

催产素对心血管疾病的作用及机制

杨晓萌 江洪

【摘要】 催产素是下丘脑分泌的肽类激素,参与多项重要的基础生命活动。催产素具有抗炎、抗氧化、保护心肌、调节自主神经等作用,在高血压、缺血性心脏病、心力衰竭等多种心血管疾病中发挥心脏保护作用。该文介绍催产素对心血管疾病的影响及作用机制。

【关键词】 催产素;心脏催产素系统;心血管疾病;作用机制

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.006

催产素是一种作用广泛的肽类激素,在分娩、泌乳、代谢、情绪调节等基础生命活动中起重要作用^[1],还在心力衰竭(心衰)、缺血性心脏病、高血压等多种心血管疾病的病理生理中起重要作用^[2]。催产素在心血管系统中的作用主要表现在抗炎、抗氧化、降低血压、舒张血管、负性肌力、自主神经调节等方面^[3]。大血管和心脏中均存在催产素受体,心脏可自分泌催产素,其中浓度最高的为右心房,浓度最低处为两侧心室^[4]。催产素可调节应激状态下心脏的功能,在干细胞分化、心肌营养过程中起重要作用,也能通过水电解质平衡维持外周循环稳态,同时通过自分泌与旁分泌途径从心脏释放心房钠尿肽对心脏活动产生保护作用。

1 催产素在心血管疾病中的保护作用

1.1 缺血性心脏病

催产素可通过负性肌力作用保护缺血心肌。在离体大鼠心脏缺血再灌注实验中,催产素能减少 66% 的心肌坏死面积,这与催产素降低心率、心肌收缩力、心肌耗氧量,提高心内膜下血流量,改善心肌局部收缩等有关^[5]。催产素预处理后心肌梗死面积显著降低,且催产素有抗缺血后室性心动过速和心室颤动等抗心律失常作用^[6]。缺血性心脏病会改变心脏中催产素受体数量,心肌梗死后左室中的催产素受体减少 40%~50%,这会加重心肌梗死后的心脏损伤,心肌梗死前给予外源性催产素可消除该影响^[7]。1 项双盲随机对照临床研究发现,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者使用催产素能改善其心率变异性与临床预后^[8]。以上

结果表明催产素可能是防治缺血性心脏病潜在的治疗靶点^[9]。

1.2 高血压

动物实验发现,原发性慢性高血压大鼠模型中枢催产素的释放减少,使用光遗传学工具激活催产素神经元可减缓高血压的进展,其可能的原因是催产素增加心脏副交感神经活性并改善心肺稳态^[10]。有关先天性高血压的临床研究发现,催产素可降低孕妇和胎儿的血压,降低氧化应激水平,维持代谢稳态并调整昼夜节律^[11]。与单独使用血管紧张素相比,血管紧张素联合催产素的降血压效果持续时间更长^[12]。然而,临床研究发现快速使用催产素会导致突发低血压与心动过缓^[13-14],因此催产素在高血压患者中的应用有待进一步探究。

1.3 心衰

心衰是诸多心血管疾病的终末过程,催产素在多项研究中被证实可减缓心衰的进程。在糖尿病心脏病模型中,催产素能改善心肌代谢,且能降低心肌中血糖与胰岛素水平,减缓心肌纤维化与心衰的进展^[15]。慢性选择性激活心衰大鼠中枢催产素神经元可改善心衰大鼠的心功能,减轻心脏炎症反应与纤维化的程度,以上结果与催产素神经元激活,副交感神经张力提高有关^[16]。催产素鼻内给药可显著增加患者副交感神经活动指数,降低终末心肺事件发生率^[17]。选择性激活催产素神经元或许可作为防治心衰的手段,催产素延缓心衰进程的作用需要进一步探究。

2 催产素对心血管系统的作用机制

2.1 催产素的抗炎抗氧化作用

催产素有免疫调节作用与抗炎作用。在大鼠心脏移植的实验研究中,催产素能明显降低中性粒

基金项目:国家自然科学基金(81970287, 81770364)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科 武汉大学心脏自主神经研究中心 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室
通信作者:江洪, E-mail: Hongj0505@126.com

细胞趋化因子水平,减少移植后心血管系统中的炎性细胞,降低促炎因子的表达水平^[18]。催产素能够通过抑制心肌还原性辅酶氧化酶依赖性超氧化物生成,在血管平滑肌细胞、主动脉内皮细胞和巨噬细胞中发挥抗氧化作用,从而抑制脂肪组织炎性反应,减缓动脉粥样硬化的进展^[19]。急性心肌梗死可激活室旁核中的小胶质细胞,介导大鼠交感神经兴奋反应和促炎因子的产生,促炎因子刺激催产素的释放,催产素限制交感神经活性,发挥其心脏保护作用^[20]。上述研究结果均表明催产素可通过抗炎抗氧化作用发挥其心脏保护机制。

2.2 催产素改善心肌细胞凋亡与心脏纤维化

催产素可明显减少心肌梗死后心肌细胞凋亡,主要表现为肌原纤维损失减少、肌膜破坏减少和线粒体肿胀减少,说明催产素对于缺血再灌注损伤中的心肌细胞有保护作用^[21]。催产素可减轻心肌纤维化与巨噬细胞浸润,催产素处理后心肌纤维化程度降低,巨噬细胞浸润减少,射血分数提高,其机制与催产素参与减少细胞凋亡、抗心脏重构、改善心肌纤维化、促进心脏损伤后局部组织愈合有关^[22]。催产素具有改善心肌梗死后心肌损伤的潜力,对心肌细胞凋亡与纤维化的保护机制仍需深入探究。

2.3 催产素调控自主神经功能

催产素能通过调控自主神经活性发挥心脏保护作用。神经示踪结果显示,下丘脑催产素神经元可投射至心脏星状神经节^[23],脊髓鞘内注射催产素可提高交感神经活性,使心率上升^[24]。心肌缺血过程中颈上神经节中的催产素受体被激活,其节后神经元兴奋,参与心肌缺血后交感神经兴奋的传递^[25]。催产素能通过副交感神经降低血压,发挥心脏保护作用^[26],表明催产素对于副交感神经系统也有调控作用。催产素可对交感与副交感神经分别产生抑制与激活作用。

催产素可促进交感神经与副交感神经耦合。催产素鼻内给药显著增加了心脏交感神经与副交感神经的耦合程度,主要体现为催产素通过副交感神经改善心率变异率以及通过交感神经缩短射血时程,显著提高心脏自主神经控制的总体水平^[27]。催产素也被证实可通过调节交感与副交感神经耦合改善急性应激事件导致的心率血压变化与负面情绪,证实催产素对于自主神经的协同调节作用有重要影响^[28]。

3 小结

催产素是中枢分泌的内源性激素,可在多种心血管疾病中发挥心脏保护作用。目前催产素的临床应用主要分为静脉给药与鼻内给药。催产素静脉给药可在多种心血管疾病如高血压以及动脉粥样硬化中发挥作用,然而静脉给药存在一定的不良反应如突发低血压与心动过速^[13-14],短时快速静脉注射催产素可引起冠状动脉痉挛或血栓形成,长期催产素静脉给药可引起左室肥厚和高血压肾损害^[29]。与静脉给药相比,鼻内给药简单、便携、便于自我给药,安全可靠^[30],且催产素鼻内给药可协调自主神经功能。催产素受体也是催产素应用的研究热点之一,激动催产素受体在动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死和心衰等心血管疾病中均被证实有心脏保护作用^[31]。催产素及其受体的具体作用机制仍需深入探究,催产素给药的具体途径、适宜剂量、安全范围与禁忌证需进一步探讨。

参考文献

- [1] Lawson EA. The effects of oxytocin on eating behaviour and metabolism in humans[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(12):700-709.
- [2] Japundžić-Žigon N, Lozić M, Šarenac O, et al. Vasopressin&oxytocin in control of the cardiovascular system: an updated review[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(1):14-33.
- [3] Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation[J]. J Neuroendocrinol, 2012, 24(4):599-608.
- [4] Wsol A, Kasarello K, Kuch M, et al. Increased activity of the intracardiac oxytocinergic system in the development of postinfarction heart failure[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:3652068.
- [5] Ondrejčáková M, Ravingerová T, Bakos J, et al. Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2009, 87(2):137-142.
- [6] Bulut EC, Abueid L, Ercan F, et al. Treatment with oestrogen-receptor agonists or oxytocin in conjunction with exercise protects against myocardial infarction in ovariectomized rats[J]. Exp Physiol, 2016, 101(5):612-627.
- [7] Jankowski M, Bissonauth V, Gao L, et al. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(2):205-218.
- [8] Tracy LM, Gibson SJ, Labuschagne I, et al. Intranasal oxytocin reduces heart rate variability during a mental arithmetic task: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 81:408-415.

- [9] Roy RK, Augustine RA, Brown CH, et al. Acute myocardial infarction activates magnocellular vasopressin and oxytocin neurones[J]. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31(12):e12808.
- [10] Jameson H, Bateman R, Byrne P, et al. Oxytocin neuron activation prevents hypertension that occurs with chronic intermittent hypoxia/hypercapnia in rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(11):H1549-H1557.
- [11] Vargas-Martínez F, Schanler RJ, Abrams S, et al. Oxytocin, a main breastfeeding hormone, prevents hypertension acquired in utero: a therapeutics preview[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(1 Pt A):3071-3084.
- [12] Phie J, Haleagrahara N, Newton P, et al. Prolonged subcutaneous administration of oxytocin accelerates angiotensin II-induced hypertension and renal damage in male rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138048.
- [13] Buemann B, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may have a therapeutical potential against cardiovascular disease. Possible pharmaceutical and behavioral approaches[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 138:109597.
- [14] Abuladze N, Gould N, Williams S, et al. A rare case of oxytocin-induced maternal cardiac bradyarrhythmia during labour[J]. *Georgian Med News*, 2018(285):28-31.
- [15] Plante E, Menaouar A, Danalache BA, et al. Oxytocin treatment prevents the cardiomyopathy observed in obese diabetic male db/db mice[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(4):1416-1428.
- [16] Garrott K, Dyavanapalli J, Cauley E, et al. Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(11):1318-1328.
- [17] Jain V, Marbach J, Kimbro S, et al. Benefits of oxytocin administration in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(5):L825-L833.
- [18] Al-Amran F, Shahkolahi M. Oxytocin ameliorates the immediate myocardial injury in rat heart transplant through downregulation of neutrophil-dependent myocardial apoptosis[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6):2506-2512.
- [19] Nation DA, Szeto A, Mendez AJ, et al. Oxytocin attenuates atherosclerosis and adipose tissue inflammation in socially isolated ApoE^{-/-} mice[J]. *Psychosom Med*, 2010, 72(4):376-382.
- [20] Du D, Jiang M, Liu M, et al. Microglial P2X₇ receptor in the hypothalamic paraventricular nuclei contributes to sympathoexcitatory responses in acute myocardial infarction rat[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 587:22-28.
- [21] Liang J, Huang W, Jiang L, et al. Concise review: reduction of adverse cardiac scarring facilitates pluripotent stem cell-based therapy for myocardial infarction[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(7):844-854.
- [22] Chen QF, Wang W, Huang Z, et al. Role of high-mobility group B1 in myocardial injury induced by coronary microembolization in rats[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):4238-4247.
- [23] Jansen AS, Wessendorf MW, Loewy AD. Transneuronal labeling of CNS neuropeptide and monoamine neurons after pseudorabies virus injections into the stellate ganglion[J]. *Brain Res*, 1995, 683(1):1-24.
- [24] Coote JH. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney[J]. *Exp Physiol*, 2005, 90(2):169-173.
- [25] Roy RK, Augustine RA, Brown CH, et al. Activation of oxytocin neurons in the paraventricular nucleus drives cardiac sympathetic nerve activation following myocardial infarction in rats[J]. *Commun Biol*, 2018, 1:160.
- [26] Grewen KM, Light KC. Plasma oxytocin is related to lower cardiovascular and sympathetic reactivity to stress[J]. *Biol Psychol*, 2011, 87(3):340-349.
- [27] Gj N, Cacioppo JT, Morris JS, et al. Oxytocin increases autonomic cardiac control: moderation by loneliness[J]. *Biol Psychol*, 2011, 86(3):174-180.
- [28] Ditzen B, Nater UM, Schaer M, et al. Sex-specific effects of intranasal oxytocin on autonomic nervous system and emotional responses to couple conflict[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2013, 8(8):897-902.
- [29] Wang P, Wang SC, Yang H, et al. Therapeutic potential of oxytocin in atherosclerotic cardiovascular disease: mechanisms and signaling pathways[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:454.
- [30] Busnelli M, Dagani J, de Girolamo G, et al. Unaltered oxytocin and vasopressin plasma levels in patients with schizophrenia after 4 months of daily treatment with intranasal oxytocin[J]. *J Neuroendocrinol*, 2016;28(4).
- [31] Reiss AB, Glass DS, Lam E, et al. Oxytocin: potential to mitigate cardiovascular risk[J]. *Peptides*, 2019, 117:170089.

(收稿:2021-06-08 修回:2021-10-21)

(本文编辑:王雨婷)