

烟酸对高脂血症兔瘦素、过氧化体增殖物 激活型受体 γ 和 CD36 表达的影响

阳 军¹, 赵水平², 董劲壮², 李 靖², 范文娟¹, 吴智鸿²

(1. 湖南省人民医院心内科, 湖南省长沙市 410005; 2. 中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 烟酸; 瘦素; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; CD36; 脂肪组织; 高脂血症

[摘要] 目的 探讨烟酸对高脂血症兔血清瘦素及皮下脂肪组织瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 及 CD36 mRNA 表达的影响。方法 12 只健康雄性新西兰兔给予高胆固醇饮食饲养 8 周后, 随机分为高脂组及烟酸组; 高脂组继续饲以高胆固醇饲料 6 周; 烟酸组在饲以高胆固醇饲料的基础上给予烟酸 0.2 g/(kg·d), 共 6 周。另选择普通饮食 14 周兔 ($n=6$) 作为对照组。实验结束后, 取腹股沟处皮下脂肪组织称重并冻存, 用酶联免疫吸附法测定血清及脂肪细胞培养基瘦素水平; 半定量逆转录聚合酶链反应测定脂肪组织瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 及 CD36 mRNA 的表达。此外, 在体外观察不同浓度的烟酸对高脂兔脂肪细胞瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 及 CD36 mRNA 的表达。结果 高脂组兔血清及脂肪组织瘦素水平明显高于正常对照组, 烟酸治疗 6 周后可降低血清及脂肪组织瘦素水平。逆转录聚合酶链反应表明烟酸组较高脂组瘦素 mRNA 表达降低, 瘦素 mRNA 与过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 和 CD36 mRNA 的表达呈负相关。体外实验亦表明, 烟酸呈剂量依赖性地降低脂肪细胞瘦素 mRNA 表达, 并剂量依赖性地上调过氧化体增殖物激活型受体 γ 及 CD36 mRNA 的表达。结论 烟酸治疗能降低高脂血症兔血清及脂肪分泌瘦素水平, 上调过氧化体增殖物激活型受体 γ 及 CD36 mRNA 的表达。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Niacin on Adipocyte Leptin, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and CD36 in Hypercholesterolemic Rabbits

YANG Jun, ZHAO Shu-Ping, DONG Shao-Zhuang, LI Jing, FAN Wen-Juan, and WU Zhi-Hong

(1. Department of Cardiology, Hunan Provincial People's Hospital; 2. Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410001, China)

[KEY WORDS] Niacin; Leptin; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; CD36; Adipose Tissue; Hypercholesterolemia

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of niacin on serum leptin levels in hypercholesterolemic rabbits and the expression of leptin, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and CD36 in adipocytes from hypercholesterolemic rabbits. **Methods** Twelve rabbits fed with high cholesterol diet for 8 weeks were randomly divided into two groups: high cholesterol group ($n=6$) maintained on high cholesterol diet for 6 weeks, niacin group ($n=6$) fed with the same cholesterol diet plus niacin [0.2 g/(kg·d)] for 6 weeks. Control group ($n=6$) was fed with normal diet for 14 weeks. Subcutaneous adipose was collected for RNA analysis. Leptin levels in serum and adipocytes culture supernatant were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to evaluate leptin, PPAR γ and CD36 mRNA expressions in adipose and adipocytes. **Results** Compared with control group, rabbits fed with high cholesterol diets showed higher levels of serum and adipocyte leptin, all of which were significantly reduced by niacin treatment. Leptin mRNA expression of adipose was significantly lower in rabbits treated with niacin than those fed with high cholesterol diet. Leptin mRNA expression of hypercholesterolemic rabbits by niacin was negatively correlated with the mRNA expression of PPAR γ and CD36 by niacin. Niacin dose-dependently inhibited leptin secretion and increased CD36 and PPAR γ expression in cultured adipocytes. **Conclusion** Niacin can reduce serum level and adipose mRNA expression of leptin, and upregulate PPAR γ and CD36 mRNA expression in hypercholesterolemic rabbits.

脂肪组织不仅以甘油三酯的形式储存过多的能

量, 而且能够分泌一些重要的细胞因子, 在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的炎症过程中起重要作用。瘦素是由肥胖基因编码的多肽类激素, 主要由脂肪细胞合成和分泌。许多证据表明瘦素是心血管疾病的一种独立的危险因素^[1,2]。近年研究发现瘦素与 As 的发病机制有关, 而降低瘦素水平可能是治疗 As

[收稿日期] 2007-03-01 [修回日期] 2007-08-03

[基金项目] 国家自然科学基金 (30470705)

[作者简介] 阳军, 博士, 副主任医师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 yangj523@163.com。赵水平, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血脂与动脉粥样硬化研究, E-mail 为 zhaosp@medmail.com.cn。董劲壮, 博士研究生, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化。

的一个潜在靶点。核转录因子过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 及其下游基因 CD36 不仅在脂质代谢和炎症过程中起重要作用, 而且在瘦素代谢的调控中可能发挥重要作用。烟酸类药物有着全面而独特的调脂作用, 已有大规模临床试验证实它能预防心血管疾病及降低死亡率^[3]。目前发现烟酸类药物还具有降脂以外的抗 As 的多效性作用, 包括抗炎、改善血管内皮功能等。烟酸能上调巨噬细胞 CD36、PPAR γ 和三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的表达, 但其对脂肪细胞细胞因子表达的影响尚未见报道。本文拟观察烟酸对高脂模型兔瘦素水平的影响, 并体外测定烟酸对培养的脂肪细胞瘦素、PPAR γ 和 CD36 表达的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

新西兰纯种雄性大白兔(中南大学湘雅二医院实验动物中心), 胆固醇(天津化学试剂公司), 蛋黄粉(大连生物化学制品有限公司), 烟酸缓释片及原粉(北京赛科药业有限公司馈赠), DMEM/F12 培养基、胎牛血清(Gibco-BRL)、 I^{II} 型胶原酶、牛血清白蛋白、Hank's 液、DPBS 液及高密度脂蛋白原粉(Sigma), Trizol RNA 抽提试剂(Gibco-BRL)、各种半定量逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂(Promega)。

1.2 动物分组与饲养

18 只健康雄性新西兰大白兔单笼饲养 1 周后, 记录体重并测定基线血脂, 随机取 12 只兔予以高脂饲料(含 1% 胆固醇、7.5% 蛋黄粉和 8% 猪油)喂养 8 周, 再随机均分为高脂组和烟酸组。高脂组继续饲以高脂饲料 6 周, 烟酸组在继续高脂饲料喂养的基础上, 予以烟酸[0.2 g/(kg·d)]加入饲料治疗 6 周; 其余 6 只予以普通饲料喂养 14 周作为对照组。14 周末复测体重及血脂, 无菌条件下取腹股沟处皮下脂肪组织并置液氮中冻存。

1.3 血脂及体重测定

饲养前及饲养至第 8 周和第 14 周末, 称取动物体重(body weight, BW), 并经兔耳中央动脉取空腹血 2 mL, 静置 30 min 后离心取血清, 在日立 7600-020 全自动生物化学仪上测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein chole-

sterol, HDLC) 的浓度。

1.4 脂肪细胞的原代培养

无菌条件下取三组兔皮下脂肪组织, I^{II} 型胶原酶中消化, Hank's 液反复吹打洗涤, 红细胞裂解液温浴去除红细胞, 含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12 培养基调细胞密度至 2×10^8 个/L, 定量接种于培养板中, 置于 37℃、5% 的 CO₂ 培养箱中, 每 2 天更换上述培养基一次, 直至细胞单层融合(约 5 天)后, 换加有地塞米松(0.25 μ mol/L)和胰岛素(10 μ g/L)的 DMEM/F12 培养基诱导细胞分化 48 h, 此后换含 10% 胎牛血清和胰岛素(10 μ g/L)的 DMEM/F12 培养基继续培养, 7 天后, 细胞形态变为圆形, 胞质充满脂滴, 油红 O 染色鉴定为脂肪细胞。

1.5 烟酸体外干预实验

为检测烟酸对瘦素、PPAR γ 及 CD36 的直接作用, 另取四只高脂兔腹股沟处脂肪组织行脂肪细胞原代培养, 将含不同浓度烟酸(0、0.25、0.5、1 和 2 mmol/L)的 DMEM/F12 培养基与定量(2×10^9 个/L)的脂肪细胞在 37℃、5% 的 CO₂ 培养箱中孵育 24 h, 收集脂肪细胞抽提总 RNA, 检测瘦素、PPAR γ 及 CD36 的 mRNA 表达。

1.6 瘦素的检测

在实验开始时(0 周)、第 8 周和第 14 周末, 分别留取兔血清 0.5 mL 存放在 -70℃ 低温冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清及脂肪细胞培养基中的瘦素水平, 瘦素 ELISA 试剂盒购自大连泛邦化工技术开发有限公司。瘦素的浓度单位为 μ g/L, 检测灵敏度为 1 μ g/L, 批内、批间的变异系数均 < 8%, 每份样品均设复孔, 严格按照试剂盒及酶标仪说明书的操作步骤进行检测。

1.7 逆转录聚合酶链反应

按 Trizol 说明书提取总 RNA, 取各组脂肪细胞总 RNA 2 μ g 逆转录合成 cDNA, 再取逆转录产物进行 PCR。瘦素: 上游引物为 5' GTC GTC GGT TTG GAC TTC ATC 3', 下游引物为 5' CGG AGG TT CTC CAG GTC GTT G 3' (146 bp); PPAR γ : 上游引物为 5' TGG GGA TGT CTC ATA ATG CCA 3', 下游引物为 5' TTC CTG TCA AGA TCG CCC TCG 3' (201 bp); GAPDH: 上游引物为 5' GGA GCC AAA AGG GTC ATC 3', 下游引物为 5' CCA GTG AGT TTC CCG TTC 3' (346 bp)。④CD36: 上游引物为 5' AAC CTT CCC TGT CTG TTG GA 3', 下游引物为 5' TGG CCA ATA GGA GAG ATT CC 3' (353 bp); Cyclophilin: 上游引物为 5' ATG GTC AAC CCC ACC GTG TTC G 3', 下游引

物为 5' CGT GTG AAG TCA CCA CCC TGA CAC A 3' (206 bp)。扩增条件为 94 °C 预变性 4 min 后, 94 °C 变性 60 s $\rightarrow$ 60 °C (瘦素) 或 56 °C (CD36, Cyclophilin) 或 55 °C (PPAR γ , GAPDH) 退火 60 s $\rightarrow$ 72 °C 延伸 80 s, 共 38 个循环, 最后 72 °C 再延伸 10 min。取 PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 紫外灯下照相。

1.8 统计学处理

应用 SPSS11.5 统计软件包进行统计分析, 所有指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间差异比较用方差分析。

表 1. 三组兔 0 周、8 周和 14 周时血脂的变化 (mmol/L)

血脂	对照组			高脂组			烟酸组		
	0 周	8 周	14 周	0 周	8 周	14 周	0 周	8 周	14 周
TC	3.04 $\pm$ 0.41	3.32 $\pm$ 0.41	3.16 $\pm$ 0.61	3.56 $\pm$ 0.83	23.4 $\pm$ 1.58 ^a	26.4 $\pm$ 2.15 ^a	3.49 $\pm$ 0.53	24.5 $\pm$ 2.39 ^a	14.8 $\pm$ 2.16 ^b
LDLC	1.24 $\pm$ 0.52	1.18 $\pm$ 0.44	1.12 $\pm$ 0.36	1.72 $\pm$ 0.75	20.6 $\pm$ 1.79 ^a	23.4 $\pm$ 2.15 ^a	1.54 $\pm$ 0.51	21.9 $\pm$ 2.41 ^a	12.4 $\pm$ 2.10 ^b
TG	0.74 $\pm$ 0.20	0.89 $\pm$ 0.07	0.93 $\pm$ 0.07	0.83 $\pm$ 0.24	1.76 $\pm$ 1.20	1.98 $\pm$ 0.18	0.78 $\pm$ 0.29	1.52 $\pm$ 0.37	1.47 $\pm$ 0.28
HDLc	1.35 $\pm$ 0.08	1.40 $\pm$ 0.15	1.33 $\pm$ 0.26	1.41 $\pm$ 0.21	1.58 $\pm$ 0.29	1.02 $\pm$ 0.08	1.50 $\pm$ 0.24	1.67 $\pm$ 0.20	1.74 $\pm$ 0.23 ^b

a 为 $P < 0.001$, 与本组 0 周时相比; b 为 $P < 0.05$, 与高脂组同时期相比。

2.2 烟酸对高脂兔血清瘦素及脂肪细胞培养基中瘦素水平的影响

三组兔基线血清瘦素水平差异无显著性, 高脂饲养 8 周后, 兔血清瘦素水平明显升高, 而对照组无类似改变; 烟酸治疗 6 周后使血清瘦素水平下降 21.8%, 而高脂组兔第 14 周血清瘦素水平与第 8 周相比无明显变化。14 周末检测三组兔分化的原代脂肪细胞培养基的瘦素表达水平, 结果发现高脂组兔脂肪细胞瘦素水平比对照组高; 烟酸组瘦素水平虽然高于对照组, 但与高脂组相比明显下降 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2. 血清及脂肪细胞培养基中瘦素水平 ($\mu\text{g/L}$, $n = 6$)

分 组	血清			脂肪细胞培养基
	0 周	8 周	14 周	
对照组	2.83 $\pm$ 0.41	3.1 $\pm$ 1.05	3.05 $\pm$ 0.96	9.96 $\pm$ 1.87
高脂组	2.85 $\pm$ 0.83	8.13 $\pm$ 1.31 ^a	8.79 $\pm$ 1.45 ^a	19.85 $\pm$ 3.45 ^a
烟酸组	2.81 $\pm$ 0.53	8.01 $\pm$ 1.12 ^a	6.87 $\pm$ 1.58 ^b	16.1 $\pm$ 2.59 ^b

a 为 $P < 0.001$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与高脂组相比。

2.3 烟酸体内干预对瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 mRNA 表达的影响

第 14 周末, 分别取三组兔的腹股沟处皮下脂肪组织进行脂肪细胞培养, 用 RT-PCR 法测定瘦素、PPAR γ 和 CD36 mRNA 的表达情况。结果表明, 烟酸

2 结 果

2.1 各组兔血脂和体重的变化

三组兔基线时血脂及体重差异无统计学意义, 高胆固醇饮食 8 周时兔血清 TC 和 LDLC 浓度显著升高 ($P < 0.001$)。烟酸干预 6 周后, 烟酸组血清 TC 和 LDLC 浓度分别下降 39.4% 和 43.3% ($P < 0.05$), HDLC 浓度升高 4.2%, 与高脂组相比差异有显著性 ($P < 0.05$)。三组兔的体重在实验过程中组间差异无显著性 (表 1)。

干预 6 周后, 高脂组脂肪瘦素 mRNA 表达要显著高于对照组, 而烟酸组脂肪瘦素 mRNA 表达明显低于高脂组; 烟酸组 PPAR γ 和 CD36 mRNA 的表达较高脂组相比明显上调 ($P < 0.05$, 表 3 和图 1~ 图 3)。Pearson 相关分析显示烟酸干预后脂肪组织瘦素 mRNA 的表达与 PPAR γ mRNA ($r = -0.69$, $P < 0.01$) 和 CD36 mRNA ($r = -0.63$, $P < 0.01$) 的表达呈负相关。

表 3. 烟酸体内干预对瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 mRNA 表达的影响

分 组	瘦素	PPAR γ	CD36
对照组	0.392 $\pm$ 0.091	0.312 $\pm$ 0.052	0.892 $\pm$ 0.196
高脂组	0.735 $\pm$ 0.156 ^a	0.187 $\pm$ 0.031 ^a	0.658 $\pm$ 0.180 ^b
烟酸组	0.589 $\pm$ 0.113 ^b	0.253 $\pm$ 0.049 ^b	0.797 $\pm$ 0.145 ^a

a 为 $P < 0.001$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与高脂组相比。

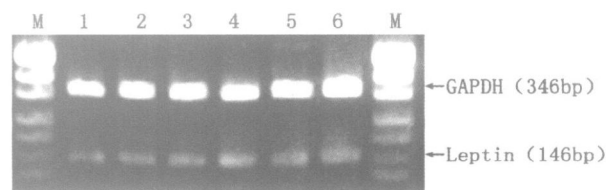


图 1. 体内烟酸对脂肪细胞瘦素 mRNA 表达的变化 M 为相对分子质量 Marker, 1、2 为对照组, 3、4 为烟酸组, 5、6 为高脂组。

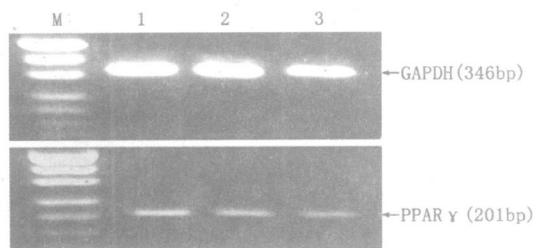


图2. 体内烟酸对脂肪细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 表达的影响 M 为相对分子质量 Marker, 1 为对照组, 2 为烟酸组, 3 为高脂组。

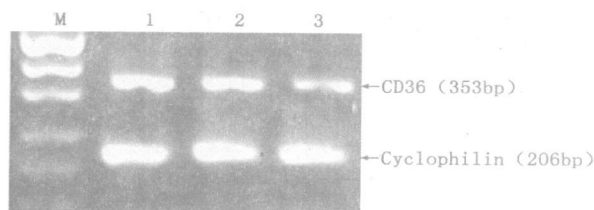


图3. 体内烟酸对脂肪细胞 CD36 mRNA 表达的影响 M 为相对分子质量 Marker, 1 为对照组, 2 为烟酸组, 3 为高脂组。

2.4 烟酸体外干预对瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 mRNA 表达的影响

体外实验中, 含不同浓度烟酸(0、0.25、0.5、1 和 2 mmol/L) 的 DMEM/F12 培养基与定量(2×10^9 个/L) 的脂肪细胞共同孵育 24 h 后, 结果发现烟酸呈剂量依赖性降低瘦素表达, 并刺激 PPAR γ 和 CD36 mRNA 的表达上调(表 4 和图 4)。Pearson 相关分析显示烟酸体外干预后脂肪细胞瘦素 mRNA 表达与 PPAR γ mRNA ($r = -0.73$, $P < 0.01$) 和 CD36 mRNA ($r = -0.61$, $P < 0.05$) 的表达水平呈负相关; 而 PPAR γ 和 CD36mRNA 的表达水平呈正相关($r = 0.76$, $P < 0.01$)。

表4. 烟酸体外干预对瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 和 CD36 mRNA 的影响

烟酸浓度 (mmol/L)	瘦素	PPAR γ	CD36
0	0.91 $\pm$ 0.11	0.18 $\pm$ 0.02	0.36 $\pm$ 0.10
0.25	0.85 $\pm$ 0.16	0.19 $\pm$ 0.04	0.37 $\pm$ 0.05
0.5	0.82 $\pm$ 0.13 ^a	0.21 $\pm$ 0.03 ^a	0.44 $\pm$ 0.08 ^a
1	0.72 $\pm$ 0.18 ^a	0.27 $\pm$ 0.04 ^a	0.52 $\pm$ 0.10 ^a
2	0.54 $\pm$ 0.10 ^a	0.32 $\pm$ 0.06 ^a	0.56 $\pm$ 0.09 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与 0 mmol/L 烟酸组相比。

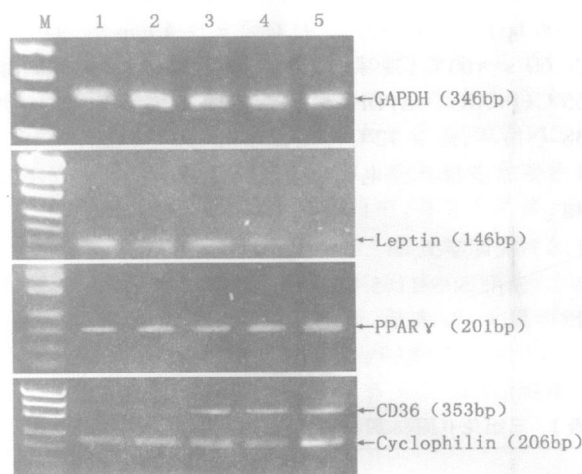


图4. 体外不同浓度烟酸对脂肪细胞瘦素、过氧化体增殖物激活型受体 γ 、CD36 mRNA 表达的电泳图 M 为相对分子质量 Marker, 1 为对照组, 2~5 分别为 0.25、0.5、1.0 和 2.0 mmol/L 烟酸处理组。

3 讨论

最近瘦素的促 As 效应引起了研究者的兴趣, 已成为国内外学者研究的热点。目前认为瘦素能够刺激血管平滑肌增殖、加速血管钙化、诱导内皮细胞氧化应激以及通过增加血小板粘附具有促凝作用等。文献报道瘦素水平升高与肥胖患者心血管疾病发展密切相关。Schafer 等^[4]曾报道在饲以致 As 高脂饮食的野生型小鼠中, 观察到其血中瘦素水平较正常饮食鼠升高约 9 倍。在人动脉粥样斑块病变中可检测到瘦素受体的存在^[5]。我们的研究观察到高脂饮食在诱导出显著的高脂血症的同时, 血清瘦素水平明显升高, 且实验过程中血清瘦素浓度的变化与胆固醇水平的变化相近, 而三组兔间的体重在实验中差异无显著性, 提示高脂血症本身可能诱导循环瘦素水平的升高。我们以前的研究发现高脂饮食在诱导出兔高胆固醇血症的同时, 伴随着血清白细胞介素 6 以及肿瘤坏死因子 α 水平的显著升高^[6,7], 提示高脂血症动物模型中可能存在慢性炎症状态。

烟酸类药物因其升高 HDLC 作用最强且能降低脂蛋白(a), 近年来在临床上重新得到关注。目前已有许多证据支持烟酸类药物具有降脂效应外的抗 As 作用。临床试验证实烟酸可减缓冠心病伴 HDLC 减低患者颈动脉内膜、中膜厚度即 As 发展进程^[8]。烟酸预孵育的内皮细胞能够阻止肿瘤坏死因子 α 介导的血管粘附分子 1 和单核细胞趋化因子 1 的转

录^[9]。而 3 个月的烟酸治疗可明显改善糖尿病血脂紊乱患者的 C 反应蛋白水平^[10]。在本研究中,我们观察到与高脂组相比,烟酸组 HDLC 轻度升高;我们分别在体内及体外探讨烟酸对脂肪细胞分泌表达瘦素的影响,发现烟酸治疗 6 周后,高脂血症及高瘦素血症均改善,而且高脂兔皮下脂肪组织瘦素 mRNA 的表达也显著降低。体外实验发现在原代培养的脂肪细胞中,烟酸能呈剂量依赖性地抑制瘦素分泌及 mRNA 的表达,这提示烟酸的体内效应可能部分与其直接抑制脂肪细胞分泌表达瘦素有关。

过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 及其下游基因 CD36 是主要在脂肪细胞中表达的核转录因子。研究发现瘦素受体基因启动子是由 PPAR γ 调控的,而且在啮齿类动物中 PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类药物能够通过激活 PPAR γ 而降低瘦素受体基因的表达^[11]。体内实验也发现瘦素在 PPAR γ 基因敲除鼠中过度表达^[12],这些都表明 PPAR γ 涉及瘦素的代谢调控。CD36 通过介导氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)摄取在炎症过程和血管生物化学代谢中发挥重要作用,Unno 等^[13]最近发现鼠脂肪细胞通过 CD36 通路作用 ox-LDL 介导瘦素表达的下调。而烟酸治疗能降低 LDL-C 水平和调控 ox-LDL 代谢。Rubie 等^[14]研究表明烟酸可上调单核细胞 CD36 的转录。我们的研究观察了烟酸对脂肪细胞 PPAR γ 和 CD36 mRNA 表达的影响,结果表明,与高脂组相比,烟酸治疗能增加脂肪细胞 PPAR γ 和 CD36 mRNA 的表达;我们也发现高脂血症兔烟酸治疗后瘦素 mRNA 表达与 PPAR γ 及 CD36 mRNA 表达呈负相关。结合文献资料和我们的结果,提示烟酸治疗刺激 PPAR γ 和 CD36 mRNA 的表达是瘦素被抑制的分子学机制之一,从而影响 As 的发展过程。

总之,高胆固醇饮食能增加血中及脂肪组织中瘦素分泌水平,促进 As 的发生发展,烟酸有独立于降脂外的抗 As 作用。我们的研究探讨了烟酸治疗对高脂模型兔炎症因子的影响,包括可上调 PPAR γ 和 CD36 mRNA 的表达及降低瘦素水平;而烟酸降低

高瘦素血症可能与上调 PPAR γ 和 CD36 mRNA 的表达密切相关。烟酸的抗炎作用为其抗 As 提供了新的理论依据。

[参考文献]

- [1] Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction [J]. *J Intern Med*, 1999, **246** (4): 409-418.
- [2] Kjerrulf M, Berke Z, Aspegren A, Umaerus M, Nilsson T, Svensson L, et al. Reduced cholesterol accumulation by leptin deficient (ob/ob) mouse macrophage [J]. *Inflamm Res*, 2006, **55** (7): 300-309.
- [3] Mckenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders [J]. *Arch Intern Med*, 2004, **164** (7): 697-705.
- [4] Schafer K, Halle M, Goeschen C, Dellas C, Pynn M, Loskutoff DJ, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (1): 112-117.
- [5] Kang SM, Kwon HM, Hong BK, Kim D, Kim IJ, Choi EY, et al. Expression of leptin receptor (obR) in human atherosclerotic lesions: potential role in intramural neovascularization [J]. *Yonsei Med J*, 2000, **41** (1): 68-75.
- [6] Zhao SP, Zhang DQ. Atorvastatin reduces interleukin-6 plasma concentration and adipocyte secretion of hypercholesterolemic rabbits [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, **336** (1-2): 103-108.
- [7] 吴洁,赵水平,邓平,吴智鸿. 非诺贝特对高胆固醇喂养兔主动脉斑块面积和肿瘤坏死因子 α 的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (4): 313-316.
- [8] Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins [J]. *Circulation*, 2004, **110** (23): 3512-3517.
- [9] Ganji SH, Qin S, Liu Y. Niacin inhibits LDL oxidation and redox-sensitive VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells [abstract] [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (5): E-125.
- [10] Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niacin trial [J]. *Arch Intern Med*, 2002, **162** (14): 1568-576.
- [11] De Vos P, Lefebvre AM, Miller SG, Guerre-Millo M, Wong K, Saladin R, et al. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *J Clin Invest*, 1996, **98** (4): 1004-1009.
- [12] Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance [J]. *Mol Cell*, 1999, **4** (4): 597-609.
- [13] Unno Y, Sakai M, Sakamoto Y, Kuniyasu A, Nakayama H, Nagai R, et al. Advanced glycation end products-modified proteins and oxidized LDL mediate down-regulation of leptin in mouse adipocytes via CD36 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **325** (1): 151-156.
- [14] Rubie T, Trottmann M, Lorenz RL. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoid cells by niacin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, **67** (3): 411-419.

(此文编辑 许雪梅)