

过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动剂罗格列酮对 β -catenin 信号途径的调控研究

王 静¹, 江 淼², 王育林², 易光辉¹, 阮长耿²

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001; 2. 苏州大学附属第一医院江苏省血液研究所, 江苏省苏州市 215006)

[关键词] 病理学与病理生理学; 罗格列酮; 血管平滑肌细; 球囊导管拉伤; 泡沫细胞

目的 在细胞和动物模型上, 研究了调控 β -catenin 水平对血管平滑肌细胞分化增殖的影响。**方法** 体外培养大鼠动脉平滑肌细胞, 以过氧化体增殖物激活型受体(PPAR) γ 激动剂—罗格列酮为刺激药物, 观察细胞生长曲线、测定 β -catenin 及其上、下游基因 GSK3 β 、cyclin D1 的表达。另外, 以高脂饮食喂养结合球囊导管拉伤内皮, 建立兔动脉粥样硬化模型。将模型家兔分为对照组和给药组, 测定各组动脉中膜平滑肌的增生程度以及 β -catenin 和相关上、下游基因的表达。**结果** 罗格列酮对肺癌大鼠动脉平滑肌细胞具有明显的抑制增殖作用。不同浓度的罗格列酮抑增殖作用的时间曲线基本相同, 于培养 3 天左右最明显。高浓度的罗格列酮的抑增殖作用比低浓度组更显著。罗格列酮的抑增殖效应呈时间和浓度依赖性; β -catenin 和 cyclin D1 的表达与罗格列酮显著负相关。细胞内 β -catenin 和 cyclin D1 蛋白水平随罗格列酮作用浓度的增加而降低。而 GSK3 β 则随罗格列酮作用浓度的增加而升高; 高脂饮食喂养 6 周并以球囊导管拉伤内皮处理后的家兔主动脉在光镜下表现为: 内膜显著增生, 内膜与中膜间的弹力膜完全破坏, 大量泡沫细胞形成, 泡沫细胞胞浆中有大量脂质空泡。而罗格列酮干预组的斑块厚度显著降低, 泡沫细胞数量明显减少, 弹力膜完整。作为对照的阿托伐他汀干预组与高脂饮食组差异不明显; 高脂饮食喂养的家兔主动脉壁内、中膜厚度(2.22 ± 0.16 mm)较正常饮食组(0.54 ± 0.10 mm)显著增加($P < 0.0001$), 予罗格列酮干预后内中膜厚度(1.46 ± 0.43 mm)显著降低($P < 0.05$)。上述结果说明, PPAR γ 激动剂罗格列酮确实能降低胞内 β -catenin 水平, 降低 β -catenin 下游基因——cyclin D1 的表达, 抑制平滑肌细胞的增殖曲线。**结论** 在家兔动脉粥样硬化模型中, 罗格列酮干预后 β -catenin 及其下游基因表达都降低; 平滑肌细胞分化增殖而来的泡沫细胞形成显著减少, 可以认为, 这一作用至少部分是通过罗格列酮促进 APC-Axin-GSK3 β 复合物的形成, 降低胞内 β -catenin 水平, 从而抑制细胞增殖所产生的。

(此文编辑 王 佐)