

血管抑制因子-1 对冠心病的影响及其作用机制

熊伟昕 陆林 陶 蓉

【摘要】 嗜铬蛋白 A(chromogranin A)是一种神经内分泌系统释放的糖蛋白,它作为多种活性肽的前体参与心血管系统功能的调控。血管抑制因子-1(vasostatin-1)是嗜铬蛋白 A 酶解后产生的一种具有生物学活性的肽段,在心血管系统中具有抗炎,促进血管舒张,维持血管内皮稳态等一系列保护作用。这些作用可能与一氧化氮(NO)的生成以及抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(P38)信号通路的激活等有关。该文主要介绍 vasostatin-1 在冠心病中的作用及其可能机制。

【关键词】 嗜铬蛋白 A;血管抑制因子-1;血管舒张;内皮细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.01.006

嗜铬蛋白 A (chromogranin A, CHGA) 是一种由 439 个氨基酸组成,相对分子质量为 48 000 的酸性糖蛋白。大部分的 CHGA 储存于肾上腺髓质的嗜铬颗粒和交感神经细胞的致密中心颗粒中,并随其中的肽类激素、神经递质和儿茶酚胺等一同释放到细胞外^[1]。研究表明,CHGA 以前体激素类似物参与心血管系统的调控,在其通过胞吐作用分泌到细胞外的过程中,可由前激素转化酶(PC)等水解成多种有生物学活性的肽段,包括血管抑制因子(vasostatins),儿茶酚胺抑制素(catestatin),胰岛抑制素(pancreastatin)等^[2]。血管抑制因子-1(vasostatin-1)是一种 CHGA(1-76) N 端水解产生的肽段,具有促进血管舒张,减少内皮细胞的趋化、增殖和血管渗漏,以及抑制炎症细胞黏附等功能^[3]。

1 Vasostatin-1 在冠心病患者中的表达

Tasiemski 等^[4]率先检测了严重冠状动脉(冠脉)病变并计划行冠脉旁路移植术患者的血清 vasostatin-1 含量,结果发现其血清 vasostatin-1 水平处于基础低值,然而随着手术和麻醉等应激作用,vasostatin-1 的水平迅速升高。陆林等^[5]检测严重病变的冠脉血管组织中 vasostatin-1 蛋白表达水平,结果发现病变组 vasostatin-1 的蛋白表达量明显低于正常对照组。这些结果表明,在冠心病患者中,vasostatin-1 低于正常但在炎症或外伤等应激状态下又会明显升高,其具体机制尚不明确。

2 Vasostatin-1 对血管内皮细胞的影响

内皮细胞功能紊乱及损伤是动脉粥样硬化发

生的初始病理生理机制,各种炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF)和血管内皮生长因子(VEGF)造成的内皮细胞损伤、内皮屏障功能紊乱和血管渗漏是吸引炎症中单核巨噬细胞聚集、黏附内皮、迁入内皮下间隙吞脂形成泡沫细胞的重要途径^[6-7]。很多研究围绕 vasostatin-1 在保护内皮细胞屏障,减少血管渗漏以及炎症细胞对内皮黏附等方面进行探讨。

Ferrero 等^[8]研究发现,vasostatin-1 能抑制 TNF 引起的血管中血浆渗漏,其效应包括阻止内皮细胞骨架中肌动蛋白的重排,减少 TNF 诱发的内皮细胞间黏附分子、血管内皮钙黏着蛋白(VE-cadherin)表达的下调。该效应产生的机制可能是 vasostatin-1 作用于 TNF 受体的下游信号通路,从而保护内皮屏障功能。Blois 等^[9]发现,vasostatin-1 抑制 TNF 所致的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(P38)信号通路的激活,该作用能被 G 蛋白抑制剂百日咳毒素(PTX)所阻滞,说明 vasostatin-1 抑制 P38 的磷酸化效应可能与 G 蛋白偶联受体有关。Huegel 等^[10]在实验中证明,vasostatin-1 能明显减轻炎症耳朵的水肿,应用埃文斯蓝染色和电镜观察耳组织血管形态发现,血浆渗漏量以及血管缝隙的形成程度和数量明显减少。研究者进一步通过聚合酶链反应检测发现,vasostatin-1 能降低血管生成素-2(Ang-2)的 mRNA 含量,而后者被认为具有破坏血管内皮屏障作用。

Belloni 等^[11]发现给予外源性 vasostatin-1 能够抑制 VEGF 诱导的内皮细胞增殖、迁移和对胶原的侵犯,此外,vasostatin-1 还可抑制大鼠体内新生炎症血管的形成。Veschini 等^[12]首次在肿瘤生长

研究中发现, vasostatin-1 能够降低肿瘤组织中血管密度和血管新生, 并抑制缺氧诱导因子(HIF-1 α)的促血管生成效应。Comite 等^[13]和陆林等^[5]的研究均证实, vasostatin-1 干预的内皮细胞中, 血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的含量明显减低。VCAM-1 和 ICAM-1 是两种跨膜糖蛋白, 在整合素受体介导的血管内皮细胞黏附和白细胞滚动聚集集中具有重要作用。

3 Vasostatin-1 对血管舒张功能的影响

血管舒张功能受损会引起相关心脏疾病, 例如变异心性绞痛患者于冠状动脉功能性改变(痉挛)导致心肌缺血、缺氧。Pasqua 等^[14]证实 vasostatin-1 具有明显的体外血管舒张效应, 主要表现在其能抑制去甲肾上腺素和内皮素-1 导致的血管收缩, 减少血管张力, 该效应可能与细胞膜上钾离子通道以及 G 蛋白受体的激活有关。Cerra 等^[15]向大鼠在体心脏中加入合成的鼠源性 CHGA N 端 1-64 肽段, 发现该 Vasostatin 类似物具有抗异丙肾上腺素和内皮素-1 诱导的正性变力, 以及对抗内皮素依赖的冠脉收缩作用, 从而增加冠脉血流和减少心肌耗氧量。Vasostatin-1 所致的血管扩张作用是由磷脂酰肌醇激酶(PI3K)依赖的一氧化氮(NO)释放导致的, PI3K 和 NO 抑制剂可以抑制该效应。尽管 PI3K-NO 通路可能参与了 vasostatin-1 的血管舒张效应, 然而该通路的上游受体至今不明。Vasostatin-1 可与内皮细胞膜表面的硫酸肝素聚糖(HSPG)结合, 之后形成大量由小窝蛋白-1 参与的内吞颗粒, 进入细胞内从而激活内皮细胞 PI3K-内皮一氧化氮合成酶(eNOS)信号通路^[16]。Blois 等^[17]的研究认为 vasostatin-1 并无特异性作用的蛋白受体, 而是作用于细胞膜表面脂类磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺以及磷脂酰丝氨酸, 通过改变其流动性等来干扰其他膜受体的脂质微环境, 而发挥抑制效应。Felice 等^[18]发现, vasostatin-1 通过作用于细胞外基质中的整合素, 调控细胞外基质与细胞之间的相互作用, 影响热休克蛋白 90(HSP90)在胞内的定位, 进而激活 eNOS 信号通路。总之, vasostatin-1 是通过何种方式激活下游信号通路进而影响血管舒张功能还需要更多研究来证实。

4 展望

动脉粥样斑块的形成以及血管痉挛是冠心病发生发展的重要环节。越来越多的实验表明, CHGA 水解片段 vasostatin-1 在血管舒张、维持内

皮屏障的稳态、减少炎症细胞对内皮的黏附等方面具有重要作用。这些作用具有潜在的抗动脉粥样硬化和血管功能保护的效应, 为 vasostatin-1 在冠心病中的应用提供了重要理论依据, vasostatin-1 在冠心病治疗领域的前景值得期待。

参 考 文 献

- [1] Louthan O, Chromogranin a in physiology and oncology[J]. Folia Biol (Praha), 2011, 57(5): 173-181.
- [2] Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, et al. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(22): 2863-2886.
- [3] Helle KB. Regulatory peptides from chromogranin A and secretogranin II: putative modulators of cells and tissues involved in inflammatory conditions[J]. Regul Pept, 2010, 165(1): 45-51.
- [4] Tasiemski A, Hammad H, Vandenbulcke F, et al. Presence of chromogranin-derived antimicrobial peptides in plasma during coronary artery bypass surgery and evidence of an immune origin of these peptides[J]. Blood, 2002, 100(2): 553-559.
- [5] Lu L, Wang YN, Li MC, et al. Reduced serum levels of vasostatin-2, an anti-inflammatory peptide derived from chromogranin A, are associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2012, 33(18): 2297-2306.
- [6] Corti A and Ferrero E, Chromogranin A and the endothelial barrier function [J]. Curr Med Chem, 2012, 19 (24): 4051-4058.
- [7] Wallez Y, Huber P. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1778(3): 794-809.
- [8] Ferrero E, Scabini S, Magni E, et al. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage[J]. FASEB J, 2004, 18(3): 554-556.
- [9] Blois A, Srebro B, Mandala M, et al. The chromogranin A peptide vasostatin-I inhibits gap formation and signal transduction mediated by inflammatory agents in cultured bovine pulmonary and coronary arterial endothelial cells[J]. Regul Pept, 2006, 135(1-2): 78-84.
- [10] Huegel R, Velasco P, De la Laz Sierra M, et al. Novel anti-inflammatory properties of the angiogenesis inhibitor vasostatin[J]. J Invest Dermatol, 2007, 127(1): 65-74.
- [11] Belloni D, Scabini S, Foglieni C, et al. The vasostatin-I fragment of chromogranin A inhibits VEGF-induced endothelial cell proliferation and migration [J]. FASEB J, 2007, 21(12): 3052-3062.
- [12] Veschini L, Crippa L, Dondossola E, et al. The vasostatin-1 fragment of chromogranin A preserves a quiescent phenotype in hypoxia-driven endothelial cells and regulates tumor

- neovascularization[J]. *FASEB J*, 2011, 25(11): 3906-3914.
- [13] Di Comite G, Rossi CM, Marinosci A, et al. Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and curbs TNF-alpha-elicited endothelial activation [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(1): 81-87.
- [14] Pasqua T, Corti A, Gentile S, et al. Full-length human chromogranin-a cardioactivity: myocardial, coronary, and stimulus-induced processing evidence in normotensive and hypertensive male rat hearts [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(9): 3353-3365.
- [15] Cerra MC, Gallo MP, Angelone T, et al. The homologous rat chromogranin A1-64 (rCGA1-64) modulates myocardial and coronary function in rat heart to counteract adrenergic stimulation indirectly via endothelium-derived nitric oxide[J]. *FASEB J*, 2008, 22(11): 3992-4004.
- [16] Ramella R, Boero O, Alloatti G, et al. Vasostatin 1 activates eNOS in endothelial cells through a proteoglycan-dependent mechanism[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(1): 70-79.
- [17] Blois A, Holmsen H, Martino G, et al. Interactions of chromogranin A-derived vasostatins and monolayers of phosphatidylserine, phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine[J]. *Regul Pept*, 2006, 134(1): 30-37.
- [18] Di Felice V, Cappello F, Montalbano A, et al. Human recombinant vasostatin-1 may interfere with cell-extracellular matrix interactions[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1090: 305-310.

(收稿:2013-10-17 修回:2013-10-29)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 13 页)

- [15] Parikh VN, Jin RC, Rabello S, et al. MicroRNA-21 integrates pathogenic signaling to control pulmonary hypertension: results of a network bioinformatics approach[J]. *Circulation*, 2012, 125(12):1520-1532.
- [16] Polytaichou C, Iliopoulos D, Hatzia Apostolou M, et al. Akt2 regulates all Akt isoforms and promotes resistance to hypoxia through induction of miR-21 upon oxygen deprivation[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4720-4731.
- [17] Wojciak-Stothard B, Zhao L, Oliver E, et al. Role of RhoB in the regulation of pulmonary endothelial and smooth muscle cell responses to hypoxia. [J]. *Circ Res*, 2012, 110(11): 1423-1434.
- [18] Connolly MJ, Aaronson PI. Key role of the RhoA/Rho kinase system in pulmonary hypertension [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(1): 1-14.
- [19] Drake KM, Zygmunt D, Mavrakis L, et al. Altered MicroRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension an important role for Smad-8[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12): 1400-1408.
- [20] Long L, Crosby A, Yang X, et al. Altered bone morphogenetic protein and transforming growth factor- β signaling in rat models of pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2009, 119(4): 566-576.
- [21] Kang H, Davis-Dusenbery BN, Nguyen PH, et al. Bone morphogenetic protein 4 promotes vascular smooth muscle contractility by activating microRNA-21 (miR-21), which down-regulates expression of family of dedicator of cytokinesis (DOCK) proteins [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(6): 3976-3986.
- [22] Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 535-548.
- [23] Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenetic protein receptor type II through a novel STAT3 - microRNA cluster 17/92 pathway[J]. *Circ Res*, 2009, 104(10): 1184-1191.
- [24] Chan SY, Zhang YY, Hemann C, et al. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2 [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(4): 273-284.
- [25] White K, Loscalzo J, Chan SY. Holding our breath: The emerging and anticipated roles of microRNA in pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2012, 2(3): 278-290.
- [26] Rhodes CJ, Wharton J, Boon RA, et al. Reduced microRNA-150 is associated with poor survival in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(3): 294-302.

(收稿:2013-07-19 修回:2013-08-12)

(本文编辑:金谷英)