

# 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展

李靓<sup>1,2</sup>, 谢巍<sup>1,3</sup> 综述, 姜志胜<sup>1,2</sup>, 尹卫东<sup>1</sup>, 唐朝克<sup>1</sup> 审校

(1. 南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 生命科学研究中心, 湖南省衡阳市 421001;

2. 南华大学医学院病理生理教研室, 湖南省衡阳市 421001; 3. 南华大学医学院解剖学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 动脉粥样硬化; 基础研究; 中国; 近年

[摘要] 动脉粥样硬化一直是我国医学研究领域的热点和重点。近三年来我国学者对动脉粥样硬化发生发展进行了大量工作, 主要集中在动脉粥样硬化模型制备; 自噬和凋亡、氧化应激、血管平滑肌增殖、炎症、脂蛋白、非编码 RNA 等方面与动脉粥样硬化的关系; 动脉粥样硬化发生的基因多态性及流行病学研究等。可以看出细胞自噬与凋亡、表观遗传学机制、信号通路、microRNA、LncRNA、PCSK9 以及模拟肽的应用已成为当前动脉粥样硬化研究领域的新热点和趋势, 这为预防和治疗动脉粥样硬化疾病提供一定新的理论依据, 但与国际研究的前沿相比尚有一定差距。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Progress of the National Preclinical Research of Atherosclerosis in the Recent Three Years

Li Liang<sup>1,2</sup>, Xie Wei<sup>1,3</sup>, Jiang Zhi-Sheng<sup>1,2</sup>, Yin Wei-Dong<sup>1</sup>, and Tang Zhao-Ke<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Atherosclerology of Hunan Province, Life Science Research Center,

2. Department of Pathophysiology, 3. Department of Anatomy, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Preclinical Research; China; Recent Three Years

[ABSTRACT] The research on the development of atherosclerosis has been recognized as the hot and key point in medical research of China. Focusing on the model and the pathogenesis of atherosclerosis, Chinese researchers executed mass studies in the recent three years, like apoptosis and autophagy, oxidative stress, vascular smooth muscle cell proliferation, vascular inflammation, the function of lipoprotein, non-coding RNA; gene polymorphism and epidemiological studies of atherosclerosis, and other aspects that could induce atherosclerosis. What's more, the investigations on apoptosis and autophagy, epigenetic mechanisms, signal pathway, microRNA, LncRNA, PCSK9 and the application of apolipoprotein mimetic peptide have been the tendency in the cure of atherosclerosis. Chinese researchers have provided several new theories on preventing and curing atherosclerosis, however, a certain gap is still existed between Chinese and international researches.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是众多心脑血管疾病共同的病理基础, 严重危害人类健康。随着我国生活水平的提高, 动脉粥样硬化性疾病已跃居于人口死亡的主要原因之列。经过多年的努力, 我国在 As 基础与临床方面的研究有了长足的进步, 但对 As 病因学方面的认识仍显不足。因此, 积极从发病机制上寻找新的突破点, 对于研发可行的干预

措施, 提高 As 性疾病的整体防治水平具有重要意义。近三年我国学者在国内外刊物发表千余篇研究动脉粥样硬化方面的文章, 主要涉及动脉粥样硬化模型的制备、动脉粥样硬化发生发展相关的各个方面, 如自噬和凋亡、非编码 RNA、氧化应激、血管平滑肌增殖、炎症反应、脂蛋白; 动脉粥样硬化发生的基因多态性和流行病学研究等。现将我国学者

[收稿日期] 2015-05-15

[修回日期] 2015-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81470435, 81570408, 81370377, 81270269)

[作者简介] 李靓, 博士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail 为 liliangxyr@126.com; 谢巍, 博士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治。通讯作者姜志胜, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 zsjiang2005@163.com。通讯作者尹卫东, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 wdy20042004@126.com。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

近三年有关 As 基础研究概况及进展简要回顾如下。

## 1 动脉粥样硬化模型研究

研究者基于不同的研究目的可采取多种造模方法建立 As 动物模型, 早先根据 As 形成的脂质浸润学说, 皇甫斌等<sup>[1]</sup>用高脂饲料喂养 Wistar 大鼠建立 As 模型; 根据损伤-反应学说, 王春田等<sup>[2]</sup>采用高脂饮食联合球囊损伤动脉内膜的方法诱导大鼠腹主动脉粥样硬化动物模型; 根据炎症学说, 连伟光等<sup>[3]</sup>利用免疫损伤法, 建立了 HFJ 大鼠动脉粥样硬化疾病动物模型。最近各种基因敲除和转基因小鼠成为研究热点之一, 如 ApoE 和 LDL-R 基因敲除鼠可自发形成动脉粥样硬化斑块, 是动脉粥样硬化研究的常用模型。As 不同阶段的病理表现均存在于 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠<sup>[4]</sup>, 同其它 As 小鼠模型比较, apoE<sup>-/-</sup> 小鼠不仅能够在主动脉瓣膜基底, 而且在所有胸腹动脉中均形成广泛的粥样硬化病变, 如主动脉分支、颈动脉、肺动脉等。对于 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠 As 模型的研究, 之前一般用该小鼠主动脉或者主动脉窦油红 O 或者 HE 染色对 As 斑块面积进行形态学和病理学观察。现在对于 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠 As 模型一般在主动脉根部、升主动脉和主动脉弓采取油红 O 或者 HE 染色进行形态学和病理学观察<sup>[5-6]</sup>, 解放军第四军医大学西京医院的郑敏娟<sup>[7]</sup>和北京安贞医院的杨娅<sup>[6]</sup>2012 年采用超声生物显微镜 (UBM) 对 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠的斑块进行检测, 首先在小鼠主动脉长轴切面观察整个主动脉的管壁、管腔及动脉粥样硬化病变情况。然后将探头置于主动脉根部处以主动脉瓣环为解剖标志, 重点显示观察主动脉根部长轴, 使声束与动脉壁垂直, 适当调节增益, 可清晰显示动脉内膜面中等回声。随后, 将探头固定在主动脉瓣上 100  $\mu\text{m}$  处的主动脉根部位置, 将探头顺时针方向旋转, 微调 X 轴、Y 轴显示主动脉根部短轴切面, 测量主动脉后壁内膜-中层厚度 (IMT), 结果发现, apoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉根部较相同周龄的对照组增厚 ( $P < 0.01$ ), 16 周龄 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠较 8 周龄 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉根部增厚更为明显 ( $P < 0.01$ ), 说明 UBM 能无创而准确地评价活体小鼠血管动脉粥样硬化的形态学变化, 与病理检查显示的数目及位置一致, 并且病理检查测量的斑块厚度与 UMB 测量的斑块厚度相关性较好。LDL<sup>-/-</sup> 小鼠问世以来, 由于其具有操作性, 研究者可通过饲料中胆固醇含量来控制血浆胆固醇水平, 从而使得病变

的变异较小并更接近人类病变<sup>[8]</sup>, 在当前的研究中得到了更多的青睐。最近有研究发现, 在 LDL<sup>-/-</sup> 小鼠有一种新型的血管活性肽也能够促进 As 进程<sup>[9]</sup>。动脉粥样硬化是具有复杂全身性病变的疾病, 因此在当前研究中, 不再局限于单纯 As 病变模型, 而趋向于模拟人体并发症的多病种模型, 如利用链脉佐菌素制备糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠模型<sup>[10]</sup>和 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠模型<sup>[11]</sup>。

对于 As 基础研究另外一个很重要的研究模型就是泡沫细胞模型, 早年常用的泡沫细胞是通过 ox-LDL 孵育 C57BL/6J 小鼠腹膜巨噬细胞与猪主动脉平滑肌细胞来制备<sup>[12]</sup>, 随着试验技术的发展, 泡沫细胞目前采用 ox-LDL 诱导人 THP-1<sup>[13]</sup> 和鼠 RAW264.7<sup>[14]</sup> 单核巨噬细胞泡沫化来制备, 然后通过高效液相色谱分析细胞内总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯含量, 用透射电镜和油红 O 染色光镜观察泡沫细胞脂滴情况。对于泡沫细胞形成的研究性文章近三年来呈逐年递增的趋势, 针对泡沫细胞具体形成机制的研究由直接调节细胞脂质平衡的因子和蛋白<sup>[15-16]</sup> 进一步深入到核内调控机制。

## 2 动脉粥样硬化发病机制研究

### 2.1 自噬和凋亡

自噬和凋亡与 As 的关系备受关注, 研究发现血管平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞与促动脉粥样硬化的因素作用时会表现出自噬的特征, 整体动物实验同样表明, 动脉粥样硬化斑块中亦存在血管细胞自噬, 说明自噬参与并调节着动脉粥样硬化的发生发展过程。内皮再生是内皮剥蚀之后防止新生内膜过度形成的必要保护措施, 中山大学附属第一医院叶兰香等<sup>[17]</sup>发现敲除哺乳动物自噬基因 Beclin1, 可通过促进内皮细胞的凋亡以及抑制自噬体激活来延缓大鼠受损颈动脉新生内膜的形成, 提示 Beclin1 在内膜新生过程中能调节自噬与凋亡之间的关系, 而云南中医学院的张启梅等<sup>[18]</sup>观察到沙棘黄酮可明显上调动脉粥样硬化大鼠自噬基因 beclin-1 蛋白和 LC3 蛋白的含量, 引起机体自噬抑制动脉粥样硬化的发生和发展, 发挥抗 As 作用。南华大学心血管研究所李小红等<sup>[19]</sup>研究自噬干预影响低剪切应力下血管内皮细胞及离体血管内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 及内皮素 1 (ET-1) 的表达, 通过检测自噬标志物 Beclin1、微管相关蛋白轻链 3 II (LC3 II) 和 p62 的表达, 发现低剪切应力抑制血管内皮细胞自噬从而抑制 eNOS 表达、上调 ET-1 表达, 增

强自噬能改善该过程。中山大学孙逸仙纪念医院杜涛等<sup>[20]</sup>选择性抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,结果发现能诱导巨噬细胞自噬,减少斑块巨噬细胞的浸润,抑制炎症反应进而稳定动脉粥样硬化易损斑块。山东大学郝凤成等<sup>[21]</sup>探讨自噬对氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导炎症反应时发现,ox-LDL 可以诱导单核细胞 THP1 产生自噬,抑制自噬后 ox-LDL 诱导的炎症反应增强,提示自噬对 ox-LDL 诱导的炎症反应起到一定的保护作用。最近研究逐步倾向抑制内皮细胞凋亡,并促进其修复,研究发现缓激肽(BK)在一定范围内可促进人脐血来源的内皮祖细胞(EPC)的存活、迁移,并抑制其凋亡,此作用主要由缓激肽 B2 受体介导,为进一步体内研究缓激肽改善 EPC 功能治疗缺血性心脏病提供依据<sup>[22]</sup>。

## 2.2 氧化应激

一直认为氧化应激是造成内皮细胞的损伤的主要原因,内皮细胞损伤是 As 发生的始动因素,寻求内皮保护机制历来是研究的热点所在。研究发现在糖尿病患者,氧化应激可通过类淀粉样蛋白  $\beta$  对内皮细胞造成损伤<sup>[23]</sup>,而唾液素 4 能抑制 p38 MAPK 蛋白表达以及 NF- $\kappa$ B p65 的易位来改善高血糖和 TNF- $\alpha$  所引起的内皮细胞损伤<sup>[24]</sup>。血管紧张素转化酶 2(ACE2) 基因可通过下调细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、P 选择素(P-selectin)蛋白<sup>[25]</sup>和内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)的表达<sup>[26]</sup>,抑制血管紧张素 II-氧自由基-NF- $\kappa$ B 通路的激活<sup>[27]</sup>从而减轻 As 病变。二甲双胍对缺血再灌注损伤所导致的血管内皮细胞损伤可起到拮抗作用<sup>[28]</sup>,同时二甲双胍通过抑制肥胖糖尿病小鼠内质网应激和氧化应激来恢复内皮功能<sup>[29]</sup>。急性心肌梗死患者外周血单核细胞中调控细胞氧化应激和生命周期的关键蛋白 P66Shc mRNA 表达增高,提示可通过氧化应激和凋亡等机制介导了斑块由稳定到不稳定的转化<sup>[30]</sup>。

## 2.3 增殖

对于血管平滑肌增殖的研究性论文呈下降趋势,期望寻求抑制其增殖的新靶点与新通路。由于 As 的发生发展离不开血管平滑肌的增殖,因此研究方向一直致力于如何抑制血管平滑肌的增殖与迁移。研究发现趋化素样因子 1(CKLF1)可促进血管平滑肌细胞的增殖与迁移,从而促进新生内膜增生及 As 发生<sup>[31]</sup>。Caveolae 及 caveolin-1 可正调控降钙素基因相关肽(CGRP)抑制 VSMC 增殖作用<sup>[32]</sup>。巴西苏木素通过抑制血小板源生长因子-R $\beta$ (PDGF-

R $\beta$ ) - ERK1/2 和 Akt 信号通路,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖与迁移<sup>[33]</sup>。槲皮素可抑制血管平滑肌细胞增殖以及迁移至内膜,避免内膜增厚和泡沫细胞形成,从而抑制 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 形成<sup>[34]</sup>。侯晓菲等<sup>[35]</sup>研究细胞周期负性调节因子 p21(CIP1, WAF1)在 As 发生中的表观遗传学机制及其作用,结果发现在细胞水平,ox-LDL 可以通过 p21 基因甲基化促进血管平滑肌细胞增殖,这可能是其促血管平滑肌细胞增殖进而引起动脉粥样硬化的重要机制之一。刘叶等<sup>[36]</sup>对日本大耳兔给予高脂饮食成功复制 As 模型,结果观察到 AS 部位 wnt1、 $\beta$ -catenin、dvl-1 表达增加,Wnt 信号通路是被激活的。而正常血管壁 Wnt1、 $\beta$ -catenin、dvl-1 弱表达,Wnt 信号通路未被充分激活,基本处于关闭状态。高脂饮食可能通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促进内皮细胞的损伤、单核细胞的黏附和平滑肌细胞的迁移、增殖致 As 的形成。

## 2.4 炎症

血管炎症被认为是 As 最重要的发病机制之一,研究始终围绕炎症反应的具体机制、分子通路、炎症因子等方面展开,最近发现 ClC<sup>-3</sup> 氯通道通过降低胞内 Cl<sup>-</sup> 浓度,进而激活 NF- $\kappa$ B 信号通路参与调控 TNF- $\alpha$  诱导的血管炎症反应<sup>[37]</sup>,促进 As 发生发展。有氧运动能改善 As 小鼠血管壁炎症状态,其机制主要是有氧运动抑制了 As 小鼠的 CD68 阳性炎性细胞在主动脉内膜的聚集、浸润,同时下调炎性因子 VCAM-1 和 MCP-1 在主动脉内膜的表达<sup>[38]</sup>。白果苦内酯可抑制 PI3K/Akt 通路来影响血管炎症反应,减少 As 的发生<sup>[39]</sup>。而内脂素可显著活化小鼠树突状细胞(DC),提高 CD80、CD86 和 MHC-II 类分子等表面分子的表达,并通过促进 DC 分泌炎症因子和激活 T 淋巴细胞,进而参与 As 的发生和发展过程<sup>[40]</sup>。脂多糖(LPS)上调 toll 样受体 4(TLR4)蛋白表达水平,增强 NF- $\kappa$ B 活化和下游炎症因子(包括 MCP-1 和 RANTES)释放,从而促进血管炎症反应,而血管紧张素 II 1 型受体阻断剂坎地沙坦可逆转该作用<sup>[41]</sup>。山东大学张小娟等<sup>[42]</sup>完成了 CCR6<sup>-/-</sup> ApoE<sup>-/-</sup> 双敲小鼠模型的构建,首次证明巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$  的受体 CCR6 参与了脂质的转运,促进巨噬细胞的迁移以及斑块的增长,直接参与了 As 的发生发展。

## 2.5 脂蛋白

脂蛋白与 As 之间的关系一直是研究的关注点,主要围绕 HDL 亚型进行研究,同时新近研究发现



HDL 还可通过抑制免疫炎症反应<sup>[43]</sup>,从而发挥抗 As 的作用。张人漪等<sup>[44]</sup>观察到 2 糖尿病患者, HDL2 颗粒主要成分 ApoA-I 含量明显减少,提示其心血管保护作用减弱。李金凤等<sup>[45]</sup>在脂多糖诱导的巨噬细胞源性泡沫细胞中观察到载脂蛋白 A-I (ApoA-I)可影响锌指蛋白(TTP)去磷酸化从而增强 TTP 功能,进而结合腺苷酸环尿苷酸丰富的元件(ARE)促进炎症因子 mRNA 降解。扬州大学杜林等<sup>[46]</sup>将小鼠右侧颈动脉结扎后观察到载脂蛋白 A-I 模拟肽 D-4F 可呈剂量依赖性地增强内皮祖细胞的黏附与迁移,随后承德医学院赵莉等<sup>[47]</sup>体外培养 RAW264.7 巨噬细胞,给予不同浓度的 D-4F,发现其可抑制葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)介导的内质网应激(ERS)信号途径来减轻 ox-LDL 所诱导的清道夫受体 SR-A1 表达,从而减轻巨噬细胞内胆固醇蓄积和细胞损伤,发挥抗 As 功能。对磷脂转运蛋白(PLTP)的研究呈逐年递增态势,泰山医学院于扬等利用 PLTP 转基因小鼠和 PLTP 敲除小鼠,首次发现生理水平的 PLTP 对保持 HDL 上血浆脂质信号分子鞘氨醇-1-磷酸(S1P)含量有重要意义,过表达 PLTP 可显著降低 HDL 上 S1P,同时升高 LDL 上 S1P,会使得 HDL-S1P 增强内皮细胞屏障和促进内皮源性一氧化氮分泌等作用减弱,其机制可能与 PLTP 介导 S1P 从细胞向脂蛋白转运有关<sup>[48-49]</sup>。

## 2.6 非编码 RNA

随着人类对基因研究的深入,microRNA、长链非编码 RNA(LncRNA)在动脉粥样硬化疾病发生发展中的作用日渐得到重视,很多基础研究观察到 microRNA 参与了 As 的过程,如吕运成等<sup>[50]</sup>发现 miR-19b 对 ABCA1 3'UTR 具有靶向结合作用,可靶向沉默 ABCA1 的表达抑制其介导的胆固醇流出,促进巨噬细胞内脂质蓄积和泡沫细胞形成。赵国军等<sup>[51]</sup>观察到肺炎衣原体可通过上调 THP1 源性巨噬细胞中的 Toll 样受体 2 (TLR2) 表达,抑制 NF- $\kappa$ B 活性,从而促进 miR-33s 表达,使得 ABCA1 表达下调。而张凤香等<sup>[52]</sup>研究发现 miR-125a-5p 可通过下调 ACAT-1、SR-A1 的表达水平和上调 ABCA1 表达水平,从而减少巨噬细胞内脂质的堆积。杜芬等<sup>[53]</sup>观察到 miR155 表达缺失可降低巨噬细胞炎症反应和促胆固醇流出。张敏等<sup>[54]</sup>发现 miR-27a/b 通过调节 ABCA1, apoA1, LPL, CD36 和 ACAT1 的表达从而影响细胞胆固醇流入、流出、酯化和水解。王冬亮等<sup>[55]</sup>将辅酶 Q10 作用于 ox-LDL 诱导形成的泡沫细胞,发现辅酶 Q10 通过调节激活蛋白 1 与 miR-378 初级转录产物启动子结合从而下

调 miR-378 表达,使得 ABCG1 介导的胆固醇流出增加。中山大学胡炎伟等<sup>[56]</sup>研究发现 LncRNA RP5-833A20.1 可通过诱导 miR-382-5p 表达,从而使调节胆固醇平衡和炎症反应必须的核因子 1A(NF1A)表达降低,提示 NF1A 是心血管疾病潜在的治疗靶点。

## 3 动脉粥样硬化发生的基因多态性与流行病学研究

动脉粥样硬化发生的基因多态性越来越受到重视,检测到 NF- $\kappa$ B1 基因启动子-94ins/del ATTG 基因多态性<sup>[57]</sup>、ALOX5AP<sup>[58]</sup>和 ALOX15<sup>[59]</sup>基因多态性、肿瘤坏死因子超家族成员 4 (TNFSF4) rs3861950 基因多态性<sup>[60]</sup>和对氧磷酶(PON)基因多态性<sup>[61-62]</sup>与动脉粥样硬化性脑梗死发病有一定相关性。载脂蛋白 C-1 (ApoC-1)基因 rs4420638 多态性,与中国人血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)显著相关,而与颈动脉 IMT、颈动脉斑块率(调整 hs-CRP)均无显著关联<sup>[63]</sup>。促炎因子 DPP4 可预测中国人 As 早期炎症的发生<sup>[64]</sup>。新发现的自稳性趋化因子系统 CCL19/CCL21 及其受体 CCR7 可调节人单核细胞黏附及迁移,具有促 As 作用,与 As 发生率相关<sup>[65]</sup>。脂联素可防止早发性冠心病冠状动脉发生 As,高分子量脂联素与高分子量总脂联素之间的比例是中国人冠心病危险率的有效生物标记物<sup>[66]</sup>。同时测定血清中脂质运载蛋白 2 (LCN2) 水平可独立预测心血管事件<sup>[67]</sup>。

## 4 小 结

本文对近三年我国学者在国内外刊物上发表的 As 方面的代表性研究择要进行了归纳总结。对 As 动物模型研究方法由先前的高脂饲养法、机械损伤法、免疫损伤法的应用,到目前对于 As 基因敲除动物模型的广泛使用,使我们得知 As 基因敲除动物模型应用前景较为广泛,但目前一直局限于 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠和 LDL<sup>-/-</sup>小鼠,对于其它与 As 发病机制密切相关的基因剔除模型研制一直没有突破。

目前,自噬与凋亡对血管内皮功能影响的研究为一大热点,但其具体机制有待深入探索。从表观遗传学和信号通路方面探讨血管平滑肌增殖、迁移机制成为新趋势。炎症反应一直是 As 研究领域的热点,促炎与抗炎失衡可能是 As 发生与发展的核心所在,加强抗炎治疗已成为 As 性疾病防治的新策

略。microRNA、LncRNA、载脂蛋白模拟肽的应用,以及从源头控制胆固醇的吸收是治疗 As 的新靶点。这给我们为动脉粥样硬化的早期预防、寻找药物靶点和新药的研发提供了新思路及理论依据。与国际前沿相比,我国学者尽管也从表观遗传学、microRNA、LncRNA 入手研究防治 As 的机制,但临床转化远不及国外,同时我国利用干细胞对 As 进行研究方面也逊于国外。科学界始终在探索降低 LDL-C 的新靶点和新疗法。在众多新疗法中,PCSK9 疗法最引人注目。PCSK9 为分泌型丝氨酸蛋白酶,可与低密度脂蛋白胆固醇受体 (LDL-R) 结合并将其内化引导至溶酶体降解,抑制其再循环到肝细胞表面,从而减弱肝脏代谢血浆 LDLC 的能力。PCSK9 基因的增义突变能减少肝细胞表面可循环使用的 LDL-R 数量,上调 LDLC 水平导致高胆固醇血症,无义突变则可使 LDLC 水平相应降低。通过抑制 PCSK9 从而达到降低 LDLC 的目的,成为近些年的研究热点。目前国际上降脂药物研发中首当其冲的项目便是 PCSK9 抑制剂,即 PCSK9 单克隆抗体,美国已将该抑制剂推入Ⅲ期临床试验,而我国对 PCSK9 尚处于浅而少的基础研究阶段,临床研究为空白,存在较大差距。

#### [参考文献]

- [1] 皇甫斌,段虎斌,刘跃亭,等. 血管内皮生长因子在动脉粥样硬化缺血性脑卒中模型大鼠脑组织中的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (3): 221-225.
- [2] 王春田,马贤德. 高脂联合动脉内膜机械性损伤法复制动脉粥样硬化动物模型的实验研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(6): 31 + 33.
- [3] 连伟光,郑龙,尤红煜,等. HFJ 大鼠与 Wistar 大鼠用于动脉粥样硬化造模的比较研究[J]. 四川动物, 2013, 32(4): 588-594.
- [4] Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree [J]. Arterioscl Thromb Vas, 1994, 14(1): 133-140.
- [5] 杨 娅,王艳红,谢谨捷,等. 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠早期动脉粥样硬化超声生物显微镜成像与组织病理的对照分析[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28 (1): 44-47.
- [6] 杨 娅,王艳红,谢谨捷,等. ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化早期血脂变化及主动脉超声生物显微镜成像分析[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(4): 304-307.
- [7] 郑敏娟,周晓东,曲江波,等. 超声生物显微镜评价动脉粥样硬化小鼠模型的主动脉病变[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(2): 100-103.
- [8] 丁银元,刘国庆. 基因修饰小鼠在脂代谢紊乱与动脉粥样硬化研究中的新进展[J]. 生理科学进展, 2009, 40 (2): 151-153.
- [9] Zhou CH, Liu LL, Wu YQ, et al. Enhanced expression of salusin-beta contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice [J]. Can J Physiol Pharm, 2012, 90(4): 463-471.
- [10] 王燕,赵丽梅,苏兴利,等. 平滑肌钙激活钾通道表达转换参与糖尿病大鼠动脉粥样硬化发生[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(2): 188-192.
- [11] 张 彦,马双陶,杨永健. 糖尿病合并动脉粥样硬化小鼠模型的建立[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(2): 186-189.
- [12] 谭健苗,杨永宗,袁中华,等. 巨噬细胞源性与肌源性泡沫细胞的不同特性研究[J]. 广州医学院学报, 2001, 29(2): 25-29 + 33.
- [13] 崔永春,刘晓鹏,张 宏,等. 不同阶段泡沫细胞模型的建立与鉴定[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 14 (3): 953-957.
- [14] 周 云,沃兴德,卢德赵. RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞模型的建立及鉴定[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 687-690.
- [15] 谢 霆,刘成珪,陈新忠,等. 脂肪因子 chemerin 促进巨噬泡沫细胞形成[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2012, 41(1): 27-31.
- [16] Shan L, Yu XC, Liu Z, et al. The angiopoietin-like proteins ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms [J]. J Biol Chem, 2009, 284(3): 1 419-424.
- [17] Ye LX, Yu J, Liang YX, et al. Beclin 1 knockdown retards re-endothelialization and exacerbates neointimal formation via a crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. Atherosclerosis, 2014, 237(1): 146-154.
- [18] 张启梅,王颖超. 沙棘黄酮调控动脉粥样硬化大鼠自噬相关蛋白的表达[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37 (4): 13-16.
- [19] 李小红,郭凤霞,杨 沁,等. 自噬干预对低剪切应力下血管内皮细胞 eNOS 和 ET-1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(9): 875-880.
- [20] 杜 涛,黄 海,陈 欣,等. 脂多糖通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控巨噬细胞自噬[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(4): 675-680.
- [21] 郝凤成,苏中华. 自噬在 ox-LDL 诱导炎症反应中的保护作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(4): 30-34.
- [22] 盛祖龙,姚玉宇,黎叶飞,等. 缓激肽对内皮祖细胞存活、迁移及凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(1): 17-21.
- [23] Men LL, Xu JY, Du JL, et al. [Relationship of amyloid-

- beta with vascular endothelial cell damage induced by diabetic serum [J]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 2012, 92 (34): 2 406-409.
- [24] Ke S, Xue Y, Li C, et al. [Exendin-4 ameliorates high glucose- and TNF-alpha-induced vascular endothelial cell damage by inhibiting p38 MAPK and NF-kappaB p65 translocation][J]. *Journal of Southern Medical University*, 2012, 32(8): 1 182-185.
- [25] 陈旭, 朱莉, 郝青青, 等. 血管紧张素转化酶 2 基因转染对动脉硬化血管内皮细胞的保护作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(4): 496-500.
- [26] 郝青青, 张永欢, 于庆涛, 等. 血管紧张素转换酶 2 基因转染对内皮细胞的保护作用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(10): 841-845.
- [27] 郝青青, 张永欢, 于庆涛, 等. ACE2 基因转染对 ApoE ~(-/-) 小鼠动脉硬化黏附分子的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(3): 1-6.
- [28] 鲁谦, 白鹏, 周荣, 等. 二甲双胍对人脐静脉内皮细胞缺氧/复氧损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(3): 247-251.
- [29] Cheang WS, Tian XY, Wong WT, et al. Metformin protects endothelial function in diet-induced obese mice by inhibition of endoplasmic reticulum stress through 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor delta pathway[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2014, 34(4): 830-836.
- [30] 陈亮, 徐标, 黄为, 等. 急性心肌梗死患者外周血单个核细胞 P66Shc mRNA 的表达及其与氧化应激的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(2): 159-162.
- [31] Zhang T, Zhang X, Yu W, et al. Effects of chemokine-like factor 1 on vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vascular inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(1): 49-57.
- [32] 湛赞, 戴忠, 刘彦梅, 等. Caveolae/caveolin-1/ERK\_ (1/2) 信号通路在降钙素基因相关肽抑制血管平滑肌细胞增殖中的作用(英文)[J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 40(5): 445-453.
- [33] Guo J, Li L, Wu YJ, et al. Inhibitory effects of Brazillin on the vascular smooth muscle cell proliferation and migration induced by PDGF-BB [J]. *Am J Chinese Med*, 2013, 41(6): 1 283-296.
- [34] 查克岚, 李家富, 曾瑜. SDF-1/CXCR 4 在瓣皮素抗 Apo E-/- 小鼠动脉粥样硬化形成过程中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(10): 1 373-379.
- [35] 侯晓菲, 孙晓健. 血管平滑肌细胞增殖与 p21 基因启动子甲基化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18 (38): 6 074-078.
- [36] 刘叶, 于晓玲, 李雪霞. 高脂饮食对兔 Wnt 信号通路中相关因子的影响[J]. 现代预防医学, 2014, 41(2): 304-306.
- [37] 杨慧, 邓春玉, 邝素娟, 等. C1C-3 依赖性 C1 ~-外流参与 TNF- $\alpha$  诱导的血管炎症反应及其机制的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(11): 2 042.
- [38] 孙焱, 郝选明, 耿青青, 等. 有氧运动改善动脉粥样硬化病变的抗炎症机制研究[J]. 北京体育大学学报, 2014, 37(4): 62-67.
- [39] Liu X, Zhao G, Yan Y, et al. Ginkgolide B reduces atherogenesis and vascular inflammation in ApoE( -/- ) mice[J]. *PloS One*, 2012, 7(5): e36 237.
- [40] 侯宁宁, 王昌安, 孙晓东. 内脂素对小鼠 DC2.4 细胞成熟及功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (8): 795-798.
- [41] 赵莉芹, 黄洁丽, 余莹, 等. 坎地沙坦抑制脂多糖诱导的 toll 样受体 4 及下游炎症因子的表达增加——不依赖血管紧张素 II 1 型受体(英文)[J]. 生理学报, 2013, 65(6): 623-630.
- [42] 张小娟, 任满意, 曹晓青, 等. 趋化因子受体 6 基因敲除对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块形成的影响[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(4): 300-303.
- [43] 宋芳, 王林. 血脂水平对老年冠心病心力衰竭患者预后的影响[J]. 天津医药, 2012, 40(7): 675-678.
- [44] 张人漪, 冉建民, 易向民, 等. 2 型糖尿病患者高密度脂蛋白亚型分子组分的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(11): 1 025-030.
- [45] 李金凤, 涂玉林, 尹凯. 锌指蛋白去磷酸化在载脂蛋白 A I 抑制脂多糖诱导的泡沫细胞炎症因子表达中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(3): 233-236.
- [46] 杜林, 曲新凯, 郑海霞, 等. 反式载脂蛋白 A-I 模拟肽 R-D4F 抑制小鼠颈动脉结扎后新生内膜形成[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(11): 2 016.
- [47] 赵莉, 姚树桐, 陈军, 等. 载脂蛋白 A-I 模拟肽 D-4F 对巨噬细胞源性泡沫细胞清道夫受体 A1 的抑制作用[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(10): 1 742-747.
- [48] 于杨, 冯玉梅, 郭守东, 等. 过表达磷脂转运蛋白对小鼠脂蛋白上鞘氨醇-1-磷酸含量的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(8): 1 421-426.
- [49] Yu Y, Guo S, Feng Y, et al. Phospholipid transfer protein deficiency decreases the content of S1P in HDL via the loss of its transfer capability[J]. *Lipids*, 2014, 49 (2): 183-190.
- [50] Lv YC, Tang YY, Peng J, et al. MicroRNA-19b promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis by targeting ATP-binding cassette transporter A1 [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1): 215-226.
- [51] Zhao GJ, Mo ZC, Tang SL, et al. Chlamydia pneumoniae negatively regulates ABCA1 expression via TLR2-Nuclear factor-kappa B and miR-33 pathways in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235

- (2): 519-525.
- [52] 张凤香, 关宁, 李晨光, 等. microRNA-125a-5p 对巨噬细胞 THP-1 泡沫化过程的影响及其机制[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(1): 67-71.
- [53] Du F, Yu F, Wang Y, et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2014, 34(4): 759-767.
- [54] Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 54-64.
- [55] Wang D, Yan X, Xia M, et al. Coenzyme Q10 promotes macrophage cholesterol efflux by regulation of the activator protein-1/miR-378/ATP-binding cassette transporter G1-signaling pathway[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2014, 34(9): 1 860-870.
- [56] Hu YW, Zhao JY, Li SF, et al. RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2015, 35(1): 87-101.
- [57] 王锐, 张俊和, 陈立杰, 等. NF- $\kappa$ B1 基因启动子-94ins/del ATTG 的基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(3): 231-233 + 237.
- [58] 姚倩倩, 周畅, 刘丽君, 等. ALOX5AP 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死相关性[J]. 青岛大学医学院学报, 2013, 49(6): 471-475.
- [59] Zhao J, He Z, Ma S, et al. Association of ALOX15 gene polymorphism with ischemic stroke in Northern Chinese Han population[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 47(3): 458-464.
- [60] Feng J, Liu YH, Yang QD, et al. TNFSF4 gene polymorphism rs3861950 but not rs3850641 is associated with the risk of cerebral infarction in a Chinese population[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36(3): 307-313.
- [61] 王燕飞, 夏海琴. 对氧磷酶基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的关联[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(3): 178-181.
- [62] 尚淑怡, 夏海琴, 杨菲, 等. 动脉粥样硬化性脑梗死合并 2 型糖尿病对氧磷酶 2 基因多态性相关分析[J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2013, 42(11): 1 228-231.
- [63] 刘曼云, 王浩, 赵连成, 等. ApoC-1 基因 rs4420638 多态性与颈动脉粥样硬化关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 407-411.
- [64] Zheng TP, Yang F, Gao Y, et al. Increased plasma DPP4 activities predict new-onset atherosclerosis in association with its proinflammatory effects in Chinese over a four year period: A prospective study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 619-624.
- [65] Cai W, Tao J, Zhang X, et al. Contribution of homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 and their receptor CCR7 to coronary artery disease[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2014, 34(9): 1 933-941.
- [66] Wang Y, Zheng A, Yan Y, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 392-397.
- [67] Wu G, Li H, Fang Q, et al. Elevated circulating lipocalin-2 levels independently predict incident cardiovascular events in men in a population-based cohort[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2014, 34(11): 2 457-464.
- (此文编辑 李小玲)