

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-11-0902-05

中药虎杖和山楂提取物对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞 PPAR γ 、ABCA1 及 CD36 mRNA 表达的影响

刘美霞¹, 张文高², 刘龙涛³

(1. 广州中医药大学第二临床学院, 广东省广州市 510405; 2. 山东中医药大学基础医学院, 山东省济南市 250014

3. 中国中医科学院西苑医院教育处, 北京市 100091)

[关键词] 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠; 巨噬细胞源性泡沫细胞; 虎杖苷; 山楂提取物; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 三磷酸腺苷结合盒转运子 A1; CD36

[摘要] 目的 观察中药虎杖、山楂配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞源性泡沫细胞内过氧化体增殖物激活型受体 γ 、三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 及 CD36 mRNA 表达的影响, 从基因水平探讨虎杖和山楂配伍对动脉粥样硬化泡沫细胞形成的干预机制。方法 培养载脂蛋白 E 基因敲除小鼠腹腔巨噬细胞, 分为空白组、虎杖苷组、山楂提取物组、虎杖苷 + 山楂提取物组、洛伐他汀组、罗格列酮组及模型组。除空白组外, 其他各组均同时加入氧化型低密度脂蛋白及脂多糖。各组细胞在培养箱内共孵育 (泡沫化) 2 天, 以逆转录聚合酶链反应法检测 0 h、24 h 和 48 h 各组细胞内过氧化体增殖物激活型受体 γ 、三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 及 CD36 的 mRNA 表达。结果 与空白组比较, 干预 24 h 和 48 h 后, 模型组及各用药组三个指标的表达均显著增高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 干预 24 h 后, 虎杖苷 + 山楂提取物组和罗格列酮组过氧化体增殖物激活型受体 γ mRNA 表达显著增高, 虎杖苷组、虎杖苷 + 山楂提取物组和罗格列酮组三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 mRNA 表达显著增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 各用药组 CD36 mRNA 表达无显著差异 ($P > 0.05$); 干预 48 h 后, 各用药组过氧化体增殖物激活型受体 γ 和三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 mRNA 表达均显著增高, CD36 mRNA 表达显著降低, 且虎杖苷 + 山楂提取物组优于虎杖苷组、山楂提取物组及洛伐他汀组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 虎杖和山楂配伍可能具有与罗格列酮相似的过氧化体增殖物激活型受体 γ 激动作用, 通过上调载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞过氧化体增殖物激活型受体 γ 和三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 mRNA 表达、下调 CD36 mRNA 表达的调控途径显著抑制巨噬细胞泡沫化过程, 阻止动脉粥样硬化进程。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

Effect on PPAR γ , ABCA1 and CD36 mRNA in Macrophage of Apolipoprotein E Knock Out Mice with Extractive of Giant Knotweed Rhizome and Hawthorn

LIU Meixia¹, ZHANG Wengao², and LIU Longtao³

(1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The Preclinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. The Education Office of Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] Apolipoprotein E Knock Out Mice; Macrophage Foam Cell; Polydatin; Extractive of Hawthorn; Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ ; ATP-Binding Cassette Transporter A1; CD36

[ABSTRACT] **Aim** To observe changes of peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) mRNA, ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) mRNA and CD36 mRNA in foam cells which come from the peritoneal macrophage of apolipoprotein E knock out mice with giant knotweed rhizome, hawthorn and both of them, and discuss possible mechanism of anti-atherosclerosis on gene level. **Methods** Apolipoprotein E knock out mice peritoneal macrophage were incubated and divided into seven groups: blank group, polydatin group, extractive of hawthorn group, polydatin and extractive of hawthorn group, Lovastatin group, Rosiglitazone group and model group. Except for blank group, all other groups were added with oxidative low density lipoprotein and lipopolysaccharide. The course of incubation was 48 hours.

Intracellular PPAR γ mRNA, ABCA1 mRNA and CD36 mRNA of all groups were detected at 0 hour, 24 hours and 48 hours respectively by method of RT-PCR. **Results** Compared with the blank group, above three indexes of the model group and all medicine groups increased obviously after they were induced for 24 or 48 hours ($P < 0.01$). Compared with the model group, PPAR γ mRNA of the polydatin and extractive of hawthorn group and the rosiglitazone group all increased

[收稿日期] 2009-09-22 [修回日期] 2009-11-02

[基金项目] 高等学校博士学科点专项科研基金 (20060441002)

[作者简介] 刘美霞, 博士, 主要从事心血管病的中西医结合临床与实验研究, E-mail 为 liumeixia2004@126.com. 张文高, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中西医结合防治心血管病及老年病的临床与基础研究。刘龙涛, 博士后, 主治医师, 主要从事心血管病的研究。

obviously, ABCA1 mRNA of the polydatin group, the polydatin and extractive of hawthorn group and the rosiglitazone group all increased obviously ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and CD36 mRNA of all medicine groups had no obvious difference after they were treated for 24 hours ($P > 0.05$). Compared with the model group, PPAR γ mRNA and ABCA1 mRNA of all medicine groups increased obviously, CD36 mRNA of them decreased obviously after they were treated for 48 hours, moreover, the polydatin and extractive of hawthorn group was superior to the polydatin group, the extractive of hawthorn group and the lovastatin group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** The compatibility of giant knotweed rhizome and hawthorn may have similar agitating effect on PPAR γ with rosiglitazone. It can inhibit macrophages foaming and prevent formation of atherosclerosis through up-regulating PPAR γ mRNA and ABCA1 mRNA, and down-regulating CD36 mRNA of apolipoprotein E knock out mice.

动脉粥样硬化 (As) 是心脑血管疾病共同的病理生理基础, 已成为欧美国家第一大死亡原因; 在我国, 随着经济水平及生活方式的改变, 其发病率亦呈逐年上升趋势。单核巨噬细胞经外源性致炎物质脂多糖激活, 摄取氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL), 并吞噬大量脂质形成泡沫细胞, 是早期 As 的标志。近年研究表明过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 可通过其活化后对下游靶基因 B 类清道夫受体 CD36、三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 (ABCA1) 转录水平调控及相关细胞因子的释放来影响 As 泡沫细胞的形成^[1-3]。本研究以 As 的理想动物模型载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠为研究对象, 通过观察虎杖、山楂及其配伍对 ox-LDL、脂多糖诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠巨噬细胞源性泡沫细胞内 PPAR γ 、ABCA1 及 CD36 mRNA 表达的影响, 从基因水平探讨虎杖和山楂配伍干预 As 泡沫细胞形成的可能调控机制。

1 材料和方法

1.1 动物

ApoE^{-/-} 小鼠由北京大学医学院动物科技部提供, 动物合格证号 C57BL/6J 0016516, 动物使用许可证号 SYXK(京) 2002-0002, 动物生产许可证号 SCXK(京) 2002-0001, 饲料合格证号 0026271。

1.2 材料

虎杖苷由西安冠宇生物技术有限公司提供, 虎杖苷含量为 99.42%, 批号为 GY08032Q, 山楂提取物由福建汇天生物药业有限公司提供, 山楂总黄酮含量为 10.6%, 批号为 071104, 洛伐他汀由扬子江药业集团有限公司生产, 每粒 20 mg, 批号为 07101101; 罗格列酮由贵州圣济堂制药有限公司生产, 每片 4 mg, 批号为 20070803, RPM 11640 培养基购自美国 Gibco 公司; ox-LDL 购自北京协和; 脂多糖、0.25% 胰酶和琼脂糖 (电泳级) 购自美国 Sigma 公司; 10 g/L 溴化乙锭购自瑞士 Fluka Chemie AG 公司; 1 kb DNA Marker 购自 MBI 公司。CO₂ 细胞培养箱 (德国 Heraeus 制造); 水平电泳槽 (北京六一实

验仪器厂产品); EC250-90 多功能电泳仪 (美国 EC 公司产品); ZF-4 型多功能紫外投射反射分析仪 (上海长明光学电子仪器厂制造); PTC-150 型 PCR 扩增仪 (美国 MJ Research 公司产品); 1D Image Analysis Software 凝胶分析系统 (美国 Kodak 公司产品)。

1.3 药品配制

用二甲基亚砜 (DMSO) 分别将虎杖苷、山楂提取物、洛伐他汀及罗格列酮充分溶解, 配制成实验浓度 (通过 MTT 比色法确定) 100 倍的储备液, -70°C 保存; 临用前用培养液 100 倍稀释, 0.22 μ m 的一次性滤器过滤除菌, 装瓶, 密封, 4°C 保存。

1.4 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠腹腔巨噬细胞的培养及分组

ApoE^{-/-} 小鼠经颈椎脱臼处死, 75% 酒精浸泡 3 min, 晾置片刻后, 用止血钳撕开下腹部皮肤, 完全暴露腹膜, 向腹腔注入约 8 mL RPM 11640 培养液, 揉捏并冲洗腹腔两次, 回抽腹腔液, 移入培养瓶, 置于 37°C、5% CO₂ 培养箱中孵育; 2 h 后, 于倒置相差显微镜下观察腹腔巨噬细胞贴壁后, 将培养液倒掉, 用 PBS 轻轻洗掉悬浮的淋巴细胞, 以 0.25% 胰酶消化并用吸管轻轻吹打下贴壁的巨噬细胞, 按 10⁶ 接种于 6 孔培养板中, 用含 10% 血清的培养液进行培养。根据不同的干预措施将培养的细胞随机分组: 空白组、虎杖苷组 (加入终浓度为 0.89 mg/L 虎杖苷)、山楂提取物组 (加入终浓度为 1.67 mg/L 山楂提取物)、虎杖苷 + 山楂提取物组 (加入终浓度为 0.89 mg/L 虎杖苷和 1.67 mg/L 山楂提取物)、洛伐他汀组 (加入终浓度为 0.11 mg/L 洛伐他汀)、罗格列酮组 (加入终浓度为 0.02 mg/L 罗格列酮) 及模型组; 除空白组外, 其他各组均同时加入终浓度为 100 mg/L ox-LDL^[4] 及 10 mg/L 脂多糖^[5]。各组细胞在培养箱内共孵育 2 天, 分别取 0 h、24 h 及 48 h 三个不同时相各组细胞进行相关指标检测。

1.5 逆转录聚合酶链反应法检测载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞内 PPAR γ 、ABCA1 及 CD36 mRNA 的表达

引物由上海生工生物工程技术有限公司合成,

选用 β -actin 作为内参照。PPAR γ 上游引物为 5'-CCC TGG CAA AGC ATT TGT AT -3', 下游引物为 5'-AAT CCT TGG CCC TCT GAG AT-3' (403 bp); ABCA1 上游引物为 5'-CAG ATG CCC TAC CCC TGT TA-3', 下游引物为 5'-GGG AGA AGA GCG TGC TAA TG-3' (364 bp); CD36 上游引物为 5'-CCT TAA AGG AAT CCC CGT GT-3', 下游引物为 5'-CCA ATG GTC CCA GTC TCA TT-3' (418 bp); β -actin 上游引物为 5'-TCC TCC CTG GAG AAG AGC TA-3', 下游引物为 5'-TCA GGA GGA GCA ATG ATC TTG-3' (302 bp)。细胞总 RNA 提取及 RT-PCR 反应均采用 RT-PCR 检测细胞因子试剂盒 (购自上海生工生物工程技术有限公司)。收集细胞沉淀提取细胞总 RNA, 取 1 μ g 逆转录成 cDNA, 进行 PCR 扩增 (所有操作均严格按照试剂盒说明书进行)。扩增条件: 94 $^{\circ}$ C 变性 1 min, 58 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min 共 35 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延长 7 min。取各基因扩增产物 10 μ L, 经琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 多功能紫外投射反射分析仪下观察并拍照, 采用美国 Kodak 凝胶分析系统, 应用 1D Image Analysis Software 进行产物灰度图像分析, 以各基因与 β -actin 的电泳条带光密度值的比值作为各基因的相对表达量。

1.6 统计学方法

运用 SPSS13.0 统计软件进行数据统计, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组数据间比较采用单因素方差分析, 多个样本均数间两两比较采用 SNK-q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 虎杖和山楂配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞 PPAR γ mRNA 表达的影响

与空白组比较, 以 ox-LDL 脂多糖诱导 24 h 和 48 h 后, 模型组及各用药组 PPAR γ mRNA 表达均显著增高; 与模型组比较, 干预 24 h 后, 虎杖昔 + 山楂提取物组及罗格列酮组 PPAR γ mRNA 表达显著增高; 干预 48 h 后, 各用药组 PPAR γ mRNA 表达均显著增高, 且虎杖昔 + 山楂提取物组优于虎杖昔组、山楂提取物组及洛伐他汀组 (表 1 和图 1)。

2.2 虎杖和山楂配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞 ABCA1 mRNA 表达的影响

与空白组比较, 以 ox-LDL 脂多糖诱导 24 h 和 48 h 后, 模型组及各用药组 ABCA1 mRNA 表达均显著增高; 与模型组比较, 干预 24 h 后, 虎杖昔组、虎

杖昔 + 山楂提取物组及罗格列酮组 ABCA1 mRNA 表达显著增高; 干预 48 h 后, 各用药组 ABCA1 mRNA 表达均显著增高, 且虎杖昔 + 山楂提取物组优于虎杖昔组、山楂提取物组及洛伐他汀组 (表 2 和图 2)。

表 1 虎杖和山楂配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞 PPAR γ mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

分 组	0 h	24 h	48 h
空白组	0.274 \pm 0.021	0.280 \pm 0.027	0.292 \pm 0.031
虎杖昔组	0.286 \pm 0.024	0.622 \pm 0.037 ^a	0.958 \pm 0.04 ^{acd}
山楂提取物组	0.302 \pm 0.019	0.612 \pm 0.054 ^a	0.926 \pm 0.03 ^{acd}
虎杖昔 + 山楂提取物组	0.304 \pm 0.024	0.638 \pm 0.041 ^{ab}	1.070 \pm 0.042 ^{ac}
洛伐他汀组	0.298 \pm 0.019	0.610 \pm 0.025 ^a	0.954 \pm 0.034 ^{acd}
罗格列酮组	0.304 \pm 0.036	0.644 \pm 0.038 ^{ac}	1.088 \pm 0.024 ^{ac}
模型组	0.290 \pm 0.025	0.576 \pm 0.024 ^a	0.764 \pm 0.051 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与空白组比较; b 为 $P < 0.05$; c 为 $P < 0.01$, 与模型组比较; d 为 $P < 0.01$, 与虎杖昔 + 山楂提取物组比较。

表 2 虎杖山楂配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞 ABCA1 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

分 组	0 h	24 h	48 h
空白组	0.160 \pm 0.039	0.184 \pm 0.032	0.190 \pm 0.029
虎杖昔组	0.190 \pm 0.037	0.482 \pm 0.043 ^{ab}	0.818 \pm 0.023 ^{acd}
山楂提取物组	0.178 \pm 0.029	0.458 \pm 0.038 ^a	0.816 \pm 0.025 ^{acd}
虎杖昔 + 山楂提取物组	0.184 \pm 0.03	0.494 \pm 0.034 ^{ac}	0.902 \pm 0.026 ^{ac}
洛伐他汀组	0.174 \pm 0.027	0.468 \pm 0.035 ^a	0.808 \pm 0.033 ^{acd}
罗格列酮组	0.168 \pm 0.031	0.486 \pm 0.04 ^{ab}	0.884 \pm 0.036 ^{ac}
模型组	0.186 \pm 0.038	0.430 \pm 0.027 ^a	0.652 \pm 0.032 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与空白组比较; b 为 $P < 0.05$; c 为 $P < 0.01$, 与模型组比较; d 为 $P < 0.01$, 与虎杖昔 + 山楂提取物组比较。

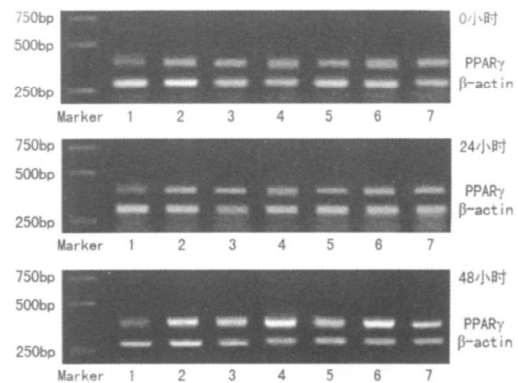


图 1 RT-PCR 检测 PPAR γ mRNA 表达的电泳条带图 1-7 分别为空白组、虎杖昔组、山楂提取物组、虎杖昔 + 山楂提取物组、洛伐他汀组、罗格列酮组及模型组。

2.3 虎杖和山楂配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞 CD36 mRNA 表达的影响

与空白组比较, 以 ox-LDL 脂多糖诱导 24 h 和

48 h后, 模型组及各用药组 CD36 mRNA 的表达均显著增高; 与模型组比较, 干预 24 h后, 各用药组 CD36 mRNA 表达无显著差异; 干预 48 h后, 各用药组 CD36 mRNA 表达显著降低, 且虎杖苷 + 山楂提取物组优于虎杖苷组、山楂提取物组、洛伐他汀组及罗格列酮组 (表 3和图 3)。

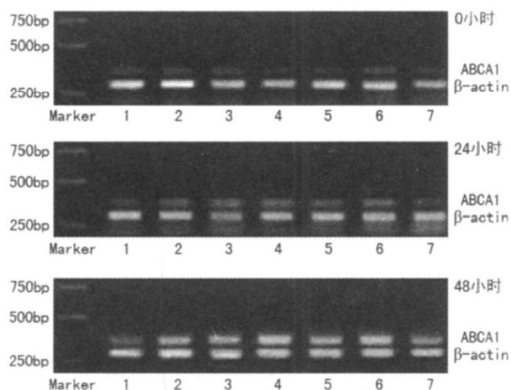


图 2 RT-PCR 检测 ABCA1 mRNA 的电泳条带图 1-7 分别为空白组、虎杖苷组、山楂提取物组、虎杖苷 + 山楂提取物组、洛伐他汀组、罗格列酮组及模型组。

表 3 虎杖和山楂配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞 CD36 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

分 组	0 h	24 h	48 h
空白组	0.072 ± 0.023	0.076 ± 0.021	0.078 ± 0.019
虎杖苷组	0.08 ± 0.016	0.290 ± 0.025 ^a	0.756 ± 0.036 ^{abd}
山楂提取物组	0.074 ± 0.019	0.292 ± 0.026 ^a	0.722 ± 0.022 ^{abc}
虎杖苷 + 山楂提取物组	0.074 ± 0.021	0.320 ± 0.032 ^a	0.676 ± 0.017 ^{ab}
洛伐他汀组	0.078 ± 0.016	0.310 ± 0.029 ^a	0.722 ± 0.019 ^{abc}
罗格列酮组	0.084 ± 0.021	0.288 ± 0.04 ^a	0.754 ± 0.042 ^{abd}
模型组	0.070 ± 0.016	0.312 ± 0.019 ^a	0.908 ± 0.024 ^a

a 为 $P < 0.01$ 与空白组比较; b 为 $P < 0.01$ 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$ d 为 $P < 0.01$ 与虎杖苷 + 山楂提取物组比较。

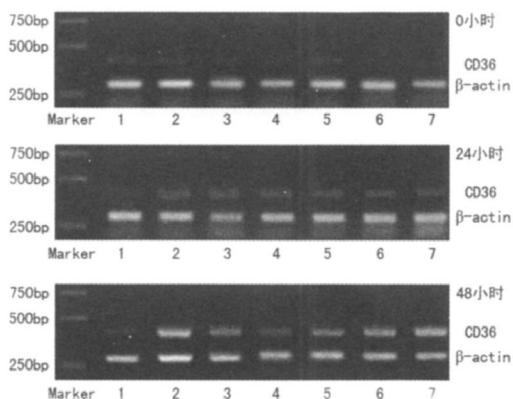


图 3 RT-PCR 检测 CD36 mRNA 的电泳条带图 1-7 分别为空白组、虎杖苷组、山楂提取物组、虎杖苷 + 山楂提取物组、洛伐他汀组、罗格列酮组及模型组。

3 讨论

PPAR γ 调控体系是目前 A_s研究中的热点之一。PPAR γ 属于核受体超家族中 PPAR 家族的成员, 是配体依赖性转录因子, 在调节脂质代谢、脂肪细胞分化和能量代谢中起关键性作用。目前已知 PPAR γ 有多种配体和激活物, 噻唑烷二酮类药物 (TZD) 是 PPAR γ 合成型配体, 又称格列酮类, 包括罗格列酮、曲格列酮、吡格列酮等。作为胰岛素增敏剂, TZD 能与 PPAR γ 结合, 参与调控脂肪细胞分化及胰岛素介导的外周组织对葡萄糖的摄取, 在毫微克水平即可激活 PPAR γ ^[6]。CD36 和 ABCA1 是 PPAR γ 转录调控的下游靶基因。CD36 抗原广泛存在于单核细胞、血小板、内皮细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞, 是 ox-LDL 的受体, 与细胞内胆固醇堆积直接相关^[7]。近年在 A_s病变中也发现 CD36 的表达。ABCA1 是一种整合膜蛋白, 它以 ATP 为能源, 促进细胞内游离胆固醇和磷脂的流出, 在胆固醇逆转运 (RCT) 和高密度脂蛋白生成的起始步骤中起重要作用, 被称作 RCT 守门人。ABCA1 功能障碍将导致巨噬细胞内大量的胆固醇沉积而成为泡沫细胞, 继而浸润血管壁, 促进 A_s的发生发展^[6]。PPAR γ 配体调控网络已被证实具有抗 A_s作用^[8,9], CD36、ABCA1 是它影响泡沫细胞形成的重要转录调控途径。

从中医角度讲, A_s的病机多为瘀毒阻于脉络, 致气血运行失畅, 血液瘀滞, 瘀毒互阻致脉络不畅。已有研究证明活血化瘀药物具有抗 A_s作用。根据 A_s的热毒病机, 我们进一步提出清热解毒法治疗 A_s的新思路, 清热解毒可能对 A_s炎症发病机制相关靶点和通路有更好的作用, 将清热解毒与活血化瘀结合可能发挥多通路、多靶点作用的优势, 成为中西医结合治疗 A_s的一个极好的切入点。虎杖具有解毒消肿、利湿等功效, 山楂擅长活血行滞而消积。现代药理研究发现, 虎杖的主要有效成分虎杖苷能够通过调节血脂、抑制血小板聚集、保护血管内皮、抑制内皮细胞和血管平滑肌细胞增殖等方面发挥抗 A_s作用, 具有显著的降脂, 保护血管内皮及抗炎作用; 山楂的主要成分山楂提取物对不同动物的各种高脂模型均有肯定的降脂作用。因此, 我们在以往研究^[10-13]证明解毒活血中药配伍治疗 A_s有可靠疗效的基础上, 结合临床用药及预实验结果, 采用具有解毒作用的虎杖与活血作用的山楂配伍, 观察其干预 A_s泡沫细胞的作用机制并进行对比研究, 为中医药抗 A_s提供新的思路。

本研究中,用 ox-LDL、脂多糖刺激 ApoE^{-/-}小鼠腹腔巨噬细胞,可诱导泡沫细胞的形成,且细胞内 PPAR γ 、ABCA1 及 CD36 的 mRNA 表达均显著增高;与模型组比较,以洛伐他汀、罗格列酮作为对照,以解毒中药虎杖苷、活血中药山楂提取物及其配伍作为主要研究药物进行干预 24 h 后,虎杖苷 + 山楂提取物组和罗格列酮组 PPAR γ mRNA 显著增高,虎杖苷组、虎杖苷 + 山楂提取物组及罗格列酮组 ABCA1 mRNA 显著增高,各用药组 CD36 mRNA 无显著差异;干预 48 h 后,各用药组 PPAR γ 和 ABCA1 的 mRNA 表达均显著增高,CD36 mRNA 的表达显著降低,且配伍组优于虎杖苷组、山楂提取物组及洛伐他汀组,相当于或优于罗格列酮组。提示虎杖(苷)山楂(提取物)配伍可能具有与罗格列酮相似的 PPAR γ 激动作用,其可能通过激活 PPAR γ 从转录水平调节下游靶基因 CD36、ABCA1 及炎症因子的表达,干预 ox-LDL-PPAR γ -CD36 与 ox-LDL-PPAR γ -ABCA1 两条信号通路,使 ABCA1 mRNA 表达上调、CD36 mRNA 表达下调,从而起到显著抑制巨噬细胞泡沫化过程,最终达到抗 As 的作用。虎杖山楂配伍有望成为中医药领域抗 As 泡沫细胞形成的新型药物。

[参考文献]

[1] Kazem Zbari, Eric M alaud, John Gregor. CD36 mRNA and protein ex-

- pression levels are significantly increased in the heart and testis of ApoE deficient mice in comparison to wild type (C57BL/6) [J]. *J Biom ed Biotechnol* 2002, 2 (1): 14-21.
- [2] Knight BL. ATP-binding cassette transporter A1: regulation of cholesterol efflux [J]. *Biochim Soc Trans* 2004, 32 (1): 124-127.
- [3] Wakino S. Antiatherosclerotic effects of PPAR gamma ligands [J]. *Nippon Rinsho* 2004, 62 (1): 180-186.
- [4] 苏波,何慧,罗其富,等. 普罗布考下调氧化型低密度脂蛋白诱导 THP-1 巨噬细胞 ATP 结合盒转运体 A1 的表达 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 (4): 265-268.
- [5] 杨帆,刘开俊,曾叶,等. 雷公藤多苷对内毒素激活小鼠腹腔巨噬细胞分泌促炎症细胞因子的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2006, 22 (11): 1 021-024.
- [6] Chawla A, Barak Y, Nagy L, et al. PPAR gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation [J]. *Nat Med* 2001, 7 (1): 48-52.
- [7] Knight BL. ATP-binding cassette transporter A1: regulation of cholesterol efflux [J]. *Biochim Soc Trans* 2004, 32 (1): 124-127.
- [8] Ditiakovsk i M, Toh BH, Bobk A. GM-CSF deficiency reduces macrophage PPAR-gamma expression and aggravates atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26 2 337-344.
- [9] Hou M, Xia M, Zhu H, et al. Lysophosphatidylcholine promotes cholesterol efflux from mouse macrophage foam cells via PPARgamma-LXR alpha-ABCA1-dependent pathway associated with ApoE [J]. *Cell Biochem Funct* 2007, 25 33-44.
- [10] 张文高,郑广娟,吴敏,等. 颈动脉粥样硬化斑块及其稳定性研究与中医药干预 [J]. *第五次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会论文集*, 2006 367-376.
- [11] 张京春,陈可冀,郑广娟,等. 解毒活血中药配伍对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉 NF-kB 与 MMP-9 表达的调控作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27 (1): 40-44.
- [12] 刘美霞,张文高,殷镜海,等. 大黄微粉干预颈动脉粥样硬化斑块的超声学研究 [J]. *江苏中医药*, 2008, 40 (7): 31-33.
- [13] 刘龙涛,吴敏,张文高,等. 虎杖苷对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的干预研究 [J]. *北京中医药*, 2009, 28 (3): 172-175.
- (此文编辑 文玉珊)