

降钙素基因相关肽与动脉粥样硬化

邢明媚 韦知樱 许俊

(海南省人民医院 海南 海口 570102)

摘要 动脉粥样硬化是心血管疾病中最常见的一种血管病变,影响着血管、免疫、代谢等系统。动脉粥样硬化发生发展是一个复杂的过程,它损伤血管内皮,平滑肌等细胞,涉及到多种细胞因子的相互作用。而 CGRP 具有抑制血管平滑肌增值作用,对预防血管术后再狭窄有重要意义,CGRP 能舒张血管,对防治氧化应激引起的内皮损伤具有保护作用,但其机制还不完全清楚。

关键词 动脉粥样硬化 降钙素基因相关肽 平滑肌细胞 内皮细胞

中图分类号:R541.54 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273 (2011) 12-2398-03

Calcitonin Gene Related Peptide and Atherosclerosis

XING Ming-mei, WEI Zhi-ying, XU Jun

(The people's hospital of Hainan province Haikou 570102,China)

ABSTRACT: Atherosclerosis is one of the most common angiopathy in cardiovascular disease,it impacts the system of vascular, immune and metabolism. The occurrence and development of atherosclerosis is a complex process,it damages vascular endothelial, smooth muscle and other cells, involves the interaction of multiple cytokines. CGRP can inhibit vascular smooth muscle and play an important role in the prevention of vascular restenosis, CGRP can relax blood vessels,and play a protective role in prevention and treatment of oxidative stress-induced endothelial cell injury, but the mechanism is not fully understood.

Key words: Atherosclerosis; Calcitonin gene related peptide; Smooth muscle cells; Endothelial cells

Chinese Library Classification(CLC):R541.54 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2011)12-2398-03

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是导致大多数心脏病和脑卒中的主要因素,最初关于 AS 的研究认为它是动脉管壁中脂质的积聚,现在普遍认为在 AS 是一种慢性炎症的疾病,包括炎性细胞浸润,平滑肌增值,细胞外基质增加及血栓形成等多种病理过程。动脉粥样硬化的形成过程有多种细胞参与,如平滑肌细胞,内皮细胞,巨噬细胞等。研究发现,降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)广泛分布于神经系统和心血管系统,它不仅对心血管系统的功能、代谢具有重要的生理调节功能,而且对心血管系统疾病的发生发展有重要影响。现就 CGRP 的生物学特性及其动脉粥样硬化关系的研究进展简述如下。

1 CGRP 在动脉粥样硬化中应用的理论基础

1983 年 Rosenfeld 等^[1]应用基因重组技术发现降钙素基因转录的 mRNA 编码的一种多肽,他们称 CGRP。与降钙素(CT)、胰岛素淀粉样肽(amylin)、肾上腺髓质素(adrenomedullin)结构具有高度同源性,均属于降钙素基因肽超家族^[2]。人类 CGRP 是由 37 个氨基酸组成的内源性神经肽,其基因由 2800 个碱基对组成,其中有 5 个内含子和 6 个外显子。CGRP 受体由三部分组成 降钙素受体样受体(CRLR)、受体活性修饰蛋白(RAMP)和受体结构蛋白(RCP),各受体组分相互作用,参与跨膜信号传导^[3]。

CGRP 是目前已知的最强的扩血管物质,它作为一个舒血

管物质和神经递质在体内作用广泛。目前认为通过 CGRP1 受体和拮抗剂 CGRP8-37 来调节血管舒张,其机制可能是 CGRP 激活受体后,通过 Gs-AC 途径升高胞浆内 cAMP 浓度,cAMP 充当第二信使,激活 cAMP- 依赖激酶,最终调节离子通道,酶活性和结构蛋白^[4]。CGRP 与受体结合后,也可以促进前列环素的释放和细胞内外的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换,每一个 Ca^{2+} 交换三个 Na^+ ,同样 cAMP 充当第二信使,促使 Ca^{2+} 从胞浆摄入至细胞内的膜结构中,使胞浆中的 Ca^{2+} 浓度下降,同时 Ca^{2+} 与胞浆中的钙调蛋白解离,导致细胞舒张,从而产生舒血管作用。研究发现,CGRP 还可以扩张肺动脉,调节免疫功能,对内皮素具有生物学拮抗作用^[5]。

2 CGRP 在血管细胞中的作用

2.1 CGRP 对平滑肌细胞的影响

Coupe^[6]等发现人和豚鼠心脏中,冠状动脉主干上的 CGRP 特异受体浓度最高,而且与正常冠脉相比,冠状动脉粥样硬化斑块周围 CGRP 受体减少可能会使这些血管易于发生冠状动脉痉挛和血栓形成。CGRP 对许多细胞,如内皮细胞、施万细胞以及气管上皮细胞均有促进细胞增殖的作用,在病理条件下,CGRP 又具有抑制 VSMCs 增值和保护心肌细胞功能,对 VSMCs 增值有抑制作用,其作用机制可能通过抑制周期蛋白 D、E 的积累,是 VSMC 停止在 G0/G1 期,限制细胞周期的进程而达到抑制 VSMCs 增值^[7]。研究发现含有血管平滑肌细胞较多的区域容易发生动脉粥样硬化,而较少血管平滑肌细胞的部位不容易发生。

但是 VSMCs 在动脉粥样硬化病变中的作用及机制目前尚

作者简介 邢明媚(1970-),女,大专,主要研究方向 心血管药理,

电话:13307674363, E-mail: xujun9563@yahoo.com.cn

(收稿日期:2010-12-05 接受日期 2010-12-28)

不完全清楚,VSMC 主要分布在动脉中层,也分布于血管内膜内皮细胞下,AS 病变时,VSMC 从中膜迁移到内膜,聚集在坏死泡沫细胞周围,分泌大量的细胞间质,促进斑块稳定形成,在 AS 发生发展的不同阶段其作用是不同的。早期动脉粥样病变过程中,在白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等作用下,使 VSMC 分泌的某些胆固醇摄入性受体上调,如 LDL 受体和 VLDL 受体。VSMC 分泌的细胞间质由 I 型和 III 型胶原纤维转变为蛋白聚糖、分解的 I 型胶原纤维及纤维连接蛋白,蛋白聚糖捕获 LDL,最终形成泡沫细胞,增加脂质积聚,促进病变。晚期动脉粥样病变过程中,VSMC 产生的胶原纤维和弹力纤维组成的纤维帽包裹坏死的泡沫细胞,随着 VSMC 的增值,迁移,凋亡,纤维帽开始老化,斑块变薄,倾向于破裂,从而导致血栓的形成,阻塞血管或促进斑块扩展,大部分破裂的斑块可以自行修复,其过程伴随着 VSMC 侵入血栓组织并增殖,合成基质。VSMC 的凋亡导致多种炎症因子的释放,如 IL-1 α , IL-8, MCP-1 等重要炎症因子相互诱导,加速 AS 斑块的炎症反应,令斑块更加不稳定;也可使抗凝成份减少而促凝的磷脂酰丝氨酸暴露,促进血栓形成,还可导致血管的负性重塑及动脉瘤形成。大范围的炎症刺激能够诱导神经肽的释放,从而导致神经炎症的产生。Clarke MC^[8]等发现人类 VSMCs 是一种噬菌细胞,主要吞噬凋亡的 VSMCs,而低密度脂蛋白可抑制其吞噬作用,坏死的 VSMCs 释放 IL-1 α ,从而诱导 IL-6 和 MCP-1 的释放,对照组中,间接坏死的 VSMCs 释放 IL-1 α 和半胱天冬酶活性的 IL-1 β ,增加了 IL-6 和 MCP-1 的释放,而这些炎症因子的释放诱导了 VSMCs 的凋亡。Orr AW^[9]等人发现在动脉粥样硬化的发生发展过程中由于 VSMCs 的增殖和迁移机制诱导其表型由收缩型转化为合成型,而 VSMCs 分泌的胞核嘧啶和表达的细胞黏附因子,如 IL-8, IL-6 和 VCAM-1,证明 VSMCs 的“炎症”表型,调节动脉粥样硬化发生过程中单核细胞,巨噬细胞的黏附。CGRP 被认为是抗炎反应的一个重要调节因子,它能阻止炎症因子的释放,如 IL-12, MCP-1。CGRP 可抑制 VSMC 增值,如果在 AS 早期形成过程中加入 CGRP 干预可能减慢 AS 的进程,CGRP 对 AS 形成的作用有待更深入的研究。

2.2 CGRP 对血管内皮细胞的影响

血管内皮细胞 (Vascular endothelial cell, VEC) 是介于血液与血管壁之间的屏障,在创伤修复、血管生成、动脉粥样硬化等一系列生理和病理过程中起着重要作用,一旦内皮细胞受到损伤,则会导致血管屏障功能的损伤,从而引发动脉粥样硬化、高血压等多种心血管疾病的发生。内皮细胞功能性障碍的发生既可能是心脑血管疾病发病的始动环节,又可作为病情的观察指标和治疗手段改进的突破口,因此,内皮细胞被认为是心、脑血管疾病基因治疗中最佳的靶细胞。正常的血管内皮对于维持血管稳定具有重要意义,NO 是血管内皮释放的重要生理活性物质,其抗动脉粥样硬化的机制有舒血管作用、抗血栓形成、抗炎作用、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移等^[10]。而 CGRP 对损伤的内皮细胞起一定的保护作用,其机制可能是血浆 CGRP 与其受体结合,激活酰基酸环化酶,使 cAMP 水平升高,cAMP 介导的冠状动脉血管释放 NO^[11],降低内皮素水平,刺激血管内皮

细胞增殖,促进血管内皮细胞生长并向受损血管壁迁移,对防治动脉粥样硬化起积极作用。研究显示^[12],CGRP 能够抑制高糖诱导的内皮细胞凋亡,林平等^[13]发现 CGRP 通过激活 ERK1/2 的表达而拮抗高糖诱导的内皮细胞凋亡,提示 CGRP 保护内皮细胞的作用与 MAPK 信号通路有关。此外,细胞内钙超负荷也可能是动脉粥样硬化的发病机制,在发病过程中,细胞膜发生脂质过氧化,使胞外钙离子大量流入胞内,导致胞内钙超负荷,引起细胞坏死,蛋白变性,从而活化炎症细胞,刺激血栓形成,进一步加重了动脉粥样硬化病变^[14]。而 CGRP 调节胞内钙离子的机制可能是通过细胞膜超极化介导的部分激活 Ca-K 通道而抑制钙离子内流,从而降低胞内钙离子浓度。

2.3 CGRP 对其他细胞的影响

近年来研究表明,神经系统和免疫系统之间是密切配合,相互协调的,分子基础是两系统共用的一些肽类激素、细胞因子、递质及其受体。CGRP 可能是神经与免疫系统相互调节的介导物质之一,含 CGRP 神经广泛存在于多种免疫器官、T 细胞、巨噬细胞。采用离体原代免疫细胞培养的方法,确定神经肽 CGRP 可抑制 T 淋巴细胞增殖,抑制激活的 T 淋巴细胞杀伤功能,抑制 T 淋巴细胞分泌白介素-2 的功能。研究发现,T 细胞中也有 CGRP 的基因表达,测定其序列,与神经源 CGRP 进行比较发现,T 细胞合成的是 β -CGRP,而神经合成的 CGRP 是 α -CGRP,二者有一个氨基酸序列不同。在不同条件的刺激下,CGRP 可以在神经系统和免疫系统内合成和分泌,可广泛调节机体功能,可能以自分泌和旁分泌方式调节本身和邻近细胞的功能。

研究表明,治疗动脉粥样硬化的药物对骨质疏松的预防也起作用^[15],进一步提示动脉粥样硬化与骨质疏松可能存在相同的发病机理。骨神经纤维的免疫组织化学表型表明神经肽发挥了重要作用,如 CGRP, P 物质。神经-骨骼假说表明这些神经肽的释放,在离神经末梢最近的骨细胞中作为信号分子发挥生物学效应。成骨细胞和破骨细胞上表达了 CGRP, P 物质的功能受体,均能调节骨形成和骨再吸收。动物实验模型表明,CGRP 在抑制破骨细胞活性和骨吸收作用,可能是由于破骨细胞含有丰富的降钙素受体,CGRP 与其受体结合,从而抑制破骨细胞活性^[16]。CGRP 也可诱导造骨细胞增殖,促进骨的形成,其机制可能是 CGRP 调节成骨细胞的 cAMP 水平,通过 cAMP/PKA 信号途径影响成骨细胞的代谢^[17]。近几年研究表明,神经肽在骨折愈合过程中起非常重要的调节作用,它在神经系统和骨折组织之间起重要的链接作用,参与修复细胞的增值、迁移及分化的调控。研究发现 CGRP 基因敲除的小鼠,其骨代谢发生了异常^[18]。

3 展望

综上所述,CGRP 是人体内源性强有力的舒血管活性肽,对心血管具有强大生物学效应,对某些心血管疾病的发生发展和治疗有重要意义,目前对 CGRP、血管平滑肌与动脉粥样硬化的研究比较深入,随着对 CGRP 基因分子生物学水平的深入研究,必将对一些心血管疾病的发病机制与预防对策探讨有益。

参考文献 (References)

- [1] Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel

- neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing[J].Nature,1983,304(5922):129-135
- [2] Wimalawansa SJ.Amylin,calcitonin gene-related peptide,calcitonin, and adrenomedullin:a peptide superfamily [J].Crit Rev Neurobiol, 1997,11(2-3):167-239
- [3] 孙飞, 秦旭平. 降钙素基因相关肽 (CGRP) 受体 [J]. 生命的化学, 2009,29(5):731-734
Fei SUN,Xu-Ping QIN. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor[J]. Chemistry of Life, 2009,29(5):731-734
- [4] Avila G,Aguilar Ci,Ramos Mondragon R,et al.Sustained CGRP1 receptor stimulation modulates development of EC coupling by Camp/PKA signalling pathway in mouse skeletal myotubes [J].J Physiol, 2007,584(Pt 1): 47-57
- [5] Wang Y,Wang DH.Prevention of endothelin-1-induced increases in blood pressure:role of endogenous CGRP[J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2004,287(4): 1868-1874
- [6] Coupe Mo,Mak JC,Yaconb M,et al.Autoradiographic mapping of calcitonin-gene related peptide receptors in human and guinea pig heart[J].Circulation,1990,81(3):741-747
- [7] 李晓艳,黄从新,孙有刚.降钙素基因相关肽对人血管平滑肌细胞增殖的抑制作用[J].中国病理生理杂志,2000,16(1):24-26
LI Xiao-yan,HUANG Cong-xin,SUN You-gang. Effect of calcitonin gene-related peptide on proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2000,16(1):24-26
- [8] Clarke MC,Talib S,Figg NL,et al.Vascular smooth muscle cell apoptosis induces interleukin-1-directed inflammation:effects of hyperlipidemia-mediated inhibition of phagocytosis [J].Circ Res , 2010,106(2):363-372
- [9] OrrAW,HastingsNE,BlackmanBR,et al.Complex regulation and function of the inflammatory smooth muscle cell phenotype in atherosclerosis[J].J Vasc Res,2009,47(2):168-180
- [10] Kocaman SA.Asymmetric dimethylarginine,NO and collateral growth[J].Anadolu Kardiyol Derg,2009,9(5):417-420
- [11] De Hoon JN,Pickkers P,Smits P,et al.Calcitonin gene-related peptide: Exploring its vasodilating mechanism of action in humans [J].Clin Pharmacol Ther,2003,73(4):312-321
- [12] 赵守琪,于晓光,潘洪明,等.降钙素基因相关肽对血管内皮细胞凋亡的保护作用[J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(2):133-134
Zhao Shouqi,Yu Xiaoguang,Pan Hongming,et al. Effect of CGRP on the Apoptosis in Cultured Vascular Endothelial Cells [J]. Journal of Qiqihar Medical College, 2006,27(2):133-134
- [13] 林平,赵守琪,刘洋,等.CGRP对葡萄糖诱导血管内皮细胞凋亡保护作用的研究[J].哈尔滨医科大学学报,2005,39(2):18-120,123
LIN Ping,ZHAO Shou-qi,LIU Yang,et al. Effect of CGRP on the high glucose-induced apoptosis in cultured vascular endothelial cells [J]. Journal of Harbin Medical University, 2005,39(2):18-120,123
- [14] Micheletti RG,Fishbein GA,Currier JS,et al.Calcification of the internal elastic lamina of coronary arteries[J].Mod Pathol,2008,21(8): 1019-1028
- [15] Rogers MJ.Statins;Lower lipids and better bones [J].Nat Med,2000;6 (1):21-23
- [16] U.H.lerner and E.Persson.Osteotropic effects by the neuropeptides calcitonin gene-related peptide,substance P and vasoactive intestinal peptide[J].J Musculoskelet Neuronal Interact,2008,8(2):154-165
- [17] Villa I,Mrak E,Rubinacci A,et al.CGRP inhibits osteoprotegerin production in human osteoblast-like cell via Camp/PKA-dependent pathway[J].Am J Physiol Cell Physiol 2006,291(3): 529-537
- [18] Lerner UH.Deletions of genes encoding calcitonin/alpha-CGRP, amylin and calcitonin receptor have given new and unexpected insights into the function of calcitonin receptors and receptor-like receptors in bone [J].J Musculoskelet Neuronal Interact, 2006,6(1): 87-95

(上接第 2397 页)

- [11] Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina [J]. J Am Coll Cardiol, 2003,42(8):1339-1347
- [12] Su H, Huang Y, Takagawa J, et al. AAV serotype-1 mediates early onset of gene expression in mouse hearts and results in better therapeutic effect[J]. Gene Ther,2006,13(21): 1495-1502
- [13] Wang Z, Zhu T, Qiao C, et al. Adeno-associated virus serotype 8 efficiently delivers genes to muscle and heart [J]. Nat Biotechnol, 2005, 23(3): 321-328
- [14] Pacak CA, Mah CS, Thattaliyath BD, et al. Recombinant adeno-associated virus serotype 9 leads to preferential cardiac transduction in vivo[J]. Circ Res,2006 99(4): e3-e9
- [15] Work LM, Buning H, Hunt E, et al. Vascular bed-targeted in vivo gene delivery using tropism-modified adeno-associated viruses [J]. Mol Ther,2006, 13(4): 683-693
- [16] Ferrarini M, Arsic N, Recchia FA, et al. Adeno-associated virus-mediated transduction of VEGF165 improves cardiac tissue viability and functional recovery after permanent coronary occlusion in conscious dogs[J]. Circ Res, 2006,98(7):954-961
- [17] Pacak CA, Mah CS, Thattaliyath BD, et al. Recombinant adeno-associated virus serotype 9 leads to preferential cardiac transduction in vivo.[J] Circ Res,2006,99(4):e3-e9
- [18] Vandendriessche T, Thorrez L, Acosta-Sanchez A, et al. Efficacy and safety of adeno-associated viral vectors based on serotype 8 and 9 vs. lentiviral vectors for hemophilia B gene therapy [J]. J Thromb Haemost, 2007,5(1):16-24
- [19] Di Pasquale G, Chiorini JA.AAV Transcytosis through Barrier Epithelia and Endothelium[J]. Mol Ther, 2006,13(3):506-516
- [20] McCarty DM, Young SM Jr, Samulski RJ.Integration of adeno-associated virus (AAV) and recombinant AAVvectors [J].Annu Rev Genet,2004,38:819-45
- [21] Wang Z, Ma HI, Li J, et al. Rapid and highly efficient transduction by double-stranded adeno-associated virus vectors in vitro and in vivo[J]. Gene Ther, 2003,10(26):2105-2111