

依泽替米贝通过 ERK /Caveolin-1信号通路抑制巨噬细胞荷脂

庑勤慧, 杨云波, 朱炳阳, 梁 磊, 廖端芳

(南华大学生命科学研究中心药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 依泽替米贝; 细胞荷脂; ERK 1/2 Caveolin-1

目的 研究肠道选择性胆固醇吸收抑制剂依泽替米贝抑制巨噬细胞荷脂的作用及机制。**方法** THP-1细胞用 160 nmol/L 佛波酯处理 72 h 分化成巨噬细胞后, 再用 10 mg/L 胆固醇、 β -环糊精混合物 (cholesterol-chelated methyl- β -cyclodextrin, ChoM β CD) 孵育或用依泽替米贝与 ChoM β CD 同时孵育 72 h 油红 O 染色和高效液相色谱法观察细胞荷脂情况; Western-blot 检测 ERK、Caveolin-1 蛋白含量; 免疫荧光分析 ERK 细胞定位。**结果** THP-1 细胞分化成巨噬细胞后可吞噬 ChoM β CD (10 mg/L) 转化为泡沫细胞, 显微镜下观察, 细胞浆内存在有大量的红色脂滴。不同浓度的 (0.1、1、3、10 μ mol/L) 的依泽替米贝与 ChoM β CD 共同孵育细胞, 呈浓度依赖性减少细胞内荷脂。高效液相色谱也显示依泽替米贝能抑制 ChoM β CD 诱导的细胞内游离胆固醇、总胆固醇浓度升高。THP-1 细胞经 ChoM β CD 处理后, ERK 1/2 和 p-ERK 1/2 表达增加、Caveolin-1 表达下调, 并且 ERK 1/2 活化入核; 依泽替米贝呈浓度依赖性地增加 Caveolin-1 表达, 降低 ERK 1/2 表达和磷酸化, 抑制 ERK 1/2 活化入核。用 ERK 1/2 特异性拮抗剂 PD98059 阻断后, 依泽替米贝对 p-ERK 1/2 及 Caveolin-1 的作用明显减弱。**结论** 依泽替米贝可抑制单核细胞源性泡沫细胞的形成, 其机制可能与抑制 ERK 1/2 的活化而增加 Caveolin-1 的表达, 从而调节胆固醇转运有关。

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (30770868 30600249) 和 973 项目 (2006CB503808)

[作者简介] 庑勤慧, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管药理学研究, E-mail 为 qhtuo@yahoo.com.cn 通讯作者廖端芳, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉硬化病理生理机制与药物蛋白质组学研究, E-mail 为 dfliao66@yahoo.com.cn

(此文编辑 李小玲)