

20-羟二十烷四烯酸在血压及血管舒缩功能中的调节作用

韩冰 综述, 赵慧颖 审校

(吉林大学白求恩第一医院心血管疾病诊治中心, 吉林省长春市 130021)

[关键词] 20-羟二十烷四烯酸; 花生四烯酸; 细胞色素 P450; 血压; 血管舒缩功能

[摘要] 20-羟二十烷四烯酸(20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE)是由细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)催化花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的 ω -羟基所生成的产物之一。随着研究进展,人们发现 20-HETE 在调节机体血压、脑血流量、心肌收缩力、肾功能等过程中发挥了重要作用,且它与肿瘤、炎症反应等疾病的发生和发展有着密切关系。现主要就 20-HETE 在机体血压及血管舒缩功能中的作用作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Role of 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid in the Regulation of Blood Pressure and Vasomotor Function

HAN Bing, and ZHAO Hui-Ying

(Cardiovascular Center, The First Hospital of Bethune Medical of Jilin University, Changchun. Jilin 130021, China)

[KEY WORDS] 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid(20-HETE); Arachidonic Acid; Cytochrome P-450; Vascular Function

[ABSTRACT] 20-hydroxyeicosatetraenoic acid(20-HETE) is one of the products of cytochrome P-450 (CYP) catalyzing the ω -hydroxyl of arachidonic acid (AA). With the development of research, it has been discovered that 20-HETE played an important role in the process of organism blood pressure regulation, cerebral blood flow, myocardial contractility and renal function. Furthermore, 20-HETE has a close relationship with the occurrence and development of diseases such as tumour, inflammatory function and so on. This article is to summarize the effects of 20-HETE in organism blood pressure and vascular function.

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)以酯化形式存在膜磷脂中,经细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)途径生成环氧碳二十酸(EETs)和 19、20-HETE。作为细胞色素 P450 ω -羟基酶催化 AA 生成的重要产物之一,20-羟二十烷四烯酸(20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE)具有重要的生物活性。随着研究的不断深入,逐渐证实 20-HETE 在调节机体血管收缩、脑血流量、冠脉血流量、心肌收缩力、心肌细胞凋亡、肾功能等过程中发挥了重要作用;且它与肿瘤、炎症反应等疾病的发生和发展有着密切的关系。

1 20-HETE 的生成调节

1.1 20-HETE 合成酶

30 年前有学者分别在肝和肾中发现 CYP 能够

催化 AA 生成 20-HETE。CYP 4A 和 4F 族是催化 AA 生成 20-HETE 的主要同工酶^[1]。最早在小鼠的肝和肾中发现了 CYP4A10 和 CYP4A12,后在大鼠的肝、肾、脑、血管系统和肺内先后发现了 CYP4A1、4A2、4A3 和 4A8,在妊娠母兔的肝、肾及肺内发现了 CYP4A4。人体肝、肾中主要存在 CYP4F2、4F3、4F11、4F12 和 4A11,其中较主要的 20-HETE 合成酶是 CYP4F2、4F3 和 4A11^[2,3]。这些同工酶均能催化 AA 生成 20-HETE。

1.2 20-HETE 合成抑制剂

20 多年前实验证实了 17-十八炔酸(17-Octadecynoic acid, 17-ODYA)可抑制 AA 的 ω -羟基化作用,但并非 20-HETE 的特效合成抑制剂,仅在特定条件下发挥抑制作用。目前广泛应用的 20-HETE 合成抑制剂是 1-ABT(1-aminobenzotriazole),能与 CYP 发

[收稿日期] 2011-10-29

[作者简介] 韩冰,硕士,医师,研究方向为高血压的临床研究, E-mail 为 hanbing6227@163.com。通讯作者赵慧颖,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化、冠心病、高血压的临床及基础研究, E-mail 为 zhaohuiying163@163.com。

生酶促反应使其失活,抑制 20-HETE 生成。人工合成的 20-HETE 选择性合成抑制剂 DDMS (N-methylsulfonyl-12, 12-dibromododec-11-enamide) 及 DBDD (12,12-dibromododec-11-enoic acid), 可选择性抑制 AA 的 ω -羟基化作用,有效抑制 20-HETE 生成。目前作为 20-HETE 的特异性合成抑制剂 HET0016 (N-hydroxy-N'(4-butyl-2-methyl-phenyl)-formamidine) 能有效抑制 CYP ω -羟基化作用,其类似物也可选择性抑制 20-HETE 生成^[4]。迄今发现的最有效的特异性 20-HETE 合成抑制剂是 TS-011 (N-(3-Chloro-4-morpholin-4-yl) phenyl-N'-hydroxyimido formamide), 且可穿过血脑屏障,选择性地抑制大脑中的 20-HETE 的生成^[5,6]。

2 20-HETE 对血压的调节

一方面,作为非常有效的缩血管物质,20-HETE 收缩外周血管,并增强其它血管活性物质的缩血管作用而促进高血压的发生;另一方面,20-HETE 抑制肾脏近端小管和髓袢升支粗段 (TALH) 对钠离子的重吸收而起抗高血压作用。在微循环,20-HETE 通过增加血管平滑肌敏感性而刺激收缩、有助于生肌、促有丝分裂和血管原反应,从而参与调节血管张力^[7]。20-HETE 具体通过以下途径调节血压。

2.1 促进细胞内 Ca^{2+} 超载引起血管平滑肌细胞收缩

20-HETE 能抑制血管平滑肌细胞 (VSMC) 膜上高电导的 Ca^{2+} -激活 K^{+} 通道 (KCa) 开放,从而减少 K^{+} 外流,减小细胞膜两侧电位差,引起细胞膜去极化,激活电压门控型 Ca^{2+} 通道, Ca^{2+} 大量内流,细胞内 Ca^{2+} 水平升高,激发兴奋-收缩偶联,引起 VSMC 收缩。Gebremedhin 等研究证实 20-HETE 还可直接作用于 L 型 Ca^{2+} 通道,使 Ca^{2+} 内流增加,升高细胞内 Ca^{2+} 浓度。且 20-HETE 能激活细胞内的蛋白激酶 C (PKC),继而激活 Rho 激酶,提高了细胞对 Ca^{2+} 的敏感性,收缩血管。Mulligan 等发现向脑组织中注入 HET0016,能够抑制脑血管平滑肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度的增加,VSMC 收缩程度亦降低,从而证实 VSMC 内 Ca^{2+} 浓度增加或细胞对 Ca^{2+} 的敏感性增加导致的血管收缩和 20-HETE 的生成有密切的联系。

2.2 与血管活性物质相互作用引起内皮功能紊乱

内皮素 (ETS) 主要由内皮细胞合成及释放^[8],包括 ET-1、ET-2、ET-3,它们与生理性控制 VSMC 和心肌的收缩力与增长有关。研究表明,内皮素 1 (ET-1) 作为血管活性肽,通过 ET-A 受体耦合诱导 VSMC 的收缩,而 20-HETE 可调节 ET-1 诱导的

VSMC 增殖,进而参与了高血压的发展和维持^[9]。

ET-1 和血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 显著增加 20-HETE 的释放^[10],并通过调节 20-HETE 的生成发挥对血管平滑肌的收缩调节,可以说 20-HETE 是 ET 和 Ang II 调节血管平滑肌收缩的第二信使。另外,20-HETE 也刺激在体外和体内的有丝分裂和血管生成反应。Randriamboavonjy 等^[11]证明 20-HETE 的缩血管作用还与促分裂素原活化蛋白激酶 (MAP) 的激活有关。

Sun 等证实 20-HETE 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 间有着相互作用。NO 通过抑制 20-HETE 的释放来实现对血管平滑肌的舒张调节。Ward 等实验证明 20-HETE 削弱了 eNOS-HSP90 联合,此作用可被慢性激活的 AMPK 逆转。从而为在 20-HETE 水平升高的疾病,如高血压,提供了一种机制——降低一氧化氮生物活性和介导内皮功能障碍。而慢性 AMP 激活-活化的蛋白激酶可以阻止 20-HETE 诱导的血管内皮功能障碍^[12]。处于被 20-HETE 和 EET 分别调节的一氧化氮形成受损状态下的血管功能,给予 HET0016 或 1-cyclohexyl-3-dodecyl urea (CDU) 治疗,可改善高血压和血管内皮功能障碍的血管功能状态^[13]。

2.3 与雄激素的协同作用

雄激素起着调节血压的重要作用。流行病学研究表明,男性有一个比年龄匹配的、绝经前妇女发展的高血压较高的发病率^[14]。另外,绝经后妇女和多囊卵巢综合症妇女,这两者都增加内源性雄激素的产生,有升高高血压的风险,提示雄激素可促进高血压发展。大量实验证据表明,20-HETE 介导了雄激素介导的啮齿类动物的高血压^[7]。最近有实验证明, κB kinase (IKK) 对血压的抑制作用,是通过抑制 20-HETE 依赖的内皮细胞的活化和功能障碍,可减弱雄激素依赖性 20-HETE 介导的血压上升^[15]。

2.4 对血容量的调节作用

在肾脏,20-HETE 抑制 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶的活性,抑制近曲小管对 Na^{+} 的重吸收,同时抑制 TALH 对 Na^{+} - K^{+} - 2Cl^{-} 的联合转运,减少钠、水重吸收,从而降低血压。

3 20-HETE 在脑血管中的调节作用

脑组织中普遍存在着 CYP4F 族的同工酶,脑动脉肌细胞表达 CYP4A 酶,可催化 AA 生成 20-HETE,且 20-HETE 在脑动脉平滑肌细胞内的产量随血管内压力升高而增加。20-HETE 通过调节脑

血管的紧张度进而调节脑血流量,在控制脑动脉收缩和生理条件下脑血流自动调节中发挥一个精密重要的作用^[16]。

中风患者缺氧数小时即可导致脑脊液压力上升及急性脑血管痉挛。当脑脊液压力上升时,脑动脉中的 20-HETE 水平随之升高,引起病变脑血管平滑肌出现肌源性收缩,诱发脑血管痉挛^[4]。同时 20-HETE 激活蛋白激酶 C(PKC),出现抑制 Ca^{2+} -激活 K^{+} 通道,动脉肌细胞膜去极化,激活 L 型 Ca^{2+} 通道,增加细胞内 Ca^{2+} 水平,引起血管收缩。抑制 20-HETE 形成可减弱压力诱导的体外动脉肌源性收缩,同时减慢了在体的脑血流自动调节。

在蛛网膜下腔出血后的急性期,脑脊液中 20-HETE 水平升高^[17]。Yu 等发现抑制 20-HETE 的生成能够阻止脑血流量的急剧下降;增加脑脊液中的 20-HETE 水平,可引发蛛网膜下腔出血。由此可知,蛛网膜下腔出血后的伴随脑血管痉挛与 20-HETE 关系密切。因此,CYP 催化花生酸类物质是脑血管和心血管疾病及神经系统疾病的新的治疗目标的关键调节者。20-HETE 和可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase,sEH)调节的环氧二十碳三酸(EETs)水平,已被探索用于脑血管疾病的分子治疗靶点^[18]。

4 20-HETE 在冠状动脉循环中的作用

目前尚无证据表明心脏冠状动脉中可生成 20-HETE。但实验向乳猪冠状动脉中注入外源性 20-HETE,出现冠状动脉明显收缩。目前考虑 20-HETE 引起冠脉收缩主要有两种途径:一种是内皮依赖型,与 COX 有关;另外一种是非内皮依赖型,与 Rho 激酶有关^[11]。最近有研究发现在心肌缺血-再灌注中 20-HETE 的生成增加,并已证明抑制 20-HETE 的产生,可减少缺血引起的心肌梗死面积。进一步的研究证明了在心肌细胞中 20-HETE 通过 PKC 依赖机制激活 L 型 Ca^{2+} 通道,刺激 NADPH 氧化酶衍生的超氧化物的产生。此机制可能是 20-HETE 加重冠脉缺血引起的心肌损伤程度加重的原因之一。治疗 20-HETE 增加的心肌细胞,包括抑制 NADPH 氧化酶活性和超氧化物产生两方面。20-HETE 和 20-HETE 合成酶可能是治疗心脏缺血性疾病的新目标^[19]。

5 20-HETE 在肺血管舒张调节中的作用

CYP4A 在不同种属的动物肺组织中均有表达,包括人类肺组织都可生成 20-HETE。20-HETE 在

体循环使血管收缩,但使肺动脉舒张。20-HETE 不仅可在肺血管平滑肌细胞内表达,亦可在肺血管内皮细胞中表达,且是所有组织中惟一表达 20-HETE 的内皮细胞^[20],一方面,20-HETE 通过调节肺动脉内皮细胞中一氧化氮合酶(eNOS)的活性而调节血管紧张度。20-HETE 增加肺血管内皮细胞中游离 Ca^{2+} 的水平及 NO 的释放,并促进肺血管内皮细胞 eNOS 的磷酸化,以及蛋白激酶 B 和 eNOS 的结合。而这些过程均是激活 eNOS,增加 NO 释放的关键所在。另一方面,20-HETE 作为血管内皮细胞生长因子(VEGF)的第二信使,通过活化与 eNOS 磷酸化有关的调节蛋白,促进 eNOS 的磷酸化反应,增加 NO 的释放,而 NO 是肺循环系统舒张调节的重要因子^[21,22]。

Meetha 等试验证明通过增加氧化产物的 DHE 荧光和二氯二醋酸检测,首次展示在牛肺动脉内皮细胞(BPAECs)中 20-HETE 存在时间-浓度依赖性方式增加 ROS。在 BPAECs 内存在 20-HETE 刺激、NADPH 氧化酶衍生及 Rac1/2 依赖的 ROS 产生。20-HETE 通过时间依赖性途经促进 p47(phox)和酪氨酸磷酸化 p47(phox)的易位,同时增加活化的 Rac1/2。这些结果表明在 BPAEC 内 20-HETE 应用脂质数分钟内至少部分通过激活 NADPH 氧化酶刺激 ROS 生成^[23]。而 ROS 在调节血管平滑肌松弛中起重要作用。

6 20-HETE 在肾功能调节中的作用

肾脏入球小动脉、肾小球、近曲小管和 TALH 是生成 20-HETE 的主要部位,其中生成 20-HETE 最主要的部位是 TALH。20-HETE 作为 ET-1 和 Ang II 的第二信使,对肾血流动力学的调节过程发挥至关重要的作用,可引起大鼠离体灌注肾的血管平滑肌收缩。20-HETE 调节肾单位的管-球平衡。选择性抑制 20-HETE 生成可增加肾髓质血流量,提高肾小球滤过率。另外,20-HETE 抑制了 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性,抑制近曲小管对 Na^{+} 的回吸收,同时抑制 TALH 对 Na^{+} - K^{+} -2Cl⁻ 的联合转运。

在肾脏缺血-再灌注损伤中,20-HETE 通过多种机制调节急性肾损伤过程^[24]。

嘌呤霉素氨基核苷(puromycin aminonucleoside,PAN)可引起大鼠蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症等表现。McCarthy 等研究证实外源性 20-HETE 可抑制 PAN 导致的离体肾小球对白蛋白透过率的增加。20-HETE 的相对缺乏可能是蛋白尿

的一般特征。相反,恢复或增加肾小球的 20-HETE 水平可用于治疗和/或防止蛋白尿。未来 20-HETE 的诱导剂可用于治疗肾病综合征。

7 结 语

20-HETE 作为重要的血管活性物质,通过多种机制调节机体不同生理及病理过程,它的生成与活性和许多疾病的发生及发展密切相关。20-HETE 在体循环通过不同途径引起血管收缩,调节血压;在脑组织可引起病变脑血管平滑肌肌源性收缩,诱发脑血管痉挛,减少脑血流量,亦可引发蛛网膜下腔出血;在心脏引起冠脉收缩,加重心肌缺血损伤;在肺组织主要通过增加 NO 的释放舒张肺血管;在肾脏收缩肾血管,降低肾小球滤过率。那些可调节 20-HETE 的生成或抑制其活性的物质,对于人类某些疾病的治疗具有深刻的意义。

[参考文献]

- [1] Nguyen X, Wang M-H, Reddy KM, et al. Kinetic profile of the rat CYP4A isoforms: arachidonic acid metabolism and isoform-specific inhibitors[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276: 1 691-700.
- [2] Christmas P, Jones JP, Patten CJ, et al. Alternative splicing determines the function of CYP4F3 by switching substrate specificity[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(41): 166-172.
- [3] 张迪, 霍洪亮, 张英妮, 等. 20-羟二十烷四烯酸在机体生理及病理调节中的作用[J]. *生理科学进展*, 2007, 38(2): 120-124.
- [4] Vasudevan H, Yuen VG, McNeill JH. Testosterone-dependent increase in blood pressure is mediated by elevated Cyp4A expression in fructose-fed rats[R]. *Mol Cell Biochem DOI*, 2011; 6.
- [5] Miyata N, Roman RJ. Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) in vascular system[J]. *J Smooth Muscle Res*, 2005, 41(4): 175-193.
- [6] Renic M, Klaus JA, Omura T, et al. Effect of 20-HETE inhibition on infarct volume and cerebral blood flow after transient middle cerebral artery occlusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(3): 629-639.
- [7] Wu CC, Schwartzman ML. The role of 20-HETE in androgen-mediated hypertension[R]. New York Medical, United States: Published by Elsevier Inc, 2011; 22.
- [8] 姜黔峰, 方宇, 商黔惠, 等. 高血压家族史人脐动脉平滑肌细胞离子泵及自分泌血管紧张素 II 和内皮素的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(4): 269-272.
- [9] Ljuca F, Drevensek G. Endothelin-1 induced vascular smooth muscle cell proliferation is mediated by cytochrome p-450 arachidonic acid metabolites[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010, 10(3): 223-226.
- [10] Tsai IJ, Croft KD, Puddey IB, et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic

acid synthesis is increased in human neutrophils and platelets by angiotensin II and endothelin-1[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4): 194-200.

- [11] Randriamboavonjy V, Busse R, Fleming I. 20-HETE-induced contraction of small coronary arteries depends on the activation of Rho-kinase[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3): 801-806.
- [12] Ward NC, Chen K, Li C, et al. Chronic activation of AMP-activated protein kinase prevents 20-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced endothelial dysfunction[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(5): 328-333.
- [13] Yousif MH, Benter IF. Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic and epxoyeicosatrienoic acids in the regulation of vascular function in a model of hypertension and endothelial dysfunction[J]. *Pharmacology*, 2010, 86(3): 149-156.
- [14] 唐振旺, 肖莉, 郭紫芬, 等. 血压的性别差异及其生物学意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(12): 996-999.
- [15] Wu CC, Cheng J, Zhang FF, et al. Androgen-dependent hypertension is mediated by 20-hydroxy-5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid-induced vascular dysfunction: role of inhibitor of kappaB Kinase[J]. *Hypertension*, 2011, 57(4): 788-794.
- [16] Harder DR, Narayanan J, Gebremedhin D. Pressure-induced myogenic tone and role of 20-HETE in mediating autoregulation of cerebral blood flow[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(5): H1 557-565.
- [17] Cambj-Sapunar L, Yu M, Harder DR, et al. Contribution of 5-hydroxytryptamine1B receptors and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid to fall in cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2003, 34(5): 1 269-275.
- [18] Imig JD, Simpkins AN, Renic M, et al. Cytochrome P450 eicosanoids and cerebral vascular function[R]. *Expert Rev Mol Med*, 2011; 13.
- [19] Zeng Q, Han Y, Bao Y, et al. 20-HETE increases NADPH oxidase-derived ROS production and stimulates the L-type Ca^{2+} channel via a PKC-dependent mechanism in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4): 109-117.
- [20] Bao Y, Wang X, Li W, et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid induces apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes through mitochondrial-dependent pathways[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(3): 294-301.
- [21] Dhanasekaran A, Bodiga S, Gruenloh S, et al. 20-HETE increases survival and decreases apoptosis in pulmonary arteries and pulmonary artery endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(3): 777-786.
- [22] 张霞, 侯明辉, 孟杰, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清脂联素、血皮素-1 和一氧化碳与血管内皮功能相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(4): 610-613.
- [23] 刘美娟, 王逢伟, 林松娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺动脉压和一氧化氮合酶的变化[J]. *中国现代医学杂志*, 2000, 18(21): 3 179-181.
- [24] Roman RJ, Akbulut T, Park F, et al. 20-HETE in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(1): 10-13.

(此文编辑 李小玲)