

# 内皮素-1 在心血管系统中的作用

董武松 李馨欣 杨 俊

**【摘要】** 内皮素 (ET) 系统包括 3 个肽配体 (ET-1、2、3) 和 2 个 G 蛋白偶联受体 (ETA、ETB)。ET-1 有丰富的生物学活性, 包括强效的调节血管收缩、参与血管重塑、血管生成和细胞外基质合成, 在心血管系统组织中含量尤为丰富, 是心血管活动的重要调节因子之一, 在生理和病理过程中发挥着重要作用。ET-1 主要通过与其配体特异性结合而发挥其生物学作用, 选择性 ET 受体拮抗剂的应用为许多疾病, 诸如高血压, 动脉粥样硬化等提供了新的治疗思路。该文就 ET-1 与心血管病的关系作一简要综述。

**【关键词】** 内皮素; 心血管疾病; 受体拮抗剂; 高血压; 动脉粥样硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2012.03.009

内皮素 (ET) 是含 21 个氨基酸的活性肽, 与 G 蛋白偶联受体 ETA 或 ETB 结合后, 可激活不同的信息通路而发挥生物学效应。ET-1 在内皮细胞、心肌细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等心血管细胞中均可合成并分泌, 是心血管活动的重要调节因子之一, 在心血管病理生理过程中扮演着重要角色。

## 1 ET-1 的表达调控

ET-1 的合成由基因转录调节, 而存储和分泌则由胞吐作用调节。研究发现, 与幼鼠血管内皮细胞相比, 老化动脉经血管活性药物如凝血酶刺激而通过胞吐机制释放的 ET-1 明显增加, 此机制有助于心血管衰老病理研究<sup>[1]</sup>。大量的实验证明, ET-1 合成由基因转录调控, ET-1 的 mRNA 可受不同生理或药理作用因素影响, 如转化生长因子 (TGF)- $\beta$ 、凝血酶、缓激肽、血管紧张素 II、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、糖皮质激素或缺氧均增加 ET-1 mRNA 水平; 而血管扩张因素, 如利钠肽、一氧化氮、或其他汀类药物均降低其 mRNA 水平<sup>[2]</sup>。

ET-1 基因的转录调控由一个含 TATA 盒的启动子控制, 可由功能性的催化剂蛋白 1 (AP-1) 在二聚体的组成、单体的表达及翻译后的修饰等不同水平进行调控。AP-1 转录因子在基因组成和转录调控中起着核心作用。在未刺激细胞可检测到 c-Jun/

c-Fos 结合的 AP-1, 这是 ET-1 的基础表达, 而 AP-1 信号还需要由 GATA-2、HIF-1 和 Smad 转录因子作用的 edn1 基因转录活化, 在这些因子与其 DNA 结合位点间重要的蛋白质-蛋白质和蛋白质-DNA 的相互作用, 使得缺氧或 TGF- $\beta$  信号诱导的 edn1 基因转录上调。其他介质和因素, 包括同型半胱氨酸、过氧化氢、白藜芦醇、过氧化物酶体增殖物激活受体活化剂或尿酸, 通过改变 AP-1 依赖的转录活性调节 ET-1 的表达<sup>[3]</sup>。

炎症介质, 如 TNF- $\alpha$ 、干扰素 (IFN)- $\gamma$  可增加血管 ET-1 的表达, TNF- $\alpha$  能通过激活核因子 (NF)- $\kappa$ B 增加 edn1 基因的转录, 可能是由于 edn1 基因启动子远端存在一个潜在的 NF- $\kappa$ B 位点, 但其确切机制尚未完全阐明<sup>[4]</sup>。血管内皮细胞锌指 1 (Vezf1)/DB1, 最近已被证实为调控内皮特异性表达 ET-1 的转录因子。Vezf1/DB1 特异表达于内皮细胞并与 edn1 基因的近端启动子结合。ET-1 的表达也受 mRNA 水平调控。ET-1 mRNA 半衰期 15 min, 高度不稳定, edn1 基因 3' 非翻译区 (3'-UTR) 含腺嘌呤和尿嘧啶丰富元件 (ARES), 赋予其不稳定性。最近有实验表明, 糖酵解酶甘油 3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 直接与 edn1 基因的 3'-UTR 区内的 ARES 相互作用, 引起 ET-1 mRNA 的快速降解<sup>[5]</sup>。从这些研究中可得出, 内皮细胞通过严格转录和转录后控制机制精细调节 ET-1 的产生。这对于研究血管系统 ET-1 表达改变与许多疾病的发病机制及进展的关系十分必要。

基金项目: 国家自然科学基金 (81170133)

作者单位: 443003 湖北宜昌市三峡大学心血管病研究所, 宜昌市中心人民医院心内科

通信作者: 杨 俊, Email: yangjun@medmail.com.cn

## 2 ET 与心血管疾病

### 2.1 ET 与高血压

高血压患者血浆 ET-1 水平通常高于正常血压者,ET-1 的最显着特点是与 ETA 受体结合,介导平滑肌细胞依赖的血管收缩效应。然而,ET-1 和 ETA 受体在维持全身血管阻力中的确切作用以及血压的调节机制并不清楚。一项对 ETA 受体和 ETA / ETB 混合受体的研究中显示,药物拮抗剂可有效控制高盐或血管紧张素引起的实验室高血压,保护靶器官<sup>[6]</sup>。这说明 ET-1 可能参与高血压发病机制,ET 受体拮抗剂有可能成为某些高血压治疗的有效途径。目前可能因其可用性、安全性等因素,尚无应用单一 ET-1 受体拮抗剂治疗临床高血压。有一项临床研究,对已经应用包括利尿剂在内的至少 3 种降压药物治疗后收缩压仍 $>140$  mmHg 的患者,给予 ETA 拮抗剂(达卢生坦)治疗,与安慰剂组相比,血压显著下降<sup>[7]</sup>。但是 ETA 拮抗剂在靶器官保护、降低顽固性高血压的发病率和病死率方面是否比现有的降压药物更有效还有待进一步研究。

### 2.2 ET 与动脉粥样硬化

内皮功能障碍是炎症和血栓形成过程中所伴随的血管反应性损伤,在动脉粥样硬化疾病中起着非常重要的作用,而 ET-1 已被证实在内皮功能障碍发生过程中发挥关键作用。内皮限制性 ET-1 过度表达小鼠实验模型研究显示,ET-1 可引起阻力血管结构重塑和内皮功能障碍,而在动物模型和人类受试者,选择性 ETA 和 ETA / ETB 受体拮抗剂均能逆转内皮功能障碍<sup>[8]</sup>。进一步研究发现,ET-1 在循环血液和粥样斑块组织局部的升高与动脉粥样硬化病变的严重程度正相关。

动脉粥样硬化可导致血管内皮损伤,分泌 ET-1 增多,而 ET-1 可以活化 NF- $\kappa$ B,而活化的 NF- $\kappa$ B 可介导炎症反应和调控平滑肌增殖的细胞因子,使得动脉粥样硬化疾病继续发展加重,甚至导致动脉粥样硬化斑块破裂<sup>[9]</sup>。内皮细胞 ET-1 水平的增加还可以诱导引起动脉粥样硬化的类脂代谢基因的表达,ET-1 的过度表达会加重 ApoE 基因缺陷小鼠高脂饮食诱导的动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>。

### 2.3 ET 与心力衰竭

大量证据表明,在人类和动物慢性心脏衰竭模型中,ET-1 形成、释放以及 ET 受体表达增加,同时

心力衰竭患者肺淤血,肺清除 ET-1 能力下降,使得 ET-1 水平进一步升高,增强了心肌局部的收缩力,因此对受损组织有暂时的益处,然而,长期 ET-1 可诱导心肌肥厚。研究发现心肌细胞可表达 ETA 和 ETB 受体且 ETA 受体占主导,ET-1 可诱发大多数哺乳动物包括人类心肌的正性肌力作用,其影响程度具有心室差异,还取决于心脏的病理状态,如 ET-1 可引起右心房收缩力暂时降低而后缓慢持续维持,而诱导左心室收缩力的增加。在没有心脏衰竭的志愿者,输入 ET 受体拮抗剂可引起心肌收缩减弱,表明内源性 ET-1 具有强烈的正性肌力作用。

ET-1 通过对离子转运和细胞内离子浓度的调节影响肌细胞收缩能力。ET-1 与 ETA 受体结合,刺激肌醇磷酸(IP3)和二酰甘油(DAG)的形成,通过磷脂酶 C,激活蛋白激酶 C(PKC),激活的 PKC 促进  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  交换(NHE-1),NHE-1 介导的细胞性碱中毒增加了心肌肌丝对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性而使其收缩力增加。此外,培养的乳鼠心肌细胞实验已证明 ET-1 可以诱导心肌肥厚,并已提出其参与了成人心肌组织肥厚,在压力或容量高负荷诱导的心室肥厚实验模型中也发现了 ET-1 表达水平升高,例如在大鼠主动脉绑扎模型,抑制 ETA 受体可阻止心肌细胞肥大。综上所述,ET-1 的上调可能通过负荷适应性反应引起心脏肥大,然而,在人体相应的作用还不是十分明确。有报道表明,锌指转录因子(ZFP260)是心肌细胞 ET-1 反应必不可少的,而体内和体外转录因子的过度表达可以诱导心肌细胞肥大<sup>[11]</sup>。使用 ET 受体拮抗剂治疗慢性心力衰竭可缩小梗死面积,改善冠脉再灌注损伤<sup>[12]</sup>,鉴于这些结果,ET 受体拮抗剂治疗人类心脏衰竭已进行了临床随机试验,但是这些研究显示患者症状不但没有明显改善,反而因为疾病恶化或肝毒性,试验不得不提前停止<sup>[13]</sup>。这无疑对这些药物治疗心肌梗死提出了疑问,不过 ET-1 在冠状动脉疾病的确切作用及其受体拮抗剂的效应仍需进一步研究。

### 2.4 ET-1 与肺动脉高压

在正常大鼠和健康人肺组织中 ET-1 mRNA 的表达水平比其他器官高。肺动脉高压的患者,血浆 ET-1 水平显著增高且与肺动脉压密切相关,肺动脉压的值越大,血浆 ET-1 水平就越高,由此推测循环中的 ET-1 与肺动脉高压的发生发展可能有着密切的联系。后来研究发现,ET-1 主要通过与其两个不

同的受体结合参与了其病理过程:(1)ET-1 与 ETA 结合可使肺动脉收缩、血管平滑肌增殖;(2)ET-1 与 ETB 结合有 2 个主要作用,释放血管扩张剂一氧化氮和前列腺素以及通过肺和肾脏清除循环中的 ET-1,当 ETB 受体的缺乏和减少时,使 ETB 依赖性的血管舒张物质分泌减少和肺清除循环中的 ET-1 能力下降<sup>[14,15]</sup>,使肺动脉高压发生。

ET 受体拮抗剂已被证明是肺动脉高压有效的降压药,许多动物模型和临床试验研究表明,抑制 ET-1 的信号转导在肺血管收缩及高血压重塑水平均可抑制其发展<sup>[16]</sup>。目前,临床用于治疗肺动脉高压的 2 个 ET 受体拮抗剂——安立生坦和波生坦,可明显改善患者症状,对于长期治疗的耐受性和安全性,Sitbon 等<sup>[17]</sup>研究发现长期服用波生坦,可改善肺动脉高压患者的临床症状提高运动耐量、改善生活质量和生存率,且安全和可耐受,由此也证明了 ET-1 的重要临床意义。

### 2.5 ET-1 与糖尿病相关心脏病变

糖尿病患者心血管病变的病理生理十分复杂,具体机制尚未研究透彻,但内皮功能障碍在此过程中似乎发挥重要作用。而 ET-1 能够诱导内皮功能障碍,在糖尿病患者中,已发现循环 ET-1 水平增加,且血浆 ET-1 水平与微血管病变成正相关。也有研究发现,ET-1 在糖尿病引起的心肌纤维化过程中起着重要作用,可以促使内皮细胞向间质转化的心肌成纤维细胞积累<sup>[18]</sup>。在广泛使用的糖尿病研究模型(链脲菌素处理的大鼠模型)中,通过评估一氧化氮产生和乙酰胆碱介导的血管扩张,证明应用 ET 受体拮抗剂可恢复其内皮功能<sup>[19]</sup>。有报道,ETA 受体拮抗剂治疗可改善 2 型糖尿病患者皮肤微循环灌注和微血管病变<sup>[20]</sup>。除了在糖尿病心血管并发症中的作用,ET-1 也参与了糖尿病本身的发病机制。在人类自身免疫性 1 型糖尿病模型,阻断 ETA 受体可延缓其发病<sup>[21]</sup>。这些研究表明,无论是作用在其并发症的血管水平,还是直接干预免疫介导的糖尿病的发病机制,ET-1 通路可能是治疗糖尿病的一个靶点。然而,这需要在设计完善的临床试验中更深入地研究和确认。

### 3 小结

大量的证据表明,ET-1 是心血管动态平衡关键因素,正因为如此,其循环水平的变化影响许多心血管疾病的发生发展,这些研究指出,抑制 ET 受体

对这些疾病的血管功能具有保护作用。然而,迄今为止,ET 受体拮抗剂的临床应用仍较局限。随着对 ET-1 系统复杂生理学的研究,ET-1 抗高血压、糖尿病或动脉粥样硬化的特异作用得到了深入研究。真正用于临床实践中,仍待更多的临床前和临床试验。

### 参 考 文 献

- [1] Goel A, Su B, Flavahan S, et al. Increased endothelial exocytosis and generation of endothelin-1 contributes to constriction of aged arteries [J]. *Circ Res*, 2010, 107(2): 242-251.
- [2] Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, et al. Endothelin-1 gene regulation[J]. *FASEB*, 2011, 25(1):16-28.
- [3] Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 139(1):42-49.
- [4] Wort SJ, Ito M, Chou PC, et al. Synergistic induction of endothelin-1 by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma is due to enhanced NF-kappa-B binding and histone acetylation at specific kappa-B sites[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(36):24297-24305.
- [5] Rodriguez-Pascual F, Redondo-Horcajo M, Magán-Marchal N, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase regulates endothelin-1 expression by a novel, redox-sensitive mechanism involving mRNA stability [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(23):7139-7155.
- [6] Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin[J]. *Nat Clin Pract Nephro*, 2008, 4(9): 490-501.
- [7] Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9699): 1423-1431.
- [8] Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(6): 621-628.
- [9] Zhang X, Zhao F, Xu C, et al. Circadian rhythm disorder of thrombosis and thrombolysis related gene expression in apolipoprotein E knock-out mice [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(2): 149-153.
- [10] Simeone SM, Li MW, Paradis P, et al. Vascular gene expression in mice over expressing human endothelin-1 targeted to the endothelium [J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(3): 148-160.
- [11] Komati H, Maharsy W, Beauregard J, et al. ZFP260 an inducer of cardiac hypertrophy and a nuclear mediator of endothelin-1 signaling[J]. *Biol Chem*, 2011, 286(2):1508-1516.

- [12] Reriani M, Raichlin E, Prasad A, et al. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2010, 122(10):958-966.
- [13] Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the endothelin-A receptor antagonist trial in heart fail-ure ( EARTH ): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 364 ( 9431 ): 347-354.
- [14] Kelland NF, Bagnall AJ, Morecroft I, et al. Endothelial ETB limits vascular remodelling and development of pulmonary hypertension during hypoxia[J]. *J Vasc Res*, 2010, 47(1):16-22.
- [15] Kelland NF, Kuc RE, McLean DL, et al. Endothelial cell-specific ETB receptor knockout: autoradiographic and histological characterisation and crucial role in the clearance of endothelin-1[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(6): 644-651.
- [16] Kirchengast M, Luz M. Endothelin receptor antagonists clinical realities and future directions [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 45(2):182-191.
- [17] Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study [J]. *Chest*, 2003, 124(1):247-254.
- [18] Widyanoro B, Emoto N, Nakayama K, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Circulation*, 2010, 121(22):2407-2418.
- [19] Wolkart G, Stessel H, Saad Z, et al. Cardioprotective effects of atrasentan, an endothelin-A receptor antagonist, but not of nitric oxide in diabetic mice with myocyte-specific overexpression of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(5):671-681.
- [20] Settergren M, Pernow J, Brismar K, et al. Endothelin-A receptor blockade increases nutritive skin capillary circulation in patients with type 2 diabetes and microangiopathy[J]. *J Vasc Res*, 2008, 45(4):295-302.
- [21] Ortmann J, Nett PC, Celeiro J, et al. Endothelin inhibition delays onset of hyperglycemia and associated vascular injury in type 1 diabetes: evidence for endothelin release by pancreatic islet beta-cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(2):689-695.

(收稿:2012-01-11 修回:2012-04-01)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 134 页)

- [13] Pockley AG, Calderwood SK, Multhoff G, et al. The atheroprotective properties of Hsp70: a role for Hsp70-endothelial interactions? [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2009, 14(6):545-553.
- [14] Svensson PA, Asea A, Englund MC, et al. Major role of HSP70 as a paracrine inducer of cytokine production in human oxidized LDL treated macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185(1):32-38.
- [15] Bielecka-Dabrowa A, Barylski M, Mikhailidis DP, et al. HSP 70 and atherosclerosis-protector or activator? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(3):307-317.
- [16] 薛彦琼,李向平,秦英楠. 急性冠状动脉综合征患者血清热休克蛋白 70 的变化及其相关因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(10):817-820.
- [17] van Puijvelde GH, van Es T, van Wanrooij EJ, et al. Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T cell regulation and reduces atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2677-2683.
- [18] Jing H, Yong L, Haiyan L, et al. Oral administration of lactococcus lactis delivered heat shock protein 65 attenuates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Vaccine*, 2011, 29(24): 4102-4109.
- [19] Xiong Q, Li J, Jin L, et al. Nasal immunization with heat shock protein 65 attenuates atherosclerosis and reduces serum lipids in cholesterol-fed wild-type rabbits probably through different mechanisms [J]. *Immunol Lett*, 2009, 125(1): 40-45.
- [20] Matsumoto M, Dimayuga PC, Wang C, et al. Exogenous heat shock protein-70 inhibits cigarette smoke-induced intimal thickening[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(4):1320-1327.

(收稿:2011-12-16 修回:2012-04-01)

(本文编辑:金谷英)