

[文章编号] 1007-3949(2009)17-11-0897-05

• 实验研究 •

## 动脉粥样硬化大鼠 B族 iv型清道夫受体与肾素-血管紧张素系统的表达变化

李永红<sup>1</sup>, 徐庆科<sup>1</sup>, 蔡尚郎<sup>1</sup>, 安毅<sup>1</sup>, 葛志明<sup>2</sup>, 苟瑜林<sup>1</sup>, 刘平<sup>1</sup>

(1. 青岛大学医学院附属医院心内科, 山东省青岛市 266003; 2. 山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 动脉粥样硬化; B族 iv型清道夫受体; 血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体; 血管紧张素 $\text{①}$ 2型受体

[摘要] 目的 研究动脉粥样硬化大鼠主动脉 B族 iv型清道夫受体、血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体和 2型受体表达、血管紧张素 $\text{①}$ 水平的变化及其相互作用, 探讨动脉粥样硬化的发生机制。方法 将 18 只大鼠随机分为对照组和动脉粥样硬化组, 通过高脂喂养 12 周、主动脉内皮损伤和维生素 D3 肌肉注射建立大鼠动脉粥样硬化模型。HE 染色和 Masson 染色观察主动脉管壁结构和粥样硬化斑块的形成情况, 放射免疫法检测血管紧张素 $\text{①}$ 的水平, 免疫组织化学、Western Blot 检测 B族 iv型清道夫受体、血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体和 2型受体的蛋白表达, 实时定量逆转录聚合酶链反应检测 B族 iv型清道夫受体、血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体和 2型受体的 mRNA 表达, B族 iv型清道夫受体与血管紧张素 $\text{①}$ 、血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体和 2型受体的相关性分析用直线相关分析法。结果 HE 染色和 Masson 染色结果发现动脉粥样硬化组大鼠主动脉内粥样硬化斑块形成。动脉粥样硬化组大鼠主动脉血管紧张素 $\text{①}$ 水平较对照组明显升高 ( $210.80 \pm 31.56 \text{ ng/L}$  比  $121.26 \pm 25.32 \text{ ng/L}$ ,  $P < 0.01$ )。与对照组比较, 动脉粥样硬化组主动脉 B族 iv型清道夫受体 ( $0.83 \pm 0.19$  比  $0.16 \pm 0.03$ )、血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体 ( $1.02 \pm 0.12$  比  $0.48 \pm 0.11$ ) 和 2型受体 ( $0.97 \pm 0.24$  比  $0.13 \pm 0.03$ ) 的蛋白表达明显升高 (均  $P < 0.01$ ), 且均主要存在于胞膜和胞浆中。动脉粥样硬化组主动脉 B族 iv型清道夫受体 ( $0.76 \pm 0.17$  比  $0.16 \pm 0.04$ )、血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体 ( $0.83 \pm 0.20$  比  $0.33 \pm 0.08$ ) 和 2型受体 ( $0.78 \pm 0.13$  比  $0.12 \pm 0.03$ ) 的 mRNA 表达较对照组明显升高 (均  $P < 0.01$ )。动脉粥样硬化组的 B族 iv型清道夫受体蛋白表达与血管紧张素 $\text{①}$ 水平及血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体表达呈显著正相关 ( $r = 0.717$  和  $r = 0.711$ )。结论 动脉粥样硬化大鼠主动脉 B族 iv型清道夫受体、血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体和 2型受体表达升高, 且 B族 iv型清道夫受体表达的增高与血管紧张素 $\text{①}$ 产生增加和血管紧张素 $\text{①}$ 1型受体激活有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Study of the Expression of Scavenger Receptor Class B Type iv and Renin Angiotensin System in Atherosclerotic Rats

LI Yonghong<sup>1</sup>, XU Qingke<sup>1</sup>, CAI Shanglang<sup>1</sup>, AN Yi<sup>1</sup>, GE Zhiming<sup>2</sup>, QING Yulin<sup>1</sup>, and LIU Ping<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, China; 2. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Scavenger Receptor Class B Type iv; Angiotensin $\text{①}$  Type 1 Receptor; Angiotensin $\text{①}$  Type 2 Receptor

[ABSTRACT] **Aim** To elucidate the genesis of atherosclerosis by investigating the level of angiotensin $\text{①}$  (Ang $\text{①}$ ), the expression of scavenger receptor class B type iv (SR-Biv), angiotensin $\text{①}$  receptors type 1 (AT $\text{①}$ ), type 2 (AT $\text{②}$ ) and the relationships among them. **Methods** Eighteen rats were randomly divided into two groups as control group and atherosclerosis group. Atherosclerosis group were given high cholesterol feeds, vitamin D3 and aorta balloon injury. At the end of 12 weeks, HE and Masson stain were used to detect the structure of aorta wall and atherosclerotic plaque. The concentration of Ang $\text{①}$  was detected by the method of radioimmunity. The protein expression of SR-Biv, AT $\text{①}$  and AT $\text{②}$  were investigated by Western Blot and immunohistochemistry, while their mRNA expression were measured by real time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The correlation between variances were analyzed by linear regression analysis. **Results** In atherosclerosis group, some endothelial cells were lost and the intima thickened. The smooth muscle cell (SMC) proliferated and lined up in disorder. The smooth muscles in the media were atrophic slightly. The structures and arrangements of elastic fibers were in disorder and the fibrous tissues proliferated. There were some hyperplasia in the aortic wall and formed atherosclerotic plaques contained with hyperplastic fibers. All of these were observed by HE and Masson stain. The level of Ang $\text{①}$  in atherosclerosis group was higher than that in control group.

[收稿日期] 2009-10-09 [修回日期] 2009-11-06

[基金项目] 青岛市科学技术局资助项目 (02-2-kjyn-25)

[作者简介] 李永红, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的基础与临床研究。徐庆科, 硕士, 主任医师, 主要从事冠心病及心律失常的研究。

( $210.80 \pm 31.56$  ng/L vs  $121.26 \pm 25.32$  ng/L,  $P < 0.01$ ). Compared with control group the protein expression of SR-Biv, AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> increased significantly in atherosclerosis group ( $0.83 \pm 0.19$  vs  $0.16 \pm 0.03$ ,  $P < 0.01$ ;  $1.02 \pm 0.12$  vs  $0.48 \pm 0.11$ ,  $P < 0.01$ ;  $0.97 \pm 0.24$  vs  $0.13 \pm 0.03$ ,  $P < 0.01$ ), and expressed mainly in cell membrane and cytoplasm. The aorta mRNA expression of SR-Biv, AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> increased significantly in atherosclerosis group than that in control group ( $0.76 \pm 0.17$  vs  $0.16 \pm 0.04$ ,  $P < 0.01$ ;  $0.83 \pm 0.20$  vs  $0.33 \pm 0.08$ ,  $P < 0.01$ ;  $0.78 \pm 0.13$  vs  $0.12 \pm 0.03$ ,  $P < 0.01$ ). The protein expression of SR-Biv was directly related to the level of Ang<sup>Ⓢ</sup> and the expression of AT<sub>1</sub> ( $r = 0.717$ ,  $P < 0.05$  and  $r = 0.711$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of aortic SR-Biv, AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> increase significantly in atherosclerotic rats, furthermore the increased expression of SR-Biv is related to the elevation of Ang<sup>Ⓢ</sup> and activation of AT<sub>1</sub>.

流行病学和临床研究表明,血浆中低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)水平与动脉粥样硬化(As)的发病率呈正相关,而高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)水平则与As的发病率呈负相关。B族iv型清道夫受体(scavenger receptor class B type iv, SR-Biv)是第一个分子和功能定义明确的高密度脂蛋白(HDL)受体, HDL的抗As作用与SR-Biv介导的胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)密切相关。高脂血症是As的独立危险因素,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)参与了As的发生过程<sup>[1]</sup>,血管紧张素<sup>Ⓢ</sup>(angiotensin<sup>Ⓢ</sup>, Ang<sup>Ⓢ</sup>)是RAS的主要活性成分,能够通过调节多种细胞因子和基因的表达影响As病变的形成,但目前关于As大鼠Ang<sup>Ⓢ</sup>2型受体(AT<sub>2</sub>)、SR-Biv表达及Ang<sup>Ⓢ</sup>与其表达的相关性研究较少,本课题对此进行了探讨。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂与仪器

雄性Wistar大鼠(山东大学医学院实验动物中心)。Ang<sup>Ⓢ</sup>放射免疫分析药盒(解放军总医院科技开发中心放免所), SR-Biv、AT<sub>1</sub>和Actin多克隆抗体(美国Santan Cruz公司), TRIZOL(美国Invitrogen公司), DNA Marker(美国Promega公司), 预染蛋白Marker TagDNA聚合酶(New England Biolabs公司), SYBR RT-PCR Kit DRR045S(大连TaKaRa公司)。实时定量PCR仪Light Cycler 2.0型(瑞士罗氏公司)。

### 1.2 动物模型建立

选取雄性Wistar大鼠18只,体重220~240 g,将其随机分为对照组( $n = 8$ )和As组( $n = 10$ )。参照郭延松等<sup>[2]</sup>的方法,As组大鼠普通饲料适应性喂养7天后,改喂高脂饲料(4%胆固醇+0.5%胆酸钠+10%猪油+0.2%丙基硫氧嘧啶+85.3%基础饲料),共12周,同时予以VitD<sub>3</sub> 30万U/kg右下肢肌肉注射,每4周1次;2周时,自大鼠左颈总动脉插入自制的2F球囊导管,行主动脉内皮损伤术。对照组予以普通饲料喂养并行假手术,除不插入球

囊导管外,余操作同As组。12周时处死大鼠,颈静脉取血3 mL,无菌条件下取其胸主动脉及腹主动脉血管段约4~5 cm,在近主动脉弓端剪取长约0.5 cm两段,投入10%甲醛中固定,以备做石蜡切片和冰冻切片,剩余血管段-80℃冻存。

### 1.3 组织学检查

主动脉组织固定24~48 h,常规方法制作石蜡切片,脱蜡后进行HE染色和Masson染色,光镜下观察As病变的形成情况。

### 1.4 血脂检测

将所取的颈静脉血3 000 r/min离心15 min,分离血清,全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HDLC和LDLC水平。

### 1.5 血管紧张素<sup>Ⓢ</sup>浓度测定

称取35 mg主动脉血管段,匀浆、3 000 r/min离心20 min,取上清液,采用竞争放射免疫分析法测定主动脉Ang<sup>Ⓢ</sup>浓度,操作严格按说明书进行。

### 1.6 免疫组织化学染色检测B族iv型清道夫受体、血管紧张素<sup>Ⓢ</sup>1型受体和2型受体的表达

石蜡切片脱蜡至水,滴加适当比例稀释的一抗(AT<sub>1</sub> 1: 50, AT<sub>2</sub> 1: 50, SR-Biv 1: 100),生物素标记的IgG二抗工作液, DAB显色,苏木素轻度复染,脱水、透明、封片,显微镜观察。

### 1.7 Western Blot检测B族iv型清道夫受体、血管紧张素<sup>Ⓢ</sup>1型受体和2型受体的蛋白表达

称取大鼠主动脉40 mg,提取组织蛋白, SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳、电转移、免疫印迹,目的蛋白SR-Biv、AT<sub>1</sub>、AT<sub>2</sub>和内参照Actin的一抗稀释比例分别为1: 200, 1: 200, 1: 200和1: 500,二抗的稀释比例为1: 1 250, DAB显色,数字凝胶成像系统摄像,并存入计算机进行分析。将目的蛋白与内参照Actin电泳条带的平均光密度比作为其蛋白含量的相对值。

### 1.8 实时定量PCR检测B族iv型清道夫受体、血管紧张素<sup>Ⓢ</sup>1型受体和2型受体的mRNA表达

称取大鼠主动脉50 mg, TRIZOL提取组织总RNA,紫外分光光度计测定其A260/A280,计算

RNA 纯度。根据逆转录试剂盒的要求进行逆转录反应,将 RNA 逆转录为互补 DNA (cDNA)。Light Cycler 扩增仪进行扩增,通过检测 PCR 反应液中 SYBR Greeniv 的荧光信号强度,实时显示 PCR 产物的产生量。引物由上海博亚生物工程技术服务公司合成,序列分别为 SR-Biv 上游引物 5'-TTG CCA ACG GGT CCG TCT A-3', 下游引物 5'-GGT CAG GGT TCA GAC CAA GAA CA -3', 扩增片长 171 bp; AT<sub>1</sub> 上游引物 5'-CAC CTA TGT AAG ATC GCT TC-3', 下游引物 5'-GCA CAA TCG CCA TAA TTA TCC-3', 扩增片长 444 bp; AT<sub>2</sub> 上游引物 5'-TGA GTC CGC ATT TAA CTG C-3', 下游引物 5'-ACC ACT GAG CAT ATT TCT CGG G-3', 扩增片长 536 bp;  $\beta$ -actin 上游引物 5'-GAG GGA AAT CGT GCG TGA C-3', 下游引物 5'-GGA GCC AGG GCA GTA ATC-3', 扩增片长 350 bp。通过计算机中分析软件得出 PCR 产物标准曲线,得出目的基因与内参照  $\beta$ -actin 扩增产物的浓度比,用以表示目的基因的相对表达量。

### 1.9 统计学分析

采用 SPSS 12.0 分析软件对数据进行处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验; Microsoft Excel 对变量间的相关关系进行直线相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 动物一般情况

整个实验过程中 As 组大鼠意外死亡 2 只,1 只死于手术意外,1 只死于术后感染。实验结束时,对照组和 As 组各 8 只。

### 2.2 组织学检查结果

HE 染色结果发现对照组大鼠主动脉管壁结构清晰,内膜薄,内皮细胞完整;中膜厚度正常,平滑肌细胞 (SMC) 呈梭形,无增殖,弹力纤维排列整齐;外膜为疏松结缔组织。As 组大鼠主动脉管壁内皮细胞部分缺失,内膜增厚,SMC 增殖明显,排列紊乱,有较多的泡沫细胞;中膜平滑肌轻度萎缩,弹力纤维结构不清,排列紊乱,纤维组织增生;局部管壁向管腔内突出,形成动脉纤维粥样硬化斑块 (图 1)。

Masson 染色发现,与对照组相比,As 组大鼠主动脉内膜血管平滑肌细胞增殖,胶原纤维增生,中膜平滑肌轻度萎缩 (图 1)。

### 2.3 血脂水平和血管紧张素 $\text{Ang}^{\text{II}}$ 浓度

12 周时,As 组大鼠血清 TC、TG、LDLC 水平较

对照组明显升高 ( $P < 0.05$ ), HDLC 较对照组有降低趋势,但差异无显著性 ( $P > 0.05$ ; 表 1)。As 组大鼠主动脉  $\text{Ang}^{\text{II}}$  水平较对照组明显升高 ( $P < 0.01$ ; 表 1)。

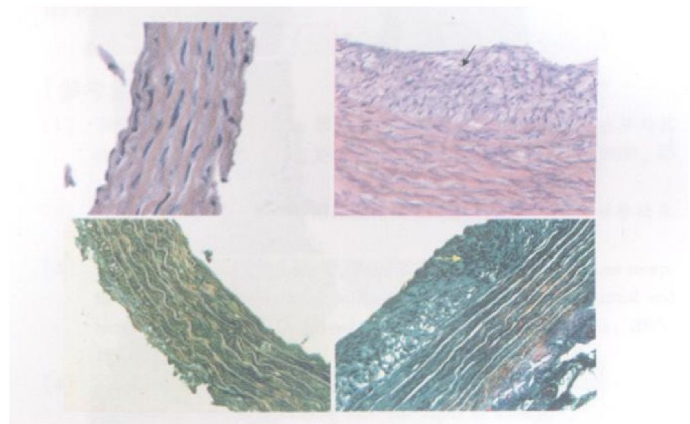


图 1 大鼠主动脉壁 HE 染色 (上图) 和 Masson 染色 (下图) 结果 ( $\times 200$ ) 左为对照组,右为 As 组 (上图箭头所指为增生内膜中的泡沫细胞;下图箭头所指为增生内膜中的平滑肌细胞和胶原纤维)。

表 1 12 周时大鼠血脂水平及主动脉  $\text{Ang}^{\text{II}}$  浓度 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组 ( $n=8$ )	As 组 ( $n=8$ )
TC (mmol/L)	2.62 $\pm$ 0.65	7.45 $\pm$ 1.17 <sup>a</sup>
TG (mmol/L)	0.41 $\pm$ 0.13	0.66 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>
LDLC (mmol/L)	2.26 $\pm$ 0.57	5.75 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>
HDLC (mmol/L)	0.77 $\pm$ 0.17	1.08 $\pm$ 0.33
$\text{Ang}^{\text{II}}$ (ng/L)	121.26 $\pm$ 25.32	210.80 $\pm$ 31.56 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

### 2.4 免疫组织化学检测 B 族 iv 型清道夫受体、血管紧张素 $\text{Ang}^{\text{II}}$ 1 型受体和 2 型受体的表达

免疫组织化学染色可见 SR-Biv、AT<sub>1</sub> 和 AT<sub>2</sub> 的棕黄色颗粒均主要存在于主动脉壁的内皮细胞、巨噬细胞、泡沫细胞、SMC 的细胞浆及细胞膜上,且细胞膜着色稍深。As 组的棕黄色颗粒浓密,对照组较稀疏 (图 2)。

### 2.5 Western Blot 检测 B 族 iv 型清道夫受体、血管紧张素 $\text{Ang}^{\text{II}}$ 1 型受体和 2 型受体的蛋白表达水平

对照组大鼠主动脉 SR-Biv 和 AT<sub>1</sub> 表达较低,AT<sub>2</sub> 几乎无表达,As 组大鼠主动脉 SR-Biv、AT<sub>1</sub> 和 AT<sub>2</sub> 表达均明显增高 ( $P < 0.01$ ; 表 2 和图 3)。

### 2.6 大鼠主动脉 B 族 iv 型清道夫受体、血管紧张素 $\text{Ang}^{\text{II}}$ 1 型受体和 2 型受体的 mRNA 表达水平

实时定量 PCR 结果表明,As 组主动脉 SR-Biv、AT<sub>1</sub> 和 AT<sub>2</sub> 的 mRNA 表达较对照组明显升高 (均  $P < 0.01$ ; 表 3)。

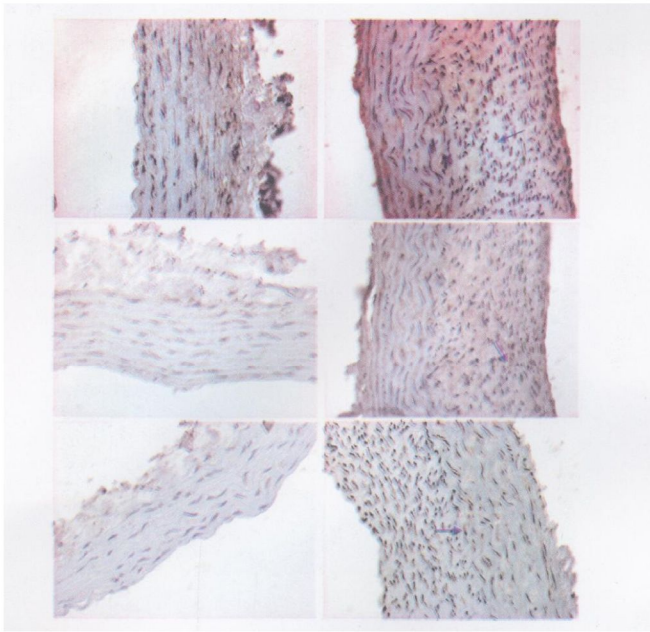


图 2 大鼠主动脉 B 族 iv 型清道夫受体 (上图)、血管紧张素 ①型受体 (中图) 和 2 型受体 (下图) 免疫组织化学染色结果 (×400) 左为对照组, 右为 As 组。

表 2 大鼠主动脉 B 族 iv 型清道夫受体、血管紧张素 ①型受体和 2 型受体的蛋白表达水平 (x ± s)

指标	对照组 (n = 8)	As 组 (n = 8)
SR-Biv	0.16 ± 0.03	0.83 ± 0.19 <sup>a</sup>
AT <sub>1</sub>	0.48 ± 0.11	1.02 ± 0.12 <sup>a</sup>
AT <sub>2</sub>	0.13 ± 0.03	0.97 ± 0.24 <sup>a</sup>

a 为 P < 0.01, 与对照组比较。

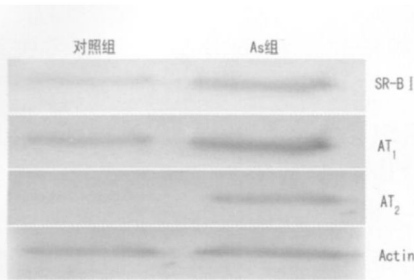


图 3 大鼠主动脉 B 族 iv 型清道夫受体、血管紧张素 ①型受体和 2 型受体的蛋白表达水平

表 3 大鼠主动脉 B 族 iv 型清道夫受体、血管紧张素 ①型受体和 2 型受体的 mRNA 表达水平 (x ± s)

分 组	SR-Biv	AT <sub>1</sub>	AT <sub>2</sub>
对照组 (n = 8)	0.16 ± 0.04	0.33 ± 0.08	0.12 ± 0.03
As 组 (n = 8)	0.76 ± 0.17 <sup>a</sup>	0.83 ± 0.20 <sup>a</sup>	0.78 ± 0.13 <sup>a</sup>

a 为 P < 0.01, 与对照组比较。

### 2.7 血管紧张素 ①与血管紧张素 ①型受体、2 型受体及 B 族 iv 型清道夫受体的关系

Ang ①与 AT<sub>1</sub> (r = 0.866, P < 0.01)、AT<sub>2</sub> (r = 0.733, P < 0.05) 和 SR-Biv (r = 0.717, P < 0.05) 的表达水平呈显著正相关关系, SR-Biv 与 AT<sub>1</sub> (r = 0.711, P < 0.05) 的表达呈显著正相关关系。

### 3 讨论

动脉粥样硬化是心、脑血管疾病的重要病理基础, 它的成因主要与脂质代谢失调有关。本实验采用高脂饲料喂养、VLDL3 及内皮损伤相结合的方法在大鼠主动脉形成了具有 SMC 增殖、排列紊乱、胶原纤维和基质增生、局部管壁向管腔内突出的早期纤维增生性 As 斑块。

HDL 将多余胆固醇从周围组织 (包括 As) 转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄, 这一过程称作 RCT。HDL 的抗 As 作用主要基于 HDL 参与的 RCT 过程, 而其受体 SR-Biv 在 RCT 中起关键作用, 且被认为是发现新型心血管药物有潜力的新靶位之一。

本研究证实大鼠主动脉 SR-Biv 在 As 病变形成过程中 mRNA 和蛋白水平表达均增加。研究显示, 在人主动脉和冠状动脉的 As 病变部位存在 SR-Biv 的高表达, 而且在 RCT 的起始部位 (As 病变部位) 和终止部位 (肝脏和肾上腺) SR-Biv 的表达具有细胞专一性<sup>[3]</sup>。SR-Biv 表达增加可能是机体的一种保护性机制, SR-Biv 具有介导肝细胞选择性摄取脂蛋白胆固醇酯和促进游离胆固醇从外周细胞流出的功能, 它通过参与 RCT 的过程, 清除血及组织细胞中过多的胆固醇, 将之转运至肝和其它可利用的器官处, 形成胆酸和类固醇激素, 从而逆转游离胆固醇和胆固醇酯在动脉壁上沉积。因而, SR-Biv 与 HDL 协同作用可以有效减轻动脉壁脂质沉积而发挥防止 As 的作用。本研究结果还显示 As 大鼠血清 HDL 有增高趋势, 可能与大鼠抗 As 能力强, 较难形成 As 病变有关。

Ang ①是 RAS 的主要活性成分, 其生物学效应主要是通过其 1 型受体 (AT<sub>1</sub>) 和 2 型受体 (AT<sub>2</sub>) 实现的。本研究显示, As 大鼠主动脉组织中 Ang ①的水平增加, AT<sub>1</sub> 的表达明显增高, Ang ①与 AT<sub>1</sub> 的表达呈显著正相关。As 时主动脉组织的 Ang ①产生及 AT<sub>1</sub> 表达增加, 具有促 As 发生的作用, 其机制可能与其促进炎症反应、损伤血管内皮和促进 VSMC 增殖和迁移的作用有关。

AT<sub>2</sub>既具有与 AT<sub>1</sub>相反的抗 VSMC增殖作用,又具有促进细胞凋亡作用<sup>[4]</sup>。但目前有关 AT<sub>2</sub>的研究较少,尤其是关于 AT<sub>2</sub>在 As主动脉中的表达在国内尚未见报道。本研究显示,As大鼠主动脉组织中 AT<sub>2</sub>的表达明显增高。AT<sub>2</sub>表达增加可能是机体自身的一种抗 As保护机制。Ang<sup>⊕</sup>升高,激活 AT<sub>2</sub><sup>[5]</sup>,抑制细胞的生长和迁移,促进 VSMC、内皮细胞的凋亡。另外,AT<sub>2</sub>还能激活激肽原酶,升高缓激肽水平,引起内皮细胞释放一氧化氮增加,从而达到保护血管内皮、改善血管重构和抗 As的作用。Iwai等<sup>[6]</sup>研究表明,AT<sub>2</sub>能通过抑制氧化应激减轻 ApoE 缺失小鼠的 As程度。

Ang<sup>⊕</sup>对 SR-Biv的表达具有调节作用。Wolf等<sup>[7]</sup>首次发现,Ang<sup>⊕</sup>能下调近端肾小管细胞 HDL受体 SR-Biv的表达。Pilon等<sup>[8]</sup>的研究显示,Ang<sup>⊕</sup>能以时间依赖方式刺激人肾上腺皮质癌细胞系 NCIH 295R 的 SR-Biv表达,而且 Ang<sup>⊕</sup>的这种作用可能与蛋白激酶 C(PKC)通路激活有关。最近研究显示<sup>[9]</sup>,RAS下调内皮细胞 hSR-Biv/CLA-1受体表达,且此作用与磷脂酰肌醇激酶 3/Akt/FoxO1 路径的参与有关。这种 Ang<sup>⊕</sup>对不同细胞 SR-Biv调节方向的不同可能与 SR-Biv表达具有细胞和组织特异性有关。本研究相关分析结果显示,As大鼠主动脉组织 Ang<sup>⊕</sup>的浓度及 AT<sub>1</sub>的表达与 SR-Biv的表达呈显著正相关,提示 Ang<sup>⊕</sup>可能上调 As大鼠主动脉 SR-Biv的表达。这种调节的机制目前尚不清楚,有待于我们作进一步研究。根据 Pilon等<sup>[8]</sup>的研究结果,我们推测本研究中大鼠主动脉 SR-Biv表达上调可能与 Ang<sup>⊕</sup>和 AT<sub>1</sub>结合,激活 PKC通路有关。

HDL具有抗 As作用,升高 HDL和降低 LDL均

成为 As防治的热点问题,然而近年来的研究显示 As的发生不仅与 HDL的量有关而且与其质有关<sup>[10]</sup>,因而对 HDL及其受体 SR-Biv的表达和调节进行积极深入研究,并将其作为开发新型抗 As药物的靶点具有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] 李永红,葛志明,王其新,等. 高脂血症患者血管紧张素<sup>⊕</sup>水平与其血小板 1型受体表达的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(3): 169-172
- [2] 郭延松,杨军珂. 鼠动脉粥样硬化模型的建立[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(1): 84-86
- [3] Nakagawa-Toyama Y, Hirano K, Tsujii K, et al. Human scavenger receptor class B type I is expressed with cell-specific fashion in both initial and terminal site of reverse cholesterol transport [J]. *Atherosclerosis* 2005, 183(1): 75-83
- [4] Yamamoto Y, Watari Y, Brydun A, et al. Role of the angiotensin II type 2 receptor in arterial remodeling after wire injury in mice [J]. *Hypertension Res* 2008, 31(6): 1241-249
- [5] Hayashi K, Miyamoto A, Berisha B, et al. Regulation of angiotensin<sup>⊕</sup> production and angiotensin receptors in microvascular endothelial cells from bovine corpus luteum [J]. *Biol Reprod* 2000, 62(1): 162-167.
- [6] Iwai M, Chen R, Li Z, et al. Deletion of angiotensin<sup>⊕</sup> type 2 receptor exaggerated atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice [J]. *Circulation* 2005, 112(11): 1636-643
- [7] Wolf G, Wenzel U, Jablonski K, et al. Angiotensin<sup>⊕</sup> down-regulates the SR-Biv HDL receptor in proximal tubular cells [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(6): 1222-227.
- [8] Pilon A, Martin G, Bulte-Brienne S, et al. Regulation of the scavenger receptor Biv and the LDL receptor by activators of aldosterone production, angiotensin<sup>⊕</sup> and PMA, in the human NCIH 295R adrenocortical cell line [J]. *Biochim Biophys Acta* 2003, 1631(3): 218-228
- [9] Yu X, Murao K, Machi H, et al. Regulation of scavenger receptor class Biv gene expression by angiotensin<sup>⊕</sup> in vascular endothelial cells [J]. *Hypertension* 2007, 49(6): 1378-384
- [10] White CR, Datta G, Zhang Z, et al. HDL therapy for cardiovascular diseases: the road to HDL mimetics [J]. *Curr Atheroscler Rep* 2008, 10(5): 405-412

(此文编辑 许雪梅)