

二甲基精氨酸二甲胺水解酶表达调控及与疾病的关系

郭亦杰 综述, 陈小平 审校

(中南大学药学院药理学系, 长沙市 410078)

[关键词] 二甲基精氨酸二甲胺水解酶; 非对称性二甲基精氨酸; 心血管疾病

[摘要] 非对称性二甲基精氨酸是一种内源性的一氧化氮合酶抑制剂, 可竞争性地抑制一氧化氮合酶活性, 减少一氧化氮的生成, 并可通过直接诱导氧化应激, 参与多种疾病如冠心病、高血压、慢性肾脏疾病、糖尿病和恶性肿瘤的发生发展, 是心血管疾病新的风险因子。二甲基精氨酸二甲胺水解酶是代谢灭活非对称性二甲基精氨酸的主要酶。二甲基精氨酸二甲胺水解酶表达下调或活性降低可引起体内非对称性二甲基精氨酸聚集, 从而促进非对称性二甲基精氨酸相关疾病的发生发展。本文就二甲基精氨酸二甲胺水解酶的组织分布、功能及调控, 以及与疾病关系的研究进展进行综述。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Regulation of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Activity and Implication in Human Diseases

GUO Yi-Jie and CHEN Xiao-Ping

(Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Science, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase; Asymmetric Dimethylarginine; Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of NO synthase (NOS) and can decrease the production of NO via inhibition of NOS competitively. ADMA is reported to be implicated in the pathophysiological processes of several diseases such as atherosclerosis, hypertension, chronic kidney disease, stroke, diabetes and cancer, and is regarded as a novel cardiovascular risk factor. Dimethylarginine dimethylaminohydrolases (DDAH) are enzymes responsible for inactivation of ADMA. A decrease in DDAH activity may lead to ADMA accumulation and thus promotes the development of ADMA-related diseases. Recent development in tissue distribution, biological function, regulation of DDAH, and implication of DDAH in human diseases are reviewed presently.

血管内皮在维持心血管系统的稳态中起到极其重要的作用, 内皮功能受损与动脉粥样硬化、高血压、糖尿病以及慢性肾脏疾病等多种疾病的发生发展密切相关。一氧化氮(NO)是一种强大的舒张血管的分子, 由L-精氨酸在一氧化氮合酶(NOS)的催化作用下生成, NO生成减少是内皮功能受损的主要原因之一。NOS包括神经元型(nNOS)、诱导型(iNOS)和内皮型(eNOS)三种亚型, 其中eNOS是催化血管内皮细胞合成NO和参与血压调节最主要的NOS。非对称性二甲基精氨酸(ADMA)是一种内源性NOS竞争性抑制剂, 可由人体多种细胞产生。人体内80%的ADMA经由二甲基精氨酸二甲胺水解酶(DDAH)代谢灭活, 只有小部分以原型形式经肾脏排出^[1]。因此, 引起DDAH酶活性降低的多种生理或病理生理因素可通过抑制ADMA的降解, 从而导致ADMA在体内聚集, NO生成减少, 促进心血管疾病等多种与ADMA水平升高有关疾病的发生发展。

1 二甲基精氨酸二甲胺水解酶的组织分布和功能

1.1 二甲基精氨酸二甲胺水解酶的组织分布

人类DDAH分DDAH1和DDAH2两种亚型, 均主要分布于细胞质, 血管内皮细胞裂解产物的膜碎片中也可检测到DDAH1表达^[2]。DDAH1和DDAH2分别由不同基因编码^[3], DDAH1基因位于1号染色体短臂的2区2带, 而DDAH2基因位于6号染色体短臂的2区1带。DDAH1在体内广泛表达, 尤其是肝脏和肾脏^[4-5]。由于人体内ADMA主要在肾脏和肝脏进行代谢, 这些器官的静脉血中ADMA的浓度显著低于动脉血中ADMA的浓度^[4], 表明高表达于肝脏和肾脏的DDAH1可能在降低循环ADMA水平方面发挥重要的作用。此外, 胰腺、前脑、主动脉、腹膜、中性粒细胞、巨噬细胞以及血管内皮细胞中均可检测到DDAH1表达^[6-7]。

DDAH2广泛表达于心脏和胎盘组织, 同时在肾脏中也呈高水平表达。DDAH2在胚胎组织中的表达相对较高, 而在成人组织中的表达降低^[6]。在心血管系统, DDAH2主要表达于血管内皮细胞, 而后者也是eNOS表达的主要场所^[8]。DDAH2表达于内皮细胞、血管平滑肌细胞以及血管外膜组织等多种血管壁成分中。研究表明, 大鼠阻力血管中DDAH2呈强阳性表达, 而DDAH1表达则为阴性^[8]; 也有研

[收稿日期] 2010-02-26 [修回日期] 2010-04-27

[基金项目] 国家自然科学基金(30671149和30971584)和教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-07-0859)资助

[作者简介] 郭亦杰, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病的遗传易感性。通讯作者陈小平, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的遗传易感性, E-mail为 chenxp74@hotmail.com。

究发现,大鼠肠系膜阻力血管中 DDAH2 mRNA 的表达丰度比 DDAH1 高 5 1 倍,而人内皮细胞株中这一差异超过了 10 倍。这些研究提示,DDAH2 可能是血管壁和血管内皮细胞表达 DDAH 的主要亚型。

此外,DDAH2 也表达于表达 NOS 的免疫组织或细胞,如脾脏、胸腺、淋巴结、骨髓以及外周血粒细胞^[6]。由于 DDAH2 位于 1 号染色体上人类主要组织相容性复合物 (MHC II) 所在的区域,因此,有学者推测,免疫系统中表达的 DDAH2 可能通过调节 NOS 活性,从而在调节宿主防御反应和免疫耐受中发挥重要作用。

1.2 二甲基精氨酸二甲胺水解酶的功能

Breckenridge 等^[9]研究发现,小鼠 DDAH1 基因敲除具有胚胎致死性,表明 DDAH1 在胚胎发育过程中起关键作用。另有研究发现,DDAH1 杂合子 (DDAH1+/-) 小鼠骨骼肌、肺脏、脑和心脏组织中 DDAH1 的蛋白表达下降,且出现肺动脉高压;DDAH1+/- 小鼠对去氧肾上腺素的缩血管活性更敏感,而对乙酰胆碱或钙离子载体 A23187 诱导的血管舒张反应降低^[10]。原代培养的 DDAH1+/- 小鼠肺动脉内皮细胞 ADMA 生成显著增加,而 NO 生成显著降低^[10]。最近的一项研究发现,过表达 DDAH1 能减轻高同型半胱氨酸所导致小鼠大脑小动脉结构和功能的损害^[11]。Hu 等^[12]通过建立血管内皮特异性 DDAH1 基因敲除 (endo-DDAH1-/-) 小鼠模型发现,endo-DDAH1-/- 小鼠血浆 ADMA 水平升高,乙酰胆碱诱导的 NO 生成和血管舒张功能显著下降,收缩压升高。提示血管内皮细胞表达的 DDAH1 在参与调节血管壁 NO 的生成和血管张力中发挥重要作用。有趣的是,Hu 等^[12]还发现,endo-DDAH1-/- 小鼠肝、肺、主动脉、脑、骨骼肌和肾脏等组织中 DDAH1 蛋白表达普遍下降,由于这些组织仅特异性敲除了内皮细胞 DDAH1 的表达,表明这些器官中 DDAH1 可能也主要表达于血管内皮细胞。鉴于 ADMA 可在各种细胞中生成,而 DDAH1 主要在血管内皮细胞中表达,这提示肝脏和肾脏等组织中的血管内皮细胞可能是清除 ADMA 的主要场所。Pope 等^[13]最近的研究发现,尽管 DDAH1 和 DDAH2 都可影响培养的内皮细胞 NO 的生成,但只有 DDAH1 基因沉默可导致培养基中 ADMA 水平升高,而 DDAH2 基因沉默并不影响培养基中 ADMA 的水平。进一步提示,DDAH1 可能在清除血管内皮以及循环血液中 ADMA 方面起主要作用,DDAH1 主要通过 ADMA 依赖的途径影响 NO 的生物合成。

与 DDAH1 基因敲除相比较,DDAH2 基因敲除纯合子小鼠生命旺盛且多产。过表达 DDAH2 可使血管内皮细胞 NO 生成增加 18%,使血管内皮细胞的增殖和迁移能力增强^[14],并可逆转糖化蛋白所致的血管内皮 NO 生成减少;而过表达 DDAH1 无此逆转作用^[15]。DDAH2 基因沉默可使培养的血管内皮细胞 NO 生成下降 57%,使乙酰胆碱诱导的血管内皮舒张完全受到抑制,但不影响内皮细胞 ADMA 水平;而 DDAH1 基因沉默仅轻度抑制乙酰胆碱诱导的血管内皮舒张反应^[13]。提示 DDAH2 可能主要通过非 ADMA 依赖途径影响 NO 的生成。Hasegawa 等^[14]发现,DDAH2 基因敲除小鼠

VEGF 生成减少,其机制与 DDAH2 直接与蛋白激酶 A (PKA) 发生蛋白-蛋白相互作用,从而以 PKA 依赖的方式激活转录因子 SP1,上调 VEGF 的表达有关,而与 NOS/NO 系统无关。由此可见,DDAH2 可能主要通过非酶 / 非 ADMA 依赖的途径,如激活转录因子 SP1 等,从而发挥心血管保护作用。

2 二甲基精氨酸二甲胺水解酶的活性及表达调控

2.1 二甲基精氨酸二甲胺水解酶的活性调控

由于体内 ADMA 主要经由 DDAH1 和 DDAH2 水解为胍氨酸和单甲基 二甲基胺而灭活,DDAH 酶活性的高低可通过影响 ADMA 的代谢,从而影响体内 NO 水平。业已证实,DDAH 活性受多种因素调控,其中主要包括 NO、氧化应激、L-精氨酸和 DDAH 抑制剂等。

2.1.1 一氧化氮 Leiper 等^[16]发现,NO 供体可抑制源自细菌的重组人 DDAH 和大鼠肾脏 DDAH 的活性,而过量 NO 的体内外均可抑制 DDAH 活性。细胞因子处理后的小鼠内皮细胞 NOS 活性增加,NO 生成增加 6 倍。而病理生理浓度的 NO 可能通过促进 DDAH1 的 S-亚硝基化,从而反馈性地抑制 DDAH1 活性,防止 NO 的过度生成和过度炎症反应的发生。

2.1.2 氧化应激 在培养的血管内皮细胞和 / 或平滑肌细胞,普罗布考、牛磺酸、普伐他汀、雌二醇、IL-1 β 、非诺贝特、四氢吡咯二硫代氨基甲酸盐等均可升高 DDAH 活性,而偶联因子 6、脂多糖、糖基化牛血清白蛋白、促红细胞生成素类似物、重组人肾红细胞生成素 β 、高浓度葡萄糖、氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、4-羟基壬烯醛 (4HNE)、胆固醇、同型半胱氨酸和巨细胞病毒感染等可降低 DDAH 活性。显而易见,降低 DDAH 活性的因素往往同时可导致氧化应激,而升高 DDAH1 活性的因素大多具有抗氧化作用。由于 DDAH 酶分子的活性部位含有巯基,氧化应激可导致巯基氧化还原状态发生改变,从而降低 DDAH 活性,增加 ADMA 浓度^[17-18]。此外,具有强氧化能力和亲电子活性的活性醛 4HNE 还可与 DDAH1 活性中心的组胺酸形成加合物,从而浓度依赖性地降低培养的内皮细胞 DDAH1 活性,升高培养基中 ADMA 浓度以及减少 NO 生成,500 μ mol/L 4HNE 可使 DDAH1 活性完全受到抑制^[19-20]。

2.1.3 L-精氨酸 在肾脏疾病、高胆固醇血症、氧化应激、炎症、局部缺血和饮食限盐等病理生理状态下,L-精氨酸均可促进 NO 的生成^[21]。DDAH1+/- 小鼠给予 L-精氨酸处理后,血浆 ADMA 浓度降低,NO 生成增加^[10]。然而,在培养的肝细胞中却发现 L-精氨酸可剂量依赖性地抑制 DDAH 活性,同时伴细胞内 ADMA 水平升高,这可能是由于 L-精氨酸与 ADMA 竞争结合 DDAH 所致^[22]。此外,胍氨酸也可与 ADMA 竞争结合 DDAH,只是产生这一效应所需胍氨酸的浓度显远高于生理水平。

2.1.4 二甲基精氨酸二甲胺水解酶抑制剂 目前发现了 DDAH 的三种抑制剂,其中包括五氟苯磺酸盐类^[23]、氯化胍类^[24]和可逆性 S-2-氨基-4-(3-甲基胍)丁酸 (4124W)^[25]。

4124W 是一种 L-NMMA 类似物,能竞争性抑制 DDAH 活性^[26]。研究表明,4124W 可增加 ADMA 生成,并能剂量依赖性减少 NO 的生成^[26]。

2.2 二甲基精氨酸二甲胺水解酶的表达调控

2.2.1 二甲基精氨酸二甲胺水解酶 1 的表达调控

DDAH 的表达调控是近年来研究的热点课题,目前已发现多种药物可调节 DDAH 的 mRNA 和蛋白表达。法尼酯 X 受体 (FXR) 是一种配体依赖性转录因子,属核受体家族成员,通过调节一系列基因的表达,在调节脂质和糖代谢中发挥重要作用。研究表明,DDAH1 基因内含子 1 内存在 FXR 反应元件,FXR 激动剂 GW 4064 可剂量依赖性促进 FXR 反应元件的转录活性,并可剂量依赖性地上调雌性 Zucker 糖尿病大鼠肝脏 DDAH1 的表达达 6 倍以上,同时可降低血清 ADMA 水平^[27]。DDAH1 启动子区同时也含有固醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 的结合位点,在培养的血管内皮细胞,辛伐他汀可促进 SREBP2 与 DDAH1 启动子结合,从而上调内皮细胞 DDAH1 mRNA 表达^[28]。野百合碱在引起大鼠肺动脉高压的同时,可导致肺动脉内皮细胞 DDAH1 蛋白表达和 DDAH 活性下降,血浆 ADMA 水平升高^[29]。此外,高同型半胱氨酸血症小鼠表现为肝脏 DDAH1 mRNA 表达特异性升高,具体机制尚不清楚^[30]。此外,IL-1 β 和 NADPH 氧化酶也可上调 DDAH1 的表达,而 ox-LDL 和 TNF- α 则可下调 DDAH1 的表达。

2.2.2 二甲基精氨酸二甲胺水解酶 2 的表达调控 选择性 β 1 肾上腺素受体阻断剂奈比洛尔可显著降低原发性高血压患者血浆 ADMA 水平,并增加血流介导的血管舒张^[31]。也有研究发现,奈比洛尔可剂量依赖性降低内皮细胞中 ADMA/SDMA 比值,升高 DDAH2 mRNA 和蛋白表达,且该效应可被 DDAH2 基因沉默所取消^[32]。血管紧张素 II 可使小鼠肾脏 DDAH2 mRNA 和蛋白表达显著升高,但血浆中 ADMA 的浓度无明显变化。此外,血管紧张素 II 也可上调离体大鼠肾小球前血管 DDAH2 的 mRNA 表达^[33,34]。高糖处理能使内皮细胞中 DDAH2 表达下降,ADMA 聚集以及 NO 生成减少^[35]。最近在一项在 120 名健康成年人中进行的研究发现,炎症标志物 IL-6 和 TNF- α 的水平均与 DDAH2 mRNA 表达水平呈负相关,具体机制尚不明确^[36]。此外,全反式维甲酸、吡咯列酮、雌二醇和 NADPH 氧化酶可上调 DDAH2 的表达,而脂多糖、偶联因子 6 和低氧刺激可下调 DDAH2 的表达。近年来的研究还发现,DDAH2 基因的启动子区富含 GC 碱基,甲基化修饰在 DDAH2 的表达调控中起重要作用,动脉粥样硬化重要的风险因素同型半胱氨酸可通过促进培养的人脐静脉内皮细胞 DDAH2 启动子甲基化,从而抑制 DDAH2 表达^[37]。

3 二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶系统与疾病及其临床应用

研究证明,ADMA 是心血管疾病和慢性肾脏疾病发生发展独立的风险因素。DDAH 表达下调或活性降低可导致 ADMA 聚集和 NO 不足,与多种疾病如高血压、动脉粥样硬

化、慢性肾脏疾病和糖尿病等的发生发展密切相关。

3.1 二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶系统与高血压

正常人体内注射 ADMA 仅表现出血压轻度升高,这主要是由于外周血管和肺血管阻力增加产生的效应可部分被心输出量降低和心功能不全所抵偿;高血压患者血浆 ADMA 浓度升高,阻力血管内皮功能和 NOS 活性明显降低^[38]。在 DDAH1+/- 小鼠,ADMA 聚集导致内皮功能发生障碍、全身血管阻力增加以及肺动脉压力上升^[10]。血管紧张素 II 诱导的高血压大鼠血清 ADMA 水平也显著升高,同时伴有肾皮质 DDAH 活性下降^[39]。新生小猪低血压缺氧 3 天后 DDAH2 的蛋白表达及活性均下降,并出现肺动脉高压^[40]。过表达 DDAH1 的小鼠收缩压、全身血管阻力和心搏出量均降低^[41]。以上研究提示 DDAH 在防止肺部和全身血管收缩方面有特殊作用。当然,也有与以上报道不一致的结果。例如,定向于 DDAH1 或 DDAH2 的 siRNA 处理能使大鼠体内相应蛋白表达下降 30% ~ 65%,然而血压却并无明显改变。

3.2 二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶系统与动脉粥样硬化

Schnabel 等^[42]报道血浆 ADMA 水平是冠心病患者未来发生心血管事件的独立预测因子。然而,随后的研究表明,血浆 ADMA 升高仅与伴有抽烟、高同型半胱氨酸血症或肾功能损害的冠心病患者心血管事件的发生风险增加有关^[43]。Chen 等^[44]研究发现,在冠心病患者的心脏组织中,DDAH2 和 eNOS 的表达水平显著降低,而血浆 ADMA 浓度升高。此外,动脉粥样硬化和冠心病患者循环血液中 ADMA 的浓度也显著升高。在中国人群中进行的研究发现,ADMA 的异常增高与冠心病发病有关^[45],且血清 ADMA 水平与冠状动脉狭窄程度和冠心病病情的严重程度相关^[46]。动脉粥样硬化的多种危险因素如高同型半胱氨酸血症、高脂血症、C 反应蛋白增高、吸烟者、老年人、绝经后女性以及颈动脉重构患者均可导致血浆中 ADMA 增高。在一项对 363 例急性脑血管病患者和 48 名健康对照人群进行的研究发现,ADMA 是短暂局部缺血事件发生的强标志物^[47]。除了影响 NO 的生物合成,ADMA 还可能通过促进氧化型低密度脂蛋白受体基因表达,以及外周血单核细胞的活化,从而促进动脉粥样硬化的发生^[48,49]。

3.3 二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶系统与肾脏疾病

慢性肾脏疾病 (CKD) 患者 ADMA 的血液循环水平升高一方面是由于肾脏的排泄功能减弱,另一方面是由于 DDAH 对 ADMA 的代谢灭活减弱。在 CKD 狗和大鼠模型中,肾脏 DDAH2 的表达降低。研究发现 DDAH1 基因转染能预防肾性高血压发生,提示在 CKD 动物模型中血压升高可能与 DDAH 功能下降有关^[50]。在手术切除肾肿瘤的大鼠,过表达 DDAH1 能阻止肾小球滤过率进行性减少以及肾小管周围毛细血管减少,抑制肾小管间质纤维化和蛋白尿,减少 TGF- β 的基因和蛋白表达^[51]。因此,维持 DDAH 活性可能在防止不可逆的肾功能衰竭和肾性高血压中起到有力作用。

3.4 二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶系统与糖尿病

多数研究已证实,在1型和2型糖尿病、妊娠糖尿病、胰岛素抵抗患者以及胰岛素缺乏大鼠均出现循环ADMA水平升高。糖尿病大鼠的主动脉组织中DDAH2表达显著降低,且主动脉的内皮依赖性舒张功能降低,血浆ADMA浓度上升^[35]。高糖可促进培养的血管内皮细胞促炎细胞因子TNF- α 的释放,而TNF- α 可剂量依赖性地抑制DDAH活性,促进ADMA聚集,从而加重糖尿病患者的内皮功能损害,胰岛素或脂联素可通过增加DDAH活性逆转TNF- α 诱发的ADMA聚集^[52]。

3.5 二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶系统与肿瘤

近年来研究发现,二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶(DDAH/ADMA/NOS)系统也与肿瘤的发生发展密切相关。胃癌患者血清DDAH1水平与健康人群相比存在显著的差别^[53]。多囊性卵巢综合症患者和多种血液系统恶性肿瘤患者血浆ADMA浓度明显升高^[54-55]。也有研究发现DDAH基因过表达可通过促进血管新生,从而参与C6神经胶质瘤的发生发展^[56]。

3.6 二甲基精氨酸二甲胺水解酶/非对称性二甲基精氨酸/一氧化氮合酶系统的临床应用

DDAH/ADMA/NOS系统与心血管系统的稳态密切相关,增加或恢复DDAH表达及活性的药物大多可发挥心血管保护作用。研究表明,维生素E可通过减少ox-LDL引起的DDAH活性抑制,从而预防动脉粥样硬化的发生和发展^[57]。前瞻性临床研究发现,使用雌激素的女性心血管疾病发病风险下降39%,这种作用与雌二醇上调DDAH2的表达、抑制ADMA的生成有关^[58]。研究表明,抗动脉粥样硬化药物帕伐他丁、非诺贝特和普罗布考对内皮功能和血管重构的有益作用也可能与这些药物上调DDAH的表达与活性相关^[59];选择性 β_1 受体阻断剂奈比洛尔降低各种原因所致慢性心衰的死亡率可能与其增强DDAH活性、降低血清ADMA浓度相关^[32]。此外,全反式维甲酸、IL- β 1、替米沙坦、氯沙坦、吡格列酮、胰岛素、脂联素和牛磺酸等能通过上调DDAH表达或恢复DDAH活性,从而对机体发挥保护作用。

4 二甲基精氨酸二甲胺水解酶的遗传多态性研究

由于与体内ADMA水平升高或NO生物合成减少有关的多种疾病如高血压、动脉粥样硬化和冠心病、脑卒中、心衰以及CKD等大多是由多个基因变异与环境因素共同作用所导致的多基因疾病,影响ADMA代谢或NO生物合成的基因DDAH1和DDAH2近年来也成为心血管疾病重要的候选基因,并取得了一些初步的进展。

4.1 二甲基精氨酸二甲胺水解酶1基因多态性与疾病

研究表明,在高加索女性人群中DDAH1基因的遗传多态性与先兆子痫的发病风险显著相关,同时携带两个风险单倍型的个体出现先兆子痫的风险是不携带任何风险单倍型个体的4倍^[60]。然而,类似的关联结果并未在朝鲜人群中

得到证实^[61]。Valkonen等^[62]发现,DDAH1第1外显子存在一个罕见的突变(260 C/T),该突变导致DDAH1第87位氨基酸由苏氨酸突变为蛋氨酸,且该突变与心血管疾病以及高血压的发生相关。英国的一项研究表明,DDAH1第1内含子内的rs17384213 GG基因型CKD患者肾组织中DDAH1的mRNA表达水平明显增高,而携带rs17384213 G等位的健康个体血浆ADMA浓度降低,CKD的发病风险降低^[63]。最近在中国人群的一项研究中发现,DDAH1基因启动子区-396位存在4个单核苷酸的插入缺失突变(-396 4N I/D),该突变能降低DDAH1的启动子活性,进而降低DDAH1的mRNA表达并增加ADMA生成,从而增加冠心病和血栓性中风的发病风险^[64]。

4.2 二甲基精氨酸二甲胺水解酶2基因多态性与疾病

对高加索人群进行研究的结果已表明,DDAH2基因的-871 7G/6G插入/缺失多态与内皮细胞DDAH2的表达相关^[65]。也有报道发现,DDAH2启动子的-449 G/C(rs805305)多态与脓毒血症患者血清ADMA水平及心脏手术患者血流动力学不稳定性增高相关^[66-67]。最近在中国人群中还发现,DDAH2-449 G/C多态位点在颅内出血的发生中起保护作用^[68]。而最近在德国人群中进行的研究发现,DDAH2启动子区的SNP-1151 A/C(rs805304)和-449 G/C均与高血压的发病风险相关,但与血浆ADMA浓度无关^[69]。

5 展望

DDAH是重要的NO生成调节器,在调节血管和肾脏功能中发挥重要作用。DDAH的表达降低或活性下降往往伴随着氧化应激、CKD、高血压、炎症和胰岛素抵抗等的出现,因而是心血管疾病和CKD重要的预测因子。尽管DDAH1和DDAH2的确切功能还有待更进一步深入研究,但DDAH的表达和/或活性降低是血管内皮功能紊乱重要的始动因素。因此,深入研究DDAH的表达及活性调控机制以及DDAH/ADMA/NOS系统在心血管疾病发病机制中的作用,可为心血管疾病药物开发提供新的思路和药物作用靶点。

[参考文献]

- [1] Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-citulline in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987, **148** (2): 671-677.
- [2] Bidsey GM, Leiper JM, Vallance P. Intracellular localization of dimethylarginine dimethylaminohydrolase overexpressed in an endothelial cell line [J]. *Acta Physiol Scand*, 2000, **168** (1): 73-79.
- [3] Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases [J]. *Biochem J*, 1999, **343** (pt1): 209-214.
- [4] Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MPC, et al. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) [J]. *Clin Nutr*, 2003, **22** (1): 17-22.
- [5] Onozato ML, Tojo A, Leiper J, et al. Expression of DDAH and PRMT isoforms in the diabetic rat kidney: effects of angiotensin II receptor blocker [J]. *Diabetes*, 2008, **57** (1): 172-180.
- [6] Tran CT, Fox MF, Vallance P, et al. Chromosomal localization, gene structure and expression pattern of DDAH1: comparison with DDAH2 and

- implications for evolutionary origins [J]. *Genomics* 2000 **68** (1): 101-105
- [7] Konishi H, Sydow K, Cooke JP. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase promotes endothelial repair after vascular injury [J]. *J Am Coll Cardiol* 2007 **49** (10): 1099-1105
- [8] Wang D, Gill P, Chabrasevili T, et al. Isoform-specific regulation by NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor/NO [J]. *Circ Res* 2007 **101** (6): 627-635
- [9] Breckenridge RA, Kelly P, Nandi M, et al. A role for dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 (DDAH1) in mammalian development [J]. *Int J Dev Biol* 2010 **54** (1): 215-220
- [10] Leiper J, Nandi M, Torondel B, et al. Disruption of methylarginine metabolism in pairs vascular homeostasis [J]. *Nat Med* 2007 **13** (2): 198-203
- [11] Rodionov RN, Dayoub H, Lynch CM, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase protects against cerebral vascular effects of hyperhomocysteinemia [J]. *Circ Res* 2010 **106** (3): 551-558
- [12] Hu X, Xu X, Zhu G, et al. Vascular endothelial-specific dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1-deficient mice reveal that vascular endothelium plays an important role in removing asymmetric dimethylarginine [J]. *Circulation* 2009 **120** (22): 2222-2229
- [13] Pope AJ, Karupiah K, Keams PN, et al. Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolases in the regulation of endothelial nitric oxide production [J]. *J Biol Chem* 2009 **284** (51): 35338-35347
- [14] Hasegawa K, Wakino S, Tanaka T, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 increase vascular endothelial growth factor expression through Sp1 transcription factor in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 **26** (7): 1488-1494
- [15] Lu CW, Xiong Y, He P. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 overexpression improves impaired nitric oxide synthesis of endothelial cells induced by glycated protein [J]. *Nitric Oxide* 2007 **16** (1): 94-103
- [16] Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, et al. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity. Further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 **99** (21): 13527-13532
- [17] Knipp M. How to control NO production in cells N (omega), N (omega)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase as a novel drug target [J]. *Chembiochem* 2006 **7** (6): 879-889
- [18] Suhlinger MC, Tsao PS, Her JH, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway. Role of asymmetric dimethylarginine [J]. *Circulation* 2001 **104** (21): 2569-2575
- [19] Forbes SP, Druhan LJ, Guzman JE, et al. Mechanism of 4HNE mediated inhibition of hDDAH-1: implications in NO regulation [J]. *Biochemistry* 2008 **47** (6): 1819-1826
- [20] Pope AJ, Druhan L, Guzman JE, et al. Role of DDAH-1 in lipid peroxidation product mediated inhibition of endothelial NO generation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007 **293** (5): 1679-1686
- [21] Chen ME, Xie XM, Yang TL, et al. Role of asymmetric dimethylarginine in inflammatory reactions by angiotensin II [J]. *J Vasc Res* 2007 **44** (5): 391-402
- [22] Wang J, Sin AS, Wang XL, et al. L-arginine regulates asymmetric dimethylarginine metabolism by inhibiting dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity in hepatic (HepG2) cells [J]. *Cell Mol Life Sci* 2006 **63** (23): 2838-2846
- [23] Vallance P, Bush HD, Mok BJ, et al. Inhibition of dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) and arginine deiminase (ADI) by penttafluorophenyl (PFP) sulfonates [J]. *Chem Commun (Camb)* 2005 **44** 5563-5565
- [24] Stone EM, Person MD, Costello NJ, et al. Characterization of a transient covalent adduct formed during dimethylarginine dimethylaminohydrolase catalysis [J]. *Biochemistry* 2005 **44** (18): 7069-7078
- [25] Rossiter SJ, Smith CL, Malaki M, et al. Selective substrate-based inhibitors of mammalian dimethylarginine dimethylaminohydrolase [J]. *J Med Chem* 2005 **48** (14): 4670-4678
- [26] Ueda S, Kato S, Matsuoka H, et al. Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine [J]. *Circ Res* 2003 **92** (2): 226-233
- [27] Hu T, Chouinard M, Cox AL, et al. Farnesoid X receptor agonist reduces serum asymmetric dimethylarginine levels through hepatic dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 gene regulation [J]. *J Biol Chem* 2006 **281** (52): 39831-39838
- [28] Ivashchenko CY, Bradley BT, Ao Z, et al. Regulation of the ADMA-DDAH system in endothelial cells. A novel mechanism for the steroid response element binding proteins SREBP1c and 2 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 **298** (1): H251-258
- [29] Sasaki A, Doi S, Mizutani S, et al. Roles of accumulated endogenous nitric oxide synthase inhibitors enhanced arginase activity and attenuated nitric oxide synthase activity in endothelial cells for pulmonary hypertension in rats [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007 **292** (6): 1480-1487
- [30] Dayal S, Rodionov RN, Amini E, et al. Tissue-specific downregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase in hyperhomocysteinemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 **295** (2): 816-825
- [31] Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens* 2008 **21** (11): 1251-1257
- [32] Garbin U, Pasini AF, Stranieri C, et al. Nebivolol reduces asymmetric dimethylarginine in endothelial cells by increasing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2) expression and activity [J]. *Pharmacol Res* 2007 **56** (6): 515-521
- [33] Jacobi J, Maas R, Cordasic N, et al. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 **294** (2): 1058-1066
- [34] Hultström M, Helle F, Iversen BM. AT(1) receptor activation regulates the mRNA expression of CAT1, CAT2, arginase-1, and DDAH2 in preglomerular vessels from angiotensin II hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 **297** (1): 163-168
- [35] Lu CW, Guo Z, Feng M, et al. Ex vivo gene transferring of human dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 improved endothelial dysfunction in diabetic rat aortas and high glucose-treated endothelial cells [J]. *Atherosclerosis* 2010 **209** (1): 66-73
- [36] Puchau R, Hemsdorff HH, Zulet MA, et al. DDAH2 mRNA expression is inversely associated with some cardiovascular risk-related features in healthy young adults [J]. *Dis Markers* 2009 **27** (1): 37-44
- [37] Zhang JC, Liu JX, Li ZH, et al. Dysfunction of endothelial NO system originated from homocysteine-induced aberrant methylation pattern in promoter region of DDAH2 gene [J]. *Chin Med J (Engl)* 2007 **120** (23): 2132-2137
- [38] Meinitzer A, Seedorf U, Welhitz R, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) [J]. *Clin Chem* 2007 **53** (2): 273-283
- [39] Sasser M, Moninga NC, Cunningham MW Jr, et al. Asymmetric dimethylarginine in angiotensin II induced hypertension [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010 **298** (3): R740-746
- [40] Arrighi FI, Vallance P, Haworth SG, et al. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia [J]. *Circulation* 2003 **107** (8): 1195-1201
- [41] Dayoub H, Achan V, Adinolfi S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis [J]. *Circulation* 2003 **108** (24): 3042-3047
- [42] Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study [J]. *Circ Res* 2005 **97** (5): 53-59
- [43] Wang J, Sin AS, Wang XL, et al. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease [J]. *Atherosclerosis* 2006 **184** (2): 383-388
- [44] Chen Y, Li Y, Zhang P, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase and endothelial dysfunction in failing hearts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 **289** (5): 2212-2219

- [45] 吴宗虎, 蒲晓群, 孙宝贵. 冠心病患者内源性一氧化氮合酶抑制物的异常增高及临床意义 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, **15** (12): 923-925
- [46] 黄日茂, 蒋海河, 罗万俊, 等. 冠心病患者血清非对称二甲基精氨酸水平与冠状动脉狭窄程度的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, **16** (7): 549-552
- [47] Wanby P, Teerlink T, Bndin L, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a risk marker for stroke and TIA in a Swedish population [J]. *Atherosclerosis* 2006, **185** (2): 271-277
- [48] 陈美芳, 杨天伦, 何晋, 等. 非对称性二甲基精氨酸对高血压病患者外周血单核细胞趋化活性的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, **16** (4): 307-310
- [49] 何军, 刘海潮, 马业新. 非对称二甲基精氨酸促进大鼠主动脉氧化型低密度脂蛋白受体表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (12): 1 031-034
- [50] Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, et al. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol* 2006, **17** (8): 2 176-183
- [51] Matsumoto Y, Ueda S, Yamagishi S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase prevents progression of renal dysfunction by inhibiting loss of peritubular capillaries and tubulointerstitial fibrosis in a rat model of chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, **18** (5): 1 525-533
- [52] Eklund M, Lyberg T, Amesen H, et al. Insulin and adiponectin inhibit the TNF α -induced ADMA accumulation in human endothelial cells: the role of DDAH [J]. *Atherosclerosis* 2007, **194** (2): 1-8
- [53] Zeng X, Liao AJ, Tang HL, et al. Screening human gastric carcinoma-associated antigens by serologic proteome analysis [J]. *Ai Zheng*, 2007, **26** (10): 1 080-084
- [54] Heutling D, Schulz H, Nickel I, et al. Asymmetrical dimethylarginine in inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** (1): 82-90
- [55] Szuba A, Chachaj A, Wrabel T, et al. Asymmetric dimethylarginine in hematological malignancies: a preliminary study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, **49** (12): 2 316-320
- [56] Kostourou V, Robinson SP, Whitley GS, et al. Effects of overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase on tumor angiogenesis assessed by susceptibility magnetic resonance imaging [J]. *Cancer Res* 2003, **63** (16): 4 960-966
- [57] Munteanu A, Zingg M. Cellular molecular and clinical aspects of vitamin E on atherosclerosis prevention [J]. *Mol Aspects Med* 2007, **28** (5-6): 538-590
- [58] Monsalve E, Oviedo PJ, Garcia-Perez MA, et al. Estradiol counteracts oxidized LDL-induced asymmetric dimethylarginine production by cultured human endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res* 2007, **73** (1): 66-72
- [59] Yin QF, Xiong Y. Pravastatin restores DDAH activity and endothelium-dependent relaxation of rat aorta after exposure to glycated protein [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005, **45** (6): 525-532
- [60] Akbar F, Heinonen S, Pirskanen M, et al. Haplotypic association of DDAH1 with susceptibility to pre-eclampsia [J]. *Mol Hum Reprod*, 2005, **11** (1): 73-77
- [61] Kim YI, Park BH, Park H, et al. No association of the genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase, dimethylarginine dimethylaminohydrolase, and vascular endothelial growth factor with preeclampsia in Korean populations [J]. *Twin Res Hum Genet* 2008, **11** (1): 77-83
- [62] Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R. DDAH gene and cardiovascular risk [J]. *Vasc Med* 2005, **10** (Suppl 1): 45-48
- [63] Caplin R, Nitsch D, Gill H, et al. Circulating methylarginine levels and the decline in renal function in patients with chronic kidney disease are modulated by DDAH1 polymorphisms [J]. *Kidney Int* 2010, **77** (5): 459-467
- [64] Ding H, Wu B, Wang H, et al. A novel loss-of-function DDAH1 promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to thrombotic stroke and coronary heart disease [J]. *Circ Res* 2010, **106** (6): 1 145-152
- [65] Jones LC, Tran CT, Leiper JM, et al. Common genetic variation in a basal promoter element alters DDAH2 expression in endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, **310** (3): 836-843
- [66] Ryan R, Thomson J, Duggan E, et al. Gene polymorphism and requirement for vasopressor infusion after cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg* 2006, **82** (3): 895-901
- [67] O'Dwyer MJ, Dempsey E, Crowley V, et al. Septic shock is correlated with asymmetrical dimethylarginine levels which may be influenced by a polymorphism in the dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 gene: a prospective observational study [J]. *Crit Care* 2006, **10** (5): 139
- [68] Bai Y, Chen J, Sun K, et al. Common genetic variation in DDAH2 is associated with intracerebral hemorrhage in Chinese population: a multicenter case-control study in China [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, **117** (7): 273-279
- [69] Maas R, Erdmann J, Leneburg N, et al. Polymorphisms in the promoter region of the dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 gene are associated with prevalence of hypertension [J]. *Pharmacol Res* 2009, **60** (6): 488-493

(此文编辑 文玉珊)

作者声明

发表于本刊 2008年第 16卷第 8期 600-602页的《阿托代他汀抑制腹主动脉瘤基质金属酶 9及核因子 κ B 表达的实验研究》一文,第 1作者许文平的作者单位更正为南方医科大学珠江医院心内科,特此声明。