

全反式维甲酸对实验性动脉粥样硬化兔动脉血管内皮依赖性舒张功能的影响

丁延辉, 丁俊丽, 周青, 汪渊

摘要 目的 探讨全反式维甲酸(ATRA)对实验性动脉粥样硬化兔动脉血管内皮依赖性舒张功能的影响。方法 普通级新西兰大白兔随机分为3组,正常组:饲喂普通饲料;模型组:饲喂高脂饲料(普通饲料+1%胆固醇+5%猪油);ATRA组:饲喂高脂饲料,同时ATRA灌胃5 mg/(kg·d)。分别于2、4、8、12周后处死取血,检测血清中血脂指标;油红染色观察大体斑块形成情况;HE染色观察动脉的内皮结构变化;8周后,每组随机取3只实验兔进行离体动脉环实验,检测兔动脉内皮依赖性舒张功能(EDD)及非内皮依赖性舒张功能(NEDD)。结果 与正常组相比,2周后,模型组血清中总胆固醇(TCH)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)浓度显著升高($P < 0.05$);4周后,三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)浓度明显升高($P < 0.05$);油红染色表明2周时脂质斑块不明显,4周以后脂质斑块明显;HE染色显示内膜增厚,泡沫细胞增多,平滑肌细胞极性紊乱,向内膜迁移;内皮依赖性舒张功能高脂组EDD显著低于正常组($P < 0.05$)。与模型组相比,ATRA治疗组血清中TG浓度无差异,TCH浓度明显下降($P < 0.05$),HDL-C浓度4周及12周时明显升高($P < 0.05$),LDL-C浓度2周及12周时降低($P < 0.05$);油红染色表明4周后可见脂质斑块;HE染色显示内膜稍微增厚,泡沫细胞减少,平滑肌细胞排列较整齐;内皮依赖性舒张功能检测表明当乙酰胆碱浓度为 10^{-7} mol/L时,ATRA组EDD显著高于高脂组($P < 0.05$)。结论 血脂升高可引起动脉粥样硬化的发生,动脉内皮损伤使内皮依赖性舒张功能下降,ATRA可能通过降低血脂改善内皮依赖性舒张功能。

关键词 全反式维甲酸;动脉粥样硬化;内皮依赖性舒张功能

中图分类号 R 972.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)01-0007-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.002

2016-11-04 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81470568)

作者单位:安徽医科大学分子生物学实验室、生物化学与分子生物学教研室、安徽省省部共建教育部重要遗传病基因资源利用重点实验室,合肥 230032

作者简介:丁延辉,女,硕士研究生;

汪渊,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:wan-gyuan@ahmu.edu.cn

高血脂、高血压、糖尿病等可导致血管脂质沉积、狭窄、堵塞,引发动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),给人类健康带来威胁。AS是一个多因素作用且缓慢进展的病理过程,研究^[1]表明,血管内皮细胞功能障碍是AS发病的早期关键性环节。AS初期,血脂升高,单核细胞迁入内膜下,活化为巨噬细胞吞噬脂质,形成泡沫细胞,内膜增厚,使内皮功能发生病理改变^[2]。在AS斑块形成过程中,动脉力学、基质重塑与脂质沉积等动脉微环境组件相互影响,调节血管内皮细胞功能进而调节局部斑块形成的敏感性^[3],由此看出,探索降血脂、维护血管内皮结构功能完整的相关药物可为临床治疗AS另辟新径。

全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)是维生素A在体内的天然衍生物,临床上多用于急性早幼粒细胞白血病、骨髓异常增生以及牛皮癣等皮肤病。相关研究^[4-7]证实,ATRA可促进肿瘤细胞分化凋亡,抑制平滑肌细胞迁移,血小板聚集及血栓和炎症的发生,也可诱导多能干细胞分化为功能平滑肌细胞。近年来,可见ATRA用于AS发生发展过程中炎症反应及斑块细胞凋亡的相关研究^[8],但关于ATRA针对内皮的作用及其机制的研究少有报道。该研究通过离体动脉环等试验探讨ATRA对AS动脉血管内皮依赖性舒张功能的影响,为ATRA作用于AS的机制探索奠定基础。

1 材料与方法

1.1 主要仪器 全波长酶标仪(ThermoMultiskan-GO,美国Thermo-Fisher公司);制冰机(AF100,意大利SCOTSMAN公司);电热三用水箱(北京医疗设备厂);离心机(LDZ5-2型,珠江黑马医学仪器有限公司);纯水机(HB-RO/05,杭州惠邦净水设备有限公司);电子天平(JY2002,FA2004,上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂);石蜡切片机;正置式生物显微镜(DM4000B,德国Leica公司);4℃冰箱(海尔集团青岛电冰箱柜总厂);-20℃冰箱(海尔集团青岛电冰箱柜总厂);-80℃超低温冰箱(美国

Advantage公司);张力换能器(FT-400S型,成都泰盟科技有限公司);生物机能实验系统(BL-420S,成都泰盟科技有限公司)。

1.2 实验动物与试剂 雄性新西兰纯种大白兔由山东青岛康大集团提供,普通级,(1.8 ± 0.2) kg。胆固醇购自中国医药(集团)上海化学试剂公司(AR级);ATRA由安徽医科大学临床药理研究所提供;普通兔饲料由安徽医科大学实验动物中心提供;三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TCH)浓度测定试剂盒购自浙江东瓯诊断产品有限公司,低密度脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)浓度测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 AS模型的建立 90只普通级新西兰大白兔普通饲料适应性喂养10 d后随机分为3组,正常组:常规饲料喂养;模型组:高脂饲料(普通饲料+1%胆固醇+5%猪油)喂养;ATRA组:给予高脂饲料喂养同时5 mg/(kg·d) ATRA灌胃。所有动物分别于2、4、8、12周后处死,取血进行血脂水平分析6只/(组·周)。

1.4 标本制备 耳缘静脉注射3%戊巴比妥钠(3 g戊巴比妥钠溶解于100 ml生理盐水中),动物麻醉后颈动脉取血,离心取血清,-20℃冰箱保存备用;动物经腹部解剖放干血液后尽快剥离出动脉,于冰上PBS漂洗去除血管内外血渍并分离血管周围的结缔组织及脂肪组织,于胸主动脉取一小部分放入福尔马林(10%甲醛溶液)固定,石蜡包埋,切片后HE染色;余下的动脉经液氮冷冻后置-80℃保存备用。

1.5 指标检测方法

1.5.1 血脂测定 用全波长酶标仪检测不同实验组动物血清中TG、TCH、LDL-C、HDL-C的浓度,所有测定项目使用酶偶联比色法。

1.5.2 斑块的形成检测 用油红染色法对动脉大体进行染色,观察脂质斑块的形成情况,HE染色观察内膜的形态结构。

1.5.3 离体胸主动脉环检测血管内皮舒张功能

1.5.3.1 离体动脉环检测血管内皮依赖性舒张功能 8周后,每组3只动物麻醉处死后尽快分离出胸主动脉,在预冷并通入95% O₂ + 5% CO₂混合气体(混合氧)的Krebs液中剥离出胸主动脉,漂洗后分成4个约4 mm的小段分别将其套在不同的与张力传感器相连的不锈钢小环上;悬浮于内含5 ml

Krebs液的37℃恒温浴槽;通入混合氧调节静息张力为2 g,平衡孵育1 h,每15 min换Krebs液;平衡后加入5 ml 37℃高钾溶液刺激10 min,观察张力变化以确定血管是否完好;用37℃Krebs液冲洗3次,每次10 min;加入去氧肾上腺素(phenylephrine, PE) 10^{-6} mol/L预收缩动脉环10 min,达峰值后用依次加入5 μl 10^{-9} ~ 10^{-4} mol/L的乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)累加计量舒张动脉环,以检测动脉血管内皮依赖性舒张功能(endothelial-dependent dilation, EDD)。由生物机能实验系统(BL-420S)全程记录张力变化。

1.5.3.2 离体动脉环检测血管非内皮依赖性舒张功能 上述各浓度Ach加完后用37℃Krebs液冲洗3次,每次10 min,加入PE(10^{-6} mol/L)预收缩动脉环,达峰值后依次加入5 μl 10^{-9} ~ 10^{-4} mol/L的硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)累加计量舒张动脉环,以检测动脉血管非内皮依赖性舒张功能。

1.6 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行分析,组间比较采用单因素方差分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清中血脂TG、TCH、HDL-C、LDL-C浓度比较 与正常组相比,2周时,模型组血清中TG和HDL-C的浓度比较,组间差异无统计学意义,TCH和LDL-C浓度显著升高($P < 0.05$);4周后,TG、TCH、HDL-C、LDL-C的浓度明显升高($P < 0.05$)。与模型组相比,2周后,ATRA组TG的浓度无明显变化,TCH的浓度显著降低($P < 0.05$),而HDL-C的浓度仅2周时明显升高($P < 0.05$),LDL-C的浓度于2周及12周时显著降低($P < 0.05$),见表1。

2.2 油红染色及HE染色 各组大体照片及油红染色的结果表明,2周时斑块形成不明显,自4周开始高脂模型组斑块形成越来越大,ATRA治疗组斑块形成比模型组稍微减轻(图1、2)。光镜观察HE染色,正常组胸主动脉内膜光滑完整,未见明显斑块,且中层平滑肌排列整齐;高脂模型组内膜明显增厚且随时间递增,粥样斑块向内膜表面隆起,可见大量泡沫细胞,平滑肌细胞极性紊乱,向内膜迁移增殖;ATRA治疗组可见脂质斑块,内膜稍微增厚,泡沫细胞比模型组少,平滑肌细胞排列较整齐(图3)。

2.3 离体胸主动脉环检测血管内皮舒张功能的测定 EDD用Ach引起的舒张值与PE引起的收缩值

表1 2、4、8、12周时 ATRA 对 AS 模型兔血脂的浓度影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TG (mmol/L)	TCH (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常组 (n=5)	2周	0.94 ± 0.16	2.38 ± 1.13	1.04 ± 0.40	0.15 ± 0.36
	4周	0.87 ± 0.59	1.95 ± 0.58	1.21 ± 0.26	0.80 ± 0.13
	8周	0.77 ± 0.38	2.56 ± 0.55	0.88 ± 0.17	1.25 ± 0.96
	12周	0.60 ± 0.28	1.53 ± 0.37	1.48 ± 0.35	0.62 ± 0.27
模型组 (n=6)	2周	1.41 ± 0.84	14.86 ± 2.97*	1.03 ± 0.59	2.95 ± 0.62*
	4周	2.43 ± 0.91*	32.47 ± 3.36*	5.97 ± 1.92*	12.93 ± 5.49*
	8周	3.93 ± 3.62*	43.57 ± 7.76*	8.61 ± 4.04*	17.31 ± 2.39*
	12周	6.72 ± 2.31*	55.95 ± 11.09*	6.28 ± 3.47*	18.99 ± 2.78*
ATRA 组 (n=4)	2周	1.05 ± 0.19	8.38 ± 1.39* Δ	2.32 ± 0.89* Δ	1.67 ± 0.25* Δ
	4周	1.25 ± 0.64	21.90 ± 5.97* Δ	1.30 ± 0.33 Δ	8.05 ± 2.02*
	8周	1.65 ± 0.74	27.84 ± 6.58* Δ	5.14 ± 0.82*	17.20 ± 4.00*
	12周	6.09 ± 2.31*	44.14 ± 1.56* Δ	8.48 ± 1.54*	14.43 ± 1.40* Δ

与正常组比较: * P < 0.05; 与模型组比较: Δ P < 0.05

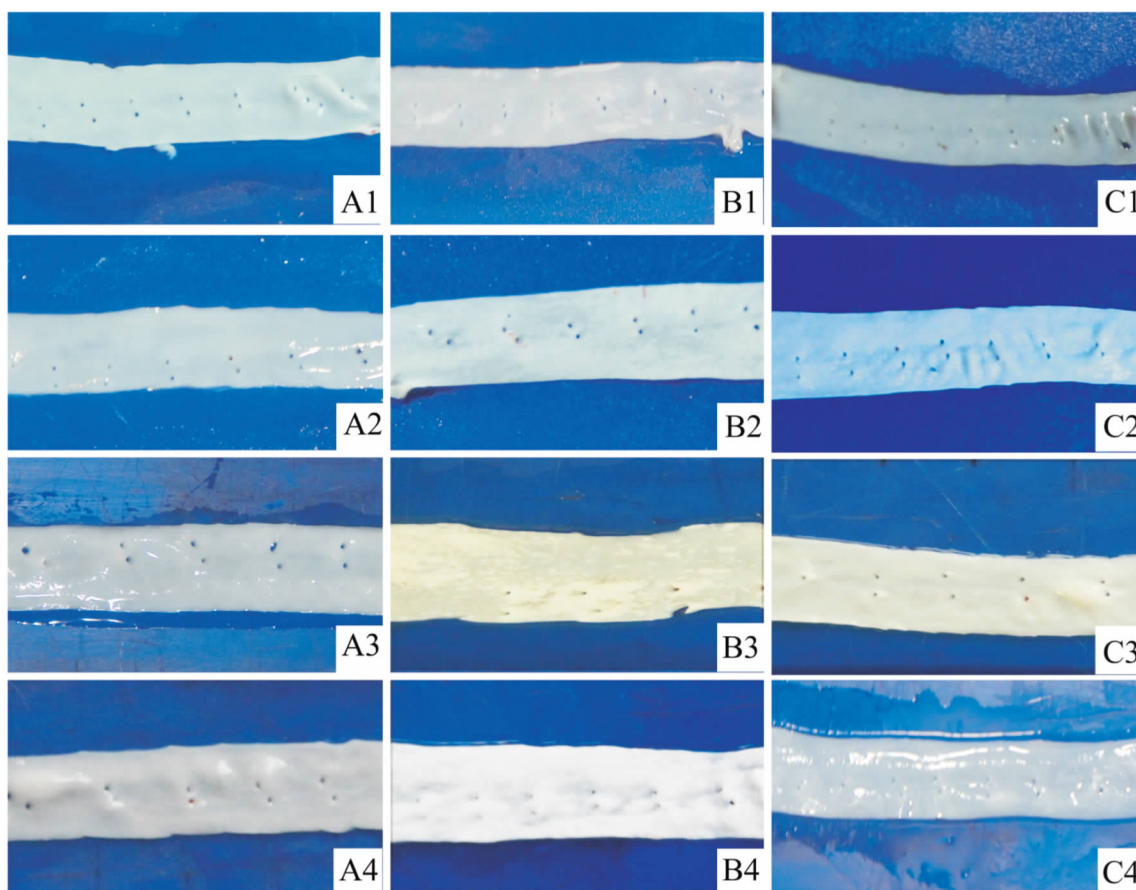


图1 2、4、8、12周胸主动脉的大体形态

A: 正常组; B: 模型组; C: ATRA 组; 1: 2周; 2: 4周; 3: 8周; 4: 12周

之比的百分数表示, 所有数据表示为 $\bar{x} \pm s$ 。高脂模型组 EDD 显著低于正常组 ($P < 0.05$) ,当 Ach 浓度为 10^{-7} mol/L 时, ATRA 治疗组 EDD 显著低于正常组 ($P < 0.05$) ,高于高脂组 ($P < 0.05$) (表 2、图 4); 正常组、高脂模型组及 ATRA 治疗组在实验涉及的任意 SNP 浓度下的 NEDD 差异均无统计学意义(表 3、图 5)。

3 讨论

AS 是导致冠心病、脑梗死、周围血管疾病的主要原因, 是一种发生机制较为复杂的慢性疾病, 严重威胁人类健康。当机体血脂升高引发血管内皮细胞和平滑肌细胞损伤造成内皮功能紊乱, 而内皮细胞功能障碍被认为是早期 AS 过程中重要的病理生理

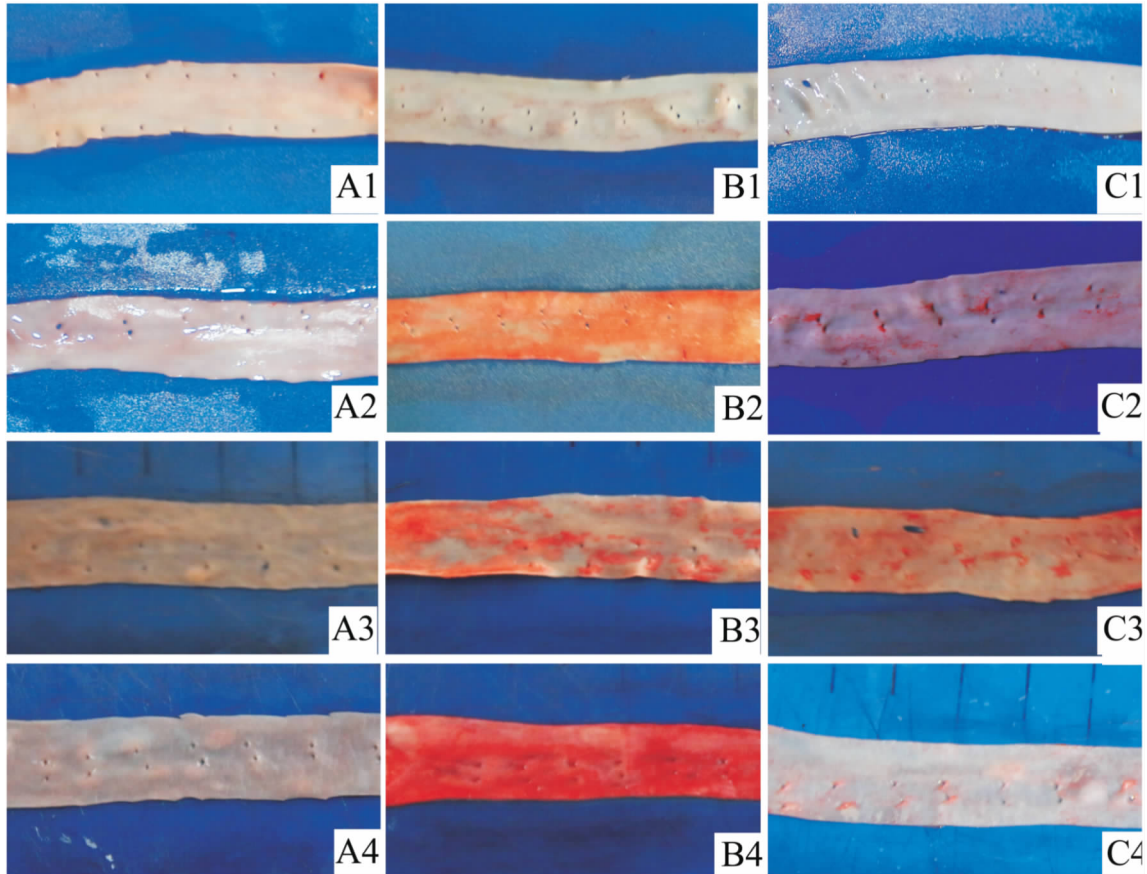


图2 2、4、8、12周胸主动脉的油红染色
A:正常组;B:模型组;C: ATRA组;1:2周;2:4周;3:8周;4:12周

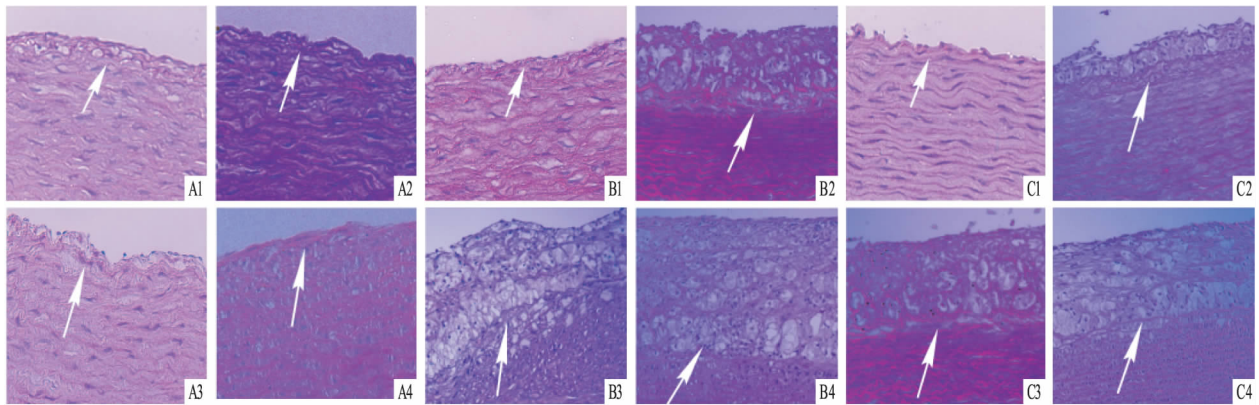


图3 2、4、8、12周胸主动脉的HE染色 ×100
A:正常组;B:模型组;C: ATRA组;1:2周;2:4周;3:8周;4:12周;箭头所指为平滑肌细胞与内膜之间的内弹力膜

变化^[2],内皮细胞形态结构和功能改变,导致血管屏障功能受损,脂质浸润,内皮源性的血管舒张因子合成减少等病理变化。另一方面,血管平滑肌细胞向内膜增殖迁移,单核细胞和巨噬细胞黏附于血管壁并吞噬大量脂质物质,进一步形成肌源性泡沫细胞,脂质斑块。Zhou et al^[2]研究表明 ATRA 可能通过抑制纤维蛋白原的表达抑制了血小板的活化进而

抑制血栓的形成来改善高脂饮食引起的 AS。

目前 ATRA 临床上多用于如白血病、牛皮癣等由增生过多引起的疾病,科研方面多见于肿瘤相关研究^[6-7],可有效抑制细胞增殖迁移,促进细胞分化;也有研究^[4-5]表明 ATRA 与初期 AS 和冠状动脉介入术后再狭窄的发生发展具有密切关系。本研究表明,长期高脂饮食后血脂升高,导致 AS 的发生,

表2 ATRA对累积浓度ACh作用
兔主动脉环舒张反应的影响 (% n=3 $\bar{x} \pm s$)

Ach 累积浓度 (mol/L)	正常组	模型组	ATRA 组	F 值
10 ⁻⁹	23.87 ± 4.62	16.37 ± 4.55	23.52 ± 1.17	3.717
10 ⁻⁸	25.85 ± 5.01	18.66 ± 2.81	25.72 ± 1.90	4.159
10 ⁻⁷	57.95 ± 2.35	22.01 ± 1.68*	33.29 ± 8.79* #	35.559
10 ⁻⁶	87.94 ± 8.24	40.22 ± 10.02*	47.99 ± 9.61*	22.635
10 ⁻⁵	81.73 ± 5.96	38.03 ± 6.79*	47.42 ± 6.33*	39.125
10 ⁻⁴	62.88 ± 8.54	27.59 ± 3.58*	40.79 ± 9.29*	16.640

与正常组比较: * P < 0.05; 与模型组比较: # P < 0.05

表3 ATRA对累积浓度SNP作用
兔主动脉环舒张反应的影响 (% n=3 $\bar{x} \pm s$)

SNP 累积浓度 (mol/L)	正常组	模型组	ATRA 组	F 值
10 ⁻⁹	23.70 ± 2.62	16.12 ± 2.86	21.74 ± 3.45	5.176
10 ⁻⁸	30.86 ± 7.59	22.22 ± 4.83	24.76 ± 5.74	1.556
10 ⁻⁷	52.06 ± 9.07	43.05 ± 15.25	38.56 ± 6.99	1.170
10 ⁻⁶	87.99 ± 11.12	78.79 ± 15.37	82.59 ± 11.76	0.386
10 ⁻⁵	102.98 ± 5.57	96.05 ± 6.40	101.44 ± 3.68	1.393
10 ⁻⁴	107.92 ± 1.42	104.56 ± 2.99	106.89 ± 3.30	1.218

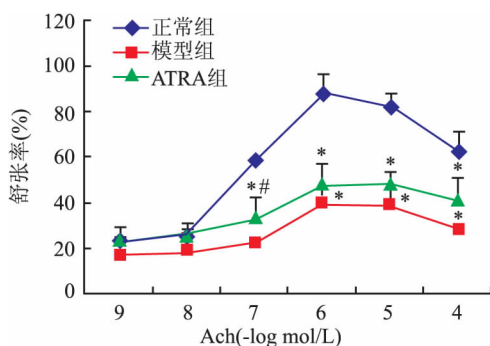


图4 各组 ACh 诱导的离体动脉环舒张率的比较
与正常组比较: * P < 0.05; 与模型组比较: # P < 0.05

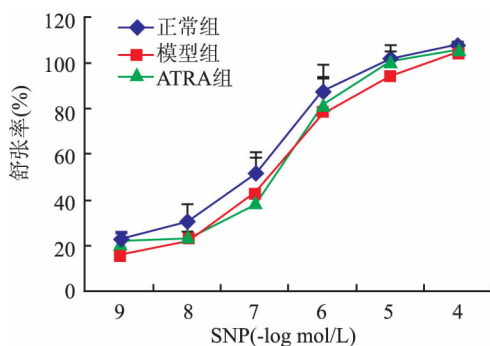


图5 各组 SNP 诱导的离体动脉环舒张率的比较

在 AS 初期, ATRA 可降低血清中总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇的浓度, 改善 AS 的发生发展, 尤其对血清中胆固醇作用明显, 有研究^[9-10]表明 ATRA

可用于 AS 的治疗主要通过维甲酸受体介导上调线粒体固醇 27-羟化酶 (CYP27A1) 的表达, 使巨噬细胞中脂质外流从而表现为抗 AS 的作用。

AS 的发生机制十分复杂, 其中高脂血症通过损伤血管内皮细胞, 促进血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 异常增殖成为导致 AS 病变的重要因素。有研究^[4, 11]表明, 随着 AS 发生发展, 平滑肌细胞的增殖与凋亡均增加, VSMC 的表型可由收缩型转化为具有显著增殖特性的合成型, 而 ATRA 可抑制平滑肌细胞的增殖与迁移从而降低肌源性泡沫细胞的形成。另外, 内皮细胞损伤造成内皮功能紊乱, 内皮依赖性血管舒张因子 (nitric oxide, NO) 合成下降, 使 EDD 下降。ACh 通过内皮舒张因子作用于平滑肌细胞, 使血管平滑肌细胞内 cGMP 浓度升高引起血管舒张, SNP 则是直接作用于血管平滑肌细胞, 使细胞内 cGMP 水平升高引起血管舒张^[12]。研究^[13]表明, ATRA 可通过 KLF4 促进 VSMC 的分化, 抑制其增殖活力, 增强 VSMC 对 ACh 刺激引起的收缩反应。通过经典的动脉环体外实验证明了 AS 初期内皮依赖性舒张功能下降, ATRA 可有效改善这一病理反应。前期研究^[5, 14]表明, ATRA 可通过上调二甲氨基赖氨酸水解酶使内皮细胞产生 NO, 且这一作用具有时间依赖性, NO 合成增多可改善内皮依赖性舒张功能, 还证明了 ATRA 改善 EDD 可能与其下调内皮细胞 Cav-1 表达, 上调 eNOS 增加 NO 含量密切相关。

本研究表明 ATRA 可通过降低血中胆固醇浓度改善 AS, 而其改善 AS 内皮依赖性舒张功能的具体机制还需要进一步研究, 本次动脉环实验样本较少, 下一步可增加样本量, 不同浓度 ATRA 与血管体外共孵育后观察 EDD 的变化。总之, ATRA 在 AS 的治疗上前景可观, 对其用药剂量及作用机制仍需深入探讨, 为临床上投入使用奠定基础。

参考文献

- [1] 邱雅慧. 血管内皮细胞的功能以及损伤修复与动脉粥样硬化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复 2007, 11(10): 1927-33.
- [2] Zhou B, Pan Y, Hu Z, et al. All-trans-retinoic acid ameliorated high fat diet-induced atherosclerosis in rabbits by inhibiting platelet activation and inflammation [J]. J Biomed Biotechnol 2012, 2012: 259693.
- [3] Yurdagul A Jr, Finney A C, Woolard M D, et al. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis [J]. Biochem J 2016, 473(10): 1281-95.
- [4] Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, et al. Effects of local all-trans-retinoic acid delivery on experimental atherosclerosis in the rabbit carotid artery [J]. Cardiovasc Res 2003, 57(2): 544-53.

- [5] Achan V, Tran C T, Arrighi F, et al. All-*trans*-retinoic acid increases nitric oxide synthesis by endothelial cells a role for the induction of dimethylargininedimethylaminohydrolase [J]. *Circ Res*, 2002 90(7):764–9.
- [6] Wang B, Yan Y, Zhou J, et al. A novel all-*trans* retinoid acid derivatives inhibits the migration of breast cancer cell lines MDA-MB-231 via myosin light chain kinase involving p38-MAPK pathway [J]. *Biomed Pharmacother* 2013 67(5):357–62.
- [7] Vazão H, das Neves R P, Grãos M, et al. Towards the maturation and characterization of smooth muscle cells derived from human embryonic stem cells [J]. *PLoS One* 2011 6(3):e17771.
- [8] 王育盛. 全反式维甲酸对血管粥样硬化病变作用的研究进展 [J]. *心血管病学进展* 2012 33(3):375–8.
- [9] Fu H, Wu C, Riaz H, et al. β -Cryptoxanthin uptake in THP-1 macrophages up regulates the CYP27A1 signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res* 2014 58(3):425–36.
- [10] Szanto A, Benko S, Szatmari I, et al. Transcriptional regulation of human CYP27 integrates retinoid, peroxisome proliferator-activated receptor, and liver X receptor signaling in macrophages [J]. *Mol Cell Biol* 2004 24(18):8154–66.
- [11] Pidkivka N A, Cherepanova O A, Yoshida T, et al. Oxidized phospholipids induce phenotypic switching of vascular smooth muscle cells *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cir Res* 2007, 101(8):792–801.
- [12] Rapoport R M, Murad F. Endothelium-dependent and nitrovasodilator-induced relaxation of vascular smooth muscle: role of cyclic GMP [J]. *J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res*, 1983 9(4–5):281–96.
- [13] 王超. KLF4 在全反式维甲酸诱导血管平滑肌细胞分化中的作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [14] 王小扁, 汪渊. 全反式维甲酸通过下调小窝蛋白-1 表达和上调一氧化氮合酶活性改善动脉粥样硬化兔内皮功能 [J]. *安徽医科大学学报* 2012 47(11):1376.

Effect of all-*trans*-retinoic acid on endothelial-dependent dilation in atherosclerosis rabbits

Ding Yanhui, Ding Junli, Zhou Qing, et al

(Laboratory of Molecular Biology, Dept of Biochemistry and Key Laboratory of Gene Resource Utilization for Severe Disease of Anhui Province, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the effects of all-*trans*-retinoic acid (ATRA) on endothelial-dependent dilation in experimental atherosclerosis rabbits. **Methods** New Zealand white rabbits were randomly divided into 3 groups: the normal group were fed on standard diet; high-fat diet model group were fed on high-fat diet (standard diet supplemented with 1% cholesterol + 5% lard); ATRA group were fed on high-fat diet and 5 mg/(kg · day) administered orally. After 2, 4, 8, 12 weeks, experimental rabbits were sacrificed to get blood and blood lipids were tested with a kit; the formation of lipid plaque was observed by oil red staining and the change of endothelial structure was watched by HE staining. After 8 weeks, 3 rabbits of each group were randomly assigned to detect endothelial-dependent dilation and non-endothelial-dependent dilation on isolated arterial rings. **Results** Compared with the normal group, after 2 weeks, the concentration of total cholesterol (TCH) and LDL-C in model group increased significantly ($P < 0.05$). The concentration of triglyceride (TG) and HDL-C increased significantly after 4 weeks ($P < 0.05$); Oil red staining showed that in two weeks, lipid plaque was not obvious; 4 weeks later, the lipid plaque was increased; HE staining showed that the intima was thickened with the passage of time; the foam cells increased; the vascular smooth muscle cell polarity was disordered, and migrating to the intima; the change of EDD indicated that the model group attenuated conspicuously ($P < 0.05$). Compared with the model group, in ATRA group, there was no difference in the concentration of TG. The concentration of TCH decreased significantly ($P < 0.05$); the concentration of HDL-C for 4 weeks and 12 weeks significantly increased ($P < 0.05$). The level of LDL-C for 2 weeks and 12 weeks reduced ($P < 0.05$); Oil red staining revealed that the lipid plaque was visible after 4 weeks; HE staining indicated that compared with the model group, the intima of ATRA group was slightly thickened, foam cells were reduced, and arrangement of the smooth muscle cells was more neatly; when the level of Ach was 10^{-7} mol/L, the EDD of ATRA group was significantly higher than that in the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hyperlipidemia is a cause of atherosclerosis. The damaged artery endothelium makes endothelial-dependent dilation decreased, and ATRA might improve endothelium dependent relaxing function by reducing serum lipids.

Key words ATRA; atherosclerosis; endothelial-dependent dilation