

松弛素对血管作用的研究进展

苏 文 王 萍 陈 晖 李虹伟

随着人们生活水平的提高和人均寿命的延长,心脑血管疾病正成为威胁人类健康的头号杀手,如何有效改善血管的结构和功能、减少心脑血管临床事件的发生也随之成为医学界的研究热点。众所周知,血管的功能受血管内皮、平滑肌和结缔组织等多方面的影响,其中尤以内皮功能对血管整体情况的影响更为显著。近年来,人们发现了松弛素(relaxin,RLX)、前列腺素、内皮素等多种血管活性物质,松弛素最初是作为一种妊娠相关激素被发现,而最近的研究则表明松弛素是一种能作用于循环、泌尿、呼吸、神经、生殖等多个系统和器官的多效能激素,其对内皮细胞、平滑肌和结缔组织所分别产生的作用提示我们关注它的心血管综合保护作用。

一、松弛素及其受体

1926年,Frederick Hisaw将妊娠豚鼠或兔子的血清注入到未受孕的豚鼠体内,发现引起了后者耻骨韧带的明显松弛,由此提取出了松弛素。松弛素主要在黄体或前列腺产生,分子质量为6kDa,由2条分别含有22和35个氨基酸残基的肽链组成,链内和链间皆由二硫键进行连接,其分子结构与胰岛素的结构很相似,所以长期以来被认为属于胰岛素样生长因子家族的一员,直到最近才证实松弛素是一种肽类激素。松弛素家族包括人松弛素(H1~3)、胰岛素样肽(insulin-like peptide,INSL)3~6,并由相应的基因进行编码,其中,RLX2基因编码的H2是对人类起作用的主要松弛素。

松弛素受体是一种G蛋白偶联受体,其细胞外区含多个亮氨酸重复序列,因而又被称为富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体(leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptors,LGRs),2002年,Hsu等发现了LGR7和LGR8,并将它们分别归为松弛素家族肽受体(relaxin family peptide receptors,

RXFP)1和2,RXFP1是H2松弛素的主要受体,在人类心血管系统中起到重要的作用。而RXFP2主要与INSL3结合,随着研究深入,新的松弛素受体也在不断被发现,如RXFP3、RXFP4等。松弛素与其受体结合后能激发复杂的细胞内信号传导通路,通过cAMP、NO等第二信使引起一系列的生化反应。曾经认为只有生殖系统中富含LGRs,但是后来的很多实验已经证实了在心血管系统、神经系统中也分布着很高密度的LGRs,因此松弛素作为一种多效能激素,对人体内的多个靶器官均能产生一定作用。试验证明,慢性心力衰竭患者体内产生的松弛素及其mRNA的表达明显增加,且增加程度与心力衰竭的严重程度成正比,由此推测,松弛素可能与ANP、BNP等一样,能作为一种血管活性物质对心功能不全产生代偿^[1]。

二、松弛素对血管系统的作用

1. 松弛素介导血管舒张:早在20世纪50年代,Casten等将猪的松弛素提取出来,注射到患有外周血管疾病的患者体内,发现引起了短暂的缺血症状的改善,而对于那些同时患有缺血性心脏病的患者,则减少了硝酸酯类药物的用量,这个重要的发现提示了松弛素对外周血管及冠状动脉系统具有直接的舒张作用。Carol Fisher将松弛素和ANP、前列腺素等血管活性物质对血管的舒张作用进行了比较,发现松弛素舒张血管的力度与前列腺素基本持平,而远大于ANP的能力,浓度同为 10^{-11} mol/L时,松弛素引起的阻力血管扩张度为26%,而ANP仅为0.68%。但同时也发现,松弛素并非对人体内所有血管都能产生舒张作用,其对肺动脉的舒张作用要明显弱于对体循环中各阻力小动脉的作用^[2]。

(1) 松弛素促使内皮细胞合成血管舒张因子:多个试验发现,松弛素对血管的舒张作用呈内皮依赖性,将内皮移除后,松弛素的作用会受到很大影响^[2,3]。内皮细胞能合成和释放多种血管舒张因子,其中NO是一种公认的血管保护因子。它可以介导血管平滑肌细胞的舒张,并能通过下调内皮细胞黏附因子而减少血小板及白细胞在血管内皮的黏附,保护

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81100169)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心

通讯作者:陈晖,硕士生导师、副教授、副主任医师,电子信箱:

15901120705@163.com

血管内皮免受炎症反应的损伤,从而延缓动脉粥样硬化的进展。

体外试验发现在人的脐静脉内皮细胞培养基中加入松弛素可以使内皮细胞产生的 NO 水平呈剂量依赖性增加^[4],进而引起血管平滑肌细胞内 cGMP 增加,伴 Ca^{2+} 减少,致使平滑肌细胞的收缩丝松弛。松弛素增加内源性 NO 的生成主要通过以下 3 条途径^[5,6]:第 1 条途径是增加一氧化氮合成酶(NO synthases, NOS) II 的表达及其活性。松弛素与血管平滑肌细胞上的 G 蛋白偶联受体结合后能激活 cAMP,进而上调 PKA 的表达,PKA 可以将 I κ B - α 磷酸化使其失活,从而失去其对转录因子 NF - κ B 的抑制,NF - κ B 移位至细胞核,最终促进 NOS II 的表达。第 2 条途径是通过增加 NOS III 的活性。这条途径同时也是乙酰胆碱、缓激肽等血管活性物质增加 NO 生成的途径,包括松弛素在内的这些血管活性物质与其受体结合后,G 蛋白的 $\beta\gamma$ 亚单位发生构象改变,激活 PI_3K ,进一步激活 PKB,PKB 能够将 NOS III 的丝氨酸残基磷酸化从而增加其活性。第 3 条途径是通过刺激细胞外基质中活性物质的合成,松弛素能诱导白明胶酶的活性,将内皮素 - 1(ET - 1)剪切为具有生物活性的 ET_{1-32} ,继而激活 ET_B 受体,诱导 NOS 的活性,增加 NO 的合成。研究证实,细胞内的 NOS 主要有 NOS I、NOS II、NOS III 3 种类型。其中,NOS II 和 NOS III 均受到松弛素的调节,可见松弛素在很大程度上决定了内源性 NO 的生成量^[5]。

(2) 松弛素作用于血管平滑肌细胞及结缔组织,改善血管重塑:多个研究证实,松弛素可以改善血管壁的重构,增加血管的顺应性。在 Debrah 等人的研究中,用微量泵向小鼠体内输注 $1\mu\text{g/h}$ 的 rhRLX 5 天,之后对其肾小动脉和髂动脉的血管壁结构及张力进行评估,发现 rhRLX 治疗组小鼠的肾小动脉血管壁管腔面积、壁腔比、平滑肌细胞密度均比安慰剂组要高,而胶原蛋白的含量则比安慰剂组低,松弛素基因敲除组小鼠的肾小动脉血管壁各参数则恰好相反,可见松弛素能改变肾小动脉的结构,扩大动脉管腔面积,减少胶原蛋白沉积,降低血管平滑肌的张力,从而增加血管的顺应性。但 Debrah 同时也发现小鼠的髂动脉并没有出现类似的变化,松弛素对血管的作用大小依赖于血管的类型^[7]。而 Xu 等人的研究结果则显示松弛素甚至能逆转年龄增长及高血压所引起的动脉硬化。他们选择了 17 个月龄的老年自发性高血压大鼠,用皮下埋植注射泵的形式每天按 0.5mg/kg

给予 rhRLX,2 周后对大鼠的颈动脉进行分析,发现松弛素治疗组大鼠的血管直径、管壁厚度、平滑肌细胞数目、胶原蛋白含量均不同于对照组大鼠,实验组大鼠的弹性蛋白/胶原蛋白比值为 0.63 ± 0.03 ,而对照组只有 0.47 ± 0.02 ,弹性蛋白主要与血管壁的弹性相关,胶原蛋白则决定了血管壁的僵硬程度,由此可见松弛素治疗能有效降低高龄及自发性高血压大鼠大动脉的血管僵硬程度,逆转其血管重构^[8]。

2. 松弛素促进血管再生:松弛素不仅能对血管产生舒张作用,还能促进血管再生。尤其在缺血损伤部位,RLX 具有类血管生长因子样作用,可刺激血管新生,从而促进创口愈合。Schöndorf 等^[9]研究了 2 型糖尿病患者内皮细胞内松弛素、VEGF、s - ICAM - 1、s - VCAM - 1 等多个参数之间的关系,发现松弛素的水平与 VEGF 的水平密切相关,在男性糖尿病患者身上尤为明显。Lee 等^[10]把能表达松弛素的腺病毒注射到小鼠的移植皮瓣中,发现相比于对照组而言,实验组小鼠生成的松弛素明显增多,其 VEGF 的表达及毛细血管的密度、皮瓣的血供量也随之上升,实验组皮瓣的存活面积显著高于对照组。Mu 等^[11]人的体内体外研究结果显示,在大鼠的伤口附近肌注松弛素能提高 Pax7(+)骨骼肌卫星细胞的活性,同时能抑制炎症反应,促进血管再生。而在体外 C2C12 肌母细胞及干细胞培养基中加入猪松弛素则能激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性,促使肌细胞的分化、迁移。不管是体内还是体外,松弛素所起到的再血管化作用均可以被 MMPs 阻滞剂所减弱,据此可推测,松弛素可能通过增加 MMPs 的活性而发挥其促血管再生作用。最近的一些研究发现,松弛素促血管再生的途径除了以上所述之外,还可以通过增加骨髓源性血管内皮细胞(bone marrow - derived endothelial cells, BMDEC)的数量来实现^[12]。

3. 松弛素拮抗血管收缩因子:多项研究已经证实,松弛素可以抑制内皮素和血管紧张素 II 的血管收缩作用。对缩血管物质(如去甲肾上腺素、血管紧张素 II 等)诱发的高血压小鼠模型和自发性高血压小鼠模型使用相同浓度的松弛素干预时,缩血管物质诱导的模型组对松弛素的反应更强,可见外源性的松弛素可以有效地抑制血管紧张素 II 等物质的作用。用松弛素对高血压大鼠的肠系膜动脉进行预处理可明显减轻其对精氨酸加压素或去甲肾上腺素的缩血管反应。血管紧张素 II 能通过 RAAS 系统引起肾动脉

收缩、GFR 下降,这种 RAAS 系统的激活也可以被松弛素所拮抗^[13]。ET-1 是一种很强的缩血管物质,同时也是一种炎症因子,Alexiou 等^[14]测定了大鼠肺脏发生再灌注损伤时其肺组织内 ET-1 的含量,发现松弛素治疗组大鼠肺组织内的 ET-1 水平比对照组降低了 3.6 倍,充分证明松弛素对 ET-1 具有拮抗和调节作用,并发现松弛素能通过调节 ET-1、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等活性物质的水平来发挥其抗炎、保护血管内皮和减少组织损伤的作用。

三、松弛素对血管系统疾病的治疗前景

高血压、动脉粥样硬化、心脑血管、外周血管疾病等都属于血管系统的病理状态,根据松弛素所引起的血管舒张、内皮保护及其所能产生的改善血管重塑作用,推测松弛素缺乏是以上各疾病发生的重要相关因素。比如,杨艳瑞等^[15]分析了妊娠期高血压患者血清中松弛素含量,发现其浓度明显低于正常孕妇,并且其血清中松弛素浓度与血压升高的程度呈显著负相关,由此可知松弛素分泌不足或松弛素受体敏感性下降可能是引起妊娠期高血压疾病的重要原因。因此,松弛素或松弛素相关药物可能为临床治疗高血压、动脉粥样硬化等血管系统疾病提供一条新的途径。尽管近期的大量研究结果正越来越深入地解析出松弛素所能产生的作用,但目前仍有一些问题没有得到解答,如松弛素所产生的血管作用是否会根据血管类型不同而不同,松弛素是自身还是协同其他内源性物质发挥血管作用,其真正应用于人体后会不会产生一些未知的不良反应等。进一步探讨松弛素对血管的作用机制,推动松弛素尽早应用于临床具有重要的意义,必将为改善血管的结构和功能、促进人类健康勾勒出新的前景。

参考文献

- 1 Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, *et al.* The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure[J]. *FASEB J*, 2001, 15(12): 2187-2195
- 2 Carol F, Margaret M, Ian M, *et al.* Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the Heart? [J]. *Circulation*, 2002, 106(3): 292-295
- 3 McGuane JT, Debrah JE, Sautina L, *et al.* Relaxin induces rapid dilation of rodent small renal and human subcutaneous arteries via PI3 kinase and nitric oxide[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(7): 2786-2796
- 4 Quattrone S, Chiappini L, Scapagnini G, *et al.* Relaxin potentiates the expression of inducible nitric oxide synthase by endothelial cells from human umbilical vein in in vitro culture[J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10(5): 325-330
- 5 Baccaril MC, Bani D. Relaxin and nitric oxide signalling[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2008, 9(6): 638-645
- 6 Nistri S, Bani D. Relaxin receptors and nitric oxide synthases: search for the missing link[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1: 5
- 7 Debrah DO, Debrah JE, Haney JL, *et al.* Relaxin regulates vascular wall remodeling and passive mechanical properties in mice[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 111(1): 260-271
- 8 Xu Q, Chakravorty A, Bathgate RA, *et al.* Relaxin therapy reverses large artery remodeling and improves arterial compliance in senescent spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1260-1266
- 9 Schöndorf T, Forst T, Hohberg C, *et al.* Relaxin expression correlates significantly with serum changes in VEGF in response to antidiabetic treatment in male patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Lab*, 2007, 53(3-4): 193-198
- 10 Lee WJ, Yun CO, Yun IS, *et al.* Augmentation of rat skin flap viability by relaxin-expressing adenovirus[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(6): 709-717
- 11 Mu X, Urso ML, Murray K, *et al.* Relaxin regulates MMP expression and promotes satellite cell mobilization during muscle healing in both young and aged mice[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(5): 2399-2410
- 12 Segal MS, Sautina L, Li S, *et al.* Relaxin increases human endothelial progenitor cell NO and migration and vasculogenesis in mice[J]. *Blood*, 2012, 119(2): 629-636
- 13 Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, *et al.* Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14(4): 321-329
- 14 Konstantin A, MD, Klaus M, Angelika W, *et al.* Relaxin is a candidate drug for lung preservation: Relaxin-induced protection of rat lungs from ischemia-reperfusion injury[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(4): 454-460
- 15 杨艳瑞, 张鹏举, 李晓红, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清松弛素浓度的变化及其临床意义[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(8): 583-584

(收稿: 2011-12-10)

(修回: 2011-12-21)