

本文引用:李贵琦,周玉阳,法宪恩,等. 氯雷他定对氧化型低密度脂蛋白诱导人血管内皮细胞黏附和炎症反应的影响[J]. 新乡医学院学报,2020,37(7):606-610. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.07.002.

【基础研究】

氯雷他定对氧化型低密度脂蛋白诱导人血管内皮细胞黏附和炎症反应的影响

李贵琦¹, 周玉阳², 法宪恩², 万大国¹, 刘 雷², 郭 臣²

(1. 郑州大学第二附属医院心血管内科, 河南 郑州 450014; 2. 郑州大学第二附属医院心血管外科, 河南 郑州 450014)

摘要: **目的** 探讨氯雷他定对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的人血管内皮细胞黏附和炎症反应的影响。**方法** 将培养的人体主动脉内皮细胞(HAECs)分为空白对照组、ox-LDL组、氯雷他定组,空白对照组细胞未做任何处理,ox-LDL组细胞采用 $10\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ox-LDL处理24 h,氯雷他定组细胞采用 $10\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ox-LDL和 $100\text{ }\mu\text{mol}$ 氯雷他定处理24 h。将3组细胞与钙黄绿素染色后的人单核细胞 THP-1 共同培养2 h,荧光显微镜下观察 THP-1 黏附情况,计算 THP-1 黏附率;采用 Western blot 法检测3组 HAECs 中血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素(E-selectin)蛋白的表达,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测3组 HAECs 中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 mRNA 表达。**结果** 空白对照组、ox-LDL 组和氯雷他定组 HAECs 的单核细胞黏附率分别为 $(23.00 \pm 8.46)\%$ 、 $(50.83 \pm 11.02)\%$ 、 $(36.67 \pm 7.97)\%$;ox-LDL 组 HAECs 的单核细胞黏附率显著高于空白对照组($P < 0.05$),氯雷他定组 HAECs 的单核细胞黏附率显著低于 ox-LDL 组($P < 0.05$)。ox-LDL 组 HAECs 中 VCAM-1、E-selectin 蛋白的相对表达量显著高于空白对照组($P < 0.05$),氯雷他定组 HAECs 中 VCAM-1、E-selectin 蛋白的相对表达量显著低于 ox-LDL 组($P < 0.05$)。ox-LDL 组 HAECs 中 TNF- α 、IL-6、IL-8 mRNA 相对表达量显著高于空白对照组($P < 0.05$),氯雷他定组 HAECs 中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 mRNA 相对表达量显著低于 ox-LDL 组($P < 0.05$)。**结论** ox-LDL 能够诱导 HAECs 黏附分子 VCAM-1 和 E-selectin 及炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的表达,而氯雷他定能抑制 ox-LDL 诱导的细胞黏附和炎症反应。

关键词: 氧化型低密度脂蛋白;动脉粥样硬化;血管内皮细胞;炎症反应;氯雷他定

中图分类号: R543 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)07-0606-05

Effects of loratadine on human aortic endothelial cell adhesion and inflammation induced by oxidized low density lipoprotein

LI Guiqi¹, ZHOU Yuyang², FA Xianen², WAN Daguo¹, LIU Lei², GUO Chen²

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of loratadine on human aortic endothelial cell adhesion and inflammation induced by oxidized low density lipoprotein (ox-LDL). **Methods** The cultured human aortic endothelial cells (HAECs) were divided into the blank control group, ox-LDL group and loratadine group. The cells in the blank control group were not given any intervention. The cells in the ox-LDL group were treated with 1 mL ox-LDL ($10\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) for 24 hours. The cells in the loratadine group were treated with 1 mL ox-LDL ($10\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) and $100\text{ }\mu\text{mol}$ loratadine for 24 hours. The cells in the three groups were co cultured with monocytes THP-1 stained with calcein for 2 hours. The monocyte adhesion was observed under fluorescence microscope, and the monocyte adhesion rate was calculated. The expressions of vascular-cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin protein in HAECs of three groups were detected by Western blot method. The mRNA expressions of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6 and IL-8 in HAECs of three groups were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction. **Results** The monocyte adhesion rate of HAECs in the blank control group, ox-LDL group and loratadine group was $(23.00 \pm 8.46)\%$, $(50.83 \pm 11.02)\%$ and $(36.67 \pm 7.97)\%$, respectively; the monocyte

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.07.002

收稿日期:2019-12-20

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(编号:2018030163);河南省高等学校重点科研项目指导计划(编号:19B320044)。

作者简介:李贵琦(1973-),男,河南焦作人,硕士,主治医师,研究方向:冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗。

通信作者:周玉阳(1981-),男,河南南阳人,硕士,副主任医师,研究方向:动脉粥样硬化的治疗;E-mail:409384911@qq.com。

adhesion rate of HAECs in the ox-LDL group was significantly higher than that in the blank control group ($P < 0.05$), and the monocyte adhesion rate of HAECs in the loratadine group was significantly lower than that in the ox-LDL group ($P < 0.05$). The relative expression of VCAM-1 protein and E-selectin protein in HAECs of the ox-LDL group was significantly higher than that of the blank control group ($P < 0.05$). The relative expression of VCAM-1 protein and E-selectin protein in HAECs of the loratadine group was significantly lower than that of the ox-LDL group ($P < 0.05$). The relative expression of TNF- α , IL-6 and IL-8 mRNA in HAECs of the ox-LDL group was significantly higher than that of the blank control group ($P < 0.05$); and the relative expression of TNF- α , IL-6 and IL-8 mRNA in HAECs of the loratadine group was significantly lower than that of the ox-LDL group ($P < 0.05$). **Conclusion** In HAEC cells, ox-LDL can increase the expression of adhesion molecules (VCAM-1 and E-selectin) and inflammatory factors (TNF- α , IL-6 and IL-8), and the loratadine can inhibit the cell adhesion and inflammatory response induced by ox-LDL.

Key words: oxidized low density lipoprotein; atherosclerosis; vascular endothelial cell; Inflammatory reaction; loratadine

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是冠状动脉粥样硬化性心脏病和脑梗死等心脑血管疾病的主要原因, 血管内皮细胞损伤及功能障碍是 AS 发生的初始阶段, 也是一个重要环节^[1]。氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 具有趋化活性, 通过刺激内皮细胞上血管细胞黏附分子-1 (vascular-cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的过表达而增加血管内皮细胞的黏附特性, 从而诱导单核细胞趋化并黏附到血管内皮^[2], 单核细胞分化为巨噬细胞, 并导致脂质堆积^[3], 巨噬细胞通过肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-8 诱导炎症反应进展, 在 AS 的发生发展中起关键作用^[4]。研究发现, 组胺受体 (histamine receptor, HR) 在哺乳动物主动脉和微血管内皮细胞中表达, 另外, 动脉粥样硬化血管的内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞均可表达 HR, 且以 H_1 受体为主^[5]。因此, H_1 受体可能参与了 AS 内皮功能障碍, 而 H_1 受体拮抗剂氯雷他定可能为 AS 提供新的治疗方法。本研究旨在探讨氯雷他定对 ox-LDL 诱导的人主动脉内皮细胞 (human aortic endothelial cells, HAECs) 黏附和炎症反应的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞来源 HAECs 购自瑞士 Lonza 公司, 人单核细胞 THP-1 购自美国模式培养物集存库。

1.2 药物、试剂与仪器 TRIzol 试剂、达尔伯克改良伊格勒培养基 (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM)、胎牛血清、胰蛋白酶和所有引物购自美国 Life Technology 公司, EGM™-2 内皮细胞培养基购自美国 LanzaTech 公司, ox-LDL 和氯雷他定购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 细胞黏附分析试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司, 青霉素、链霉素和 RIPA 裂解液 (不含蛋白酶、磷酸酶抑制剂) 购自南通碧云天生物科技有限公司, mRNA 反转录试剂盒 (iScript™ Reverse Transcription Supermix)、SYBR

Green PCR Master Mix、凝胶电泳图分析软件 Quantity One v4.6.2 购自美国 Bio-Rad 公司, 兔 VCAM-1 单抗、鼠 β -actin 单抗购自美国 CST 公司, 鼠 E-选择素 (E-selectin) 单抗购自美国 R&D 公司; 二氧化碳细胞培养箱、超净工作台、紫外可见分光光度计、-20 °C 冰箱和 -80 °C 超低温冰箱购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司, Eppendorf 5810R 离心机购自德国 Eppendorf 公司, METTLER-TOLEDO 分析天平购自瑞士梅特勒-托利多公司, 匀浆机购自德国 IKA 集团, 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪购自美国 Bio-Rad 公司, 多功能酶标仪购自瑞士 TECAN 公司, DM500 荧光显微镜购自德国 Leica 公司, 电泳仪转膜仪购自美国 Hoefer 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养 原代 HAECs 培养于含体积分数 2% 血清的 EGM™-2 内皮细胞培养液中, 于 37 °C、含体积分数 5% CO₂ 培养箱中培养。将 HAECs 随机分为空白对照组、ox-LDL 组和氯雷他定组。空白对照组: 细胞培养过程中不做任何处理; ox-LDL 组: 将 1 mL 10 mg · L⁻¹ ox-LDL 加入 HAECs 培养瓶中继续培养 24 h; 氯雷他定组: 将 1 mL 10 mg · L⁻¹ ox-LDL、100 μ mol 氯雷他定加入 HAECs 培养瓶中继续培养 24 h。

1.3.2 单核细胞黏附实验 人单核细胞 THP-1 培养于含体积分数 10% 牛血清的 DMEM 中, 于 37 °C、含体积分数 5% CO₂ 培养箱中培养。以钙黄绿素染色标记, 2.5 g · L⁻¹ 胰蛋白酶消化, 离心洗去胰蛋白酶, 使用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 洗涤细胞后, 应用无血清的 DMEM 重悬细胞, 调整细胞浓度为 5 × 10⁹ L⁻¹, 备用。将 HAECs 接种于 24 孔板, 当细胞增殖生长到 95% 以上融合时, 将前述制备好的人单核细胞 THP-1 接种到 HAECs 培养板中, 于 37 °C、含体积分数 5% CO₂ 细胞培养箱中培养 2 h; 取出培养板以 PBS 洗涤 3 次, 洗去未黏附的 THP-1; 然后, 使用 40 g · L⁻¹ 多聚甲醛室温固

定 15 min, PBS 洗涤 3 次, 中性树脂封片, 荧光显微镜下观察, 计数 10 个 200 倍视野下的总细胞数及荧光染色的细胞数, 单核细胞黏附率 = 荧光染色细胞数 / 总细胞数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 Western blot 法检测 HAECs 中 VCAM-1 和 E-selectin 蛋白表达 在 HAECs 细胞中加入适量的 RIPA 裂解缓冲液, 冰上放置 30 min, 裂解细胞, 使其释放细胞内蛋白质。然后 $12\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 留取上清液。取 $1\text{ }\mu\text{L}$ 上清液加入 $1/4$ 体积的 $5 \times$ 十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳蛋白上样缓冲液, 沸水煮 5 min 使蛋白变性, 冷却后根据蛋白浓度计算上样量准备上样; 上样 $20\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白, 以 β -actin 作为内参, 以 Marker 为参照; 70 V 电泳 2 h, 120 V 再电泳 2 h, 指示剂位于电泳槽底部后终止电泳; 150 mA 恒流转膜 2 h, $50\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 脱脂奶粉室温下封闭 1 h; 按照 $1:1\,000$ 比例, 使用 $50\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 脱脂奶粉稀释兔 VCAM-1 单抗、鼠 E-selectin 单抗和鼠 β -actin 单抗, 使用一抗孵育聚偏氟乙烯膜, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中过夜; 取出膜, 使用 $1 \times$ TBST 洗涤 3 次; 按照 $1:1\,000$ 比例, 使用 $50\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 脱脂奶粉稀释辣根过氧化物酶标记的羊抗兔/鼠二抗 (VCAM-1 和 E-selectin)、兔抗鼠二抗 (β -actin), 室温下孵育 2 h; 取出聚偏氟乙烯膜, $1 \times$ TBST 洗涤 3 次; 取化学发光底物 A 液和 B 液各 $100\text{ }\mu\text{L}$ 混匀, 将聚偏氟乙烯膜放置其中, 曝光显影; 扫描胶片, 使用 Quantity One v 4.6.2 软件分析条带灰度, 以目的蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达量。

1.3.4 反转录实时定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 检测 HAECs 中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 mRNA 的表达

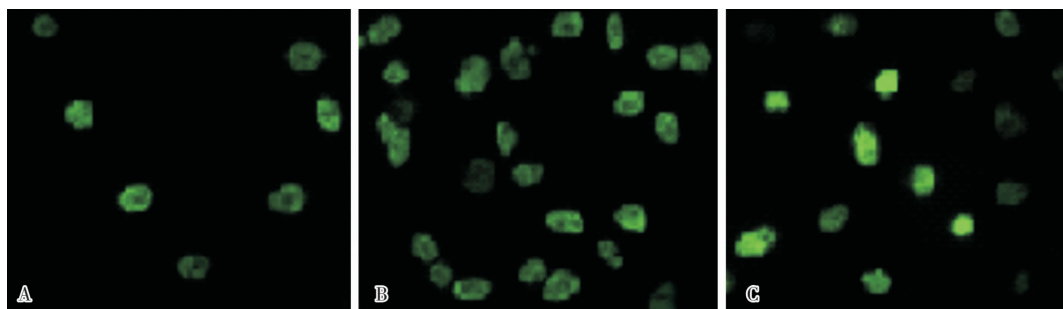
取 HAECs 总 RNA $1\text{ }\mu\text{g}$, 利用 iScriptTM 反转录试剂盒合成 cDNA, 然后以 SYBR Green 为荧光染料进行 qPCR。 (1) RT-PCR: 基因反转录反应体系为 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 总 RNA $1\text{ }\mu\text{L}$ 、 $0.5\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Oligo (dT) 18 primer $1\text{ }\mu\text{L}$ 、Rnase free H_2O $10\text{ }\mu\text{L}$ 、RiboLock RNA

酶抑制剂 $1\text{ }\mu\text{L}$ 、RevertAid 反转录酶 $1\text{ }\mu\text{L}$ 、dNTP mixture ($10\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) $2\text{ }\mu\text{L}$ 、 $5 \times$ Reaction Buffer $4\text{ }\mu\text{L}$ 。反应条件: $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 min, $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 5 min, 终止反应。 (2) qPCR: 取反转好的 cDNA 进行 qPCR 检测, 反应体系: SYBR Green PCR Master Mix $10\text{ }\mu\text{L}$ 、正向引物 $2\text{ }\mu\text{L}$ 、反向引物 $2\text{ }\mu\text{L}$ 、cDNA 模板 $2\text{ }\mu\text{L}$ 、ddH₂O $4\text{ }\mu\text{L}$ 。PCR 反应条件: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 min; $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 min; 重复 40 个循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 做内参。PCR 引物序列: GAPDH 上游引物序列为 5'-ACCCCTTCATTGACCTCAAC-3', GAPDH 下游引物序列为 5'-CTTGACGGTGCCATGGAATT-3'; TNF- α 上游引物序列为 5'-GTCACCTCATGCTGAGCCTCT-3', 下游引物序列为 5'-AGCTTCTTCCCACCCACAAG-3'; IL-6 上游引物序列为 5'-AGGGCTCTTCGGGAAATGTA-3', 下游引物序列为 5'-TGCCCAGTGGACAGGTTTC-3'; IL-8 上游引物序列为 5'-TTTCTGTAAATCTGGCAACCCTAGT-3'; 下游引物序列为 5'-ATAAAGGAGAAACCAAGGCACAGT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的 mRNA 的相对表达量。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多样本计量资料比较采用单因素方差分析, 两两比较采用最小显著性差异法 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 HAECs 的单核细胞黏附率比较 结果见图 1。空白对照组、ox-LDL 组和氯雷他定组 HAECs 的单核细胞黏附率分别为 $(23.00 \pm 8.46)\%$ 、 $(50.83 \pm 11.02)\%$ 、 $(36.67 \pm 7.97)\%$; ox-LDL 组 HAECs 的单核细胞黏附率显著高于空白对照组, 差异有统计学意义 ($t = 1.380, P < 0.05$); 氯雷他定组 HAECs 的单核细胞黏附率显著低于 ox-LDL 组, 差异有统计学意义 ($t = 1.754, P < 0.05$)。

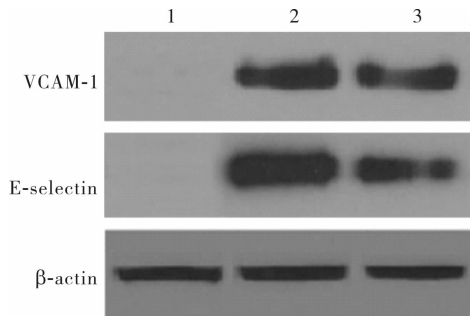


A: 空白对照组; B: ox-LDL 组; C: 氯雷他定组。

图 1 3 组 HAECs 的单核细胞黏附 (钙黄绿素染色, $\times 200$)

Fig. 1 Monocyte adhesion to HAECs in the three groups (calcein staining, $\times 200$)

2.2 3组 HAECs 中 VCAM-1 蛋白和 E-selectin 蛋白表达比较 结果见图2和表1。ox-LDL组 HAECs 中 VCAM-1、E-selectin 蛋白的相对表达量显著高于空白对照组,差异有统计学意义($t = 1.186, P < 0.05$);氯雷他定组 HAECs 中 VCAM-1、E-selectin 蛋白的相对表达量显著低于 ox-LDL 组,差异有统计学意义($t = 1.043, P < 0.05$)。



1:空白对照组;2:ox-LDL组;3:氯雷他定组。

图2 3组 HAECs 中 VCAM-1、E-selectin 蛋白表达 (Western blot)

Fig. 2 Expression of VCAM-1 and E-selectin protein in HAECs in the three groups (Western blot)

表1 3组 HAECs 中 VCAM-1、E-selectin 蛋白相对表达量比较

Tab.1 Comparison of the relative expression of VCAM-1 and E-selectin protein in HAECs among the three groups

($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	VCAM-1 蛋白	E-selectin 蛋白
空白对照组	6	2.41 ± 0.35	0.83 ± 0.04
ox-LDL 组	6	4.94 ± 0.54 ^a	2.01 ± 0.18 ^a
氯雷他定组	6	3.54 ± 0.73 ^b	1.50 ± 0.12 ^b
<i>F</i>		40.348	108.592
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与空白对照组比较^a $P < 0.05$;与 ox-LDL 组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 3组 HAECs 中 TNF-α、IL-6、IL-8 mRNA 表达比较 结果见表2。ox-LDL组 HAECs 中 TNF-α、IL-6、IL-8 mRNA 相对表达量显著高于空白对照组,差异有统计学意义($t = 1.765, P < 0.05$);氯雷他定组 HAECs 中 TNF-α、IL-6、IL-8 mRNA 相对表达量显著低于 ox-LDL 组,差异有统计学意义($t = 2.753, P < 0.05$)。

表2 3组 HAECs 中 TNF-α、IL-6、IL-8 mRNA 相对表达量比较

Tab.2 Comparison of the relative expression of TNF-α, IL-6 and IL-8 mRNA in HAECs among the three groups

($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	TNF-α mRNA	IL-6 mRNA	IL-8 mRNA
空白对照组	6	0.70 ± 0.13	71.04 ± 7.56	0.35 ± 0.13
ox-LDL 组	6	1.69 ± 0.31 ^a	88.75 ± 13.16 ^a	1.04 ± 0.32 ^a
氯雷他定组	6	1.08 ± 0.09 ^b	70.66 ± 7.73 ^b	0.59 ± 0.23 ^b
<i>F</i>		29.245	162.316	87.367
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与空白对照组比较^a $P < 0.05$;与 ox-LDL 组比较^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

AS 是指动脉狭窄、动脉壁增厚、变硬及弹性降低,并以动脉内膜形成粥样斑块为特征的病变,其特征是脂质积聚、局部炎症、平滑肌细胞增殖、细胞凋亡、坏死和纤维化,并涉及由内皮损伤和炎症细胞激活引起的慢性炎症反应。目前,AS 的发病原因尚未完全明确,可能与高血压、吸烟、糖尿病、年龄、血脂异常、肥胖、感染等因素有关^[6-8]。

血管内皮细胞损伤及功能障碍是 AS 发生的初始阶段,也是重要环节。高胆固醇尤其是低密度脂蛋白胆固醇是 AS 的主要危险因素之一。研究表明,化学修饰的脂蛋白,尤其是 ox-LDL 致 AS 的作用较低密度脂蛋白大大加强^[9]。ox-LDL 可通过内皮细胞脂质过氧化损伤、加速泡沫细胞形成、促进血管平滑肌细胞的增殖、引起血小板黏附与聚集以及内皮源性舒张机制障碍等途径而在 AS 的发生发展中起关键作用^[10]。目前,循环血浆中的 ox-LDL 检测可以标记急性冠状动脉综合征,反映其病情及病程,是诊断及预测冠状动脉粥样硬化性心脏病的公认有效指标^[11]。ox-LDL 诱导血管内皮功能障碍的机制除其能直接促进细胞黏附分子如细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、VCAM-1 和 E-selectin 蛋白的产生之外,还参与了血管内皮细胞的炎症反应,诱导炎症因子如 TNF-α、IL-6、IL-8 等的表达,促进血管内皮细胞炎症反应,推动 AS 斑块进展^[12]。炎症反应在 AS 及其并发症的发病机制中起关键作用,目前,如何有效阻断 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞炎症反应仍处于研究阶段^[13]。既往研究多集中在如何降低血清低密度脂蛋白水平方面,且已有多种药物能够有效降低低密度脂蛋白水平,但在实际临床工作中发现,即使低密度脂蛋白水平大大降低,AS 仍然会发生,这提示单纯降低血清低密度脂蛋白水平治疗 AS 的效果并不理想,由此推断,即使血清中低密度脂蛋白浓度不高 AS 也会发生。

组胺是变应性炎症反应过程中重要的化学介质,其与组胺受体结合参与过敏性反应和炎症反应,发挥收缩平滑肌、舒张小动脉和毛细血管、增加血管通透性等功能。研究发现,从粥样硬化动脉内膜中肥大细胞释放的组胺对通过诱导细胞黏附分子(包括 VCAM-1、E-selectin)的生成促进单核细胞黏附、迁移,通过刺激细胞炎症因子(包括 TNF-α、IL-6、IL-8)的生成加速炎症反应进展,进而诱导血管平滑肌细胞迁移和增殖^[14]。由此可见,组胺在动脉粥样硬化早期事件即血管内皮功能障碍中起着重要作用。组胺主要通过血管内皮细胞中的 HR 相结合

而在内皮细胞功能障碍早期发挥作用,其中 H_1 受体在主动脉内膜的内皮细胞中表达丰度较高^[15],是组胺主要的结合受体,因此,本研究选择 H_1 受体作为研究靶点,通过观察 H_1 受体拮抗剂氯雷他定对血管内皮细胞黏附分子(包括 VCAM-1、E-selectin)、细胞炎症因子(包括 TNF- α 、IL-6、IL-8)分泌的影响来推断能否将氯雷他定用于预防和治疗动脉粥样硬化。

本研究结果显示,氯雷他定可以抑制 ox-LDL 诱导的单核细胞黏附、降低 VCAM-1 和 E-selectin 蛋白的表达、抑制内皮细胞炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的表达,提示氯雷他定在 ox-LDL 诱导的血管内皮功能障碍和 AS 的发生、发展中可能具有潜在的治疗作用,但其具体分子学机制还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] JIANG H, LI C Y. Common pathogenesis of acne vulgaris and atherosclerosis[J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 1-5.
- [2] GROOTAERT M O J, MOULIS M, ROTH L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [3] ZEYA B, ARJUMAN A, CHANDRA N C. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor (LOX-1): a chameleon receptor for oxidized LDL[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(32): 4437-4444.
- [4] POSTON R N. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review[J]. *Cardiovasc Endocrinol Metab*, 2019, 8(2): 51-61.
- [5] KIMURA S, NOGUCHI H, NANBU U, et al. Relationship between CCL22 expression by vascular smooth muscle cells and macrophage histamine receptors in atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(12): 1240-1254.
- [6] LI Y M, ZHAO R L, LI X, et al. Blood-compatible polyaniline coated electrospun polyurethane fiber scaffolds for enhanced adhesion and proliferation of human umbilical vein endothelial cells[J]. *Fiber Polym*, 2019, 20(2): 250-260.
- [7] GIMBRONE JR M A, GARCÍA-CARDEÑA G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(1): 9-15.
- [8] TACHERFIOUT M, PETROV P D, MATTONAI M, et al. Anti-hyperlipidemic effect of a Rhamnus alaternus leaf extract in Triton-induced hyperlipidemic rats and human HepG2 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101(5): 501-509.
- [9] QIN M, WANG L, LI F, et al. Oxidized LDL activated eosinophil polarize macrophage phenotype from M2 to M1 through activation of CD36 scavenger receptor[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 26(3): 82-91.
- [10] LIANG Q, CHEN Y, LI C, et al. Quercetin attenuates ox-LDL-induced calcification in vascular smooth muscle cells by regulating ROS-TLR4 signaling pathway[J]. *J South Med Univ*, 2018, 38(8): 980-985.
- [11] SUN J J, ZHANG Y L, YIN X W, et al. Rapamycin inhibits ox-LDL-induced inflammation in human endothelial cells *in vitro* by inhibiting the mTORC2/PKC/c-Fos pathway[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(3): 336-344.
- [12] 张子京, 陈亚南, 王昌铭. 糖尿病合并动脉粥样硬化性急性脑梗死患者血清炎症因子研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(2): 196-199.
- [13] WU M Y, LI C J, HOU M F, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2034-2052.
- [14] LU C M, DIEHL S A, NOUBADE R, et al. Endothelial histamine H_1 receptor signaling reduces blood-brain barrier permeability and susceptibility to autoimmune encephalomyelitis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(44): 18967-18972.
- [15] HIRASAWA N. Expression of histidine decarboxylase and its roles in inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 376-383.

(本文编辑:徐自超)

《新乡医学院学报》2020 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于 1984 年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月 5 日出版,大 16 开本,每期 100 页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、综述等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、中国高校优秀科技期刊、河南省一级期刊,目前被《中国学术期刊(光盘版)全文数据库》、《万方数据-数字化期刊群》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、英国《公共卫生数据库》(Global Health)、《中国学术期刊文摘》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性数据库、文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价 10.00 元,全年 120.00 元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com, E-mail:xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部