

# 血管紧张素 1-7 对大鼠血脂及胆固醇逆转运相关因子表达的影响

宋江波, 杨志明, 梁 斌, 辛艳峰

(山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 血管紧张素 1-7; 血脂; ATP 结合盒转运子 A1; 过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ ; 肝 X 受体  $\alpha$ ; 视黄酸 X 受体  $\alpha$

[摘 要] **目的** 探讨血管紧张素 1-7[Ang(1-7)] 对大鼠血脂及胆固醇逆转运相关因子 ATP 结合盒转运子 A1 (ABCA1)、过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )、肝 X 受体  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) 和视黄酸 X 受体  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) 表达的影响。**方法** 将 40 只健康雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、高脂饲料组、Ang(1-7) 组及 Ang(1-7) + A779 组。通过植入式胶囊渗透压泵, 经颈静脉插管持续给予 Ang(1-7), 28 天后, 检测各组大鼠血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇水平, 定量实时聚合酶链反应及 Western blot 检测各组大鼠动脉组织中 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  基因表达的变化。**结果** 与正常对照组比较, 高脂饲料组大鼠总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均有所升高 ( $P < 0.05$ ), 高密度脂蛋白胆固醇有所降低 ( $P < 0.05$ ); 与高脂饲料组比较, Ang(1-7) 组大鼠总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均有所降低 ( $P < 0.05$ ), 高密度脂蛋白胆固醇有所升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Ang(1-7) 组比较, Ang(1-7) + A779 组大鼠总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均有所升高 ( $P < 0.05$ ), 高密度脂蛋白胆固醇有所降低 ( $P < 0.05$ )。与正常对照组比较, 高脂饲料组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的 mRNA 和蛋白含量均有所降低 ( $P < 0.05$ ); 与高脂饲料组比较, Ang(1-7) 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的 mRNA 和蛋白含量均有所升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Ang(1-7) 组比较, Ang(1-7) + A779 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的 mRNA 和蛋白含量均有所降低 ( $P < 0.05$ )。**结论** Ang(1-7) 能够降低大鼠血浆中血脂水平, 促进大鼠动脉组织中 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的基因表达, 对高脂血症有一定的治疗作用。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

## Effects of Angiotensin (1-7) on the Expression of Lipids and Reverse Cholesterol Transport Related Factors in Rats

SONG Jiang-Bo, YANG Zhi-Ming, LIANG Bin, and XIN Yan-Feng

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Angiotensin (1-7); Lipids; ATP Binding Cassette Transporter A1; Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$ ; Liver X Receptor  $\alpha$ ; Retinoid X Receptor  $\alpha$

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of angiotensin (1-7) [Ang(1-7)] on the expression of lipids and reverse cholesterol transport related factors: ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1), peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) and retinoid X receptor  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) in rats. **Methods** 40 healthy SD male rats were randomly divided into normal control group, high-fat diet group, Ang(1-7) group and Ang(1-7) + A779 group. Ang(1-7) was continually given by osmotic pump and jugular vein cannulation, after 28 d, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and high density lipoprotein cholesterol (HDLC) in rat plasma were detected, gene expression of ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and RXR $\alpha$  in the aortic tissues of rats were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blot. **Results** Compared with the normal control group, TC, TG, LDLC of high-fat diet group were increased ( $P < 0.05$ ), HDLC of high-fat diet group were lower ( $P < 0.05$ ); compared with high-fat diet group, TC, TG, LDLC of Ang(1-7) group were lower ( $P < 0.05$ ), HDLC of Ang(1-7) group were increased ( $P < 0.05$ ); compared with Ang(1-7) group, TC, TG, LDLC of Ang(1-7) + A779 gr-

[收稿日期] 2013-02-21

[基金项目] 山西省科技攻关资助项目(20100311098-4)

[作者简介] 宋江波, 硕士, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 singapore\_888@126.com。通讯作者杨志明, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail 为 zhimingyang800@sina.com。梁斌, 硕士, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 tyliangbin@163.com。

oup were increased ( $P < 0.05$ ), HDLC of Ang(1-7) + A779 group were lower ( $P < 0.05$ ). Compared with the normal control group, ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , RXR $\alpha$  mRNA and protein levels of high-fat diet group were lower ( $P < 0.05$ ); compared with high-fat diet group, ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , RXR $\alpha$  mRNA and protein levels of Ang(1-7) group were increased ( $P < 0.05$ ); compared with Ang(1-7) group, ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$ , RXR $\alpha$  mRNA and protein levels of Ang(1-7) + A779 group were lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ang(1-7) reduced the lipid levels in rat plasma, raised the gene expression of ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and RXR $\alpha$  in the aortic tissues of rats, cured the hyperlipidemia.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种多因素参与的动脉疾病。As 的发生发展与血管壁的胆固醇蓄积和血脂异常密切相关,巨噬细胞吞噬过量的胆固醇从而形成泡沫细胞是早期 As 形成的关键因素。高脂血症经研究证实是 As 的重要危险因素。ATP 结合盒转运子 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)在维持细胞内胆固醇的动态平衡和 HDL 的形成过程中起着重要作用。ABCA1 与血浆中载脂蛋白 A-I(apolipoprotein A-I, ApoA-I)结合,吸收过多的脂质形成 HDL 颗粒,促进细胞内胆固醇的流出。过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )、肝 X 受体  $\alpha$ (liver X receptor  $\alpha$ , LXR $\alpha$ )和视黄酸 X 受体  $\alpha$ (retinoid X receptor  $\alpha$ , RXR $\alpha$ )等核因子是细胞内的转录因子,与配体结合后被激活,启动靶基因,增强 ABCA1 转录活性。血管紧张素 1-7[angiotensin (1-7), Ang(1-7)]是近年来在肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中发现的新成员,发挥与血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)相拮抗的作用,在保护血管内皮细胞、抗血管平滑肌细胞增殖等方面起重要的作用,具有明显的抗 As 作用。本实验的研究目的旨在研究 Ang(1-7)对大鼠血脂及 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  表达的影响,证明 Ang(1-7)通过影响血脂及 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的表达,对高脂血症有一定的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验动物:清洁级健康 SD 大鼠 40 只,雄性,体重 180 ~ 200 g,由山西医科大学实验动物中心提供。主要药品及材料:Ang(1-7)、A779(美国 Sigma 公司),Trizol 提取试剂盒、逆转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司),人抗鼠 ABCA1 一抗抗体、兔抗鼠 PPAR $\gamma$  一抗抗体、人抗鼠 LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  一抗抗体(美国 Santa Cruz 公司),羊抗人、羊抗兔二抗抗体(上海研卉生物科技有限公司);植入式胶囊渗透压泵(美国 Alzet 公司)。

1.2 实验分组

40 只清洁级雄性 SD 大鼠,根据随机数字表分为正常对照组、高脂饲料组、Ang(1-7)组及 Ang(1-7) + A779 组,每组 10 只。

1.3 动物造模

正常对照组大鼠用普通大鼠饲料自然喂养。高脂饲料组、Ang(1-7)组及 Ang(1-7) + A779 组大鼠用高脂饲料(3% 胆固醇、0.5% 胆酸、10% 猪油、0.2% 丙基硫氧嘧啶、5% 白糖、81.3% 基础饲料)喂养,同时每组大鼠在喂食开始时一次性腹腔注射(或灌胃)维生素 D 60 IU/kg。Ang(1-7)组及 Ang(1-7) + A779 组,每只大鼠通过植入式胶囊渗透压泵,经颈静脉插管持续给予 Ang(1-7),剂量为 25  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ;同时 Ang(1-7) + A779 组大鼠尾静脉注射 Ang(1-7)特异性受体阻断剂 A779,剂量为 100  $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。造模持续 28 天。

1.4 大鼠血浆 TC、TG、LDLC 及 HDLC 水平检测

所有大鼠通过腹主动脉采血 4 ~ 5 mL,采用全自动生物化学分析仪检测血浆中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)含量。

1.5 定量实时 PCR 检测大鼠主动脉 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  mRNA 表达

使用 Trizol 抽提试剂常规提取大鼠主动脉细胞总 RNA,按 Invitrogen 公司逆转录试剂盒说明书逆转录合成 cDNA,得到 cDNA 溶液,保存于 -80 $^{\circ}\text{C}$  待用。各取 1  $\mu\text{L}$  逆转录产物进行 PCR 循环。ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  反应条件为 94 $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min,94 $^{\circ}\text{C}$  变性 1 min,60 $^{\circ}\text{C}$  退火 1 min,72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min,最后 72 $^{\circ}\text{C}$  终止 5 min,共 35 个循环。设置  $\beta$ -actin。PCR 扩增反应结束后,采用 SYBR Green 荧光染料法对 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的 mRNA 进行定量实时聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测。

引物序列:ABCA1:5'-CAG CAA CTA CAG TGG CGG TAA CA-3', 5'-AAT GCT TAG GGC ACA ATT

CCA CA-3'; PPAR $\gamma$ : 5'-CTG ACA TTT GTG ACT GGT CAA GCT C-3', 5'-TTT CCA GGT CAT CTG CTT CAA GTG-3'; RXR $\alpha$ : 5'-CAA CAT CTG TCA AGC AGC AGA CAA-3', 5'-GCA ATC AGC AGC TCG TTC CA-3'; LX $\alpha$ : 5'-AGA GAT GTC CTT GTG GCT GGA G-3', 5'-CTC CTG CAT CTT GAG GTT CTG TC-3';  $\beta$ -actin: 5'-GGA GAT TAC TGC CCT GGC TCC TA-3', 5'-GAC TCA TCG TAC TCC TGC TTG CTG-3'。

1.6 Western blot 检测大鼠主动脉 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LX $\alpha$ 、RX $\alpha$  蛋白表达

将大鼠主动脉组织加 140  $\mu$ L 裂解液, 研磨直至组织完全裂解。12 000 r/min 4 $^{\circ}$ C 离心 5 min, 取 20  $\mu$ L 上清液进行 SDS-PAGE 电泳, 将表达产物电转移至硝酸纤维素膜上, 进行 Western blot 反应, 采用增强化学发光法, 用 ECL 显色并曝光于 X 胶片, X 片放射自显影、扫描, 经数码凝胶图像定量分析系统成像、条带密度扫描, 以同管  $\beta$ -actin 为内参照, 测定各样本 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LX $\alpha$ 、RX $\alpha$  蛋白的相对表

达量。每组实验重复 3 次。

1.7 统计学方法

所有数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行单因素方差分析 (One-way-ANOVA), 多重比较采用 LSD-*t* 检验, 实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 以  $P < 0.05$  为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 大鼠血浆 TC、TG、LDLC 及 HDLC 水平

与正常对照组比较, 高脂饲料组大鼠 TC、TG、LDLC 均有所升高 ( $P < 0.05$ ), HDLC 有所降低 ( $P < 0.05$ ); 与高脂饲料组比较, Ang (1-7) 组大鼠 TC、TG、LDLC 均有所降低 ( $P < 0.05$ ), HDLC 有所升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Ang (1-7) 组比较, Ang (1-7) + A779 组大鼠 TC、TG、LDLC 均有所升高 ( $P < 0.05$ ), HDLC 有所降低 ( $P < 0.05$ ) (表 1、图 1)。

表 1. 大鼠血浆 TC、TG、LDLC 及 HDLC 水平 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)  
Table 1. TC, TG, LDLC and HDLC in rats plasma ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

分 组	TC	TG	LDLC	HDLC
正常对照组	1.62 $\pm$ 0.34	0.56 $\pm$ 0.22	0.23 $\pm$ 0.06	0.64 $\pm$ 0.09
高脂饲料组	10.95 $\pm$ 3.11 <sup>a</sup>	1.53 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	5.42 $\pm$ 1.02 <sup>a</sup>	0.47 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
Ang(1-7) 组	5.11 $\pm$ 0.84 <sup>ab</sup>	0.72 $\pm$ 0.19 <sup>ab</sup>	1.25 $\pm$ 0.37 <sup>ab</sup>	0.84 $\pm$ 0.25 <sup>ab</sup>
Ang(1-7) + A779 组	6.73 $\pm$ 1.08 <sup>abc</sup>	0.60 $\pm$ 0.18 <sup>abc</sup>	2.30 $\pm$ 0.61 <sup>abc</sup>	0.67 $\pm$ 0.17 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与高脂饲料组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 Ang(1-7) 组比较。

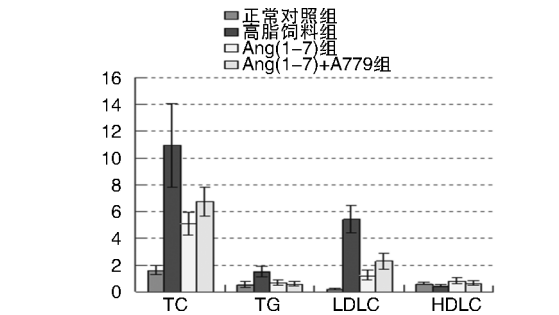


图 1. 大鼠血浆 TC、TG、LDLC 及 HDLC 水平  
Figure 1. TC, TG, LDLC and HDLC in rats plasma

2.2 Ang (1-7) 对大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LX $\alpha$ 、RX $\alpha$  mRNA 表达的影响

与正常对照组比较, 高脂饲料组、Ang (1-7) 组、Ang (1-7) + A779 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LX $\alpha$ 、RX $\alpha$  mRNA 表达均有所降低 ( $P < 0.05$ ); 与高脂饲料组比较, Ang (1-7) 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、

LX $\alpha$ 、RX $\alpha$  mRNA 表达有所升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Ang (1-7) 组比较, Ang (1-7) + A779 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LX $\alpha$ 、RX $\alpha$  mRNA 表达有所降低 ( $P < 0.05$ ) (图 2、表 2)。

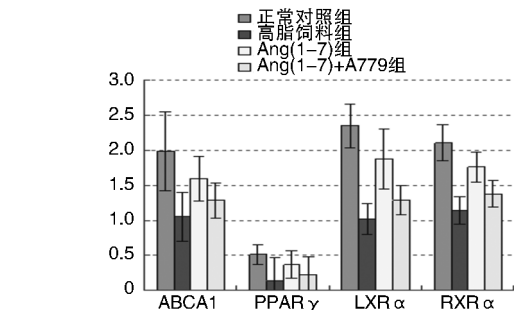


图 2. Ang(1-7) 对大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LX $\alpha$ 、RX $\alpha$  mRNA 表达的影响  
Figure 2. Effects of Ang(1-7) on the expression of ABCA1, PPAR $\gamma$ , LX $\alpha$  and RX $\alpha$  mRNA in rats

表 2. Ang (1-7) 对大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  mRNA 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Effects of Ang (1-7) on the expression of ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and RXR $\alpha$  mRNA in rats ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	ABCA1	PPAR $\gamma$	LXR $\alpha$	RXR $\alpha$
正常对照组	1.984 $\pm$ 0.562	0.513 $\pm$ 0.141	2.347 $\pm$ 0.316	2.105 $\pm$ 0.257
高脂饲料组	1.051 $\pm$ 0.346 <sup>a</sup>	0.142 $\pm$ 0.325 <sup>a</sup>	1.017 $\pm$ 0.218 <sup>a</sup>	1.139 $\pm$ 0.195 <sup>a</sup>
Ang (1-7) 组	1.598 $\pm$ 0.318 <sup>ab</sup>	0.372 $\pm$ 0.192 <sup>ab</sup>	1.874 $\pm$ 0.423 <sup>ab</sup>	1.764 $\pm$ 0.214 <sup>ab</sup>
Ang (1-7) + A779 组	1.285 $\pm$ 0.251 <sup>abc</sup>	0.224 $\pm$ 0.258 <sup>abc</sup>	1.293 $\pm$ 0.207 <sup>abc</sup>	1.379 $\pm$ 0.194 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与高脂饲料组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 Ang (1-7) 组比较。

2.3 Ang (1-7) 对大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  蛋白表达的影响

与正常对照组比较, 高脂饲料组、Ang (1-7) 组、Ang (1-7) + A779 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  蛋白表达均有所降低 ( $P < 0.05$ ); 与高脂饲

料组比较, Ang (1-7) 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  蛋白表达均有所升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Ang (1-7) 组比较, Ang (1-7) + A779 组大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  蛋白表达有所降低 ( $P < 0.05$ ) (表 3、图 3、图 4)。

表 3. Ang (1-7) 对大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Effects of Ang (1-7) on the expression of ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and RXR $\alpha$  protein in rats ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	ABCA1	PPAR $\gamma$	LXR $\alpha$	RXR $\alpha$
正常对照组	0.623 $\pm$ 0.413	0.237 $\pm$ 0.132	0.576 $\pm$ 0.194	0.324 $\pm$ 0.135
高脂饲料组	0.124 $\pm$ 0.343 <sup>a</sup>	0.124 $\pm$ 0.094 <sup>a</sup>	0.317 $\pm$ 0.157 <sup>a</sup>	0.136 $\pm$ 0.102 <sup>a</sup>
Ang (1-7) 组	0.387 $\pm$ 0.316 <sup>ab</sup>	0.205 $\pm$ 0.112 <sup>ab</sup>	0.483 $\pm$ 0.163 <sup>ab</sup>	0.291 $\pm$ 0.126 <sup>ab</sup>
Ang (1-7) + A779 组	0.253 $\pm$ 0.279 <sup>abc</sup>	0.172 $\pm$ 0.169 <sup>abc</sup>	0.378 $\pm$ 0.154 <sup>abc</sup>	0.194 $\pm$ 0.125 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与高脂饲料组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 Ang (1-7) 组比较。

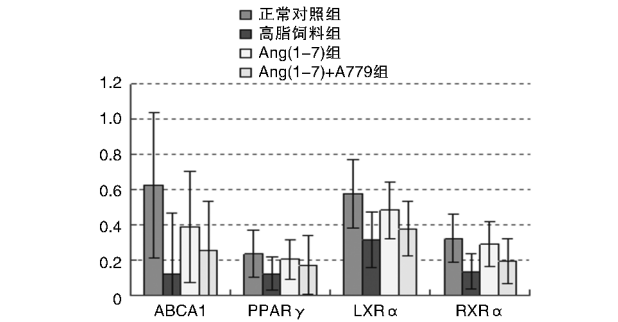


图 3. Ang (1-7) 对大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  蛋白表达的影响

Figure 3. Effects of Ang (1-7) on the expression of ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and RXR $\alpha$  protein in rats

3 讨 论

冠心病等心血管疾病严重危害人类健康, 而 As 是其主要病理基础, 随着人们生活水平的提高, 高脂血症的发病率呈逐年上升的趋势, As 的发病率也逐渐上升, 严重影响着人类的健康。大量流行病学和临床研究表明, 血浆 TC、TG、LDLC 水平的升高与冠心病的发生率及病死率呈正相关, 而血浆 HDLC 水平的升高与冠心病的发生率及病死率呈负相关。LDLC 在动脉粥样硬化斑块形成的过程中起很重要作用, 特别是 LDLC 的氧化修饰被认为是动脉粥样硬化形成的

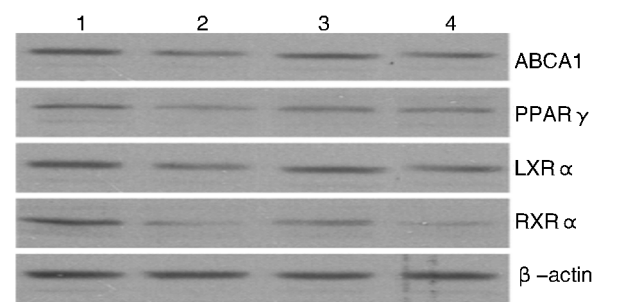


图 4. Ang (1-7) 对大鼠 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  蛋白表达影响的电泳图 1 为正常对照组, 2 为高脂饲料组, 3 为 Ang (1-7) 组, 4 为 Ang (1-7) + A779 组。

Figure 4. Electrophoresis for effects of Ang (1-7) on the expression of ABCA1, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and RXR $\alpha$  protein in rats

关键启动因素<sup>[1-3]</sup>。氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 具有高度细胞毒性, 使血管内皮细胞变性、坏死和脱落, 破坏内皮细胞的完整性。HDL 的心血管保护作用很大程度上是由于它介导的逆胆固醇转运 (reverse cholesterol transport, RCT), HDL 可将胆固醇从周围组织 (包括粥样斑块) 转运到肝脏进行代谢, 然后以胆酸形式排泄, 通过 RCT 可减少脂质在血管壁的沉积<sup>[4,5]</sup>。

在 HDL 保护心血管的机制中, ABCA1 发挥着很重要的作用。ABCA1 是一种膜整合蛋白, 以 ATP 为



能源将胆固醇等亲脂类物质转运至细胞外。ApoA-I 是组成 HDL 的重要载脂蛋白, ABCA1 直接结合于 ApoA-I 来促进 ABCA1 介导的细胞内胆固醇流出<sup>[6]</sup>。

过氧化体增植物激活型受体是一类配体可诱导的转录因子。PPAR 可分为 3 种类型: PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$ 、PPAR $\gamma$ 。PPAR 需要与视黄酸 X 受体形成异二聚体, 形成的复合物结合于靶基因启动子上的特定 DNA 序列, 即过氧化体增植物反应元件, 而活化靶基因转录, PPAR $\gamma$  激活后可以增强 ABCA1 的转录活性及抑制泡沫细胞的形成<sup>[7]</sup>。

肝 X 受体属于核激素受体, 与类视黄醇 X 受体形成异二聚体。目前已经确定的 LXR 有两个亚型: LXR $\alpha$  和 LXR $\beta$ 。LXR $\alpha$  在肝、脾、肾、脂肪、小肠表达。LXR $\alpha$  与 RXR 形成异二聚体调节细胞内的胆固醇水平及增强 ABCA1 的表达来促进胆固醇流出和介导胆固醇的逆向转运<sup>[8]</sup>。

肾素-血管紧张素系统参与了 As 的病理过程, 研究发现血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 及选择性血管紧张素 1 型受体拮抗剂均对 As 有治疗作用<sup>[9,10]</sup>。血管紧张素 II 在升高血压、内皮损害、炎症发应和促进平滑肌细胞增殖等方面都有显著的作用<sup>[11]</sup>。而 Ang(1-7) 可以拮抗 AngII。Ang(1-7) 是近年来在 RAS 中发现的新成员, 它在体内主要由 AngI 或 AngII 生成。Ang(1-7) 可通过其特异性受体 Mas 明显抑制内皮细胞、心肌细胞、平滑肌细胞、系膜细胞、心脏成纤维细胞的增殖。最新研究发现, AngII 可以抑制巨噬细胞内 ABCA1 表达及胆固醇流出, 而 Ang(1-7) 则促进巨噬细胞内 ABCA1 表达及胆固醇流出, 而且 Ang(1-7) 拮抗 AngII 致巨噬细胞内 ABCA1 表达减少的作用呈剂量依赖性<sup>[12]</sup>。AngII 呈浓度依赖性抑制巨噬细胞内 PPAR $\gamma$  的表达, 而 Ang(1-7) 呈浓度依赖性促进巨噬细胞内 PPAR $\gamma$  的表达<sup>[13]</sup>。

研究 Ang(1-7) 在高脂血症发生发展过程中发挥的作用对治疗 As 具有非常重要的意义。本实验通过在体观察 Ang(1-7) 对大鼠血脂及 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  表达的影响, 发现喂饲高脂饲料后大鼠血脂水平明显升高, 血浆 TC、TG 及 LDLC 水平升高, HDLC 水平降低, ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  表达明显降低; 加入 Ang(1-7) 干预后, 大鼠血脂水平明显降低, 血浆 TC、TG 及 LDLC 含量降低, HDLC 含量升高, ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  表达明显升高; 而加入 Ang(1-7) 特异性受体阻断剂 A779 后, 大鼠血脂水平回升, 血浆 TC、TG 及 LDLC 水平升高, HDLC 水平降低, ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、

RXR $\alpha$  表达降低。由此得出结论: Ang(1-7) 能够降低大鼠血浆中血脂水平, 促进 As 大鼠动脉组织中 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的基因表达, 对高脂血症有一定的治疗作用。

但是, Ang(1-7) 通过何种机制来影响血脂水平及 ABCA1、PPAR $\gamma$ 、LXR $\alpha$ 、RXR $\alpha$  的表达? 对此进行进一步的研究探索, 将为 As 提供更多的临床治疗思路。

#### [参考文献]

- [1] Geng H, Wang A, Rong G, et al. The effects of ox-LDL in human atherosclerosis may be mediated in part via the toll-like receptor 4 pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 342(1): 201-206.
- [2] Lu J, Mitra S, Wang X, et al. Oxidative stress and lectin-like ox-LDL-receptor LOX-1 in atherogenesis and tumorigenesis[J]. Antioxid Redox Sign, 2011, 15(8): 2 301-333.
- [3] 杨立斌, 刁增利, 李海寿. 代谢综合征患者氧化型低密度脂蛋白与颈动脉硬化的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(2): 112-114.
- [4] Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(4): 222-232.
- [5] 谢湘竹, 赵水平, 于碧莲, 等. HDL 和阿托伐他汀对 ox-LDL 刺激下脂肪细胞炎症反应的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 266-269.
- [6] Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses[J]. Arterioscl Throm Vas, 2010, 30(2): 139-143.
- [7] Ogata M, Tsujita M, Hossain MA, et al. On the mechanism for PPAR agonists to enhance ABCA1 gene expression[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 413-419.
- [8] Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, et al. LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor[J]. Science, 2009, 325(5936): 100-104.
- [9] Romero JR, Pikula A. Carotid artery disease: Current concepts on endothelial dysfunction and matrix remodeling[J]. Curr Grug Ther, 2009, 4(3): 202-213.
- [10] Lu H, Balakrishnan A, Howatt DA, et al. Comparative effects of different modes of renin angiotensin system inhibition on hypercholesterolaemia-induced atherosclerosis[J]. Brit J Pharmacol, 2012, 165(6): 2 000-008.
- [11] 杨慧, 董小黎, 唐朝枢. 血管紧张素 II 和 IV 对心血管系统的共同调节[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 290-290.
- [12] 柴婵娟, 杨志明, 吴蕊, 等. 血管紧张素(1-7) 和血管紧张素 II 对 THP-1 巨噬细胞 ATP 结合盒转运子 A1 表达及胆固醇外流的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(9): 777-781.
- [13] 亢小红, 杨志明, 边云飞, 等. 不同浓度的血管紧张素 II、血管紧张素(1-7) 对 THP-1 巨噬细胞过氧化体增植物激活型受体  $\gamma$  表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(6): 505-508.

(此文编辑 曾学清)