

脂联素抑制血管紧张素Ⅱ诱导的心肌肥大的信号转导机制研究

吴立玲, 王 程, 李 丽, 张智国, 凡 栋

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京市 100191)

[关键词] 脂联素; 血管紧张素Ⅱ; 心肌肥大

目的 脂联素是主要由白色脂肪组织分泌的一种活性多肽, 低脂联素血症与心血管疾病的发生和发展密切相关。外源性补充脂联素能够减轻压力负荷诱导的脂联素基因敲除小鼠和糖尿病小鼠出现的心肌肥大, 但其具体的信号转导机制仍不十分明确。核转录因子 NF- κ B 的活化能促进心肌细胞肥大, 抑制 NF- κ B 活性能显著减轻心肌肥大的程度。本研究探讨了球形脂联素在血管紧张素Ⅱ诱导的心肌肥大的作用及其可能的信号机制。**方法** 原代培养乳鼠心室肌细胞, real-time PCR 和 ^3H -亮氨酸掺入法检测心肌肥大; 免疫印记法检测 NF- κ B 核转位和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化; 双荧光素酶报告基因技术检测 NF- κ B 转录活性; EMSA 检测 NF- κ B 的 DNA 结合能力。**结果** 血管紧张素Ⅱ刺激明显增加乳鼠心肌细胞 ^3H -亮氨酸掺入量和胎儿型基因心房钠尿肽 (ANP) mRNA 的表达; 球形脂联素 (5 mg/L) 可减轻血管紧张素Ⅱ诱导的心肌细胞蛋白质合成增加和 ANP mRNA 表达增加, 证实球形脂联素能够抑制血管紧张素Ⅱ诱导的心肌肥大。球形脂联素与心肌细胞共孵育 60 min 能够明显抑制血管紧张素Ⅱ诱导 NF- κ B 核转位。荧光素酶报告基因检测显示, 球形脂联素抑制血管紧张素Ⅱ诱导的 NF- κ B 转录活性增强和 DNA 结合活性, 提示球形脂联素抑制 AngⅡ诱导的心肌肥大至少部分是通过抑制 NF- κ B 的活化实现的。球形脂联素激活心肌细胞内 AMPK 的磷酸化; 应用 AMPK 的竞争性抑制剂阿糖腺苷和感染 AMPK 失活的腺病毒能明显削弱球形脂联素对 NF- κ B 转位活性的抑制作用; 而 AMPK 激动剂 AICAR 能够抑制血管紧张素Ⅱ诱导的 NF- κ B 核转位增强, 提示球形脂联素可以通过磷酸化 AMPK 抑制 NF- κ B 活化。在抑制内源性 AMPK 活性后, 球形脂联素抑制心肌细胞肥大的作用也被减弱。**结论** 球形脂联素通过磷酸化 AMPK 而抑制 NF- κ B 活化, 从而减轻血管紧张素Ⅱ诱导的心肌肥大。

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (30871014)。

[作者简介] 吴立玲, 硕士, 教授, 主要从事心血管疾病的发病机制研究, 联系方式为北京大学医学部病理生理学教研室, 100191; 联系电话为 010-82802403; E-mail 为 pathophy@bjnu.edu.cn。

(此文编辑 李小玲)