

内皮素受体表达上调在冠状动脉痉挛中的作用机制

徐仓宝, 张亚萍

(西安医学院基础与转化医学研究所 陕西省缺血性心血管疾病重点实验室, 陕西省西安市 710021)

[专家简介] 徐仓宝,男,1957年3月出生,教授,博士研究生导师,瑞典隆德大学博士,美国波士顿大学博士后。1994年回国,被破格晋升为研究员,1997年经卫生部学位办批准为原西安医科大学病理生理学博士研究生导师,2005年被聘为瑞典隆德大学博士生导师,2012年入选陕西省第五批“百人计划”创新人才、特聘教授。现任陕西省缺血性心血管疾病重点实验室主任,西安医学院基础与转化医学研究所所长,西北大学兼职教授,西安交通大学光华学者讲座教授,第四军医大学和厦门大学客座教授,陕西医药控股集团有限责任公司博士后科研工作站博士后导师,欧洲心血管研究学会理事,国家自然科学基金重大项目海外特邀评审专家等。从事血管细胞生物学与心血管疾病基础与防治研究20多年,主持和参与28项科研项目,包括美国FAMRI国际基金、瑞典和中国国家自然科学基金以及“国家863计划”课题等,发表SCI论文75篇,培养硕士、博士研究生、博士后、访问学者30多名。作为大会主席,成功主办了“97中-瑞动脉粥样硬化研讨会”和“2013中国-北欧基础与转化医学研讨会”。荣获陕西省高等学校科学技术成果一等奖,陕西省科学技术进步二等奖,卫生部优秀青年人才基金奖和国际动脉粥样硬化化学会学者奖励等。



[关键词] 冠状动脉痉挛; 内皮素受体; 平滑肌高反应性

[摘要] 冠状动脉痉挛需要两个局部基本条件:(1)冠状动脉平滑肌高反应性,即冠状动脉对收缩物质刺激的敏感性增高,表现为收缩增强、甚至痉挛;(2)冠状动脉局部有足够可以引起平滑肌痉挛的收缩物质。内皮素1是人体内收缩血管最强的物质。研究证明,冠状动脉痉挛的危险因素(吸烟和高血脂)能激活ERK1/2信号通路,引起冠状动脉平滑肌细胞内皮素受体表达上调,从而导致血管对内皮素1刺激的敏感性和反应性明显增高,表现为收缩增强、甚至痉挛。本文综述了近年来有关内皮素受体表达上调与冠状动脉痉挛分子发病机制研究方面的新进展,为临床防治冠状动脉痉挛提供新思路 and 药物治疗新靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Role of Endothelin Receptor Upregulation in Coronary Artery Spasm

XU Cang-Bao, and ZHANG Ya-Ping

(Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease, Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Spasm; Endothelin Receptors; Smooth Muscle Hyperresponsiveness

[ABSTRACT] There are two local conditions for coronary artery spasm. Firstly, coronary artery smooth muscle hyperresponsiveness that leads to coronary artery hypersensitive to vasoconstrictor substances results in increased contraction and even spasm; and secondly, enough vasoconstrictor substances exists locally to induce coronary artery spasm. Endothelin-1 is the strongest vasoconstrictor substance in man. Studies have demonstrated that activation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) by risk factors for coronary spasm like hyperlipidemia and cigarette smoke can mediate endothelin receptor upregulation in coronary artery smooth muscle cells, subsequently results in significantly increased coronary artery sensitivity to endothelin-1 and leads to increase in vasoconstriction, and even vasospasm. Here, we review recent studies on the role of endothelin receptor upregulation in coronary artery spasm, which might provide new therapeutic targets and novel strategy for treatment of coronary artery spasm.

[收稿日期] 2014-11-30

[修回日期] 2014-12-05

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81470493);陕西省自然科学基金项目(2013JM4022)

[作者简介] 徐仓宝,博士,特聘教授,博士研究生导师,E-mail为cangbaoxu@yahoo.com。张亚萍,博士,高级实验师,E-mail为zypxu@yahoo.com。

冠状动脉性心脏病 (coronary artery heart disease, CHD) 简称冠心病, 它是由冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉狭窄、阻塞引起的心肌缺血、缺氧 (心绞痛)、坏死 (心肌梗死)、甚至猝死的常见心脏疾病。近年来, 随着在冠状动脉造影时, 药物 (麦角新碱或乙酰胆碱) 诱发冠状动脉痉挛 (coronary artery spasm) 试验在临床上的推广应用, 冠状动脉痉挛在急性冠状动脉事件 (acute coronary events) 发病机制中的作用得到重新评估, 并进一步认识到它对冠心病诊断、治疗和预后的重要性^[1,2]。

在冠状动脉造影时, 药物诱发冠状动脉痉挛试验的临床研究证明: (1) 变异型心绞痛的发病机制是冠状动脉痉挛。因此, 变异型心绞痛这一术语渐趋少用, 取而代之的是冠状动脉痉挛性心绞痛 (coronary spastic angina, CSA)^[2]; (2) 冠状动脉痉挛性心绞痛的发病率并不低, 在 2 251 例心绞痛患者中, 发现冠状动脉痉挛的发生率高达 40.9%^[1,3]; 在 645 例可疑急性冠状动脉事件的患者中, 11% (70/645) 有冠状动脉痉挛, 其中在冠状动脉狭窄小于 75% 的患者亚群中, 冠状动脉痉挛检出率高达 54% (70/130)^[4]。2008 年, 日本循环学会在全球范围内, 首次把冠状动脉痉挛性心绞痛作为一个独立疾病, 并联合日本其它相关学会共同发表《日本冠状动脉痉挛性心绞痛诊疗指南》, 冠状动脉痉挛在冠心病发病中的作用得到了广泛的重视^[5]。

1 冠状动脉痉挛与冠状动脉粥样硬化

1.1 冠状动脉粥样硬化病变与冠状动脉痉挛

冠状动脉痉挛部位常有不同程度的动脉粥样硬化、狭窄存在, 即使冠状动脉造影未发现动脉粥样硬化、狭窄病变 (所谓正常冠状动脉), 血管内超声检查在痉挛部位仍显示有明确的粥样病变^[2,6]; 采用乙酰胆碱激发试验, 在新近急性心肌梗死患者中发现, 冠状动脉痉挛率高达 69%^[5]。提示: 冠状动脉痉挛促进斑块形成, 诱发易损斑块破裂, 导致急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 发生。因此, 在心肌梗死发病过程中, 冠状动脉痉挛可能是急性心肌梗死重要的发病启动机制之一^[1]; 血管痉挛和斑块破裂的存在互为因果关系, 一方面血管收缩可导致斑块破裂; 另一方面, 斑块破裂后局部炎症介质刺激冠状动脉内皮细胞释放收缩血管物质, 例如内皮素 1 (endothelin-1, ET-1), 又可引起新一轮的血管收缩 (继发性冠状动脉痉挛)。

1.2 心血管危险因素与冠状动脉痉挛

冠状动脉痉挛发生与心血管危险因素密切相关。研究表明吸烟是导致冠状动脉痉挛的独立因素, 在冠状动脉痉挛型心绞痛患者中, 75% 患者有吸烟史^[7]; 在 345 例可疑心绞痛患者中, 高脂血症在冠状动脉痉挛型心绞痛中占 82%, 显著高于非冠状动脉痉挛组^[7]; 冠状动脉痉挛型心绞痛患者血液中炎性细胞数增多^[7], C 反应蛋白水平升高^[8], 提示与慢性炎症有关。但是, 冠状动脉痉挛与高血压无关^[9]; 对不同种族人群研究发现, 亚洲人群冠状动脉痉挛的发生率高于欧美, 推测冠状动脉痉挛的发生可能与种族有关^[5,10]。以上临床资料说明: 吸烟、高脂血症和炎症等心血管危险因素与冠状动脉痉挛发生密切相关。但是, 心血管危险因素是如何引起冠状动脉痉挛, 它的分子病理机制是什么, 目前仍不十分清楚。

2 冠状动脉痉挛与冠状动脉平滑肌高反应性

在冠状动脉痉挛型心绞痛患者中, 药物诱发冠状动脉痉挛试验证明: 血管收缩物质只能引起具有平滑肌高反应性的冠状动脉血管发生痉挛, 但不能引起同一患者另外一支具有正常平滑肌反应性的冠状动脉痉挛^[11]。提示: 冠状动脉平滑肌高反应性是冠状动脉痉挛发生的关键病理环节^[12]。冠状动脉痉挛需要两个局部基本条件: (1) 冠状动脉平滑肌高反应性, 即冠状动脉对收缩物质刺激的敏感性增高, 表现为收缩增强、甚至痉挛; (2) 冠状动脉局部有足够可以引起平滑肌痉挛的收缩物质。前者是冠状动脉平滑肌功能异常, 后者主要是冠状动脉内皮功能紊乱的结果。高脂血症和吸烟是冠状动脉痉挛的危险因素, 它们能够引起冠状动脉损伤, 导致内皮功能紊乱, 表现为一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成和分泌减少, 内皮素分泌增加^[5]; 同时, 高脂血症和吸烟导致冠状动脉壁炎症、分泌炎症因子、激活冠状动脉平滑肌细胞内的激酶系统, 参与冠状动脉平滑肌高反应性的形成^[7,8,13]。推测高脂和吸烟损伤冠状动脉血管壁, 导致冠状动脉血管平滑肌呈现高反应性和内皮分泌收缩血管物质占优势, 为冠状动脉痉挛提供了局部基本条件。

3 内皮素受体表达上调与冠状动脉平滑肌高反应性

3.1 内皮素与内皮素受体

内皮素 1 主要由血管内皮细胞合成和分泌。它

是由 21 个氨基酸残基组成,是迄今所知作用最强、持续最久的收缩血管的活性多肽。内皮素受体(endothelin receptor)有两个亚型,A 亚型(endothelin type A receptor, ETA)和 B 亚型(endothelin type B receptor, ETB)。ETB 受体又分为 ETB1 和 ETB2 受体两个亚型。内皮素受体亚型不同,在心血管系统的作用也不同。ETA 和 ETB2 受体表达在血管平滑肌细胞,介导血管平滑肌细胞收缩和增殖,亦称为“收缩型受体”。相反,ETB1 受体是舒张性受体,表达在血管内皮,通过释放一氧化氮和前列腺环素而舒张血管介导血管平滑肌细胞舒张,并抑制血管平滑肌细胞增殖^[14]。虽然 ETB1 和 ETB2 受体均属于 G-蛋白耦联受体(G-protein coupled receptors, GPCR)家族,在基因和蛋白结构上也相同,但他们的功能完全相反。在正常血管,仅有少量的 ETB2 受体在血管平滑肌细胞表达,对 ETB 受体激动剂刺激无收缩反应或仅有轻微的血管收缩。当动脉血管受损时,内皮功能紊乱,内皮依赖性血管舒张功能减弱或消失^[15];另一方面,ETB2 受体表达上调,使血管平滑肌细胞收缩增强^[16]。因此,认为 ETB2 受体表达上调是病理性的。

3.2 内皮素、内皮素受体与冠状动脉痉挛

冠状动脉急性事件的发生,包括冠状动脉痉挛型心绞痛,与动脉粥样硬化病灶组织^[17]和血液^[18]中的内皮素 1 水平升高密切相关,提示内皮素参与了冠状动脉痉挛型心绞痛发生。进一步研究发现,在心肌缺血^[19]和心肌梗死患者心肌缺血区动脉^[20]以及粥样硬化斑块新生内膜^[21],有病理型 ETB2 受体表达增多。内皮素受体拮抗剂波生坦(Bosentan)能够非选择性地与 ETA 和 ETB2 受体结合,并同时阻断 ETA 和 ETB2 受体介导的血管收缩。波生坦用于临床治疗顽固性冠状动脉痉挛型心绞痛,虽然仅有几个个案报道,但疗效令人鼓舞,并认为波生坦是治疗冠状动脉痉挛型心绞痛的新希望^[22-24]。以上临床研究结果证明:冠状动脉痉挛发生与内皮素受体介导的冠状动脉平滑肌高反应性和局部内皮素 1 水平升高有密切关系。

4 ERK1/2 信号转导通路与内皮素受体表达上调

细胞外调节蛋白激酶 1 和 2(extracellular signal-regulated kinase 1 and 2, ERK1/2)信号通路是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导的重要通路之一。ERK1/2 信号通

路将信息从细胞表面传递到细胞内,再转导到细胞核,激活转录因子,介导生物学效应。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和香烟尘粒均可以诱导动脉血管平滑肌细胞表达内皮素受体上调,导致动脉血管平滑肌对内皮素刺激呈高反应性、动脉血管收缩增强,其分子机制包括:心血管危险因素高脂和吸烟损伤动脉血管细胞,激活 ERK1/2 信号转导通路介导的转录和翻译机制,合成新的内皮素受体,使动脉血管平滑肌内皮素受体表达上调,导致动脉血管平滑肌呈现高反应性^[14]。

临床研究表明:低密度脂蛋白的颗粒直径减小、浓度比增加,与冠状动脉病变程度显著相关^[25];进一步研究发现,氧化型低密度脂蛋白可以下调急性冠状动脉综合征患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(Tregs)的表达,减弱 Tregs 的保护作用,从而促进动脉粥样硬化的发生和进展^[26]。实验研究结果提示:吸烟^[27]和 LDL^[16]可以诱导动脉血管平滑肌细胞 ETA 和/或 ETB2 受体 mRNA 和蛋白表达增高,使动脉血管敏感性显著增加,表现为动脉平滑肌高反应性,以及 ETA 和/或 ETB2 受体介导的收缩明显增强;抑制 ERK1/2 信号转导通路,能够有效逆转 ETA 和/或 ETB2 受体表达上调,改善动脉血管高敏感性和平滑肌高反应性。综上所述,冠状动脉痉挛危险因素(高血脂和吸烟)损伤冠状动脉细胞、导致内皮功能紊乱和血管壁炎性反应,激活平滑肌细胞 ERK1/2 信号转导通路、介导冠状动脉平滑肌 ETA 和 ETB2 受体表达上调,使冠状动脉的敏感性增强、平滑肌呈高反应性。进一步,在内皮素 1 刺激下,导致冠状动脉痉挛,启动急性冠状动脉事件。因此,阻断 ERK1/2 信号转导通路,可以抑制 ETA 和 ETB2 受体表达上调,改善冠状动脉血管高敏感性和平滑肌高反应性,去除冠状动脉痉挛的发病基础,达到治愈冠状动脉痉挛的目的。

5 结 语

由于冠状动脉平滑肌高反应性的分子病理机制还不十分清楚,临床上目前仍然缺乏针对分子发病机制治疗冠状动脉痉挛的药物。在临床上,患者往往有一个以上冠状动脉痉挛危险因素,如高血脂和吸烟同时存在。当多个冠状动脉痉挛危险因素共同作用时,各危险因素之间可能会产生协同致病作用,使得病情加重,病程加速,也使得冠状动脉痉挛发生的分子发病机制变得更为复杂。深入研究内皮素受体表达上调与冠状动脉痉挛的分子发病

机制,在 ERK1/2 信号转导通路水平、阻断介导 ETA 和 ETB2 受体表达上调的关键分子病理环节,从而改善冠状动脉高敏感性和平滑肌高反应性,将有望为临床防治冠状动脉痉挛提供新思路 and 药物治疗新靶点。

[参考文献]

- [1] Wang LX, Lü SZ, Zhang WJ, et al. Coronary spasm, a pathogenic trigger of vulnerable plaque rupture [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(23): 4 071-078.
- [2] Hung MJ. Current advances in the understanding of coronary vasospasm [J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(2): 34-42.
- [3] Yasue H, Sasayama S, Kikuchi K, et al. The study on the role of coronary spasm in ischemic heart disease. In: Annual report of the research on cardiovascular diseases [J]. Osaka: National Cardiovascular Center, 2000, 96-97.
- [4] Satoh S, Omura S, Inoue H, et al. Clinical impact of coronary artery spasm in patients with no significant coronary stenosis who are experiencing acute coronary syndrome [J]. *J Cardiol*, 2013, 61(6): 404-409.
- [5] Ogawa H, Akasaka T, Hattori R, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version [J]. *Circ J*, 2010, 74(8): 1 745-762.
- [6] Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, et al. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23(2): 352-357.
- [7] Mahemuti A, Abudurehman K, Schiele F, et al. Association between inflammatory markers, hemostatic markers, and traditional risk factors on coronary artery spasm in patients with normal coronary angiography [J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27(1): 29-35.
- [8] Itoh TI, Mizuno Y, Harada E, et al. Coronary spasm is associated with chronic low-grade inflammation [J]. *Circ J*, 2007, 71(7): 1 074-078.
- [9] Chen KY, Rha SW, Li YJ, et al. Impact of hypertension on coronary artery spasm as assessed with intracoronary acetylcholine provocation test [J]. *J Hum Hypertens*, 2010, 24(2): 77-85.
- [10] Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2000, 101(10): 1 102-108.
- [11] Koyama J, Yamagishi M, Tamai J, et al. Comparison of vessel wall morphologic appearance at sites of focal and diffuse coronary vasospasm by intravascular ultrasound [J]. *Am Heart J*, 1995, 130(3 Pt 1): 440-445.
- [12] Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm [J]. *Circulation*, 2011, 124(16): 1 774-782.
- [13] Shimokawa H, Morishige K, Miyata K, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase induces a regression of arteriosclerotic coronary lesions in a porcine model in vivo [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51(1): 169-177.
- [14] Xu CB, Sun Y, Edvinsson L. Cardiovascular risk factors regulate the expression of vascular endothelin receptors [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(2): 148-155.
- [15] Zhang Y, Zhang W, Edvinsson L, et al. Apolipoprotein B of low-density lipoprotein impairs nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric arteries [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 725: 10-17.
- [16] Xu CB, Zheng JP, Zhang W, et al. Low density lipoprotein induces upregulation of vasoconstrictive endothelin type B receptor expression [J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 60(1): 42-48.
- [17] Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, et al. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes [J]. *Lancet*, 1994, 344(8 934): 1 405-406.
- [18] Toyooka TI, Aizawa T, Suzuki N, et al. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris [J]. *Circulation*, 1991, 83(2): 476-483.
- [19] Wackenfors A, Emilsson M, Ingemansson R, et al. Ischemic heart disease induces upregulation of endothelin receptor mRNA in human coronary arteries [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 484(1): 103-109.
- [20] Dimitrijevic I, Edvinsson ML, Chen Q, et al. Increased expression of vascular endothelin type B and angiotensin type 1 receptors in patients with ischemic heart disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009, 9: 40.
- [21] Iwasa S, Fan J, Shimokawa T, et al. Increased immunoreactivity of endothelin-1 and endothelin B receptor in human atherosclerotic lesions. A possible role in atherogenesis [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 146(1): 93-100.
- [22] Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Kamphuisen PW. Improved myocardial perfusion preceding clinical response on bosentan treatment for coronary vasospasm [J]. *Acta Cardiol*, 2009, 64(3): 415-417.
- [23] Krishnan U, Win W, Fisher M. First report of the successful use of bosentan in refractory vasospastic angina [J]. *Cardiology*, 2010, 116(1): 26-28.
- [24] Gül I, Aykan AC, Gökdeniz T, et al. A new hope in the treatment of coronary vasospasm: bosentan [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2013, 41(7): 633-637.
- [25] 张小刚, 边云飞, 梁斌, 等. 低密度脂蛋白颗粒大小及 sd-LDL 浓度比与冠状动脉病变严重程度相关性研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(4): 399-403.
- [26] 章爽, 崔天益, 赵岚, 等. 氧化型低密度脂蛋白对急性冠状动脉综合征患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(3): 293-297.
- [27] Cao L, Zhang Y, Cao YX, et al. Cigarette smoke upregulates rat coronary artery endothelin receptors in vivo [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33008.