

学校编码: 10384

密级

学号: 24520131153462

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

免疫性心肌炎大鼠中的血脂代谢紊乱的
初步探讨

The preliminary study on the dyslipidemia in rats with
autoimmune myocarditis

戴东黎

指导教师姓名: 王焱 教授

专业名称: 内科学

论文提交日期: 2016年4月

论文答辩日期: 2016年5月

2016年5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):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

摘要

目的：心肌炎是心肌间质中局限或弥漫性的急性或慢性炎症，目前关于心肌炎中血脂代谢的相关研究较少，本课题通过建立大鼠实验性自身免疫性心肌炎模型（EAM模型），初步探讨心肌炎中血脂代谢紊乱可能的分子调节机制。

方法：利用猪心肌肌球蛋白和完全弗氏佐剂充分混合后，于第0天皮下注射建立大鼠EAM模型，留取心脏标本行组织切片H&E染色、心脏体重比、Realtime PCR、Western blot评估心肌组织炎症程度；GPO-PAP法血脂试剂盒检测血脂水平；Filipin染色检测心肌组织内胆固醇水平；进一步检测胆固醇相关因子HMGCoA, HDL-R、LDL-R、APOA1、ABCA1在心肌组织中的表达变化。体外细胞水平应用H9C2细胞，加入正常组及EAM大鼠血清，检测以上这些胆固醇相关因子的表达水平。并进一步应用EAM模型给予降血脂药Feno进行治疗并评估疗效。

结果：较正常组相比，在EAM3w的心肌组织中，胆固醇水平明显升高。血清中胆固醇和HDL-C含量降低；而甘油三酯、LDL-C在两组间的差别不大。Real-time PCR显示在心肌组织中，胆固醇相关因子APOA1的水平明显降低；而HMGCoA、HDL-R、LDL-R在两组间的差别不大。在体外细胞水平上，与对照组血清相比，加入EAM血清组的APOA1、ABAC1的表达水平明显降低。体内治疗实验结果显示，与EAM组相比，EAM+Feno组炎性细胞浸润及组织坏死程度均明显减轻，心脏/体重比值（g/g）、心衰因子ANP、BNP表达水平均有下降，在心肌组织中APOA1的表达水平明显升高。

结论：EAM中出现明显血脂代谢紊乱，经Feno治疗后可明显改善EAM，其机制可能与影响胆固醇转运的相关因子APOA1等有关。

关键词：心肌炎 自身免疫性心肌炎 胆固醇

Abstract

Aims: Myocarditis is myocardial mass limitations or diffuse acute or chronic inflammation, at present about myocarditis in lipid metabolism related research is less. This topic through established rat experimental autoimmune myocarditis model (EAM) and explore the disorder of lipid metabolism in myocarditis effect and possible molecular mechanism of regulation.

Methods: Using porcine cardiac myosin and complete Freund's adjuvant fully mixed, in the 0 day subcutaneous injection to establish EAM rat model, left to take the heart of standard bank tissue sections with H & E staining, heart weight to body weight ratio, realtime PCR and Western blot evaluation of the degree of myocardial inflammation; GPO-PAP method, and blood lipid test kit for detection of blood lipid levels; filipin staining in detection of myocardial tissue cholesterol levels; further detection of cholesterol related factor HMG CoA, HDL-R, LDL-R, ApoA1, ABCA1 in myocardial tissue expression changes. H9C2 cells were used in the in vitro cell level, and the expression levels of these cholesterol related factors were detected in the normal group and EAM rat serum. EAM model was further applied to treat and evaluate the therapeutic effect of Fenofibrate for reducing blood lipid.

Results: Compared with the normal group, the cholesterol level was significantly increased in the myocardium of EAM3w. The content of cholesterol and HDL-C in serum was lower, but the difference between triglyceride and LDL-C in the two groups was not significant. PCR Real-time showed that the level of cholesterol related factor APOA1 was significantly lower in cardiac muscle tissue, while HMGC_oA, HDL-R and LDL-R were not significantly different between the two groups. Compared with the control group, the expression level of APOA1 and ABAC1 in the EAM serum group was significantly lower than that in the control group. In vivo treatment of experimental results show that compared with the EAM group, EAM+Feno group, inflammatory cell infiltration and tissue necrosis were

significantly reduced, heart / body weight ratio (g / g), heart failure factor of ANP and BNP expression levels were decreased, in myocardial tissue ApoA1 expression level significantly increased.

Conclusion: In EAM, there was a significant blood lipid metabolism disorder. After Fenofibrate treatment, it could significantly improve the EAM, and its mechanism may be related to the effect of APOA1 and other related factors on cholesterol transport.

Key Words: myocarditis; autoimmune myocarditis; cholesterol

厦门大学博硕士论文摘要库

目 录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	II
第一章 前言	1
1.1 心肌炎.....	1
1.2 心肌炎中免疫应答.....	2
1.3 血脂代谢.....	5
1.4 胆固醇与炎症.....	6
1.5 胆固醇代谢相关脂蛋白的组成、功能及其临床意义.....	7
1.6 心肌炎的治疗进展.....	12
1.7 课题构思.....	15
第二章 实验材料和方法	17
2.1 实验材料	17
2.1.1 实验动物.....	17
2.1.2 主要试剂.....	17
2.1.3 实验设备及耗材.....	17
2.1.4 主要溶液的配制.....	18
2.2 实验方法	19
2.2.1 大鼠 EAM 动物模型的建立.....	19
2.2.2 血脂水平检测.....	19
2.2.3 实验分组.....	19
2.2.4 器械准备.....	20
2.2.5 心脏组织的收集.....	20
2.2.6 心脏组织的包埋与冰冻.....	20
2.2.7 冰冻切片的制备.....	20
2.2.8 HE 染色.....	21

2.2.9 组织样本 RNA 提取(Trizol 法).....	21
2.2.10 RNA 浓度、纯度测定及逆转录.....	22
2.2.11 PCR.....	23
2.2.12 应用 Real Time PCR 检测炎症因子的表达.....	24
2.2.13 蛋白质提取及蛋白浓度检测 (Bradford 法)	25
2.2.14 应用 Western Blotting 检测炎症因子的表达.....	26
2.2.15 数据统计分析.....	29
第三章 实验结果.....	30
3.1 大鼠 EAM 模型建立及心肌组织病理特征分析.....	30
3.2 大鼠 EAM 血清中的血脂水平.....	31
3.3 大鼠 EAM 心肌组织中胆固醇的表达水平.....	32
3.4 胆固醇相关因子在大鼠 EAM 心肌组织中的表达.....	33
3.5 胆固醇相关因子在体外细胞水平的表达.....	34
3.6 Feno 在大鼠 EAM 模型中的作用.....	35
第四章 讨论.....	39
附录.....	42
参考文献.....	43
致 谢.....	51

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Chapter 1 Introduction	1
1.1 myocarditis	1
1.2 immune response in myocarditis	2
1.3 lipid metabolism	5
1.4 cholesterol and inflammation	6
1.5 cholesterol metabolism related lipoprotein composition, function and its clinical significance	7
1.6 progress in the treatment of myocarditis	12
1.7 topic design	15
Chapter 2 Materials and Methods	17
2.1 experimental materials	17
2.1.1 experimental animal.....	17
2.1.2 reagent.....	17
2.1.3 experimental equipment and supplies	17
2.1.4 solution configuration	18
2.2 experimental methods	19
2.2.1 The establishment of rat animal model of EAM.....	19
2.2.2 Detection of serum lipid level.....	19
2.2.3 experimental group	19
2.2.4 device preparation.....	20
2.2.5 heart tissue collection.....	20
2.2.6 Embedding and freezing of heart tissue	20

2.2.7Preparation of frozen section	20
2.2.8HE staining.....	21
2.2.9 tissue sample RNA extraction (Trizol method)	21
2.2.10RNA concentration, determination of purity and reverse transcription.....	22
2.2.11PCR	23
2.2.12Real application of Time PCR to detect the expression of inflammatory factors.....	24
2.2.13 protein extraction and protein concentration detection (Bradford method)	25
2.2.14 application of Blotting Western to detect the expression of inflammatory factors.....	26
2.2.15Statistical analysis of data	29
Chapter 3 Results	30
3.1Establishment of EAM model and analysis of pathological features of myocardial tissue in rats	30
3.2Lipid levels in serum of rats EAM	31
3.3 the expression level of cholesterol in EAM myocardium of rats.....	32
3.4The expression of cholesterol related factors in myocardial tissue of rats in EAM.....	33
3.5The expression of cholesterol related factors in vitro cellular level.....	34
3.6Effect of the Fenofibrate in rats in EAM model.....	35
Chapter 4 Discussion	38
Appendix.....	42
References	42
Acknowledgements Words.....	51

第一章 前言

1.1 心肌炎

心肌炎是指心肌中有局限性或弥漫性急性、亚急性或慢性的炎性病变，多累及儿童和青壮年，迁延不愈者可导致扩张性心肌病、慢性心衰。1995年 World Health Federation/International Society and Federation of Cardiology (WHF/ISFC) 将心肌炎 (Inflammatory Cardiomyopathy) 分为3类：特发性、自身免疫性和感染性^[1]。心肌炎的病因以病毒感染最常见，目前证实可导致病毒性心肌炎 (VMC) 的病毒有20余种：主要为细小DNA病毒、腺病毒、巨细胞病毒等，其中又以柯萨奇B组病毒最为常见^[2]。病毒性心肌炎没有特异性的诊断指标，而它的临床表现差异又比较悬殊，因此临床诊断上有一定的难度。而心肌肌钙蛋白I与肌酸激酶同工酶以及C反应蛋白 (CRP) 在心肌炎症早期即可升高，其中的CRP是一种急性时相反应蛋白，它不仅很好的反映炎症指标，而且在预防心血管疾病中也起重要的作用^[50-51]。多数学者认为发病与病毒侵犯心肌以及诱发的机体免疫反应损伤有关。

心肌炎主要分为三个时期：1、心肌细胞坏死为主的急性期，此期易发生心脏电通路的功能异常而使青壮年发生猝死。在急性感染期，许多病原体的滴度都很高，病毒扩散引起病毒血症，通过组织病理学诊断发现心肌细胞变性死亡和周围炎性细胞的反应^[3]。病毒可感染心肌细胞并同时在细胞中进行装配、复制。此阶段主要引起非特异性和固有免疫反应，包括心肌间质中常驻的免疫细胞如巨噬细胞分泌促炎因子，比如IL-1 α 、IL-1 β 、IL6、TGF- β 、TNF- α ，粘附分子如VCAM-1、ICAM-1、趋化因子受体CXCRs等，募集中性粒细胞、单核细胞到达炎症区域^[52]，Brady等人研究表明在急性感染期，心肌组织中许多病毒滴度较高，病毒扩散后可引起相应的毒血症，在病理切片中往往还可见周围炎性细胞浸润，识别及吞噬被感染细胞^[53]；2、免疫应答为特征的炎症损伤阶段，病情一般迁延7-14天，而在相应抑制病毒扩散的过程中，B淋巴细胞和T淋巴细胞均发挥重要作用，

B 淋巴细胞激活可以分泌中和性抗体, CD4+ 及 CD8+T 淋巴细胞则可以激活分化成不同的效应细胞溶解或吞噬被病毒感染后的心肌细胞, 但是此免疫炎症反应对清除病毒有益的同时, 也不可避免地造成了不可逆的心肌损害, 而心肌细胞是不可再生的; 因此有很多学者提出心肌炎的损伤阶段主要为此阶段, 心肌的损伤坏死并非病原体直接损伤, 而是自身免疫介导的过程而造成的损伤, 具体的表现是: 病毒在宿主体内引起的特异性免疫应答, 如病毒特异性的 T 细胞反应可造成心肌细胞溶解^[54]; 3、部分病人或一些小鼠模型, 进入主要以心肌重塑和扩张型心肌病为主的慢性期, 在病毒感染及免疫应答后往往可导致心肌结构、代谢、功能的损伤。在心肌组织受到感染或损伤之后, 心肌成纤维细胞可表达大量的促炎细胞因子、趋化因子以及黏附分子, 通过 MMP 的产生、迁移及增殖, 使细胞外基质退化, 造成了心肌纤维化及心室重构的产生, 甚至最终形成扩张性心肌病^[55]。扩张型心肌病是一种严重的疾病, 病理特征为心室扩大, 室壁变薄, 收缩性下降。大多数扩心病患者有心肌炎的病史。有 1 个或 2 个心室扩张和代偿性的心力衰竭, 约一半的患者在诊断 2 年后死亡, 目前最有效的治疗方法是进行心脏移植^[1]。

1.2 心肌炎中免疫应答

免疫应答是 VMC 的重要阶段, 细胞介导的免疫在病毒性及自身免疫性心肌炎的发展中都起到重要的作用。部分研究表明, 细胞介导的免疫反应在 VMC 中起主导作用, 在 VMC 及其猝死时, 细胞因子在 VMC 发展成扩张心肌病的过程当中起了重要作用, 早期抗病毒反应和随后的免疫性心肌损伤均由细胞因子介导, 比如在心肌炎引起的心肌损伤中, 浸润的炎症细胞超过 70% 为单核细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞。而在自身免疫性心肌炎的诱导中起着至关重要的作用的 CD4+T 淋巴细胞, 其主要作用即归因于产生的细胞因子作用。如 Th1 相关的 IFN- γ 、Th2 相关的 IL-4、Th17 相关的 IL-17。与脾细胞 Th1 相关的细胞因子比如 IFN- γ 在第 1 周的时候血清水平就已经升高, 而在第 4 周的时候达到峰值, 从第 6 周时细胞因子水平开始下降。Th2 相关的细胞因子在前 4 周均没有明显的变化, IL-4 从第 4 周的时候开始升高, 在第 6 周升高明显, 并可保持高水平表达一直持续至第 8 周。Th17 及相关细胞因子 IL-17 在第 2~4 周的时候开始升高, 可维持较高水平至第

6~8周。在EAM大鼠模型中,第2~4周是心肌炎症阶段,第4~8周是纤维化阶段。在此过程中出现Th1/Th2失衡,其中炎症性心肌炎阶段以Th1、Th17亚群介导的细胞免疫为优势,纤维化心肌炎阶段以Th2和Th17亚群介导的体液免疫为优势, Th17衔接机体细胞免疫和体液免疫^[56]。

其中Th1辅助细胞主要通过执行细胞分别为分泌IgG的B细胞、CD8+T细胞、分泌IFN γ 的CD4+T细胞和巨噬细胞等, Th1免疫反应所对应的是第四型自体免疫疾病,如果Th1过分激活将会产生巨噬细胞性自体免疫疾病。而在疾病过程中起主要作用的细胞因子是伽马干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF- α 、 β)、白细胞介素2(IL-2)等。例如IFN- γ 可以通过活化并增强巨噬细胞其杀伤病原体,同时IFN- γ 还可以促进生成IgG;而TNF- α 做为可以直接杀伤肿瘤细胞并且对正常细胞无明显毒性而被熟悉,其本质是由激活的巨噬细胞分泌产生的一种细胞因子,在炎症反应中常常可以测得其表达增加。

而Th2辅助细胞在免疫调节当中可以分泌如IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-26等诸多细胞因子。其中细胞因子IL-4由T淋巴细胞分泌,对B细胞的生长起到促进作用,增强B细胞抗原递呈的能力,因此IL-4也曾被称为B细胞刺激因子,同时还可以促进IgG、IgE的分泌、增强巨噬细胞表达MHCII、增强G-CSF、M-CSF、EPO以及IL-3等的促克隆形成作用,其次IL-4可以通过诱导内皮细胞表达血管细胞粘附分子-1,因此对淋巴细胞的迁移也具有一定的意义。由于IL-4可以抑制巨噬细胞分泌TNF、IL-1和PG-E2,提示它具有抗炎作用,所以在临床中IL-4常被当做抗炎因子而对机体的炎症反应起到提示作用。而细胞因子IL-6的重要作用主要有以下几点:可以诱导B细胞分化,过去也曾被称为B细胞刺激因子2;诱导单核细胞分化,还可以诱导IL-2和IL-2受体表达;IL-6可以与IL-1、TNF一起协同促进T细胞的增殖,这可能与T细胞IL-2受体的上调有关;IL-6还可以诱导机体合成急性期蛋白,其中以c-反应蛋白以及淀粉状蛋白a增加最为明显,参与炎症反应,在人体中某些肿瘤细胞,常常通过分泌IL-6作为自身生长因子来刺激自身的生长。一般在生理浓度下,IL-6对免疫细胞的自分泌作用相对比较弱,这提示了IL-6主要是通过加强其他细胞因子来达到自身的免疫学功能。

Th17辅助细胞则是在IL-6、IL-23等刺激下分化成的辅助T细胞,可以分

泌 IL-17A、IL-17F、IL-22 等促炎细胞因子，在许多炎症反应及自身免疫性疾病中具有重要的作用。IL-6、IL-23 和 β 转化生长因子都可以促进 Th17 细胞的分化形成，而 IL-2、IL-4、IFN- γ 等细胞因子则会一直 Th17 细胞的分化。有学者还指出，在 HIV 感染的患者中，无论是肠道黏膜中还是外周血当中，均存在 Treg/Th17 失衡的情况，提示 Th17 减少和 Treg 增多可能与疾病的进展有关^[71]。其中 IL-17 细胞因子可以起到强大的招募中性粒细胞的作用，并介导中性粒细胞动员，由于其能够促进许多细胞释放相应的炎症因子来放大炎症反应，因此常被认为是前炎性细胞因子，可以促进 T 细胞的激活以及刺激内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞等分泌多种细胞因子，如粒细胞-巨噬细胞刺激因子、IL-6、IL-8 等，从而导致炎症的产生。

刘超等^[57]在研究中证实扩心病 CHF 血清中 IL-6、TNF- α 、TGF- β 水平均显著升高，心肌纤维化严重，而在药物干预后，促炎性因子的活性均显著下降，左室射血分数得到提高且差异具有统计学意义。有学者通过实验发现与对照组比较，心肌炎组小鼠心肌坏死区域出现明显 MF，同时 TGF- β 1 表达明显增高，说明 TGF- β 1 介导心脏内皮间充质转化参与的急性病毒性心肌炎 MF 的形成。TGF- β 1 除了自身的致纤维化作用外，还诱导其他细胞因子的合成，如血小板衍生生长因子、肿瘤坏死因子、成纤维细胞生长因子等，并通过这些因子进一步促进心肌纤维化的发展^[58]。参与心肌损伤的免疫细胞（T 细胞、NK 细胞、单核巨噬细胞等）在致病因素的激活下，通过分泌细胞因子等参与炎症反应，从而导致心肌结构、代谢、功能的损伤。

在心肌炎的进展过程中，细胞因子既可以促进心肌炎的恢复，也可加重细胞的损伤^[4]。CD4+ T 淋巴细胞在自身免疫性心肌炎的诱导中起着重要的作用，CD4+ T 淋巴细胞分化亚群 Th2 细胞，Th2 细胞分泌的诸多细胞因子参与到免疫调节过程中，如近年来发现的抗炎因子 IL-10，有着多种生物活性，在炎症免疫反应、肿瘤、病毒感染等方面发挥作用，能够抑制 Th1 细胞克隆 IL-2 和 IFN γ 的合成。IL-10 抗炎及免疫调节作用对心肌炎病程的影响，特别其在心肌炎慢性期心室重构的过程中产生的影响，引起了人们的重视。IL-10 与后来发现的一系列分子结构相似性细胞因子被归为 IL-10 家族，其他的成员还有：IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-26，他们的生理作用是：感染激活宿主炎防御机制后，IL-10 家族成

员的表达增加,促进组织上皮细胞的固有免疫反应从而限制病毒和细菌感染造成的损害,同时还可以促进组织损伤部位成纤维细胞增殖促进伤口愈合的过程。近年来的研究表明,细胞因子中比如 IL-20 在多种自身免疫性疾病过程中均扮演着重要角色,在某些疾病^[59-62]如类风湿关节炎、一些肾脏疾病、自身免疫性葡萄眼、药物诱导性衰老、动脉粥样硬化和 HIV-TAT 治疗等自身免疫性疾病中均可以在组织及血清的样本检测到 IL-20 表达增加。在心肌炎的免疫应答过程中细胞因子 TGF- β 1 的作用十分重要:TGF- β 是 1983 年发现拥有 30 多个细胞因子的大家族。在哺乳动物中发现有 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 1 β 2-4 个亚型^[63]。其中,多功能细胞因子 TGF- β 1 是与心肌纤维化关系最密切的一员,广泛参与炎症、细胞增殖、ECM 沉积、分化和生长等多种细胞功能的调节。TGF- β 1 受体作为跨膜糖蛋白存在于细胞表面上,目前公认的 TGF- β 1 受体主要有 3 种(TGF- β RI、RII、RIII)^[64],其主要生物作用有调节胶原合成、调节组织修复、调节基质等。除了经典 SMAD 依赖性 TGF- β 1 的信号传导途径外,TGF- β 1 还可以通过其他信号通路激活,包括 p38/MAPK、ERK、JNK 和小分子 GTP 酶等通路。TGF- β 1 除了自身的致纤维化作用、通过调节解耦连蛋白影响线粒体能量代谢导致 MF 的发生。TGF- β 1 致心肌纤维化的作用除了在心房外,新的研究同时也发现,心室同样具有上述作用^[65-66]。对于慢性心肌病的患者长期抑制其 TGF- β 1 信号系统,可以达到减轻肥厚和纤维化的作用。

1.3 血脂代谢

在心肌炎引起的心肌损伤中,体内炎症细胞浸润,多种炎性因子及免疫因子表达,参与炎症反应,从而导致心肌结构、代谢、功能的损伤。众多文献^[21, 22]已表明高胆固醇血症和炎症的关系密切,比如高胆固醇水平和 hs-CRP 水平成正相关。在多种因素交叉作用下,往往导致炎症反应以及胆固醇的过量聚集,而两者又能互相作用,最终导致炎症-胆固醇蓄积-炎症-胆固醇蓄积的循环。

血液中的脂肪类物质一般总称为血脂,一般包括胆固醇、甘油三酯以及磷脂、胆固醇酯、游离脂肪酸等,他们是通过不同的蛋白质相结合形成血浆脂蛋白而存在于血液中,血脂有许多重要的生理功能,因此对人体来说是一种十分重要的物

质,但是血脂的含量必须在一定的范围内,才能更好的发挥各自相应的生理功能,临床上把甘油三酯(TG)过高和(或)血中胆固醇(TC)或高密度脂蛋白(HDL)过低一般合称为高血脂。高血脂会产生很多后续的疾病或者并发症,比如冠心病、糖尿病、脂肪肝、脑梗死等疾病都与之有密切的关系。

临床血脂测定的项目一般有几项:甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白测定(LDL)、高密度脂蛋白测定(HDL)、载脂蛋白 A1 (ApoA1)测定、载脂蛋白 B(ApoB)测定等。

1.4 胆固醇与炎症相关性及其代谢过程

胆固醇有许多重要的生理功能,但是胆固醇的含量如果超过一定范围则对机体带来不利影响。众多文献^[21, 22]已表明高胆固醇血症和炎症的关系密切,比如高胆固醇水平和 hs-CRP 水平成正相关。在多种因素交叉作用下,导致炎症-胆固醇蓄积-炎症-胆固醇蓄积的循环。例如在各种损伤因素下,血管内皮细胞会产生大量的炎症因子(细胞粘附因子、趋化因子等),在趋化因子作用下,外周血中的单核细胞向损伤内皮处聚集,粘附于内皮细胞,并穿过内皮细胞,活化为巨噬细胞。血管壁激活的血管平滑肌细胞以及巨噬细胞等能够使 LDL 转变成为修饰型 LDL,并吞噬、降解后者,导致血管平滑肌细胞以及巨噬细胞内蓄积大量的脂质,最终形成泡沫细胞。而泡沫细胞又可以释放大量的炎症因子,如干扰素 γ (Interferon, IFN- γ)、白细胞介素 1β (Interleukin- 1β , IL- 1β) 和肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等,使得更多的平滑肌细胞以及巨噬细胞聚集并活化,即形成上述的炎症-胆固醇蓄积-炎症-胆固醇蓄积的恶性循环^[23, 24]。

正常生理状态下,细胞内的胆固醇代谢通过通过严密的反馈调节维持稳态平衡的,主要是以下 3 个方面:细胞内合成胆固醇、细胞摄取胆固醇以及细胞内胆固醇的外排。细胞内合成胆固醇通过羟甲基戊二酸单酰 CoA 还原酶(HMGCoA 还原酶, HMGCoA reductase)调节;而细胞摄取胆固醇通过脂蛋白受体(主要是 LDL-R)摄取适量的胆固醇;胆固醇的外排则由分子如三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)、三磷酸腺苷结合盒转运体

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts 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 for delivery details.