

儿茶酚抑素在心血管疾病中作用机制的研究进展

段 祎 楚天舒

昆明医科大学第二附属医院心内科 云南昆明 650101

〔摘 要〕 儿茶酚抑素是嗜铬颗粒蛋白 A 在蛋白水解酶的作用下产生的一种氨基酸多肽, 近年来研究发现儿茶酚抑素可能通过 $\beta 2$ 肾上腺素能受体和 PKB/Akt 通路, ERK1/2, p38MAPK, JNK 和 ERK5 信号通路, NO 释放介导等多种作用途径在心血管疾病中发挥重要的作用, 这些研究为今后心血管疾病的诊疗提供了新的思路。

〔关键词〕 儿茶酚抑素; 缺血再灌注; $\beta 2$ 肾上腺素能; 血管紧张素 II; 一氧化氮

〔中图分类号〕 R54 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 2095-7165 (2020) 09-181-02

嗜铬粒蛋白 A (CgA) 是神经内分泌细胞和神经元在血液中释放的一种分泌蛋白^[1], 是涉及心血管系统调节, 代谢, 免疫, 血管生成和组织修复的各种生物活性片段的前体, 可翻译为 457 个氨基酸蛋白和 18 个氨基酸长的信号肽, 这些肽包括血管抑制素 (人 CgA1-76, 一种血管舒张剂和心脏抑制肽), 胰抑素 (PST; 人 CgA250-301, 一种葡萄糖刺激的胰岛素从胰岛 β 细胞释放的抑制剂), Catestatin (CST; 人 CgA352-372, 一种烟碱胆碱能的抑制者, 抑制儿茶酚胺的释放), 以及 serpinin (人 CgA411-436, 一种心肌 β -肾上腺素样激动剂)^[2]。其中 CST 是来自 CgA C 末端的 21 个氨基酸的肽段 (人序列: SSMKLSFRARAYGFRGPGPQL)^[3], 有 3 种氨基酸亚型, 分别是 Pro370Leu (P370L), Arg374Gln (A374G) 和 Gly364Ser (G364S)^[4], 是一种带正电荷的疏水性多肽, 通过胞吐作用释放。多项研究证实儿

茶酚抑素通过抑制儿茶酚胺释放, 抑制 nAChR 的失活, 促进肥大细胞释放扩血管物质组胺, 对单核细胞的趋化作用等不同的作用途径发挥其心血管效应^[5-7], 并且可以作为心肌梗死及心力衰竭预后的标记物^[8-10], 其在心血管疾病中的作用日益受到关注。迄今为止, 尚无法通过单一的信号转导机制来解释所记录的 CST 的各种生物活性, 目前认为 CST 通过不同的信号转导机制发挥不同的生物学效应。

1 $\beta 2$ 肾上腺素能受体和 PKB/Akt 通路

氧化应激诱导的细胞凋亡是缺血 / 再灌注 (I/R) 过程中最重要的心肌细胞丢失之一, 心肌梗塞面积的大小与此有关, 故凋亡的抑制可能是减轻心肌损伤和改善心脏功能的关键。研究发现外源性补给 CST 可减少再灌注心肌的梗塞面积, 为探讨 CST 的作用机制, Song-Yun Chu^[11] 等在 Langendorff 灌注的大鼠心脏整体 I/R 模型中, 在再灌注阶段引入了 CST。与对照组相比, CST 组减少了再灌注心肌的梗塞面积, 显著减少了 LDH 含量, 降低了整个再灌注阶段的左室舒张末期压力。TUNEL 染色后发现 CST 干预后显著降低了 caspase-3 的切割, 增加 Bcl-2 的表达, 降低了丙二醛 (MDA) 含量, 增加了超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性, 说明 CST 通过减少 I/R 中氧化应激诱导的心肌细胞凋亡发挥作用。为了进一步证明 CST 的益处并探讨可能的潜在机制, 使用 H2O2 攻击的原代培养的新生大鼠心肌细胞来模拟氧化应激的情况, 发现 CST 有助于降低 AMPK 活化, 增强 Akt 磷酸化, 但 ERK 的磷酸化不受 CST 干预。用 Hoechst 33342 染色后发现 CST 通过减少细胞凋亡和抑制 caspase-3 的裂解, 进一步刺激了 Akt 的磷酸化并减轻了 H2O2 的作用。PI3K 抑制剂 LY294002 部分取消了 CST 的保护作用。此外, $\beta 2$ 抑制剂 ICI118551 预处理可抑制 CST 对 Akt 激活和 caspase-3 裂解的保护作用, 说明 CST 在 I/R 中对氧化应激诱导的凋亡心肌细胞的挽救可能涉及在再灌注损伤挽救激酶 (RISK) 途径中激活 $\beta 2$ 受体并调节 PI3K / Akt 信号传导, 该途径可能是 CST 在 I/R 中抗氧化

和抗凋亡作用的核心机制。

2 ERK1/2, p38 MAPK, JNK 和 ERK5 信号通路

血管紧张素 II (Ang II) 来自存在于全身和局部循环中的肾素-血管紧张素系统, Ang II 的急性刺激可调节体内的盐 / 水平衡, 血管舒缩张力和血压, 而慢性刺激可加速血管平滑肌细胞 (VSMC) 的增殖和肥大, 影响 VSMC 迁移和细胞外基质沉积并导致心脏和血管重塑, 最终导致高血压, 动脉粥样硬化, 血管再狭窄等^[12-13]。在不同时间点 (0、12、24 和 48 h), 用 Ang II (10-7M) 处理 VSMC, 发现 Ang II 随着时间的增加刺激了 VSMC 迁移, 同时增殖细胞核抗原 (PCNA) 和骨桥蛋白 (OPN) 的表达水平增加, 而 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达水平下降。还发现 p-ERK1/2, p-p38 MAPK, p-JNK 和 p-ERK5 的表达水平明显增加, 并且是时间依赖性的。使用 ERK1/2, p38 MAPK, JNK 和 ERK5 信号通路的抑制剂预处理后, 下调了 Ang II 所增加的 PCNA 和 OPN 的表达水平, 并上调了 Ang II 所表达的 α -SMA 的表达水平, 减轻了 Ang II 刺激的 VSMC 迁移, 这些结果表明, 四个主要的 MAPK 信号通路 (ERK1/2, p38 MAPK, JNK 和 ERK5) 可能都与 Ang II 促进的增殖和迁移有关。用浓度为 10-8 和 10-7M 的 CST 预处理 VSMC, 然后进行 Ang II 刺激, 发现 CST 预处理降低了 Ang II 在 VSMC 中诱导的增殖速率, 与 10-8M 的浓度相比, 10-7M 可以更明显地抑制 Ang II 诱导的 VSMC 增殖, 浓度为 10-7M 的 CST 抑制了 Ang II 诱导的 VSMC 迁移, 但是 10-8M 对 Ang II 介导的细胞迁移没有明显影响。CST 预处理下调了 Ang II 刺激的 p-ERK1/2, p-p38 MAPK, p-JNK 和 p-ERK5 的表达水平, 浓度为 10-7M 的 CST 比 10-8M CST 更能抑制 VSMC 的增殖和迁移以及 MAPK 信号通路的激活。这些发现表明, CST 对 Ang II 诱导的 MAPK 信号传导途径中的增殖和迁移具有抑制作用, 并且与 CST 浓度相关。提示 CST 可能是血管平滑肌细胞增殖和迁移的主要预防因素, 也是血管重构和高血压的潜在治疗靶点^[14]。

3 NO 释放介导调节高血压

一项基于血压正常的 (WKY) 和高血压 (SHR) 小鼠的研究发现与 WKY 大鼠相比, SHR 的 Frank-Starling 反应降低。在两种大鼠品系中, CST 给药均可改善对舒张末期压力升高的心肌机械反应。CST 发挥负性肌力作用, 但它改善了大鼠心脏的 Frank-Starling 反应, 显示出与 NO 相似的行为, 证明了 CST 对异源反应的作用是由 NO 释放介导的假设, 解释了 CST 在原发性高血压患者的内源性生理机制^[15]。那么在继发性高血压中, CST 是否也与其发病有关, 生理机制是否相同。肾性高血压是最常见的继发性高血压疾病, 肾交感神经系统兴奋性增强导致肾血管强烈收缩, 是其发病的主要病理生理机制之一。为验证 CST 在肾性高血压中的作用, 丁露^[16] 等采用两肾一夹 (2K1C) 手术法建立肾性高血压模型, 发现 2K1C 大鼠血浆中去甲肾上腺素含量明显升高, 交感神经活性增高, 延髓 Chga 蛋白表达明显上调, 中枢代偿性的

Chga 表达增加以增强负反馈抑制儿茶酚胺释放,抑制交感紧张性,而 2K1C 大鼠左心室肌及肾脏的 Chga 蛋白的表达下调,血浆中 CST 水平明显降低,推测外周器官所产生并储存在囊泡内的 CST 在高血压早期即对交感神经兴奋产生拮抗作用,中枢 Chga 的高表达依旧不能满足全身交感神经兴奋的抑制效应,提示肾性高血压的发生可能与体内 CST 负反馈抑制儿茶酚胺释放效应不足有关,这一作用可能参与肾性高血压的发病过程。外源给予 CST 后,短时间内即观察到 2K1C 大鼠的血压明显降低,进一步说明 CST 的分泌不足可能与肾性高血压的发生有关并对其具有降压作用。2K1C 大鼠左心室 eNOS 表达增高,血浆及左心室 NO 含量增高,推测 CST 可能通过促进 eNOS 的表达使 NO 的释放增加,从而起到舒张血管发挥其降低肾性高血压大鼠动脉血压的作用。这两个研究说明 CST 可能通过 NO 释放介导参与了原发性高血压与肾性高血压的发生发展,这可能为高血压的治疗提供新的思路。

4 结语与展望

越来越多的研究揭示了儿茶酚抑素的作用机制,但是仍然无统一的受体特异性机制来解释 CST 的不同生物学作用,这些不同的作用途径是如何相互连接起来的仍然不清楚,还需要进一步的研究,若能阐明儿茶酚抑素在机体内的作用方式及调节方式将有助于我们对疾病的发生发展有更深理解,更好的预测及干预相关疾病。如果儿茶酚抑素在将来能运用于心血管疾病患者的早期诊断、预测甚至治疗,那么将造福于该类患者。

[参考文献]

- [1]Angelo Corti,et al,Circulating chromogranin A and its fragments as diagnostic and prognostic disease markers[J].Pflugers Arch - Eur J Physiol,2017,DOI : 10.1007/s00424-017-2030-y
- [2]Sushil K. Mahata,et al,Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation[J].Ann. N.Y.Acad.Sci.ISSN 0077-8923
- [3]Sushil K. Mahata1, Malapaka Kiranmayi,et al ,Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions[J].Current Medicinal Chemistry, 2018,25: 1352-1374
- [4]R. Mazza, B. To,A. Gattuso ,Cardio-vascular Activity of Catestatin: Interlocking the Puzzle Pieces[J].Current Medicinal Chemistry, 2015, 22, 292-304
- [5]DanZhu,YilinZhao,Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases[J].Biomarkers in Medicine,2016,june 2,DOI:

10.2217/bmm-2016-0086

- [6]刘琳,丁文惠,唐朝枢,儿茶酚抑素的心血管作用[J].生理科学进展,2009年第40卷第4期:325-328
- [7]Zheng Wu,Dan Zhu,The important role of catestatin in cardiac remodeling[J].Biomarkers, 2014,19(8): 625-630
- [8]Zhiqiang Peia,Dengfeng Ma,et al,Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction[J].Peptides,55 (2014) 131-135
- [9]Fen Peng, Songyun Chu,The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients[J].Peptides, 86 (2016) 112-117
- [10]Josip A. Borovac,Duska Glavas,et al,Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study[J].ESC Heart Failure (2020) ,DOI:10.1002/ehf2.12882
- [11]Song-Yun Chu , Fen Peng,et al,Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: a novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic reperfused myocardium[J].Peptides (2019) ,doi: 10.1016/j.peptides.2019.170200
- [12]Li H, Liu X, Zhang L, et al,LncRNA BANCR facilitates vascular smooth muscle cell proliferation and migration through JNK pathway[J].Oncotarget 2017;8:114568-75
- [13]Mehta PK, Griendling KK,Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system[J].Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97.
- [14]Ying Wang1,Xin Zhang,et al,Cortistatin exerts antiproliferation and antimigration effects in vascular smooth muscle cells stimulated by Ang II through suppressing ERK1/2, p38 MAPK, JNK and ERK5 signaling Pathways,Ann Transl Med 2019;7(20):561
- [15]T. Angelone, A.M. Quintieri, et al,The NO stimulator, Catestatin, improves the Frank-Starling response in normotensive and hypertensive rat hearts[J].Nitric Oxide,DOI:10.1016/j.niox.2015.07.004
- [16]丁露,郑青青等,儿茶酚抑素在大鼠肾性高血压中的作用及可能机制[J].中国应用生理学杂志,2016,32(3): 214-218

(上接第 180 页)

糖尿病的临床疗效[J].现代诊断与治疗,2017,028(005):857-858.

[6]曾辉.二甲双胍,阿卡波糖分别联合甘精胰岛素和地特胰岛素治疗 2 型糖尿病的临床效果[J].糖尿病天地·教育(上旬),2020,000(002):84-85.

[7]贾宇.格列吡嗪联合阿卡波糖治疗 2 型糖尿病的疗效分析[J].中国现代药物应用,2020,014(006):160-162.

[8]高强.利拉鲁肽联合阿卡波糖治疗肥胖 2 型糖尿病患者临床疗效观察[J].糖尿病新世界,2020,023(007):53-54.

[9]钟志鹏.阿卡波糖联合沙格列汀治疗二甲双胍血糖控制不佳 2 型糖尿病的临床研究[J].黑龙江医学,2020,044(004):505-507.

[10]刘宁,刘亚萍.盐酸二甲双胍片与阿卡波糖联合治疗 2 型糖尿病的安全性及不良发生率分析[J].糖尿病新世界,2020,023(006):67-68.

[11]甄静.2 型糖尿病老年患者应用阿卡波糖联合二甲双胍治疗的效果探析[J].糖尿病新世界,2020,023(006):79-80.

[12]刘广明.二甲双胍和阿卡波糖治疗 2 型糖尿病餐后高血

糖的疗效探讨[J].糖尿病新世界,2020,023(005):89-90.

[13]龚丽友.观察使用格列齐特缓释片,二甲双胍,阿卡波糖联合治疗对 2 型糖尿病的降糖作用和对胰岛素的影响[J].糖尿病新世界,2020,023(004):48-49.

[14]李超.长效胰岛素联合口服"阿卡波糖"治疗 2 型糖尿病的效果分析[J].糖尿病新世界,2020,023(004):46-47.

[15]赵莉莉.甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗老年 2 型糖尿病的效果研究[J].黑龙江科学,2020,011(002):90-91.

[16]侯保俊,吴海燕.吡格列酮,阿卡波糖在 2 型糖尿病治疗中的效果观察及糖化血红蛋白水平影响分析[J].糖尿病新世界,2020,023(005):65-66.

[17]高玉庆.阿卡波糖联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效探讨[J].糖尿病新世界,2020,023(007):73-74.

[18]高轩,胡倩,李洪林.阿卡波糖联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病的临床效果及对患者氧化应激的影响[J].中国临床医生杂志,2020,048(004):424-426.

[19]朱米琳.阿卡波糖联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效与药物不良反应分析[J].健康必读,2020,000(001):132-133.