

剪切力对内皮表达细胞基质金属蛋白酶 9 的调节作用及机制

孙惠文¹, 张梅¹, 李长江¹, 张运¹, 王荣¹, 冯进波¹, 陈槐卿²

(1. 山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012;

2. 四川大学华西医学中心生物医学工程实验室, 四川省成都市 610041)

[关键词] 内科学; 剪切力; 基质金属蛋白酶; 胶原酶谱法; 脐静脉内皮细胞

目的 不同剪切力对人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, hUVEC)表达基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的影响, 并明确其信号转导通路。**方法** 采用原代培养 hUVEC 的方法, 利用流室系统及灌注系统给 hUVEC 加载力, 应用探针实时定量 PCR 方法检测 mRNA 的表达, 应用胶原酶谱法检测 MMP-9 活性; 以免疫印迹法检测蛋白表达。**结果**

随着低剪切力作用时间的延长, MMP-9 mRNA 及其活性呈时间依赖性增加, MMP-9 特异性抑制因子基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)蛋白水平并未随 MMP-9 蛋白质活性增加而增加; 震荡剪切力作用 6 h 后, MMP-9 mRNA 及其蛋白活性比静态对照组明显增加, 比低剪切力组亦明显增加, 然而生理性剪切力作用 6 h 后, 其水平比静态对照组降低, 比低剪切力组明显降低; 随着低剪切力作用时间的延长, IκBα 逐渐减弱, p65 的 DNA 结合活性逐渐增强, 核因子 KB 的抑制剂 SN50 可抑制上述反应, 同时可致 MMP-9 mRNA 表达及其蛋白活性降低; ERK1/2 及 p38 的抑制剂均能明显抑制 MMP-9 mRNA 表达及其蛋白活性, 但 JNK 的抑制剂对此却无抑制作用, ERK1/2 及 p38 的抑制剂可致 IκBα 的水平明显升高, 核因子 KB 的 DNA 结合活性明显下降; 膜整合素抑制剂 GRGDNP 可致 ERK1/2、JNK1/2 和 p38 MAPK 的磷酸化水平明显下降, IκBα 的降解也大大减少, p65 的 DNA 结合活性被明显抑制, MMP-9 的 mRNA 表达及其蛋白活性水平明显下降。**结论** 低剪切力及震荡剪切力均能诱导体外培养的 hUVEC 对 MMP-9 mRNA 的表达, 且增加其蛋白活性, 而生理性剪切力却能抑制这种表达; 整合素-ERK1/2 或 p38MAPK-核因子 KB 信号途径参与了低剪切力介导的内皮细胞对 MMP-9 mRNA 及蛋白质的表达。

(此文编辑 王佐)