

# 糖基化终产物受体介导高血压机械牵张力协同促进糖基化终产物激活小鼠血管平滑肌细胞 ERK1/2 加速血管重构

李宇煌, 张征宇, 刘树迎, 王晶晶, 陈大堤, 黄锦桃, 胡黎平, 李朝红

(中山大学中山医学院组织学与胚胎学教研室, 广东省广州市 510089)

[关键词] 糖基化终产物受体; 高血压; 糖尿病; 血管重构; 机械牵张力; 信号转导

**目的** 为证实糖基化终产物受体 (RAGE) 是否介导了机械牵张力和/或糖基化终产物 (AGE) 对小鼠主动脉血管平滑肌细胞 (VSMC) 的细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 的协同激活并加速血管重构。**方法** ①正常血糖小鼠下腔静脉分别连接到正常血糖小鼠和 STZ 诱导的糖尿病小鼠右颈总动脉形成“静脉桥”, 术后不同时间点 (0、4、8 周) 收获移植静脉作常规切片 HE 染色, 观察移植静脉在动脉压力作用下的血管构筑情况。②体外静息培养的血管平滑肌细胞分别给予机械牵张力和/或糖基化终产物刺激, 用 Western Blotting 法检测细胞内 ERK1/2 磷酸化水平。③糖基化终产物受体基因沉默 (siRNA-RAGE) 或过表达 (overexpression-RAGE) 预处理 VSMC 后给予机械牵张力和/或糖基化终产物刺激, 观察 ERK1/2 活性的变化。**结果** 高血压 (动脉压) 可明显改变移植静脉的血管构筑, 但移植到高血糖组的比正常血糖组的血管构筑改变更加明显 (术后 4 周和术后 8 周高血糖组与正常血糖组移植血管厚度分别为  $73.99 \pm 4.45 \mu\text{m}$  比  $49.67 \pm 11.62 \mu\text{m}$  和  $117.06 \pm 17.62 \mu\text{m}$  比  $88.97 \pm 15.78 \mu\text{m}$ ,  $P$  均  $< 0.05$ )。机械牵张力和糖基化终产物单独或共存时均可引起细胞内 ERK1/2 磷酸化增加, 但两者共存时激活效应最明显; 而 ERK1/2 的激活信号可通过糖基化终产物受体基因沉默或过表达被抑制或增强。**结论** 高血压机械牵张力和糖基化终产物可协同促进 VSMC ERK1/2 激活, 导致血管重构加速, 糖基化终产物受体部分介导了这一过程。本研究可为深入探讨高血压机械力协同糖尿病 AGE 促进血管重构的分子机制及防治新策略提供实验依据。

[基金项目] 国家自然科学基金 (30570762、30871023 和 81070124)、广东省自然科学基金 (8151008901000044) 和高等学校博士学科点专项科研基金 (20090171110049)

[作者简介] 李宇煌, 博士研究生, 研究方向为血管重构分子机制与防治研究。通讯作者李朝红, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管重构分子机制与防治研究, E-mail 为 lichaohongzq@yahoo.com。

(此文编辑 许雪梅)