

神经肽 Y 与心血管疾病的研究进展

雷 静 钟巧青 Robina Matyal 杨天伦

【摘要】 神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)是由 36 个氨基酸构成的多肽,广泛存在于大脑、周围交感神经和肾上腺髓质,在心血管疾病发生、发展等方面有多种作用。NPY 对血压有双向调节作用。在中枢神经系统,NPY 抑制血压升高,外周 NPY 则增强血管平滑肌收缩,升高血压。NPY 在动脉粥样硬化的进程中有利亦有弊。NPY 还能调节水钠潴留,影响心肌和血管重塑。

【关键词】 神经肽 Y;心血管系统;高血压;冠心病;心力衰竭

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.05.010

1 概述

神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)是由 36 个氨基酸组成的多肽,于 1982 年首先在猪的大脑中分离,广泛存在于大脑、周围交感神经和肾上腺髓质。NPY 与肠源性肽和胰多肽构成一个多肽家族,具有高度同源性(50%~75%),其主要特征是含有大量的酪氨酸残基及羧基端酰胺化^[1]。在严重、持续应激下,NPY 由神经元合成和释放,在心血管疾病发生、发展等方面有多种作用。

NPY、肠源性肽和胰多肽通过激活不同的受体发挥生物学作用。目前发现的受体有 Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆受体。除了 Y₃,其它受体均为 G 蛋白偶联受体,与 Ca²⁺ 和环磷酸腺苷(cAMP)正性或负性偶联。其中与 NPY 作用相关的受体为 Y₁、Y₂、Y₃ 及 Y₅ 受体。Y₁受体介导血管收缩及血管平滑肌增殖,在大脑中广泛存在,主要控制食物摄入和抗焦虑。Y₂受体介导神经抑制和血管再生。Y₃受体与低血压、心动过缓及谷氨酸的抑制效应有关。Y₅受体与 Y₁受体有共同的启动区域,通常被认为是 NPY 的下丘脑受体,控制食物摄入,也与血管的细胞生长有关^[2]。NPY 与特异性受体的结合能力受二肽基肽酶 IV 影响。作为 NPY 转换酶或者内源性 Y₁受体拮抗剂,二肽基肽酶 IV 可切断 NPY₁₋₃₆ 倒数

第 2 位的脯氨酸,生成 NPY₃₋₃₆,使 Y₁受体上的 NPY 失活^[3]。

2 NPY 与高血压

NPY 对血压具有双向调节作用,在维持血压稳态中起重要作用。

外周的 NPY 可以增强血管平滑肌的收缩作用,升高血压^[4]。对 252 名南印度人 NPY 基因的分析发现,NPY 基因多态性与高血压易感性相关^[5]。Wang 等^[6]也发现 Y₁受体基因位点变异与血压的自主调节有关。利用转基因技术使大鼠脑干和肾上腺中的 NPY 水平升高,血浆中肾上腺素、去甲肾上腺素水平及手术应激下血压也随之明显升高,且这种大鼠更容易出现代谢缺陷,如肥胖、血糖耐量减退等^[7]。

在中枢神经系统,NPY 密集分布于心血管中枢,抑制兴奋性神经递质去甲肾上腺素和谷氨酸的释放和活性。向下丘脑室旁核或侧脑室注射 NPY 可减少去甲肾上腺素的释放,降低周围交感神经活性、心率和血压^[8]。一氧化氮(NO)是抑制性神经递质,其缺乏可激活交感神经,引起高血压。Michalkiewicz 等^[9]发现,利用转基因技术过表达 NPY 及向野生型大鼠中枢内注射 NPY 可显著改善 NO 缺乏引起的高血压,特异性 Y₁受体拮抗剂可以完全阻断该效应。这表明在中枢神经系统,NPY 通过 Y₁受体发挥降压作用。进一步研究发现,产生 NPY 的神经元与表达 Y₁受体的 NO 神经元形成突触联系,刺激 Y₁受体可增加下丘脑和大脑皮质 NO 的生成。因此,NPY 通过 Y₁受体介导的中枢降压效应可能是其与产生 NO 的神经元直接接触的结果。

作者单位:410008 湖南,中南大学湘雅医院心内科(雷 静,杨天伦);423000 湖南省郴州市第一人民医院心内科(钟巧青);Boston, MA 02215, USA, Department of Anesthesia and Critical Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School (Robina Matyal)

通信作者:钟巧青,Email:qiaoqingzhong@163.com

交感神经系统合成和释放神经递质去甲肾上腺素、三磷酸腺苷(ATP)和 NPY,通过介导小动脉收缩调节外周血管阻力^[10]。三者分别通过不同机制介导收缩:ATP 通过突触后的 P2X₁ 受体引起局部、短暂的 Ca²⁺ 内流,介导快速收缩;去甲肾上腺素通过 α_1 受体引起更广泛的 Ca²⁺ 内流,介导缓慢、持久的收缩;NPY 不直接引起 Ca²⁺ 内流,但可明显增加去甲肾上腺素引起非同步 Ca²⁺ 内流的频率及数量^[11]。NPY 在血管周围的神经纤维中水平较高,可通过 Y₁ 受体直接作用于血管平滑肌,或通过 Y₂ 受体调节肾上腺素的释放及活性^[12]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在遗传性高血压的发生、发展中起重要作用。血管紧张素 II(Ang II)是 RAAS 的主要活性产物,可直接引起血管收缩,或通过血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)引起醛固酮释放。Byku 等^[13]发现,Ang II 可引起自发性高血压大鼠灌注压及 NPY 表达明显增加,且其诱导的 NPY 释放可被 AT1R 拮抗剂阻断。肾脏的 Y₁ 受体和 Y₂ 受体均为抑制性 G 蛋白偶联受体,其激动剂主要为肾脏交感神经释放的 NPY。Jackson 等^[14]发现刺激肾交感神经或者给予外源性 NPY₁₋₃₆可增加自发性高血压大鼠肾血管对 Ang II 的反应,而 Y₁ 受体拮抗剂可阻断该作用。此外,选择性 Y₁ 受体激动剂可以显著增强 Ang II 诱导的血管收缩反应,而 Y₂ 受体激动剂只有轻微作用。抑制性 G 蛋白偶联受体通路激活能增强 Ang II 引起的自发性高血压大鼠肾血管收缩,经百日咳毒素(阻断抑制性 G 蛋白受体)预处理后,该作用可被完全消除。上述研究表明,Y₁ 和 Y₂ 受体激活剂可通过抑制性 G 蛋白受体途径增强 Ang II 介导的自发性高血压大鼠的肾血管收缩^[15-16]。这对遗传性高血压的病因研究有重要提示作用。

目前,标准抗高血压治疗并未涉及针对 NPY 的特异性治疗。Ang II 能增加 NPY 的血管收缩作用,阻断 Ang II 的这种效应可能是血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)降压的机制。调节高血压患者的 NPY 活性可能在延缓高血压进展、减少靶器官损伤中发挥一定作用。

3 NPY 与冠心病

NPY 在动脉粥样硬化的进程中有利亦有弊。一方面,NPY 从交感神经末端释放后引起血管收缩,促进平滑肌细胞增殖,导致斑块增大。内皮细胞功能障碍是粥样硬化病变的始动因素,以 NO 生

物活性降低为特点。NO 生物活性降低导致血管舒张功能障碍,血管稳态破坏,内皮细胞抗炎、抗氧化、抗血栓能力降低,屏障功能被破坏^[17]。另一方面,NPY 可以激活内皮上的 Y₁ 受体,引起 NO 释放,增强其血管舒张作用,对动脉粥样硬化和冠心病有保护作用。

NPY 的 T1128C 突变使第 7 密码子编码的亮氨酸(Leu7)向脯氨酸(Pro)变异,与心血管疾病的发生相关,但该变异在冠心病中的作用存在分歧。Masoudi-kazemabad 等^[18-19]发现,合并代谢综合征的冠心病患者 Leu7Pro 基因型频率增高,且携带 Pro7 等位基因患者的体质量指数(BMI)、臀围及糖尿病发生率明显增高,而心肌梗死发生率降低。Ilveskoski 等^[20]研究了 700 例猝死高加索人的 NPY 基因型与冠状动脉病变的关系,携带 Pro7 等位基因者左前降支的脂纹、纤维病变及复杂病变更少,狭窄程度更轻,提示 Pro7 等位基因对冠状动脉粥样硬化有保护作用,可降低急性冠状动脉事件的风险。这可能是由于 Pro7 等位基因导致 NPY 水平升高,激活 NO 合成酶,引起 NO 释放增多,进而导致血管舒张。内皮功能不全是动脉粥样硬化的早期阶段,在 Pro7 携带者中,该过程被减速。此外,NPY 还能介导心肌缺血时的血管再生,对心肌缺血有益。

Cuculi 等^[21]检测了急性 ST 段抬高型心肌梗死病程各阶段的 NPY 水平,发现经皮冠状动脉介入术(PCI)前 NPY 水平最高,术后 6 h 显著降低。冠状动脉无复流、PCI 后 ST 段无下降、冠状动脉血流储备<1.5 或者微循环阻力指数>33 者,血浆 NPY 也显著升高。这些结果说明血浆 NPY 水平与再灌注指数和冠状动脉微循环阻力相关。Jaaskelainen 等^[22]给高脂喂养的载脂蛋白 E(ApoE)基因敲除大鼠注射 Y₁ 受体拮抗剂,大鼠动脉粥样硬化病变增加,促进了冠心病的发展。

药物诱导血管再生是不能手术的冠心病患者的选择。NPY₃₋₃₆ 与 Y₂ 受体结合,在血管再生及毛细血管形成中起作用。Matyal 等^[23]发现,将 NPY 注入代谢综合征猪模型心脏的慢性缺血区域,可明显增加侧支血管形成,改善血流和心肌功能。此外,NPY 局部注射还可促进神经生长、细胞存活,减少氧化应激和纤维化,改善心肌舒张功能^[24]。Robich 等^[25]也发现,在雄性猪的左回旋支近端注射 NPY₃₋₃₆,可刺激生长因子,上调前血管再生受体

及减少抗血管再生因子的表达,增加毛细血管和小动脉的再生,但并未观察到缺血心肌的血流增加。这可能是因为小动脉数量增加可以改善血流,而毛细血管密度增高却不能引起灌注增加。我们相信, NPY 受体激活剂可能成为弥漫性冠状动脉病变患者的治疗方法。

4 NPY 与心力衰竭

心力衰竭是一个慢性、持续的过程,同时伴有交感神经和内分泌系统的激活。Callanan 等^[27]发现,心力衰竭时循环中 NPY 水平增高,而心脏和肾脏中的 NPY 降低,下降程度与心力衰竭程度呈正比,且心脏和肾脏 Y_1 受体的 mRNA 表达也降低。这可能是由于心力衰竭时交感神经激活、神经递质释放增多而引起受体下调所致。与 Y_1 受体相反, Y_2 受体在心脏及肾脏中表达升高,与心力衰竭和心脏肥大的程度成正比。 Y_1 受体激动剂对肾脏血流没影响,而 Y_2 受体激动剂可以增加肾脏血流,代偿心力衰竭。 NPY 可以调节水钠平衡,在肾脏灌注减少时仍然可以利尿利钠。这提示 NPY 可能通过 Y_2 受体调节水钠潴留以代偿心力衰竭。

NPY 是心肌中含量最丰富的神经递质之一,可以影响心肌和血管重塑。 Wang 等^[28]发现, NPY 可促进大鼠的新生和成熟心肌细胞有丝分裂,还能上调间充质干细胞有丝分裂相关的数个基因。将 NPY 预处理的间充质干细胞注入左前降支结扎的雌性大鼠的心肌,发现在梗死部位间充质干细胞分化出的心肌细胞数量增多,心肌功能改善、纤维化和心室重构减轻,心肌血管再生增加。 Allen 等^[29]研究也发现,高血压时心脏肥厚的程度与血浆中的 NPY 水平有关。上述研究说明 NPY 可影响心室重构、心脏肥大及心力衰竭的发展。

5 结语

NPY 在心血管疾病发生、发展中发挥多种作用。 NPY 受体激动剂及拮抗剂可能为心血管疾病的治疗提供新的方向。目前 NPY 在高血压、冠心病及心力衰竭等方面的作用机制尚需进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Pons J, Lee EW, Li L, et al. Neuropeptide Y: multiple receptors and multiple roles in cardiovascular diseases[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2004, 5(9): 957-962.
[2] Zukowska Z, Pons J, Lee EW, et al. Neuropeptide Y: a new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and

immune system? [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2003, 81 (2): 89-94.
[3] Pedrazzini T, Pralong F, Grouzmann E. Neuropeptide Y: the universal soldier[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(2): 350-377.
[4] Westfall TC. Neuropeptide Y and sympathetic control of vascular tone in hypertension [J]. EXS, 2006, (95): 89-103.
[5] Bhaskar LV, Thangaraj K, Non AL, et al. Neuropeptide Y gene functional polymorphism influences susceptibility to hypertension in Indian population[J]. J Hum Hypertens, 2010, 24(9): 617-622.
[6] Wang L, Rao F, Zhang K, et al. Neuropeptide Y(1) Receptor NPY1R discovery of naturally occurring human genetic variants governing gene expression in cells as well as pleiotropic effects on autonomic activity and blood pressure in vivo[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(10): 944-954.
[7] Baltatzis M, Hatzitolios A, Tziomalos K, et al. Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension [J]. Int J Clin Pract, 2008, 62(9): 1432-1440.
[8] Morris MJ, Tortelli CF, Hart DP, et al. Vascular and brain neuropeptide Y in banded and spontaneously hypertensive rats[J]. Peptides, 2004, 25(8): 1313-1319.
[9] Michalkiewicz M, Zhao G, Jia Z, et al. Central neuropeptide Y signaling ameliorates N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester hypertension in the rat through a Y1 receptor mechanism[J]. Hypertension, 2005, 45(4): 780-785.
[10] Ruohonen ST, Savontaus E, Rinne P, et al. Stress-induced hypertension and increased sympathetic activity in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons [J]. Neuroendocrinology, 2009, 89(3): 351-360.
[11] Wier WG, Zang WJ, Lamont C, et al. Sympathetic neurogenic Ca^{2+} signalling in rat arteries: ATP, noradrenaline and neuropeptide Y[J]. Exp Physiol, 2009, 94(1): 31-37.
[12] Balasubramaniam A. Clinical potentials of neuropeptide Y family of hormones[J]. Am J Surg, 2002, 183(4): 430-434.
[13] Byku M, Macarthur H, Westfall TC. Nerve stimulation induced overflow of neuropeptide Y and modulation by angiotensin II in spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(5): 2188-2197.
[14] Jackson EK, Mi Z. Sitagliptin augments sympathetic enhancement of the renovascular effects of angiotensin II in genetic hypertension [J]. Hypertension, 2008, 51 (6): 1637-1642.
[15] Dubinon JH, Mi Z, Jackson EK. Role of renal sympathetic nerves in regulating renovascular responses to angiotensin II in spontaneously hypertensive rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 317(3): 1330-1336.
[16] Dubinon JH, Mi Z, Zhu C, et al. Pancreatic polypeptide-fold peptide receptors and angiotensin II-induced renal vasoconstriction[J]. Hypertension, 2006, 47(3): 545-551.

- [17] 陈燕佳, 徐敏, 金玮. 动脉粥样硬化病变相关的内皮细胞衰老及抗衰老机制[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(6): 334-336.
- [18] Masoudi-Kazemabad A, Jamialahmadi K, Moohebbati M, et al. High frequency of Neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism in an Iranian population and its association with coronary artery disease[J]. Gene, 2012, 496(1): 22-27.
- [19] Masoudi-Kazemabad A, Jamialahmadi K, Moohebbati M, et al. Neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with the metabolic syndrome and its features in patients with coronary artery disease[J]. Angiology, 2013, 64(1): 40-45.
- [20] Ilveskoski E, Viiri LE, Mikkelsen J, et al. Neuropeptide Y signal peptide Pro7 substitution protects against coronary artery atherosclerosis: the Helsinki Sudden Death Study[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(2): 445-450.
- [21] Cuculi F, Herring N, De Caterina AR, et al. Relationship of plasma neuropeptide Y with angiographic, electrocardiographic and coronary physiology indices of reperfusion during ST elevation myocardial infarction[J]. Heart, 2013, 99(16): 1198-1203.
- [22] Jaaskelainen AE, Seppala S, Kakko T, et al. Systemic treatment with neuropeptide Y receptor Y1-antagonist enhances atherosclerosis and stimulates IL-12 expression in ApoE deficient mice[J]. Neuropeptides, 2013, 47(2): 67-73.
- [23] Matyal R, Chu L, Mahmood F, et al. Neuropeptide Y improves myocardial perfusion and function in a swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(6): 891-898.
- [24] Matyal R, Sakamuri S, Wang A, et al. Local infiltration of neuropeptide Y as a potential therapeutic agent against apoptosis and fibrosis in a swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 718(1-3): 261-270.
- [25] Robich MP, Matyal R, Chu LM, et al. Effects of neuropeptide Y on collateral development in a swine model of chronic myocardial ischemia[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(6): 1022-1030.
- [26] Feuerstein GZ, Lee EW. Neuropeptide Y and the heart: implication for myocardial infarction and heart failure[J]. EXS, 2006, (95): 113-122.
- [27] Callanan EY, Lee EW, Tilan JU, et al. Renal and cardiac neuropeptide Y and NPY receptors in a rat model of congestive heart failure[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 293(6): 1811-1817.
- [28] Wang Y, Zhang D, Ashraf M, et al. Combining neuropeptide Y and mesenchymal stem cells reverses remodeling after myocardial infarction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(1): 275-286.
- [29] Allen AR, Kelso EJ, Bell D, et al. Modulation of contractile function through neuropeptide Y receptors during development of cardiomyocyte hypertrophy [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(3): 1286-1296.

(收稿:2014-04-24 修回:2014-08-04)

(本文编辑:梁英超)

**To cure sometimes,
to relieve often,
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，
常常，去帮助，
总是，去安慰。

—爱德华·利文斯顿·特鲁多

