

Kiss-10 通过调控 GPR54/NF- κ B 通路改善尿毒症毒素 吲哚-3-乙酸诱导的心肌损伤

张炜¹ 杨海龙¹ 谢润阳²

(1. 宝鸡高新医院心血管内科, 陕西 宝鸡 721000; 2. 宝鸡高新医院介入血管科, 陕西 宝鸡 721000)

【摘要】目的 探究亲吻促动素-10(Kiss-10)通过调控 G 蛋白偶联受体 54(GPR54)/核因子 κ B(NF- κ B)通路对尿毒症毒素吲哚-3-乙酸(IAA)诱导的心肌损伤的影响机制。**方法** 培养 H9c2 心肌细胞,利用 CCK-8 试剂盒检测心肌细胞活性筛选 IAA 与 Kiss-10 干预浓度,分为对照组、IAA 组与 Kiss-10 组。将 30 只小鼠分为如上所述 3 组,每组 10 只。免疫荧光染色检测心肌细胞大小。实时荧光定量 PCR 检测心房利尿钠肽(ANP)、脑利尿钠肽(BNP)与心肌 β -肌球蛋白重链(β -MHC)的 mRNA 水平。蛋白质印迹法检测 GPR54 与 NF- κ B 蛋白水平。ELISA 试剂盒检测白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量。苏木精-伊红染色检测心肌组织病理变化。超声心动图检测左室后壁收缩末期厚度(LVPWs)、左室后壁舒张末期厚度(LVPWd)、左室前壁收缩末期厚度(LVAWs)、左室前壁舒张末期厚度(LVAWd)及舒张早期充盈速度/心房收缩期充盈速度(E/A)。**结果** 使用不同浓度 IAA(5、10、30、50、100 μ mol/L)处理心肌细胞 24 h,随着 IAA 浓度的增加,心肌细胞活性逐渐降低($P<0.05$, $P<0.01$),其中 50 μ mol/L 约为半数心肌细胞活性抑制浓度,因此选该浓度继续后续实验。不同浓度 Kiss-10(5、10、20 μ mol/L)对心肌细胞活性无显著性影响($P>0.05$)。与对照组相比,IAA 组心肌细胞活性降低($P<0.05$),心肌细胞增大,ANP、BNP 与 β -MHC 的 mRNA 水平升高($P<0.05$),心肌细胞与心肌组织中 GPR54 表达减少,NF- κ B 表达增加($P<0.05$),细胞上清液与血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量增加($P<0.05$),小鼠心肌明显肥厚,LVPWs、LVPWd、LVAWs 及 LVAWd 增加,E/A 降低($P<0.05$);与 IAA 组相比,Kiss-10 组心肌细胞活性随 Kiss-10 浓度增加而逐渐升高($P<0.05$),后期选择 20 μ mol/L 的 Kiss-10 进行研究,Kiss-10 组心肌细胞变小,ANP、BNP 与 β -MHC 的 mRNA 水平降低($P<0.05$),心肌细胞与心肌组织中 GPR54 表达增加,NF- κ B 表达减少($P<0.05$),细胞上清液与血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量减少($P<0.05$),小鼠心肌肥厚程度降低,LVPWs、LVPWd、LVAWs 及 LVAWd 减少,E/A 增加($P<0.05$)。**结论** Kiss-10 通过调控 GPR54/NF- κ B 通路改善 IAA 诱导的心肌功能结构改变及炎症损伤。

【关键词】 吲哚-3-乙酸;心肌损伤;亲吻促动素-10;GPR54/NF- κ B 通路;炎症反应

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.02.017

Kiss-10 Ameliorates Myocardial Damage Induced by Uremic Toxin Indole-3-Acetic Acid by Regulating the GPR54/NF- κ B Pathway

ZHANG Wei¹, YANG Hailong¹, XIE Runyang²

(1. Cardiovascular Department, Baoji High Tech Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, China; 2. Interventional Vascular Department, Baoji High Tech Hospital, Baoji 721000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect of kisspeptin-10 (Kiss-10) on myocardial injury induced by uremic toxin indole-3-acetic acid (IAA) through regulating G protein-coupled receptor 54 (GPR54)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway. **Methods** H9c2 cells were cultured, and CCK-8 kit was used to detect the activity of cardiomyocytes to screen the intervention concentrations of IAA and Kiss-10. Thirty mice were divided into 3 groups as described above, with 10 mice in each group. The size of cardiomyocytes was detected by immunofluorescence staining. The mRNA levels of atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac myosin heavy chain β (β -MHC) were detected by real time fluorogenic quantitative PCR. Western blotting was used to detect the protein levels of GPR54 and NF- κ B. The levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELISA kits. hematoxylin and eosin staining was used to detect the pathological changes of myocardial tissue. Left ventricular posterior wall end-systolic thickness (LVPWs), left ventricular posterior wall end-diastolic thickness (LVPWd), left ventricular anterior wall end-systolic thickness (LVAWs), left ventricular anterior wall end-diastolic thickness (LVAWd) and E/A ratio were measured by echocardiography. **Results** Different concentrations of IAA (5, 10, 30, 50, and 100 μ mol/L) were used to treat cardiomyocytes for 24 h. With the increase of IAA concentration,

基金项目:陕西省卫生健康委科研课题(20220303011230)

通信作者:杨海龙, E-mail:18292768295@163.com

the viability of cardiomyocytes was gradually decreased ($P<0.05$, $P<0.01$), and $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ was about the 50% inhibitory concentration of cell viability, so this concentration was selected for subsequent experiments. Different concentrations of Kiss-10 ($5, 10, 20\text{ }\mu\text{mol/L}$) had no significant effect on the viability of cardiomyocytes ($P>0.05$). Compared with the control group, the activity of cardiomyocytes was decreased ($P<0.05$), the cardiomyocytes were enlarged, the mRNA levels of ANP, BNP and β -MHC were increased ($P<0.05$), the expression of GPR54 in cardiomyocytes and myocardial tissue was decreased, and the expression of NF- κ B was increased in IAA group ($P<0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the cell supernatant and serum were increased ($P<0.05$). The mice showed obvious myocardial hypertrophy, LVPWs, LVPWd, LVAWs and LVAWd were increased, and E/A was decreased ($P<0.05$). Compared with IAA group, the viability of cardiomyocytes in Kiss-10 group increased gradually with the increase of Kiss-10 concentration ($P<0.05$). The morphological structure of cardiomyocytes in Kiss-10 group became smaller, and the mRNA levels of ANP, BNP and β -MHC decreased in Kiss-10 group ($P<0.05$). The expression of GPR54 in cardiomyocytes and myocardial tissue was increased, while the expression of NF- κ B was decreased ($P<0.05$). The levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in cell supernatant and serum were decreased ($P<0.05$). The degree of myocardial hypertrophy, LVPWs, LVPWd, LVAWs and LVAWd were decreased, and E/A was increased ($P<0.05$). **Conclusion** Kiss-10 can improve IAA-induced myocardial functional structure and inflammatory damage by was regulating the GPR54/NF- κ B pathway.

【Keywords】 Indole-3-acetic acid; Myocardial injury; Kisspeptin-10; GPR54/NF- κ B pathway; Inflammatory reaction

慢性肾脏病患者肾功能逐渐下降,使通常由肾脏清除的毒素积累,导致尿毒症。尿毒症毒素在循环和组织中的积累可引发心血管疾病^[1]。吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)是一种由色氨酸代谢衍生的蛋白质结合的尿毒症毒素,其水平升高与血栓风险以及心血管疾病死亡率的增加相关^[2]。最新研究^[3]表明,IAA可导致心肌增厚、肥大及炎性损伤。然而,IAA对心肌损伤的机制尚未完全阐明。亲吻促动素-10(kisspeptin-10, Kiss-10)是一种调节正常生理过程的肽激素^[4],通过与其受体G蛋白偶联受体54(G protein-coupled receptor 54, GPR54)结合参与胚胎肾脏发育、雌性生殖周期等过程^[5-6]。此外,Kiss-10作为一种有效的血管收缩剂和血管生成抑制剂,与GPR54结合参与动脉粥样硬化过程^[7]。Kiss-10/GPR54通路参与慢性肾脏病和尿毒症心肌病过程,并与左心室炎症和凋亡途径相关^[8]。然而,Kiss-10/GPR54通路是否参与IAA引起的心肌损伤过程,未见报道。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)介导炎症反应过程,既往研究^[9]显示,Kiss-10/GPR54通路可通过调控NF- κ B途径参与类风湿性关节炎过程。然而,Kiss-10/GPR54通路是否可通过调控NF- κ B参与IAA引起的心肌损伤过程,未见报道。本研究通过体内外实验,探究Kiss-10是否可通过调控GPR54/NF- κ B通路改善IAA诱导的心肌损伤,以期治疗IAA诱导的心肌损伤寻求新的治疗药物及研究方向。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择30只8周龄,体重23~25 g的C57BL/6小鼠,小鼠由北京维通利华实验动物技术有限公司提供(合格证号:SCXK(京)-2022-0052)。本研究经宝鸡高新医院动物伦理委员会审批([伦]20220119),实验过程符合国家和单位有关实验动物的管理和使用规定。

1.2 试剂与仪器

GPR54抗体、NF- κ B抗体、心肌肌钙蛋白I抗体、GAPDH抗体(美国Affinity生物技术公司);苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色试剂、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 试剂盒、IL-6试剂盒、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)试剂盒、CCK-8试剂盒(赛默飞世尔科技公司); Kiss-10(美国MedChemExpress生物科技公司);胎牛血清(美国GIBCO公司);Omni-ECLTM超灵敏化学发光检测试剂盒(上海雅酶生物医药科技有限公司);全自动酶标仪(赛默飞世尔科技公司),落射倒置荧光显微镜RX-XDY01(东莞市瑞显光学仪器有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及干预方法

(1)培养H9c2心肌细胞(上海西格生物科技有限公司),筛选出IAA与Kiss-10干预浓度分别为 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ 与 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$,分为对照组、IAA组与Kiss-10组。IAA组与Kiss-10组心肌细胞加入IAA干预48 h, Kiss-10组心肌细胞继续加入Kiss-10干预48 h。对照组置于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 培养箱中正常培养。

(2)将30只8周龄,体重23~25 g的C57BL/6小鼠分为对照组、IAA组与Kiss-10组,每组10只。IAA组与Kiss-10组小鼠每天灌胃IAA(5 mg/kg),连续8周, Kiss-10组小鼠腹腔注射Kiss-10 0.6 mL (50 nmol),对照组腹腔注射等体积的生理盐水,连续5周。

1.3.2 CCK-8试剂盒检测心肌细胞活性

将 $100\text{ }\mu\text{L}$ 心肌细胞悬液接种到96孔板内,接种密度为 5×10^4 个,培养至细胞密度到75%左右,IAA组与Kiss-10组加入不同浓度IAA($5, 10, 30, 50, 100\text{ }\mu\text{mol/L}$) $100\text{ }\mu\text{L}$ 培养24 h, Kiss-10组更换新的培养基加入不同浓度Kiss-10($5, 10, 20\text{ }\mu\text{mol/L}$)各 $100\text{ }\mu\text{L}$ 培养48 h,培养结束后再加入 $10\text{ }\mu\text{L}$ CCK-8试剂在恒温箱中继续培

养 4 h,最后在酶标仪 450 nm 的吸光度下读取各组光密度值。

1.3.3 免疫荧光染色检测心肌细胞大小

心肌细胞长满后制备成悬液,稀释后加入 12 孔板,待孔板中细胞长满后使用磷酸盐缓冲生理盐水(phosphate buffered saline, PBS)清洗 3 次,向各孔分别加入 1 mL 4%多聚甲醛固定 25 min,使用 PBS 清洗后,加入 1 mL 0.5% TritonX-100 打孔 5 min, PBS 清洗后,加入 1 mL 封闭液封闭 30 min,加入稀释好的心肌肌钙蛋白 I 抗体(1:1 000),置于 4 ℃冰箱过夜,第二天使用 PBS 清洗后加入稀释好的二抗(1:50,避光),最后加入 200 μL 封片剂(含 4',6-二脒基-2-苯基吡啶),

8 min 后,在荧光显微镜下观察分析。

1.3.4 实时荧光定量 PCR 检测心房利尿钠肽、脑利尿钠肽与心肌 β-肌球蛋白重链的 mRNA 水平

提取各组心肌细胞中总 RNA 量,逆转录为互补 DNA(complementary DNA, cDNA)。采用聚合酶链反应仪扩增 cDNA,参照试剂盒说明书设置程序为 95 ℃变性 10 min,然后 95 ℃变性 15 s,60 ℃退火 20 s,72 ℃延伸 40 s,共 28 个循环,以 GAPDH 为内参,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析心房利尿钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)与心肌 β-肌球蛋白重链(β-myosin heavy chain, β-MHC) mRNA 表达。引物序列见表 1。

表 1 ANP、BNP 与 β-MHC 引物序列

基因	上游引物	下游引物
ANP	AGTGAAGCCCTCCGAATCGTAG	GCATTACAGTAGCATGACTAGCA
BNP	CCAAATGCTAGCAGTGCAAGTG	CGTAACTGCATAATGCTGCAACC
β-MHC	GCATAACGTGCGAGACTGCTAG	GCAAACCTGCTGCGACACGATAG
GAPDH	ACCAAATGTTTGACCCAAAGCA	CAAATCCCTGACCATGCCTAGCA

1.3.5 蛋白质印迹法检测 GPR54 与 NF-κB 蛋白水平

收集小鼠心肌细胞与心肌组织,分别提取其中的总蛋白,使用 BCA 试剂盒检测各组蛋白浓度,配置合适的体系,高温将蛋白变性处理,置于-20 ℃备用。提前配置合适浓度的凝胶块,向凝胶孔道中加入相同体积的样品进行电泳,电泳条件为:120 V 30 min,80 V 1 h。预先配置转膜液进行预冷,将电泳结束的凝胶与聚偏二氟乙烯膜按照一定顺序置于转膜夹中 80 V 转膜适当时长,转膜后浸入快速封闭液中封闭,磷酸盐缓冲溶液吐温 20(phosphate buffered saline Tween 20, PBST)清洗 3 次,每次 10 min,分别孵育 GPR54(1:1 000)与 NF-κB(1:1 000)、GAPDH(1:5 000)抗体, PBST 清洗 3 次,每次 10 min,室温孵育对应的二抗, PBST 清洗 3 次,每次 10 min,使用发光液进行曝光,最后使用 Image J 软件分析。

1.3.6 ELISA 试剂盒检测 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量

收集小鼠细胞上清液与血清,将 IL-1β 试剂盒、IL-6 试剂盒、TNF-α 试剂盒置于室温平衡 30 min,按照说明书上的实验步骤进行操作,并将所得的数据进行统计分析。

1.3.7 HE 染色检测心肌组织病理变化

将各组小鼠心肌组织切片 65 ℃烘烤 10 min,浸入二甲苯溶液中 10 min 透明组织,依次浸入下行梯度乙醇中脱水各 5 min。将心肌组织切片浸入自来水中水化 15 min,滴加 500 μL 苏木素染液浸染心肌组织中的细胞核 1 min,将心肌切片置于缓慢的水流中反蓝,滴

加 500 μL 的伊红染液浸染胞质,再依次浸入上行梯度乙醇各 1 min、二甲苯溶液 5 min 中脱水、透明,封片后在荧光显微镜下观察并拍照。

1.3.8 超声心动图检测

应用 Vevo2100 VisualSonics 超声检测小鼠心脏功能,采用标准的左心室长轴切面,测定左心室后壁收缩末期厚度(left ventricular posterior wall end-systolic thickness, LVPWs)、左心室后壁舒张末期厚度(left ventricular posterior wall end-diastolic thickness, LVPWd)、左心室前壁收缩末期厚度(left ventricular anterior wall end-systolic thickness, LVAWs)、左心室前壁舒张末期厚度(left ventricular anterior wall end-diastolic thickness, LVAWd)及舒张早期充盈速度/心房收缩期充盈速度(early diastolic filling velocity/atrial contraction filling velocity, E/A)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,GraphPad 9.0 软件进行绘图。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为具有显著性差异,结果有统计学意义。

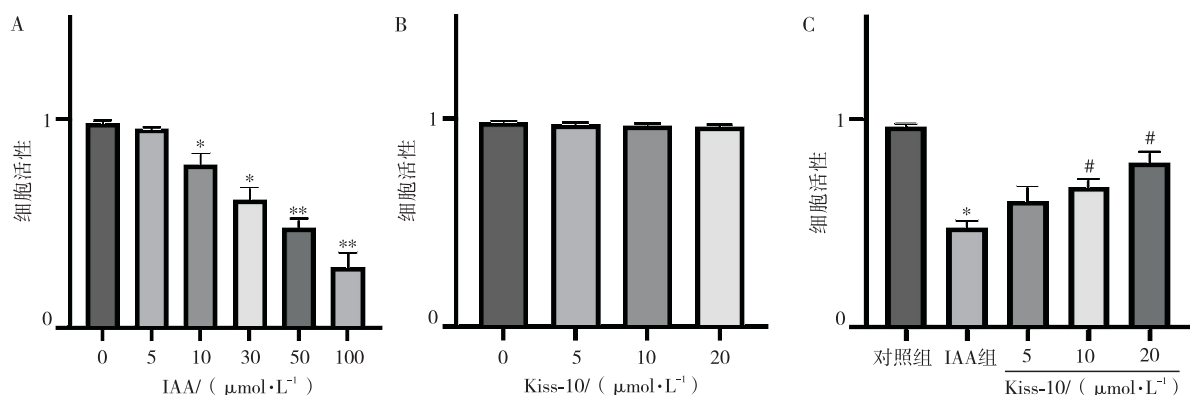
2 结果

2.1 Kiss-10 对 IAA 诱导的小鼠心肌细胞活性的影响

使用不同浓度 IAA(5、10、30、50、100 μmol/L)处理心肌细胞 24 h,随着 IAA 浓度的增加,心肌细胞活性逐渐降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),其中 50 μmol/L 约为半数心肌细胞活性抑制浓度,因此选该浓度继续后续

实验,见图 1A。不同浓度 Kiss-10 (5、10、20 $\mu\text{mol/L}$) 对心肌细胞活性无显著性影响 ($P>0.05$),见图 1B。与对照组相比,IAA 组心肌细胞活性降低 ($P<0.05$);

与 IAA 组相比,Kiss-10 组心肌细胞活性随 Kiss-10 浓度增加而逐渐升高 ($P<0.05$),后期选择 20 $\mu\text{mol/L}$ 的 Kiss-10 进行研究,见图 1C。



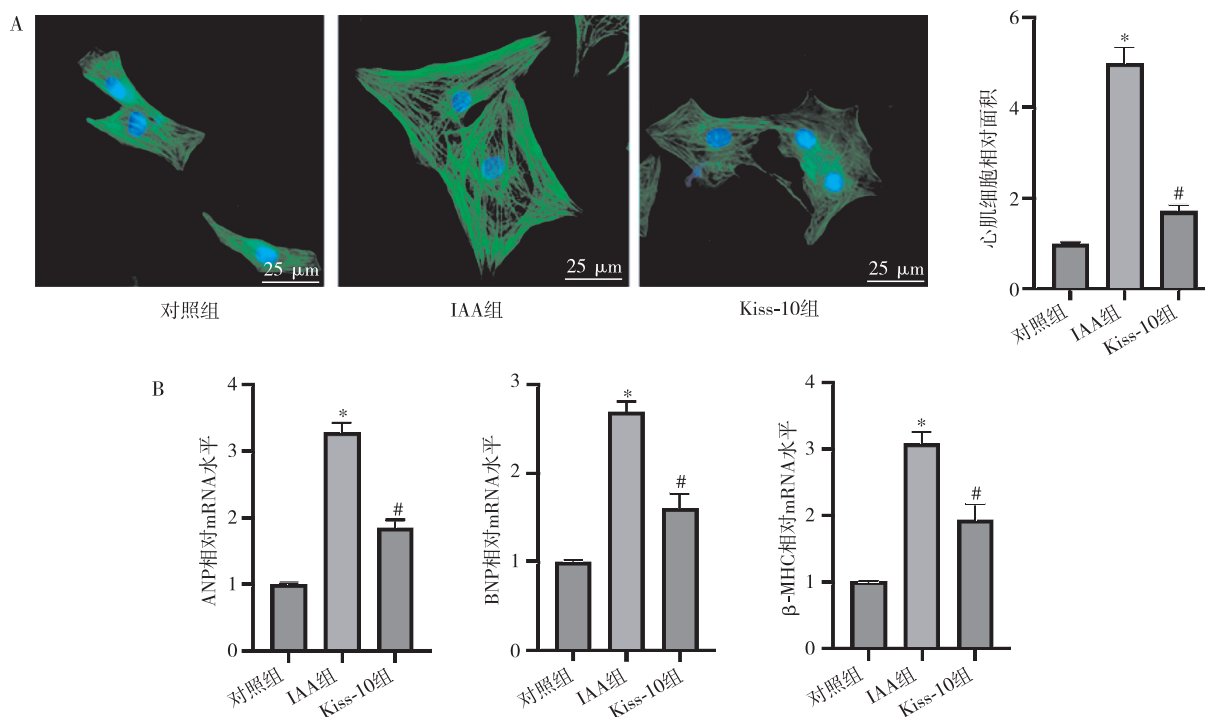
注:A 为不同浓度 IAA 对心肌细胞活性的影响;B 为不同浓度 Kiss-10 对心肌细胞活性的影响;C 为 Kiss-10 及 IAA 对心肌细胞活性的影响。与 0 $\mu\text{mol/L}$ IAA 或对照组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$;与 IAA 组相比,#表示 $P<0.05$ 。

图 1 各组小鼠心肌细胞活性

2.2 Kiss-10 改善 IAA 诱导的小鼠心肌细胞肥大的影响

与对照组相比,IAA 组心肌细胞增大,ANP、BNP

与 $\beta\text{-MHC}$ 的 mRNA 水平升高 ($P<0.05$);与 IAA 组相比,Kiss-10 组心肌细胞变小,ANP、BNP 与 $\beta\text{-MHC}$ 的 mRNA 水平降低 ($P<0.05$),见图 2。



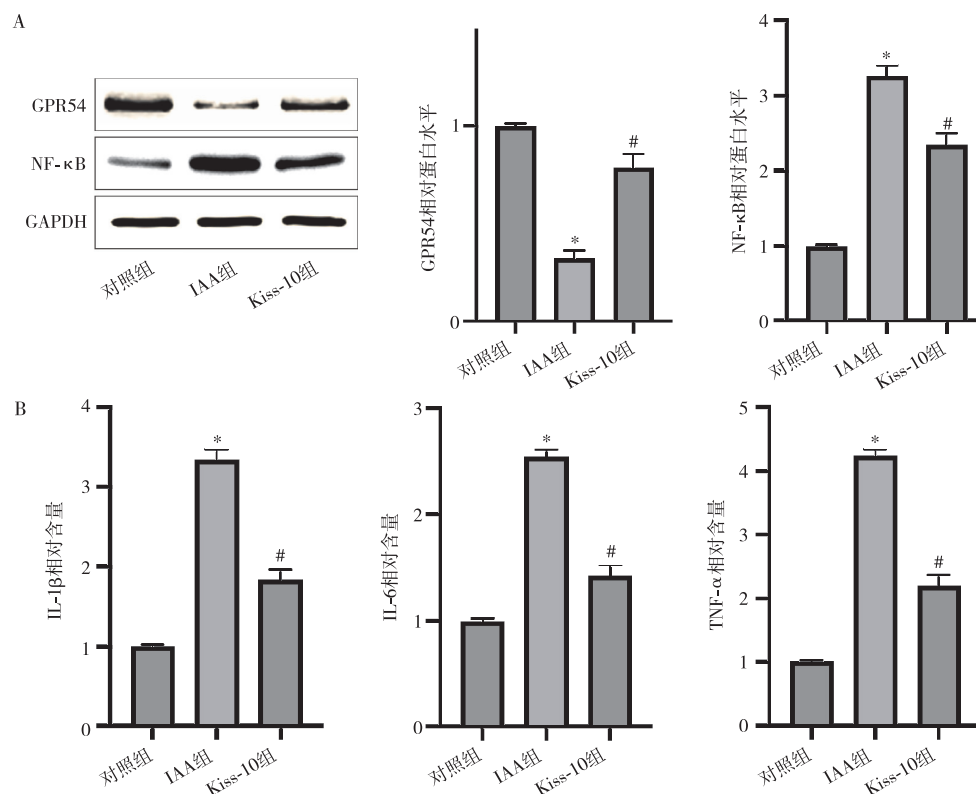
注:A 为利用免疫荧光染色检测心肌钙蛋白表达测量心肌细胞大小;B 为实时荧光定量 PCR 检测心肌细胞中 ANP、BNP 与 $\beta\text{-MHC}$ 的 mRNA 水平。与对照组相比,*表示 $P<0.05$;与 IAA 组相比,#表示 $P<0.05$ 。

图 2 各组小鼠心肌细胞形态结构与 ANP、BNP 和 $\beta\text{-MHC}$ 的 mRNA 水平

2.3 Kiss-10 对 IAA 诱导的小鼠心肌细胞中 GPR54、NF- κB 及炎症因子水平的影响

与对照组相比,IAA 组心肌细胞 GPR54 表达减少,NF- κB 表达增加 ($P<0.05$),IL-1 β 、IL-6、TNF- α

含量增加 ($P<0.05$);与 IAA 组相比,Kiss-10 组心肌细胞 GPR54 表达增加,NF- κB 表达减少 ($P<0.05$),IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量减少 ($P<0.05$),见图 3。



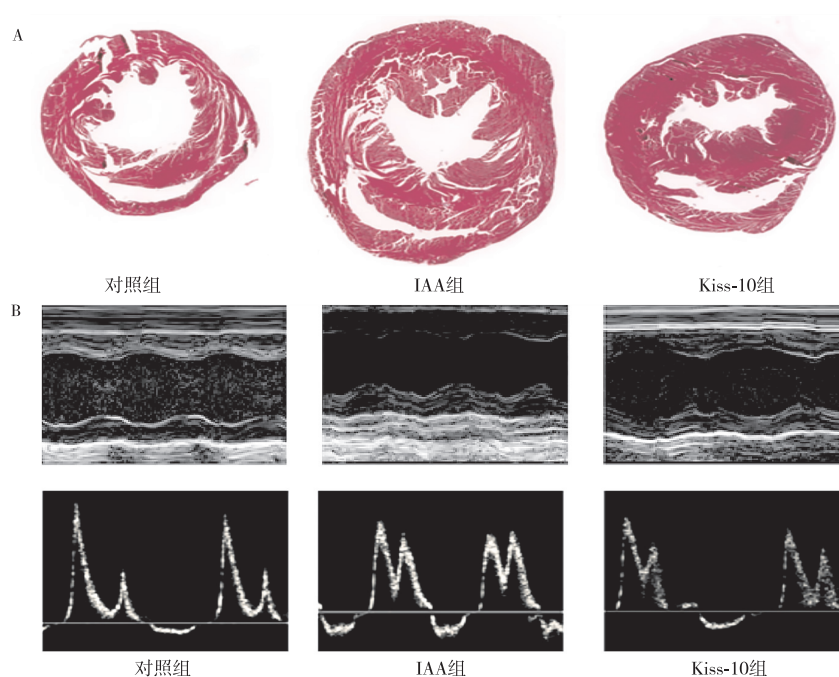
注:A 为蛋白质印迹法检测心肌细胞 GPR54、NF-κB 相对蛋白水平;B 为 ELISA 试剂盒检测心肌细胞上清液中 IL-1β、IL-6、TNF-α 相对含量。与对照组相比,*表示 $P<0.05$;与 IAA 组相比,#表示 $P<0.05$ 。

图 3 各组小鼠心肌细胞 GPR54、NF-κB 及炎症因子水平

2.4 Kiss-10 改善 IAA 诱导的小鼠心脏结构与功能异常

与对照组相比,IAA 组小鼠心肌明显肥厚,LVPWs、LVPWd、LVAWs 及 LVAWd 增加,E/A 降低

($P<0.05$);与 IAA 组相比,Kiss-10 组小鼠心肌肥厚度降低,LVPWs、LVPWd、LVAWs 及 LVAWd 减少,E/A 增加($P<0.05$),见图 4 和表 2。



注:A 为 HE 染色检测心肌组织病理变化;B 为超声心动图检测小鼠心脏结构与功能。

图 4 各组小鼠心肌组织病理结构及功能

表 2 各组小鼠 LVPWs, LVPWd, LVAWs, LVAWd 及 E/A ($\bar{x} \pm s$)

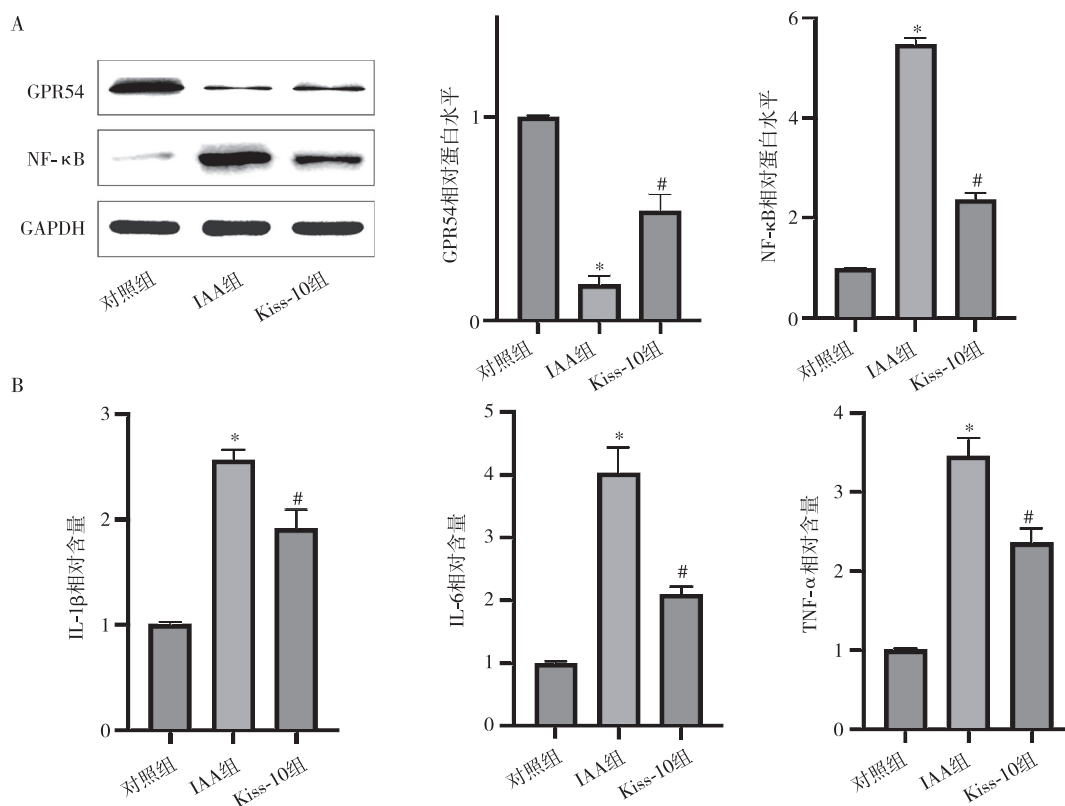
分组	对照组	IAA 组	Kiss-10 组
LVPWs/mm	1.28±0.04	1.44±0.02 [*]	1.34±0.03 [#]
LVPWd/mm	0.72±0.04	1.22±0.05 [*]	0.93±0.04 [#]
LVAWs/mm	1.30±0.04	1.65±0.04 [*]	1.48±0.06 [#]
LVAWd/mm	0.95±0.06	1.25±0.03 [*]	1.15±0.02 [#]
E/A	1.90±0.03	1.21±0.04 [*]	1.54±0.05 [#]

注:与对照组相比,^{*}表示 $P < 0.05$;与 IAA 组相比,[#]表示 $P < 0.05$ 。

2.5 Kiss-10 对 IAA 诱导的小鼠心肌组织 GPR54、NF- κ B 及血清炎症因子水平的影响

与对照组相比,IAA 组心肌组织 GPR54 表达减少,NF- κ B 表达增加(图 5A, $P < 0.05$),血清 IL-1 β 、IL-6、

TNF- α 含量增加(图 5B, $P < 0.05$);与 IAA 组相比,Kiss-10 组心肌组织 GPR54 表达增加,NF- κ B 表达减少(图 5A, $P < 0.05$),血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量减少(图 5B, $P < 0.05$)。



注:A 为蛋白质印迹法检测心肌组织 GPR54、NF- κ B 相对蛋白水平;B 为 ELISA 试剂盒检测血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 相对含量。与对照组相比,^{*}表示 $P < 0.05$;与 IAA 组相比,[#]表示 $P < 0.05$ 。

图 5 各组小鼠心肌组织 GPR54、NF- κ B 及炎症因子水平

3 讨论

慢性肾脏病影响着全球数百万人,占全球人数的 10%~14%,且死亡率逐年上升^[10]。心血管疾病是慢性肾脏病患者的主要死亡原因,除了加速动脉粥样硬化和血管钙化,心脏损伤也是慢性肾脏病一个重要的心血管并发症,主要特点是左心室肥厚和舒张功能障碍^[11]。越来越多的证据表明,尿毒症毒素在慢性肾脏病引起的心脏损伤过程中具有重要作用^[12]。IAA 是一种尿毒症毒素,与心血管疾病死亡率的增加相关,并可导致心肌增厚、肥大及炎性损伤^[2-3]。ANP、BNP 与 β -MHC 是心肌肥厚的重要指标^[13]。本研究结果显

示,IAA 可导致心肌细胞增大,心肌肥厚,炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高,与既往研究保持一致。然而,IAA 对心肌损伤的分子机制尚未完全阐明。

Kiss-10 参与改变心肌细胞的形态和结构、血清代谢物水平以及心脏疾病相关的几种信号通路^[14]。Radwańska 等^[15]研究表明,Kiss-10 参与调节胶原蛋白代谢和心脏纤维化。研究^[16-17]表明,Kiss-10 可通过其特定的氨基酸序列与 GPR54 上的特定结合位点紧密结合,这种结合引发了 GPR54 的构象变化,激活了其下游的信号传导通路,参与青春期启动、抗肿瘤转移、生育能力、下丘脑-垂体-性腺轴反馈和滋养细胞入侵

等过程。Dinh 等^[8]研究显示, Kiss-10/GPR54 通路参与慢性肾脏病和尿毒症心肌病过程, 并与左心室炎症和凋亡途径相关。Watanabe 等^[7]研究表明, Kiss-10/GPR54 通路可作为动脉粥样硬化疾病的新治疗靶点。然而, Kiss-10/GPR54 通路是否参与 IAA 引起的心肌损伤过程, 未见报道。本研究结果显示, IAA 可引起心肌细胞与组织中 GPR54 表达减少, 且 Kiss-10 可改善 IAA 导致的心肌细胞肥大、心肌组织肥厚及心脏功能异常。NF- κ B 介导炎症反应过程。既往研究^[9]显示, Kiss-10 可通过调节 GPR54 影响细胞内的钙离子浓度, 进而直接干预 NF- κ B 通路的激活或抑制, 并参与类风湿性关节炎等疾病过程。然而, Kiss-10/GPR54 通路是否可通过调控 NF- κ B 参与 IAA 引起的心肌炎性损伤过程, 未见报道。本研究结果显示, Kiss-10 可通过 GPR54 下调 NF- κ B 表达及炎症因子水平。

综上所述, Kiss-10 可通过调控 GPR54/NF- κ B 通路改善 IAA 诱导的心肌肥厚及炎性损伤。然而, 本研究仍然存在一定的局限性, 如样本量小、实验周期短等, 后续实验需要进一步优化。此外体内外实验模型与人体真实生理病理环境存在差异, 需要进一步优化模型以提高结果的临床相关性。未来, 需要更全面地探究 Kiss-10 调控 GPR54/NF- κ B 通路与其他相关通路的协同作用, 并进一步探索 Kiss-10 与现有尿毒症及心血管疾病治疗方法的联合应用, 改善综合治疗效果。这将为尿毒症引起的心脏损伤的研究及治疗提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Lim YJ, Sidor NA, Toniai NC, et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(2):142.
- [2] Cernaro V, Calabrese V, Loddo S, et al. Indole-3-acetic acid correlates with monocyte-to-high-density lipoprotein (HDL) ratio (MHR) in chronic kidney disease patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(9):2355-2364.
- [3] Nayak SPRR, Boopathi S, Chandrasekar M, et al. Indole-3 acetic acid induced cardiac hypertrophy in Wistar albino rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 486:116917.
- [4] Cao Y, Hu G, Zhang Q, et al. Kisspeptin-10 maintains the activation of the mTOR signaling pathway by inhibiting SIRT6 to promote the synthesis of milk in bovine mammary epithelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(14):4093-4100.
- [5] Son HE, Kim KM, Kim EJ, et al. Kisspeptin-10 (KP-10) stimulates osteoblast differentiation through GPR54-mediated regulation of BMP2 expression and activation [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2134.
- [6] Qin YS, Bai JH, Zhang SL, et al. Effects of kisspeptin-10 on the reproductive performance of sows in a fixed-time artificial insemination programme [J]. *Animal*, 2022, 16(5):100509.
- [7] Watanabe T, Sato K. Roles of the kisspeptin/GPR54 system in pathomechanisms of atherosclerosis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(6):889-895.
- [8] Dinh H, Kovács ZZA, Kis M, et al. Role of the kisspeptin-KISS1R axis in the pathogenesis of chronic kidney disease and uremic cardiomyopathy [J]. *Geroscience*, 2024, 46(2):2463-2488.
- [9] Wang D, Wu Z, Zhao C, et al. KP-10/Gpr54 attenuates rheumatic arthritis through inactivating NF- κ B and MAPK signaling in macrophages [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 171:105496.
- [10] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395(10225):709-733.
- [11] Han X, Zhang S, Chen Z, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:298-310.
- [12] Velasquez MT, Centron P, Barrows I, et al. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(7):287.
- [13] Li D, Guo YY, Cen XF, et al. Lupeol protects against cardiac hypertrophy via TLR4-PI3K-Akt-NF- κ B pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(8):1989-2002.
- [14] Zhang Y, Hou Y, Wang X, et al. The effects of kisspeptin-10 on serum metabolism and myocardium in rats [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0179164.
- [15] Radwańska P, Galdyszyńska M, Piera L, et al. Kisspeptin-10 increases collagen content in the myocardium by focal adhesion kinase activity [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):19977.
- [16] Zhang S, Yu F, Che A, et al. Neuroendocrine regulation of stress-induced T cell dysfunction during lung cancer immunosurveillance via the kisspeptin/GPR54 signaling pathway [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13):e2104132.
- [17] Zhu N, Zhao M, Song Y, et al. The KiSS-1/GPR54 system: essential roles in physiological homeostasis and cancer biology [J]. *Genes Dis*, 2020, 9(1):28-40.

收稿日期:2024-07-16