

本文引用: 谭玉林, 谢 魏, 李 靛, 等. 网膜素 1 通过 PI3K/Akt 途径上调 ABCA1 表达促进胆固醇流出[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(6): 563-569. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.06.009.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-06-0563-07

· 实验研究 ·

网膜素 1 通过 PI3K/Akt 途径上调 ABCA1 表达促进胆固醇流出

谭玉林¹, 谢 魏², 李 靛², 陈临溪³

1. 湘南学院基础医学院 生物医药微生物组学湖南省重点实验室, 湖南省郴州市 423000; 2. 动脉硬化学湖南省重点实验室
南华大学心血管疾病研究所, 3. 南华大学药学院药理学教研室, 湖南省衡阳市 421001

[摘 要] **[目的]** 探讨网膜素 1 对巨噬细胞 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 表达及其介导的胆固醇流出的影响, 并阐明其调控机制。**[方法]** 采用网膜素 1 孵育 THP-1 源性巨噬细胞 24 h 后, 分别抑制和沉默磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 和蛋白激酶 B (Akt), 采用 Western blot 检测 ABCA1、肝 X 受体 α (LXR α) 等蛋白水平, 通过高效液相色谱法测定细胞内总胆固醇 (TC)、游离胆固醇 (FC) 及胆固醇酯 (CE) 含量, 应用液体闪烁计数器检测胆固醇外排, 采用油红 O 染色观察细胞内脂滴情况。为深入探讨其作用机制, 采用 ABCA1 特异性 siRNA 沉默技术, 观察网膜素 1 对胆固醇流出的影响。**[结果]** 网膜素 1 呈剂量依赖性地增强巨噬细胞 ABCA1 的表达, 促进胆固醇外排, 降低细胞内 TC、FC 和 CE 的含量, 减少脂质蓄积并抑制泡沫细胞形成。特异性沉默 ABCA1 表达后, 网膜素 1 促进胆固醇外排的效应显著减弱, 细胞内脂质蓄积增加, 泡沫细胞形成明显增多。抑制或沉默 PI3K 与 Akt 后, LXR α 和 ABCA1 的表达显著下调, 网膜素 1 促胆固醇外排效应受到抑制, 细胞内脂质蓄积增加, 泡沫细胞形成增多。**[结论]** 网膜素 1 可通过 PI3K/Akt 途径上调巨噬细胞 ABCA1 的表达, 增强胆固醇外排, 进而减少脂质蓄积并抑制泡沫细胞形成。**[关键词]** 网膜素 1; ATP 结合盒转运体 A1; 肝 X 受体 α ; 胆固醇流出; PI3K/Akt 途径
[中图分类号] R5;R96 **[文献标识码]** A

Omentin-1 upregulates ABCA1 expression via the PI3K/Akt pathway to promote cholesterol efflux

TAN Yulin¹, XIE Wei², LI Liang², CHEN Linxi³

1. School of Basic Medical Science, Xiangnan University & Biomedical Microbiome Key Laboratory of Hunan Province, Chenzhou, Hunan 423000, China; 2. Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Institute of Cardiovascular Research, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of omentin-1 on the expression of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) in macrophages and its mediated cholesterol efflux, as well as to elucidate its regulatory mechanism. **Methods** After THP-1-derived macrophages incubated with omentin-1 for 24 h, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt) were inhibited and silenced, respectively. Western blot was used to detect protein levels of ABCA1 and liver X receptor α (LXR α), high performance liquid chromatography was adopted to detect total cholesterol (TC), free cholesterol (FC) and cholesterol ester (CE) content, a liquid scintillation counter was applied to determine cholesterol efflux, and intracellular lipid droplets were observed via oil red O staining. In order to explore its mechanism of action in depth, ABCA1-specific siRNA silencing technique was used to observe the effect of omentin-1 on cholesterol efflux. **Results** Omentin-1 increased the expression of ABCA1 in macrophages in a concentration-dependent manner, promoted cholesterol efflux, reduced the contents of TC, FC and CE in cells, reduced lipid accumulation and inhibited the formation of foam cells. After specifically silencing the expression of ABCA1, the effect of omentin-1 on cholesterol efflux was sig-

[收稿日期] 2025-11-25

[修回日期] 2026-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (82304495); 湖南省自然科学基金面上项目 (2022JJ30551); 湖南省卫生健康委员会科研课题重点资助课题 (202102061847); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目 (20K116); 2025 年度湖南省教育厅省大学生创新训练计划一般项目 (3108)

[作者简介] 谭玉林, 博士, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化发生发展的分子机制, E-mail: 519479577@ qq. com。通信作者 陈临溪, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化发生发展的分子机制, E-mail: lxchen6@ 126. com。

nificantly weakened, the intracellular lipid accumulation was increased, and the formation of foam cells was significantly increased. After inhibiting or silencing PI3K and Akt, the expression of LXR α and ABCA1 was significantly downregulated, the cholesterol efflux effect of omentin-1 was inhibited, the intracellular lipid accumulation increased, and the formation of foam cells increased. **Conclusion** Omentin-1 can upregulate the expression of ABCA1 in macrophages through PI3K/Akt pathway, enhance cholesterol efflux, thereby reducing lipid accumulation and inhibiting the formation of foam cells.

[**KEY WORDS**] omentin-1; ATP-binding cassette transporter A1; liver X receptor α ; cholesterol efflux; PI3K/Akt pathway

网膜素 1 是 2006 年发现的一种脂肪细胞因子,由 313 个氨基酸组成,在网膜、心外膜等内脏脂肪组织,以及小肠、结肠和卵巢中均有表达^[1-2]。网膜素 1 的编码基因位于染色体 1q22-23 区域,该区域与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)易感性密切相关,提示血清网膜素 1 水平在胰岛素抵抗、脂质代谢异常及腹型肥胖的病理生理过程中可能发挥重要作用^[3-4]。网膜素 1 水平降低与接受血管内手术的 T2DM 合并外周动脉疾病及慢性肢体缺血患者的不良血管预后相关^[5];青少年血清网膜素 1 水平与心血管危险因素聚集呈负相关,其中腰围和体重指数是与血清网膜素 1 水平降低关联最密切的因素^[6];网膜素 1 与内皮功能障碍、动脉硬化及钙化均呈负相关。其机制涉及:网膜素 1 可能通过抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,同时激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路及 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)依赖性通路发挥作用^[2]。2 型糖尿病及糖尿病血管病、心肌病、视网膜病变等并发症的发生与循环中网膜素 1 的水平呈负相关^[7]。主动脉瓣硬化人群的平均网膜素 1 水平显著降低,提示网膜素 1 水平降低可能增加主动脉瓣硬化的发生风险。网膜素 1 有望成为主动脉瓣硬化的潜在治疗靶点及预测生物标志物。因此,在心脏瓣膜疾病诊断中,有必要对动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)患者进行早期干预^[8]。Akt 位于 AMPK 信号通路的下游,可介导多种生理病理细胞过程及疾病进展^[2]。网膜素 1 可通过激活 PI3K/Akt 通路抑制动脉钙化,在维持机体代谢平衡与胰岛素敏感性方面发挥重要作用,并能通过 AMPK 和 Akt 信号通路发挥抗炎、抗 As 及心血管保护作用^[9]。

ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 是胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT) 关键的整合膜蛋白,在 RCT 起始及高密度脂蛋白(high density lipoprotein,

HDL) 的生成中发挥核心作用,其主要功能是介导细胞内游离胆固醇(free cholesterol, FC) 与磷脂向乏脂载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I) 转移,这是 HDL 颗粒形成的关键步骤,也是巨噬细胞清除过量胆固醇并将其转运至肝脏的核心环节之一^[10-11]。肝 X 受体(liver X receptor, LXR) 是 As 发生的主要调节因子, LXR α 是 ABCA1 的靶基因^[12]。因此,可以通过激活 LXR α /ABCA1 通路增强胆固醇外排来减轻 As^[13]。前期研究证实,ABCA1 在 RCT 及 As 防治中发挥重要作用,是干预 As 及相关心脑血管疾病的潜在靶点^[14-15]。基于上述研究结果,推测 PI3K/Akt 通路可能在调控 LXR α 与 ABCA1 表达过程中扮演关键角色。

网膜素 1 与糖脂代谢紊乱、代谢综合征、炎症及 As 斑块等多种风险因素密切相关。研究表明,血清网膜素 1 水平与体重指数呈负相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关^[16]。此外,血清网膜素 1 水平与 T2DM 患者颈动脉斑块形成存在显著负相关,提示其可能对 As 病变的发展进程具有重要影响^[17]。研究发现,PI3K/Akt 信号通路可通过转录后水平的调控抑制 ABCA1 表达,进而影响 RCT 的正常进行^[10]。基于上述关联性,本研究旨在观察网膜素 1 对巨噬细胞 ABCA1 表达水平及胆固醇外排能力的影响,并深入探究其调节巨噬细胞胆固醇代谢的具体作用途径。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂

THP-1 细胞株(上海生工公司);人重组网膜素 1 (Aviscera Bioscience); LY294002、HIMO、佛波酯(上海源叶生物科技有限公司); AMV 第一链 cDNA 合成试剂盒(Promega); Trizol 试剂(Gibco); Taq 聚合酶(北京天为时代有限公司); 引物合成(上海生工公司); Blue Ranger 预染蛋白分子量标准、BCA 蛋白浓度检测试剂、Western blot 检测试剂盒(Hyclone-

Pierce);羊抗人 ABCA1 等一抗以及辣根过氧化物酶标记的兔抗羊二抗(Santa Cruz);油红 O 染色试剂盒、丽春红染色试剂(上海碧云天公司),其余的试剂均为国外进口或国产分析纯制剂。

1.2 细胞培养与处理

将 THP-1 细胞株置于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 完全培养基中培养,培养条件为 37 ℃、5% CO₂。后续实验处理前,用 160 nmol/L 佛波酯孵育细胞 24 h,诱导其分化为巨噬细胞。分化完成后,所有细胞均更换为含 2 g/L 牛血清白蛋白的 RPMI 1640 培养基培养,并同步添加 50 mg/L 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)或 1 mCi/L [³H]胆固醇共同培养。

1.3 siRNA 转染

为抑制巨噬细胞(每孔 2 × 10⁶ 个细胞)中 ABCA1、PI3K 和 Akt 基因的表达,本研究设计并合成了特异性靶向 ABCA1 的 siRNA。该 siRNA 的正义链序列为 5'-GGAUUUUUUGCUCAGAUUGTT-3',反义链序列为 5'-CAAUCUCUAGCAAAAAAUCCTT-3'。在开展相关基因沉默实验时,针对 PI3K 基因设计的干扰序列正义链为 5'-CUAUGAAGGACUUCGACUUDTdT-3',反义链为 5'-GGAUCUACUUCAACGUC AAdTdT-3';针对 Akt 基因设计的干扰序列正义链为 5'-GGCACACGCUGUCUUGACAdTdT-3',反义链为 5'-UGUCAAGACAGCGUGGCCdTdT-3'。为实现靶基因沉默效果,实验采用 Lipofectamine™ 2000 转染试剂,将上述合成的 siRNA 分子均导入荷脂培养的巨噬细胞系,所有转染步骤均严格参照试剂盒操作指南执行。

1.4 Western blot 检测 ABCA1、LXRα 等蛋白表达

收集经处理后的细胞,用 PBS 重复漂洗 3 次。随后提取总蛋白,采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度;接着进行凝胶电泳、转膜操作,并用含脱脂奶粉的 TBST 溶液封闭,具体步骤参照文献[18]中的方法。封闭完成后,依次进行一抗孵育(4 ~ 6 h)和兔抗羊二抗孵育(2 ~ 4 h),每次抗体孵育后均用 TBST 洗涤 3 次。最后通过化学发光法显影,利用凝胶成像系统拍摄图像并进行半定量分析。

1.5 液体闪烁计数法检测胆固醇流出

将细胞接种于 24 孔板,用 PBS 漂洗后,用含 50 mg/L ox-LDL 和 1 mCi/L [³H]胆固醇的培养基培养 24 h,完成细胞内胆固醇标记。再次用 PBS 洗涤后,更换为含 2 g/L 牛血清白蛋白的 RPMI 1640 培养基继续培养 24 h,随后进行分组处理:(1)对照

组:未添加网膜素 1 或 ABCA1 siRNA;(2)网膜素 1 组:添加 200 μg/L 网膜素 1;(3)网膜素 1+ABCA1 siRNA 组:添加 200 μg/L 网膜素 1 并转染 40 nmol/L ABCA1 siRNA,处理 24 h 后,用 PBS 洗涤细胞,重悬于含 10 mg/L ApoA I 的新鲜培养基中培养 12 h。分别收集培养上清与细胞,采用液体闪烁计数器测定 [³H]胆固醇的放射性计数,以每分钟计数(counts per minute, CPM)表示。胆固醇流出率(%) = [上清 CPM / (上清 CPM + 细胞 CPM)] × 100%。

1.6 高效液相色谱法检测细胞内胆固醇含量

采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定细胞内 FC、胆固醇酯(cholesterol ester, CE)及总胆固醇(total cholesterol, TC)含量,具体操作步骤参照文献[18]中的方法。同时计算 CE/TC 比值。

1.7 油红 O 染色

各组细胞处理结束后,先用 PBS 洗涤细胞,再更换为含 10 mg/L ApoA I 的无血清新鲜培养基培养 12 h。随后用 PBS 轻柔洗涤细胞 2 次,加入 4% 多聚甲醛固定 5 min;之后用 PBS 快速冲洗细胞 1 min,再加入已稀释的油红 O 工作液,具体操作步骤参照文献[18]中的方法。完成上述染色与冲洗步骤后,在显微镜下观察并拍摄图像留存,其中脂滴呈鲜红色颗粒状结构。

1.8 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。所有实验均独立重复 3 次,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析,若差异具有统计学意义,则进一步采用 LSD-*t* 检验进行两两比较。以双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 网膜素 1 对巨噬细胞 ABCA1 表达的影响

Western blot 结果显示,网膜素 1 呈剂量依赖性地增强巨噬细胞中 ABCA1 蛋白的表达($P < 0.05$);当网膜素 1 剂量达到 400 μg/L 时,ABCA1 的上调效应最为显著($P < 0.05$;图 1)。该结果提示,网膜素 1 能够促进巨噬细胞中 ABCA1 的表达。

2.2 网膜素 1 对巨噬细胞胆固醇流出的影响

网膜素 1 组胆固醇流出率显著高于对照组($P < 0.05$);ABCA1 siRNA 敲低其表达后,网膜素 1 的促胆固醇流出效应被有效阻断($P < 0.05$)。该结果表明,网膜素 1 通过促进 ABCA1 表达来增强巨噬细胞的胆固醇外排(图 2)。

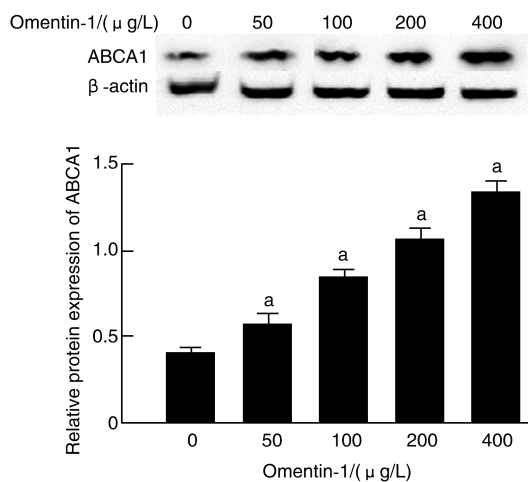


图1. 不同剂量网膜素1对巨噬细胞ABCA1表达的影响

a 为 $P<0.05$, 与 0 μg/L 网膜素1 组比较。n=3。

Figure 1. The effect of different doses of omentin-1 on the expression of ABCA1 in macrophages

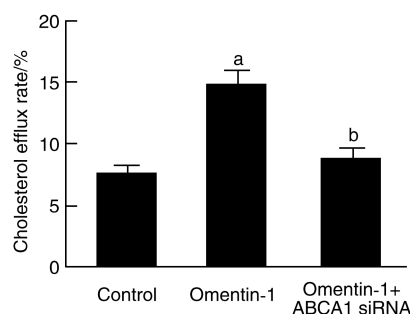


图2. 网膜素1对巨噬细胞胆固醇流出的影响

a 为 $P<0.05$, 为与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与网膜素1 组比较。n=3。

Figure 2. The effect of omentin-1 on cholesterol efflux in macrophages

2.3 网膜素1对巨噬细胞胆固醇含量的影响

HPLC 检测结果显示,网膜素1可显著降低巨噬细胞内TC、FC及CE的含量,其中TC含量降低13.19%,FC含量降低9.47%,CE含量降低15.51% ($P<0.05$)。然而,使用ABCA1 siRNA敲低其表达后,网膜素1的降脂效应被阻断,TC、FC及CE含量均有所增加 ($P<0.05$;表1)。尽管各组间CE/TC比值差异无统计学意义,但综合结果表明,网膜素1可通过减少细胞内胆固醇含量抑制巨噬细胞脂质蓄积。

2.4 网膜素1对巨噬细胞内脂滴的影响

与对照组相比,网膜素1组巨噬细胞内脂滴的数量显著减少,脂滴体积缩小,且脂滴分布稀疏,主要集中于胞质周边区域。然而,在ABCA1 siRNA敲低的巨噬细胞中,网膜素1的上述效应被完全消除,

细胞呈现出与对照组相似的高脂滴负荷特征:脂滴密集且体积增大,部分脂滴甚至包裹细胞核,这一形态特征与泡沫细胞的典型表现完全一致(图3)。

表1. 网膜素1对巨噬细胞内脂质含量的影响

Table 1. The effect of omentin-1 on lipid content in macrophages

分组	n	TC/ (mg/g)	FC/ (mg/g)	CE/ (mg/g)	CE/TC 比值/%
对照组	3	493±31	190±15	303±24	61.4
网膜素1组	3	428±36 ^a	172±18 ^a	256±23 ^a	59.8
网膜素1+ ABCA1 siRNA 组	3	485±30 ^b	192±21 ^b	293±19 ^b	60.4

注:a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与网膜素1 组比较。

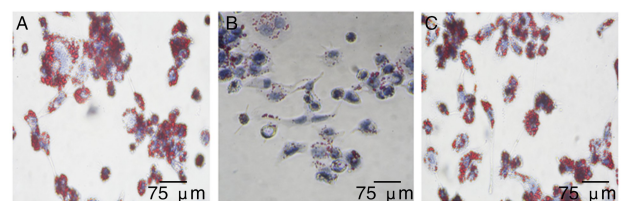


图3. 网膜素1对巨噬细胞内脂滴的影响

A 为对照组, B 为网膜素1 组, C 为网膜素1+ABCA1 siRNA 组。n=3。

Figure 3. The effect of omentin-1 on lipid droplets in macrophages

2.5 PI3K在网膜素1介导巨噬细胞ABCA1表达中的调控作用

将巨噬细胞分为4组处理:对照组、网膜素1组、网膜素1+ctrl siRNA组及网膜素1+PI3K siRNA组。当巨噬细胞经PI3K siRNA干扰后,与200 μg/L网膜素1共同培养24 h,采用Western blot检测细胞中LXRα和ABCA1蛋白表达。结果显示,PI3K siRNA处理可显著抑制网膜素1对巨噬细胞LXRα和ABCA1蛋白表达的上调作用,使二者表达水平分别下降67.42%和64.36% ($P<0.05$;图4)。

将巨噬细胞分为3组处理:对照组、网膜素1组和网膜素1+LY294002组。使用PI3K抑制剂LY294002 (10 μmol/L)与200 μg/L网膜素1联合处理巨噬细胞24 h后,采用Western blot检测细胞中LXRα和ABCA1蛋白表达。结果显示,LY294002处理可显著抑制网膜素1对巨噬细胞LXRα和ABCA1蛋白表达的上调作用,使二者表达水平分别下降73.38%和75.71% ($P<0.05$;图5)。

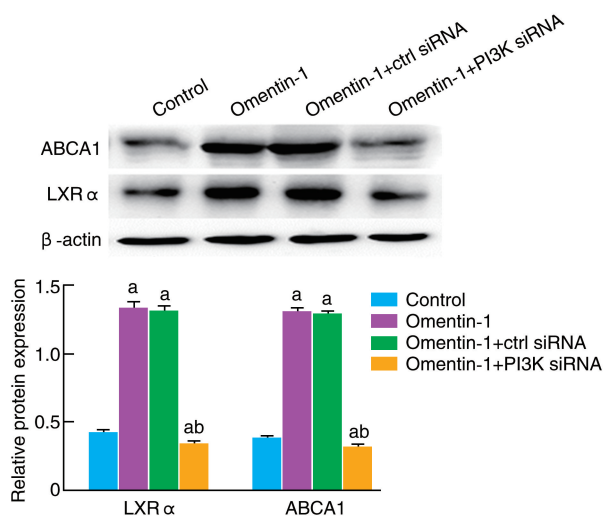


图 4. PI3K siRNA 与网膜素 1 共处理对巨噬细胞 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达的影响

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与网膜素 1 组比较。n=3。

Figure 4. The effect of co-treatment of PI3K siRNA and omentin-1 on the expression of LXRα and ABCA1 proteins in macrophages

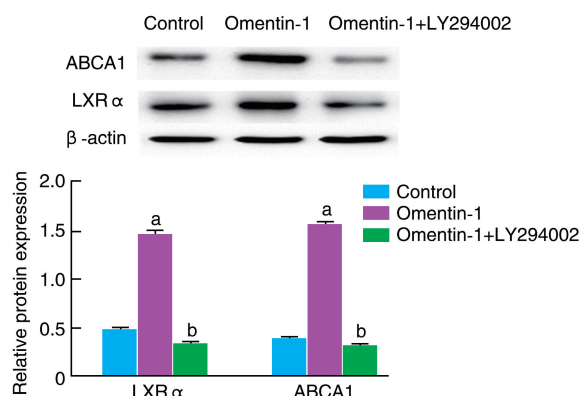


图 5. LY294002 与网膜素 1 共处理对巨噬细胞 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达的影响

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与网膜素 1 组比较。n=3。

Figure 5. The effect of co-treatment of LY294002 and omentin-1 on the expression of LXRα and ABCA1 proteins in macrophages

2.6 Akt 在网膜素 1 介导巨噬细胞 ABCA1 表达中的调控作用

将巨噬细胞分为 4 组处理: 对照组、网膜素 1 组、网膜素 1+ctrl siRNA 组和网膜素 1+Akt siRNA 组。当巨噬细胞经 Akt siRNA 干扰后, 与 200 μg/L 网膜素 1 共同培养 24 h, 采用 Western blot 检测细胞中 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达。结果显示, Akt siRNA 处理可显著抑制网膜素 1 对巨噬细胞 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达的上调作用, 使二者表达水平分别下

降 72.64% 和 71.33% ($P < 0.05$; 图 6)。

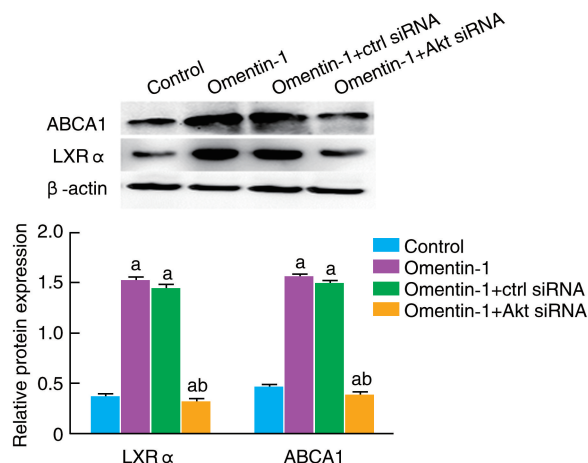


图 6. Akt siRNA 与网膜素 1 共处理对巨噬细胞 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达的影响

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与网膜素 1 组比较。n=3。

Figure 6. The effect of co-treatment of Akt siRNA with omentin-1 on the expression of LXRα and ABCA1 proteins in macrophages

将巨噬细胞分为 3 组处理: 对照组、网膜素 1 组和网膜素 1+HIMO 组。使用 Akt 抑制剂 HIMO (10 μmol/L) 与 200 μg/L 网膜素 1 联合处理巨噬细胞 24 h 后, 采用 Western blot 检测细胞中 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达。结果显示, HIMO 处理可显著抑制网膜素 1 对巨噬细胞 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达的上调作用, 使二者表达水平分别下降 70.18% 和 69.42% ($P < 0.05$; 图 7)。

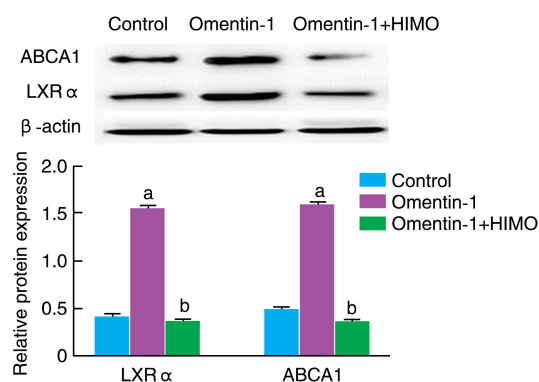


图 7. HIMO 与网膜素 1 共处理对巨噬细胞 LXRα 和 ABCA1 蛋白表达的影响

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与网膜素 1 组比较。n=3。

Figure 7. The effect of co-treatment of HIMO and omentin-1 on the expression of LXRα and ABCA1 proteins in macrophages

2.7 敲低 Akt 对网膜素 1 调节巨噬细胞胆固醇流出的影响

经网膜素 1 处理的巨噬细胞,其胆固醇流出率较对照组显著提升 ($P < 0.05$)。然而,在经 Akt siRNA 敲低的巨噬细胞中,网膜素 1 诱导的胆固醇外流效应被大幅削弱 ($P < 0.05$),几乎与对照组水平相当。以上结果表明,网膜素 1 可显著上调 ABCA1 的表达,这一过程主要依赖 Akt 信号通路的激活,进而有效增强巨噬细胞对外周胆固醇的清除能力(图 8)。

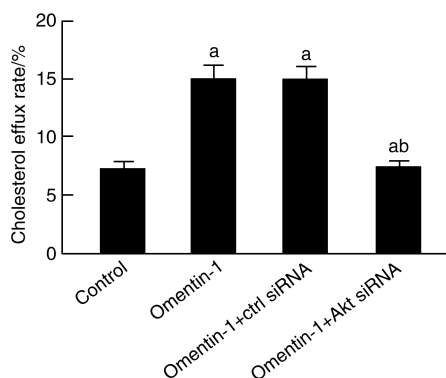


图 8. Akt 在网膜素 1 调节巨噬细胞胆固醇流出中的作用
a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与网膜素 1 组比较。n=3。

Figure 8. The role of Akt in omentin-1 regulating cholesterol efflux in macrophages

2.8 敲低 Akt 对网膜素 1 调节巨噬细胞内脂滴聚集的影响

与对照组相比,经网膜素 1 处理的巨噬细胞内脂滴形态特征发生明显改变:脂滴数量减少,脂滴体积显著缩小,脂滴分布更为稀疏,且多数集中于细胞周边区域。反之,当网膜素 1 与 Akt siRNA 共同处理时,巨噬细胞内脂滴的表现与对照组更为接近,具体表现为脂滴数量增多,脂滴体积增大,脂滴分布密度增加,部分细胞的脂滴甚至包裹细胞核,呈现典型的泡沫细胞形态(图 9)。

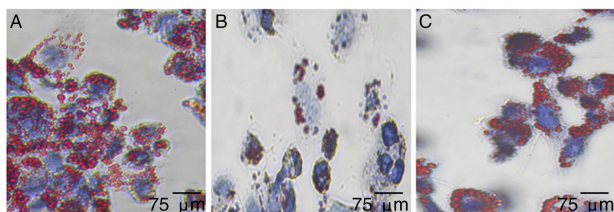


图 9. Akt siRNA 与网膜素 1 共处理对巨噬细胞内脂滴的影响
A 为对照组, B 为网膜素 1 组, C 为网膜素 1+Akt siRNA 组。n=3。

Figure 9. The effect of co-treatment of Akt siRNA and omentin-1 on lipid droplets in macrophages

3 讨论

本研究旨在探讨网膜素 1 对 THP-1 源性巨噬细胞 ABCA1 表达、胆固醇流出及细胞内脂质蓄积的影响,并通过抑制或沉默 PI3K 与 Akt 分别验证其作用机制。本研究发现,网膜素 1 可通过上调 ABCA1 表达促进胆固醇外流,使细胞内 TC、FC 及 CE 含量显著降低,脂滴明显减少,从而有效抑制泡沫细胞的形成。本研究发现,网膜素 1 具有显著的促胆固醇流出效应;当 ABCA1 siRNA 敲低其表达后,网膜素 1 的促胆固醇流出效应被阻断,进而导致细胞内脂质蓄积增加,泡沫细胞形成也明显加剧。为进一步探究网膜素 1 在相关生理过程中的作用机制,后续研究采用体外细胞实验模型,THP-1 源性巨噬细胞在给予网膜素 1 处理后,分别对 PI3K 和 Akt 进行抑制或沉默;通过检测细胞内 TC、FC 及 CE 的含量变化及脂滴蓄积程度,同时观察 LXR α 和 ABCA1 的表达及胆固醇流出能力,结果显示:网膜素 1 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,上调 LXR α 和 ABCA1 的表达,进而促进胆固醇流出,有效抑制巨噬细胞内脂质异常蓄积,阻止泡沫细胞形成。

研究表明,当内皮细胞受到细胞因子刺激时,网膜素 1 可对其产生调控作用。具体而言,网膜素 1 能通过调节环氧合酶 2 的表达及 JNK 的激活状态发挥抗炎效应;同时,网膜素 1 还具有促进血管舒张的作用,并可抑制 NF- κ B 信号通路活性,从而拮抗由 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子诱导的血管生成过程^[19]。另有研究显示,网膜素 1 可能通过 AMPK α 信号抑制内质网应激,对肺动脉高压具有保护作用^[20]。网膜素 1 可通过 AMPK、Akt 等多种信号通路发挥有益作用,包括促进血管扩张、提高胰岛素敏感性以及减轻炎症反应。网膜素 1 水平与舒张功能障碍及炎症标志物呈负相关,提示其在心脏保护中具有重要作用^[21-22]。目前,网膜素 1 在心血管健康研究领域已展现出巨大潜力,有望为改善高血压、心力衰竭患者的治疗效果提供新策略。不过,其具体功能及在心血管疾病治疗中的应用价值仍需进一步研究明确。

综上,本研究揭示了网膜素 1 调控巨噬细胞胆固醇代谢的新机制:其通过增强 ABCA1 的表达促进胆固醇外流,从而减少细胞内脂质蓄积与泡沫细胞形成,有效抑制血管壁脂质沉积及 As 的进展。进一步研究表明,网膜素 1 可通过 PI3K/Akt 信号通路上调 LXR α 和 ABCA1 的表达,推动胆固醇从细胞排出,同时抑制巨噬细胞内脂质过度堆积,降低泡沫

细胞形成。这一发现不仅阐明了网膜素 1 抗 As 作用的一条分子途径,也为以 ABCA1 为靶点开发 As 防治新药提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] YANG R Z, LEE M J, HU H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue; possible role in modulating insulin action[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6): E1253-E1261.
- [2] WATANABE T, WATANABE-KOMINATO K, TAKAHASHI Y, et al. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(3): 765-781.
- [3] URBANOVÁ M, DOSTÁLOVÁ I, TRACHTA P, et al. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus; the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy[J]. *Physiol Res*, 2014, 63(2): 207-218.
- [4] ZHANG Q, ZHU L, ZHENG M, et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2014, 75(3): 171-175.
- [5] BISCETTI F, NARDELLA E, RANDO M M, et al. Association between omentin-1 and major cardiovascular events after lower extremity endovascular revascularization in diabetic patients; a prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 170.
- [6] CHEN Y, ZHANG J, LI L, et al. Serum omentin-1 level is associated with the aggregation of cardiovascular risk factors in adolescents[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2023, 19(1): 19-24.
- [7] XU J, LI M, JIANG X L, et al. Omentin-1 and diabetes; more evidence but far from enough[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 130(6): 599-605.
- [8] TSAI Z Y, LIU P Y. Omentin-1; one novel biomarker for calcified aortic valve stenosis[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2022, 38(5): 591-593.
- [9] SENA C M. Omentin; a key player in glucose homeostasis, atheroprotection, and anti-inflammatory potential for cardiovascular health in obesity and diabetes[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(2): 284.
- [10] HUANG C X, ZHANG Y L, WANG J F, et al. MCP-1 impacts RCT by repressing ABCA1, ABCG1, and SR-BI through PI3K/Akt posttranslational regulation in HepG2 cells[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1231-1240.
- [11] 丁芳芳, 杨燕, 刘立民, 等. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的组织特异性功能与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 357-363.
- DING F F, YANG Y, LIU L M, et al. The tissue specific function of ATP-binding cassette transporter A1 and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 357-363.
- [12] ENDO Y, SASAKI K, IKEWAKI K. Beyond high-density lipoprotein-cholesterol; unraveling the complexity of high-density lipoprotein functionality[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2025, 32(11): 1359-1367.
- [13] JU S, CHANG X, WANG J, et al. Sini decoction intervention on atherosclerosis via PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway in rabbits[J]. *Open Life Sci*, 2018, 13: 446-455.
- [14] LV Y C, TANG Y Y, 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.
- [15] MO Z C, XIAO J, TANG S L, et al. Advanced oxidation protein products exacerbates lipid accumulation and atherosclerosis through downregulation of ATP-binding cassette transporter A1 and G1 expression in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Circ J*, 2014, 78(11): 2760-2770.
- [16] DE SOUZA BATISTA C M, YANG R Z, LEE M J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(6): 1655-1661.
- [17] TAN Y L, ZHENG X L, TANG C K. The protective functions of omentin in cardiovascular diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448: 98-106.
- [18] 王杨, 周琴怡, 王刚, 等. 补骨脂酚通过抑制 ERK1/2 磷酸化并上调 ABCA1 表达减少巨噬细胞源性泡沫细胞形成[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(9): 763-770.
- WANG Y, ZHOU Q Y, WANG G, et al. Bakuchiol inhibits macrophage-derived foam cell formation by reducing ERK1/2 phosphorylation and upregulating ABCA1 expression[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(9): 763-770.
- [19] TÜRKÇÜ F M, ŞAHİN A, CİNGÜ A K, et al. Serum omentin, resistin and tumour necrosis factor- α levels in Behcet patients with and without ocular involvement[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(9): 1565-1568.
- [20] XU J, HUANG S. Omentin-1 may be one treatment factor for intravenous thrombolysis of acute cerebral infarction through the inhibition of NLRP3 ubiquitination by AMPK function; preliminary findings[J]. *Neurol India*, 2024, 72(2): 309-318.
- [21] ZAMANIAN M Y, MALEKI S, OGHENEMARO E F, et al. Omentin-1 as a promising biomarker and therapeutic target in hypertension and heart failure; a comprehensive review[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2025, 398(9): 11145-11160.
- [22] BIEGAŃSKI H M, DABROWSKI K M, RÓŻAŃSKA-WALEDZIAK A. Omentin-general overview of its role in obesity, metabolic syndrome and other diseases; problem of current research state[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3): 632.

(此文编辑 文玉珊)