

综述

心血管活性肽 Salusins 生物学效应研究进展*

陈寒昱综述, 陈晓虎审校

摘要 Salusins 是一类新发现的心血管活性肽, 在人体有广泛表达, 具有降低血压、减慢心率、抑制心肌收缩、减轻心脏缺血损伤、促进心肌细胞肥大和血管平滑肌细胞增殖等一系列生物学效应, 与高血压、动脉粥样硬化、缺血性心脏病等疾病密切相关。

关键词 Salusin; 心血管活性肽; 生物学效应

血管活性肽是对血管有活性作用的肽类的泛称, 主要用于血管平滑肌和血管内皮细胞, 能调节血管功能, 改变血流动力学及血管通透性, 参与心血管系统的病、生理过程, 是维持心血管及循环系统自稳态的重要物质基础。2003 年 Shiehiri 等^[1]利用 PSORT 及 Signal P 等生物信息学方法从人类基因组计划的基因文库中筛选出了一种新的心血管或神经内分泌多肽 salusins。经十余年研究, 现认为 salusins 可经过选择性剪接和随后的人类扭转性肌张力障碍相关的基因处理 (TOR2A) 从其生物合成前体 prosalusin 演变而来。prosalusin 在人脉管系统^[1], 中枢神经系统, 肺和肾脏等组织广泛表达, 于血清和尿液中分解成 salusin- α 和 salusin- β ^[2, 3]。salusins 在心血管、内分泌、免疫系统等发挥多种功能, 是具有重要生理、病理生理学意义的内源性调节肽, 故就其最新研究进展作一综述。

1 Salusins 的生物合成与受体

Salusins 是由 28 个氨基酸组成的 salusin- α 和 20 个氨基酸组成的 salusin- β 两种活性单体组成^[1]。在人工培养的细胞株内, PCR 检测到 preprosalusin 表达于 HeLa、肺小细胞癌细胞、低分化胃癌细胞、胰腺肿瘤细胞和单核母细胞白血病细胞等多种细胞株内, 但通过放射免疫的方法仅在 HeLa 细胞内检测到明显的 salusin- α , 表明 salusin- α 的合成取决于细胞株的来源^[4]。人 salusin- β 可选择性激活小鼠 mas 样 G 蛋白偶联受体 mMrG1, 不能激活人 mas 样 G 蛋白偶联受体。且小鼠 salusin- β 只是一种 mMrG1 的不完全激动剂, 说明 salusin- β 只是 mMrG1 的一种替代配体^[5]。salusins 也可能激活目前尚未被发现和证实的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 或非 GPCR^[5]。salusin- α 的许多生物学效应与 salusin- β 相同但作用较弱, 提示二者有共同的受体, 且 salusin- α 与共同受体的结合力相对较弱。此外, salusin- α 和 salusin- β 在巨噬泡沫细胞形成中作用相反, 可能基于两种肽不同的物理化学特性, salusin- β 有许多 salusin- α 没有的疏水氨基酸残基, 因此二者可能与受体中不同的特异性结合位点结合^[6]。研究表明二者拥有具有不同结合力的细胞内结合蛋白, 但在很多人

类细胞 salusin- β 与细胞骨架蛋白结合成强力复合物的能力比 salusin- α 更强。在下丘脑合成的 salusin- β 经由加压素-神经元系统被输送到垂体后叶, 并有可能通过轴突末梢作用释放到全身循环系统^[7, 8]。salusin- β 也可能由巨噬细胞释放, 在不释放 salusin- β 的神经细胞中, salusin- β 细胞质分布在细胞膜下或者停留在细胞内。salusin- α 容易受到降解, 而且其细胞质水平往往更低。因此二者可能有不同的细胞内转运, 释放和降解机理。

2 Salusins 的分布

聚合酶链式反应 (PCR) 和免疫组化等检测表明 preprosalusin 和 TOR2A 的 mRNA 共同分布于人和大鼠的大多数组织^[1], salusins 亦分布于人大多数组织, 以骨髓分布最为广泛, 肾上腺、胰腺、甲状腺、睾丸、垂体等内分泌腺和脑组织的分布次之, 在心脏和骨骼肌中几乎检测不到, 血液、尿液中可检测到^[9]。在中枢神经系统, salusins 分布于下丘脑-神经垂体束、视交叉, 视上核和室旁核, 大鼠的下丘脑前部也表达 salusin- β ^[8]。real-time PCR 证实前 salusin 在下丘脑的表达低于垂体^[10], Suzuki 等推测可能是 salusins 在垂体内合成, 通过轴浆运到达下丘脑后释放的结果。salusin- α -LI 已被证明存在于人的神经元细胞系, 比如 NB-1^[4]和 SK-N-SH^[11], 表明它有潜在的神经肽作用。在一些含上皮细胞的组织里, 如唾液腺组织、肺小动脉、睾丸和附睾均检测到了丰富的 salusin- α -LI。在丘脑和垂体后叶有丰富的 salusin- β -LI, 但不是通过大脑中的神经元细胞的细胞质分布。此外, salusin- β -LI 不像 salusin- α -LI 一样普遍存在于很多器官的上皮细胞中。

Salusin- α 和 salusin- β 有具有不同结合能力的细胞内结合蛋白质, 在组织内分布不同。二者序列中的二元氨基酸存在于人和猴的 prosalusin, 但在牛和马的 prosalusin 中不存在。在非灵长类物种如小鼠、大鼠中, C-末端序列具有 40 个氨基酸, 比人类 salusin- α 的和的 salusin- β 序列短 11 个氨基酸。这 40 个氨基酸 N-末端的 20 个氨基酸跟人类 salusin- β 中的同源性很高, 而 C-末端 20 个残基是非同源, 并且不包

* 基金项目: 国家自然科学基金 (K2012GR12)

作者单位: 210046 江苏省南京市, 南京中医药大学(陈寒昱); 南京中医药大学附属江苏省中医院(陈晓虎)

作者简介: 陈寒昱 博士研究生 主要从事中西医结合心血管疾病研究 Email: chenhanysu@163.com 通讯作者: 陈晓虎 Email: chenxdoctor@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2014) 11-0946-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.011.024

含任何氨基二元酸。因此在鼠类体内的 prosalusin 是否分解为 salusin- α 和 salusin- β 仍不确定。在猴、狗和小鼠等动物体内是否存在 salusins 目前尚未见文献报道。

3 Salusins 的心血管效应

心血管活性物质是基因表达或相关的产物, 由于基因拼接、转录和表达不同, 一种基因可以编码、表达出不同的蛋白质, 表现为不同的功能; 同一基因编码的同一种蛋白质, 在不同条件下亦可产生不同的作用。salusins 作为血管活性肽, 也具有一系列心血管效应。

3.1 对血压和心率的影响及机制

Salusins 可以降低血压、减慢心率、降低心肌收缩力及诱导 mye、los 等基因表达^[1]。大鼠静脉注射 salusin- α 和 salusin- β 可对心肌产生负性变力和负性变时作用而造成低血压和心动过缓^[1,12], 由于心脏几乎不表达 salusins, 而血浆中和尿液中含有 salusins, 因此 salusins 很可能作为循环肽作用于心血管系统来调节血流动力学。salusins 对内皮完整或去内皮的胸主动脉均无收缩或舒张作用, 表明内皮依赖的血管舒张在 salusins 引起的血压降低中不起作用。salusin- β 在中枢神经系统分布广泛, 中枢神经系统(特别是延髓)对心血管活动具有非常重要的调节功能^[13, 14]。salusin- β 快速的降低血压和减慢心率作用并不伴有心肌的缺血, salusin- β 也不降低离体心脏的冠状动脉(冠脉)流量^[12], 表明 salusin- β 引起的心肌收缩力降低不是由于冠脉收缩引起的。李浩旭等^[15]研究认为: salusin- α 在大鼠尾端延髓腹外侧区产生的降低血压、减慢心率的作用可能由尾端延髓腹外侧区内 M 胆碱能受体介导, 通过抑制头端延髓腹外侧区内前交感神经元活动产生的抑制效应。

3.2 心肌保护效应及机制

Salusin- α 和 salusin- β 均能促进新生大鼠心肌细胞生长^[16]。在成年大鼠心肌细胞中, salusin- β 对 L-型钙电流具有抑制作用^[17], 该作用部分解释了其产生负性变力作用的机制, 且提示 salusin- β 可能对缺血心肌有保护作用, salusin- β 对 L-型钙内流的抑制很可能有助于减轻胞内钙超载, 而胞内钙超载是心肌缺血引起心肌损伤和功能障碍的重要介导机制^[18]。王键飞等^[19]在整体大鼠冠状动脉左前降支结扎 2 h 所致心肌缺血模型上, 于结扎前 15 min 静脉注射 salusin- α 或 salusin- β (5 或 15 nmol/kg), 观察到高剂量组心功能和血流动力学显著改善, 缺血性心律失常尤其是室性心动过速显著减少。salusins 抑制了缺血引起的 GRP78 以及内质网应激相关促凋亡因子 caspase-12 和 CHOP 的高表达, 改善了抑凋亡因子 Bcl-2 的低表达。此外, 在培养的大鼠 H9c2 心肌细胞中, salusin- α 和 β 均能抑制衣霉素(tunicamycin)所诱导的内质网应激, 表明 salusins 能抑制内质网应激以及内质网应激相关的凋亡从而保护缺血心肌。

3.3 在动脉粥样硬化中的作用及其机制

动脉粥样硬化病变(ATH)的发展和内皮细胞下巨噬细胞中胆固醇的代谢密切相关。各种脂蛋白和脂蛋白残粒通过胞吞方式被巨噬细胞摄取后, 转运到溶酶体中降解为氨基酸和游离胆固醇。因游离胆固醇的过度聚积有细胞毒性, 需通过三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 介导排泄至细胞外, 或通过微粒体酶酰基辅酶 A-胆固醇乙酰转移酶 1 (ACAT-1)酯化为胆固醇酯。ACAT-1 受胆固醇激活后促进胆固醇酯在巨噬细胞

中聚积, 参与巨噬泡沫细胞的形成, 是早期 ATH 的标志。在 ATH 斑块中 salusin- α 和 β 高表达, 其中血管平滑肌细胞和成纤维细胞 salusin- β 含量尤为丰富。salusin- β 能够增加 ACAT-1 表达, 促进血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖, 加速巨噬泡沫细胞的形成, 可能促使 ATH 的发展。salusin- α 则通过抑制 ACAT-1 表达抑制巨噬泡沫细胞形成, 且可呈浓度依赖性抑制 salusin- β 对 ACAT-1 表达的刺激作用, 可能抗 ATH。salusin- α 和 salusin- β 虽是由同一前体产生的多肽, 在 ATH 的发生和发展中的作用相反^[20]。

研究表明^[21, 22]冠心病患者血清 salusin- α 水平较无冠心病者显著降低, 血清 salusin- α 水平与高血压并发冠心病呈独立负相关。salusin- α 可通过抑制 ACAT-1 活性、减少泡沫细胞形成, 起到抑制冠心病发生发展的作用^[23], 可能成为预测高血压并发冠心病患者风险的生物学标记物。

3.4 在血管平滑肌增殖中的作用及其机制

Salusin- β 剂量依赖性增加血管平滑肌细胞胞内 cAMP 的浓度和促进平滑肌细胞增殖, 并伴有早期反应基因 c-myc 和 c-fos 的产生, 但并不刺激胞内 cGMP 的生成^[1]。salusin- β (0.1~10 nmol) 能有效促进培养的大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞增殖, 且 salusin- β 作用效果在被加入 48 h 后最明显^[24]。该作用可能与细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2 途径有关。可能是 ERK1/2 活化后, 通过增强 c-fos 和 c-myc 等原癌基因, 促进了大鼠胸主动脉血管平滑肌细胞增殖。salusin- β 刺激血管平滑肌细胞胞内 cAMP 浓度增加的作用要弱于肾上腺髓质素(ADM), 但与 ADM 不一样, salusin- β 对离体的保留或去内皮的血管条无舒张作用。

3.5 心血管疾病中的阻断效应的相关研究

静脉注射一氧化氮(NO)合酶抑制剂 N-单甲基-L-精氨酸不能逆转 salusins 引起的大鼠血压和心率的降低^[1], salusin- β 降低血压和减慢心率的作用可被 M 受体阻断剂阿托品完全阻断, 却不能被 β 受体阻断剂普萘洛尔阻断^[14], 说明 M 受体参与了 salusin- β 的降低血压和减慢心率的作用。

Salusins 参与调节巨噬泡沫的效应可被 G 蛋白、c-Src 酪氨酸激酶、蛋白激酶 C (PKC) 和促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)的抑制剂阻断, 表明 salusins 通过 G 蛋白/c-Src/PKC/MAPK 通路调节 ACAT-1 的表达^[6]。

Salusins 促心肌细胞肥大作用可被 L 型钙通道阻断剂尼卡地平、钙调磷酸酶(CaN)抑制剂 FK-506、PKC 抑制剂 chelerythrine 和 MAPK 抑制剂 PD98059 显著抑制^[16], 提示 salusins 促心肌细胞肥大的效应与 Ca^{2+} 、CaN、PKC 和 MAPK 有关, 心肌细胞表面可能存在 salusins 受体。

Salusin- α 和 β 均呈剂量依赖性增加大鼠血管平滑肌细胞胞浆 Ca^{2+} 浓度和乳鼠心肌细胞对 Ca^{2+} 摄取, 研究发现前者可被尼卡地平减弱, 而后者可被尼卡地平和 FK-506 显著抑制, 表明 L 型钙通道和 CaN 通路介导了 salusin 引起的 Ca^{2+} 转运^[16]。salusin- β 激活培养的乳鼠心肌细胞 L 型钙通道^[16], 抑制急性分离的成年大鼠心肌细胞 L 型钙通道^[17]则显示不同年龄段大鼠心肌细胞 L 型钙通道特性可能不同。

4 在其他疾病中的研究概况

除了心血管疾病, salusins 在其他疾病中的研究也日益展开。salusin- α ^[25, 26]可舒张大鼠肠系膜细动脉, 并减轻去甲肾上腺素对于微血管的收缩效应; 血清 salusin- α 水平在

类风湿性关节炎和白塞氏病增高,可能参与了这些炎症性疾病的发病过程。salusins 调节血流动力学和有丝分裂,在多囊卵巢综合征妇女的血清内明显增加^[27]。Celik 等^[28]通过妊娠期糖尿病、小于胎龄儿及正常健康孕产妇的母血和脐带血 salusin- α 和 salusin- β 以及它们与代谢参数的关系评估后认为母体血清 salusins 的水平低可能对代谢紊乱和血管功能障碍有负面影响。Sahin 等^[29]认为 salusin 可通过调节高血压来改善代谢综合征。

5 结论及展望

Salusins 是基于基因组学筛选出的具有多种功能的新的心血管/神经内分泌多肽,在人体广泛表达,具有降低血压、减慢心率、抑制心肌收缩、减轻心脏缺血损伤、促进心肌细胞肥大和血管平滑肌细胞增殖等作用,与高血压、动脉粥样硬化、缺血性心脏病等疾病密切相关。尽管目前研究表明 salusins 具有明显的生物学效应,但 salusins 介导的信号转导途径,如何参与代谢综合征、心脏功能衰竭、动脉粥样硬化等心脑血管疾病,是否可成为预测高血压并发冠心病患者风险的生物学标记物,是否具有基因多态性, salusins 及其衍生物将来能否发展为一种新的治疗药物,均有待深入研究。

参考文献

- [1] Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, et al. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nature medicine*, 2003, 9: 1166–1172.
- [2] Sato K, Koyama T, Tateno T, et al. Presence of immunoreactive salusin- α in human serum and urine. *Peptides*, 2006, 27: 2561–2566.
- [3] Sato K, Sato T, Susumu T, et al. Presence of immunoreactive salusin- β in human plasma and urine. *Regulatory peptides*, 2009, 158: 63–67.
- [4] Sato K, Koyama T, Shichiri M. Biosynthesis and secretion of salusin- α from human cells. *Peptides*, 2008, 29: 2203–2207.
- [5] Wang Z, Takahashi T, Saito Y, et al. Salusin β is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1. *Eur J Pharmacol*, 2006, 539: 145–150.
- [6] Watanabe T, Nishio K, Kanome T, et al. Impact of salusin- α and β on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2008, 117: 638–648.
- [7] Saito T, Dayanithi G, Saito J, et al. Chronic osmotic stimuli increase salusin- β -like immunoreactivity in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system: possible involvement of salusin- β on $[Ca^{2+}]_i$ increase and neurohypophyseal hormone release from the axon terminals. *J neuroendocrinology*, 2008, 20: 207–219.
- [8] Takenoya F, Hori T, Kageyama H, et al. Coexistence of salusin and vasopressin in the rat hypothalamo-hypophyseal system. *Neurosci Lett* 2005, 385: 110–113.
- [9] 陈临溪, 秦旭平, 黄秋林主编. 血管内皮细胞药理与临床. 北京: 人民军医出版社, 2012. 94.
- [10] Suzuki N, Shichiri M, Akashi T, et al. Systemic distribution of salusin expression in the rat. *Hypertension Research*, 2007, 30: 1255–1262.
- [11] Nakayama C, Shichiri M, Sato K, et al. Expression of prosalusin in human neuroblastoma cells. *Peptides*, 2009, 30: 1362–1367.
- [12] Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, et al. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension*, 2005, 45: 419–425.
- [13] Tjen-A-Looi SC, Li P, Longhurst JC. Role of medullary GABA, opioids, and nociceptin in prolonged inhibition of cardiovascular sympathoexcitatory reflexes during electroacupuncture in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293: H3627–H3635.
- [14] Colombari E, Sato MA, Cravo SL, et al. Role of the medulla oblongata in hypertension. *Hypertension*, 2001, 38: 549–554.
- [15] 李浩旭, 鲁彦, 刘江静, 等. Salusin- α 在尾端延髓腹外侧区的心血管效应机制研究. *中国药理学杂志*, 2012, 7: 1473–1477.
- [16] Yu F, Zhao J, Yang J, et al. Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats. *Regulatory peptides*, 2004, 122: 191–197.
- [17] Shi JS, Li D, Li N, et al. Inhibition of L-type calcium currents by salusin- β in rat cardiac ventricular myocytes. *Peptides*, 2010, 31: 1146–1149.
- [18] Talukder MA, Zweier JL, Periasamy M. Targeting calcium transport in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res*, 2009, 84: 345–352.
- [19] 王键飞, 王茵, 单世富, 等. salusins 通过减轻内质网应激保护缺血心肌. *中国科学: 生命科学*, 2012, 42: 480–488.
- [20] Ren AJ, Lin L, Yan XH, et al. Salusins and its cardiovascular effects. *Sheng li ke xue jin zhan*, 2013, 44: 164–168.
- [21] Sahin I, Aydin S. Serum concentration and kidney expression of salusin- α and salusin- β in rats with metabolic syndrome induced by fructose. *Biotech Histochem*, 2013, 88: 153–160.
- [22] Ti Y, Wang F, Wang ZH, et al. Associations of serum salusinalpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 2012, 26: 603–609.
- [23] 陈平, 游学文, 陈启光, 等. 血清 salusin- α 水平与高血压病患者并发冠心病的相关性分析. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27: 765–766.
- [24] 刘兰兰, 武玉清, 宋征, 等. Salusin- β 对血管平滑肌细胞增殖的作用及其机制研究. *中国药理学通报*, 2010, 26: 666–669.
- [25] Ozgen M, Koca SS, Dagli N, et al. Serum salusin-alpha level in rheumatoid arthritis. *Regulatory peptides*, 2011, 167: 125–128.
- [26] 赵秀梅, 刘凤英, 刘秀华, 等. Salusins 对于大鼠肠系膜微循环的影响. *中国病理生理杂志*, 2006, 22: 435–438.
- [27] Celik Ö, Yilmaz E, Celik N, et al. Salusins, newly identified regulators of hemodynamics and mitogenesis, increase in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 2013, 29: 83–86.
- [28] Celik E, Celik O, Yilmaz E, et al. Association of low maternal levels of salusins with gestational diabetes mellitus and with small-for-gestational-age fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 167: 29–33.
- [29] Sahin I, Aydin S. Serum concentration and kidney expression of salusin-alpha and salusin-beta in rats with metabolic syndrome induced by fructose. *Biotech Histochem*, 2013, 88: 153–160.

(收稿日期: 2014-02-11)

(编辑: 曹洪红)