

速激肽在心血管系统中的作用

翁阳阳 许莹 曲晨

【摘要】 速激肽家族主要包括 P 物质 (SP)、神经激肽 A (NKA)、神经激肽 B (NKB) 以及新发现的内啡肽和血激肽等。速激肽通过与神经激肽受体结合在心血管系统中发挥重要作用,参与调节炎症反应、血压、缺血再灌注和心肌纤维化等。该文介绍速激肽及其受体与心血管系统的相关研究进展。

【关键词】 速激肽;炎症反应;血压;缺血再灌注;心肌纤维化

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.001

速激肽是广泛分布于动物体内的神经肽。哺乳动物中 3 种主要的速激肽分别是 P 物质 (SP)、神经激肽 A (NKA) 和神经激肽 B (NKB), 其他类型的速激肽也已相继被发现, 包括神经激肽 K、神经激肽 γ 、血激肽和内啡肽^[1]。速激肽家族成员都具有保守的 C 末端疏水区域, 为激活神经激肽受体 (NKR) 所必需, NKR 属于 G 蛋白偶联受体家族, 具有 7 个跨膜结构域、1 个细胞外 N 末端和 1 个细胞内 C 末端, 其成员分别为 NK-1R、NK-2R、NK-3R, 速激肽家族中的 SP、NKA 和 NKB 分别对 NK-1R、NK-2R 和 NK-3R 有较高的亲和力^[2]。血激肽与 SP 结构相似, 二者与 NK-1R 都有较强的亲和力, 在体内发挥相似的作用^[3]。速激肽与 NKR 结合后在体内参与调节各种病理生理功能, 如调节情绪行为、呕吐、疼痛、炎症反应等^[2]。心血管系统及其周围神经也存在速激肽, 参与心血管系统的病理生理作用。

1 速激肽与炎症反应

微血管内皮细胞高表达 NK-1R, 且受微血管床周围丰富的含速激肽的细小无髓鞘神经支配, 表明了速激肽对微血管调节的重要性^[4]。研究表明, 微血管内皮细胞不仅执行屏障功能, 还调控微环境, 参与炎症反应, 如脑血管内皮细胞表达炎症黏附分子, 而肺内皮细胞在炎症反应时表达趋化因子, 这也表明内皮细胞具有器官特异性^[5]。

SP 与 NK-1R 相互作用, 破坏内皮细胞间的连

接, 从而增加血管通透性, 并可作用于血脑屏障^[6]。SP 引起的血管通透性增加可由一氧化氮介导, 并涉及白三烯合成途径^[7]; SP 也可通过直接作用于肥大细胞, 诱导其释放组胺等血管活性物质, 引起血浆外渗^[8]。其他物质也可能与 SP 相互作用调节血管通透性, 如感觉神经的外周末梢可同时释放强血管扩张剂降钙素相关基因肽和 SP, 二者相互作用可使微血管血流量、通透性增加, 局部水肿加重。

在某些情况下, NK-2R 和 NK-3R 也发挥促炎作用。在醋酸诱导的豚鼠直肠结肠炎模型中, 选择性 NK-2R 拮抗剂治疗可使豚鼠黏膜下水肿减轻^[9]。有研究表明, 人类胎盘大量产生的 NKB, 可以激活肺内的 NKR, 引起微血管反应, 严重时可导致肺水肿, 引起产妇和胎儿死亡^[10]。NKR 也在心肌细胞、内皮细胞及免疫细胞如淋巴细胞和巨噬细胞表面表达^[11], 速激肽与之结合后可刺激前炎症细胞因子产生, 这与带状疱疹病毒和囊虫病等寄生虫感染的发病机制有关。鼠脑心肌炎病毒 (EMCV) 感染引起的小鼠心肌炎是研究病毒性心肌炎常用的实验模型。Robinson 等^[12]发现在 EMCV 感染的野生型小鼠中, SP 水平增加了 61 倍, 导致小鼠死亡率达到 51%, 心脏与体重比值增加 1.56 倍, 并伴有心肌炎症反应、凋亡和坏死及存活细胞肥大; 而 SP 前体敲除小鼠在 EMCV 感染后未发现上述变化。这些结果表明 SP 在 EMCV 心肌炎发病机制中起重要作用。该团队进一步研究发现, 使用 NK-1R 拮抗剂阿瑞匹坦进行预处理和后处理可显著降低 EMCV 感染小鼠的死亡率、心脏和心肌细胞大小及心脏中病毒 RNA 水平^[13]。因此, 速激肽家族对炎症反应起促进作用并对机体有害。

基金项目: 国家自然科学基金 (81971317, 81801950)

作者单位: 210011 南京医科大学第二附属医院老年医学科 (翁阳阳, 曲晨); 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科 (许莹)

通信作者: 曲晨, E-mail: logairland@163.com

2 速激肽与血压

血压由周围阻力血管的张力维持,受周围血管神经、血管内皮和血管平滑肌的调节,速激肽从 C 纤维神经末梢释放后可以直接调节血管张力^[14]。一方面,速激肽可作为内皮依赖性血管舒张剂起降压作用。速激肽与血管内皮细胞上的 NK-1R 结合后释放一氧化氮,可激活可溶性鸟苷酸环化酶生成环鸟苷一磷酸,其作为第二信使激活蛋白激酶 G,引起血管舒张^[14]。外周产生的血激肽和内啡肽也表现出相似作用。陇源^[15]的研究发现血激肽-1 可与血管内皮细胞膜上 NK-1R 结合,发挥完全内皮依赖性血管舒张作用,在正常钾离子环境下该作用主要由内皮超极化因子介导;而当正常钾离子环境被破坏时,血管舒张作用则通过一氧化氮-环磷酸鸟苷信号途径实现。先兆子痫的相关研究发现,胎盘大量表达 NKB,尽管 NKB 与 NK-1R 亲和力相对较低,但其结合水平足以激活 NK-1R,进而诱导胎盘中非内皮依赖性血管舒张作用^[10]。另一方面,速激肽也可诱导肌源性反应,引起血管收缩,导致血压升高。平滑肌细胞上的 NK-1R 被激活后可活化磷脂酶 C,进而增加胞内肌醇 1,4,5-三磷酸和钙离子水平,导致血管收缩^[14]。

有研究发现 SP 可以诱导冠状动脉血管收缩和血压上升^[16],表明其可能参与高血压的发病。在血压正常的动物体内,作用于外周血管 NKR 的拮抗剂不会显著升高血压;而在大鼠肾次全切除-盐性高血压模型中, NK-1R 拮抗剂可瞬时升高血压^[17],这表明外周速激肽主要在病理性或应激性高血压中起作用。高剂量血激肽-1 可通过刺激交感神经节和激活 NK-1R 引起肾上腺儿茶酚胺释放,诱导升压反应^[18]。中枢速激肽系统也在血压调节中发挥重要作用。研究发现脑室内或黑质内注射 NK-1R 激动剂可使大鼠血压升高,且该反应能被其拮抗剂抑制^[19]。其他的速激肽也可能对血压具有调控作用,如脑室内给予 NK-3R 激动剂可通过增加交感神经张力提高大鼠和豚鼠的血压和心率^[20]。除了通过影响血管舒缩调控血压,还有研究发现肾周 SP 阳性神经纤维可通过调节醛固酮的分泌而间接调控血压^[21]。

3 速激肽与缺血再灌注

速激肽通过调节血管舒缩和血浆外渗影响急性缺氧或缺血再灌注的预后。在心脏缺血再灌注模型中,采用辣椒素进行预处理以耗竭 SP,预处理

后的心脏与未进行预处理的心脏相比,心肌组织损伤更为严重,而 SP 可激活蛋白激酶 B (Akt) 信号通路,减弱缺血再灌注诱导的细胞凋亡,从而发挥心脏保护作用^[22]。Kim 等^[23]研究发现, SP 可作为免疫细胞调节剂改善肾缺血再灌注损伤。

在脑血管痉挛时, SP 被释放,可诱导脑血管舒张,平衡交感血管的收缩反应。随着年龄增长,含 SP 的动脉神经数量减少^[24]。Ahn 等^[25]发现,在缺血性脑卒中早期,给予大鼠 SP 可显著抑制损伤性炎症反应,有助于组织正常功能的恢复和内环境稳态的维持。因此,速激肽诱导的反应性血管舒张不足可能加剧脑血管闭塞后的组织损伤,及时补充 SP 有助于组织恢复。

在肠系膜动脉等组织的缺血再灌注过程中,速激肽可能发挥损伤性作用。肠系膜上动脉缺血大鼠模型中存在血管通透性增加,中性粒细胞募集,通过辣椒素诱导的 SP 耗竭或使用 NK-1R 拮抗剂可逆转上述现象^[26]。Umer 等^[27]发现,在大鼠体内使用 NK-1R、NK-2R、NK-3R 拮抗剂联合治疗可明显减轻缺血再灌注损伤所引起的胃肠动力障碍。因此,速激肽对缺血再灌注损伤的作用具有器官特异性,甚至可产生完全相反的作用。

4 速激肽与心肌纤维化

速激肽被认为是不良心脏重构和心力衰竭进展的重要因素。Edvinsson 等^[28]研究了慢性心力衰竭患者的 SP 血浆水平,结果显示与健康者相比,轻度 [纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能 I ~ II 级] 和重度 (NYHA 心功能 III ~ IV 级) 慢性心力衰竭患者 SP 水平更高。

心脏重构的主要病理变化是心肌纤维化。成纤维细胞是疏松结缔组织的主要细胞成分,在心脏中对心肌细胞起结构支持作用,并负责合成细胞外基质。当心脏发生损伤或处于应激时,神经纤维释放的 SP 可通过钙离子和超氧化物阴离子介导机制促进心脏成纤维细胞增殖,并且通过 p42/44 丝裂原激活的蛋白激酶和蛋白激酶 C 信号通路,增加成年大鼠心脏成纤维细胞可溶性细胞间黏附分子-1 的释放^[29],导致成纤维细胞大量增殖,胶原过度沉积和分布异常,从而引起心脏结构改变和收缩功能障碍,促进心肌纤维化的发展。此外,心脏肥大细胞在心肌纤维化过程中也发挥重要作用。Levick 等^[30]的研究发现, SP 通过 NK-1R 激活心脏肥大细胞,使其释放炎症介质,促进心脏纤维化,该作用可被

NK-1R 拮抗剂阻断, 而血激肽激活肥大细胞的作用比 SP 更强, 且不能被 NK-1R 拮抗剂完全阻断, 这提示血激肽还可能通过激活其他 NKR 发挥作用。

糖尿病大鼠及小鼠模型的相关研究发现, 动物模型易发生纤维化, 其心脏及血中 SP 水平降低, 使用外源性替代 SP 药物可改善心脏纤维化, 提高心肌收缩力^[31]。Meléndez 等^[32]对猴子进行的实验得到了相似的结果。近期 1 项研究还发现, SP 可以通过促进自噬减少心肌细胞凋亡, 阻断心肌纤维化的进展^[33], SP 有望成为治疗心力衰竭的新靶点。速激肽对心肌纤维化的矛盾作用可能与实验中的药物浓度差异及实验模型不同有关, 需要进一步的研究来验证速激肽对心肌纤维化进程的影响。

5 小结

速激肽及其受体广泛分布在整个心血管系统中, 大量研究提示速激肽家族与心血管疾病的发生发展密切相关, 而除 SP 以外的速激肽家族成员与心血管系统的相关研究相对较少。目前 NKR 拮抗剂的临床应用也从化学药物治疗止吐、调节性激素分泌等方面转至对心血管、肾脏疾病的预防^[21,34]。未来应深入研究速激肽家族其他成员及其受体在心血管疾病中的作用, 从而为心血管疾病发病机制的研究及治疗靶点的选择提供更多的方向。

参 考 文 献

- [1] Mishra A, Lal G. Neurokinin receptors and their implications in various autoimmune diseases[J]. *Curr Res Immunol*, 2021, 2:66-78.
- [2] Nässel DR, Zandawala M, Kawada T, et al. Tachykinins: neuropeptides that are ancient, diverse, widespread and functionally pleiotropic[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1262.
- [3] Feickert M, Burckhardt BB. Mass spectrometric studies on the peptide integrity of substance P and related human tachykinins in human biofluids[J]. *Peptides*, 2021, 136:170458.
- [4] Garcia-Recio S, Gascón P. Biological and pharmacological aspects of the NK1-receptor[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:495704.
- [5] Jambusaria A, Hong Z, Zhang L, et al. Endothelial heterogeneity across distinct vascular beds during homeostasis and inflammation[J]. *Elife*, 2020, 9:e51413.
- [6] Al-Ahmad AJ, Pervaiz I, Karamyan VT. Neurolysin substrates bradykinin, neurotensin and substance P enhance brain microvascular permeability in a human in vitro model[J]. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(2):e12931.
- [7] Klede M, Clough G, Lischetzki G, et al. The effect of the nitric oxide synthase inhibitor N-nitro-L-arginine-methyl ester on neuropeptide-induced vasodilation and protein extravasation in human skin[J]. *J Vasc Res*, 2003, 40(2):105-114.
- [8] Levick SP, Brower GL, Janicki JS. Substance P-mediated cardiac mast cell activation: an in vitro study[J]. *Neuropeptides*, 2019, 74:52-59.
- [9] Cutrufo C, Evangelista S, Cirillo R, et al. Protective effect of the tachykinin NK2 receptor antagonist nepadutant in acute rectocolitis induced by diluted acetic acid in guinea-pigs[J]. *Neuropeptides*, 2000, 34(6):355-359.
- [10] Page NM. Neurokinin B and pre-eclampsia: a decade of discovery[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8:4.
- [11] Khorasani S, Boroumand N, Lavi Arab F, et al. The immunomodulatory effects of tachykinins and their receptors[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5/6):3031-3041.
- [12] Robinson P, Garza A, Moore J, et al. Substance P is required for the pathogenesis of EMCV infection in mice[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2009, 2(1):76-86.
- [13] Robinson P, Taffet GE, Engineer N, et al. Substance P receptor antagonism: a potential novel treatment option for viral-myocarditis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:645153.
- [14] Christou H, Khalil RA. Mechanisms of pulmonary vascular dysfunction in pulmonary hypertension and implications for novel therapies[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2022, 322(5):H702-H724.
- [15] 陇源. 作用于冠状动脉的外(内)源血管活性物质的药理作用研究[D]. 兰州:兰州大学, 2007.
- [16] Bubb KJ, Wen HR, Panayiotou CM, et al. Activation of neuronal transient receptor potential vanilloid 1 channel underlies 20-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced vasoactivity: role for protein kinase A[J]. *Hypertension*, 2013, 62(2):426-433.
- [17] Kohlmann OJ, Cesaretti ML, Ginoza M, et al. Role of substance P in blood pressure regulation in salt-dependent experimental hypertension[J]. *Hypertension*, 1997, 29(1 Pt 2):506-509.
- [18] Kong ZQ, Fu CY, Chen Q, et al. Cardiovascular responses to intravenous administration of human hemokinin-1 and its truncated form hemokinin-1(4-11) in anesthetized rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590(1/3):310-316.
- [19] Rupniak NM, Carlson EJ, Shephard S, et al. Comparison of the functional blockade of rat substance P (NK1) receptors by GR205171, RP67580, SR140333 and NKP-608[J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(2):231-241.
- [20] Cellier E, Barbot L, Regoli D, et al. Cardiovascular and behavioural effects of intracerebroventricularly administered tachykinin NK3 receptor antagonists in the conscious rat[J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 122(4):643-654.
- [21] Wils J, Duparc C, Cailleux AF, et al. The neuropeptide substance P regulates aldosterone secretion in human adrenals[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2673.
- [22] Xu Y, Gu Q, Tang J, et al. Substance P attenuates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis via the Akt signalling pathway and the NK1-receptor in H9C2 cells[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(12):1498-1506.
- [23] Kim DJ, Moon JY, Kim SM, et al. Substance P improves renal ischemia reperfusion injury through modulating immune

- response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:600.
- [24] Marco B, Alessandro R, Philippe F, et al. The effect of aging on nerve morphology and substance P expression in mouse and human corneas[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(13):5329-5335.
- [25] Ahn W, Chi G, Kim S, et al. Substance P reduces infarct size and mortality after ischemic stroke, possibly through the M2 polarization of microglia/macrophages and neuroprotection in the ischemic rat brain[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(5):2035-2052.
- [26] Souza DG, Mendonça VA, de A Castro MS, et al. Role of tachykinin NK receptors on the local and remote injuries following ischaemia and reperfusion of the superior mesenteric artery in the rat[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(2):303-312.
- [27] Umer A, Ługowska-Umer H, Schönborn-Kellenberger O, et al. Tachykinin antagonists reverse ischemia/reperfusion gastrointestinal motility impairment in rats[J]. *J Surg Res*, 2020, 255:510-516.
- [28] Edvinsson L, Ekman R, Hedner P, et al. Congestive heart failure: involvement of perivascular peptides reflecting activity in sympathetic, parasympathetic and afferent fibres[J]. *Eur J Clin Invest*, 1990, 20(1):85-89.
- [29] Peng L, Agogo GO, Guo J, et al. Substance P and fibrotic diseases[J]. *Neuropeptides*, 2019, 76:101941.
- [30] Levick SP, Brower GL, Janicki JS. Substance P-mediated cardiac mast cell activation: an in vitro study[J]. *Neuropeptides*, 2019, 74:52-59.
- [31] Widiapradja A, Kasparian AO, McCaffrey SL, et al. Replacement of lost substance P reduces fibrosis in the diabetic heart by preventing adverse fibroblast and macrophage phenotype changes[J]. *Cells*, 2021, 10(10):2659.
- [32] Meléndez GC, Kavanagh K, Gharraee N, et al. Replacement substance P reduces cardiac fibrosis in monkeys with type 2 diabetes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160:114365.
- [33] Chen FX, Wan Q, Li QL, et al. Substance P prevents doxorubicin induced cardiomyocyte injury by regulating apoptosis and autophagy: in vitro and in vivo evidence[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(2):50.
- [34] Schooling CM. Genetic validation of neurokinin 3 receptor antagonists for ischemic heart disease prevention in men—a one-sample Mendelian randomization study[J]. *EBioMedicine*, 2022, 77:103901.

(收稿:2023-06-08 修回:2024-01-23)

(本文编辑:胡晓静)

