引、中文生物医学期刊文献数据库、中国生物医学期刊引文数据库、国家科技部《中文科技期刊数据库》、中华首席医学网等收录, 国内外读者均可以在中华首席医学网免费阅读杂志全文。

主要栏目: 专论、内科论坛、论著、综述与讲座、临床医学、经验交流、心电图分析、临床病理(病例)讨论、实验研究、中西医结合、中医中药、特检与临床、药物与临床、内科护理、误诊分析、病例报告、医院感染地等。

本刊欢迎如下稿件:

1、有实际指导意义的述评、临床研究、经验介绍、临床病理(例)讨论和病例报告, 以及反映国内外内科重要进展的文献综述等。

2、探讨大内科领域(心血管内科、神经内科、血液内科等)某一方面的理论研究、临床基础研究和实验研究工作成果的论文。

3、中医药、中西医结合防治常见内科疾病的经验和科研成果。

4、新技术、新疗法、新器械的创制, 书评, 学术讨论、学术动态等。

本刊发表周期短, 免收审稿费。论文发表后颁发论文证书。对省/部级以上部门科研基金资助项目的论文优先刊登。欢迎投稿!

投稿信箱: 北京市海淀区 83-106 信箱《中华现代内科学杂志》编辑部; 邮编: 100083; E-mail 为 neikexue@sohu.com; 电话为 010-62242528; 传真为 010-62245829; 网址: www.shouxi.net&www.cmmj.net; 网络实名: 首席医学网。