

本文引用: 朱容蓉, 陈梦娇, 赵真旺, 等. 葛花提取物通过激活 PPAR γ 上调 ABCA1 的表达而抑制 THP-1 源性泡沫细胞形成[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 395-401. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.05.004.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-05-0395-07

· 实验研究 ·

葛花提取物通过激活 PPAR γ 上调 ABCA1 的表达而抑制 THP-1 源性泡沫细胞形成

朱容蓉¹, 陈梦娇¹, 赵真旺², 刘嘉怡³, 吴剑锋⁴, 王宇菲^{2,3}, 张敏¹

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 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地
南华大学生物信息与医学大数据教研室, 湖南省衡阳市 421001; 2. 湖北文明学院医学部基础医学院,
湖北省襄阳市 441053; 3. 湖南医药学院公共卫生与检验医学院, 湖南省怀化市 418000;
4. 南华大学附属第二医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001

[摘要] **[目的]** 探寻葛花提取物(PFE)对巨噬细胞源性泡沫细胞脂质蓄积的影响。**[方法]** 通过 MTT 法筛选 PFE 对 THP-1 源性泡沫细胞的作用浓度, 采用油红 O 染色和胆固醇检测试剂盒检测细胞内脂质蓄积情况, 采用胆固醇流出试剂盒检测细胞的胆固醇流出水平, 使用 RT-qPCR 和 Western blot 检测 mRNA 和蛋白表达。**[结果]** PFE 显著降低 THP-1 源性泡沫细胞内的脂质蓄积。PFE 不影响 CD36、清道夫受体 A I (SR-A I)、固醇调节元件结合蛋白 2(SREBP2)及 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)的 mRNA 表达, 但能上调 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)的 mRNA 和蛋白表达水平($P<0.05$), 促进巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出($P<0.01$)。PFE 可以激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的活性($P<0.01$)及上调其 mRNA 和蛋白表达水平($P<0.05$)。与 PFE 对照组相比, 加入 GW9662 处理后 PPAR γ 和 ABCA1 的蛋白表达水平均下降($P<0.01$), 胆固醇流出水平降低($P<0.01$)。**[结论]** PFE 可显著改善 THP-1 源性泡沫细胞内的脂质蓄积, 通过 PPAR γ 上调 ABCA1 表达及其介导的胆固醇流出抑制泡沫细胞形成。

[关键词] 葛花提取物; 泡沫细胞; ATP 结合盒转运体 A1; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

[中图分类号] R363.2; R5

[文献标识码] A

Pueraria Lobata Flowers Extract inhibits THP-1-derived foam cell formation by activating PPAR γ to upregulate the expression of ABCA1

ZHU Rongrong¹, CHEN Mengjiao¹, ZHAO Zhenwang², LIU Jiayi³, WU Jianfeng⁴, WANG Yufei^{2,3}, ZHANG Min¹

1. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease & Department of Bioinformatics and Medical Big Data, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Medical Department of Basic Medical College, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441053, China; 3. School of Public Health & Laboratory Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China; 4. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of Pueraria Lobata Flowers Extract (PFE) on lipid accumulation in macrophage-derived foam cells. **Methods** The concentration of PFE in THP-1-derived foam cells was screened by MTT, intracellular lipid accumulation was detected by oil red O staining and cholesterol detection kit, intracellular cholesterol efflux levels were detected by cholesterol efflux assay kit, RT-qPCR and Western blot were used to analyze mRNA and protein expression. **Results** PFE significantly reduced lipid accumulation in THP-1-derived foam cells. PFE did not

[收稿日期] 2023-11-30

[修回日期] 2024-02-08

[基金项目] 湖南省教育厅科学研究项目(19B490); 湖北省自然科学基金青年项目(2023AFB043, 2021JJ40485); 大学生创新创业项目(S202112214008)

[作者简介] 朱容蓉, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础, E-mail: 1377615166@qq.com。通信作者王宇菲, 助教, 研究方向为动脉粥样硬化防治, E-mail: 1577234143@qq.com。通信作者张敏, 讲师, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治基础, E-mail: mzhangusc@126.com。

affect the mRNA expression of CD36, scavenger receptor-A I (SR-A I), sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2), 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR), but it could upregulate the mRNA and protein expression levels of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) ($P<0.05$), and promote the intracellular cholesterol efflux of macrophage-derived foam cells ($P<0.01$). PFE could activate the activity of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ($P<0.01$) and upregulate the mRNA and protein expression levels of PPAR γ ($P<0.05$). Compared with the PFE control group, the expression of PPAR γ and ABCA1 proteins decreased and cholesterol efflux decreased after GW9662 treatment (all $P<0.01$). **Conclusion** PFE could significantly prevent the lipid accumulation in THP-1-derived foam cells and inhibit the formation of foam cells by upregulating ABCA1 expression and cholesterol efflux mediated by PPAR γ . **[KEY WORDS]** Pueraria Lobata Flowers Extract; foam cell; ATP-binding cassette transporter A1; peroxisome proliferator-activated receptor γ

心血管疾病是目前世界范围内发病率和死亡率最高的一类疾病,严重威胁着人类健康^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是引起心血管疾病的主要病因,其发病机制较为复杂^[2]。脂质代谢紊乱是As的病变基础,主要表现为大量脂质在动脉血管内膜下积聚,其形成的机制是单核细胞通过血管内皮损伤处迁移到血管内膜下转化为巨噬细胞,识别并摄取氧化修饰的脂质成分进而形成泡沫细胞^[3-4]。而形成富含脂质(尤其是胆固醇)的泡沫细胞形成是As起始的标志^[5]。巨噬细胞源性泡沫细胞的形成与胆固醇的合成、摄取和流出密切相关,其中介导胆固醇流出对抑制泡沫细胞的形成起着重要作用^[6]。大量研究表明,增加胆固醇流出可减轻As的发生,而ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)作为介导胆固醇流出的关键转运体,在As中的作用得到广泛关注^[7-9]。因此,探究抑制脂质蓄积和泡沫细胞形成的策略,特别是寻找促进胆固醇流出的关键靶点,对As的发生发展具有重要的研究价值和治疗潜力。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)是配体激活的核受体,具有调节糖脂代谢的功能^[10]。此前有研究表明,PPAR γ 可以通过调节胆固醇流出等脂质代谢过程发挥抗As的作用^[11]。

中药及其有效成分在As的防治中起着重要作用。葛花是豆科植物野葛或甘葛藤的干燥花,是一种传统中药材^[12]。药理学研究发现葛花提取物(Pueraria Lobata Flowers Extract, PFE)含有7种异黄酮(4种异黄酮糖苷和3种糖苷配基)和3种皂苷,具有心肌保护、降血糖、降血脂等功效^[13-14]。Kubo等^[13]发现PFE可减低原发性肥胖2型糖尿病小鼠的肝脏胆固醇水平,抑制由过量饮食引起的肥胖和高血脂等代谢性疾病的发生。综上,PFE可能与代谢性疾病有关,但目前尚未有研究报道葛花提取成

分是否影响As的发生发展。因此,本研究通过构建巨噬细胞源性泡沫细胞模型,观察PFE对细胞脂质蓄积的影响及其潜在机制,为As的防治提供依据。

1 材料和方法

1.1 仪器与设备

Nano Drop 超微量紫外分光光度计、正置倒置一体荧光显微镜(Thermo Fisher Scientific);热循环仪、RT-qPCR仪(Applied Biosystems);iMark 酶标仪(BIO-RAD);全自动化学发光成像系统(上海天能生命科学有限公司)。

1.2 药品与试剂

PFE(陕西瑞林帕尼尔生物科技有限公司);MTT试剂(上海碧云天公司);油红O粉末(上海阿拉丁试剂公司);RNA提取液(北京索莱宝科技有限公司);反转录试剂、SYBR Green PCR试剂(南京诺唯赞生物科技有限公司);胆固醇流出试剂盒、ABCA1抗体、PPAR γ 转录因子测定试剂盒(Abcam);PPAR γ 抗体(Proteintech);GW9662(InvivoChem);总胆固醇检测试剂盒(南京建成生物研究所)。PCR引物由金斯瑞生物科技股份有限公司合成。

1.3 细胞培养

THP-1细胞使用含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素抗体的RPMI-1640培养基置于37℃、5%CO₂培养箱中培养。

1.4 泡沫细胞模型的制备和药物处理

取体外培养对数生长期的THP-1细胞,加入终浓度为100 $\mu\text{g/L}$ 的佛波酯处理24 h,诱导分化为巨噬细胞,含0.2%胎牛血清的RPMI-1640培养基中添加50 mg/L氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)处理细胞24 h诱导转变为泡沫细胞。随后用含不同浓度PFE的培养基处理细胞24 h。

1.5 MTT 法检测细胞存活率

取对数生长期细胞,接种于 96 孔板中,分为对照组和不同浓度 PFE 组,每组设 3 个复孔。每孔加入 20 μ L MTT(5 g/L)溶液孵育 4 h,弃去细胞培养液,每孔加入 100 μ L 二甲基亚砷,用酶标仪在 490 nm 波长处检测吸光度。细胞存活率=(实验组吸光度值-空白孔吸光度值)/(对照组吸光度值-空白孔吸光度值) \times 100%。

1.6 细胞内脂质含量检测

油红 O 染色:取对数生长期细胞,接种于 12 孔板中,实验结束后,从细胞培养箱中取出 12 孔板,去除培养液后用 PBS 清洗 2 遍,用 4% 多聚甲醛室温固定 30 min 后 PBS 清洗,用 60% 异丙醇室温孵育

5 min 后清洗,用过滤的油红 O 工作液在 37 $^{\circ}$ C 中避光染色 10 min,再用 60% 异丙醇脱色 2 min,最后用 PBS 漂洗;用显微镜观察脂滴并获取图像。细胞内胆固醇水平检测:将细胞沉淀转移至一个新的干净 EP 管中,加入 100 μ L 1.5% Triton X-100 裂解液裂解细胞,放置室温裂解 40 min,裂解好的液体无需离心,直接用酶标仪按说明书操作进行测定。

1.7 RT-qPCR 检测

取对数生长期细胞,接种于 6 孔板中,实验结束后取出。RNA 提取液提取细胞总 RNA, Nano Drop 仪检查提取的 RNA 的纯度和浓度,反转录试剂盒将 RNA 转变为 cDNA,再进行 qPCR 检测。引物序列见表 1。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算相关基因的表达量。

表 1. 引物序列
Table 1. Primer sequences

引物名称	正向序列	反向序列
GAPDH	5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3'	5'-AAGTGCTCGTTGAGGGCAATG-3'
ABCA1	5'-GCTCAGTGGGATGGATGGCAAAG-3'	5'-CTCCGTCTGGCAATTAGCACTCTC-3'
SR-A I	5'-GAGGATGTGCTGAGACCTTTGG-3'	5'-TTTCCTCCAGCCCACTGTTCTC-3'
CD36	5'-GGAAGTGATGATGAACAGCAGCAAC-3'	5'-TGTCTCAGCGTCCTGGGTTAC-3'
SREBP2	5'-GGAAAGCAGATGGGCAGCAGAG-3'	5'-TAGCGACAGTAGCAGGTCACAGG-3'
HMGR	5'-TCGCCGACAGTTACTTTCCAAGAAG-3'	5'-TCACAACAAGCTCCCATCACCAAG-3'
PPAR γ	5'-GCCCTTCACTACTGTTGACTTCTCC-3'	5'-CAGGCTCCACTTTGATTGCACTTTG-3'

1.8 Western blot 检测蛋白表达水平

取对数生长期细胞,接种于 6 孔板中,实验结束后用 RIPA 和 PMSF 提取细胞蛋白质,用 Brafford 法测定总蛋白浓度。蛋白质(25 μ g/条带)使用 SDS-PAGE 进行分离(80 V、30 min;120 V、60 min)。随后转移至 0.45 μ m PVDF 膜上,用 5% 脱脂牛奶室温封闭,再使用 ABCA1 抗体(1:1 000)、PPAR γ 抗体(1:2 000)于 4 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜,用二抗(1:2 000)室温孵育 2 h,用全自动化学发光图像分析系统显影并对蛋白条带进行灰度值统计。

1.9 胆固醇流出水平检测

实验方法按照胆固醇流出试剂盒说明书进行。取对数生长期细胞,接种于 96 孔板中,每孔约 10^5 个细胞,正常培养 6 h 后,将含有荧光标记胆固醇的无血清培养基正常培养细胞 1 h,更换试剂盒中的无血清的平衡缓冲液培养过夜;用 25 mg/L HDL 作为接受体添加在无血清无色培养基中孵育细胞 4 h 后,检测上清液中的荧光强度;同时,添加细胞裂解液,待细胞完全裂解后检测裂解液中的荧光强度;最后,计算胆固醇流出水平。胆固醇流出水平=(上清液的荧

光强度)/(上清液+裂解液的荧光强度) \times 100%。

1.10 PPAR γ 活性检测

取出实验结束后的细胞,收集核蛋白提取物,按照 PPAR γ 转录因子测定试剂盒说明书检测 PPAR γ 活性。将核提取物加入含过氧化物酶体增殖物反应元件的特异性双链 DNA 序列的 96 孔板中,加入 PPAR γ 一抗,然后再加入 HRP 偶联的二抗。最后加入显色液和终止液,用酶标仪在 450 nm 波长处检测吸光度值。

1.11 统计学分析

使用 Image J 软件和 GraphPad Prism 9.0 版软件进行统计分析和绘图。实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PFE 对 THP-1 源性泡沫细胞的存活率和脂质蓄积的影响

与对照组相比,25、50、75、100 mg/L PFE 对 THP-1

源性泡沫细胞的存活率无显著差异(图1),取PFE低浓度(PFE-L) 50 mg/L和PFE高浓度(PFE-H) 100 mg/L用于后续实验。油红O染色可观察到,加入PFE-L处理后细胞内脂滴累积减少,加入PFE-H处理后脂滴累积减少更为显著(图2)。使用胆固醇检测试剂盒检测细胞内胆固醇含量,结果显示PFE-H处理后细胞内胆固醇含量明显减少($P<0.05$;图3)。综上,PFE能显著抑制THP-1源性泡沫细胞脂质蓄积。

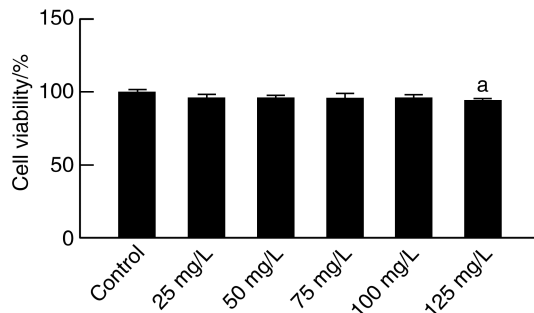


图1. PFE对THP-1源性泡沫细胞存活率的影响($n=3$)
a为 $P<0.05$,与对照组比较。

Figure 1. Effect of PFE on viability of THP-1-derived foam cells($n=3$)

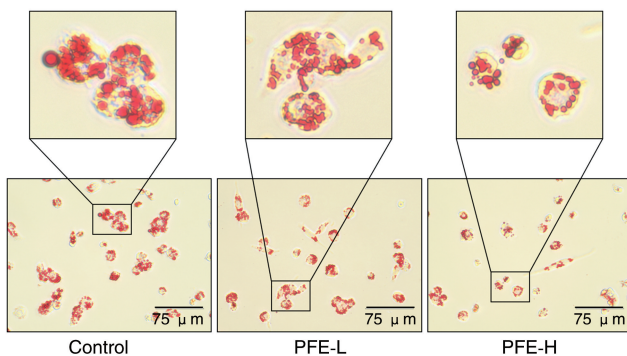


图2. PFE对THP-1源性泡沫细胞脂质蓄积的影响($n=3$)

Figure 2. Effect of PFE on lipid accumulation in THP-1-derived foam cells($n=3$)

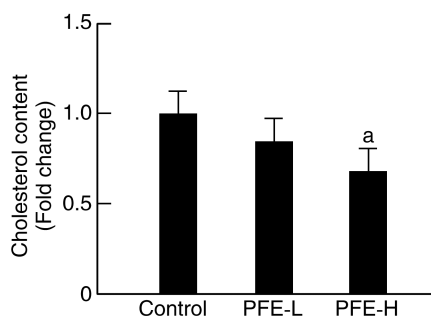


图3. PFE对THP-1源性泡沫细胞胆固醇含量的影响($n=3$)
a为 $P<0.05$,与对照组比较。

Figure 3. Effect of PFE on cholesterol content in THP-1 derived foam cells($n=3$)

2.2 PFE对胆固醇合成、摄取和流出关键因子表达的影响

RT-qPCR检测结果发现,PFE对CD36、清道夫受体A I (scavenger receptor A I, SR-A I)、固醇调节元件结合蛋白2 (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)等蛋白表达无显著性影响(图4),但能上调ABCA1 mRNA表达水平($P<0.05$);Western blot检测结果发现,PFE-H组ABCA1蛋白表达水平明显增高($P<0.01$;图5)。PFE能增加胆固醇流出水平($P<0.01$;图6)。综上,PFE能上调ABCA1的表达,并促进胆固醇流出。

2.3 PFE对THP-1源性泡沫细胞PPAR γ 表达的影响

PPAR γ 是介导巨噬细胞调节脂质代谢、胆固醇转运的关键性核转录因子^[15]。研究表明,PPAR γ 可调控ABCA1的表达^[16-17]。上述表明PFE上调ABCA1的mRNA和蛋白表达,但其是否通过PPAR γ 调控ABCA1表达需要进一步论证。结果发现,与对照组相比,PFE处理后PPAR γ 的活性明显上升($P<0.01$;图7)。RT-qPCR和Western blot检测结果发现,与对照组相比,PFE处理后PPAR γ 的mRNA和蛋白表达均上升($P<0.05$;图8)。

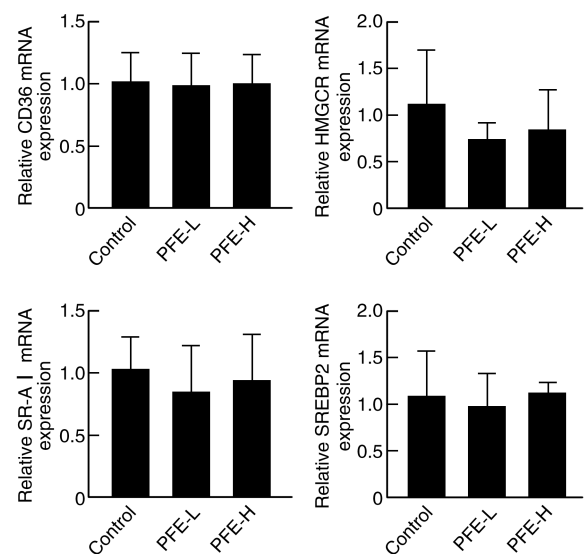


图4. PFE对THP-1源性泡沫细胞CD36、SR-A I、HMGCR、SREBP2 mRNA表达的影响($n=3$)

Figure 4. Effect of PFE on the expression of CD36, SR-A I, HMGCR and SREBP2 mRNA in THP-1-derived foam cells($n=3$)

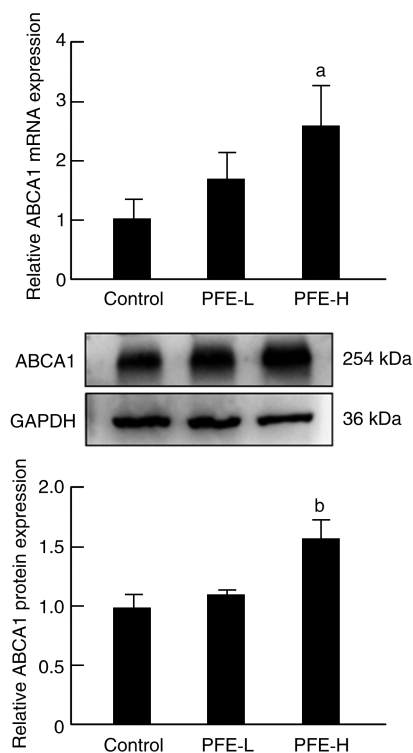


图 5. PFE 对 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1 mRNA 和蛋白表达的影响 ($n=3$)

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与对照组比较。

Figure 5. Effect of PFE on the expression of ABCA1 mRNA and protein in THP-1-derived foam cells ($n=3$)

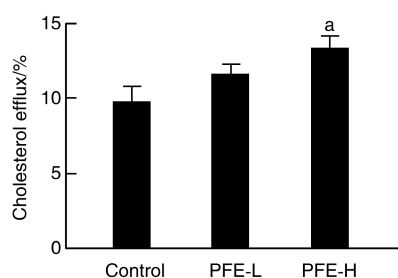


图 6. PFE 对 THP-1 源性泡沫细胞胆固醇流出的影响 ($n=3$)

a 为 $P<0.01$, 与对照组比较。

Figure 6. Effect of PFE on cholesterol efflux in THP-1-derived foam cells ($n=3$)

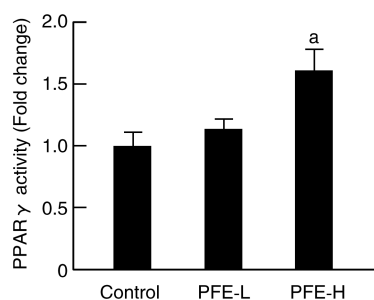


图 7. PFE 对 THP-1 源性泡沫细胞 PPAR γ 活性的影响 ($n=3$)

a 为 $P<0.01$, 与对照组比较。

Figure 7. Effect of PFE on the PPAR γ activity in THP-1-derived foam cells ($n=3$)

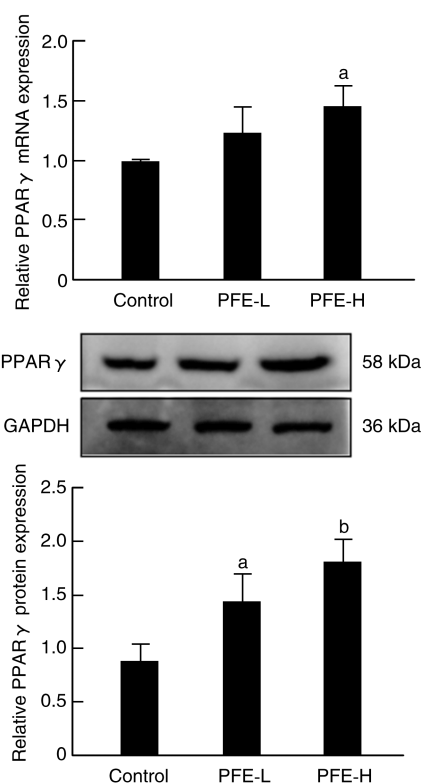


图 8. PFE 对 THP-1 源性泡沫细胞 PPAR γ 表达的影响 ($n=3$)

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与对照组比较。

Figure 8. Effect of PFE on the PPAR γ expression in THP-1-derived foam cells ($n=3$)

2.4 GW9662 阻断 PPAR γ 后 PFE 对 THP-1 源性泡沫细胞 PPAR γ 、ABCA1 表达的影响

GW9662 是 PPAR γ 的拮抗剂,能抑制 PPAR γ 的表达^[18]。与 PFE 组相比, GW9662 处理后 PPAR γ 和 ABCA1 蛋白的表达均显著降低 ($P<0.01$;图 9),且胆固醇流出水平也显著降低 ($P<0.01$;图 10)。说明 PPAR γ 是参与 PFE 促进 ABCA1 表达、增加胆固醇流出的重要因子。

3 讨论

As 是诱发心血管疾病的主要病因,脂质代谢紊乱在 As 的发生中起着重要作用,主要表现为泡沫细胞的形成^[19]。因此,抑制泡沫细胞形成是降低 As 发生风险的重要调控方式。本研究发现, PFE 作为中草药的提取物能够明显降低 THP-1 源性泡沫细胞脂质蓄积,提示 PFE 可能具有抑制泡沫细胞形成的作用。而泡沫细胞的形成主要与胆固醇与其他脂质的摄取、合成和流出密切相关^[20]。进一步研究

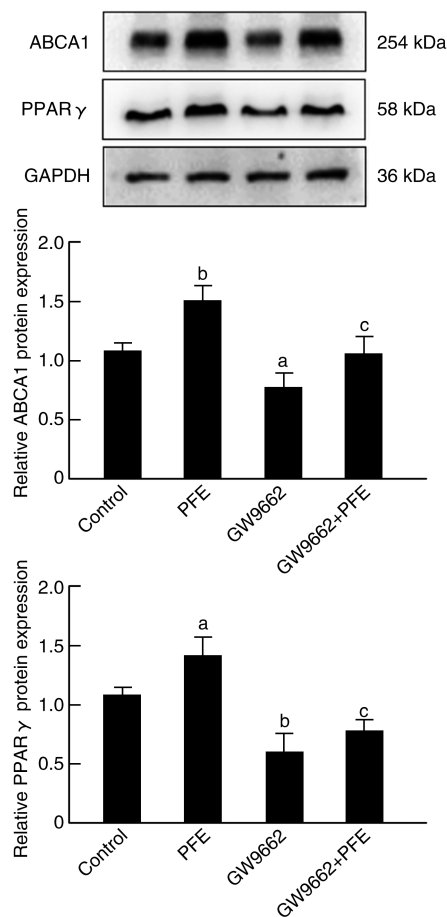


图9. GW9662阻断PPAR γ 后PFE对THP-1源性泡沫细胞PPAR γ 、ABCA1表达的影响($n=3$)

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与对照组比较;
c 为 $P<0.01$, 与 PFE 组比较。

Figure 9. Effect of PFE on PPAR γ and ABCA1 expression in THP-1-derived foam cells after blocking PPAR γ by GW9662 ($n=3$)

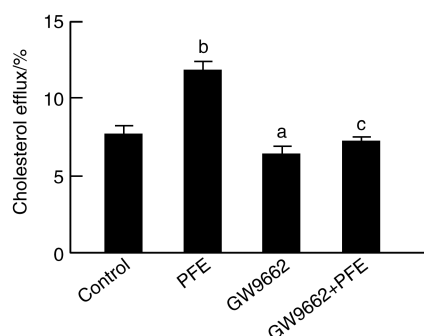


图10. GW9662阻断PPAR γ 后PFE对THP-1源性泡沫细胞胆固醇流出的影响($n=3$)

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与对照组比较;
c 为 $P<0.01$, 与 PFE 组比较。

Figure 10. Effect of PFE on cholesterol efflux in THP-1-derived foam cells after blocking PPAR γ by GW9662 ($n=3$)

发现,PFE不影响SREBP2、HMGCR等胆固醇合成相关基因以及CD36、SR-A I等胆固醇摄取相关基因的表达,说明PFE不参与调控胆固醇的合成与摄取。ABCA1能介导脂质胆固醇从巨噬细胞中流出,进而抑制巨噬细胞泡沫化的形成,在胆固醇稳态中起着重要的作用^[7]。上调ABCA1的表达水平,促进脂质的流出,是抑制细胞泡沫化、降低As发生风险的有效方式^[21]。研究发现,PFE上调ABCA1的mRNA和蛋白表达并且促进胆固醇流出,说明PFE通过促进胆固醇流出减少细胞内脂质蓄积来抑制泡沫细胞形成。

葛花作为一种传统的中药材,前期研究证明,PFE可以调节脂质代谢,降低胆固醇水平^[22]。但PFE是否能通过影响脂质代谢来减缓As的发生尚未清楚。因此,本研究将聚焦于探究泡沫细胞形成的机制,研究PFE是否能通过调控脂质来影响巨噬细胞源性泡沫细胞形成。结果发现,与对照组相比,PFE处理后明显减少了泡沫细胞的脂质蓄积。通过检测脂质摄取、合成、流出相关蛋白的表达发现,只有ABCA1的表达明显增高,表明PFE主要通过ABCA1介导胆固醇流出,从而抑制ox-LDL诱导的巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。因为PPAR γ 对ABCA1有调控作用,结果还发现,PFE处理后PPAR γ 的表达也明显增高,提示PFE可能通过PPAR γ 调节ABCA1的表达,促进胆固醇的流出,减少泡沫细胞内脂质蓄积。此外,PFE是一种复合物,含有7种异黄酮和3种皂基。有研究发现,PFE中的葛根皂苷Ⅲ和鸢尾苷元在大鼠模型中具有抗脂质过氧化的作用^[23]。同样也有研究表明,PFE中的鸢尾苷元在糖尿病大鼠模型中表现出降血糖和降血脂的作用^[22]。提示鸢尾苷元等成分可能在PFE脂质代谢过程中起到重要作用,但具体作用于泡沫细胞脂质代谢的有效成分尚有待进一步研究。

PPAR γ 在脂质代谢和As的调控中起着重要作用^[24]。研究发现,银杏通脉汤可以通过PPAR γ -LXR α -ABCA1途径抑制As的发生^[25],牛蒡叶可以通过AMPK-PPAR γ -ABCA1途径抑制As的发生^[26]。本研究发现,PFE能促进PPAR γ 表达,提示PPAR γ 可能在PFE上调ABCA1表达的作用中发挥作用。但PFE激活PPAR γ 上调ABCA1表达以及影响泡沫细胞形成的具体通路和机制有待进一步研究。

综上所述,本研究表明PFE通过PPAR γ 上调ABCA1的表达,减少巨噬细胞脂质蓄积,抑制泡沫细胞形成。本研究初步证明了PFE通过ABCA1调

节脂质从巨噬细胞流出,为今后深入研究葛花用于防治 As 发生的药理作用提供实验参考依据。

[参考文献]

- [1] 殷程辉,袁佳栋,葛卓望,等. 血管周围脂肪组织在动脉粥样硬化炎症发展中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 719-724.
- YIN C Y, YUAN J L, GE Z W, et al. Roles of perivascular adipose tissue in inflammation during the development of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(8): 719-724.
- [2] TORRES N, GUEVARA-CRUZ M, VELÁZQUEZ-VILLEGAS L A, et al. Nutrition and atherosclerosis[J]. Arch Med Res, 2015, 46(5): 408-426.
- [3] PENG R, JI H, JIN L, et al. Macrophage-based therapies for atherosclerosis management[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 8131754.
- [4] HOU P, FANG J, LIU Z, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 691.
- [5] OUIMET M, BARRETT T J, FISHER E A. HDL and reverse cholesterol transport: basic mechanisms and their roles in vascular health and disease[J]. Circ Res, 2019, 124(10): 1505-1518.
- [6] WANG D, YANG Y, LEI Y, et al. Targeting foam cell formation in atherosclerosis: therapeutic potential of natural products[J]. Pharmacol Rev, 2019, 71(4): 596-670.
- [7] WANG J, XIAO Q, WANG L, et al. Role of ABCA1 in cardiovascular disease[J]. J Pers Med, 2022, 12(6): 1010.
- [8] 邹瑾,赵真旺,吴洁,等. 荷叶碱对巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 表达与胆固醇流出的影响及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(9): 872-876, 924.
- ZOU J, ZHAO Z W, WU J, et al. Nuciferine promotes ABCA1 expression and cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells and its mechanism[J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(9): 872-876, 924.
- [9] CHOI H Y, CHOI S, IATAN I, et al. Biomedical advances in ABCA1 transporter: from bench to bedside[J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 561.
- [10] YANG X F, SHANG D J. The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in lipid metabolism and inflammation in atherosclerosis[J]. Cell Biol Int, 2023, 47(9): 1469-1487.
- [11] GAO Q, WEI A, CHEN F, et al. Enhancing PPAR γ by HDAC inhibition reduces foam cell formation and atherosclerosis in ApoE deficient mice[J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105059.
- [12] KIM Y, KIM J, SON S R, et al. Chemical constituents of the flowers of Pueraria lobata and their cytotoxic properties[J]. Plants (Basel), 2022, 11(13): 1651.
- [13] KUBO K, SHIMADA T, ONISHI R, et al. Puerariae flos alleviates metabolic diseases in Western diet-loaded, spontaneously obese type 2 diabetic model mice[J]. J Nat Med, 2012, 66(4): 622-630.
- [14] 游剑,龚建平. 葛花开发利用研究进展[J]. 药物资讯, 2021, 10(1): 1-6.
- YOU J, GONG J P. Research progress on development and utilization of Pueraria lobate[J]. Pharm Inf, 2021, 10(1): 1-6.
- [15] 魏鹏歌,黄健. PPAR γ 对胆固醇代谢及代谢相关基因的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(26): 110-111.
- WEI P G, HUANG J. Effects of PPAR γ on cholesterol metabolism and metabolism-related genes[J]. World Latest Med Inf, 2019, 19(26): 110-111.
- [16] 王声全,张光琼,甘诗泉,等. 艳山姜挥发油调控 PPAR γ /ABCA1 信号抑制巨噬细胞源性泡沫细胞形成的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1118-1122.
- WANG S Q, ZHANG G Q, GAN S Q, et al. Mechanism of essential oil from Fructus Alpinia zerumbet on inhibiting the formation of macrophage-derived foam cells via PPAR γ /ABCA1 signal[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(2): 1118-1122.
- [17] 王玉香,燕燕,李永芳,等. 沉默 MAP4K4 通过调控 PPAR γ /ABCA1 通路缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(1): 54-59.
- WANG Y X, YAN Y, LI Y F, et al. Silencing of MAP4K4 alleviated ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury via regulating PPAR γ /ABCA1 signaling[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(1): 54-59.
- [18] SCHUBERT M, BECHER S, WALLERT M, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ antagonist 2-chloro-5-nitro-n-phenylbenzamide (GW9662) triggers perilipin 2 expression via PPAR δ and induces lipogenesis and triglyceride accumulation in human THP-1 macrophages[J]. Mol Pharmacol, 2020, 97(3): 212-225.
- [19] MAGUIRE E M, PEARCE S W A, XIAO Q Z. Foam cell formation: a new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. Vasc Pharmacol, 2019, 112: 54-71.
- [20] CHISTIAKOV D A, MELNICHENKO A A, MYASOEDOVA V A, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(11): 1153-1165.
- [21] CHEN W, LI L, WANG J, et al. The ABCA1-efferoctysis axis: a new strategy to protect against atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2021, 518: 1-8.
- [22] LEE K T, SOHN I C, KIM D H, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of tectorigenin and kaikasaponin III in the streptozotocin-induced diabetic rat and their antioxidant activity *in vitro* [J]. Arch Pharm Res, 2000, 23(5): 461-466.
- [23] PARK K Y, JUNG G O, CHOI J, et al. Potent antimutagenic and their anti-lipid peroxidative effect of kaikasaponin III and tectorigenin from the flower of Pueraria thunbergiana[J]. Arch Pharm Res, 2002, 25(3): 320-324.
- [24] ZHANG L, CHAWLA A. Role of PPARgamma in macrophage biology and atherosclerosis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2004, 15(10): 500-505.
- [25] ZHENG S, HUANG H, LI Y Z, et al. Yin-xing-tong-mai decoction attenuates atherosclerosis via activating PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway[J]. Pharmacol Res, 2021, 169: 105639.
- [26] WANG M, CUI B D, GONG M, et al. Arctium lappa leaves based on network pharmacology and experimental validation attenuate atherosclerosis by targeting the AMPK-mediated PPAR γ /LXR α pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113503.

(此文编辑 文玉珊)