

E3 泛素连接酶 CHIP 在阿霉素 诱导急性心功能衰竭中的作用及机制

张天鹏

(北京协和医学院, 北京市 100005)

[关键词] E3 泛素连接酶; 阿霉素; 急性心功能衰竭

目的 明确 E3 泛素连接酶 CHIP 在阿霉素 (doxorubicin, DOX) 引起急性心功能衰竭过程中的作用以及分子机制。**方法** 构建 CHIP 转基因小鼠系, 使 CHIP 在心脏特异性表达。选择 12 周龄野生型小鼠 (WT) 和 CHIP 心脏特异表达转基因小鼠 (CHIP-TG) 各 20 只, 随机分为 4 组: WT + 生理盐水组、TG + 生理盐水组、WT + DOX 组和 TG + DOX 组。分两次注射 DOX, 每次 10 mg/kg, 每次间隔 3 天, 累积剂量达到 20 mg/kg, 复制急性心功能衰竭模型。第 6 天用 B 超仪检测小鼠心脏功能; B 超后取心脏组织包埋切片进行 HE、Masson、WGA、TUNEL、Mac-2 染色观察心脏组织病理改变。提取处理后小鼠心脏 RNA, 应用 RT-PCR 技术检测与炎症、纤维化、凋亡等相关分子标志。另外, 提取处理后小鼠心脏蛋白, 应用 Western Blotting 技术检测一些可能的信号通路。**结果** 构建 CHIP 转基因小鼠系, 选择拷贝数高的系作为实验组。DOX 处理 6 天后, 与 WT + 生理盐水组相比, WT + DOX 组的心脏功能明显降低 ($P < 0.05$), 但 TG + 生理盐水组与 TG + DOX 组相比无明显改变。与 WT + 生理盐水组相比, WT + DOX 组的纤维化水平明显增加, 而 TG + 生理盐水组与 TG + DOX 组相比无明显改变。同时 RT-PCR 结果表明, 与纤维化水平相关的分子标志 Collage-1、TGF- β 变化趋势与病理改变一致。巨噬细胞浸润 (Mac2 染色) 在 WT + DOX 组明显增加, 而 TG + DOX 组无明显的巨噬细胞浸润; RT-PCR 结果显示, 与炎症相关的相关分子标志 IL-1 β 、IL-6 的改变与病理染色结果一致。TUNEL 染色显示, 经过 DOX 处理后, WT + DOX 组心肌细胞凋亡水平增加, 而 TG + DOX 组心肌细胞凋亡不明显, 与 WT + DOX 组相比有明显差异; RT-PCR 结果显示与凋亡相关的分子标志 Bcl-2、Bax 的变化趋势与病理染色一致。Western Blotting 结果显示, 在 DOX 处理后, p-STAT3 明显增高, TG + DOX 组比 WT + DOX 组更显著, 差异有显著性 ($P < 0.05$); p-ERK1/2 水平 TG + DOX 组增高不及 WT + DOX 组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。**结论** CHIP 通过 JAK-STAT 和 MAPK-ERK1/2 信号途径保护由 DOX 引起的急性心功能衰竭。

[基金项目] 国家杰出青年基金 (81025001)、北京市属高等学校人才强教深化计划“高层次人才” (PHR20110507)

[作者简介] 张天鹏, 博士, 主要研究方向为心肌肥大的发病机制, E-mail 为 zerozonezoobj@hotmail.com。李汇华, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为心肌肥大和动脉粥样硬化的发病机制及防治, E-mail 为 hhli1935@yahoo.cn。

(此文编辑 许雪梅)