

分类号\_\_\_\_\_

密级

U D C\_\_\_\_\_

编号 105570

厦 门 大 学

博 士 后 研 究 工 作 报 告

**Kv1.3 钾通道在 II A 型分泌型磷脂酶 A<sub>2</sub>**

**诱导动脉粥样硬化形成过程中的作用**

徐雪晶

工作完成日期 2013 年 11 月 30 日

报告提交日期 2013 年 12 月 10 日

厦门大学

2013 年 12 月

**Kv1.3 钾通道在 II A 型分泌型磷脂酶 A<sub>2</sub>  
诱导动脉粥样硬化形成过程中的作用**

**The Effects of Kv1.3 Potassium Channel on Atherosclerosis  
Induced by Group IIA Secretory Phospholipase A<sub>2</sub>**

博 士 后 姓 名 徐雪晶  
流动站（一级学科）名称 生物学  
专 业（二级学科）名称 心血管内科

研究工作起始时间 2011 年 8 月

研究工作期满时间 2013 年 12 月

厦 门 大 学

2013 年 12 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（ ）  
课题（组）的研究成果，获得（ ）课题（组）  
经费或实验室的资助，在（ ）实验室完成。

（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，  
未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

20 年 月 日

## 厦门大学博士后研究报告著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用博士后研究报告的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交该报告的纸质版和电子版，有权将该报告用于非赢利目的的少量复制并允许该报告进入学校图书馆被查阅，有权将该报告的内容编入有关数据库进行检索，有权将博士后研究报告的标题和摘要汇编出版。保密的博士后研究报告在解密后适用本规定。

本研究报告属于： 1、保密（ ）， 2、不保密（  ）

纸本在 年解密后适用本授权书；

电子版在 年解密后适用本授权书。

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名： 日期： 年 月 日

导师签名： 日期： 年 月 日

## 摘 要

**研究背景和目的：**IIA 型分泌型磷脂酶 A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>-IIA) 作为一类磷脂酶可通过其酶的催化作用和本身的致炎症作用而促进动脉粥样硬化 (AS) 的发生发展。Kv1.3 钾通道活性增高与 AS 相关性疾病密切相关。二者均可通过调节树突状细胞 (DCs) 的分化与抗原递呈功能参与 AS 的发生发展，然而二者之间的相互关系如何尚待进一步阐明。本研究分别在细胞水平和组织水平上探讨 Kv1.3 钾通道在诱导动脉粥样硬化形成过程中的作用。

**方法：**1. 在单核细胞分化为树突状细胞 (DCs) 的过程中，用不同浓度 sPLA<sub>2</sub>-IIA 干预，观察 Kv1.3 钾通道表达的变化；阻断 Kv1.3 钾通道对共刺激分子表达的影响。2. 在树突状细胞分化为泡沫细胞的过程中，sPLA<sub>2</sub>-IIA 对 Kv1.3 钾通道、血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 表达的影响，阻断 Kv1.3 钾通道后，LOX-1 表达的变化。3. 在大鼠主动脉粥样硬化模型上观察过表达 sPLA<sub>2</sub>-IIA 对主动脉 LOX-1、Kv1.3 钾通道表达的影响，同时应用 Kv1.3 通道阻滞剂 PAP-1 干预，以观察 LOX-1 表达的变化。

**结果：**1. 在单核细胞分化为树突状细胞的过程中，sPLA<sub>2</sub>-IIA 可上调 Kv1.3 钾通道表达；阻断 Kv1.3 钾通道可抑制细胞共刺激分子的表达。2. 在 sPLA<sub>2</sub>-IIA 诱导 DC 转化为泡沫细胞的过程中，Kv1.3 钾通道、LOX-1 的表达明显升高，阻断 Kv1.3 钾通道后，LOX-1 的表达明显降低。3. 在大鼠动脉粥样硬化形成过程中，过表达 sPLA<sub>2</sub>-IIA 可促进 Kv1.3 钾通道、LOX-1 的表达；阻断 Kv1.3 钾通道后，LOX-1 的表达降低。

**结论：**sPLA<sub>2</sub>-IIA 可通过调节 Kv1.3 钾通道促进动脉粥样硬化的形成。

**关键词：**动脉粥样硬化；IIA 型分泌型磷脂酶 A<sub>2</sub>；Kv1.3 钾通道；树突状细胞；血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1

## Abstract

**Background & Objective:** Group IIA Secretory Phospholipase A2 (sPLA<sub>2</sub>-IIA) aggravated atherosclerosis (AS) progress via itself catalysis and pro-inflammation. Upregulating Kv1.3 potassium channel activity was closely bound up with AS. Both sPLA<sub>2</sub>-IIA and Kv1.3 potassium channel regulated the differentiation and antigen-presenting function of dendritic cells (DCs), thus participating in the development and progression of AS. However, we have been ignorant of the relationship between sPLA<sub>2</sub>-IIA and Kv1.3 potassium channel, which is remained to be discussed further. The study explore the effects of Kv1.3 potassium channel on atherosclerosis induced by group IIA secretory phospholipase A2(sPLA<sub>2</sub>-IIA) at the cellular lever and in the vascular tissue.

**Methods:** 1.To observe the changes in the expression of Kv1.3 potassium channel induced by the different concentrations of sPLA<sub>2</sub>-IIA during the differentiation of monocytes into dendritic cells,and the changes in the cell surface expression of costimulatory molecules after blocking Kv1.3 potassium channel. 2.To observe the effects of sPLA<sub>2</sub>-IIA on expression of Kv1.3 potassium channel and lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1(LOX-1) during the differentiation of dendritic cells into foam cells, and the change of expression of LOX-1 after blocking Kv1.3 potassium channel.3.To observe the effects of sPLA<sub>2</sub>-IIA on the expressions of Kv1.3 potassium channel and LOX-1 in the Rat Atherosclerosis Model, and the change in the expression of LOX-1 after blocking Kv1.3 potassium channel,

**Results:** 1. During the differentiation of monocytes into dendritic cells, sPLA<sub>2</sub>-IIA enhanced the expression of Kv1.3 potassium channel and the inhibitor of Kv1.3 potassium channel reduced the cell surface expression of costimulatory molecules. 2. In the process of DCs transformed into foam cells, sPLA<sub>2</sub>-IIA increased the expression of Kv1.3 potassium channel and LOX-1. And the inhibitor of Kv1.3 potassium channel lower the LOX-1 level. 3. In the development of atherosclerosis in Rats,over-expression of sPLA<sub>2</sub>-IIA could stimulate the expressions of Kv1.3 potassium channel and LOX-1, and the blocking Kv1.3 potassium channel decreased the expression of LOX-1.

**Conclusion:** sPLA<sub>2</sub>-IIA promoted the formation of atherosclerosis through adjusting the Kv1.3 potassium channel expression.

**Keywords:** Atherosclerosis; Group IIA Secretory Phospholipase A<sub>2</sub>; Kv1.3 Potassium Channel; Dendrite Cells; Lectin Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor-1

厦门大学博硕士学位论文摘要库

# 目 录

前 言.....	1
第一部分 细胞水平.....	1040
1.1.2 主要试剂.....	1141
1.1.3 主要试剂配制.....	1242
1.2 实验方法.....	1545
1.2.1 人外周血单核细胞提取及诱导分化.....	1545
1.2.2 实验分组.....	1646
1.2.3 细胞总 RNA 提取与 Real time PCR.....	18
1.2.4 细胞总蛋白提取与 Westen blot.....	2121
1.2.5 流式细胞术检测细胞表面抗原表达.....	2222
1.2.6 实验数据统计分析.....	2222
1.3 结果与分析.....	2323
1.3.1 CD14 <sup>+</sup> 单核细胞、细胞因子诱导第六天的细胞形态.....	2323
1.3.2 Kv1.3 钾通道在 sPLA <sub>2</sub> -II A 诱导 DC 分化过程中的作用.....	2323
1.3.3 Kv1.3 钾通道在 sPLA <sub>2</sub> -II A 诱导 DC 转化为泡沫细胞中的作用.....	2626
1.4 讨论.....	2727
1.5 参考文献.....	3030
第二部分 组织水平.....	3232
2.1 实验材料.....	3232
2.1.1 实验动物.....	3232
2.1.2 主要仪器设备.....	3232
2.1.3 主要试剂.....	3232
2.1.4 主要试剂配制.....	3333
2.2 实验方法.....	3434
2.2.1 大鼠动脉粥样硬化模型制备及干预.....	3434
2.2.2 Wistar 大鼠主动脉取材及处理.....	3434
2.2.3 大鼠胸主动脉石蜡切片 HE 染色.....	3535
2.2.4 免疫组织化学法检测大鼠胸主动脉 LOX-1 表达.....	3535



2.2.5 Real-time PCR 检测大鼠主动脉目的基因表达 .....	3636
2.2.6 Westen Blot 检测大鼠主动脉目的蛋白表达 .....	3737
2.2.7 实验数据统计分析.....	38
2.3 结果与分析.....	39
2.3.1 大鼠胸主动脉石蜡切片 HE 染色 .....	39
2.3.2 免疫组织化学法检测大鼠胸主动脉 LOX-1 表达 .....	4040
2.3.3 大鼠主动脉 sPLA <sub>2</sub> -IIA、Kv1.3 和 LOX-1 表达 .....	4141
2.4 讨论.....	4343
2.5 参考文献.....	4646
致 谢.....	49
博士生期间发表的学术论文、专著.....	5050
博士后期间发表的学术论文、专著.....	5151
个人 简 历.....	5252
联系地址.....	5555

# 前 言

动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是急性冠脉综合征、脑卒中等众多心脑血管疾病共同的病理基础。近年来，随着人们生活水平的提高，膳食结构的改变以及世界人口老龄化，动脉粥样硬化及相关性疾病的发病率和死亡率逐年升高。因此，明确 AS 发生发展机制、寻找早期有效的防治靶点迫在眉睫。

## 1. II A 型分泌型磷脂酶 A<sub>2</sub>

II A 型分泌型磷脂酶 A<sub>2</sub>（secretory phospholipase A<sub>2</sub> type II A, sPLA<sub>2</sub>-II A）是一种急性时相反应蛋白，正常动脉壁内膜和中膜的平滑肌细胞是 sPLA<sub>2</sub>-II A 的主要来源。IL-6、IL-1β、IFN-γ、TNF-α 等细胞因子可促进血管平滑肌细胞分泌 sPLA<sub>2</sub>-II A。在败血症、类风湿性关节炎、心血管疾病[错误！未找到引用源。\[1\]](#)等系统性炎症性疾病患者血浆中，sPLA<sub>2</sub>-II A 含量明显升高。已有研究报道，血浆 sPLA<sub>2</sub>-II A 水平不但是稳定性冠心病患者发生恶性心血管事件风险的独立预测因子，也与二次心血管疾病事件发生风险相关[错误！未找到引用源。\[2, 3\]](#)。sPLA<sub>2</sub>-II A 在主动脉粥样硬化病变处含量明显增多，活性明显增强，同时伴随中性粒细胞的增多[错误！未找到引用源。\[4\]](#)。AS 作为一类发生在动脉血管壁的慢性炎症反应性疾病，sPLA<sub>2</sub>-II A 参与 AS 发生发展的各个阶段。sPLA<sub>2</sub>-II A 主要通过以下途径促进 AS 的发生发展：(1) 通过水解细胞膜和脂蛋白上的甘油磷脂二位酰基酯键对低密度脂蛋白和高密度脂蛋白进行氧化修饰而促进脂质沉积[错误！未找到引用源。\[5\]](#)，同时产生游离脂肪酸和溶血磷脂。后者是氧化低密度脂蛋白的主要成分，可通过增强血管内皮增殖和渗透性、促进淋巴细胞激活和黏附、调节血小板聚集及凝血途径等方式促发或放大 AS 形成过程中的关键步骤[错误！未找到引用源。\[6\]](#)；(2) 损害内皮依赖的血管舒张作用[错误！未找到引用源。\[7\]](#)、刺激平滑肌细胞增殖、偶联血管壁基质上的蛋白聚糖而促进脂滴的融合和积聚、激活巨噬细胞加快 AS 病变处脂质核的形成；(3) 通过诱导巨噬细胞分泌 IL-6[错误！未找到引用源。\[8\]](#)、肥大细胞分泌环氧化酶（COX-2）而强化 AS 病变部位的炎症反应；这一作用是不依赖于 sPLA<sub>2</sub>-II A 的酶解功能，而是通过偶联 M 型受体实现的。

## 2. 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1

血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 是 1997 年日本学者 Sawamura 等首先在牛主动脉内皮细胞上发现并克隆成功的 II 型单链跨膜蛋白[9], 能结合、内吞并降解氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL), 是 oxLDL 的特异性受体。LOX-1 属于 C 型血凝素家族, 在结构上与经典的清道夫受体不具有同源性, 不能与天然的和乙酰化低密度脂蛋白结合。LOX-1 主要表达于血管内皮细胞, 在巨噬细胞、纤维母细胞、心肌细胞、活化的血小板及激活的血管平滑肌细胞中也有表达[10]。人 LOX-1 含 273 个氨基酸, 分子质量 30939Da, 具有胞内区、跨膜区、胞外颈区和 C 端血凝素样结构域。其中血凝素样结构域是 LOX-1 识别配体的功能域, 该区域氨基酸残基的突变可使 LOX-1 与 oxLDL 的结合活性完全丧失[11]。人 LOX-1 基因是单拷贝基因, 位于 12 号染色体短臂, 含有 5 个内含子和 6 个外显子。外显子 1~3 分别编码胞内蛋白、跨膜区和胞外颈区, 外显子 4~6 编码糖类识别区[12]。LOX-1 的 5' 调节区有几个作用很强的顺式调节元件: GATA-2 结合元件、c-ets-1 结合元件, PMA 反应元件和血液切应力反应元件。以上元件均可特异性介导 LOX-1 的表达。LOX-1 转录起始部位在 TATA 盒下游的第 29 位核苷酸与翻译起始密码子上游的第 61 位核苷酸之间。细胞内某些酶(如 TNF- $\alpha$ )可促使 LOX-1 在 Arg86- Ser87 及 Lys89- Ser90 两处断裂, 形成可溶性 LOX-1[13]。在血浆中, 可溶性 LOX-1 可与其配体结合, 从而减少了这些配体与膜受体的结合。LOX-1 是目前唯一被发现的可以从细胞表面释放出来形成可溶性分子的清道夫受体。LOX-1 的前体蛋白 N 端有一个高甘露糖样的碳水化合物, 需进一步糖基化后才能转变为成熟 LOX-1, 同时被转运至细胞表面, 未糖基化的 LOX-1 不能转至细胞表面, 应用糖基化抑制剂衣霉素可以抑制成熟 LOX-1 的产生, 表明 LOX-1 的前体糖基化可以影响 LOX-1 的产生和作用。

高脂血症、高同型半胱氨酸血症、高血糖、氧化应激、缺血再灌注损伤、感染、血管紧张素 II、内皮素-1、一氧化氮缺乏、亚油酸、剪切应力均可促进 LOX-1 的表达。

LOX-1 参与 AS 发展进程中的各个阶段。主要表现为: ①可通过上调血管内转录因子促进细胞间黏附分子-1、血管细胞间黏附分子-1 等各种黏附分子和炎症因子的表达[14], 损伤血管内皮细胞, 促进巨噬细胞、单核细胞和淋巴细胞的黏

附聚集，促进AS的发展。②促进平滑肌细胞和巨噬细胞吞噬脂质而促进泡沫细胞形成[15]。③LOX-1可通过激活蛋白激酶C的 $\alpha$ 亚基增加CD40/CD40L表达促进斑块的炎症反应，抑制胶原合成酶，使AS斑块纤维帽变薄，促进斑块的破裂。④通过激活PKC促进冠状动脉内皮细胞表达MMP-1和MMP-3[16]。从而使血管产生扩张性重塑，促进AS斑块破裂。⑤作为热休克蛋白70受体与热休克蛋白70结合，从而参与AS形成过程中免疫反应。⑥减少抗休克蛋白Bcl-2和抑制性细胞凋亡蛋白-1的表达，激活细胞凋亡信号转导途径，诱导细胞凋亡。⑦通过激活MAPK细胞内信号转导途径诱导血管紧张素转换酶的基因表达[17]，促进AS的发展过程。

### 3. 树突状细胞

近年来大量的国内外研究表明，AS不仅是一类慢性炎症反应性疾病，也是一类免疫反应性疾病。因AS病变处包含各种免疫活性细胞，如：活化T细胞、树突状细胞（dendritic cell, DC）、巨噬细胞、肥大细胞以及极少数的B细胞和自然杀伤细胞，参与AS形成发展过程中的免疫反应[错误！未找到引用源。\[18-20\]](#)。已有研究发现在AS斑块病灶中存在DC的积聚[错误！未找到引用源。\[21\]](#)，并且进展期病变中成熟DC的数量远比早期病变中多[错误！未找到引用源。\[22\]](#)。DC作为免疫细胞可通过清道夫受体介导脂蛋白的胞饮、内化作用而吞噬脂蛋白，也可以通过细胞树突延伸至管腔内直接抓取脂蛋白[错误！未找到引用源。\[23\]](#)。因此，DC在斑块形成早期对脂质积累具有重要调控作用。DC也可通过摄取和清除外周脂蛋白而控制胆固醇代谢平衡[错误！未找到引用源。\[24\]](#)。ApoE-/-小鼠持续消耗DC，血浆游离胆固醇含量增高，斑块病灶加重[错误！未找到引用源。\[25\]](#)；而延长DC寿命使DC数量增加，可降低血浆胆固醇水平[错误！未找到引用源。\[24\]](#)。

DC是目前为止发现的体内功能最强大的专职抗原呈递细胞，可通过胞饮、吞噬作用及受体介导的内吞作用等方式有效地摄取和处理抗原，以抗原肽—MHC-II类分子复合物的形式呈递至T淋巴细胞表面T细胞结合受体（T cell receptor, TCR），激活初始型T细胞，从而激发初始型免疫应答。DC在分化成熟过程中，细胞表面表达共刺激分子CD86、CD80、CD40参与初始型T细胞的增殖与活化而启动免疫应答，参与自身免疫等多种免疫反应，从而影响AS的发生与发展。DC还可通过分泌多种细胞因子及趋化因子参与调节免疫细胞分化、发育、活化、移行及效应等。未成熟DC可通过诱导T细胞失能或诱生调节型T细胞，并

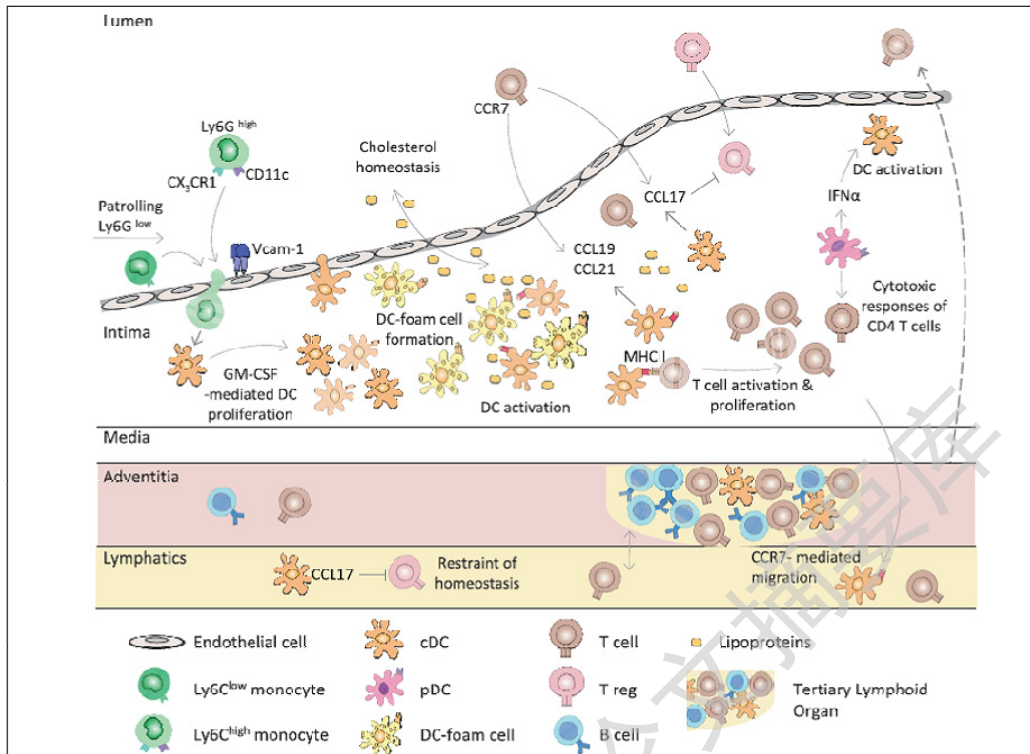
分泌IL-10、TGF- $\beta$ 等细胞因子而抑制T细胞应答，参与外周免疫耐受的形成。因此，DC在免疫应答的诱导和调节中发挥关键作用，并通过控制免疫过程影响AS的发生发展。DC在AS中的作用见Figure 1 [错误！未找到引用源。 \[26\]](#)。

#### 4. sPLA<sub>2</sub>-II A、Kv1.3钾通道、LOX-1与DC

sPLA<sub>2</sub>-II A作为一类存在于AS病变处的酶，可以通过(1)上调DC表面标志物的表达，如：CD83、CD40、DC-SIGN（是DC表面特异性黏附分子、内皮细胞表面的ICAM-2和T淋巴细胞表面的ICAM-3是它的特异性配体）、CD54、CD61和CD62L；(2)下调CD14的表达；(3)促使细胞表现出典型的树突状形态学特征；(4)增强其黏附和迁移能力；(5)增强其内吞能力；(6)诱导同源异体淋巴细胞增殖而促进人类THP-1单核细胞分化成DC，选择性地激活巨噬细胞。因此，sPLA<sub>2</sub>-II A具有潜在的免疫调节功能 [错误！未找到引用源。 \[27\]](#)。

DC、T淋巴细胞上都含有Kv1.3钾离子通道，Kv1.3通道是静息淋巴细胞活化的关键。Kv1.3通道通过调节淋巴细胞静息膜电位间接调节细胞增殖及细胞因子

域代码已更改



**Figure 1: DC functions in atherosclerosis.** A network of DCs can be detected in the arterial intima, with dendritic processes penetrating between endothelial cells into the lumen. DCs accumulate in atherosclerosis-susceptible regions through VCAM-1 and CX<sub>3</sub>CR1. DCs may differentiate from Ly6G<sup>low</sup> monocytes that CX<sub>3</sub>CR1 dependently patrol arterial vessels, but can also differentiate from Ly6G<sup>high</sup> monocytes, which seem to be preferentially recruited. In situ proliferation of DCs within lesions can be regulated by GM-CSF. Lipoproteins deposited in the arterial wall accumulate within lipid-loaded CD11c<sup>+</sup> DCs contributing to early plaque formation. DCs, possibly via lipoprotein uptake and clearance from the circulation, can control cholesterol homeostasis. DCs control T-cell activation in the aorta and influence T helper cell responses, with lipoproteins being able to contribute to DC maturation and activation. T cells and B cells can be detected in the adventitia and vascular-associated lymphoid tissue even in non-inflamed aortae, and pathological immune activation can lead to the formation of adventitial lymphoid-like tissue. DCs and T cells may migrate from the inflamed vessel to secondary lymphatic tissue (possibly requiring CCR7) but may also (re-) enter the vessel. Plaque DCs express the CCR7 ligands CCL19/CCL21, and CCL17, which may function to recruit T cells to lesions. In addition, DC-derived CCL17 restrains regulatory T-cell homeostasis. Phenotypically distinct pDCs secrete large amounts of type I IFNs in response to TLR7 and TLR9 stimulation and act as inflammatory amplifiers. IFN- $\alpha$  release in the plaque controls CD4 T-cell cytotoxic effector functions and elicits pro-inflammatory DC activation.

产生所必须的钙离子信号。急性冠脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）的患者淋巴细胞的Kv1.3通道表达明显增加，其蛋白表达明显高于正常人，说明ACS患者淋巴细胞活化程度高于健康人[错误！未找到引用源。\[28\]](#)。活化的淋巴细胞释放TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 等炎症因子促进巨噬细胞、平滑肌细胞分泌金属基质蛋白酶降解细胞外基质破坏纤维帽，使斑块脆性增加，导致ACS的发生。Kv1.3通道表达上调可促进血管平滑肌细胞迁移和增殖，阻滞Kv1.3通道可抑制血管内膜增生从而抑制血管重构[错误！未找到引用源。\[29\]](#)。

已有研究表明在多发性硬化脑组织的DC上Kv1.3通道表达明显增加[错误！未找到引用源。\[30\]](#)，DC表达CD83、CD80、CD86、CD40和IL-12水平明显增高，而Kv1.3通道阻滞剂使DC表达共刺激分子及细胞因子减少，潜在地说明了阻滞Kv1.3通道使DC由致免疫反应表型向免疫耐受表型过渡。这可能诱导2型辅助型T细胞的产生或潜在地生成了调节型T细胞亚型。因此，Kv1.3通道对DC的分化成

域代码已更改

域代码已更改

具有免疫调节功能。

已有研究报道,洛沙坦可通过下调LOX-1的表达而延缓由oxLDL和血管紧张素II诱导的人单核细胞源性树突状细胞的成熟[31]。Parlato S等[32]报道,在由干扰素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , INF- $\alpha$ ) 诱导的DC成熟过程中, LOX-1表达显著增加,而表达增加的LOX-1能够增强免疫反应家族成员基因表达水平,从而增强T细胞对同种异体凋亡淋巴细胞抗原的免疫原性。INF- $\alpha$  诱导DC对凋亡细胞 (apoptotic cell, AC) 的捕获可使主要组织相容性复合物-I和-II发生结构性重排,同时增强自体CD8<sup>+</sup>T细胞和CD4<sup>+</sup>T交叉激活。而LOX-1特异性抗体可明显减轻DC对AC的摄取、减弱CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的交叉致敏。从而说明在生理和病理条件下, INF- $\alpha$  可通过LOX-1依赖途径将DC细胞表面的AC相关抗原递呈致CD8<sup>+</sup>效应T细胞,同时激活CD4<sup>+</sup>辅助T细胞[32]。因此, LOX-1在DC的分化成熟过程中具有调节作用。

sPLA<sub>2</sub>-II A、Kv1.3通道及LOX-1均可调节DC的分化与成熟,降低sPLA<sub>2</sub>-II A水平、阻滞Kv1.3通道、拮抗LOX-1均可抑制DC的分化,弱化DC的抗原递呈功能,从而影响AS的发生发展。但sPLA<sub>2</sub>-II A、Kv1.3通道及LOX-1之间相互关系如何,在AS形成过程中, Kv1.3钾通道、LOX-1是否参与sPLA<sub>2</sub>-II A诱导的DC发育、分化、成熟过程,以及Kv1.3通道、LOX-1在sPLA<sub>2</sub>-II A诱导的DC转化为泡沫细胞过程中发挥怎样的作用,国内外目前均未见报道。

### 5.拟解决的科学问题

本研究拟采用分子生物学实验技术,分别在细胞水平和组织水平上探讨在AS形成过程中sPLA<sub>2</sub>-II A对Kv1.3钾通道、LOX-1表达的影响、以及在给予Kv1.3钾通道阻滞剂PAP-1干预后, sPLA<sub>2</sub>-II A诱导AS形成过程的变化及LOX-1表达的变化,验证Kv1.3钾通道是否参与sPLA<sub>2</sub>-II A诱导AS形成过程,以及在DC转化为泡沫细胞过程中, Kv1.3钾通道的变化及作用。

## 参 考 文 献

1. Dutour A, Achard V, Sell H, et al. *Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(2):

- 963-7.
2. Breitling LP, Koenig W, Fischer M, et al. *Type II secretory phospholipase A2 and prognosis in patients with stable coronary heart disease: mendelian randomization study*. PLoS One, 2011. 6(7): e22318.
  3. Koenig W, Vossen CY, Mallat Z, et al. *Association between type II secretory phospholipase A2 plasma concentrations and activity and cardiovascular events in patients with coronary heart disease*. Eur Heart J, 2009. 30(22): 2742-8.
  4. Kupreishvili K, Baidoshvili A, ter Weeme M, et al. *Degeneration and atherosclerosis inducing increased deposition of type IIA secretory phospholipase A2, C-reactive protein and complement in aortic valves cause neutrophilic granulocyte influx*. J Heart Valve Dis, 2011. 20(1): 29-36.
  5. Hakala JK, Oörni K, Pentikäinen MO, et al. *Lipolysis of LDL by human secretory phospholipase A(2) induces particle fusion and enhances the retention of LDL to human aortic proteoglycans*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. 21(6): 1053-8.
  6. Hakala JK, Oörni K, Pentikäinen MO, et al. *Lysophosphatidylcholine and secretory phospholipase A2 in vascular disease: mediators of endothelial dysfunction and atherosclerosis*. Med Sci Monit, 2006. 12(1): RA5-16.
  7. Fichtlscherer S, Kaszkin M, Breuer S, et al. *Elevated secretory non-pancreatic type II phospholipase A2 serum activity is associated with impaired endothelial vasodilator function in patients with coronary artery disease*. Clin Sci (Lond), 2004. 106(5): 511-7.
  8. Triggiani M, Granata F, Oriente A, et al. *Secretory phospholipases A2 induce beta-glucuronidase release and IL-6 production from human lung macrophages*. J Immunol, 2000. 164(9): 4908-15.
  9. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. *An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein*. Nature, 1997. 386(6620): 73-7.
  10. Aoyama T, Cben M, Fujiwara H, et al. *LOX-1 mediates lysophatidylcholine*



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库