

本文引用: 戴正东, 胡良坤, 王伟, 等. 外源性 GDF11 通过调控 LOX-1 介导的内质网应激途径改善高血压大鼠血管重构 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(10): 850-856. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.10.004.

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-10-0850-07

外源性 GDF11 通过调控 LOX-1 介导的内质网应激途径改善高血压大鼠血管重构

戴正东, 胡良坤, 王伟, 徐丽新

麻城市人民医院, 湖北省黄冈市 438300

[摘要] [目的] 探讨外源性生长分化因子 11(GDF11)通过调控凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)介导的内质网应激途径对高血压大鼠血管重构的影响。[方法] 将大鼠随机分为对照组、模型组(Ang II 诱导的高血压大鼠模型组)、r-GDF11 组、Ab-LOX-1 组和 r-GDF11+r-LOX-1 组, 每组 10 只。采用动物无创血压仪检测大鼠尾动脉血压变化; HE 染色评估主动脉血管形态; Masson 染色评估主动脉组织胶原沉积情况; Western blot 检测主动脉组织中 GDF11、LOX-1 及内质网应激相关蛋白表达。[结果] 与对照组比较, 模型组大鼠血压升高, 主动脉组织中膜厚度(MT)、MT/管腔内径(LD)比值增大, LD 减小(均 $P < 0.05$); 主动脉组织胶原纤维容积分数(CVF)值、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)和转录激活因子 6(ATF6)蛋白表达、磷酸化 PKR 样内质网调节激酶(p-PERK)/PERK 和磷酸化肌醇需求酶 1 α (p-IRE1 α)/IRE1 α 比值均升高(均 $P < 0.05$)。与模型组比较, r-GDF11 组和 Ab-LOX-1 组大鼠血压降低, 主动脉组织 MT、MT/LD 均减小, LD 增大(均 $P < 0.05$); 主动脉组织 CVF 值、GRP78 和 ATF6 蛋白表达、p-PERK/PERK 和 p-IRE1 α /IRE1 α 比值均显著降低(均 $P < 0.05$)。与 r-GDF11 组比较, r-GDF11+r-LOX-1 组大鼠血压升高, 主动脉组织 MT、MT/LD 增大, LD 减小(均 $P < 0.05$); 主动脉组织 CVF 值、GRP78 和 ATF6 蛋白表达、p-PERK/PERK 和 p-IRE1 α /IRE1 α 比值显著升高(均 $P < 0.05$)。[结论] 外源性 GDF11 通过抑制 LOX-1 介导的内质网应激途径改善高血压大鼠血管重构。

[关键词] 外源性生长分化因子 11; 高血压; 血管重构; 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1; 内质网应激
[中图分类号] R5; R363 [文献标识码] A

Exogenous GDF11 improves vascular remodeling in hypertensive rats by regulating LOX-1-mediated endoplasmic reticulum stress pathway

DAI Zhengdong, HU Liangkun, WAN Wei, XU Lixin

Macheng People's Hospital, Huanggang, Hubei 438300, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of exogenous growth differentiation factor 11 (GDF11) on vascular remodeling in hypertensive rats through regulating the endoplasmic reticulum stress pathway mediated by lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1). **Methods** Rats were randomly divided into control group, model group (Ang II-induced hypertension rat model group), r-GDF11 group, Ab-LOX-1 group, r-GDF11+r-LOX-1 group, with 10 rats in each group. The changes of caudal arterial blood pressure in rats were detected by animal non-invasive blood pressure meter; the morphology of aortic vessels was evaluated by hematoxylin-eosin (HE) staining; the collagen deposition in aortic tissue was evaluated by Masson staining; the expression of GDF11, LOX-1 and endoplasmic reticulum (ER) stress related proteins in aortic tissues were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the blood pressure of rats in the model group was increased, the media thickness (MT) and MT/lumen diameter (LD) of aortic tissue were increased, and the LD of aortic tissue was decreased (all $P < 0.05$); Collagen volume fraction (CVF) value, the expression of glucose regulated protein 78 (GRP78) and activating transcription factor 6 (ATF6) protein, the ratio of phosphorylated PKR-like endoplasmic reticulum regulating kinase (p-PERK)/PERK and phosphorylated inositol requiring enzyme 1 α (p-IRE1 α)/IRE1 α in aortic tissue were increased (all $P < 0.05$). Compared with the model group, the blood

[收稿日期] 2023-12-14

[修回日期] 2024-03-25

[基金项目] 湖北省卫生健康委员会基金项目(WJ2019F067)

[作者简介] 戴正东, 副主任医师, 研究方向为冠心病及高血压的研究, E-mail: dzd675@163.com。

pressure of rats in the r-GDF11 group and Ab-LOX-1 group was decreased, the MT and MT/LD of aortic tissue were decreased, and the LD of aortic tissue was increased (all $P < 0.05$); CVF value, the expression of GRP78 and ATF6 protein, p-PERK/PERK and p-IRE1 α /IRE1 α in aortic tissue were decreased (all $P < 0.05$). Compared with the r-GDF11 group, the blood pressure of rats in the r-GDF11+r-LOX-1 group was increased, the MT and MT/LD of aortic tissue were increased, and the LD of aortic tissue was decreased (all $P < 0.05$); CVF value, the expression of GRP78 and ATF6 protein, the p-PERK/PERK and p-IRE1 α /IRE1 α in aortic tissue were increased (all $P < 0.05$). **Conclusion** Exogenous GDF11 improves vascular remodeling in hypertensive rats through inhibiting LOX-1-mediated endoplasmic reticulum stress pathway.

[**KEY WORDS**] exogenous growth differentiation factor 11; hypertension; vascular remodeling; lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1; endoplasmic reticulum stress

高血压是临床常见的慢性疾病之一,被认为是心血管疾病的主要危险因素^[1]。高血压的特点是内皮功能障碍和血管重构,会导致血管壁厚度增加和动脉硬化升高,血管重构反过来会进一步加速血压的恶化进程,最终形成恶性循环,威胁患者生命安全^[2]。生长分化因子 11 (growth differentiation factor 11, GDF11) 是一种属于分化生长因子 β 超家族的分泌蛋白,参与多种重要生物学功能的调控,具有抗炎、抗氧化和抗衰老的特性^[3]。研究证实,较高水平的 GDF11 与较低的心血管事件和死亡风险相关, GDF11 是改善心血管结局的潜在新靶点^[4]。最近研究发现, GDF11 可以维持血管平滑肌细胞的收缩表型,抑制胸主动脉夹层和动脉硬化性疾病的发展^[5-6]。此外, GDF11 可能通过影响内皮细胞的功能来调节动脉粥样硬化^[7]。但 GDF11 在高血压中的作用尚不完全清楚。凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 是一种多配体受体,可被氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导上调,是心血管疾病的一个危险因素。LOX-1 可由促炎反应、氧化应激和机械性刺激等多种刺激诱导,介导内皮细胞凋亡^[8]。据报道, LOX-1 在糖尿病、高血压、血脂异常等促动脉粥样硬化条件下动态上调^[9]。抗 LOX-1 治疗可显著降低血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的老年小鼠血压升高并抑制小鼠心肌纤维化^[10]。有研究发现, GDF11 通过负向调节 LOX-1 介导的内质网应激途径抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体介导的内皮细胞焦亡^[11]。然而, GDF11 在高血压中的影响作用以及其对 LOX-1 的调控作用仍有待阐明。因此,本研究旨在探讨 GDF11 治疗对高血压血管重构的影响及相关作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验材料

12 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 400 ~ 410 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司 [动物生产许可证号 SYXK (京) 2022-0052]。动物在室温 (23 \pm 2) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 (55% \pm 5%)、12 h 光照/12 h 黑暗的环境中分笼饲养, 自由获取食物和水。本实验通过医院动物伦理委员会审核批准 (2022MC0123)。

GDF11 重组蛋白 (recombinant GDF11, r-GDF11) 购自美国 Pepro Tech 公司; LOX-1 重组蛋白 (r-LOX-1) 购自上海博尔森生物科技有限公司; 抗 LOX-1 抗体 (Ab-LOX-1)、Ang II 均购自美国 Sigma 公司; HE 染色试剂盒、Masson 染色试剂盒、BCA 试剂盒均购自武汉塞维尔生物科技有限公司; RIPA 缓冲液购自美国 Thermo Fisher 公司; GDF11、LOX-1、葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78)、转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)、PKR 样内质网调节激酶 (PKR-like endoplasmic reticulum regulating kinase, PERK)、磷酸化 PERK (phosphorylated PERK, p-PERK)、肌醇需求酶 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、磷酸化肌醇需求酶 1 α (phosphorylated IRE1 α , p-IRE1 α)、GAPDH 一抗、辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记的山羊抗兔二抗均购自英国 Abcam 公司。

MRBP 型动物无创血压仪 (上海玉研科学仪器有限公司); XSP-GX14C 型荧光显微镜 (上海光学仪器六厂); SH-6600 型紫外可见分光光度计 (江苏盛奥华环保科技有限公司); OI1000 型全自动凝胶成像系统 (广州光仪生物科技有限公司)。

1.2 高血压模型建立与分组

50 只大鼠适应性饲养 1 周, 按照随机数字表法分为对照组 (Control 组); 模型组 (Model 组): Ang II 诱导的高血压大鼠模型组; r-GDF11 组: 高血压大鼠模型+r-GDF11 处理组; Ab-LOX-1 组: 高血压大鼠模型+Ab-LOX-1 处理组; r-GDF11+r-LOX-1 组: 高血压

大鼠模型+r-GDF11+r-LOX-1处理组,每组10只。除对照组外,其余各组大鼠均参照文献方法^[12]构建高血压模型:腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉大鼠,按照外科无菌原则,于大鼠颈背部皮肤下植入填充Ang II的微量渗透泵,按500 ng/(kg·min)的剂量进行灌注,连续灌注14天,测定大鼠尾动脉收缩压大于140 mmHg者判定为高血压模型建立成功。对照组大鼠同上述操作皮下植入填充生理盐水的微量渗透泵灌注14天。

1.3 给药干预

于皮下埋泵术后第1天进行给药干预^[13-14],r-GDF11组大鼠按0.1 mg/kg剂量腹腔注射r-GDF11;Ab-LOX-1组大鼠按10 μg/kg剂量腹腔注射抗LOX-1抗体;r-GDF11+r-LOX-1组大鼠腹腔注射0.1 mg/kg的r-GDF11和0.1 mg/kg的r-LOX-1;对照组和模型组大鼠腹腔注射等剂量的生理盐水。各组大鼠给药干预均1次/天,连续干预14天。

1.4 血压测量和样本采集

采用动物无创血压仪检测大鼠尾动脉血压变化,每只大鼠重复测量3次,取平均值作为最终血压值。末次干预结束后禁食24 h,麻醉并处死大鼠,取大鼠胸主动脉,均匀地分成两部分。一部分储存于-80℃冰箱中,另一部分用4%多聚甲醛固定,制成4 μm厚的石蜡切片。

1.5 组织学染色分析

取石蜡切片进行病理检测,采用HE染色评估主动脉血管形态,光镜下观察主动脉中膜厚度(media thickness, MT)、管腔内径(lumen diameter, LD)及MT/LD。采用Masson染色评估主动脉组织胶原沉积情况,光镜下观察,胶原纤维被染成蓝紫色,平滑肌纤维显示为红色。胶原纤维容积分数(collagen volume fraction, CVF)=主动脉胶原纤维面积/所测视野总面积×100%。

1.6 Western blot 实验

用含有1%蛋白酶抑制剂的RIPA缓冲液裂解大鼠主动脉组织,提取总蛋白质,并用BCA试剂盒测量蛋白质浓度。通过10% SDS-PAGE分离定量蛋白质样品,并转移到PVDF膜上。在室温下用5%脱脂牛奶封闭膜2 h,洗膜,将膜与GDF11(1:800)、LOX-1(1:800)、内质网应激途径相关蛋白[GRP78(1:800)、ATF6(1:800)、PERK(1:1000)、p-PERK(1:1000)、IRE1α(1:1000)、p-IRE1α(1:1000)]、GAPDH(1:1000)的一抗在4℃孵育过夜,洗膜,在37℃下与HRP标记的山羊抗兔二抗(1:2000)孵育1 h,洗膜,滴加化学发光试剂,在凝胶成像系统中显影,GAPDH用作内参,使用Image J软件量化蛋白条带强度。

1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据满足方差齐性和正态分布,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组中大鼠血压

给药前各组大鼠血压比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。给药14天后,与对照组比较,模型组大鼠收缩压升高62.45%,舒张压升高49.17%(均 $P<0.001$);与模型组比较,r-GDF11组收缩压下降19.96%,舒张压下降24.00%,Ab-LOX-1组收缩压下降16.26%,舒张压下降18.93%(均 $P<0.001$);与r-GDF11组比较,r-GDF11+r-LOX-1组收缩压升高7.84%,舒张压升高8.86%(均 $P<0.001$;表1)。

表1. 各组中大鼠血压

Table 1. Blood pressure of rats in each group

单位:mmHg

分组	n	给药前		给药14天后	
		收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
对照组	10	110.37±6.58	79.26±4.60	106.57±10.32	81.47±5.65
模型组	10	111.09±6.40	80.46±5.13	173.12±15.40 ^a	121.53±11.30 ^a
r-GDF11组	10	107.93±8.50	78.96±4.85	138.57±12.63 ^b	92.36±8.73 ^b
Ab-LOX-1组	10	108.62±8.64	81.36±5.08	144.97±13.55 ^b	98.52±8.54 ^b
r-GDF11+r-LOX-1组	10	109.21±8.89	80.74±5.24	156.34±14.12 ^c	107.25±10.16 ^c
F值		0.214	0.205	11.896	14.538
P		0.938	0.913	<0.001	<0.001

注:a为 $P<0.05$,与对照组比较;b为 $P<0.05$,与模型组比较;c为 $P<0.05$,与r-GDF11组比较。

2.2 各组中大鼠主动脉组织病理形态学变化

对照组大鼠主动脉结构完整,未见明显病理改变;模型组大鼠血管壁明显增厚,弹性纤维排列紊乱;r-GDF11 组和 Ab-LOX-1 组大鼠主动脉病理损伤较模型组明显改善;r-GDF11+r-LOX-1 组大鼠主动脉病理损伤较 r-GDF11 组显著加重(图 1)。与对照组比较,模型组 MT 增大 43.79%,MT/LD 比值增大 71.71%,LD 减小 15.78% ($P<0.01$);与模型组比

较,r-GDF11 组 MT 减小 20.70%,MT/LD 减小 20.70%,Ab-LOX-1 组 MT 减小 15.40%,MT/LD 比值减小 25.66%,r-GDF11 组 LD 增大 16.67%,Ab-LOX-1 组 LD 增大 13.54% ($P<0.01$);与 r-GDF11 组比较,r-GDF11+r-LOX-1 组 MT 增大 6.54%,MT/LD 比值增大 16.18%,LD 减小 8.26% ($P<0.01$;表 2)。

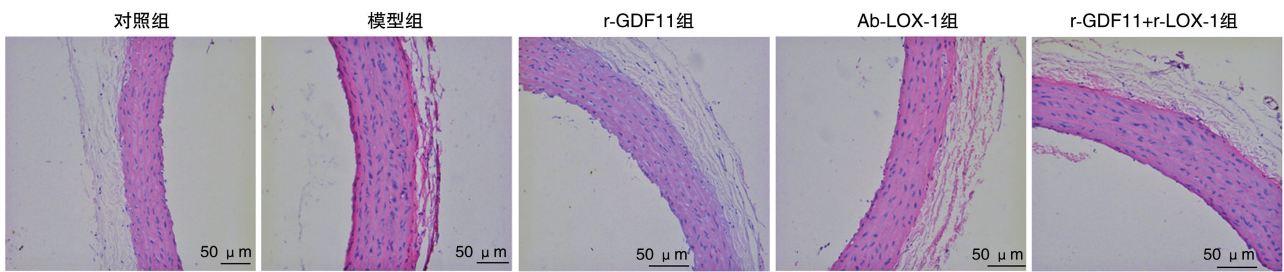


图 1. 各组中大鼠主动脉组织病理形态学变化(HE 染色)

Figure 1. Pathological and morphological changes of rat aortic tissue in each group(HE staining)

表 2. 各组中大鼠主动脉组织病理形态学变化

Table 2. Pathological and morphological changes of rat aortic tissue in each group

分组	n	MT/ μm	LD/mm	MT/LD/%
对照组	10	70.42 \pm 5.46	1.14 \pm 0.13	6.15 \pm 0.60
模型组	10	101.26 \pm 6.43 ^a	0.96 \pm 0.07 ^a	10.56 \pm 0.87 ^a
r-GDF11 组	10	80.30 \pm 5.57 ^b	1.12 \pm 0.11 ^b	7.14 \pm 0.68 ^b
Ab-LOX-1 组	10	85.67 \pm 6.11 ^b	1.09 \pm 0.10 ^b	7.85 \pm 0.73 ^b
r-GDF11+r-LOX-1 组	10	91.27 \pm 6.38 ^c	1.00 \pm 0.08 ^c	9.12 \pm 0.81 ^c
F 值		37.160	6.080	53.541
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与 r-GDF11 组比较。

2.3 各组中大鼠主动脉组织纤维化情况

对照组大鼠血管壁胶原组织分布零散,中膜弹力纤维排列整齐;模型组大鼠血管壁胶原纤维增生,中膜弹力纤维排列紊乱且部分断裂、减少,肌纤维肥大;r-GDF11 组和 Ab-LOX-1 组大鼠较模型组血管壁胶原纤维增生减少;r-GDF11+r-LOX-1 组大鼠较 r-GDF11 组血管壁胶原纤维增生增加(图 2)。与对照组比较,模型组大鼠主动脉组织 CVF 值增加 82.63% ($P<0.001$);与模型组比较,r-GDF11 组和 Ab-LOX-1 组大鼠主动脉组织 CVF 值降低 34.78% 和 30.43% (均 $P<0.01$);与 r-GDF11 组比较,r-GDF11+r-LOX-1 组大鼠主动脉组织 CVF 值增加 5.26% ($P=0.006$;图 2)。

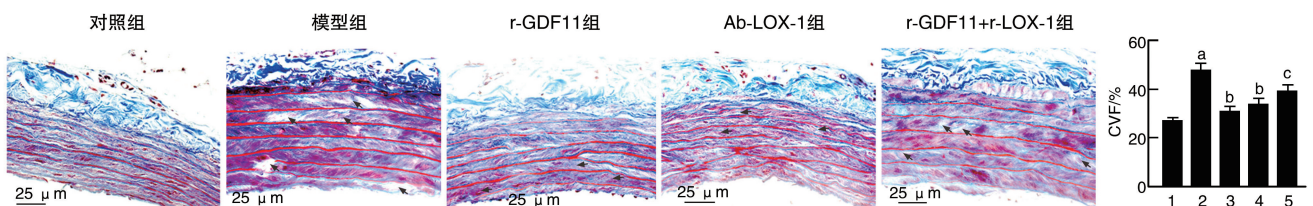


图 2. 各组中大鼠主动脉组织纤维化情况(Masson 染色, n=10)

1 为对照组,2 为模型组,3 为 r-GDF11 组,4 为 Ab-LOX-1 组,5 为 r-GDF11+r-LOX-1 组。
a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型组比较;c 为 $P<0.05$,与 r-GDF11 组比较。

Figure 2. Fibrosis of rat aortic tissue in each group(Masson staining, n=10)

2.4 各组大鼠主动脉组织中 GDF11 和 LOX-1 的表达

与对照组比较,模型组大鼠主动脉组织 GDF11 蛋白表达降低约 80%, LOX-1 蛋白表达升高约 300% (均 $P < 0.001$); 与模型组比较, r-GDF11 组大鼠主动脉组织 GDF11 蛋白表达升高约 160%, LOX-1 蛋白表达降低约 25% (均 $P < 0.001$), Ab-LOX-1 组大鼠主动脉组织 GDF11 蛋白表达变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), LOX-1 蛋白表达降低约 36% ($P < 0.001$); 与 r-GDF11 组比较, r-GDF11+r-LOX-1 组大鼠主动脉组织 GDF11 蛋白表达变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), LOX-1 蛋白表达升高约 108% ($P < 0.001$); 图 3)。

2.5 各组大鼠主动脉组织中内质网应激途径相关蛋白的表达

与对照组比较,模型组大鼠主动脉组织 GRP78 (升高约 350%) 和 ATF6 蛋白(升高约 567%) 表达、p-PERK/PERK (升高约 420%) 和 p-IRE1 α /IRE1 α 比值(升高约 350%) 均显著升高(均 $P < 0.001$); 与模型组比较, r-GDF11 组和 Ab-LOX-1 组大鼠主动脉组织 GRP78 (降低约 58%) 和 ATF6 蛋白表达(降低约 53%)、p-PERK/PERK (降低约 54%) 和 p-IRE1 α /

IRE1 α 比值(降低约 53%) 均显著降低(均 $P < 0.001$); 与 r-GDF11 组比较, r-GDF11+r-LOX-1 组大鼠主动脉组织 GRP78 (升高约 84%) 和 ATF6 蛋白(升高约 56%) 表达、p-PERK/PERK (升高约 91%) 和 p-IRE1 α /IRE1 α 比值(升高约 52%) 均显著升高(均 $P < 0.001$); 图 4)。

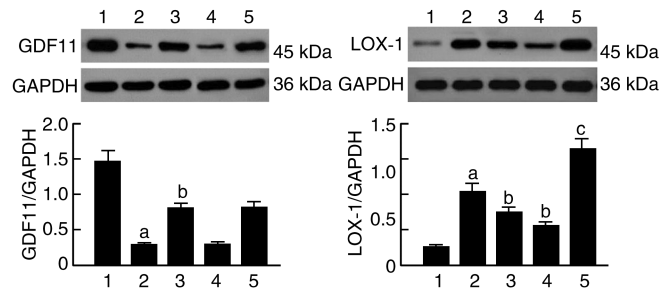


图 3. 各组大鼠主动脉组织中 GDF11 和 LOX-1 的表达 ($n = 10$)

1 为对照组, 2 为模型组, 3 为 r-GDF11 组,

4 为 Ab-LOX-1 组, 5 为 r-GDF11+r-LOX-1 组。

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较;

c 为 $P < 0.05$, 与 r-GDF11 组比较。

Figure 3. Expression of GDF11 and LOX-1 in rat aortic tissue in each group ($n = 10$)

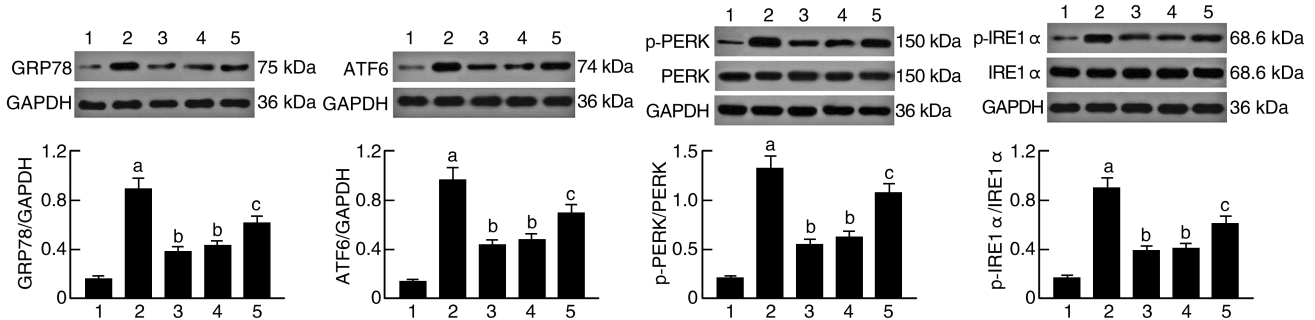


图 4. 各组大鼠主动脉组织中内质网应激相关蛋白的表达 ($n = 10$)

1 为对照组, 2 为模型组, 3 为 r-GDF11 组, 4 为 Ab-LOX-1 组, 5 为 r-GDF11+r-LOX-1 组。

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 r-GDF11 组比较。

Figure 4. Expression of ER stress related proteins in rat aortic tissue in each group ($n = 10$)

3 讨论

血压升高引起的血管增厚和外膜基质成分重排是血管重构发生的重要因素, 高血压血管重构主要表现为血管结构和功能的改变, 如血管壁增厚、血管壁厚度与管腔内径之比增加以及血管周围胶原沉积增加等。血管重构是血压持续升高以及高血压靶器官损害的主要原因, 改善血管重构是降低血压的重要治疗手段^[15-16]。本研究构建高血压大鼠模型, 造模后检测发现模型大鼠血压水平明显高

于正常对照大鼠, 并且高血压大鼠存在明显的血管重构、胶原纤维增生现象, 表明高血压大鼠模型构建成功。国内外学者研究报道, GDF11 可诱导内皮细胞增殖和迁移, 改善内皮功能, 进而调控血压变化和减弱心肌血管重塑^[17-19]。本研究发现, 外源性 GDF11 干预能够有效降低高血压大鼠血压水平, 改善高血压大鼠主动脉组织血管壁增厚、管腔内径减小以及胶原沉积增加等病理改变。该结果证实外源性 GDF11 干预可有效改善高血压大鼠主动脉血管重构。

LOX-1 是内皮细胞中结合和内化 ox-LDL 的主要受体, LOX-1 与 ox-LDL 相互作用通过氧化还原敏感途径诱导内皮功能障碍、白细胞黏附、平滑肌细胞增殖和迁移以及血小板活化^[20]。研究发现, LOX-1 基因多态性可预测原发性高血压患者左心室肥厚的发病率^[21]。LOX-1 的表达和活化增强介导了血管通透性的增加, 有助于高血压状态下血管脂质的积累^[22]。本研究结果显示, 高血压大鼠主动脉组织 LOX-1 表达显著升高。给予抗 LOX-1 抗体干预后, 高血压大鼠主动脉组织 LOX-1 表达降低, 说明抗 LOX-1 抗体进入高血压大鼠体内通过与 LOX-1 蛋白结合而降低大鼠体内 LOX-1 含量。并且抗 LOX-1 抗体干预能够降低高血压大鼠血压、改善大鼠主动脉血管重构。提示抑制 LOX-1 表达可能是治疗高血压的有效靶点。此外, 本研究结果还显示, 外源性 GDF11 治疗显著降低了高血压大鼠主动脉组织 LOX-1 表达, 而 LOX-1 重组蛋白的应用则减弱了外源性 GDF11 改善高血压大鼠血压和血管重构的效果。该结果表明 GDF11 可能通过调控 LOX-1 表达发挥抗高血压的作用。

内质网中对各种损伤反应的折叠和错误折叠蛋白的积累可引起内质网应激, 干扰内质网功能。真核细胞通过与内质网膜结合的三个传感器即 PERK、ATF6 和 IRE1 对内质网应激作出反应。内质网应激作用下, GRP78/PERK 复合体分离, PERK 被自身磷酸化激活。GRP78 是一种主要的内质网伴侣蛋白, 在未折叠蛋白反应的调控中起着关键作用^[23-24]。研究表明, 内质网应激途径在高血压发生、发展中起关键作用^[25]。既往研究发现, 抑制内质网应激可改善自发性高血压大鼠血管功能障碍, 降低收缩压并使主动脉收缩正常化^[26]。在醋酸去氧皮质酮-盐敏感性高血压大鼠模型中, 抑制内质网应激可降低收缩压, 改善血管功能^[27]。关于 LOX-1 与内质网应激途径的研究报道, LOX-1 基因沉默或特异性抗 LOX-1 抗体预处理细胞可阻断 GRP78 的释放、PERK 和 IRE1 的激活, 这表明上调 LOX-1 表达可引发内皮细胞内质网应激, 下调 LOX-1 表达可抑制内皮细胞内质网应激^[28]。本研究中, 高血压大鼠主动脉组织中 GRP78 和 ATF6 蛋白表达明显增加, PERK 和 IRE1 α 磷酸化水平明显升高, 外源性 GDF11 和抗 LOX-1 抗体干预均下调高血压大鼠主动脉组织中 GRP78 和 ATF6 蛋白表达, 并降低 PERK 和 IRE1 α 磷酸化水平, 表明外源性 GDF11 和抗 LOX-1 抗体抑制了高血压大鼠内质网应激途径。而 LOX-1 重组蛋白减弱了 GDF11 治疗对高血压大

鼠内质网应激途径的抑制作用。该结果提示外源性 GDF11 可能通过抑制 LOX-1 介导的内质网应激途径改善高血压大鼠血管重构。

综上所述, 外源性 GDF11 可以有效改善高血压大鼠血管重构, 其作用机制可能与抑制 LOX-1 介导的内质网应激途径有关。本研究为高血压的治疗研究提供了新方向和新靶点。本研究不足之处在于仅观察了外源性 GDF11 对于高血压血管重构的影响, 未对高血压靶器官的损害进行检测, 外源性 GDF11 是否对高血压靶器官的损伤有保护作用, 还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] SLIVNICK J, LAMPERT B C. Hypertension and heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(4): 531-541.
- [2] 黄胜楠, 方超, 吴剑南, 等. 不同降压药物治疗原发性高血压患者血压变异的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2024, 36(4): 442-445, 451.
HUANG S N, FANG C, WU J N, et al. Research progress of blood pressure variation in patients with essential hypertension treated with different antihypertensive drugs [J]. *Chin Heart J*, 2024, 36(4): 442-445, 451.
- [3] EGERMAN M A, GLASS D J. The role of GDF11 in aging and skeletal muscle, cardiac and bone homeostasis [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54(2): 174-183.
- [4] OLSON K A, BEATTY A L, HEIDECKER B, et al. Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-ageing factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(48): 3426-3434.
- [5] REN K, LI B, LIU Z, et al. GDF11 prevents the formation of thoracic aortic dissection in mice: promotion of contractile transition of aortic SMCs [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(10): 4623-4636.
- [6] YUAN X, BHAT O M, LOHNER H, et al. Inhibitory effects of growth differentiation factor 11 on autophagy deficiency-induced dedifferentiation of arterial smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(2): H345-H356.
- [7] MEI W, XIANG G, LI Y, et al. GDF11 protects against endothelial injury and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-null mice [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(11): 1926-1938.
- [8] AKHMEDOV A, SAWAMURA T, CHEN C H, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(18): 1797-1807.

- [9] JIN P, CONG S. LOX-1 and atherosclerotic-related diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491: 24-29.
- [10] LI X, TANG X, LIU B, et al. LOX-1 deletion attenuates myocardial fibrosis in the aged mice, particularly those with hypertension[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 736215.
- [11] LI L, GAO Y, LIU Z, et al. GDF11 alleviates neointimal hyperplasia in a rat model of artery injury by regulating endothelial NLRP3 inflammasome activation and rapid re-endothelialization[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 28.
- [12] 郭春玲, 逯朝阳, 杨滨, 等. 血管紧张素(1-7)通过 p53/Drp1 轴对血管紧张素 II 诱导的血管内皮细胞衰老的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(11): 960-965.
- GUO C L, LU C Y, YANG B, et al. Effect of angiotensin (1-7) on angiotensin II-induced vascular endothelial cell senescence by the p53/Drp1 pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(11): 960-965.
- [13] 张佳佳, 向光大, 李欢, 等. 生长分化因子 11 对糖尿病大鼠内皮祖细胞数量和功能的影响[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38(4): 233-236.
- ZHANG J J, XIANG G D, LI H, et al. Effects of growth differentiation factor 11 on the amount and function of endothelial progenitor cells in diabetic rats[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2018, 38(4): 233-236.
- [14] 周振智. LOX-1 在糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的作用及其机制[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- ZHOU Z Z. Role and mechanisms of LOX-1 in myocardial ischemia/reperfusion injury of diabetic rats[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2017.
- [15] CAI Z, GONG Z, LI Z, et al. Vascular extracellular matrix remodeling and hypertension[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(10): 765-783.
- [16] RIZZONI D, AGABITI-ROSEI C, DE CIUCEIS C. State of the art review: vascular remodeling in hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2023, 36(1): 1-13.
- [17] XIANG G, YING K, JIANG P, et al. Growth differentiation factor 11 induces skeletal muscle atrophy via a STAT3-dependent mechanism in pulmonary arterial hypertension[J]. *Skelet Muscle*, 2022, 12(1): 10.
- [18] DOU F, WU B, CHEN J, et al. PPAR α targeting GDF11 inhibits vascular endothelial cell senescence in an atherosclerosis model [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2045259.
- [19] ZHU H Z, ZHANG L Y, ZHAI M E, et al. GDF11 alleviates pathological myocardial remodeling in diabetic cardiomyopathy through SIRT1-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 686848.
- [20] TIAN K, OGURA S, LITTLE P J, et al. Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: current knowledge and future perspectives[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1443(1): 34-53.
- [21] XU X, HOU X, LIANG Y, et al. The gene polymorphism of LOX1 predicts the incidence of LVH in patients with essential hypertension[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(1): 88-96.
- [22] LI T T, CUI Y T, LI T H, et al. TM6SF2 reduces lipid accumulation in vascular smooth muscle cells by inhibiting LOX-1 and CD36 expression[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 429(2): 113666.
- [23] SPENCER B G, FINNIE J W. The role of endoplasmic reticulum stress in cell survival and death[J]. *J Comp Pathol*, 2020, 181: 86-91.
- [24] REN J, BI Y, SOWERS J R, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7): 499-521.
- [25] NAIEL S, CARLISLE R E, LU C, et al. Endoplasmic reticulum stress inhibition blunts the development of essential hypertension in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(5): H1214-H1223.
- [26] ZHU J, SHAO A, WANG C, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress restores the balance of renal RAS components and lowers blood pressure in the spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2202367.
- [27] HAN S, BAL N B, SADI G, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress protected DOCA-salt hypertension-induced vascular dysfunction[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 113: 38-46.
- [28] HONG D, BAI Y P, GAO H C, et al. Ox-LDL induces endothelial cell apoptosis via the LOX-1-dependent endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 310-317.
- (此文编辑 许雪梅)