

心血管活性肽 Salusins

石建波综述 郑 兴审校

【摘要】 Salusins 是一类新发现的心血管活性肽,包含 28 个氨基酸的 salusin- α 和 20 个氨基酸的 salusin- β 两种,是编码人类扭转应力障碍基因家族 TOR2A 的选择性剪接产物。对大鼠静脉注射 salusins 能快速、大幅度的降低血压,减慢心率。Salusins 能增加细胞内钙离子水平,上调多种基因表达并促进细胞有丝分裂。Salusin- β 能刺激大鼠下丘脑引起垂体精氨酸加压素释放。在人血浆、尿液及大多数组织中均可检测到 salusin- α 和 salusin- β 。初步实验还发现 salusin- α 通过下调胆固醇酰基转移酶 1 和脂酰辅酶 A,抑制泡沫细胞形成,从而发挥显著的抗动脉粥样硬化作用。

【关键词】 Salusins; 动脉粥样硬化; 心血管活性肽

心血管活性物质是维持人体生命活动最重要的物质基础,研究和揭示生物活性物质的功能是生命科学的一个重要课题。人们推断机体内还有大量的心血管活性物质尚未发现,而许多已发现的生物活性物质其功能也尚不清楚,因而制约了人们对心血管疾病发病机制的认识和防治。最近的研究表明心血管活性肽 salusins 是一种与冠心病有关的新的生物活性物质,而 salusin- α 可能有直接的抗动脉粥样硬化作用^[1]。

1 Salusins 来源

Salusins 是 Shichiri 等^[2]利用 PSORT 及 Signal P 等生物信息学方法,于 2003 年从已经完成的人类基因组计划基因文库中,根据表达序列标记(express sequence tag, EsT)的开放阅读框架预测的肽类物质中筛选出的新心血管或神经内分泌多肽。Salusins 来源于人类扭转应力障碍基因 TOR2A(torsion dystonia)的选择性剪接(alternative splicing),TOR2A 有 5 个外显子和 4 个内含子,经 RNA 重排表达后形成 242 个氨基酸残基组成的 preprosalusin,去除其 N-末端前 26 个氨基酸残基的信号肽后,从细胞分泌出由 216 个氨基酸残基组成的 prosalusin,其中第 192-212 个氨基酸残基形成 salusin- β ,第 213-241 个氨基酸残基为 salusin- α 。在人血浆、尿液及大多数组织

中均含有 salusins 和(或)其 mRNA 表达^[2]。

2 Salusins 生物特性

尽管存在无关的氨基酸序列,但 salusin- α 和 salusin- β 有类似生物学特性。

2.1 促有丝分裂作用

Salusins 可以刺激静止期的血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖,通过刺激细胞外钙进入平滑肌细胞而增加细胞内钙离子水平,其作用甚至强于内皮素和血管紧张素 II,二氢吡啶类钙拮抗剂尼卡地平可对抗这种作用。其机制可能为: salusins 通过 ED50 激活血管平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖,诱发其从 G1/G0 到 S 相转变^[3]。作为有丝分裂激活物, salusins 诱导增加细胞外钙进入细胞内的活性物质相关的基因表达,诱导如 c-myc 和 c-fos 等生长相关基因表达, salusin- β 激活静止的血管平滑肌细胞(VSMC)和成纤维细胞,而 salusin- α 影响较小^[4]。其促生长作用为累加和具备细胞特异性,是独特、未知的细胞表面受体偶合有丝分裂信号。Salusins 促有丝分裂作用通过信号通路 Ca^{2+} /CaN、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、蛋白激酶 C(PKC),在细胞内共同作用^[4]。冠状动脉内皮产生的 salusins 通过旁分泌作用促进心肌生长和引起心肌肥大^[5-7]。这方面的研究有待进一步深入。

2.2 降压和减慢心率

Salusin- α 和 β 可引起快而显著的降低血压

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心内科

和减慢心率作用,其降低血压的作用甚至强于大多数此前发现的内源性降压相关肽,例如降钙素基因相关肽、肾上腺髓质素等,可能通过存在于心血管系统的受体发挥其维持自身血压的作用^[8]。Salusins 还刺激精氨酸加压素的释放,运用免疫组化技术,可于下丘脑-垂体束的视交叉上的视上核和室旁核检测到 salusins 相关抗原。室旁核的大小神经元均可检测到其抗原。几乎所有的 salusins 相关抗原与垂体后叶素而非催产素共存于细胞核中。因此, salusins 调节血压的作用不仅仅通过其心血管系统效应,可能还通过下丘脑垂体的内分泌调节起作用^[9,10]。

2.3 心肌缺血再灌注保护

(1) Salusins 可以改善离体灌注大鼠心脏缺血再灌注后心功能,提示其可以减轻缺血再灌注引起的心肌损伤,对心肌有保护作用;(2) Salusins 可以减轻缺氧复氧引起的急性分离的成年大鼠心室肌细胞的钙超载,提示它的心肌保护作用可能与减轻钙超载有关。Salusins 可以减轻无钠外液灌注引起的钙超载,提示它通过抑制钠-钙交换减轻钙超载;(3) Salusins 可以显著抑制 I_{NaCa} 、 I_{CaL} 和增加 I_{to} 、 I_{NaCa} 、 I_{CaL} 的抑制可以直接减少钙内流, I_{to} 的增加有助于缩短动作电位时程、间接减少钙内流。这可能是 salusins 减轻缺血复灌注期间钙内流,从而减轻钙超载和起到心肌保护作用的主要离子机制所在^[11]。

2.4 抗动脉粥样硬化

虽然 salusin- α 在降低血压和减慢心率方面的作用不及 salusin- β 显著, salusin- α 通过下调胆固醇酰基转移酶 1 和脂酰辅酶 A, 抑制泡沫细胞形成,从而发挥显著的抗动脉粥样硬化作用。并且,血浆 salusin- α 水平与冠状动脉粥样硬化斑块厚度呈负相关,这可以间接反映急性冠脉综合征严重程度。在冠状动脉粥样硬化损伤中,平滑肌细胞和成纤维细胞可表达大量的 salusin- α 来调节泡沫细胞的形成。在分子和细胞水平, salusins 调节泡沫细胞形成的机制已被初步阐明。值得关注的是,虽然来源于共同的前体, salusin- α 和 salusin- β 在调节胆固醇酰基转移酶 1 表达方面具有相反的作用, salusin- α 下调胆固醇酰基转移酶

1 表达而 salusin- β 上调其表达, salusin- α 抑制泡沫细胞形成而 salusin- β 促进其形成^[1]。

3 与 Salusins 相关的研究

Yu 等^[7] 在 salusins 对心脏功能的影响研究中将相应剂量 salusins 注射于小鼠或灌注离体小鼠心脏,两者心脏功能未受影响,平均动脉压则下降,并增加钙离子内流。Salusins 可能不直接影响心功能,而可以通过 MAPK 和 PKC 途径减轻钙超载和蛋白质合成作用于小鼠的心肌。Salusins 可能是参与血压和心率调节的因子。

Izumiyama 等^[3] 在对 salusins 如何影响心脏功能的研究中,观察了灌注相应剂量 salusins 的离体小鼠心脏一系列血流动力学变化,心输出量、主动脉血流量和每搏输出量均相应减少,冠脉血流未受影响。表明 salusins 可能主要是 salusin- β 通过激活心肌迷走神经起负性肌力作用和负性频率作用。

Wang 等^[4] 研究 salusins 对心肌存活率的影响,实验将患心肌病的新生小鼠分为血清 salusins 分离和未分离组,观察发现血清 salusins 被分离的小鼠心肌存活率明显低于未分离的小鼠,而后者 GPR78 表达增加。表明 salusin- β 能通过人工上调 GPR78 控制细胞凋亡保护新生小鼠的心肌^[4]。

Watanabe 等^[1,12] 为明确临床 salusin- α 水平与高血压病及其合并症的关系,测定 70 例高血压患者和 20 例正常血压对照者的 salusin- α 水平和动脉中层厚度 (IMT)。发现高血压病患者 salusin- α 水平明显低于血压正常者;而高血压病患者冠状动脉内膜中层厚度、收缩压、舒张压明显高于对照组,表明 salusin- α 水平与 IMT 呈负相关。推论 salusin- α 可能为具有抗动脉粥样硬化作用的活性肽。在进一步研究 salusin- α 水平与冠心病的临床关系中,经冠状动脉造影证实的 173 例患者血浆 salusin- α 水平低于 40 例仅患轻度高血压的患者和 55 名健康志愿者,冠状动脉粥样硬化斑块内均可检测出 salusin- α 、 β ,而结果显示前者抑制而后者加速冠状动脉粥样硬化。进一步研究表明,冠心病患者动脉粥样硬化斑块和血细胞中存在 salusins,其中 salusin- α 水平明显低于健康对照组,而 salusins- β 相反,说明 salusins 在冠心

病发病机制中起着重要的作用。

4 结语

冠心病是人类致死和致残的主要原因。因此,治疗冠心病的任何努力都具有价值。越来越多的证据表明 salusin- α 具有抗动脉粥样硬化作用,而 salusins- β 作用则相反。Salusins 心血管的作用不同于降脂和抗炎治疗。因此, salusins 可能成为冠心病潜在的治疗目标。但目前对该活性肽的认识还相当有限,有待解决的问题包括:该肽在人群中的分布,与传统危险因子的关系,在体内内外及不同种族人群中是否存在差异,其心血管风险预测价值是否适用于各种族人群,基因遗传多态性对心血管风险的影响是否不同。

参 考 文 献

- [1] Watanabe T, Nishio K, Kanome T, et al. Impact of salusin- α and - β on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis [J]. Circulation, 2008, 117(5): 638-648.
- [2] Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, et al. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities[J]. Nat Med, 2003, 9(9): 1166-1172.
- [3] Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, et al. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat [J]. Hypertension, 2005, 45(3): 419-425.
- [4] Wang Z, Takahashi T, Saito Y, et al. Salusin beta is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1 [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 13, 539 (3):

145-150.

- [5] 赵秀梅,刘凤英,刘秀华,等. Salusins 对于大鼠肠系膜微循环的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(3): 435-438.
- [6] 于芳,赵晶,杨靖辉,等. Salusins 对大鼠离体心脏及心肌细胞的生物学效应的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2004, 20(6): 913-918.
- [7] Yu F, Zhao J, Yang J, et al. Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats[J]. Regul Pept, 2004, 122(3): 191-197.
- [8] Suzuki N, Shichiri M, Akashi T, et al. Systemic distribution of salusin expression in the rat[J]. Hypertens Res, 2007, 30(12): 1255-1262.
- [9] Sato K, Koyama T, Tateo T, et al. Presence of immunoreactive salusin- α in human serum and urine[J]. Peptides, 2006, 27(11): 2561-2566.
- [10] Takenoya F, Hori T, Kageyama H, et al. Coexistence of salusin and vasopressin in the rat hypothalamo-hypophyseal system[J]. Neurosci Lett, 2005, 385(2): 110-113.
- [11] Saito T, Dayanithi G, Saito J, et al. Chronic osmotic stimuli increase salusin-beta-like immunoreactivity in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system: possible involvement of salusin-beta on $[Ca^{2+}]_i$ increase and neurohypophyseal hormone release from the axon terminals[J]. J Neuroendocrinol, 2008, 20(2): 207-219.
- [12] Watanabe T, Suguro T, Sato K, et al. Serum salusin- α levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients [J]. Hypertens Res, 2008, 31(3): 463-468.

(收稿: 2009-06-03)

(本文编辑: 金谷英)

《国际心血管病杂志》2010 年征订启事

《国际心血管病杂志》(原名: 国外医学·心血管疾病分册)的办刊宗旨为: 执行党和国家的卫生工作政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针, 及时反映国内外心血管领域临床、科研、防治工作的重大进展, 促进国内外心血管领域学术交流, 服务于心血管专业的中高级临床、教学和科研工作者。

《国际心血管病杂志》自 1961 年创刊以来, 依托强大的专家、学者队伍, 已成为中国科技论文统计源期刊, 中国学术期刊统计源期刊, 中国期刊方阵“双效”期刊, 并被多个数据库全文收录。本刊常设论著和综述栏目, 不定期设置专题报告、继续教育、国际学术活动、心血管药物信息等栏目。

《国际心血管病杂志》为双月刊, 逢单月 25 日出版, 大 16 开本, 全国各地邮局订购, 邮发代号 4-188, 定价 9.00 元, 全年 54.00 元。编辑部常年接受个人订阅, 免收邮费。

地址: 200031, 上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

电话: 021-64159094

E-mail: xin_xg@yahoo.com.cn