

核因子 κ B 和 AP1 介导了大鼠血管平滑肌细胞中 肿瘤坏死因子 α 诱导的 ADAMTS-7 表达升高

王利, 刘博, 王宪, 孔炜

(北京大学医学部生理学与病理生理系 北京大学分子心血管教育部重点实验室, 北京市 100083)

[关键词] 病理学与病理生理学; 核因子 κ B; 血管平滑肌细胞; 肿瘤坏死因子 α

背景与目的 在动脉粥样硬化和再狭窄等疾病中, 基质金属蛋白酶直接参与了血管平滑肌周围基质的降解和重塑, 从而影响到平滑肌的迁移和增殖, 对于动脉粥样硬化和再狭窄的发生起着关键性的作用。ADAMTS-7 是作者新发现的一种金属蛋白酶, 属于 ADAMTS (含 iv 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶; a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) 家族中的一员。我们以往的研究证实 ADAMTS7 可以降解血管外基质蛋白软骨基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP)。**方法与结果** 采用免疫组织化学染色, 发现在人血管增生内膜和粥样斑块处有 ADAMTS7 的高表达, 同样在高脂喂养发生动脉粥样硬化的载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠斑块中也发现其高表达。激光共聚焦显微镜免疫荧光共定位发现 ADAMTS-7 主要定位于主动脉巨噬细胞和平滑肌细胞。各种致动脉粥样硬化的危险因子如肿瘤坏死因子 TNF- α , 氧化型低密度脂蛋白氧化型低密度脂蛋白, 高同型半胱氨酸 Hcy, 内毒素脂多糖分别刺激原代培养的大鼠主动脉平滑肌细胞后, 实时聚合酶链反应结果发现只有 TNF- α 可以呈时间和剂量依赖的特异性诱导 ADAMTS-7 在大鼠平滑肌细胞的高表达。外源给与过氧化氢同样可以诱导 ADAMTS7 的表达, 氧自由基清除剂 MnTMPyP (25 μ mol/L) 可以显著抑制 TNF- α 诱导的 ADAMTS7。提示氧自由基活性氧参与 TNF- α 对 ADAMTS7 的转录调解。在大鼠平滑肌细胞中, 分别给予 κ B 病毒抑制内源性核因子 κ B 以及 C-Jun 突变的显性抑制病毒抑制内源性的 AP1 均可不同程度的部分抑制 TNF- α 诱导的 ADAMTS-7 mRNA 表达的升高; 当同时给予两种病毒时, 则可以完全抑制 TNF- α 上调的 ADAMTS7 的转录, 提示 TNF- α 诱导 ADAMTS-7 表达是通过上调转录因子核因子 κ B 和 AP1 活性所实现的。染色质免疫共沉淀证实 ADAMTS7 的启动子上存在核因子 κ B 和 AP1 结合位点。我们的实验第一次发现 ADAMTS 家族成员 ADAMTS-7 在主动脉中有表达, 并且在动脉粥样硬化中表达明显升高。**结论** ADAMTS-7 可能参与了动脉粥样硬化中血管基质的降解和重塑, 从而加速了动脉粥样硬化的进程, 这些研究可能为临床动脉粥样硬化的治疗和预防提供新靶点。

(此文编辑 胡必利)