

生长抑素及皮质抑素在心血管疾病中的作用

张 博 刘 越 尹新华

【摘要】 皮质抑素发现于哺乳动物的大脑皮质,是一种生长抑素家族神经内分泌肽,广泛分布于中枢神经系统、内分泌器官、免疫系统及冠状动脉等。研究表明,皮质抑素可通过生长抑素受体、生长激素促分泌物受体 1α 及 Mas 相关基因 X2 受体发挥多种生物学作用,如调节学习和记忆过程、诱导睡眠、发挥调节神经内分泌功能、诱导免疫耐受等。近年来,研究发现皮质抑素有调节免疫和抑制炎症反应的效应,提示其在与免疫炎症机制相关的心血管疾病中发挥重要的作用。

【关键词】 生长抑素;皮质抑素;免疫炎症反应;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.02.005

生长抑素(somatostatin, SST)为含有 14 个氨基酸的环形多肽,并与 28 个氨基酸的生长抑素(SST-28)来源于同一前体(92 肽生长抑素前体)。生长抑素通过细胞膜上生长抑素受体(SSTR)发挥其生物学作用。皮质抑素(cortistatin, CST)在结构上与生长抑素具有高度的同源性。人 CST 基因定位于染色体 1P36.3-P36.2 上^[1]。CST 在中枢及外周组织器官中分布广泛,能与生长抑素受体、生长激素促分泌物受体 1α 和 Mas 相关基因 X2 受体结合^[2-3],发挥抑制血管钙化、降低血管平滑肌细胞迁移及增殖、调节免疫等多种生物学效应。本文就 SST 及 CST 生物学特征及其在心血管相关疾病中的研究作简要综述。

1 SST、CST 与免疫炎症反应

SST 和 CST 通过 SSSTR1、SSSTR4 发挥抗炎作用^[4]。经研究证实,CST 作为 SST 在人免疫系统中的内源性配体,发挥着强于 SST 的作用。CST 既可通过神经内分泌,也可通过调节单核细胞分化及免疫过程来发挥在免疫系统中的作用^[5]。CST 能够抑制炎症细胞产生肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、12、1、巨噬细胞炎症蛋白和一氧化氮等致炎因子,同时增加抑炎因子 IL-10 的表达,表现出强抗炎作用。

炎症被证实参与多种心血管疾病的发生与发展^[6-8]。SST 及 CST 抗炎及调节免疫反应的作用在心血管疾病中可能具有一定的意义。

2 SST 及 CST 在心脏疾病中的研究

2.1 CST 与心力衰竭

近年来,炎症细胞因子在心力衰竭中的作用受到广泛关注^[9-10]。TNF- α 是巨噬细胞的产物,心力衰竭患者随其病情程度的加重血清中 TNF- α 的表达升高。研究表明,IL-1 能使 β 肾上腺素受体与腺苷环化酶失偶联。由此推测,IL-1 可能与心力衰竭的进行性发展有关。已经证实 IL-10 作为一种抗炎性细胞因子,能中和慢性心力衰竭过程中产生的炎性细胞因子,可直接对抗炎性细胞因子对心肌所致的损害。一方面 CST 减少化学趋化因子的释放,从而降低巨噬细胞等炎性细胞的浸润,从而减少巨噬细胞分泌的 TNF- α 和 IL-6 等;另一方面,CST 增加 IL-10 的表达,进而对抗炎症对心肌的损害。

2.2 CST 与缺血/灌注损伤

已有研究在去下丘脑大鼠中发现,兴奋生长激素促分泌物受体(GHS-R)能减轻心脏的缺血/灌注损伤。并有报道,GHS-R 与其配体 ghrelin 结合能抑制心肌细胞和内皮细胞凋亡,该过程与细胞外信号调节激酶 1/2 及 Akt 激活有关。在大鼠脑缺血再灌注损伤模型中发现 GHS-R1a 在大鼠神经节中表达下降,并且证实 ghrelin 通过其受体 GHS-R1a 发挥抗凋亡作用,不仅抑制线粒体凋亡通路,而且使内源性抗凋亡分子激活。人脐静脉内皮细胞(HUVECs)给予糖基化终产物,模拟糖尿病血管内皮细胞凋亡的模型中发现,ghrelin 通过其受体 GHS-R1a 可以抑制 HUVECs 的凋亡,并且该过程与 ERK1/2 及 PI3K/Akt 相关^[11]。另有研究发现,在细胞分泌和细胞增殖方面,SST 调控的两个基本

效应中, SSTR1、2、4、5 表现为抑制细胞的生长, 而 SSTR3 表现为细胞毒性作用, 由 SSTR3 诱导的细胞凋亡可通过预先用百日咳毒素和原钒酸盐处理而阻断, 表明对百日咳毒素敏感的 G 蛋白和 PTP 介导了 SSTR3 诱导的凋亡过程。

2.3 SST 类似物与心肌肥厚

研究发现, 奥曲肽可以降低肥厚梗阻心肌病患者室间隔厚度。Lacerda-Miranda 等^[12]在肥胖小鼠心肌肥大模型中发现 GHS-R 表达增加, 并且用 Western-blot 方法检测 PI3K、Akt、AMPK 及 p-AMPK 蛋白表达水平, 发现肥胖小鼠心肌肥大与 GHS-R 下游 PI3K/Akt 信号通路相关, 而 AMPK 在其中没有明显的作用。

SST 在心脏中的作用至今没有明确报道。但有研究表明, SSTR1~5 不论蛋白还是 mRNA 水平都在 H9C2 心肌细胞上有表达。SSTR1、2 表达较其他受体少。应用 SSTR4 兴奋剂 L803087 可以减弱异丙肾上腺素造成的心肌细胞收缩能力的增强, 延长舒张时间。SSTR3 激动剂 L796778 可以增强异丙肾上腺素刺激的收缩峰值振幅, L779976、L817818 分别是 SSTR2 和 SSTR5 的激动剂, 同样也可以分别增加异丙肾上腺素作用的收缩峰值振幅。研究表明 SSTR4 负性调节心肌收缩作用, SSTR2、3、5 发挥正性肌力的作用^[13]。给予糖尿病鼠 SST, 可以降低大鼠心房中利钠肽的含量, 并呈剂量依赖性。这一作用可以被 SSTR2 阻滞剂抵消。并且在糖尿病鼠心房中 SSTR2 蛋白及 mRNA 表达均下降。这提示在糖尿病鼠心房中 SST 通过 SSTR2 发挥降利钠肽表达, 进而发挥心脏保护的作用^[14]。

3 SST、CST 及 SST 类似物在血管相关疾病中的作用

3.1 动脉粥样硬化

临床观察中发现, 冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术前, 血 CST 水平明显高于健康人。但术前与术后第 1 d 的血浆 CST 水平没有明显差别^[15]。另有报道, 支架置入术后第 3 d 和第 7 d CST 水平分别较术前降低 8% 和 19%。同时, CST 表达水平与合并糖尿病及心肌梗死病史呈正相关, 且冠心病患者血浆 CST 水平的升高与反映炎症的指标 C-反应蛋白呈正相关。新近研究发现, 在冠心病患者主动脉斑块平滑肌细胞中 CST 高表达, 进一步研究证实, CST 与 SSTR 2、5 及 GHSR 结合抑制血小板活化生长因子, 进而抑制血管平滑肌迁移及增殖, 减少新生内膜的生成^[16]。

3.2 视网膜病变

在缺血诱导视网膜模型中 SST 选择性类似物 MK678 通过直接降低生长激素 (GH) 水平导致牛胰岛素样生长因子-1 复合体的降低从而抑制视网膜新生血管生成。SST 及其类似物有抗血管生成作用, 抑制内皮细胞和视网膜色素上皮细胞的增殖。且有研究发现 SST/CST 可以抑制血小板生长因子诱导的内皮细胞增殖^[17]。

CST 家族的天然产物 CST(A-D) 具有选择性抗血管生成作用^[18]。随后又发现了结构密切相关的 CST(E-H) 和 CST(J-L)。其中 CST-J 显示出最有效的促 HUVECs 增殖的活性。CST-A 也可以通过抑制血管生长因子诱导的 HUVECs 迁移和成纤维细胞生长因子诱导的管状结构的生成。CST-A、J 具有显著的抗血管生成的作用。在小鼠视网膜血管生成模型中, 通过细胞移行等数据的比较, 发现合成物较 CST-A 有更强的抑制血管内皮生长因子效应细胞的迁移。实验显示合成物可以局部应用治疗黄斑变性疾病, 也可以用来治疗血管生成依赖性疾病, 例如肿瘤及炎症方面疾病^[19]。

糖尿病视网膜病变主要的病理特征是组织缺氧和生长因子过表达, 导致内皮细胞增殖和新生血管的形成。SST 类似物奥曲肽在体外实验中被证实可发挥抗各种细胞增殖的作用, 包括内皮细胞。奥曲肽可以改善生长因子诱导的牛视网膜细胞增殖。SSTR2 拮抗剂可以减弱生长因子诱导的内皮细胞增殖。因此推测, 奥曲肽通过 SSTR2 发挥抗内皮细胞增殖的作用。在缺氧诱导的视网膜病中 GHS-R1a 与其配体 ghrelin 结合后对抗视网膜血管增生, 维持视网膜血管完整性。

3.3 缺血损伤

在永久性大脑中动脉闭塞大鼠模型中发现, 给予小剂量 SST-14 作用 5 min 和 7 d 后, 大脑中动脉闭塞分别下降 47% 和 57%, 而大剂量作用后反而增加梗塞的程度。相同剂量的奥曲肽有相似的结果, 而大剂量的 CST 可降低 52% 大脑中动脉闭塞。化学方法诱导的大鼠视网膜缺血模型中 SST 类似物可以保护视网膜的缺血损伤^[20]。

在球囊拉伤大鼠胸主动脉模型中发现, SSTR 在血管内皮细胞均有表达, 尤其 SSTR1、3、4 显著表达于内膜。SSTR1 在内皮细胞增殖时爆发性增加, 而 SSTR3 在增殖后表达明显, SSTR4 在两种情况下都增加。当血管平滑肌细胞迁移至内膜时 SSTR3、4 仍表达。综合上述表现, 推测 SSTR1 可能抑制内皮细

胞增殖, SSTR3、4 与平滑肌迁移及重塑相关。

3.4 血管钙化

Liu 等^[21]发现, CST 通过增加钙盐沉积、骨桥蛋白及基质 γ 羧基谷氨酸蛋白 mRNA 表达, 降低碱性磷酸酶(ALP)及垂体特异性转录因子 Pit-1 蛋白和人骨形态蛋白-2 mRNA 表达, 进而抑制大鼠血管钙化过程。已有研究证实 ALP 及 Pit-1 参与血管钙化过程^[22]。进一步研究发现, CST 抑制血管钙化过程可能是通过 GHSR1a 而不是 SSTRs 或 MrgX2 所介导的。

4 小结

SST 通过其受体发挥抗新生血管生成的作用, 在缺血损伤及依赖血管生成的疾病中发挥一定的保护作用。CST 激活其受体系统, 调节淋巴细胞及巨噬细胞功能, 影响炎症因子的表达, 发挥诱导免疫耐受及抑制免疫反应的作用。CST 还可以抑制血管内皮细胞及血管平滑肌细胞的增殖及迁移。在临床观察中发现, 冠心病患者血浆 CST 水平高于正常人。SST、CST 及其类似物可能为心血管疾病防治及治疗提供了新的策略。

参 考 文 献

- [1] Sibilia V, Muccioli G, Deghenghi R, et al. Evidence for a role of the GHS-R1a receptors in ghrelin inhibition of gastric acid secretion in the rat[J]. *J Neuroendocrinol*, 2006, 18(2): 122-128.
- [2] Chancelón B, Luque RM, Córdoba-Chacón J, et al. Role of endogenous cortistatin in the regulation of ghrelin system expression at pancreatic level under normal and obese conditions[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57834.
- [3] Avula LR, Buckinx R, Favoreel H, et al. Expression and distribution patterns of Mas-related gene receptor subtypes A-H in the mouse intestine; inflammation-induced changes[J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139(5): 639-658.
- [4] Annunziata M, Luque RM, Durán-Prado M, et al. Somatostatin and somatostatin analogues reduce PDGF-induced endometrial cell proliferation and motility[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(7): 2117-2129.
- [5] Gonzalez-Rey E, Delgado M. Emergence of cortistatin as a new immunomodulatory factor with therapeutic potential in immune disorders[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 286(1-2): 135-140.
- [6] Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9709): 132-140.
- [7] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice[J]. *Circ J*, 2010, 74(2): 213-220.
- [8] Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(4): 332-341.
- [9] Tousoulis D, Papageorgiou N, Briasoulis A, et al. The failure of immunomodulation therapy in heart failure: does the statins "paradigm" prove the rule? [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(1): 114-121.
- [10] Nessler J, Nessler B, Golebiowska-Wiatrak R, et al. Serum biomarkers and clinical outcomes in heart failure patients treated de novo with carvedilol[J]. *Cardiol J*, 2013, 20(2): 144-151.
- [11] Xiang Y, Li Q, Li M, et al. Ghrelin inhibits AGEs-induced apoptosis in human endothelial cells involving ERK1/2 and PI3K/Akt pathways[J]. *Cell Biochem Funct*, 2011, 29(2): 149-155.
- [12] Lacerda-Miranda G, Soares VM, Vieira AK, et al. Ghrelin signaling in heart remodeling of adult obese mice [J]. *Peptides*, 2012, 35(1): 65-73.
- [13] Bell D, Zhao Y, McMaster B, et al. SRIF receptor subtype expression and involvement in positive and negative contractile effects of somatostatin-14 (SRIF-14) in ventricular cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 22(5-6): 653-664.
- [14] Gao S, Oh YB, Shah A, et al. Suppression of ANP secretion by somatostatin through somatostatin receptor type 2[J]. *Peptides*, 2011, 32(6): 1179-1186.
- [15] Tian QP, Feng XR, Pang YZ, et al. Relationship between plasma cortistatin and coronary heart disease[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2009, 41(5): 537-540.
- [16] Duran-Prado M, Morell M, Delgado-Maroto V, et al. Cortistatin inhibits migration and proliferation of human vascular smooth muscle cells and decreases neointimal formation on carotid artery ligation[J]. *Circ Res*, 2013, 112(11): 1444-1455.
- [17] Annunziata M, Luque RM, Durán-Prado M, et al. Somatostatin and somatostatin analogues reduce PDGF-induced endometrial cell proliferation and motility[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(7): 2117-2129.
- [18] Aoki S, Watanabe Y, Tanabe D, et al. Structure-activity relationship and biological property of cortistatins, anti-angiogenic spongy steroidal alkaloids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(21): 6758-6762.
- [19] Czako B, Kürti L, Mammoto A, et al. Discovery of potent and practical antiangiogenic agents inspired by cortistatin A [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(25): 9014-9019.
- [20] Mastrodimitou N, Lambrou GN, Thermos K. Effect of somatostatin analogues on chemically induced ischaemia in the rat retina[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2005, 371(1): 44-53.
- [21] Liu Y, Zhou YB, Zhang GG, et al. Cortistatin attenuates vascular calcification in rats[J]. *Regul Pept*, 2010, 159(1-3): 35-43.
- [22] Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications[J]. *Circ Res*, 2006, 99(10): 1044-1059.

(收稿: 2013-03-27 修回: 2013-11-13)

(本文编辑: 金谷英)