

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2008)16-12-0928-05

## 大豆异黄酮对代谢综合征模型大鼠抗动脉粥样硬化作用的机制

刘莉<sup>1</sup>, 李鑫<sup>2</sup>, 刘丰<sup>2</sup>, 邓晓威<sup>2</sup>

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江省哈尔滨市 150040)

[关键词] 中药学; 代谢综合征; 大豆异黄酮; 过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$ ; 动脉粥样硬化; 核因子  $\kappa B$ ; 血管细胞粘附分子 1

[摘要] 目的 观察大豆异黄酮对代谢综合征大鼠肝脏过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  的表达以及主动脉核因子  $\kappa B$ 、血管细胞粘附分子 1 表达的影响, 探讨大豆异黄酮抗动脉粥样硬化的可能机制。方法 将 60 只 SD 大鼠随机分为普通饲料组(对照组, 10 只)和高脂高盐高糖饲料组(50 只), 20 周后成功复制代谢综合征模型大鼠 37 只, 将 37 只代谢综合征模型大鼠随机分为模型组(9 只)和高、低剂量大豆异黄酮组(各 10 只)以及非诺贝特组(8 只), 灌药 4 周后, 生物化学法测血脂, 实时荧光定量 PCR 测定各组大鼠肝脏过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  mRNA 的表达情况, 免疫组织化学法测定各组大鼠主动脉核因子  $\kappa B$  和血管细胞粘附分子 1 的表达。结果 与模型组相比, 高剂量大豆异黄酮组血清甘油三酯、总胆固醇以及低密度脂蛋白水平显著降低( $P < 0.01$ ), 并且肝脏过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  mRNA 的表达显著增加( $P < 0.01$ ); 与对照组比, 模型组大鼠主动脉核因子  $\kappa B$  和血管细胞粘附分子 1 均显著增加( $P < 0.01$ ), 高剂量大豆异黄酮可降低大鼠主动脉核因子  $\kappa B$  和血管细胞粘附分子 1 的表达( $P < 0.01$ )。结论 大豆异黄酮可以调节代谢综合征模型大鼠的血脂, 降低动脉粥样硬化因子核因子  $\kappa B$  和血管细胞粘附分子 1 的水平, 具有抗动脉粥样硬化形成作用, 其机制可能与上调过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  mRNA 的表达有关。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

## Mechanism of Soybean Isoflavones on Anti-Atherosclerosis in Metabolic Syndrome Rats

LU Li, LI Xin, LU Feng and DENG Xiaowei

(The First Affiliated Hospital, Heilongjiang Traditional Chinese Medicine University, Harbin 150040, China)

[KEY WORDS] Metabolic Syndrome; Soybean Isoflavones; Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\alpha$ ; Atherosclerosis; Nuclear Factor-Kappa B; Vascular Cell Adhesion Molecule-1

[ABSTRACT] **Aim** To observe the therapeutic effect of soybean isoflavones (SI) on the expression of peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa B$ ), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and investigate its mechanism of anti-atherosclerosis in metabolic syndrome rats. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into normal diet group ( $n = 10$ ) and high-fat diet group ( $n = 50$ ) to induce metabolic syndrome model. Rats in high-fat diet group were fed with high-lipid high-salt high-sugar food for 20 weeks. After 20 weeks 37 metabolic syndrome rats were got successfully, and then these 37 metabolic syndrome rats were randomly divided into model group ( $n = 9$ ), fenofibrate-treated group ( $n = 8$ ), low dose (90 mg/kg) SI-treated group ( $n = 10$ ) and high dose (360 mg/kg) SI-treated group ( $n = 10$ ). Blood lipid level was measured after 4 weeks and mRNA level of PPAR $\alpha$  of rat liver was determined using fluorescent quantitative PCR (FQ-PCR). The expressions of NF- $\kappa B$  and VCAM-1 of rat aorta were observed by immunohistochemistry. **Results** In high dose SI-treatment group the low density lipoprotein cholesterol (LDLC), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) levels were significantly lower than those in model group ( $P < 0.01$ ), while the expression of PPAR $\alpha$  was increased compared with model group. The expressions of NF- $\kappa B$  and VCAM-1 in model group were higher than those in control group. Compared with model group, high-dose SI decreased the expressions of NF- $\kappa B$  and VCAM-1 on the rat aorta. **Conclusion** SI can regulate the blood lipid level in metabolic syndrome rat, reduce the level of atherosclerosis factor, and can effectively stop the formation of atherosclerosis. Its mechanism may be associated with up-regulating the expression of PPAR $\alpha$  mRNA by SI.

[收稿日期] 2008-09-22 [修回日期] 2008-11-26

[基金项目] 黑龙江省博士后基金资助项目 (LBH-Z05229)

[作者简介] 刘莉, 博士后, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中西医结合临床, 心力衰竭、代谢综合征和心律失常等疾病的临床及基础研究。李鑫, 硕士研究生, E-mail为 cindyleelee@ yahoo.cn。刘丰, 博士研究生。

大量流行病学研究及动物实验证明大豆异黄酮 (soybean isoflavones, SI) 具有抗动脉粥样硬化作用, 本实验主要观察 SI 对代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 大鼠血脂以及主动脉核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa\text{B}$ )、血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达和肝脏过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) mRNA 表达的影响, 旨在研究 SI 对实验性代谢综合征大鼠血脂水平及动脉硬化相关因子的影响, 初步探讨 SI 对代谢综合征模型大鼠抗动脉粥样硬化作用的可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品、试剂与仪器

SI 购自黑龙江省哈高科营养食品有限公司。PPAR $\alpha$  激活剂非诺贝特购自广东先强药业有限公司 (100 mg/片, 批号 071201)。荧光定量 PCR 试剂盒、组织蛋白裂解液、PPAR $\alpha$  引物和内参 GAPDH 均购自大连宝生物技术有限公司。血脂生物化学检测试剂盒购自日本第一化学生物制品有限公司。VCAM-1 试剂盒购自武汉博士德生物有限公司 (批号为 BAO406); 核因子  $\kappa\text{B}$  试剂盒购自武汉博士德生物有限公司 (批号为 SC-8008)。紫外分光光度计 (日本岛津, 型号 UV-2550); HPIAS-1000 型医学彩色全自动图像分析仪 (北京)。

### 1.2 代谢综合征大鼠模型的建立及动物分组

健康雄性 7 周龄 SD 大鼠 60 只 [沈阳市双义实验动物研究所提供 (scxk 沪 2003-2003)] 适应性喂养 1 周后, 随机分为普通膳食 (购自黑龙江中医药大学实验动物中心) 组 ( $n=10$ ) 和高脂高盐高糖膳食 (基础饲料 55%, 猪油 15%, 蔗糖 15%, 蛋黄 10%, 食盐 3%~5%, 胆固醇 2%) 组 ( $n=50$ ), 大鼠分笼喂养, 自由进食饮水。自然昼夜采光, 室温 18~26℃, 每日早晚喂食, 隔日换水, 湿度 50% 左右。两组大鼠每 4 周测体重、血压、空腹血糖 (断尾采血), 每 8 周空腹状态下尾静脉采血, 采用生物化学法测血脂。喂养 20 周后, 普通膳食组大鼠因糖耐量异常而剔除 1 只, 死亡 1 只, 剩余 8 只设为对照组 ( $n=8$ ); 参照 2005 年国际糖尿病联盟 (IDF) 颁布的人代谢综合征诊断标准, 即存在中心性肥胖, 伴有胰岛素抵抗或空腹血糖受损/糖耐量异常、高血压、低的高密度脂蛋白和高甘油三酯血症等其中两项者, 判定为代谢综合征模型大鼠, 高脂高盐高糖膳食组大

鼠有 10 只未达到标准而被剔除, 死亡 3 只, 造模成功率 78%。将以上 37 只代谢综合征模型大鼠随机分为模型组 ( $n=9$ )、高剂量 SI 组 ( $n=10$ )、低剂量 SI 组 ( $n=10$ ) 和非诺贝特组 ( $n=8$ )。

### 1.3 动物给药

每日上午 9 点按 10 mL/kg 的容量灌胃 4 周, 非诺贝特组予非诺贝特 28 mg/(kg·d), 高剂量 SI 组和低剂量 SI 组分别给予 360 和 90 mg/(kg·d) SI 模型组和对照组灌服相应体积的蒸馏水。

### 1.4 取材

于给药 4 周末, 禁食 12 h 后, 0.2% 乌拉坦 1 mL/kg 腹腔注射麻醉。下腔静脉采血, 立即 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清, -20℃ 保存, 备做血脂检测; 取肝脏组织, 冻存于液氮中, 随即置于 -80℃ 冰箱中待检 PPAR $\alpha$  mRNA; 取胸主动脉下段约 3 cm 立即用 10% 甲醛固定, 备做免疫组织化学检查。

### 1.5 荧光定量 PCR 法检测肝脏过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ mRNA 表达

采用 Trizol 法抽提大鼠肝脏总 RNA, RT-PCR 反应依据 TaKaRa-RNA PCR kit 说明进行。PPAR $\alpha$  引物上游为 5'-CTGACATTTGTGACTGGTCAAGCTC-3', 下游为 5'-TTTCCAGGTCATCTGCTTCAAGTG-3', 产物大小为 492 bp。20  $\mu\text{L}$  逆转录体系中加入 RNA 1  $\mu\text{g}$ 。紫外分光光度计 (DU 640) 测定 RNA 量和纯度。内参照 GAPDH 引物上游为 5'-GACAACTTTG-GCATCGTGGA-3', 下游为 5'-ATGCAGGGATGAT-GTTCTGG-3', 产物大小为 230 bp。PCR 反应采用 POWER SYBR GREEN PCR@ MASTER MIX 试剂, 在荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司, 型号 ABI7300) 上进行 PCR 反应。使用 Sequence Detection software version 1.2.3 软件 (Applied Biosystems 公司) 分析 PCR 过程各检测样本的  $C_t$  值。

### 1.6 血脂水平的测定

采用生物化学法在全自动生物化学分析仪上测定血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 含量, 操作方法按照试剂盒说明进行。

### 1.7 免疫组织化学法测定主动脉核因子 $\kappa\text{B}$ 和血管细胞粘附分子 1 表达

将固定好的主动脉经脱水、透明、浸蜡与包埋后, 用石蜡机将石蜡包埋的组织块 (蜡块) 切成 5  $\mu\text{m}$  厚, 裱于载物片上, 置 60℃ 恒温箱中烤片 12 h

备用,将主动脉标本脱蜡、水化组织切片后,苏木素轻度复染,常规脱水透明,树脂封片,显微镜观察。计算机图像处理分析仪测定阳性产物的吸光度值,每张切片选取 4~6 个高倍视野计算平均值。

### 1.8 统计学处理

数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间差异的显著性检验采用配对  $t$  检验,多组间差异的显著性检验采用方差分析,相关统计采用 Pearson's 相关回归分析。采用 SPSS 13.0 软件处理数据。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠血脂水平

与对照组相比,治疗前后模型组大鼠 TG、TC 及 LDLC 水平均明显升高, HDLC 水平降低 ( $P < 0.01$ ),提示模型组大鼠存在明显的血脂紊乱;高剂量 SI 组大鼠治疗后 TG、TC 和 LDLC 水平均比治疗前下降 ( $P < 0.05$  或  $0.01$ ),与模型组比亦显著降低 ( $P < 0.01$ ),但 HDLC 水平未见明显变化 ( $P > 0.05$ );治疗后低剂量 SI 组大鼠 TC 水平显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ),且明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ),其他三项血脂水平未见明显变化;治疗后非诺贝特组大鼠 TG 和 TC 水平比治疗前明显下降 ( $P < 0.01$ ),与模型组相比亦显著降低 ( $P < 0.01$ ),LDLC 水平呈下降趋势,HDLC 水平也有所上升,但差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$  表 1)。

表 1 各组大鼠治疗前后血脂水平 (mmol/L)

| 分 组      | TG                        | TC                        | HDLC                     | LDLC                      |
|----------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 对照组      |                           |                           |                          |                           |
| 治疗前      | 0.98 ± 0.12               | 2.56 ± 0.28               | 0.60 ± 0.11              | 0.64 ± 0.09               |
| 治疗后      | 0.94 ± 0.13               | 2.68 ± 0.29               | 0.62 ± 0.06              | 0.65 ± 0.11               |
| 模型组      |                           |                           |                          |                           |
| 治疗前      | 1.19 ± 0.12 <sup>a</sup>  | 3.22 ± 0.27 <sup>a</sup>  | 0.49 ± 0.08 <sup>a</sup> | 0.80 ± 0.12 <sup>a</sup>  |
| 治疗后      | 1.19 ± 0.13 <sup>a</sup>  | 3.28 ± 0.32 <sup>a</sup>  | 0.48 ± 0.09 <sup>a</sup> | 0.82 ± 0.11 <sup>a</sup>  |
| 高剂量 SI 组 |                           |                           |                          |                           |
| 治疗前      | 1.19 ± 0.16               | 3.18 ± 0.35               | 0.50 ± 0.05              | 0.80 ± 0.11               |
| 治疗后      | 1.07 ± 0.12 <sup>ce</sup> | 2.84 ± 0.34 <sup>ce</sup> | 0.52 ± 0.05              | 0.71 ± 0.13 <sup>cd</sup> |
| 低剂量 SI 组 |                           |                           |                          |                           |
| 治疗前      | 1.19 ± 0.15               | 3.19 ± 0.34               | 0.50 ± 0.08              | 0.81 ± 0.12               |
| 治疗后      | 1.14 ± 0.08               | 2.99 ± 0.53 <sup>bd</sup> | 0.51 ± 0.08              | 0.77 ± 0.11               |
| 非诺贝特组    |                           |                           |                          |                           |
| 治疗前      | 1.20 ± 0.13               | 3.33 ± 0.29               | 0.49 ± 0.07              | 0.80 ± 0.11               |
| 治疗后      | 1.00 ± 0.17 <sup>ce</sup> | 2.92 ± 0.31 <sup>ce</sup> | 0.54 ± 0.08              | 0.74 ± 0.05               |

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ ; c 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较; d 为  $P < 0.05$ ; e 为  $P < 0.01$ , 与本组治疗前比较。

### 2.2 大鼠肝脏过氧化体增殖物激活型受体 $\alpha$ mRNA 的表达

各组大鼠肝脏均有 PPAR $\alpha$  mRNA 表达,根据融解曲线得出  $C_t$  值;并用于相对定量表达的计算 (图 1)。与对照组 (差别倍数为  $2^{\Delta C_t} = 1$ ) 比较,模型组相对定量基因表达减低 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,高剂量 SI 组和非诺贝特组 PPAR $\alpha$  mRNA 相对定量基因表达升高 ( $P < 0.01$ ),但高剂量 SI 组与非诺贝特组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$  表 2)。

表 2 各组大鼠过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  mRNA 的相对定量表达

| 分 组      | n | GAPDH $C_t$ 值  | PPAR $C_t$ 值   | $\Delta C_t$  | 差别倍数                  |                            |
|----------|---|----------------|----------------|---------------|-----------------------|----------------------------|
|          |   |                |                |               | 负 $\Delta \Delta C_t$ | $\bar{x} \pm s$            |
| 对照组      | 4 | 19.603 ± 0.213 | 25.003 ± 0.221 |               | 5.400 ± 0.296         |                            |
| 模型组      | 4 | 19.745 ± 0.156 | 28.155 ± 0.142 | 8.410 ± 0.104 | 3.010 ± 0.249         | 8.403 ± 1.193 <sup>a</sup> |
| 高剂量 SI 组 | 4 | 19.480 ± 0.225 | 26.073 ± 0.877 | 6.593 ± 1.120 | 1.193 ± 1.090         | 2.793 ± 1.867 <sup>b</sup> |
| 低剂量 SI 组 | 4 | 19.560 ± 0.153 | 27.610 ± 0.192 | 8.050 ± 0.144 | 2.585 ± 0.215         | 5.981 ± 0.887 <sup>b</sup> |
| 非诺贝特组    | 4 | 19.410 ± 0.101 | 26.210 ± 0.962 | 6.800 ± 1.014 | 1.400 ± 0.998         | 3.130 ± 1.963 <sup>b</sup> |

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较。

### 2.3 大鼠主动脉核因子 $\kappa B$ 和血管细胞粘附分子 1 的表达

对照组大鼠血管壁有少量核因子  $\kappa B$  阳性表达细胞,胞质内有少量不均匀的黄褐色颗粒状物;模型组血管胞核及胞质中可见大量核因子  $\kappa B$  阳性表达;而高剂量 SI 组血管壁核因子  $\kappa B$  阳性表达细胞则明显减少;非诺贝特组大鼠主动脉内膜可见大量不均匀的核因子  $\kappa B$  阳性表达物质,内膜未见明显

增生;低剂量 SI 组大鼠主动脉亦可见大量核因子  $\kappa B$  阳性表达,但内膜增生程度比非诺贝特组更明显 (图 2)。对照组大鼠动脉未见到或极少见到 VCAM-1 阳性沉积物表达;模型组大鼠动脉内膜棕褐色 VCAM-1 免疫沉积物比对照组明显增多,主要分布在内皮和平滑肌细胞周围,中膜也可见到 VCAM-1 免疫沉积物表达,内膜增生明显;高剂量 SI 组 VCAM-1 免疫沉积物比模型组明显减少,无明显

内膜增生;非诺贝特组大鼠主动脉内皮及平滑肌细胞周围可见大量 VCAM-1 褐色阳性沉积物表达,但内膜未见明显增生;低剂量 SI 组大鼠主动脉 VCAM-1 阳性沉积物表达情况及内膜增生情况与非诺贝特组相似(图 2)。

模型组大鼠主动脉核因子  $\kappa\text{B}$  和 VCAM-1 的表达均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ );高剂量 SI 组和低剂量 SI 组大鼠主动脉核因子  $\kappa\text{B}$  和 VCAM-1 的表达与模型组比均显著降低 ( $P < 0.01$ ),且高剂量 SI 组均显著低于低剂量 SI 组 ( $P < 0.01$ );非诺贝特组核因子  $\kappa\text{B}$  和 VCAM-1 的表达水平与低剂量 SI 组相当

( $P > 0.05$ , 表 3)。

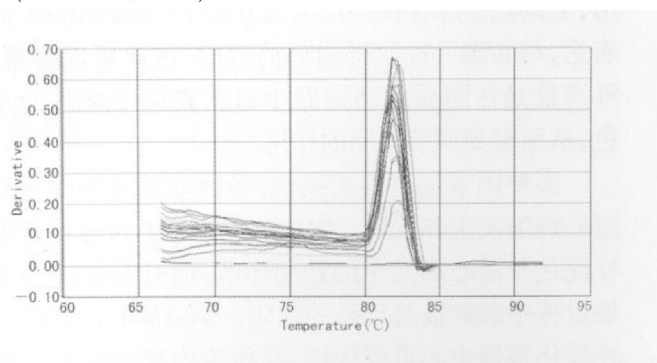


图 1 大鼠过氧化体增殖物激活型受体  $\alpha$  mRNA 融解曲线

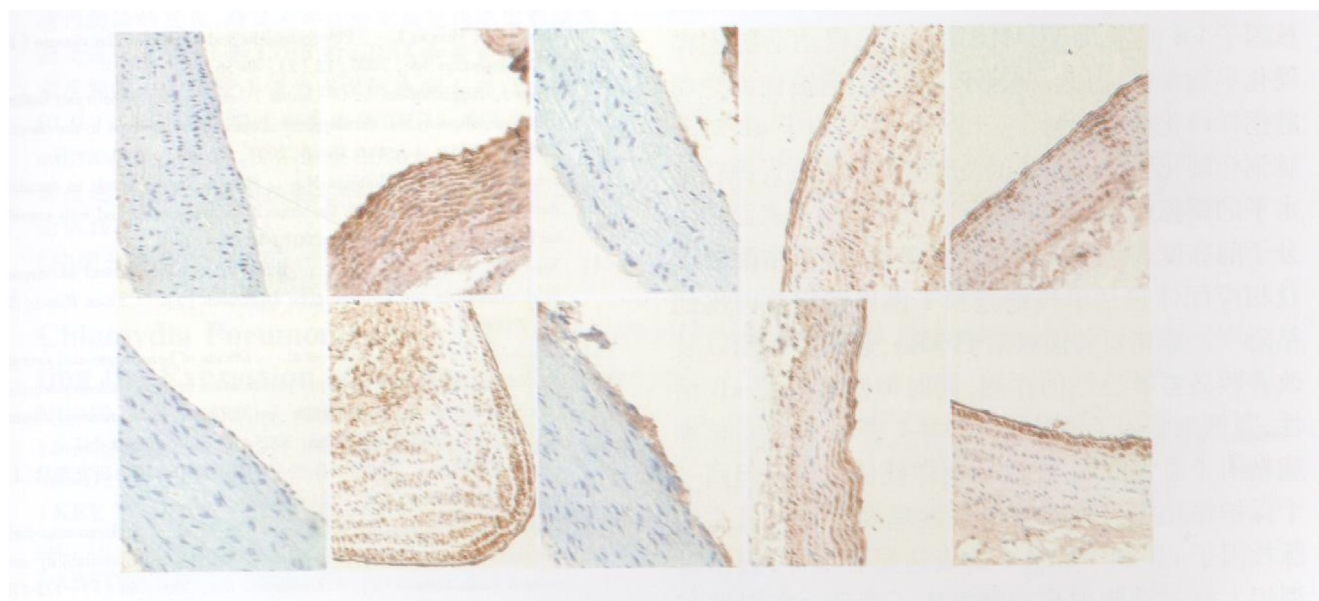


图 2 免疫组织化学法检测大鼠主动脉核因子  $\kappa\text{B}$ (上图)和血管细胞粘附分子 1(下图)表达 ( $\times 200$ ) 从左到右分别为对照组、模型组、高剂量 SI 组、低剂量 SI 组和非诺贝特组。

表 3 大鼠主动脉核因子  $\kappa\text{B}$  和血管细胞粘附分子 1 的表达

| 分 组      | n  | 核因子 $\kappa\text{B}$   | VCAM-1                 |
|----------|----|------------------------|------------------------|
| 对照组      | 8  | $0.078 \pm 0.027$      | $0.088 \pm 0.026$      |
| 模型组      | 9  | $1.036 \pm 0.230^a$    | $0.945 \pm 0.193^a$    |
| 高剂量 SI 组 | 10 | $0.253 \pm 0.088^{bc}$ | $0.279 \pm 0.075^{bc}$ |
| 低剂量 SI 组 | 10 | $0.637 \pm 0.218^b$    | $0.578 \pm 0.100^b$    |
| 非诺贝特组    | 8  | $0.475 \pm 0.102^b$    | $0.436 \pm 0.141^b$    |

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比; b 为  $P < 0.01$ , 与模型组比; c 为  $P < 0.01$ , 与低剂量 SI 组比。

## 2.4 核因子 $\kappa\text{B}$ 与血管细胞粘附分子 1 的相关性

大鼠主动脉 VCAM-1 表达水平与核因子  $\kappa\text{B}$  水平显著相关 ( $r = 0.847$ ,  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

大豆异黄酮 (SI) 是典型的植物雌激素, 近年来

实验及临床研究证实, SI 能够在控制血糖、改善胰岛素抵抗、降血脂、调整内皮功能以及防治动脉粥样硬化<sup>[1,2]</sup>等诸多方面发挥功效。本研究选用喂养型代谢综合征大鼠为研究对象<sup>[3]</sup>, 旨在探讨 SI 对代谢综合征模型大鼠动脉粥样硬化相关因子的影响以及作用机制, 并深入研究 PPAR $\alpha$  与动脉粥样硬化的关系, 为 SI 防治代谢综合征提供实验依据。

经典的 PPAR 作用途径是 PPAR 由配基激活后, 与视黄酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异源二聚体, 与位于目的基因启动子区的 PPAR 反应元件 (peroxisome proliferator response elements, PPRE) 结合而发挥转录调控的作用。动物研究表明, SI 可能参与调节脂质代谢活动的关键转录因子, 从而改变下游基因的表达而参与脂质的分解<sup>[4]</sup>。已知低水平的 HDL 与高水平的 LDL 是动脉粥样硬化的危险因素。本实验观察到, 高剂量 SI 对



代谢综合征模型大鼠的血脂水平具有明显改善作用,上调代谢综合征模型大鼠肝脏 PPAR $\alpha$  mRNA 的表达,与非诺贝特取得相似的效应,因此可以推测,SI可能是在脂质代谢通路中扮演着某个配基的角色,从而起到调节血脂的作用。

多种因素促进内皮损伤,导致动脉粥样硬化及冠心病的发生和发展。内皮功能不全不仅是动脉粥样硬化及冠心病发生的始动环节,而且在该病的发展过程中起着极其重要的作用。VCAM-1在动脉粥样硬化进展中起重要作用,且作为内皮细胞激活的重要标志之一<sup>[5]</sup>。一些炎症介质可通过激活核因子 $\kappa$ B调控粘附分子的表达,如LDL促进内皮细胞核因子 $\kappa$ B激活及VCAM-1的表达,启动动脉粥样硬化早期事件;因此,核因子 $\kappa$ B的激活被认为是动脉粥样硬化始动机制<sup>[6]</sup>。PPAR $\alpha$ 和核因子 $\kappa$ B对动脉粥样硬化形成所涉及的血管壁细胞均可发挥转录水平的调控作用。研究显示脂质诱导内皮表面粘附分子的高度表达是炎症发生的基础,带来粘附分子及相应配体包括单核细胞和T淋巴细胞在内皮的粘附<sup>[7]</sup>。非诺贝特能激活PPAR $\alpha$ ,起到调血脂以及改善胰岛素敏感性的作用,同时抑制核因子 $\kappa$ B活性,降低细胞因子诱导的VCAM-1表达,减少单核细胞粘附于血管内皮,在动脉粥样硬化初期即起到一个保护作用<sup>[8]</sup>。本实验结果发现模型组大鼠主动脉核因子 $\kappa$ B和VCAM-1的表达显著增加,提示模型组大鼠主动脉内皮功能发生了紊乱。高剂量SI可以活化PPAR $\alpha$ ,并可能在转录后水平同核因子 $\kappa$ B相互作用,抑制其功能从而导致炎性因子的表达下降。高剂量SI具有良好的降低VCAM-1及核因子 $\kappa$ B水平的作用,改善内皮功能,同时上调代谢综合征模型大鼠肝脏PPAR $\alpha$  mRNA的表达,表明SI的抗动脉粥样硬化作用可能是通过PPAR $\alpha$ 及核因

子 $\kappa$ B、VCAM-1的途径。这与以往一些实验取得的结果是一致的<sup>[9]</sup>。

本研究初步证实核因子 $\kappa$ B和VCAM-1参与了代谢综合征模型大鼠脂代谢紊乱引起的动脉粥样硬化过程,说明高脂血症与炎症共同促进了动脉粥样硬化的发生。SI在调节血脂的同时在一定程度上激发了PPAR $\alpha$  mRNA的表达,降低了代谢综合征大鼠主动脉核因子 $\kappa$ B和VCAM-1的表达,从而对实验性代谢综合征大鼠具有一定的抗动脉粥样硬化作用。

#### [参考文献]

- [1] Cassidy A, Hooper L. Phytoestrogens and cardiovascular disease [J]. *J Br Menopause Soc*, 2006 **12** (2): 49-56
- [2] Davis J, Higginsbotham A, O'Connor T, et al. Soy protein and isoflavones influence adiposity and development of metabolic syndrome in the obese male ZDF rat [J]. *Ann Nutr Metab*, 2007 **51** (1): 42-52
- [3] Jensen MN, Ritskes-Hoitinga M. How isoflavone levels in common rodent diets can interfere with the value of animal models and with experimental results [J]. *Lab Anim*, 2007 **41** (1): 1-18
- [4] Xiao CW, Mei J, Wood CM. Effect of soy proteins and isoflavones on lipid metabolism and involved gene expression [J]. *Front Biosci*, 2008 **13**: 2660-673
- [5] Desideri G, Croce G, Tucci M, et al. Effects of bezafibrate and simvastatin on endothelial activation and lipid peroxidation in hypercholesterolemia: evidence of differential vascular protection by different lipid-lowering treatments [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 **88** (11): 3413-3417
- [6] 胡榕, 吴可贵. 核因子 $\kappa$ B在心血管疾病中作用的研究现状 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004 **12**: 604-606
- [7] Clapp BR, Hingorani D, Kharbanda RK, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress [J]. *Cardiovasc Res*, 2004 **64** (1): 172-178
- [8] Srivastava RA, Jahagirdar B, Azhar S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  selective ligand reduces adiposity, improves insulin sensitivity and inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2006 **285** (1-2): 35-50
- [9] Colacurci N, Chiantera A, Fomaro F, et al. Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2005 **12** (3): 299-307

(此文编辑 许雪梅)