

动脉粥样硬化与 Salusins 相关性研究进展

张 瑞, 陈艾东

(南京医科大学, 江苏省南京市 211166)

[关键词] 动脉粥样硬化; Salusins; 血管活性肽

[摘 要] 动脉粥样硬化是一种常见的心血管疾病, 为心脑血管疾病的最主要病理基础, 近年来其发病率和死亡率显著上升, 成为迫切要解决的关键问题。Salusins 是一种新的血管活性肽, 大量研究表明在动脉粥样硬化斑块中 Salusins 高表达, 在动脉粥样硬化发生和进展中发挥重要作用, 成为一个新的治疗靶点。文章对该领域的最新研究进展做一综述, 探讨国内外有关动脉粥样硬化与 Salusins 的研究现状, 并提出未来在该领域中的展望。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research progress of correlation between atherosclerosis and Salusins

ZHANG Rui, CHEN Ai-Dong

(Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Salusins; Vasoactive peptide

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a common cardiovascular disease, which is the most important pathological basis of cardiovascular and cerebrovascular diseases. In recent years, the incidence and mortality of atherosclerosis has increased significantly, which has become an urgent problem to be solved. Salusins is a new vasoactive peptide which plays an important role in the formation of atherosclerosis. A large number of studies have shown that salusins is highly expressed in atherosclerotic plaques, which plays an important role in the development and progression of atherosclerosis and becomes a new therapeutic target. In this paper, the latest research progress in this field was reviewed, and the research status of atherosclerosis and salusins both domestic and overseas was discussed.

动脉粥样硬化是人类健康的“第一杀手”, 是心、脑血管系统疾病中的常见病, 严重危害人类的健康。其发病过程既受遗传因素的影响, 随着内、外环境的变化而发生改变, 也与其他疾病互相交错、互为因果, 机制十分复杂, 目前尚未完全阐明, 所以治疗效果不理想。按照美国和中国的最新治疗指南^[1-2], 目前对于本病的治疗只有他汀类药物, 但根据美国大样本多中心的研究表明从 2005 年 7 月至 2011 年 3 月期间收集的他汀类药物相关的肌肉不良事件报告就有 147789 份^[3], 国内一份 421 例他汀类治疗报道中 91 例出现副作用, 占 21.62%^[4]。所以为动脉粥样硬化患者寻找低副作用的新药已经成为迫切需要解决的问题。最新研究表明 Salusin- β 通过促进炎症反应、泡沫细胞生成和血管平滑肌细胞增殖, 进而加速动脉粥样硬化的发生发

展, Salusin- α 通过抑制泡沫细胞生成, 从而抑制其发生和发展, Salusin- α 和抗 Salusin- β 将成为治疗本病新的靶点, 本文对此做一系统阐述^[5]。

1 血管活性肽 Salusins

1.1 Salusins 组成

Salusins 包括 28 个氨基酸残基组成的 Salusin- α 和 20 个氨基酸残基组成的 Salusin- β , 具有降血压和抑制泡沫细胞生成等功能的生物活性肽。Salusins 来源于耐扭蛋白 2A (TOR2A) mRNA 的选择性剪接产物。经过 RNA 重新排列表达的 TOR2A 内的 4 个内含子和 5 个外显子形成的前 Salusin 原 (preprosalusin), 242 个氨基酸残基组成, 去除 N 末端的第 1 至 26 个氨基酸的信号肽, 其剩余的第 192 至 212 个

[收稿日期] 2017-02-10

[修回日期] 2017-05-07

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (31571168)

[作者简介] 张瑞, 南京医科大学康达学院学生, E-mail 为 225790093@qq.com。通讯作者陈艾东, 博士, 主治医师, 讲师, 现主要从事 Salusins 干预动脉粥样硬化分子机制和信号通路的研究。

氨基酸残基形成 Salusin- β , 第 213 至 241 个氨基酸残基组成 Salusin- α ^[6]。

1.2 Salusins 分布

既往的研究表明 Salusin- α 和 Salusin- β 分布在人血浆和大多数组织中, 可通过内分泌或旁分泌的方式作用于心脏和血管, 产生心血管效应^[7]。Salusins 维持着人体内血管平滑肌和成纤维细胞的血流动力学平衡^[8], 而这二者的平衡与动脉粥样硬化的形成密切相关。大鼠是制作动脉粥样硬化非常理想的动物模型, 研究发现 Preprosalusin 分布在大鼠的脑、内分泌腺等组织中。在大鼠体内 Salusins 在不同的组织内表达不同, 且存在生物学效应上的差异。Salusin- β 主要分布于大鼠的下丘脑-垂体神经内, 大鼠的下丘脑前部也少量表达 salusin- β , 而这些部位有参与心血管调节的重要中枢^[9]。

1.3 Salusins 生物学效应

生理状态下 Salusin- α 可以通过下调胆固醇酰基转移酶 1 和酯酰辅酶 A, 阻止泡沫细胞形成, 进而有很好的抗动脉粥样硬化作用。目前, 在分子、细胞和整体水平, 上述调节机制已初步阐明^[6]。同时, Salusin- α 改善心脏缺血再灌注后心功能, 可以减轻缺血再灌注导致的心肌损伤, 对心肌有很好的保护作用。研究表明血浆 Salusin- α 水平与冠状动脉粥样硬化斑块厚度呈负相关, 间接反映其严重程度。有趣的是虽然来源于共同的前体, Salusin- β 在调节胆固醇酰基转移酶 1 和酯酰辅酶 A 表达方面具有与 Salusin- α 完全相反的作用, 并且其促进泡沫细胞的形成。Sun 等^[10] 研究发现 Salusins- β 可刺激静止期鼠、人的血管平滑肌细胞和鼠的成纤维细胞增殖, 并可诱导 G₀/G₁ 向 S 期转变。除了上述外周效应外, 李浩旭等^[11] 实验表明作为一种血管活性肽, Salusins 还可以作为循环肽类, 作用于心血管中枢来改变血管通透性和血流动力学平衡, 对心血管活动具有重要的调节效应, 这与其中枢分布也是一致的。

2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是危害人类健康的常见病, 其发病机制尚未完全清楚, 临床缺乏有效的防治药物。最新研究表明一些血管平滑肌细胞、巨噬细胞、一系列细胞因子和炎症因子参与形成动脉粥样硬化, 并且其产生机制复杂多样, 涉及血栓形成、平滑肌细胞增殖、脂质代谢紊乱和炎症因子含量增加等,

是心脑血管疾病的主要原因^[12]。动脉粥样硬化的发病机制是一缓慢过程, 血管管壁的内膜因脂质沉积局部增厚, 形成粥样斑块。斑块不断聚集引起血管狭窄从而导致动脉供血不足, 出现心肌梗死、脑缺血或周围组织缺血等症状, 是人口死亡的主要原因。据相关资料公布每年因动脉粥样硬化发生各种心脑血管疾病的大约一千多万人^[13], 而且因缺乏体力锻炼, 该病种越趋于年轻化。所以寻找有效的治疗方法, 提高防治水平一直成为研究热点。

3 Salusins 与动脉粥样硬化的相关性

3.1 心肌缺血和高血压状态时 Salusins 表达

研究发现冠状动脉粥样硬化引起的急性心肌梗死的患者中 Salusin- β 表达量显著增高, 而 Salusin- α 表达量相应降低。相关的研究也同样表明 Salusin- β 与冠心病严重程度成正相关^[14], 且上调相关炎症因子。药物左卡尼汀可以抗炎症, 从而减少脂质斑块形成, 降低 Salusin- β 表达。此外, Wang 等^[13] 提出 Salusin- α 可以抑制因内质网应激产生的促凋亡因子 Caspase-12 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的高表达, 从而降低心肌功能的损伤程度, 减少心律失常等情况, 达到保护缺血心肌的作用。因此, Salusins 可作为预防和治疗动脉粥样硬化的靶向目标。

动脉粥样硬化的形成与高血压的严重程度成正相关, 反之, 高血压状态下的血管损伤也是导致动脉粥样硬化重要因素之一^[15], 二者互为因果形成恶性循环。邱洪敏等^[16] 研究高血压血清 Salusin- α 表达与动脉内膜厚度的关系, 测定 60 例高血压患者和 60 例健康体验者的血清 Salusin- α 表达含量, 并对应试者的动脉内径和内膜厚度进行比较。结果发现血清 Salusin- α 水平含量降低, 动脉内膜厚度增加。蒋永林等^[17] 选取高血压患者 100 例和同期健康体检者 100 例, 分别采用酶联免疫吸附试验等方法检测血清 Salusin- α 含量, 结果表明血清 Salusin- α 水平与颈动脉内膜中膜厚度呈负相关。以上研究均表明高血压引起的动脉内膜增厚导致的动脉粥样硬化时, Salusin- α 表达水平含量低。赵子文等^[12] 探讨高血压患者合并冠心病的严重程度与血清 Salusin- β 水平关系, 通过纳入 190 例高血压患者及 58 例健康者进行对照实验, 测量研究对象的 Salusin- β 水平, 采用 SYNTAX 评价冠心病的严重程度与 Salusin- β 表达水平的关系。

有研究发现 Salusin- β 表达含量与冠心病的发

生呈正相关。而 Salusin- β 能够上调机体的白细胞介素 1β (inter-leukin- 1β , IL- 1β)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 及血管黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等炎性细胞因子的含量^[18]。这些炎性因子使细胞凋亡,加速巨噬细胞向泡沫细胞转化,促进脂质积聚形成粥样硬化斑块,阻塞冠状动脉。上述研究提示,Salusin- β 是动脉粥样硬化一个非常重要的危险因素,可以通过测定其浓度对动脉粥样硬化早发现及早干预治疗。

3.2 血管平滑肌细胞增殖和巨噬细胞泡沫化时 Salusins 的表达

血管平滑肌细胞损伤增殖,使得收缩舒张血管的功能丧失,也同样引起动脉粥样硬化^[19]。细胞大量增殖时导致细胞内部结构发生改变,通过负反馈作用使合成蛋白质相关的细胞器发达。其功能由收缩为主转变为增殖作用。一部分平滑肌细胞变成泡沫细胞,另一部分细胞通过增殖使血管壁内膜增厚,两者不断聚集,从而形成粥样斑块^[12]。血管平滑肌细胞内钙离子内流增多及原癌基因 c-myc 和 c-fos 等基因的表达会刺激血管平滑肌细胞超极化并引起其大量增殖。研究发现通过股静脉注射 Salusin- β 的 Wistar 大鼠在 24 h 后体内血管平滑肌细胞中的 c-fos 等表达明显上调^[20],导致血管平滑肌收缩,进而加重动脉粥样硬化形成。所以,Salusins 表达与血管平滑肌细胞增殖正向关联。其中,Salusin- α 和 Salusin- β 都具有促钙离子内流的作用,但 Salusin- β 作用强于 Salusin- α ,使得细胞内 cAMP 浓度提高,引起平滑肌细胞大量增殖。研究表明 Salusin- β 通过 ROS/NF- κ B-MMP-9 途径促进血管内皮细胞迁移和血管损伤引起的内膜增生,在血管内皮细胞迁移和血管内膜增生中起重要作用^[10]。目前还没有研究证明 Salusin- α 参与这些作用。Salusin- α 可能防止动脉粥样硬化脂质代谢紊乱,而 Salusin- β 可能作为一个潜在的致动脉粥样硬化脂质代谢紊乱因子,阻断 Salusin- β 和促进 Salusin- α 可能成为新的治疗动脉粥样硬化相关的代谢紊乱的重要手段^[21]。

巨噬细胞泡沫化是动脉粥样硬化初始点和加速因素,其过度积聚胆固醇而形成泡沫细胞是动脉粥样硬化的病理特征。在胆固醇的酯化过程中,胆固醇酰基转移酶 1 和酯酰辅酶 A 含量上调,将游离的胆固醇酯化形成胆固醇酯^[22]。Salusin- α 抑制胆固醇酰基转移酶 1 和酯酰辅酶 A 表达,从而减少泡

沫化的巨噬细胞形成^[23]。同样,Nagashima 等^[5]研究证实 Salusin- α 抑制巨噬细胞摄取胆固醇酯,因此减少巨噬细胞泡沫化。相反 Salusin- β 通过上调胆固醇酰基转移酶 1 和酯酰辅酶 A,使得胆固醇酯由更多的游离胆固醇酯化而成,从而加快了胆固醇酯在巨噬细胞中摄取量的增加,也增多了泡沫细胞的含量^[24]。

4 总 结

随着物质水平提高,动脉粥样硬化发病率逐年增加,并越来越趋于年轻化,成为公共卫生比较严峻的问题。通过对 Salusins 生物标记和定量分析,可以对动脉粥样硬化进行早发现和早治疗。Salusin- α 和 Salusin- β 在体内的生理学功能不同,Salusin- α 在机体内抑制动脉粥样硬化的形成,相反,Salusin- β 通过增加细胞内钙离子、上调多种基因和诱导细胞有丝分裂促进动脉粥样硬化的形成^[25]。因此,可以开发升高 Salusin- α 和降低 Salusin- β 的药物,为动脉粥样硬化的治疗提供新的靶点。

[参考文献]

- [1] 吴平生. 从《2013 ACC/AHA 降低成人动脉粥样硬化性心血管风险胆固醇治疗指南》看血脂管理[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(7): 579-580.
- [2] Robinson JG. 2013 ACC/AHA cholesterol guideline for reducing cardiovascular risk: what is so controversial? [J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(6): 413-415.
- [3] 姜春玲, 原 隼. 他汀类药物的副作用与临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(1): 193-194.
- [4] 他汀类药物对肌肉的副作用[J]. 中国处方药, 2012, 10(5): 44.
- [5] Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, et al. Chronic infusion of salusin-alpha and beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2010, 212(1): 70-77.
- [6] Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis[J]. Adv Med Sci, 2016, 61(2): 282-287.
- [7] Watanabe T, Nishio K, Kanome T, et al. Impact of salusin-alpha and-beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis [J]. Circulation, 2008, 117(5): 638-648.
- [8] Sato K, Koyama T, Tateno T, et al. Presence of immunoreactive salusin-alpha in human serum and urine[J]. Peptides, 2006, 27(11): 2561-566.

- [9] Watanabe T, Nishio K, Kanome T, et al. Impact of salusin- α and- β on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2008, 117(5): 638-648.
- [10] Sun HJ, Zhao MX, Liu TY, et al. Salusin- β induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NF κ B pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 23(6): 23 596.
- [11] 李浩旭, 鲁彦, 刘江静, 等. Salusin 在尾端延髓腹外侧区的心血管效应机制研究[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 7: 1 473-477.
- [12] 赵子文, 熊昌, 黄煜, 等. 血清 salusin- β 水平与高血压患者合并冠心病及其严重程度相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47 (12): 1 090-093.
- [13] Wang J, Wang Y, Shan S, et al. Salusins protect myocardium against ischemic injury by alleviating endoplasmic reticulum stress[J]. *Sci Chin Life Sci*, 2012, 55: 358-366.
- [14] 王世勋. 左卡尼汀在动脉粥样硬化及冠心病中的抗炎抗氧化作用[D]. 山东大学, 2016.
- [15] 徐超. 原发性高血压患者血压变异性与缺血性脑卒中的关系[D]. 石河子大学, 2013.
- [16] 邱洪敏, 张晨君, 付建芳. 原发性高血压血清 Salusin- α 水平与动脉功能的相关性研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26 (9): 922-923.
- [17] 蒋永林, 蒋荷萍. 原发性高血压患者血清 Salusin- α 、U II 与颈动脉 IMT 的相关性分析[J]. *检验医学*, 2012, 27(4): 284-286.
- [18] 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 [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 167: 29-33.
- [19] 唐晓晏, 申子刚, 张志仁. 炎症消退障碍与动脉粥样硬化不稳定斑块形成[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(4): 364-368.
- [20] 吴晓乐. 人动脉粥样硬化组织 HSP70、C-myc 蛋白的表达及临床意义[D]. 遵义医学院, 2014.
- [21] Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis[J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(2): 282-287.
- [22] Pennings M, Meurs I, Ye D, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in macrophages and consequences for atherosclerotic lesion development[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(23): 588-596.
- [23] 弓伊宁, 李芙蓉, 姚伟娟. 巨噬细胞的胆固醇代谢及其影响因素[J]. *生理科学进展*, 2016, 47(4): 291-294.
- [24] 徐敏, 韦舒杰, 张彦, 等. ApoE 缺陷大鼠动脉粥样硬化模型的构建[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(1): 78-82.
- [25] Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, et al. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities[J]. *Nat Med*, 2003, 9(9): 1 166-172.
- (此文编辑 许雪梅)