

· 研究论文摘要 ·

[文章编号] 1007-3949(2011)19-03-0240-01

敲除 Sema4D 导致血小板功能缺陷并使心肌缺血梗死面积减小

刘晓辉, 卢穹宇, 朱鹏飞, 杨 飞, 汤晓蓉, 朱 力

(苏州大学唐仲英血液学研究中心 苏州大学附属第一医院血液研究所卫生部血栓与止血重点实验室, 江苏省苏州市 215400)

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤; Sema4D; 基因敲除小鼠

目的 缺血心肌再灌注早期血小板即被激活,可加重缺血/再灌注损伤。我们最近发现除 T 细胞外,血小板也表达轴突导向分子 Sema4D。Sema4D 为细胞表面蛋白,其受体在 B 细胞、单核细胞、内皮细胞及血小板表达。小鼠 Sema4D 表达缺失,导致血小板胶原受体(GPVI)下游信号受损,其血小板功能在体内、体外均受到抑制,并降低血小板在血脂异常环境中的高反应性。鉴于血小板、白细胞及内皮细胞在再灌注损伤中所起的作用,本研究拟证明 Sema4D 表达缺失是否可减小心肌缺血的损伤程度,保护心脏。**方法** 小鼠麻醉后,结扎冠状动脉左前降支 45 min,再灌注 48 h 后,再度麻醉小鼠并注射 2,3,5-三苯基氯化四氮唑以评估损伤面积。荧光微球体用来划定危险区域。Sema4D(-/-)敲除鼠和野生型小鼠均由 Sema4D(+/-)杂合子繁殖而来,用于缺血心肌再灌注损伤面积的对比性研究。**结果** 尽管 Sema4D(-/-)鼠与野生鼠在心脏大小及危险区域方面无明显差别,但我们发现 Sema4D 缺失小鼠($n=7$)心肌缺血再灌注损伤面积与野生型小鼠($n=9$)相比减少了 57% ($P<0.05$)。由于 Sema4D 在活化的血小板表面及 T 细胞上均被非金属蛋白酶 ADAM17 切割,产生具有生物活性的可溶性细胞外片段,因此,我们接下来证明 Sema4D 敲除对缺血再灌注损伤的这种保护作用是由于缺乏细胞相关性 Sema4D 还是缺乏可溶性 Sema4D 所致。理论上,Sema4D 切割酶 ADAM17 敲除小鼠是证明该问题的最佳动物模型,然而 ADAM17 敲除小鼠不能存活,因此,我们制备了 ADAM17 嵌合小鼠,即造血系统无 ADAM17 功能,而在体内其他组织 ADAM17 功能正常。其方法为 Sema4D(+ / +)小鼠接受辐照后,移植无 ADAM17 功能的小鼠胎肝细胞,重建其造血系统,从而得到 ADAM17 缺陷嵌合小鼠。我们进行了 ADAM17 缺陷和 ADAM17 正常嵌合小鼠的缺血再灌注损伤的对比研究,结果发现 ADAM17 缺陷嵌合小鼠与 ADAM17 正常嵌合小鼠的梗死面积无明显差异。**结论** 本研究证明抑制小鼠 Sema4D 的表达可保护心肌的缺血再灌注损伤;阻止具有生物活性的可溶性 Sema4D 的生成,对心肌的缺血再灌注损伤无保护作用;对 Sema4D 心肌缺血再灌注损伤保护机制的进一步研究将使其有可能成为治疗和干预的重要靶点。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81070410)和江苏省优势学科项目资助
(此文编辑 文玉珊)