

# 中介素对冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制研究

李 翠 刘丽云 王治平

**【摘要】** 中介素又称肾上腺髓质素 2, 是一种新发现的降钙素基因相关肽超家族成员, 具有广泛的生物学效应, 尤其对心、肺、肾等脏器有重要的调节作用。该文主要介绍中介素的生物学特性、分布、受体及其对冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制。

**【关键词】** 中介素; 肾上腺髓质素 2; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 作用机制

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.03.010

中介素(intermedin, IMD)是一种新发现的小分子血管活性肽, 是公认的内源性保护因子, 与降钙素(calcitonin)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)、胰淀粉样多肽(amylin)同属于 CGRP 超家族成员<sup>[1-2]</sup>, 共同参与体内环境的稳态调节。

## 1 IMD 的生物学特性、分布及受体

2003 年, IMD 首先在硬骨鱼中被发现; 2004 年, 美国学者 Roh 等<sup>[1]</sup>和日本学者 Takei 等<sup>[2]</sup>先后发现 IMD 和肾上腺髓质素 2(adrenomedullin 2, ADM2), IMD 和 ADM2 的核苷酸序列和氨基酸序列经比较完全一致, 即二者是同一物质, IMD 是 ADM 的横向同源物。IMD 基因位于人类第 22 号染色体, 编码含 148 个氨基酸残基的 IMD 前体蛋白(prepro-IMD), 成熟 IMD 位于 prepro-IMD C 端, 成熟 IMD 的 N-端为 6 个氨基酸残基, 由 S-S 连接形成的分子内环, 其后是 1 个 CGRP 超家族成员共有的无序结构。成熟 IMD 序列高度保守, 人类和鱼有大于 60% 的结构相似, 人类和啮齿动物 87% 完全一致, 而小鼠和大鼠仅有 1 个氨基酸残基不同, 说明 IMD 在全身稳态调节中发挥重要作用。根据不同的酶切位点, prepro-IMD 在体内被剪切为不同的活性片段, 分别是 IMD<sub>1-47</sub>(prepro-IMD<sub>101-147</sub>)、IMD<sub>8-47</sub>(prepro-IMD<sub>108-147</sub>)和 IMD<sub>1-53</sub>(prepro-IMD<sub>95-147</sub>)<sup>[3]</sup>。

IMD 在体内分布广泛, 利用基因转录、免疫组化、放射免疫等方法, 检测到在人类和啮齿类动物多部位表达。(1)脑: 大脑、小脑、下丘脑视上核、室旁核、垂体前叶和后叶; (2)心脏: 心室肌细胞、成纤维细胞、心包脂肪细胞、心包静脉内皮细胞; (3)血管: 大小动脉内皮细胞及平滑肌细胞、微血管表层的内皮细胞; (4)肾脏: 近端小管、远端小管、髓质集合管细胞; (5)消化道: 食管、胃(尤其是胃黏膜肌层)、肠; (6)腺体: 颌下腺、甲状腺、胰腺、胸腺; (7)其他: 肝、脾、肺、淋巴组织、胰岛、卵巢、皮肤、肠系膜等, 但睾丸、肾上腺不表达。另外, 血浆中可检测到成熟 IMD, 其来源不确定, 可能主要来源于垂体分泌。在血浆中也可检测到 prepro-IMD, 说明部分 IMD 成熟是在细胞外完成的<sup>[1,2,4]</sup>。

IMD 作用于 CGRP 超家族共同受体而发挥作用。该受体由降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CRLR)、受体活化修饰蛋白(receptor activity-modifying protein, RAMP)、受体补体蛋白(receptor complement protein, RCP)构成。CRLR 本身无活性, 需要与 RAMP 结合才能发挥作用, CRLR 属于 G 蛋白偶联受体, 无选择性结合配体。RAMP 作为分子伴侣将 CRLR 转运至细胞表面且决定配体与 CRLR 结合的特异性。RAMP 有 3 种亚型, RAMP1、2、3, CGRP 选择性作用于 CRLR/RAMP1, ADM 选择性作用于 CRLR/RAMP2/3, 而 IMD 无选择性地作用于 CRLR/RAMP1/2/3, 从而推断 IMD 在体内有广泛的生物学作用<sup>[1-2]</sup>。Hong 等<sup>[5]</sup>提出机体可能存在 IMD 的特异性受体, IMD 对其亲和力大, 且比与 CRLR/

基金项目: 长治医学院科技创新团队项目(CX2014-01)

作者单位: 046000 山西, 长治医学院附属和平医院心血管内科

通信作者: 王治平, Email: ganendexin7463@163.com

RAMP 受体结合发挥的作用更大,但目前研究还不成熟,有待进一步探索。

## 2 IMD 对冠状动脉粥样硬化性心脏病的作用机制

### 2.1 抗动脉粥样硬化

血脂异常是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发病的主要危险因素之一。AS 形成的主要机制是动脉管壁的巨噬细胞通过 CD36、清道夫受体 A(A scavenger receptor, SR-A)和凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)摄取修饰低密度脂蛋白,即氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)和乙酰化低密度脂蛋白(acetylated low-density lipoprotein, ac-LDL),形成泡沫细胞<sup>[6]</sup>。Zhang 等<sup>[7]</sup>发现,IMD 能够显著降低 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇,升高高密度脂蛋白胆固醇,而三酰甘油无明显变化,显著降低大动脉内膜中层厚度,缩小动脉粥样硬化斑块面积,从而抑制 AS 进展。Dai 等<sup>[8]</sup>研究发现,IMD 可以通过增加磷酸酶张力蛋白同源物的稳定性和蛋白表达水平,降低巨噬细胞 SR-A mRNA 和蛋白表达,减少对 ac-LDL 的摄取,细胞内胆固醇含量减少,进而抑制 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠体内泡沫细胞形成,抑制 AS 发生发展。IMD 能通过降低 RAW264.7 细胞中 CD36 mRNA 和蛋白质表达水平,抑制 CD36 摄取 ox-LDL,抑制 RAW264.7 细胞形成泡沫细胞,且 IMD 呈剂量依赖性抑制 CD36 表达,从而抑制 AS 进展<sup>[9]</sup>。Dai 等<sup>[10]</sup>进一步研究发现,IMD 通过锌指蛋白介导促进巨噬细胞 CD36 mRNA 降解,显著缩短 CD36 mRNA 半衰期,从而抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化。

### 2.2 扩张冠状动脉

Kobayashi 等<sup>[11]</sup>首次报道了 IMD 对猪离体血管的舒张作用,IMD 可浓度依赖性地作用于 CRLR/RAMP1 受体,显著扩张冠状动脉,同时对颈动脉、肠系膜动脉扩张作用较弱,但不能扩张股动脉、肺动脉和肾动脉。IMD<sub>1-53</sub> 增加正常和缺血再灌注(I/R)损伤离体大鼠心脏灌注,说明 IMD 增加冠状动脉血流量不依赖心功能的改变<sup>[3]</sup>。

### 2.3 对 I/R 损伤的保护作用

在离体大鼠心脏 I/R 模型中,外源性给予 IMD<sub>1-53</sub> 可增加左室收缩压、左室压力最大变化速率( $\pm LVdp/dt_{max}$ ),降低左室舒张压,增加冠状动脉血流量,减少总蛋白、肌红蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)漏

出及心肌脂质过氧化终产物丙二醛(MDA)生成,心肌组织环腺苷酸(cAMP)含量显著增加,明显改善心肌受损及心脏功能<sup>[3]</sup>。

在 I/R 损伤过程中内源性 IMD 的变化目前各研究观点不一致。Teng 等<sup>[12]</sup>认为,缺血区 IMD 表达减少,非缺血区 IMD 表达升高,其受体均上调,认为缺血区 IMD 减少加重心肌损伤。而 Zhang 等<sup>[13]</sup>研究发现,梗死心肌 IMD mRNA 和蛋白质表达升高,其受体 CRLR/RAMP2、3 表达上调,CRLR/RAMP1 无明显变化;经外源性 IMD 干预后,I/R 损伤明显改善。研究发现,与 I/R 组大鼠相比,IMD 处理后心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶(CK)、LDH 含量降低,镜下心肌坏死减轻;用格列本脲和 IMD 干预后,cTnI、CK、LDH 均升高,镜下心肌坏死明显,考虑 IMD 减轻心肌 I/R 损伤可能与 ATP 敏感性钾通道激活有关<sup>[14]</sup>。

I/R 损伤是复杂的病理生理过程,IMD 通过抑制内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、氧化应激和细胞凋亡,降低钙超载,发挥心肌保护作用。有研究证实 IMD<sub>1-53</sub> 抑制 ERS 的标志蛋白 GRP78、GRP94、CHOP 和活化的胱天蛋白酶(caspase)-12 的表达,可被磷脂酰肌醇 3 激酶/苏氨酸激酶(phosphoinositide 3-kinase/ threonine kinase, PI3K/Akt)信号通路阻断剂阻断,说明 IMD 通过 PI3K/Akt 信号通路发挥抑制 ERS,保护 I/R 损伤心肌细胞<sup>[15]</sup>。IMD<sub>1-53</sub> 降低大鼠血浆 MDA 水平和心肌 LDH 活性,提高超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性,减少活性氧产生,增加细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化,从而改善了心肌氧化应激<sup>[16]</sup>。Song 等<sup>[17]</sup>首次报道了大鼠心肌 I/R 损伤后,IMD<sub>1-53</sub> 通过激活苏氨酸激酶/糖原合酶激酶-3 $\beta$ (threonine kinase/ glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , Akt/GSK-3 $\beta$ )信号通路抑制线粒体释放细胞色素 C, caspase-3 活性降低,凋亡抑制基因 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达升高, Bcl-2 与凋亡促进基因 Bax 比值升高,从而抑制心肌细胞凋亡,减小梗死面积。之后有研究发现,IMD 作用于 CRLR/RAMP 受体,升高心室肌细胞内 cAMP,减轻急性缺血性心肌损伤,抑制心肌细胞凋亡<sup>[18]</sup>。大鼠体外培养心肌细胞 I/R 模型实验表明,IMD 可降低 I/R 损伤引起的钙超载,提高细胞活性,抑制细胞凋亡,减轻细胞损伤<sup>[19]</sup>。

### 2.4 抑制心肌纤维化

心肌纤维化是心肌重构的重要病理特征,逆转

心肌纤维化可降低心血管事件。Yang 等<sup>[20]</sup>发现,用血管紧张素 II 诱导大鼠心肌纤维化,心肌 IMD 及其受体的 mRNA 及蛋白质表达上调;外源性给予 IMD 后,α-平滑肌肌动蛋白表达水平降低,心脏成纤维细胞合成 cAMP 增加,抑制成纤维细胞活性及其转化为肌成纤维细胞,抑制心肌纤维化。进一步研究发现,与对照组相比,大鼠心肌梗死模型梗死区 I 型和 III 型胶原蛋白表达增加,左心室 IMD<sub>1-53</sub> 及其受体 CRLR、RAMP1、RAMP2、RAMP3 表达上调。体外实验证实,IMD<sub>1-53</sub> 可浓度依赖性地拮抗醛固酮诱导的心肌成纤维细胞增殖和羟脯氨酸释放, CGRP<sub>8-37</sub> 和 ADM<sub>22-52</sub> 可明显阻断此作用,说明 IMD<sub>1-53</sub> 作用于 CRLR/RAMP 受体发挥抗心肌纤维化作用<sup>[21]</sup>。

### 3 IMD 对病情的评估

急性冠脉综合征患者中血浆 IMD 水平明显升高,且与冠状动脉狭窄程度呈正相关,血浆 IMD 水平有助于预测冠状动脉病变程度<sup>[22-23]</sup>。血浆 IMD 水平可作为 ST 段抬高型心肌梗死患者发生再次心肌梗死、失代偿性心力衰竭、恶性心律失常和死亡等重大心血管事件的预测指标<sup>[24]</sup>。

IMD 对心血管系统的保护作用还有调节心脏功能、降低血压、抑制心肌肥厚、抑制血管钙化、抑制血管重塑、促进血管生成、调节内皮屏障功能等。IMD 可能成为治疗心血管疾病的新靶点,同时也可能成为诊断或评估预后的指标之一。

### 参 考 文 献

- [1] Roh J, Chang CL, Bhalla A, et al. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes[J]. J Biol Chem, 2004, 279(8):7264-7274.
- [2] Takei Y, Inoue K, Ogoshi M, et al. Identification of novel adrenomedullin in mammals: a potent cardiovascular and renal regulator[J]. FEBS Lett, 2004, 556(1-3):53-58.
- [3] Yang JH, Jia YX, Pan CS, et al. Effects of intermedin(1-53) on cardiac function and ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 327(3):713-719.
- [4] Holmes D, Campbell M, Harbinson M, et al. Protective effects of intermedin on cardiovascular, pulmonary and renal diseases: comparison with adrenomedullin and CGRP[J]. Curr Protein Pept Sci, 2013, 14(4):294-329.
- [5] Hong Y, Hay DL, Quirion R, et al. The pharmacology of adrenomedullin 2/intermedin[J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(1):110-120.
- [6] 李益萍,王肖龙. 氧化低密度脂蛋白对泡沫细胞形成的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(5):335-337.
- [7] Zhang X, Gu L, Chen X, et al. Intermedin ameliorates atherosclerosis in ApoE null mice by modifying lipid profiles[J]. Peptides, 2012, 37(2):189-193.
- [8] Dai XY, Cai Y, Mao DD, et al. Increased stability of phosphatase and tensin homolog by intermedin leading to scavenger receptor A inhibition of macrophages reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(4):509-520.
- [9] Wang Y, Yang R, Chen X, et al. Intermedin inhibits uptake of oxidized LDL via CD36 pathway in RAW264. 7 cells[J]. Pharmazie, 2014, 69(6):473-476.
- [10] Dai XY, Cai Y, Sun W, et al. Intermedin inhibits macrophage foam-cell formation via tristetraprolin-mediated decay of CD36 mRNA[J]. Cardiovasc Res, 2014, 101(2):297-305.
- [11] Kobayashi Y, Liu YJ, Gonda T, et al. Coronary vasodilatory response to a novel peptide, adrenomedullin 2[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004, 31 (Suppl 2):S49-S50.
- [12] Teng X, Bian Y, Cai Y, et al. Downregulation of endogenous intermedin augmented myocardial injury in rats with ischemia/reperfusion[J]. Horm Metab Res, 2013, 45(3):206-212.
- [13] Zhang HY, Jiang W, Liu JY, et al. Intermedin is upregulated and has protective roles in a mouse ischemia/reperfusion model[J]. Hypertens Res, 2009, 32(10):861-868.
- [14] 卫雷,成尚霖,马捷. IMD 对缺血-再灌注心肌保护 ATP 敏感性钾通道的作用研究[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(22):21-22.
- [15] 齐永芬. Intermedin/adrenomedullin 2 抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(11):2023.
- [16] Zhao L, Peng DQ, Zhang J, et al. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation is involved in intermedin-1-53 attenuating myocardial oxidative stress injury induced by ischemia/reperfusion[J]. Peptides, 2012, 33(2):329-335.
- [17] Song JQ, Teng X, Cai Y, et al. Activation of Akt/GSK-3β signaling pathway is involved in intermedin(1-53) protection against myocardial apoptosis induced by ischemia/reperfusion[J]. Apoptosis, 2009, 14(11):1299-1307.
- [18] 杜秋香,岳维,王英元. 中介素对大鼠急性心肌缺血损伤的作用及机制[J]. 法医学杂志, 2011, 27(3):164-168.
- [19] 杜秋香,王进亮,孙俊红,等. 中介素(IMD)对大鼠心肌细胞缺氧-复氧损伤的作用[J]. 中国法医学杂志, 2014, 21(3):231-234.
- [20] Yang JH, Cai Y, Duan XH, et al. Intermedin 1-53 inhibits rat cardiac fibroblast activation induced by angiotensin II [J]. Regul Pept, 2009, 158(1-3):19-25.
- [21] Yang X, Zhang H, Jia Y, et al. Effects of intermedin1-53 on myocardial fibrosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2013, 45(2):141-148.

333-340.

- [6] 尚应方,梁兆光. 房颤射频消融术的结果评估[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(6):395-397.
- [7] Gomes JA, Kang PS, Matheson M, et al. Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation [J]. *Circulation*, 1981, 63(1): 80-86.
- [8] Soga Y, Okabayashi H, Arai Y, et al. Up to 6-year follow-up after pulmonary vein isolation for persistent/permanent atrial fibrillation: importance of sinus node function [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(6): 1455-1460.
- [9] Hadian D, Zipes DP, Olgin JE, et al. Short-term rapid atrial pacing produces electrical remodeling of sinus node function in humans [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13 (6): 584-586.
- [10] Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Electrophysiological remodeling* [J]. *Circulation*, 1996, 94

(11):2953-2960.

- [11] Yeh YH, Burstein B, Qi XY, et al. Funny current downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia [J]. *Circulation*, 2009, 119 (12): 1576-1585.
- [12] Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses [J]. *Circulation*, 2003, 108(10): 1172-1175.
- [13] Miyana S, Yamane T, Date T, et al. Impact of pulmonary vein isolation on the autonomic modulation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses [J]. *Europace*, 2009, 11(5): 576-581.

(收稿:2015-10-12 修回:2016-04-13)

(本文编辑:梁英超)

(上接第 166 页)

- [22] Qin YW, Teng X, He JQ, et al. Increased plasma levels of intermedin and brain natriuretic peptide associated with severity of coronary stenosis in acute coronary syndrome [J]. *Peptides*, 2013, 42:84-88.
- [23] Lv Z, Wu K, Chen X, et al. Plasma intermedin levels in patients with acute myocardial infarction [J]. *Peptides*, 2013, 43: 121-125.

- [24] Tang B, Zhong Z, Shen HW, et al. Intermedin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. *Peptides*, 2014, 58:98-102.

(收稿:2015-11-12 修回:2015-12-21)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 175 页)

- [5] 罗庆志,金奇,吴立群. 频发室性早搏所致心肌病的电生理特征及其处理 [J]. 国际心血管病杂志, 2014, 40 (3): 137-139.
- [6] 宋卫锋,张嘉莹,吴晓羽,等. Carto-3 指导下射频消融治疗左室特发性室性心动过速体会 [J]. 国际心血管病杂志, 2014, 40(2): 131-133.
- [7] Anter E, Frankel DS, Marchlinski FE, et al. Effect of electrocardiographic lead placement on localization of outflow tract tachycardias [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(5):697-703.
- [8] Yoshida N, Yamada T, McElderry HT, et al. A novel electrocardiographic criterion for differentiating a left from right ventricular outflow tract tachycardia origin: the V2S/V3R index [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25 (7):747-753.
- [9] Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root: prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(2):139-147.
- [10] Yamada T, Lau YR, Litovsky SH, et al. Prevalence and clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of ventricular arrhythmias originating from the noncoronary sinus of Valsalva [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10

(11):1605-1612.

- [11] Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(3):500-508.
- [12] ada H. Catheter ablation of tachyarrhythmias from the aortic sinuses of Valsalva—when and how? [J]. *Circ J*, 2012, 76(4): 791-800.
- [13] Hasdemir C, Aktas S, Govsa F, et al. Demonstration of ventricular myocardial extensions into the pulmonary artery and aorta beyond the ventriculo-arterial junction [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30(4):534-539.
- [14] Lin D, Ilkhanoff L, Gerstenfeld E, et al. Twelve-lead electrocardiographic characteristics of the aortic cusp region guided by intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(5):663-669.
- [15] Bala R, Garcia FC, Hutchinson MD, et al. Electrocardiographic and electrophysiologic features of ventricular arrhythmias originating from the right/left coronary cusp commissure [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(3):312-322.

(收稿:2016-02-21 修回:2016-04-25)

(本文编辑:梁英超)