

丹参酚酸 B 通过激活过氧化体增殖物激活型受体 γ 抑制树突状细胞免疫成熟的作用及其机制

刘红樱¹, 孙爱军^{1,2}, 王时俊^{1,2}, 史大卓³, 徐 磊¹, 程 勇¹, 邹云增^{1,2}, 王克强¹, 陈可冀³, 葛均波^{1,2}

(1. 复旦大学附属中山医院, 上海市心血管病研究所, 上海市 200032; 2. 复旦大学生命科学院, 上海市 200433; 3. 中国中医科学院附属西苑医院, 北京市 100091)

[关键词] 丹参酚酸 B; 过氧化体增殖物激活型受体 γ ; 树突状细胞; 氧化低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化

研究背景 树突状细胞(DCs)是体内功能最强大的抗原递呈细胞,具有独特的激活初始T淋巴细胞的功能,是启动和调控特异性免疫应答的中心环节。近年来的大量基础和临床研究证实,动脉粥样硬化(As)是一种慢性炎症和免疫性疾病,DCs直接或间接参与As的发生发展。以DCs为作用靶点可能是干预As的有效方法。丹参酚酸B(Sal B)是自中药丹参中提取出的水溶性单体,是丹参的重要药理活性成份,化学结构明确,性质稳定。以往的研究证实,Sal B对心、脑、肝、肾等多个器官具有重要的保护作用。近期的研究还发现,Sal B具有抗炎症、抗免疫反应的作用,能够影响As的发生发展,但具体作用机制和靶点还不明确。**目的** 从免疫炎症的角度探讨Sal B对氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的人单核细胞源DCs免疫功能成熟的影响,进一步研究其作用机制,为临床As的防治提供新靶点和新思路。**方法** 培养人单核细胞源DCs,Sal B预处理后,再与ox-LDL共孵育。流式细胞术检测DCs表面分子(CD40、CD1a、CD86和HLA-DR)的表达,ELISA法检测细胞培养上清液细胞因子(IL-12和TNF- α)的浓度,Western blot法检测PPAR γ 和MAPKs的蛋白表达,RT-PCR法检测PPAR γ 的基因表达,Luciferase报告系统检测PPAR γ 的DNA结合活性。**结果** 与ox-LDL组相比,Sal B预处理组DCs的表面分子CD40、CD1a、CD86和HLA-DR的表达明显下降($P < 0.05$),细胞因子IL-12和TNF- α 的浓度明显降低($P < 0.01$),证明Sal B预处理明显抑制ox-LDL诱导的人单核细胞源DCs的免疫功能成熟。与ox-LDL组相比,Sal B预处理组DCs的MAPKs的蛋白表达明显下调,主要是P38蛋白表达明显降低($P < 0.05$),表明Sal B预处理明显抑制ox-LDL诱导的人单核细胞源DCs的MAPKs蛋白表达。进一步采用siRNA技术使PPAR γ 基因沉默后,Sal B预处理抑制ox-LDL诱导的人单核细胞源DCs表面分子、细胞因子和MAPKs蛋白表达的作用被明显翻转,提示Sal B通过影响PPAR γ 抑制DCs的免疫功能成熟。接下来采用Luciferase技术证实Sal B可以特异的上调PPAR γ 的DNA结合活性,是转录后的水平,而不是mRNA水平的改变。**结论** Sal B通过激活PPAR γ 抑制ox-LDL诱导的人单核细胞源DCs免疫功能成熟,这可能是Sal B抑制As的一个机制。

(此文编辑 曾学清)