

肝脏表达的 Niemann-Pick C1-Like 1 对小鼠胆汁胆固醇浓度的调节作用以及依折麦布对其功能的影响

唐蔚青

(卫生部北京老年医学研究所 卫生部老年医学重点实验室, 北京市 100730)

[关键词] Niemann-Pick C1-Like 1; 依折麦布

高血浆胆固醇水平是动脉粥样硬化和心血管疾病的重要危险因素之一,食物胆固醇的消耗和小肠内胆固醇的吸收影响着血浆胆固醇水平。近几年的研究显示, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)在小肠高表达,并在胆固醇的吸收中起关键作用;目前应用的一种降血浆胆固醇的药物依折麦布 (Ezetimibe Zetia),就是通过抑制 NPC1L1在小肠的表达来降低血浆胆固醇水平。NPC1L1在人的肝脏中同样高表达,我们的前期工作表明在小鼠肝脏过表达 NPC1L1 基因显著升高了血浆总胆固醇水平,其机制可能是通过 NPC1L1 增加肝细胞对胆汁中游离胆固醇的重吸收来实现的;依折麦布同样可通过抑制 NPC1L1 在肝脏的表达降低血浆总胆固醇的水平。

为了排除小鼠自身 NPC1L1 基因对实验的干扰,进一步探讨小鼠肝细胞表达人 NPC1L1 在小鼠肝细胞对胆汁游离胆固醇重吸收中的作用以及依折麦布对肝脏 NPC1L1 的表达,及其对胆汁游离胆固醇重吸收的影响,我们杂交 NPC1L1 基因敲除小鼠与小鼠肝脏过表达人 NPC1L1 的转基因小鼠,通过筛选得到的小鼠不表达小鼠自身的 NPC1L1,但其肝脏表达人的 NPC1L1。从小鼠 2 月龄起,给予小鼠高胆固醇饮食 (0.2% 胆固醇, 10% 能量来源于棕榈油) 21 天并于第 15 天起给予小鼠胃饲依折麦布 (0.3 mg/d) 治疗 7 天;于最后 3 天将小鼠分笼饲养并分别收集小鼠的粪便;于第 21 天,麻醉小鼠,收集小鼠的血浆和胆汁。应用甲醇:氯仿 (2:3) 抽提小鼠胆汁的脂质并用质谱测定胆固醇含量;应用酶学的方法测定血浆的脂质水平;小鼠粪便经烤干、磨碎,氢氧化钾溶液碱化样品,经正己烷抽提核心脂质后,质谱分析粪便核心固醇的含量。在给小鼠 (不表达自身 NPC1L1, 但肝脏表达人的 NPC1L1) 高胆固醇饮食 21 天后,人 NPC1L1 在小鼠肝脏的过表达使小鼠胆汁胆固醇水平降低了 90%, 血浆总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯水平分别升高了 32%、40% 和 30%;粪便的核心固醇含量降低了 10%;依折麦布的应用使小鼠胆汁胆固醇的分泌恢复正常化,但不能影响血浆脂质水平和粪便核心固醇的分泌。由此证明,人 NPC1L1 在小鼠肝脏的过表达可增高肝细胞对胆汁中胆固醇的重吸收,而依折麦布可抑制这一功能。

(此文编辑 许雪梅)