

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0555-01

• 研究论文摘要 •

巨噬细胞移动抑制因子介导高糖刺激的心肌细胞 GRK2 表达及其作用机制

余细勇, 陈红梅, 林秋雄, 李晓红, 单志新, 林曙光

(广东省人民医院医学研究中心、广东省心血管病研究所, 广州 510080)

[关键词] 病理学与病理生理学; 巨噬细胞移动抑制因子; 高浓度葡萄糖; 心肌细胞; G 蛋白偶联受体激酶

背景与目的 糖尿病心血管并发症涉及血管系统和心脏实质器官的损害,但是目前糖尿病心肌病变的机制依然模糊。我们早期的研究显示:慢性炎症反应与糖尿病心肌病变之间有密切的关系,反映慢性炎症反应的促炎因子-巨噬细胞移动抑制因子(MIF)介导了动脉粥样硬化的炎症过程,而反映心脏功能的 G 蛋白偶联受体激酶(GRK2)参与了心力衰竭的病理过程。本研究旨在观察糖耐量异常时 MIF 与 GRK2 的表达,探索糖尿病心肌病变的可能机制。

方法 以成心肌细胞株(H9C2)为研究对象,分别观察高糖刺激后 H9C2 细胞 MIF、GRK2 表达的时间依赖作用以及剂量相关性,不同浓度 MIF 刺激后对 GRK2 表达的影响, RNA 干扰技术(RNAi)沉默 MIF 后是否阻断 GRK2 的上调。RT-PCR 技术检测 mRNA 的表达水平, Western blotting 技术检测蛋白表达以及信号转导蛋白核因子 KB p65(Ser536)、Akt(Ser473)的磷酸化水平。

结果 随着培养基中葡萄糖浓度升高(5.5、12.5 和 25 mmol/L), MIF 和 GRK2 的 mRNA 与蛋白表达水平呈时间相关性和剂量依赖型增加(均 $P < 0.05$),葡萄糖浓度与核因子 KB p65(Ser536)蛋白的磷酸化水平呈线性正相关($P < 0.01$)、与 Akt 蛋白(Ser473)的磷酸化水平呈线性负相关($P < 0.001$)。MIF 能剂量依赖性的促进 GRK2 的表达,而 MIF-siRNA 能特异性阻断这种作用。

研究结论 高糖刺激可使成心肌细胞 MIF 和 GRK2 的表达显著升高。

结论 高糖使磷酸化 Akt 蛋白表达减少,影响 PI3K 胰岛素信号转导途径,而促进炎症因子信号转导通路核因子 KB 活性增强。在这一过程中, MIF 起重要调控作用,推测糖耐量异常后可能首先增加心肌细胞前炎症因子 MIF 表达、激活炎症反应的信号通路,并调节 GRK2,进而影响心肌细胞能量代谢。

[基金项目] 国家自然科学基金(30300421);广东省自然科学基金团队项目(015015)资助

(此文编辑 胡必利)