

# 有氧运动预防及治疗 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化过程中脂联素的抗炎作用\*

吴卫东<sup>1</sup> 岳静静<sup>2</sup> 王国伟<sup>1</sup> 张建军<sup>1,3</sup>

## 摘要

**目的:**观察有氧运动对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化(AS)形成的预防作用和对已形成的 AS 的治疗效果,探讨此过程中脂联素对抗主动脉炎症的作用机制。

**方法:**40只8周龄雄性 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分为14周模型组(C14,10只)、14周运动组(E14,10只)、26周模型组(C26,10只)、14周模型组+12周运动组(E12,10只,造模16周后运动训练12周)。4组小鼠均饲以高脂膳食饲料,E14、E12两组小鼠进行跑台运动(13m/min×60min,跑台坡度为0°,每周5次)。运动结束取材比较4组小鼠主动脉管壁病理变化,检测比较其脂肪组织脂联素 mRNA 表达水平、血清脂联素水平及主动脉 NF-κB、VCAM-1、SR-A、CD36 mRNA 表达及蛋白表达水平。

**结果:**与 C14 组小鼠相比,E14 组小鼠主动脉管壁纤维弹力板和内膜较完好,C26 组小鼠较 C14 组主动脉病变进一步发展,E12 组小鼠较 C26 组小鼠主动脉病变有所延缓;E14 组小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达和血清水平显著高于 C14 组( $P<0.01$ ),E12 组小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达和血清水平显著高于 C26 组( $P<0.01$ );E14 组小鼠主动脉 NF-κB、VCAM-1、SR-A mRNA 表达和蛋白表达均显著低于 C14 组( $P<0.01$ ),E12 组小鼠主动脉 NF-κB、VCAM-1、SR-A mRNA 表达和蛋白表达水平显著低于 C26 组( $P<0.05$ ),主动脉 CD36 mRNA 表达和蛋白表达未发生显著变化。

**结论:**有氧运动提高了 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达及血清脂联素水平,降低了小鼠主动脉 NF-κB、VCAM-1、SR-A mRNA 及蛋白表达,而且无论是对预防实验组小鼠还是治疗实验组小鼠都有明显的效果,这可能是脂联素在有氧运动预防及治疗 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 过程中的抗炎作用机制之一。

**关键词** 有氧运动;小鼠;动脉粥样硬化;脂联素;主动脉;炎症

中图分类号:R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2016)-11-1219-006

The anti-inflammatory effects of adiponectin on the anti-atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice after aerobic exercise/WU Weidong, YUE Jingjing, WANG Guowei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31(11): 1219—1224

## Abstract

**Objective:**To observe the therapy and prevention effect of exercise on the ApoE<sup>-/-</sup> mice atherosclerosis(AS) formation and speculate the mechanism of anti-inflammatory effects of adiponectin on aortitis

**Method:** Forty 8-week-old ApoE<sup>-/-</sup> mice were randomly assigned to four groups: 14-week model group(C14,n=10), 14-week exercise group(E14, n=10), 26-week model group (C26,n=10), 12-week exercise group (E12,n=10, 16 weeks molding followed by 12 weeks exercise).The molding mice were fed with high fat diet. Mice in the aerobic exercise-trained groups ran on a treadmill (13m/min×60min, 5 days/week). At the end of experiment, atherosclerosis. Adiponectin mRNA in adipose tissue, serum adiponectin. NF-κB,VCAM-1,SR-A, CD36 mRNA

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.11.008

\*基金项目:河南省重点科技攻关项目(132102310401)

1 郑州大学体育学院,郑州,450044; 2 河南机电职业学院体育部; 3 通讯作者

作者简介:吴卫东,男,硕士,实验师; 收稿日期:2015-04-11

and protein in aorta were detected and compared between the 4 groups.

**Result:** Elastic layer and tunica intima of vascular wall of E14 group was significantly better than C14 group, C26 group was more serious than C14 group, E12 group was better than C26 group. Adiponectin-mRNA and serum Adiponectin in the adipose tissue of exercise-trained group were significantly higher than that of the model group ( $0.61\pm 0.10\text{mg/L}$  vs  $0.42\pm 0.12\text{mg/L}$  and  $0.49\pm 0.11\text{mg/L}$  vs  $0.30\pm 0.08\text{mg/L}$ ,  $P<0.01$ ). NF- $\kappa$ B, VCAM-1, SR-A mRNA and protein in aorta of exercise-trained group were significantly lower than that of the model group too ( $0.94\pm 0.23$  vs  $1.22\pm 0.30$ ,  $0.84\pm 0.13$  vs  $1.23\pm 0.22$ ,  $0.59\pm 0.08$  vs  $1.13\pm 0.19$ ,  $P<0.01$  and  $1.28\pm 0.24$  vs  $1.43\pm 0.19$ ,  $1.33\pm 0.18$  vs  $1.52\pm 0.28$ ,  $1.22\pm 0.15$  vs  $1.38\pm 0.12$ ,  $P<0.05$ ). Expression of CD36 mRNA and protein in aorta had no significantly difference.

**Conclusion:** Aerobic exercise significantly increase expression of adiponectin-mRNA in adipose tissue, serum adiponectin in the ApoE<sup>-/-</sup> mice, lowered NF- $\kappa$ B, VCAM-1, SR-A mRNA and protein in aorta. Those effects were significant for both prevention group and therapeutic group. Increase of adiponectin is likely to be one of the factors to anti-atherogenesis in Aerobic exercise

**Author's address** Physical Education College of Zhengzhou University, 450044

**Key word** aerobic exercise; mice; atherosclerosis; adiponectin; aortic; inflammatory

现有大量研究发现脂肪组织不仅是储存能量的器官, 还是一种内分泌器官, 通过自分泌、旁分泌的方式分泌多种生物活性分子, 即脂肪细胞因子。其中一些脂肪细胞因子的表达和释放与心血管疾病的发生、发展有着密切关系, 脂联素就是众多脂肪细胞因子中重要的一员, 它与动脉粥样硬化(athero sclerosis, AS)发病的许多重要环节都密切相关<sup>[1-2]</sup>。临床资料同时显示, 脂联素在健康人血液中含量丰富, 但在 AS 患者血液中的浓度却显著降低, 因此血液脂联素浓度的变化对于评定心血管疾病的风险有重要参考价值。

AS 是一种炎症疾病, 是动脉壁内皮细胞及平滑肌细胞受到损伤后的一种炎性纤维组织增生反应<sup>[3]</sup>。AS 斑块中存在着巨噬细胞、淋巴细胞、泡沫细胞和肥大细胞<sup>[4]</sup>, 巨噬细胞和泡沫细胞通过分泌炎性介质核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)扩大血管壁的炎症反应, 增加白细胞聚集, 从而刺激血管黏附分子-1(VCAM-1)mRNA 表达增加, 使更多的单核细胞黏附在内皮细胞, 并移入内膜转化为具有强氧化能力的巨噬细胞。同时巨噬细胞 CD36 和平滑肌细胞清道夫受体 A(SR-A)可以促进巨噬细胞、平滑肌细胞吞噬脂质, 促进泡沫细胞的形成, 加速 AS 的发生、发展<sup>[5]</sup>。

本研究以 ApoE 基因缺陷(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠为动物模型, 通过观察各组小鼠实验后主动脉血管内皮结构的变化、脂肪组织脂联素 mRNA 表达的变化及主

动脉 NF- $\kappa$ B、VCAM-1、SR-A、CD36 的表达情况, 探讨脂联素在有氧运动预防和治疗 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 过程中的抗炎作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

8 周龄雄性 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 40 只, 购于北京大学医学部实验动物部, 适应性饲养后随机分为预防实验组和治疗实验组, 具体分组见表 1。各组小鼠均以二级条件饲养, 饲以高脂膳食饲料(21%猪油, 0.15%胆固醇, 78.85%普通饲料, 购于北京大学医学部实验动物部)。

### 1.2 运动方案

见表 2—3。E14 组和 E12 组小鼠每日上午 9—

表 1 实验动物分组情况

预防实验组	治疗实验组
14 周模型组(C14, n=10)	26 周模型组(C26, n=10)
14 周运动组(E14, n=10)	14 周模型组+12 周运动组(E12, n=10)

表 2 E14 组小鼠运动方案

周数	1	2	3—14
跑速(m/min)	10—11	11—12	13
时间(min)	30—40	40—50	60

表 3 E12 组小鼠运动方案

周数	1	2	3—4	5—6	7—12
跑速(m/min)	10	10	11	12	13
时间(min)	30	40	50	60	60

10时进行跑台运动,递增运动强度和运动时间,每周5次。E14组小鼠持续训练14周,E12组小鼠持续训练12周。小鼠运动强度、递增运动强度、运动时间参考Femando等<sup>[6]</sup>的研究确定,即由10m/min×30min逐渐递增至13m/min×60min,跑台坡度为0°(运动强度相当于75%最大摄氧量)。

### 1.3 取材与指标检测

第14周末,所有小鼠处死取血,4℃ 3000r/min离心10min,制备血清,用DEPC水进行心脏血管在体灌流,然后取出全心脏和主动脉,取肾周和附睾脂肪垫放入DEPC水中冲洗表层血液,并用滤纸吸干。取材前E14组和E12组小鼠停止运动48h,禁食过夜。

主动脉窦病理形态观察:全心脏标本经4%多聚甲醛固定4h后,OCT包埋,进行冰冻切片,切片厚度10μm,常规HE染色,显微镜下观察血管弹力纤维板的断裂情况。

血清脂联素含量测定:采用双抗夹心酶联免疫(ABC-ELISA)方法。

各细胞因子mRNA测定:RT-PCR法检测。采用Trizol一步法提取总RNA,采用两步法反转录试剂盒进行反转录,进行30个循环次数的PCR。引物序列检索自NCBI-Nucleotide数据库,采用Primer5.0软件设计,见表4,以各细胞因子与Beta-Actin的比值作为相对表达量。

各细胞因子蛋白测定:采用Western免疫印迹检测。各细胞因子蛋白测试时分别取主动脉100mg加入组织裂解液匀浆,后离心(16000/min,30min)取

上清,标定蛋白浓度上样后,经12%的SDS-PAGE电泳分离。将目的蛋白转移至PVDF膜上,用5%的脱脂奶粉封闭,TBST冲洗后加一抗(NF-κB抗体1:700;VCAM-1抗体1:700;SR-A抗体1:1000;CD36抗体1:1000)4℃过夜。TBST液冲洗,加碱性磷酸酶标记的二抗1:3000稀释液孵育,NBT/BCIP显色,以各细胞因子与Beta-Actin的比值作为相对表达量。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS14.0数据软件包进行统计学分析,定量数据以平均数±标准差表示,组间比较采用单因素方差分析。显著性水平 $P<0.05$ ,非常显著水平 $P<0.01$ 。

## 2 结果

### 2.1 各组小鼠主动脉血管壁HE染色观察

镜下观察发现,C14组小鼠主动脉血管壁纤维板分裂成多层状,出现间隙,内膜增厚并失去原有的波浪状,可见大量泡沫细胞浸润和纤维斑块。E14组小鼠主动脉血管壁弹力纤维排列致密,内膜呈轻度增厚,偶有断层,可见少量脂质斑块和泡沫细胞,病变程度较C14组明显减轻。

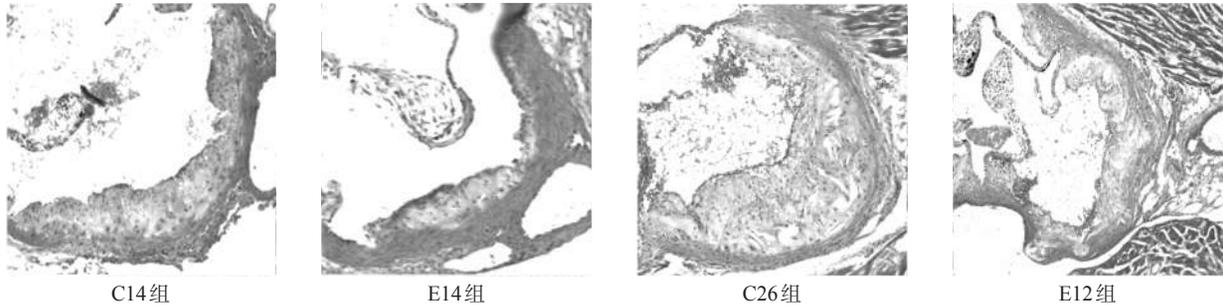
C26组小鼠较C14组小鼠病变明显加重,主动脉斑块进一步增厚,甚至斑块有破裂出血,内膜被淋巴细胞、炎性细胞浸润,可见大量胆固醇结晶,显示出易损斑块的特征。E12组小鼠主动脉斑块较C26组小鼠薄,病变程度较轻,胆固醇结晶较少,未见明显的易损斑块特征(图1)。

表4 本研究引物序列

基因名称	序列	扩增产物长度(bp)	基因号
脂联素	上游引物:5,-AATCATTATGACGGCAGCAC-3, 下游引物:5,-CCAGATGGAGGAGCACAGAG-3,	196	NM-009605
NF-κB	上游引物:5,-CAAGATCAATGGCATCACGG-3, 下游引物:5,-CGCATTCAAGTCATAGTCCC-3,	145	NM-008689
VCAM-1	上游引物:5,-TGCCGGCATATACGAGTGTGA-3, 下游引物:5,-CCCAGATGGCAGGTATTACCAAG-3,	390	NM-012889
SR-A	上游引物:5,-CATCGCAAACCTCTGACTGGA-3, 下游引物:5,-GAAGTTCCTGGAAGCGGTCTG-3,	145	NM-031195
CD36	上游引物:5,-GCAACAACAAGGCCAGGTAT-3, 下游引物:5,-AAGAGCTAGGCAGCATGGAA-3,	203	NM-007643
Beta-Actin	上游引物:5,-CCATCTACGAGGGCTATGCT-3, 下游引物:5,-CAAGAAGGAAGGCTGGAAAA-3,	511	

图1 两组小鼠主动脉窦横截面HE染色观察

(LM, ×100)



2.2 各组小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达水平及其血清含量的变化

表5显示,预防AS的研究中,14周实验后E14组小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达及其血清含量显著高于C14组小鼠( $P<0.01$ );继续给予ApoE<sup>-/-</sup>小鼠12周高脂饮食,C26组小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达和血清含量显著低于C14组;治疗AS的研究中,26周实验后E12组小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达及其血清含量显著高于C26组小鼠( $P<0.01$ ),但显著低于E14组小鼠( $P<0.05$ ),较C14组小鼠有所增加但无显著性差异。

2.3 各组小鼠主动脉 NF-κB、VCAM-1、SR-A、CD36 mRNA 表达及蛋白表达的变化

预防实验组14周末,E14组小鼠主动脉NF-κB、VCAM-1、SR-A mRNA 表达和蛋白表达均显著低于C14组( $P<0.01$ ),CD36 mRNA 表达和蛋白表达较C14组无明显差异;治疗实验组26周末C26、E12组小鼠主动脉NF-κB、VCAM-1、SR-A、CD36 mRNA 表达和蛋白表达均显著高于C14、E14组小鼠( $P<0.05$ );治疗实验组26周末,E12组小鼠主动脉NF-κB、VCAM-1、SR-A mRNA 表达和蛋白表达显著低于C26组( $P<0.05$ ),E12组小鼠主动脉CD36 mRNA 表达和蛋白表达较C26组小鼠降低但无显著性差异(见表6—9及图2)。

3 讨论

脂联素虽然是脂肪组织合成分泌的细胞因子,但肥胖者不同部位脂肪组织脂联素含量和分泌存在着差别,内脏脂肪组织是血清脂联素水平的重要因素,且脂联素有随内脏脂肪组织减少基因表达

表5 各组小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达及血清脂联素含量比较

组别	例数	脂联素 mRNA	血清脂联素(mg/L)
C14组	10	1.89±0.53	0.42±0.12
E14组	10	3.26±1.54 <sup>①</sup>	0.61±0.10 <sup>①</sup>
C26组	10	1.23±0.31 <sup>②③</sup>	0.30±0.08 <sup>②③</sup>
E12组	10	2.06±0.68 <sup>③⑤</sup>	0.49±0.11 <sup>④⑤</sup>

注:与C14组比较:① $P<0.01$ ,② $P<0.05$ ;与E14组比较:③ $P<0.01$ ,④ $P<0.05$ ;与C26组比较:⑤ $P<0.01$

表6 各组小鼠主动脉 NF-κB mRNA 及蛋白表达的变化

组别	例数	NF-κB mRNA	NF-κB 蛋白
C14组	10	1.01±0.25	1.22±0.30
E14组	10	0.63±0.15 <sup>①</sup>	0.94±0.23 <sup>①</sup>
C26组	10	1.38±0.31 <sup>③④</sup>	1.43±0.19 <sup>③④</sup>
E12组	10	1.19±0.29 <sup>②③⑤</sup>	1.28±0.24 <sup>②③⑥</sup>

注:与C14组比较:① $P<0.01$ ,② $P<0.05$ ;与E14组比较:③ $P<0.01$ ,④ $P<0.05$ ;与C26组比较:⑤ $P<0.01$ ,⑥ $P<0.05$

表7 各组小鼠主动脉 VCAM-1 mRNA 及蛋白表达的变化

组别	例数	VCAM-1 mRNA	VCAM-1 蛋白
C14组	10	1.05±0.10	1.23±0.22
E14组	10	0.71±0.05 <sup>①</sup>	0.84±0.13 <sup>①</sup>
C26组	10	1.41±0.21 <sup>③④</sup>	1.52±0.28 <sup>③④</sup>
E12组	10	1.23±0.15 <sup>②③⑥</sup>	1.33±0.18 <sup>②③⑥</sup>

注:与C14组比较:① $P<0.01$ ,② $P<0.05$ ;与E14组比较:③ $P<0.01$ ,④ $P<0.05$ ;与C26组比较:⑤ $P<0.01$ ,⑥ $P<0.05$

表8 各组小鼠主动脉 SR-A mRNA 及蛋白表达的变化

组别	例数	SR-A mRNA	SR-A 蛋白
C14组	10	1.11±0.10	1.13±0.19
E14组	10	0.66±0.09 <sup>①</sup>	0.59±0.08 <sup>①</sup>
C26组	10	1.45±0.17 <sup>③④</sup>	1.38±0.12 <sup>③④</sup>
E12组	10	1.21±0.14 <sup>②③⑤</sup>	1.22±0.15 <sup>②③⑥</sup>

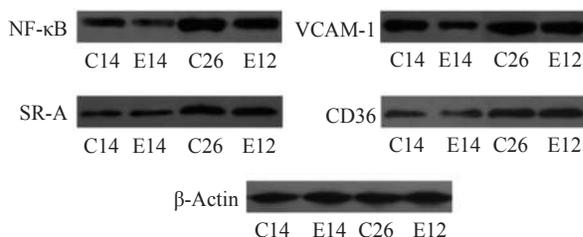
注:与C14组比较:① $P<0.01$ ,② $P<0.05$ ;与E14组比较:③ $P<0.01$ ,④ $P<0.05$ ;与C26组比较:⑤ $P<0.01$ ,⑥ $P<0.05$

表9 各组小鼠主动脉CD36 mRNA及蛋白表达的变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	CD36 mRNA	CD36蛋白
C14组	10	1.12±0.15	1.05±0.21
E14组	10	1.06±0.13	0.96±0.18
C26组	10	1.35±0.25 <sup>①③</sup>	1.25±0.19 <sup>①③</sup>
E12组	10	1.23±0.20 <sup>①③</sup>	1.10±0.21 <sup>②④</sup>

注:与C14组比较:① $P<0.01$ ,② $P<0.05$ ;与E14组比较:③ $P<0.01$ ,④ $P<0.05$ ;与C26组比较:⑤ $P<0.01$ ,⑥ $P<0.05$

图2 Western Blot检测主动脉NF-κB、VCAM-1、SR-A、CD36蛋白表达



水平升高的趋势<sup>[7]</sup>。临床资料显示,脂联素与AS发病的许多环节密切相关<sup>[8]</sup>,健康人血液中含有丰富,但在AS患者血液中的浓度却显著降低。由于脂联素具有多种抗AS的生物学作用,所以有氧运动可以通过提高脂肪组织脂联素 mRNA 表达及血清脂联素水平直接作用于发病的血管壁与AS斑块上发挥抗炎作用,从而预防和治疗AS。作者以往的研究发现,有氧运动可以显著提高ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉AdipoR1蛋白的表达,且有氧运动显著提高了小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 的表达水平和血清脂联素的水平,可提供更多的脂联素与血管壁上的AdipoR结合直接作用于血管的病变部位发挥预防、治疗AS作用<sup>[9]</sup>。本研究发现,在预防AS的研究中,E14组小鼠经过14周有氧运动的训练后,脂联素的基因表达和血清水平较C14组小鼠有显著提高,提示E14组小鼠AS病变的发展要慢于C14组小鼠,有氧运动有效延缓和抑制了ApoE<sup>-/-</sup>小鼠AS的发生、发展。在治疗AS的研究中,E12组小鼠经过12周有氧运动训练后,脂联素的基因表达水平和血清水平较C26组有显著提高,但其水平显著低于E14组,较C14组无显著差异,提示有氧运动虽然可以延缓ApoE<sup>-/-</sup>小鼠已形成的AS的进一步发展,但AS一旦形成,单纯用运动训练的方法来逆转的难度较大。

AS是一种慢性炎症疾病,血管壁的炎症反应最

初是对血管损伤的保护机制,通过炎症细胞增生保持机体内环境稳定,但炎症未能及时消除则会对组织、血管造成破坏,引发血栓、斑块破裂等并发症<sup>[10-11]</sup>。NF-κB的激活是炎症激活的关键步骤之一,NF-κB激活后可以进一步激活靶基因并引发转录,从而上调一些参与炎症反应的分子表达<sup>[12]</sup>。脂联素可以通过影响细胞内cAMPKA和NF-κB的信号通路来调节内皮细胞的炎症反应,内皮细胞被TNF-α等刺激物激活后能增加单核细胞的黏附,这是血管性疾病发生发展的决定性步骤<sup>[13]</sup>。本研究发现有氧运动可以显著提高ApoE<sup>-/-</sup>小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达及其血清水平,同时显著降低了主动脉NF-κB的基因和蛋白表达,而且无论是对预防实验组小鼠还是治疗实验组小鼠都有明显的效果。脂联素 mRNA 表达和血清水平的提高可以激活cAMPKA途径,抑制TNF-α诱导的NF-κB抑制蛋白的磷酸化及随后NF-κB的激活,从而抑制黏附分子的表达,达到保护血管壁和控制AS斑块发展的目的,此作用还可以随血清脂联素水平的提高而加强<sup>[14]</sup>。

VCAM-1是一种重要的介导白细胞、T淋巴细胞穿越微血管壁向组织浸润的黏附分子,在活化的血管内皮细胞表达较强。VCAM-1是免疫球蛋白家族的成员,与细胞间黏附分子-1(ICAM-1)一起参与介导白细胞与血管内皮细胞之间的黏附及白细胞向血管外的迁移、浸润过程,是炎症反应过程中的一个重要因子<sup>[15]</sup>,如果能有效降低主动脉VCAM-1的表达,阻断VCAM-1介导的这一过程,可以有效防治AS。本实验对ApoE<sup>-/-</sup>小鼠进行有氧运动干预,结果发现有氧运动能显著降低主动脉VCAM-1 mRNA和蛋白表达,这种影响不但在预防AS的过程中存在,而且在治疗AS的过程中也起作用。本研究发现有氧运动可以上调ApoE<sup>-/-</sup>小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 的表达和血清脂联素水平,由此推测有氧运动可通过促使更多的脂联素直接作用于血管病变部位,抑制人主动脉内皮细胞表面表达的VCAM-1、E-选择素及ICAM-1等,发挥抗AS的作用<sup>[16]</sup>。

巨噬细胞CD36和SR-A促进巨噬细胞、平滑肌细胞吞噬脂质,促进泡沫细胞的形成,加速AS的进展,是巨噬细胞、平滑肌细胞变为泡沫细胞过程中起主要作用的受体<sup>[17]</sup>。本研究表明有氧运动显著降低

了预防组和治疗组 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 SR-A mRNA 和蛋白表达,这可能与有氧运动显著提高了 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠脂联素的表达密切相关,原因是脂联素能改善主动脉内皮功能,抑制低密度脂蛋白胆固醇的氧化修饰,使 SR-A mRNA 及蛋白表达量降低。SR-A mRNA 及蛋白表达量降低可以阻止巨噬细胞摄取胆固醇,抑制巨噬细胞泡沫化来辅助完成抗 AS 的作用<sup>[18]</sup>。本实验结果显示不管是预防实验还是治疗实验,运动组 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 CD36 mRNA 和蛋白表达较模型组小鼠有降低趋势但均无显著性差异,其原因可能是 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉 CD36 mRNA 与蛋白表达对脂联素的量呈一定的剂量依赖性,本实验的运动强度可能并不能使 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠脂联素的表达量达到足够改变主动脉 CD36 mRNA 及蛋白表达发生显著变化的剂量。

#### 4 结论

有氧运动提高了 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达及血清水平,降低了小鼠主动脉 NF-κB、VCAM-1、SR-A mRNA 及蛋白表达,而且无论是对预防实验组小鼠还是治疗实验组小鼠都有明显的效果,这可能是脂联素在有氧运动预防及治疗 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 过程中的抗炎症作用机制之一。

#### 参考文献

[1] Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis:role of adiponectin[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2012, 12(2): 118—131.

[2] Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis[J]. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 2006, 12(2): 163—168.

[3] Birgit G. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010, 17(4): 332—341.

[4] Bloomgarden ZT. Inflammation, atherosclerosis, and aspects of insulin action[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(9): 2312—2319.

[5] Rudd JH, Hyafil F, Fayad ZA. Inflammation imaging in atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009, 29(10): 1009—1016.

[6] Fernando P, Bonen A, Hoffman-Goetz L. Predicting submaximal oxygen consumption during treadmill running in mice[J].

*Can J Physiol Pharmacol*, 1993, 71(10-11): 854—857.

[7] Turer AT, Khera A, Ayers CR, et al. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2515—2524.

[8] Amira OC, Naicker S, Manga P, et al. Adiponectin and atherosclerosis risk factors in African hemodialysis patient: a population at low risk for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Hemodial Int*, 2012, 16(1): 59—68.

[9] 吴卫东, 荆西民, 岳静静. 有氧运动对 ApoE 基因缺陷小鼠主动脉脂联素受体 1 蛋白表达的影响[J]. *中国体育科技*, 2012, 48(3): 116—118.

[10] Leinnoen M, Soiklsu P. Infection and atherosclerosis[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2002, 34(5): 12—20.

[11] Pentikäinen MO, Ooni K, Ala-korpel M, et al. Modified LDL-trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima[J]. *J Inter Med*, 2000, 247(3): 359—370.

[12] Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, et al. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-κB[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2008, 105(4): 1333—1341.

[13] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-κB signaling through a Camp-dependent pathway[J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1296—1301.

[14] Tomizawa A, Hattori Y, Kasai K, et al. Adiponectin induces NF-κB activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-κB activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs high molecular weight adiponectin[J]. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2008, 5(2): 123—127.

[15] Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, et al. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model[J]. *In Vivo*, 2012, 26(2): 243—250.

[16] Addabbo F, Nacci C, De Benedictis L, et al. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion via AdipoR1/NF-κB/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(10): 1143—1154.

[17] Mäkinen PI, Lappalainen JP, Heinonen SE, et al. Silencing of either SR-A or CD36 reduces atherosclerosis in hyperlipidaemic mice and reveals reciprocal upregulation of these receptors[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(3): 530—538.

[18] Manning-Tobin JJ, Moore KJ, Seimon TA, et al. Loss of SR-A and CD36 activity reduce atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidaemic mice[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009, 29(3): 19—26.