

中文摘要

研究背景：動脈粥樣硬化 atherosclerosis(AS)已經成為現代社會危害人類健康的重大疾病之一，現代研究表明炎症是其主要發病機制，而血管內皮細胞粘附分子的表達增多是炎症的始動階段。

細胞粘附分子是一類表達於細胞表面，介導細胞與細胞之間或細胞與基質之間相互接觸與結合的糖蛋白，以配體受體相對應的形式發揮作用，在介導單核細胞與血管內膜粘附方面起重要作用。目前研究較多，作用較明確的是 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin。

研究表明^[1]在AS中ICAM-1、VCAM-1和E-selectin介導調節單核細胞的粘附及穿越內皮的遊移，使單核細胞到內皮下，攝取氧化修飾低密度脂蛋白(ox-LDL)，變為啟動的巨噬細胞，最終成為充滿脂質的泡沫細胞，ICAM-1、VCAM-1和E-selectin還介導淋巴細胞聚集在損害部位，共同促進AS的慢性炎症過程；啟動的白細胞粘附到血管內皮能夠通過一系列機制促進內皮細胞(EC)損傷，血管功能障礙，使ICAM-1、VCAM-1和E-SELECTIN等粘附分子表達進一步增加，進而又吸引大量的白細胞，形成自我增殖的惡性循環。

丹參是在臨床應用了數千年的活血化瘀中藥，安全、有效，主要用於心腦血管疾病。現代藥理研究表明，丹參的脂溶性成分是心血管藥理活性的有效部位。隱丹參酮和丹參酮I是丹參主要脂溶性成分之一，研究表明有抗炎、殺菌、心血管保護等作用，藥理活性較強，具有很好的藥用開發價值。

目前 AS 的藥物治療，多毒副作用較大，且尚無特效藥物。因此，探討隱丹參酮和丹參酮I抗動脈粥樣硬化炎症的效果及其可能機制，對於開發安全有效的抗動脈粥樣硬化新藥，指導臨床用藥具有很強的現時意義。

本課題建立了 TNF- α 誘導的人臍靜脈內皮細胞炎症模型。主要用酶聯免疫吸附法 (ELISA), 免疫螢光染色法 (Immunofluorescent staining), 蛋白質印跡法 (Western blot), 即時螢光定量 PCR (real time-PCR) 等方法, 檢測隱丹參酮和丹參酮 I 對人臍靜脈內皮細胞粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 的表達是否有抑制作用, 並用 Immunofluorescent staining 法初步觀察隱丹參酮和丹參酮 I 對 NF- κ B 核轉移的作用, 從而探討其抗 AS 的效果及可能的機制, 為抗動脈粥樣硬化新藥的研發提供前期研究。

目的: 探討隱丹參酮和丹參酮 I 對 TNF- α 誘導的人臍靜脈內皮細胞 (HUVEC) 粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 表達的影響, 以闡明其抗動脈粥樣硬化作用及機制。為開發安全有效的抗動脈粥樣硬化新藥進行前期研究。

方法: 通過建立 TNF- α 誘導的 HUVEC 細胞炎症模型, 以抗氧化劑吡咯烷二硫代氨基甲酸鹽 (PDTC) 做為陽性對照, 用 ELISA、Immunofluorescent staining 測定內皮細胞表面 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 的表達, Western blot 測定內皮細胞中 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 的蛋白表達, 用 real time-PCR 法檢測 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 的 mRNA 表達, 用 Immunofluorescent staining 檢測核轉錄因數 NF- κ B p65 蛋白的核轉運。

結果:

- 1 TNF- α 可顯著增加 HUVEC 細胞粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 的表達。
- 2 隱丹參酮和丹參酮 I (3 μ M, 1 μ M) 可明顯降低 TNF- α 誘導的 HUVEC 細胞表面粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 增多。

- 3 隱丹參酮和丹參酮I (3 μ M, 1 μ M)可明顯抑制 TNF- α 誘導的 HUVEC 細胞 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 蛋白表達、明顯抑制 TNF- α 誘導的 HUVEC 細胞 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 基因表達。
- 4 隱丹參酮和丹參酮I (3 μ M, 1 μ M) 對 TNF- α 誘導的 HUVEC 細胞核轉錄因數 NF- κ B p65 蛋白的核轉移有抑制作用。

結論：隱丹參酮和丹參酮I可抑制TNF- α 誘導的HUVEC細胞粘附分子 ICAM-1、VCAM-1和E-selectin的蛋白與基因表達，從而抑制AS的炎症過程，發揮抗AS的作用，可能與抑制轉錄因數NF- κ Bp65蛋白的核轉運有關。

關鍵詞：隱丹參酮；丹參酮I；人臍靜脈內皮細胞；粘附分子；炎症