

肝 X 受体激动剂对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 动脉粥样硬化发生发展的影响

代小艳, 欧翔, 郝新瑞, 曹冬黎, 胡炎伟, 李晓旭, 唐朝克

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化; ATP 结合盒转运体 A1; 肝 X 受体; 胆固醇

[摘要] **目的** 观察肝 X 受体激动剂 T0901317 对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化发生发展的影响, 以探讨肝 X 受体激动剂在防治动脉粥样硬化中的作用。**方法** 将 52 只载脂蛋白 E 基因敲除小鼠随机分为四组: 基础组 ($n=10$) 8 周末处死; 对照组 ($n=14$) 给予赋型剂灌胃 14 周; 预防组 ($n=14$) 给予 T0901317 灌胃 $[10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 14 周; 治疗组 ($n=14$) 给予赋型剂灌胃 8 周, 自第 9 周开始给予 T0901317 灌胃 $[10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 。后三组都于 14 周末安乐处死, 苏丹Ⅲ染色检测主动脉内膜动脉粥样硬化病变面积, 油红 O 染色动脉粥样硬化斑块和肝脏, 光镜下观察斑块和肝脏内脂滴。氧化酶法测定载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血清甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A iv 和载脂蛋白 B 水平。基因芯片检测相关基因表达情况。实时定量 PCR 检测载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏、小肠、主动脉和脑组织肝 X 受体 α 、 β 、ATP 结合盒转运体 A1、G1、G5 和 G8 基因表达。**结果** T0901317 能减轻主动脉内膜动脉粥样硬化病变; 光镜下可见斑块和肝脏内有染成红色的脂滴, 且 T0901317 能增加斑块和肝脏内脂质的蓄积, 并能增加预防组和治疗组载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血清甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A iv 水平; 引起肝 X 受体靶基因如肝 X 受体 α 、ATP 结合盒转运体 A1 等基因表达上调, 同时引起某些炎症基因如白细胞介素 1 α 和白细胞介素 6 等基因表达下调; 增加载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏、小肠、主动脉和脑组织脂质代谢相关基因的表达, 如肝 X 受体 α 、肝 X 受体 β 、ATP 结合盒转运体 A1、ATP 结合盒转运体 G1、ATP 结合盒转运体 G5、ATP 结合盒转运体 G8 等基因表达。**结论** 肝 X 受体 α 激动剂 T0901317 能减轻载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉内膜动脉粥样硬化病变; 增加载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血清甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A iv 水平; 肝 X 受体 α 激动剂 T0901317 能增加载脂蛋白 E 基因敲除小鼠肝脏、小肠、主动脉和脑组织肝 X 受体 α 、 β 、ATP 结合盒转运体 A1、G1、G5 和 G8 基因的表达。

[基金项目] 国家自然科学基金(30470720)资助; 湖南省自然科学基金(06jj5058)资助

[作者简介] 代小艳, 硕士研究生。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail 为 tchaoke@yahoo.com.cn。