

到,PI₃K 特异性抑制剂可完全逆转 oxLDL 的促 VSMC 增殖及活化 PKB 激酶作用,说明 oxLDL 的上述作用是由 PI₃K 介导的。

他汀类药物被一系列大规模多中心随机对照临床试验证实具有理想的冠心病一、二级预防效果,对其非调脂作用研究表明,该类物质可抑制 VSMC 增殖、迁移,诱导 VSMC 凋亡^[3],并发现与抑制 HMG-CoA 还原酶,减少异戊二烯化类生成有关,但胞内信号转导机制不明。最近 Martinez-Gonzalez 等^[10]发现洛伐他汀可抑制 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 等的促人 VSMC DNA 合成及 IGF-1 的上调 cfos mRNA 表达作用,但并不抑制 PKC 活化剂 PMA 诱导的 cfos mRNA 表达,提示洛伐他汀可能通过抑制其他信号通路最终影响 VSMC 增殖。本实验显示,阿托伐他汀可抑制 VSMC 增殖,并且此作用被 MVA 完全逆转,提示阿托伐他汀对 VSMC 增殖的抑制与减少 MVA 产生有关。PKB 蛋白表达水平未见明显改变,但可显著抑制 PKB 活性,在 1 μmol/L 时使 PKB 活性降低至对照组的 20%。提示阿托伐他汀可能通过对 PKB 活性而非蛋白表达的调节对 VSMC 发挥迅速、全面的调控作用。

总之,PI₃K/PKB 信号通路是 oxLDL 病理生理作用的重要细胞内机理之一,阿托伐他汀可能通过调节该转导系统而抑制 VSMC 的生物学功能,此为 oxLDL 病理生理机理研究及阿托伐他汀用于 AS 等以 VSMC 增生为主要病理改变疾病的治疗提供了新的思路与理论基础。

参 考 文 献

1 Clair R W St. Pathogenesis of atherosclerosis. *Cardiol Rev*,

1997,5:14-24

- 2 Burgering BM, Coffey PT. Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction. *Nature*, 1995,376:599-602.
- 3 吴兴利,王士雯. 他汀类药物的非降脂作用. *中华老年医学杂志*,2001,20:154-156
- 4 Chuang BH. Preparation and quantification isolation of plasma lipoproteins: rapid single discontinuous density gradient ultracentrifugation in a vertical rotor. *J Lipid Res*, 1980, 21:284-289.
- 5 Campana WM, Darin SJ, Obrien JS. Phosphatidylinositol 3-kinase and Akt protein kinase mediate IGF-1- and prosap-tide-induced survival in Schwann cells. *J Neurosci Res*, 1999,57:332-344.
- 6 Martens JS, Reiner NE, Herrera-Velit P, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase is involved in the induction of macrophage growth by oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1998,273(9):4915-4920.
- 7 Herry JM, Kozak M, Stafforini DM, et al. Oxidatively modified LDL contains phospholipids with platelet-activating factor-like activity and stimulates the growth of smooth muscle cells. *J Clin Invest*,1995,96:2322-2330
- 8 Kusunohara M,Chait A,Cader A, et al. Oxidized LDL stimulates mitogen-activated protein kinases in smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997,17(1): 141-148
- 9 Downward J. Lipid-regulated kinases: some common themes at last. *Science*,1998,279(5351):673-674.
- 10 Martinez -Gonzalez J, Vinals M, Vidal F, et al. Mevalonate deprivation impairs IGF-1/insulin signaling in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*,1997,135:213-223.

(收稿日期:2003-04-28)

(本文编辑 缪其宏)

· 消 息 ·

《糖尿病足国际临床指南》出版

本书由糖尿病足国际工作组撰写,国际糖尿病足工作组成员、中华医学会糖尿病学分会足病组组长许樟荣教授等翻译,中华医学会糖尿病学分会主任委员钱荣立教授审校。全书分为 3 部分:糖尿病对社会经济的影响以及采取有效的干预策略来降低这些影响的可行性,适合于卫生政策制定者阅读;糖尿病足预防和处理国际共识,列出了糖尿病足病变的一系列重要概念和定义,总结了现有的预防和处理策略,适合于糖尿病足专家阅读;糖尿病足预防和处理的具体临床实践指南,适合于医务人员和所有糖尿病患者及其亲属在日常生活中阅读和应用。邮购地址:100842 北京复兴路 22 号甲 3,人民军医出版社图书部 秦素利收,电话:010-51927286,定价:30 元。