

替米沙坦对糖尿病大鼠主动脉组织血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 表达的影响

刘 谦, 王 云, 常志文

(首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科, 北京市 100730)

[关键词] 糖尿病; 动脉粥样硬化; 血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1; 替米沙坦

[摘 要] 目的 观察糖尿病大鼠主动脉组织中血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 的表达以及替米沙坦的干预作用, 从而探讨糖尿病动脉粥样硬化的发病机制。方法 雄性 6 周龄 SD 大鼠 32 只, 分为对照组 ($n=8$) 及实验组 ($n=24$), 实验组予高脂高糖饲料喂养 4 周后应用链脲佐菌素 45 mg/kg 腹腔注射一次建立糖尿病模型。造模成功的大鼠再分为糖尿病组 ($n=9$) 和替米沙坦组 ($n=11$), 对照组和糖尿病组给予蒸馏水灌胃, 替米沙坦组予替米沙坦 20 mg/kg 灌胃, 药物干预共 8 周。全自动生化分析仪检测血脂水平, 应用 HE 染色观察主动脉弓病理组织学变化, 应用 Real-time PCR 和 Western blot 杂交技术观察大鼠主动脉组织中 LOX-1 mRNA 及蛋白表达水平的变化及替米沙坦对 LOX-1 表达的影响。结果 三组大鼠间总胆固醇 ($P=0.13$)、甘油三酯 ($P=0.35$) 差异无统计学意义。糖尿病组高密度脂蛋白较对照组 (0.99 ± 0.12 mmol/L 比 1.37 ± 0.23 mmol/L) 显著降低 ($P=0.001$), 且低密度脂蛋白 (0.48 ± 0.08 mmol/L 比 0.34 ± 0.03 mmol/L) 有明显升高 ($P=0.001$)。大鼠主动脉病理组织学提示对照组内膜层薄, 内皮细胞排列整齐, 内膜光滑; 糖尿病组可见局部内皮细胞脱落, 内膜不光滑, 局部内膜增厚; 替米沙坦组无明显改善; 三组均未见明显动脉粥样斑块形成。与对照组相比, 糖尿病组 LOX-1 mRNA (0.316 ± 0.055 比 0.154 ± 0.029) 和蛋白 (1.271 ± 0.238 比 0.739 ± 0.113) 的相对表达量增高 ($P=0.000$), 替米沙坦干预后, LOX-1 mRNA (0.192 ± 0.030 比 0.316 ± 0.055) 和蛋白 (0.691 ± 0.198 比 1.271 ± 0.238) 的相对表达量较糖尿病组降低 ($P=0.000$)。结论 SD 大鼠糖尿病成模 8 周, 可见动脉粥样硬化的早期表现, 但未见明显动脉粥样斑块形成; 糖尿病大鼠主动脉 LOX-1 的 mRNA 和蛋白表达水平增高; 替米沙坦可抑制大鼠主动脉 LOX-1 mRNA 和蛋白的表达。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effects of Telmisartan on Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Expression on Aortas in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

LIU Qian, WANG Yun, and CHANG Zhi-Wen

(Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Atherosclerosis; Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1; Telmisartan

[ABSTRACT] **Aim** To detect the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) on aorta in diabetic rats and to observe the effects of telmisartan in order to investigate the mechanisms of macrovascular disease in diabetes. **Methods** A total number of 32 male 6 weeks of age Sprague Dawley rats were divided into two groups, including control group ($n=8$) and experimental group ($n=24$). The latter group of rats was fed with high fat and sugar diet for 4 weeks and then was made into diabetic model by intraperitoneal injection of streptozotocin once at a dose of 45 mg/kg. The diabetic rats were further divided into diabetic mellitus group ($n=9$) (DM group), telmisartan group ($n=11$) which was given 20 mg/kg weight telmisartan, control group and DM group rats received distilled water. All groups of rats were given medicines by using oral gavage for 8 weeks. The serum lipid parameters were determined by routine methods using a fully automatic biochemical analyzer. Aorta paraffin sections were performed HE stain to observe

[收稿日期] 2011-01-27

[作者简介] 刘谦, 博士, 主治医师, 研究方向为老年医学, E-mail 为 liuqian760709@sina.com。王云, 博士, 副主任医师, 研究方向为老年医学、糖尿病。常志文, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为老年医学心血管病。

atherosclerotic lesion. Expression of LOX-1 mRNA were detected by real-time PCR and Western blot was used to quantify their protein expression. **Results** No significant difference was found among three groups on the serum levels of total cholesterol (TC) ($P=0.13$) and triglyceride (TG) ($P=0.35$). High density lipoprotein (HDL) (0.99 ± 0.12 mmol/L vs 1.37 ± 0.23 mmol/L) was decreased ($P=0.001$) and low density lipoprotein (LDL) (0.48 ± 0.08 mmol/L vs 0.34 ± 0.03 mmol/L) was increased ($P=0.001$) in DM group compared with the control. Histology of rat aorta showed in control group the intima was thin and smooth, endothelial cells lined, while in DM group the intima was thickened in local lesion and it did not attenuate after treatment of telmisartan compared with DM group. No obvious atherosclerotic plaque was found in the three groups. In DM group, LOX-1 mRNA (0.316 ± 0.055 vs 0.154 ± 0.029) and protein expression (1.271 ± 0.238 vs 0.739 ± 0.113) were significantly upregulated compared with the control ($P=0.000$) while they (0.192 ± 0.030 vs 0.316 ± 0.055 and 0.691 ± 0.198 vs 1.271 ± 0.238) were downregulated in telmisartan group compared with the DM group ($P=0.000$). **Conclusion** LOX-1 mRNA and protein expression were increased in aorta of diabetic rats. Telmisartan may downregulate LOX-1 expression in diabetic rats.

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的氧化及糖基化终末产物的形成加速了糖尿病大血管病变的进程^[1-3]。血管内皮细胞通过清道夫受体过多地摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),在动脉粥样硬化的发生发展过程中起重要作用^[4,5]。血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)是日本学者 Sawamura 等^[6]首先在牛主动脉内皮细胞上发现的, LOX-1 是一种新型 ox-LDL 受体, LOX-1 越来越被认为参与了内皮及血管功能异常,促进了动脉粥样硬化的发生。有研究^[7,8]证实血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)拮抗剂氯沙坦可以下调 LOX-1 的表达,但替米沙坦是否在糖尿病大血管病变中有类似的作用尚无报道。本研究给予 SD 大鼠链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导成糖尿病动物模型,观察主动脉 LOX-1 的表达及替米沙坦的影响从而探讨糖尿病大血管病变的发病机制。

1 材料与方法

1.1 动物模型与药物干预

雄性 6 周龄 SD 大鼠 32 只,体重 166.60 ± 16.31 g(购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,动物级别 SPF。许可证编号为 SCXK-(军)2007-004)。所有大鼠饲养于室温 25°C 、湿度 55%、12/12 h 光照/黑暗交替环境中,每笼 2 只,自由进食水。普通饲料适应性喂养 1 周后,分为对照组($n=8$)及实验组($n=24$),均测空腹血糖;对照组继续普通饲料喂养,实验组予高脂高糖饲料(糖 20%,胆固醇 2.5%,猪油 10%,余成分为普通饲料)喂养 4 周后给予 45 mg/kg STZ 一次右下腹腔内注射建立糖尿病模型,1 周后剪尾法测血糖,血糖值 >

16.7 mmol/L 为造模成功。实验组 24 只大鼠有 20 只造模成功,未成模的 4 只弃去不用。对照组(8 只)及糖尿病组(9 只)鼠给予蒸馏水灌胃;替米沙坦组(11 只)每日予替米沙坦 20 mg/kg 灌胃(80 mg/片,批号 708395,勃林格殷格翰制药有限公司惠赠)。三组继续普通饲料喂养,测血糖及体重变化,实验结束时糖尿病组大鼠死亡 1 只,替米沙坦组死亡 2 只,死亡原因为灌胃不当。相应药物干预 8 周后处死大鼠,获取血标本,进一步测定血脂、血糖水平;获取主动脉组织,观察动脉粥样硬化病变情况,比较 LOX-1 mRNA 及蛋白表达,同时观察替米沙坦的干预作用。

1.2 血糖测定

采用剪尾法取血。尾尖用 75% 酒精消毒,剪去长约 0.5 mm,取血 1 滴。取血后局部用消毒干棉球压迫 1 min,涂红霉素眼膏预防感染。采用强生稳豪型血糖仪检测血糖水平。

1.3 血脂测定

自颈总动脉取血约 5 mL;室温静置 1 h,离心 5 min (3000 r/min),分离血清。吸取血清 70 μL ,加入生理盐水 70 μL ,振荡器混匀,应用全自动生化分析仪(Unicel Dx C800 型全自动生化分析仪,Beckman,美国)测定血脂。甘油三酯(triglycerides, TG)采用去游离甘油法,总胆固醇(total cholesterol, TC)采用胆固醇氧化酶法,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDLC)采用化学修饰法。

1.4 主动脉标本的制备

大鼠麻醉后处死;剖胸腹,游离心脏及主动脉全长(自主动脉弓至髂动脉分叉处)。自心尖部注入 10 mL 生理盐水,去除残存血液;取主动脉全长,除去血管壁外脂肪;自主动脉根部起留取主动脉弓,长

度约 1 cm,置于 10% 中性福尔马林溶液中固定,以行石蜡包埋切片 HE 染色;剩余主动脉组织平均分成两份,迅速置于冻存管中于液氮中冷冻,随即保存在 -80°C 冰箱中,以进行 real-time PCR 及 Western blot 检测。

1.5 主动脉组织学观察

大鼠主动脉弓组织石蜡切片行 HE 染色后,经 Daheng Imavasion HV Camera Performance 图像采集系统采集图像,使用 CIMS 多功能真色彩图像分析系统观察血管病变情况。

1.6 real-time PCR 检测血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 mRNA 的表达

-80°C 冰箱冻存的主动脉组织(对照组大鼠 8 根,糖尿病组大鼠 8 根,替米沙坦组 9 根)进行 RNA 提取及质量检测,反转录 cDNA(反转试剂盒,产品号 A3500,批号 284174,美国 Promega 公司;PCR 扩增仪:eppendorf Mastercycler personal,德国),行实时定量聚合酶链反应(real-time PCR)(SYBR Green PCR Master Mix,批号 0903332,英国 ABI 公司;ABI7300 实时定量 PCR 仪,英国 ABI 公司)测定大鼠主动脉 LOX-1 mRNA 表达,以 18S 为内参,引物序列为 LOX-1 上游 5'-CTGCCCTGGGACTCACTA-CAC-3',下游 5'-CATGGCGGTGCACTCCTT-3';18S 上游 5'-GTAACCCGTTGAACCCATT-3',下游 5'-CCATCCAATCGGTAGTAGCG-3'。设定前 15 个循环的荧光值为荧光本底信号,第 6~15 个循环荧光信号标准差的 10 倍为阈值,每个反应管内的荧光信号达到设定阈值时所经历的循环数为 Ct 值。以管家基因 18S 为内参,校正每个样本的 Ct 值。每个目的基因的 Ct 值减去对应模板的内参基因的 Ct 值,得到 ΔCt 。因此,每个目的基因在某个模板的相对含量为 $2^{-\Delta\text{Ct}}$,该值越高表明目的基因在该模板的表达量越高。

1.7 Western blot 检测血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 蛋白的表达

应用蛋白裂解液裂解主动脉细胞,收集细胞蛋白质,进行蛋白定量(BCA 试剂盒,批号 KF132544, Thermo Pierce 美国)。每泳道上样 50 μg 蛋白经 12% SDS-PAGE (80 V 和 130 V 分别电泳 0.5 h 和 1.5 h)电泳后,电转膜至 PVDF 膜上,室温封膜 1.5 h,以 1:200 加入一抗 [ox-LDLR-1 (Y-21) sc-11653,批号 F 0909, Santa Cruz, 美国] 4°C 三维摇床孵育过夜。洗膜后以 1:8000 孵育二抗 (donkey-anti goat IgG-HRP 中杉金桥),室温三维摇床孵育 1 h。洗膜后进行化学发光、显影及定影。应用乙腈将发光完

毕的 PVDF 膜清洗,将 PVDF 膜杂交内参 (1:5000, HRP 标记 GAPDH 单抗,批号 0911,上海康成生物工程有限公司),再次化学发光、显影及定影。用扫描仪将胶片进行扫描,用图像软件 Image J 对结果进行分析,计算各目的条带的灰度值和面积,以两者乘积与内参 GAPDH 的比值作为目的蛋白含量的相对值。

1.8 统计学分析

全部数据采用 SPSS12.0 软件包进行统计分析。定量资料应用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组资料首先进行正态性及方差齐性检验。三组间的比较应用单因素方差分析,组间两两比较应用最小显著性差异 (least significant difference, LSD) 法;同组内变量比较应用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体重变化

进入实验前(给予高糖高脂饮食前)及实验结束时分别测量大鼠体重,发现进入实验前,各组体重差异无统计学意义 ($P = 0.979$),组间具有可比性。药物干预 8 周后(实验结束时),三组间体重差异有统计学意义 ($P = 0.000$);与对照组比较,糖尿病组、替米沙坦组大鼠体重均下降 ($P = 0.000$);与糖尿病组比较,替米沙坦组大鼠体重无明显变化 ($P = 0.643$;表 1)。

表 1. 各组大鼠体重变化

Table 1. Body weight of the rats (g)

时 间	对照组 ($n=8$)	糖尿病组 ($n=8$)	替米沙坦组 ($n=9$)
实验前	167.50 \pm 15.54	167.25 \pm 18.32	166.00 \pm 14.91
实验结束时	517.00 \pm 25.55	308.38 \pm 36.77 ^a	298.44 \pm 58.72 ^a

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 大鼠血糖、血脂变化

STZ 造模后(药物干预前),糖尿病组和替米沙坦组大鼠血糖均明显高于对照组 ($P = 0.000$),但糖尿病组与替米沙坦组间大鼠血糖水平差异无统计学意义 ($P = 0.05$);药物干预 8 周后,糖尿病组与替米沙坦组大鼠血糖水平差异仍无统计学意义 ($P = 0.34$)。实验结束时三组间 TC ($P = 0.13$)、TG ($P = 0.35$) 差异均无统计学意义;与对照组比较,糖尿病组 HDL 显著降低 ($P = 0.001$),且 LDL 有明显升高 ($P = 0.001$);给予替米沙坦干预后,与糖尿病组比较,替米沙坦组 HDL 无显著变化 ($P = 0.557$),但 LDL 显著降低 ($P = 0.01$;表 2)。

表 2. 各组血糖、血脂水平 (mmol/L)

Table 2. Glucose and lipids parameters			
指 标	对照组 (n=8)	糖尿病组 (n=8)	替米沙坦组 (n=9)
造模后血糖	4.50 ± 0.20	23.48 ± 3.38 ^a	24.00 ± 4.68 ^a
药物干预 8 周后血糖	4.60 ± 0.19	22.16 ± 5.01 ^a	24.67 ± 7.40 ^a
TC	1.91 ± 0.29	1.86 ± 0.10	1.63 ± 0.35
TG	0.86 ± 0.32	1.13 ± 0.57	1.31 ± 0.84
HDL	1.37 ± 0.23	0.99 ± 0.12 ^a	0.94 ± 0.20 ^a
LDL	0.34 ± 0.03	0.48 ± 0.08 ^a	0.37 ± 0.09 ^b

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与糖尿病组比较。

2.3 各组大鼠主动脉内膜中膜情况

显微镜下对照组内膜层薄, 可见内皮细胞和细胞核, 内皮细胞排列整齐, 内膜光滑; 中膜层有多层弹力板, 其间可见平滑肌细胞; 外膜由结缔组织组成。糖尿病组可见局部内皮细胞脱落, 内膜不光滑, 局部内膜增厚, 替米沙坦组无明显改善。三组均未见明显动脉粥样硬化斑块形成 (图 1)。

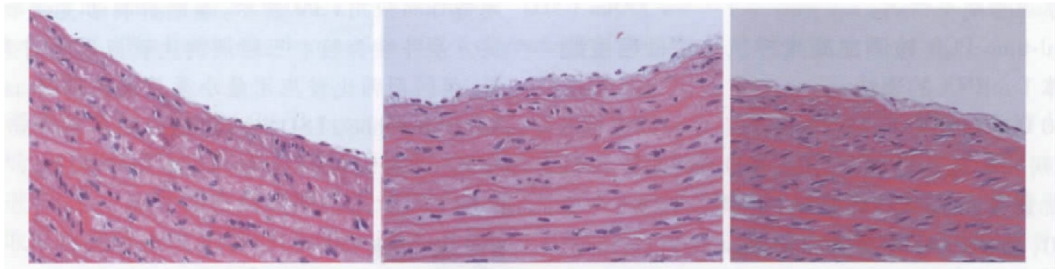


图 1. 大鼠主动脉弓内膜中膜 HE 染色 (×400)
Figure 1. HE stain of the aorta paraffin sections
从左到右依次为对照组、糖尿病组和替米沙坦组。

2.4 大鼠主动脉中血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 mRNA 和蛋白的表达

与对照组相比, 糖尿病组 LOX-1 mRNA 的相对表达量增高 ($P = 0.000$), 替米沙坦干预后, 表达量较糖尿病组降低 ($P = 0.000$; 表 3)。

与对照组比较, 糖尿病组 LOX-1 蛋白表达升高 ($P = 0.000$), 予替米沙坦治疗 8 周后, 其水平下降, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$; 表 3 和图 2)。

表 3. LOX-1 mRNA 和蛋白的相对表达量

Table 3. LOX-1 mRNA and protein expression			
分 组	n	LOX-1 mRNA	LOX-1 蛋白
对照组	8	0.154 ± 0.029	0.739 ± 0.113
糖尿病组	8	0.316 ± 0.055 ^a	1.271 ± 0.238 ^a
替米沙坦组	9	0.192 ± 0.030 ^b	0.691 ± 0.198 ^b

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与糖尿病组比较。

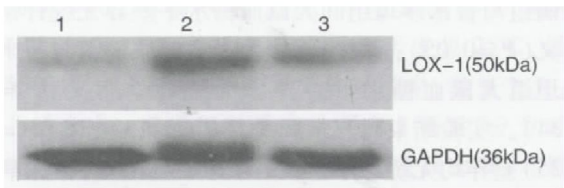


图 2. LOX-1 蛋白表达 1 为对照组, 2 为糖尿病组, 3 为替米沙坦组。
Figure 2. LOX-1 protein expression

3 讨 论

本研究中, 糖尿病组大鼠与对照组相比, 体重减轻, 有明显多饮、多尿的症状; 血清 TC、TG 的变化虽无统计学差异, 但是糖尿病组 TG 出现了上升的趋势; HDL 明显下降及 LDL 明显升高, 符合 2 型糖尿病脂代谢紊乱的特征。

除了 CD36、SRA 等清道夫受体外, LOX-1 是一种新型 ox-LDL 受体, 能够特异性地结合、摄取 ox-LDL 从而活化内皮细胞, 血液中的 ox-LDL 与内皮细胞上的 LOX-1 结合后被转运到内膜, 巨噬细胞上表达的 LOX-1 再将 ox-LDL 转移到细胞内形成泡沫细胞, 从而触发动脉粥样硬化的形成。目前 LOX-1 被认为是血管内皮功能异常的重要介质^[9]。本研究发现糖尿病大鼠主动脉组织中, LOX-1 基因及蛋白表达水平上调, 与文献报道一致^[10,11]。提示 LOX-1 可能参与了糖尿病动脉粥样硬化的病理过程。在早期动脉粥样硬化的病灶中, 内皮细胞 LOX-1 有明显表达^[12], LOX-1 摄取 ox-LDL 后可引起与内皮功能异常相关的改变, LOX-1 也可作为黏附分子活化血小板和单核细胞^[13,14]; 在动脉粥样硬化进展期病灶中, 内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞 LOX-1 的表达可能促进泡沫细胞的形成及内膜增生、细胞的凋亡^[15]。本研究糖尿病大鼠主动脉 LOX-1 表达上调, 并且病理切片出现局部内皮细胞脱落、内膜不光滑、

局部内膜增厚,提示 LOX-1 在糖尿病大血管病变的发生过程中起一定的作用。

已有体外研究发现 LOX-1 可被血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)^[16]、AGE^[17] 等诱导。替米沙坦是一种长效非肽类特异性 AT1R 拮抗剂,其分子结构与吡格列酮相似,是目前唯一可同时部分激动 PPAR γ 的血管紧张素 II 受体阻滞剂^[18] (angiotensin II receptor blocker, ARB)。ONTARGET 研究^[19] 证实替米沙坦具有不显著差于雷米普利的心血管保护作用,而对于不能耐受 ACEI 的心血管疾病高危患者所进行的 TRANSCEND 研究^[20] 提示,替米沙坦与安慰剂比较,主要终点事件的发生率差异并无显著性。因此替米沙坦是否存在独立于降压作用外的心血管保护作用亦存在争议。本研究发现给予糖尿病大鼠灌胃替米沙坦 20 mg/kg 8 周,下调了主动脉组织 LOX-1 mRNA 和蛋白的表达。以往有研究^[7,8] 证实同为 AT1R 拮抗剂的氯沙坦可以下调 LOX-1 的表达,但替米沙坦是否有类似的作用尚不清楚。LOX-1 主要表达于血管内皮细胞,Ang II 可以上调 LOX-1 的表达^[21],反过来 LOX-1 也可以上调 AT1R 的表达^[22],AT1R 的激活会促使内皮细胞增殖^[23]。替米沙坦可能通过阻断 AT1R 与 LOX-1 之间的正反馈轴而改善 Ang II 介导的内皮细胞增殖。Hu 等^[24] 研究提示 AT1R 拮抗剂氯沙坦可以抑制 p38MARK、p44/42MARK 的磷酸化,同时也抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的蛋白表达。替米沙坦抑制 LOX-1 后是否通过类似的通路下调血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 等下游炎症因子的表达有待于进一步研究。

总之,高脂高糖饲养 SD 大鼠 4 周后腹腔注射小剂量 STZ 可成功复制糖尿病动物模型。SD 大鼠糖尿病成模 8 周,主动脉组织可见局部内皮细胞脱落,内膜不光滑,局部内膜增厚,可见动脉粥样硬化的早期表现,但未见明显动脉粥样硬化斑块形成。糖尿病大鼠主动脉 LOX-1 mRNA 和蛋白表达水平增高。替米沙坦可能通过抑制大鼠主动脉 LOX-1 mRNA 和蛋白的表达起到抗动脉粥样硬化的作用。

[参考文献]

- [1] Steinberg D, Lewis A, Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis [J]. *Circulation*, 1997, 95 (4) : 1 062-071.
- [2] Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications [J]. *Physiol Res*, 2004, 53 (2) : 131-142.
- [3] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury [J]. *Circulation*, 2006, 114 (6) : 597-605.
- [4] Tsimikas S, Glass C, Steinberg D. Molecular basis of cardiovascular disease: a comparison to Braunwald's heart disease [M]. Philadelphia: Chien KR Ed, Saunders WB, 2004; 385-413.
- [5] van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, et al. Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16 (5) : 525-535.
- [6] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386 (6620) : 73-77.
- [7] Chen H, Li D, Sawamura T, et al. Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: modulation by losartan [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276 (3) : 1 100-104.
- [8] Hu C, Dandapat A, Mehta JL. Angiotensin II induces capillary formation from endothelial cells via the LOX-1 dependent redox-sensitive pathway [J]. *Hypertension*, 2007, 50 (5) : 952-957.
- [9] Vohra RS, Murphy JE, Walker JH, et al. Atherosclerosis and the lectin-like oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, 16 (2) : 60-64.
- [10] Chen M, Nagase M, Fujita T, et al. Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and AGE [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287 (4) : 962-968.
- [11] Wang L, Yu Y, Zhang L, et al. Taurine rescues vascular endothelial dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats: correlated with downregulation of LOX-1 and ICAM-1 expression on aortas [J]. *Euro J Pharmacology*, 2008, 597 (1-3) : 75-80.
- [12] Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 1999, 99 (24) : 3 110-117.
- [13] Kakutani M, Masaki T, Sawamura T. A platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (1) : 360-364.
- [14] Hayashida K, Kume N, Mimami M, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) supports adhesion of mononuclear leukocytes and a monocyte-like cell THP-1 cell under static and flow conditions [J]. *FEBS Lett*, 2002, 511 (1-3) : 133-138.
- [15] Renie G. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein re-

- ceptor-1 (LOX-1), a relevant target for diabetic vasculopathy [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008, 8(3): 203-211.
- [16] Li DY, Zhang YC, Philips MI, et al. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation [J]. *Circ Res*, 1999, 84(9): 1 043-049.
- [17] Jono T, Miyazaki A, Nagai R, et al. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE) [J]. *FEBS Lett*, 2002, 511(1-3): 170-174.
- [18] Benson SC, Pershadsingh HA, Ho Ci, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity [J]. *Hypertension*, 2004, 43(5): 993-1 002.
- [19] Mann JF, Schmieder RE, Mc Queen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9638): 547-553.
- [20] Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9644): 1 174-183.
- [21] Chen J, Liu Y, Liu H, et al. Molecular dissection of angiotensin II-activated human LOX-1 promoter [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5): 1 163-168.
- [22] Li D, Saldeen T, Romeo F, et al. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappa B [J]. *Circulation*, 2000, 102(16): 1 970-976.
- [23] Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): C82-C97.
- [24] Hu C, Dandapat A, Mehta JL. Angiotensin II induces capillary formation from endothelial cells via the LOX-1 dependent redox-sensitive pathway [J]. *Hypertension*, 2007, 50(5): 952-957.
- (此文编辑 许雪梅)