

定心方上调 ApoE^{-/-} 小鼠 PTEN 表达抑制动脉粥样硬化形成的分析

张宇^{1,2}, 程赛博¹, 赵丹丹¹, 苏志杰¹, 张蕾¹, 徐煜凌¹, 周凤华^{1*}, 贾钰华^{1*}

(1. 南方医科大学 中医药学院, 广州 510515; 2. 信阳市中心医院, 河南 信阳 464000)

[摘要] 目的:探讨定心方(DXR)对 ApoE 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠人第十号染色体缺失磷酸酶及张力蛋白同系物(PTEN)的影响,以及 DXR 抗 AS 的可能机制。方法:将 50 只 ApoE^{-/-}小鼠随机分为模型组,辛伐他汀组,DXR 低、中、高剂量组,另取 10 只 C57/BL6J 小鼠作为正常组。分别给予 DXR 低、中、高剂量按剂量 9.25, 18.59, 37.18 g·kg⁻¹·d⁻¹ DXR 药液 ig,辛伐他汀组按剂量 0.005 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig 辛伐他汀,高脂饲料喂养 16 周后处死,苏木素-伊红(HE)染色观察主动脉斑块面积,检测小鼠血脂以及血清中丙二醛(MDA),总超氧化物歧化酶(T-SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),总抗氧化能力(T-AOC)水平。蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测胸主动脉 PTEN 蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组小鼠血脂及 MDA 明显升高($P < 0.05$),T-SOD, GSH-Px, T-AOC 水平降低,胸主动脉 PTEN 蛋白表达明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,DXR 中、高剂量组能明显降低 ApoE^{-/-}小鼠血脂水平,升高 T-SOD, GSH-Px, T-AOC 水平,并降低 MDA 水平($P < 0.05$),且能上调 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 PTEN 蛋白表达水平($P < 0.05$)。DXR 各剂量组斑块面积较模型组明显缩小($P < 0.05$)。结论:DXR 可通过调节 ApoE^{-/-}小鼠血脂代谢,抑制氧化应激,上调 PTEN 蛋白表达,进而抑制 ApoE^{-/-}小鼠 AS 的发生发展。

[关键词] 动脉粥样硬化; 定心方; 氧化应激; 人第十号染色体缺失磷酸酶及张力蛋白同系物

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)24-0111-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016240111

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160929.0931.030.html>

[网络出版时间] 2016-09-29 9:31

Dingxin Recipe Attenuates Atherosclerosis by Up-regulating PTEN Expression in ApoE Knockout Mice

ZHANG Yu^{1,2}, CHENG Sai-bo¹, ZHAO Dan-dan¹, SU Zhi-jie¹, ZHANG Lei¹,
XU Yu-ling¹, ZHOU Feng-hua^{1*}, JIA Yu-hua^{1*}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Dingxin recipe (DXR) on phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) and the possible anti-atherosclerotic mechanism of DXR in ApoE knockout (ApoE^{-/-}) mice. **Method:** Totally 50 ApoE^{-/-} mice were randomly divided into model group, low-dose DXR group (9.25 g·kg⁻¹·d⁻¹), medium-dose DXR group (18.59 g·kg⁻¹·d⁻¹), high-dose DXR group (37.18 g·kg⁻¹·d⁻¹), and simvastatin group (0.005 g·kg⁻¹·d⁻¹), $n = 10$ in each group. Another 10 C57/BL6J mice were selected as normal group. After feeding with high-fat diet for 16 weeks, all the mice were sacrificed and the atherosclerotic lesions in aortas were examined by HE staining. The levels of blood lipid and malondialdehyde

[收稿日期] 20151102(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373574);广东省自然科学基金项目(2014A030313354, 2014A030310150);广州市海珠区科技计划项目(2013-cg-35)

[第一作者] 张宇, 硕士, 从事心血管疾病的实验及临床研究, Tel: 13246858275, Email: zhangyu15838268306@163.com

[通讯作者] * 贾钰华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事心血管疾病的中医诊断与防治研究, Tel: 18520041049, E-mail: jyh@smu.edu.cn;

* 周凤华, 博士, 讲师, 从事缺血性心血管疾病的中医药防治研究, Tel: 13265030595, E-mail: wendyzhou515@126.com

(MDA), total superoxide dismutase (T-SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and total antioxidant capacity (T-AOC) were detected. PTEN protein expression in the aorta was identified by Western blot. **Result:** As compared with the normal group, the levels of blood lipid and MDA were increased in model group, while the levels of T-SOD, GSH-Px, T-AOC were reduced, and the protein expression of PTEN was significantly reduced ($P < 0.05$). As compared with the model group, blood lipid level was significantly reduced, while the levels of T-SOD, GSH-Px, and T-AOC were increased, and MDA level was reduced in medium and high-dose DXR groups ($P < 0.05$); in addition, the medium and high-dose groups could up-regulate the expression level of PTEN in ApoE^{-/-} mice ($P < 0.05$). As compared with the model group, plaque size was significantly reduced in all DXR groups. ($P < 0.05$). **Conclusion:** DXR can attenuate atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by regulating blood lipids, suppressing oxidative stress, and up-regulating the protein expression of PTEN.

[Key words] atherosclerosis; Dingxin recipe; oxidative stress; phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是众多心脑血管疾病的共同病理基础,严重危害人类健康。AS 是一种多基因遗传的复杂疾病,具有遗传易感性。一些与 AS 发生相关的基因,从基因水平调控着 AS 发生发展的关键环节^[1]。人第十号染色体缺失磷酸酶及张力蛋白同系物(PTEN)调节细胞的生长、凋亡及存活,在很多细胞进程中发挥广泛作用^[2]。近年来越来越多的证据显示 PTEN 是众多心血管疾病的关键调节因子,PTEN 能通过多种途径延缓 AS 的发展^[1],而 PTEN 受机体氧化应激状态调节^[3],氧化应激参与了 AS 发生发展全过程^[4]。

中医学认为 AS 属本虚标实之证,本虚为气阴两虚,标实主要为痰浊和血瘀,益气活血祛痰为中医药防治 AS 的主要方法之一^[5]。根据冠心病本虚标实病机组成的定心方(Dingxin recipe, DXR)是南方医院中医内科经验方,具有益气养心、活血解毒、清热祛痰之功效,临床研究表明其对冠心病有良好疗效^[6]。动物实验也表明 DXR 能调节血脂,抑制炎症,增加胶原含量从而减轻 AS 损伤^[7]。本研究在此基础上进一步开展 DXR 防治 AS 的现代机理研究,采用高脂饲料喂养 ApoE^{-/-} 小鼠方式建立 AS 模型,观察 DXR 对 AS 的干预作用,及主动脉 PTEN 水平与氧化应激相关指标丙二醛(MDA),总超氧化物歧化酶(T-SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),总抗氧化能力(T-AOC)水平的关系,以进一步探讨 DXR 抗 AS 的可能机制。

1 材料

1.1 动物 8 周龄雄性 ApoE^{-/-} 小鼠 50 只,体重 18~22 g,购于北京维通利华实验动物有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001;野生型 C57BL/6J 小鼠 10 只,购于南方医科大学动物实验中心,合格证

号 SCXK(粤)2011-0015。高脂饲料(78.85% 原粮 + 21% 猪油 + 0.15% 胆固醇)购于广东省动物实验中心,合格证号 SCXK(粤)2013-0002。

1.2 药物及试剂 定心方由丹参、三七、苦参、黄连、酸枣仁、党参、灵芝、茯苓、瓜蒌、赤芍组成。中药饮片购自南方医院中药房,常规方法制备成标准煎液,终生药量 2.31 g·mL⁻¹,置 4℃ 冰箱备用。辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司,批号 J20130181),血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),MDA, T-SOD, GSH-Px, T-AOC(南京建成生物工程研究所,批号分别为 006301, 006304, 006328, 006340, 20150119, 20150120, 20150109, 20150115); PTEN, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶内参(GAPDH)(美国 Cell Signaling Technology 公司,批号分别为 #9188S, #5174S)。

1.3 仪器 AU640 型全自动生化分析仪(日本 Olympus 公司), RM2235 型切片机(德国 Leica 公司), CL-31 型低温高速离心机(美国 Thermo Electron 公司), Trans-Blot SD 型半干转膜仪(美国 Bio-Rad 公司), JY-SCZ2 型 SDS 电泳系统(北京君意东方电泳设备有限公司)。

2 方法

2.1 AS 模型建立及分组 50 只 ApoE^{-/-} 小鼠随机分为 5 组,每组 10 只,给予高脂饲料喂养。辛伐他汀组按剂量 0.005 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig 辛伐他汀,DXR 低、中、高剂量组分别按剂量 9.25, 18.59, 37.18 g·kg⁻¹·d⁻¹ ig DXR,模型组 ig 等剂量生理盐水。另取 10 只同周龄 C57BL/6J 小鼠为正常组,给予普通饲料喂养。给药 16 周后处死小鼠。

2.2 血清、组织标本采集 眼球摘除法获取血液标

本,室温下血液自然凝固 30 min 后,以 8 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清分装,置于 -20 ℃ 保存。将小鼠处死后打开胸腔,分离出胸主动脉,切临近主动脉根部 0.5 cm,纵行剖开展平后,留取一部分新鲜组织放入 -80 ℃ 冰箱中保存,用于蛋白质免疫印迹(Western blot)检测。另取一部分用 4% 多聚甲醛固定液于 4 ℃ 冰箱中保存。常规脱水、透明、浸蜡包埋处理后制作病理切片。

2.3 指标检测 分光光度计法检测血清中 TG, TC, HDL-C, LDL-C 含量。硫代巴比妥酸法检测血清 MDA 含量,羟氨基法检测血清 T-SOD 水平。比色法检测血清 GSH-Px, T-AOC 水平,所有操作均按说明书进行。采用蛋白质免疫印迹(Western blot)法检测组织中胸主动脉组织中 PTEN 蛋白表达水平,图像分析软件 Image Tool 3.0 测灰度值,并与内参相比获得灰度值。

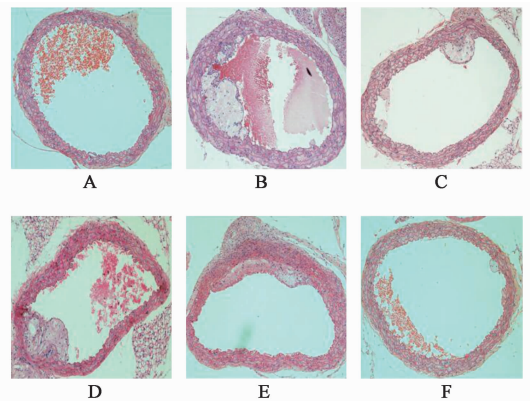
2.4 主动脉病理损伤组织学观察 主动脉根部连续石蜡切片,厚 5 μm,每间隔 8 张取 1 张,进行苏木素-伊红(HE)染色,进行组织病理学观察,ImageProPlus6.0 分析软件测量血管管腔面积(LA),斑块面积(PA)和斑块面积与管腔面积之比(PA/LA)。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件包进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差 one-way ANOVA 进行方差分析,方差齐时采用 LSD 法进行组间多重比较,方差不齐时采用 Dunnett's T3 法进行组间多重比较,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统

计学意义。

3 结果

3.1 对 ApoE^{-/-}小鼠胸主动脉病理学的影响 正常组血管内膜光滑、内皮清晰完整未见明显斑块。ApoE^{-/-}小鼠均有典型的 AS 病变改变,模型组血管内膜中膜增厚,大量脂质沉积,纤维斑块形成。辛伐他汀组与 DXR 低、中、高剂量组血管病变较之模型组有所减轻,斑块面积也明显减小,尤其是 DXR 高剂量组。与正常组比较,模型组小鼠 LA, PA, LA/PA 均明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,DXR 各剂量组小鼠 PA, LA/PA 均明显降低($P < 0.05$),LA 也有所降低,但无统计学差异。见图 1,表 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 辛伐他汀组;D. DXR 9.25 g·kg⁻¹组;E. DXR 18.59 g·kg⁻¹组;F. DXR 37.18 g·kg⁻¹组(图 2 同)

图 1 DXR 对 ApoE^{-/-}小鼠胸主动脉病理学的影响(HE, ×100)
Fig.1 Effect DXR on thoracic aortic pathology in ApoE^{-/-} mice (HE, ×100)

表 1 DXR 对 ApoE^{-/-}小鼠 LA, PA, LA/PA 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Effect DXR on LA, PA, LA/PA in ApoE^{-/-} mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	LA/μm ²	PA/μm ²	LA/PA/%
正常	-	414 404.82 ± 24 171.52	0	0
模型	-	466 588.13 ± 24 722.67 ¹⁾	172 633.88 ± 23 895.77 ¹⁾	37.79 ± 4.47 ¹⁾
辛伐他汀	0.005	427 526.34 ± 18 192.39	28 506.28 ± 1 890.73 ²⁾	6.69 ± 0.61 ²⁾
DXR	9.25	458 665.92 ± 22 297.91	95 762.96 ± 32 236.47 ²⁾	21.06 ± 7.29 ²⁾
	18.59	454 139.96 ± 19 971.45	76 798.43 ± 5 608.67 ²⁾	16.94 ± 1.40 ²⁾
	37.18	441 794.45 ± 37 610.45	28 048.27 ± 5 471.77 ²⁾	6.44 ± 1.39 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

3.2 对 ApoE^{-/-}小鼠血脂水平的影响 与正常组比较,模型组小鼠 TC, TG, LDL-C 含量明显升高, HDL-C 明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,DXR 高、中剂量组 TC, TG, LDL-C 含量明显降低, HDL-C 含量明显升高($P < 0.05$),低剂量无统计学差异。见表 2。

3.3 对 ApoE^{-/-}小鼠血清 MDA, T-SOD, GSH-Px, T-

AOC 水平的影响 与正常组比较,模型组小鼠 T-SOD, GSH-Px, T-AOC 水平明显降低,MDA 明显升高($P < 0.05$);DXR 中、高剂量组均能明显升高 T-SOD, GSH-Px, T-AOC 水平,降低 MDA 水平($P < 0.05$),且随着药物剂量增加,效果增强。见表 3。

3.4 对 ApoE^{-/-}小鼠主动脉组织中 PTEN 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组 PTEN 蛋白表达

表 2 DXR 对 ApoE^{-/-} 小鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect DXR on serum lipids in ApoE^{-/-} mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	5.14 ± 0.61	0.86 ± 0.05	1.61 ± 0.31	3.52 ± 0.43
模型	-	24.54 ± 2.09 ¹⁾	2.51 ± 0.27 ¹⁾	0.34 ± 0.98 ¹⁾	18.54 ± 2.20 ¹⁾
辛伐他汀	0.005	14.80 ± 1.00 ²⁾	1.43 ± 0.13 ²⁾	1.11 ± 0.14 ²⁾	10.77 ± 1.56 ²⁾
DXR	9.25	20.83 ± 2.95	2.16 ± 0.27	0.49 ± 0.16	17.42 ± 1.50
	18.59	17.52 ± 1.37 ²⁾	1.71 ± 0.25 ²⁾	0.79 ± 0.18 ²⁾	12.62 ± 2.22 ²⁾
	37.18	15.78 ± 1.28 ²⁾	1.60 ± 0.22 ²⁾	1.18 ± 0.23 ²⁾	11.90 ± 1.43 ²⁾

表 3 DXR 对 ApoE^{-/-} 小鼠血清 MDA, T-SOD, GSH-Px, T-AOC 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect DXR on level of MDA, T-SOD, GSH-Px, T-AOC in ApoE^{-/-} mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	T-SOD/U·mL ⁻¹	MDA/μmo·L ⁻¹	GSH-Px/μmo·L ⁻¹	T-AOC/U·mL ⁻¹
正常	-	112.60 ± 8.62	6.27 ± 0.54	277.68 ± 19.71	19.74 ± 1.73
模型	-	74.27 ± 11.67 ¹⁾	10.61 ± 1.00 ¹⁾	149.62 ± 14.10 ¹⁾	9.95 ± 1.90 ¹⁾
辛伐他汀	0.005	103.72 ± 5.95 ²⁾	8.82 ± 0.86 ²⁾	214.62 ± 27.98 ²⁾	16.17 ± 2.22 ²⁾
DXR	9.25	83.86 ± 9.17	9.89 ± 0.77	151.53 ± 20.04	12.91 ± 2.05 ²⁾
	18.59	96.39 ± 10.47 ²⁾	7.78 ± 0.47 ²⁾	174.21 ± 17.39 ²⁾	15.72 ± 1.26 ²⁾
	37.18	107.69 ± 8.52 ²⁾	7.00 ± 0.57 ²⁾	223.61 ± 32.89 ²⁾	17.65 ± 1.26 ²⁾

明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 辛伐他汀组及 DXR 中、高剂量组明显升高 PTEN 蛋白 ($P < 0.05$), 而 DXR 低剂量组与模型组无明显差异。见图 2, 表 4。

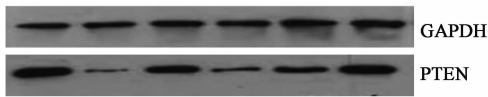


图 2 各组小鼠主动脉组织中 PTEN 蛋白的表达

Fig. 2 Expression of PTEN protein in each groups

表 4 DXR 对 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉组织中 PTEN 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect DXR on expression of PTEN protein in ApoE^{-/-} mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	PTEN/GAPDH
正常	-	1.44 ± 0.11
模型	-	0.34 ± 0.06 ¹⁾
辛伐他汀	0.005	0.87 ± 0.53 ²⁾
DXR	9.25	0.39 ± 0.86
	18.59	0.47 ± 0.04 ²⁾
	37.18	1.13 ± 0.14 ²⁾

4 讨论

AS 的病因复杂, 其发生与多种致病因素相关, 包括环境因素、遗传因素、膳食因素等。脂质代谢紊乱、炎症、氧化应激等均在 AS 发生发展过程中起重要作用^[8]。ApoE^{-/-} 小鼠是目前公认的研究 AS 发病机制及抗 AS 药理研究方面的经典动物模型之一。本实验通过高脂饮食饲养 ApoE^{-/-} 小鼠建立 AS 模型。在本研究中模型组小鼠血脂水平、斑块面积均较正常组明显升高, 不难看出, 本次实验造模成功。

前期关于 PTEN 的研究主要集中在肿瘤相关领域, 而近几年研究表明, PTEN 可通过多种途径抑制 AS 形成。PTEN 可通过调节三磷酸肌醇激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 通路, 下调血管内皮生长因子, 抑制血管新生, 延缓 AS 的发生发展^[9]。PTEN 能够通过负性调节中性粒细胞的趋化作用, 减轻受损部位的炎症反应^[10]。此外血管平滑肌细胞的增殖、迁移与动脉粥样硬化、冠脉支架植入术后再狭窄等心血管系统疾病关系密切。国外学者发现 PTEN 能够抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移以及存活, 进一步研究发现 PTEN 能够明显抑制机体损伤后血管平滑肌细胞向伤口迁移, 从而延缓 AS 进程^[11]。本研究中模型组主动脉 PTEN 水平较正常组明显降低, 表明在 AS 发展过程中, PTEN 是重要的信号分子。模型组及各用药组 PTEN 水平受到抑制, 这可能与 AS 发展过程中机体存在高氧化应激状态相关, PTEN 与 AS 的发展可能存在关联。

氧化应激参与机体的多个生理病理过程, 且贯穿于 AS 形成和进展的全过程, 并且影响斑块的稳定性^[12]。氧化应激一方面直接对血管壁细胞造成损伤, 另一方面通过对血管壁转录因子的作用来调节血管壁基因的表达, 参与 AS 的发生和发展^[8]。在动脉粥样硬化患者体内往往存在高氧化应激状态^[13]。MDA, T-SOD, GSH-Px, T-AOC 为反映机体氧化应激水平的经典指标。MDA 含量可间接反映氧自由基对心肌脂质过氧化反应的程度; SOD 活性下降引发脂质过氧化物在金属离子存在下催化裂解产

生 MDA, 可诱发细胞凋亡; GSH-Px 特异的催化还原型谷胱甘肽(GSH)对过氧化氢的还原反应, 可以起到保护细胞膜结构和功能完整的作用; T-AOC 则总体反映机体防御体系的抗氧化应激能力的强弱。PTEN 具有蛋白酪氨酸磷酸酯酶活性, 其反应位点的半胱氨酸极易被氧化, 因此 PTEN 受体体内高氧化应激状态调节。研究表明 PTEN 可降低细胞内活性氧簇水平, 可以增强细胞的抗氧化能力, PTEN 在维持细胞内氧化还原环境、保护细胞免于氧化应激损伤方面起着重要作用^[14]; PTEN 功能活动失活可以使抗氧化防御功能紊乱, 提高了机体对氧化应激损伤相关环境有害因素的敏感性, 加重细胞内氧化损伤, 从而导致基因组不稳定性增加, 可能诱导动脉粥样硬化的发生。

在本研究中正常组 C57/BL6J 主动脉未见到 AS 病变, 模型组 ApoE^{-/-} 小鼠有明显的主动脉内膜增厚, 伴随主动脉壁组织中 PTEN 明显降低, 而辛伐他汀组及 DXR 中、高剂量组 PTEN 水平较模型组均明显升高, 表明在 AS 发生发展过程中机体 PTEN 水平受到抑制, 而通过上调 PTEN 水平可在一定程度上抑制 AS 的发展。模型组 PTEN 水平降低并伴随 T-SOD, GSH-Px, T-AOC 水平降低, MDA 水平升高, 表明机体 PTEN 水平受体体内氧化应激状态调节。

临床实践表明, DXR 能增加冠脉血供, 改善心肌缺血缺氧, 有效缓解心律失常, 并能积极预防心脏猝死^[6]。DXR 重用赤芍和丹参为君, 活血化瘀、凉血止痛, 取“祛瘀生新”之义; 以归心肝经之黄连、苦参为臣, 解毒清热, 泻火宁心; 佐以三七、瓜蒌活血祛瘀, 茯苓、党参健脾益气, 灵芝、酸枣仁养心安神, 诸药合而共奏益气养心、活血解毒、清热祛瘀之功效。本研究表明 DXR 给药组血脂水平较模型组明显降低, 表明 DXR 有降脂作用。模型组小鼠血清中 T-SOD, GSH-Px, T-AOC 较正常明显降低, 而 MDA 水平明显升高, DXR 治疗后血清中 T-SOD, GSH-Px, T-AOC 升高, MDA 水平降低, 表明 DXR 有抑制 ApoE^{-/-} 小鼠氧化应激作用。与野生型 C57/BL6J 小鼠相比, 所有 ApoE^{-/-} 小鼠均有斑块形成, 经不同剂量 DXR 治疗后主动脉病变减轻, DXR 高剂量组管腔狭窄程度减轻最为明显, 斑块面积最小, 其作用优于辛伐他汀组。模型组小鼠主动脉 PTEN 水平较正常组明显降低, 而经过辛伐他汀及 DXR 不同剂量治疗后均可升高 PTEN 水平, 此结果不仅进一步证实 PTEN 与 AS 存在明显的相关性, 同时也显示 DXR 对 ApoE^{-/-} 小鼠 AS 的抑制作用与升高主动脉

组织中 PTEN 水平相关。但由于时间限制本研究还存在一些不足, 本研究目前只停留在动物水平, 未能探讨 DXR 通过何种途径调节 PTEN 水平, 以及 PTEN 通过哪些下游靶点抑制 AS 发展, 以后将就这些方面进行重点研究。

[参考文献]

- [1] 苏琦, 李昱瑛, 李岩, 等. PTEN 与动脉粥样硬化[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 730-732.
- [2] Kitagishi Y, Matsuda S. Redox regulation of tumor suppressor PTEN in cancer and aging (Review)[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(3): 511-515.
- [3] Chang C J, Mulholland D J, Valamehr B, et al. PTEN nuclear localization is regulated by oxidative stress and mediates p53-dependent tumor suppression [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(10): 3281-3289.
- [4] Stark J. Oxidative stress and atherosclerosis [J]. Orv Hetil, 2015, 156(28): 1115-1119.
- [5] 孙学刚, 靖林林, 赵益业, 等. 从气虚血瘀论治动脉粥样硬化潜证[J]. 中华中医药学刊, 2007(8): 1637-1638.
- [6] 杨萍, 贾钰华, 李杰. 定心方治疗南方地区冠心病心绞痛患者 148 例[J]. 中医杂志, 2008, 54(10): 909-910.
- [7] 姜林洁, 周凤华, 孙学刚, 等. 定心方下调 ApoE 基因敲除小鼠内脏脂肪素表达的研究[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 79-82.
- [8] Siti H N, Yusof K, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review) [J]. Vascul Pharmacol, 2015, 71: 40-46.
- [9] 刘桢, 谢春光, 陈敏, 等. 参芪复方调控 GK 大鼠大血管病变 PTEN/PI3K 通路的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 640-644.
- [10] Trotman L C, Wang X, Alimonti A, et al. Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression[J]. Cell, 2007, 128(1): 141-156.
- [11] Tsoyi K, Jang H J, Nizamutdinova I T, et al. PTEN differentially regulates expressions of ICAM-1 and VCAM-1 through PI3K/Akt/GSK-3beta/GATA-6 signaling pathways in TNF- α -activated human endothelial cells [J]. Atherosclerosis, 2010, 213(1): 115-121.
- [12] 陈瑗, 周玫. 氧化应激-炎症在动脉粥样硬化发生发展中作用研究的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(10): 757-762.
- [13] Perrotta I, Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, doi: 10.1155/2015/130315.
- [14] Dai X Y, Cai Y, Mao D D, et al. Increased stability of phosphatase and tensin homolog by intermedin leading to scavenger receptor a inhibition of macrophages reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(4): 509-520.

[责任编辑 周冰冰]