

•研究论文摘要•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0534-01

肾上腺髓质素减轻载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化发生发展

潘春水, 于芳, 赵晶, 陈丽, 曹长琦, 唐朝枢, 齐永芬

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 分子心血管学教育部重点实验室, 北京市 100083)

[关键词] 病理学与病理生理学; 肾上腺髓质素; 动脉粥样硬化; 降钙素受体样受体; 受体活性修饰蛋白; 载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠

背景与目的 肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)是由52个氨基酸残基组成的调节循环系统功能稳态的多功能肽。本工作观察高脂膳食载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠动脉 ADM 及其受体系统—降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CRLR)和受体活性修饰蛋白(receptor activity modifying proteins, RAMP)的变化及外源性 ADM 对高脂膳食载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的作用。**方法** 17 周龄载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠喂饲高脂膳食4周,皮下包埋渗透泵持续给与 ADM [300 ng/(kg·h)]4周,放射免疫分析方法测定血浆和血管 ADM,逆转录聚合酶链反应和 Western blot 分别检测 CRLR 和受体活性修饰蛋白 mRNA 和蛋白水平。超声检测小鼠血管的结构和功能。**结果** 高脂膳食4周的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血浆甘油三酯、总胆固醇和 LDL 分别较同周龄的对照 C57BL/6J 鼠增加4倍、4.9倍和1.85倍, HDL 则减少25%(均 $P < 0.01$);高脂膳食的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血管内见较大的斑块,血管厚度增加。高脂膳食的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血浆和血管组织中 ADM 含量分别较 C57BL/6J 小鼠增加124%和284%(均 $P < 0.01$)。Western blot 发现载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血管组织中 CRLR,受体活性修饰蛋白1,受体活性修饰蛋白2和受体活性修饰蛋白3蛋白水平分别较正常 C57BL/6J 小鼠增加55.7%、68.5%、58%和110.5%(均 $P < 0.01$)。与单纯喂饲高脂的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠相比,ADM 可明显改善载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血脂水平,ADM 处理组载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠主动脉管壁面积和斑块面积分别降低16%和76%;主动脉斑块面积与血管管腔面积比值降低65%。超声检测发现 ADM 治疗组载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠主动脉升支管壁厚度降低8.1%,主动脉升支和肝后腹主动脉内膜中层厚度减少,腹主动脉最大内径差增加68.5%。**结论** 高脂膳食的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血管内源性 ADM 及其受体系统明显上调,外源性给与 ADM 则显著改善高脂膳食载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠的脂质紊乱,减轻血管内斑块形成,明显改善高脂膳食载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠血管的弹性,改善血管功能。ADM 及其受体系统在抗动脉粥样硬化中可能具有重要的保护作用,可能是临床防治动脉粥样硬化的新靶点。

(此文编辑 胡必利)