催产素生物学功能研究进展

杨　柳　张　晶　刘　荣　高昕媛

摘　要　催产素(OT)主要由下丘脑视上核及室旁核细胞合成和分泌,经过垂体后叶释放入血的一种九肽神经内分泌激素,它有促进分娩,哺乳,预防产后出血等基本功能,最新研究表明 OT 可以抑制食物的摄入量及胃排空,降低体重、抗炎、抑制氧化应激及凋亡,在骨代谢、能量代谢、心脏保护、精神疾病等多种方面发挥重要作用,是具有多重生物学作用的多肽激素。本文将对 OT 的形态、受体、生理功能的研究进展及对疾病的影响等方面做一综述。

关键词　催产素　结构　能量代谢　功能　治疗

中图分类号　R984　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.004

一、催产素的分泌及结构

神经性垂体激素都是在半胱氨酸的残留物 1 和 6 之间有一个二硫键,由六氨基酸环以及羧基末端、α 酰胺化和三个残基尾端组成的九肽。在所有物种中,OT 和血管加压素基因在同一个染色体位点上,但被转录成相反的方向。两者肽链结构只在第 3 位和第 8 位的氨基酸不同,分别为异亮氨酸、亮氨酸,相似的结构使两者功能相互交叉。同时,这些氨基酸残基的极性和差异能使血管加压素和 OT 与各自的受体相互作用。OT 作为一种神经垂体多肽,其氨基酸序列从 C 端至 N 端分别为半胱氨酸 - 酪氨酸 - 异亮氨酸 - 谷氨酰胺 - 天冬酰胺 - 半胱氨酸 - 脯氨酸 - 亮氨酸 - 甘氨酸,第 1 和第 6 位氨基酸之间形成二硫键,使其分子结构呈环状,相对分子质量为 1007。OT 在下丘脑室旁核及视上核神经元合成,从脑垂体后叶释放进入血液,通过 G 蛋白偶合受体产生广泛的调节子宫收缩,促进分娩及止痛等作用(中心效应)。同时,作为一种神经递质,从神经元细胞膜的多种部位释放,影响大脑调节情绪,减缓精神焦虑等社会行为(边缘效应)[1]。

二、催产素的受体

催产素受体(OTR)基因的位点为 3p25 ~ 3p26.2,长度为 17kb,包括 3 个内含子和 4 个外显子,外显子 1 和 2 对应非编码区域,3 和 4 编码了 OTR 的氨基酸。人类 OTR mRNAs 有两种大小,乳腺相对分子质量为 3.6kb,在卵巢、子宫内膜、子宫肌层相对分子质量为 4.4kb。人类 OTR 是由 9 种氨基酸构成,含有 7 个跨膜结构域的神经多肽,OTR 基因在多种外周组织中表达,其表达受到各种信号的控制。OTR 在黑质、海马、纹状体、前扣带皮质、脑干、基底核等部位广泛分布[2]。OTR 与 GTP 蛋白偶合在一起,激活磷脂酶 C,产生肌醇三磷酸盐和 1,2 - 二酰基甘油,肌醇三磷酸触发细胞内 Ca^{2+} 释放,二酰基甘油刺激蛋白激酶 C,进而引起各种细胞事件。例如,在子宫内膜或乳腺上皮细胞中,OTR 引起肌凝蛋白链激酶活性的激活,引发平滑肌收缩进而引起子宫收缩。在神经内分泌细胞中,Ca^{2+} 水平升高控制细胞兴奋,在基因转录和蛋白质合成方面也有重要作用。OT 在肾脏、卵巢、睾丸、垂体、心脏、血管内皮细胞、脂肪细胞、胰岛细胞等多种组织中表达,同时 OT 受体广泛存在,因此其具有广泛的生物学功能。

三、催产素调节能量代谢和摄食

能量代谢系统是依靠机体一系列激素和肽类的功能实现的,OT 在能量代谢,摄食的调节中起到至关重要的作用。下丘脑存在两种神经元,促进摄食的神经肽 Y 和抑制食欲的阿片 - 促黑素皮质素原,催产素与两者相互影响,维持机体能量平衡。Zhang 等[3]在高脂肪饮食饲养大鼠的第三脑室注射 OT 进行实验,结果显示 OT 可以抑制大鼠体重增加。缺乏 OT 和 OTR 的老鼠体重增加,从而引起肥胖导致血糖升高等一系列的代谢紊乱问题[4]。在能量代谢方面,OT 可以通过中枢系统发挥重要作用,它作为一种神经递质,调节下丘脑垂体肾上腺轴活动和去甲肾上腺素的浓度,从而调节食物摄入量,降低体重[5]。Qian 等[6]研究报告称,肥胖与正常体重人群的血液 OT 水

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(H2015057)

作者单位:150001　哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科

通讯作者:高昕媛,副教授,硕士生导师,电子信箱:741564412@qq.com

平相比显著降低,并且与 BMI、腰围、臀围、腰臀比、胆固醇,胰岛素抵抗模型呈负相关。Volker 等[7]指出:健康男性鼻腔内应用 OT 后,会抑制食物的摄入,并且与食物种类相关。OT 通过鼻黏膜吸收为肥胖和代谢紊乱的患者减肥及促进脂质代谢的相关研究取得了一定成功。并且其衍生物和类似物有效控制体重和血糖平衡[8]。因此,OT 是否未来有望成为一种有效的靶向药物用来治疗肥胖和代谢性疾病,还需要进一步的实验研究。

四、催产素对精神系统的影响

最近研究表明 OT 与许多神经精神疾病密切相关,如自闭症,抑郁症和精神分裂症。Tachibana 等[9]通过对 8 例自闭症儿童剂量依赖方式鼻腔内滴入 OT,并且测量血压,尿液、血液等监测其不良反应,结果显示有 6 例自闭症儿童在交流和与他人互动有所提高,自闭症有所改善,并表现出良好的依从性且没有不良反应。虽然此实验样本量较小,数据不够充分,但是它为自闭症患者的治疗提供了新思路。神经炎症和线粒体功能障碍与抑郁症的病理生理学有关,Amini - Khoei 等[10]通过脑室内注射 OT,可以改善线粒体功能,减少免疫炎性反应,进而减弱了抑郁症状。Rubin 等[11]研究表明在精神分裂症患者中较高的 OT 水平与较不严重的精神症状有关。此外,OT 干预后的精神分裂症患者的社会认知能力(心理理论, 社会记忆)显著提高, 精神分裂的典型阴性和阳性症状明显减弱[12,13]。有研究证实鼻内应用 OT(每天 40 单位,每日 2 次)作为抗精神病药物的辅助治疗,连续应用 3 周后治疗组症状改善程度明显多于安慰剂对照组[14]。OT 对精神分裂症状的有益影响的机制尚不清楚,猜想可能与其调节中脑边缘多巴胺通路和改变杏仁核激活的能力相关。综上所述,OT 在临床治疗精神疾病方面已经取得了一些进展,期待其广泛应用于临床,为患者提供更多,更有效的治疗方式。

五、催产素对消化系统的影响

有研究证实 OT 及 OTR mRNAs 在胃肠道中表达[15]。在诱导的胃和十二指肠溃疡模型中,OT 具有抗溃疡的作用,与其抗组胺等分泌有关。由氧自由基导致脂质过氧化对细胞膜造成破坏,介导结肠炎的发展,是结肠炎发生的重要机制之一。Işeri 等[16]实验表明,在老鼠溃疡性结肠炎模型中,OT 治疗可减轻结肠炎的严重程度,炎性反应和结肠的氧化损伤,改善症状。此外,OT 还可抑制结肠炎组织中 MDA 产生,从而减少脂质过氧化并且维持细胞的完整性。OT 通过抗氧化,抑制中性粒细胞浸润等机制对抗结肠炎的发生与发展。另外有研究显示 OT 刺激结肠运动,可以改善结肠蠕动障碍患者中的临床症状[17]。动物研究显示,OT 通过改变孤束核与迷走神经背核等神经元的兴奋性,进而抑制胃运动、摄食、减少胃液分泌和饮水[18]。OT 还可以通过刺激缩胆囊素的释放抑制胃排空[19]。以上研究表明,OT 抑制胃运动,刺激结肠运动,对抗结肠炎的发生与发展,消化系统疾病可能有一些有益的影响。

六、催产素对糖尿病及并发症的影响

催产素可以调节葡萄糖和胰岛素稳态,它促进葡萄糖摄取,依据血浆中的血糖变化来刺激胰岛 A 细胞分泌胰高血糖素和胰岛 β 细胞分泌胰岛素,参与糖尿病的病理生理机制,具有改善糖耐量,胰岛素抵抗等作用。糖尿病的动物模型中肌内注射 OT,通过改变葡萄糖,脂质代谢,促进胰岛细胞组织的再生,改变胰岛素敏感度等方面对糖尿病大鼠有积极治疗作用[20]。糖尿病患者中,OT 通过促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗,增加组织对葡萄糖的摄取来降低血糖。此外,在糖尿病大鼠模型中,OT 治疗显著提高复合肌肉动作电位(CMAP)振幅,缩短 CMAP 持续时间,阻止施万细胞损伤,减慢神经脱髓鞘过程,加速髓鞘再生。OT 还可以通过抑制炎症,氧化应激和细胞凋亡通路缓解高血糖对周围神经元的损害作用[21]。因此,OT 在保护糖尿病周围神经病变中可能扮演重要角色。笔者推测,在应用 OT、OT 类似物或受体激活剂激活 OTR 通路可能是治疗糖尿病及其并发症的一种新方法。

七、催产素对骨代谢的影响

成骨细胞和破骨细胞都有 OTR 的表达,其刺激能增强骨质量。Colaianni 等[22]通过动物实验显示,OT 可以由成骨细胞产生。与健康同龄人相比,在绝经期妇女合并骨质疏松患者中血浆 OT 水平显著降低[23]。此外,在雄性或雌性小鼠中敲除 OT 或 OT 受体可以使骨量减少,导致骨质疏松[24]。在小鼠中应用 OT 治疗显示骨密度和成骨细胞的形成都明显增加[25]。在细胞水平上,OT 通过调节骨形态蛋白 - 2,刺激成骨细胞分化。OT 活化促进成骨细胞内钙离子释放引发 JNK、P38、ERK、PKA、PI_3K 等细胞级联反应,导致前列腺素 E_2 合成增加,从而维持骨代谢平衡[26]。来自骨髓的脂肪细胞分泌的脂肪因子(瘦素脂联素)与骨平衡有关。在培养的人类外周血单核细胞中,瘦素通过抑制人类巨噬细胞集落刺激因子

(M－CSF)和破骨细胞分化因子(RANKL)的激活系统,抑制破骨细胞生成,促进骨细胞分化和骨形成,增加骨量[27]。脂联素通过抑制人类 $CD14^+$ 单核细胞分化为破骨细胞以及破骨细胞的活性,进而抑制破骨细胞,它还通过增强成骨细胞碱性磷酸酶 mRNA 的表达,激活成骨细胞[28]。因此,OT 在治疗骨质疏松,骨代谢异常等方面可能也存在益处。

八、催产素对心血管系统的影响

OT 和 OTR 在人类和老鼠的心脏中都有表达,OT 被认为是一种心血管激素,具有心脏保护作用,其作用机制可能包括以下方面[29]:降低血压、负性肌力作用、副交感神经调节、血管舒张、抗炎、抗氧化等。实验诱发的心肌梗死的大鼠模型体内,OT 促进心脏愈合过程以及改善心脏收缩性,减少炎症并刺激血管生成[30]。心房扩张血容量增加时,通过右心房、颈动脉窦压力感受器促进下丘脑释放 OT, 进而引起右心房释放大量的心房利钠肽,一氧化氮等物质减缓心脏收缩,心排出量降低、外周血管扩张,血容量下降[31]。心脏 OT 系统已被证实可以调节心脏细胞的存活途径,并为缺血性心脏损伤提供保护。通过体外培养大鼠心室肌细胞(H9C2),诱导其发生缺血再灌注损伤,结果显示 OT 可减少活性氧的产生,对抗缺血再灌注损伤,通过 Akt,PKG 等信号通路的磷酸化,从而保护心室肌细胞。OT 在心血管方面还具有抗炎、抗纤维化等作用[32]。因此,OT 在保护心血管方面发挥重要作用,在临床上可能作为新的治疗手段,但还有待进一步研究。

九、催产素的其他影响

催产素具有多种有益影响之外,OT 还具有一些其他作用,研究表明人类海马中的 OT 可降低记忆能力,动物的海马中注入 OT 可干扰记忆合成,阿尔茨海默症患者海马及颞叶中的 OT 水平明显升高[2]。在人类中应用 OT 可显著损害记忆过程,说明 OT 对学习和记忆方面有不利影响。此外,缺乏或者过量的 OT 会对心脏的发育产生危害,药理剂量 OT 在心肌收缩力下降、血压升高、心率加快等不良反应方面的发生明显增加。以上表明 OT 还具有一些不良反应。

十、展　望

催产素还具有多种生物学功能,在人类蛛网膜下腔注射 OT 可以有效缓解腰背痛,具有镇痛作用。在动物实验中表明 OT 可以作为一种利尿剂,但是在人类中是否有相同作用尚未描,有待进一步探索研究。OT 拮抗剂降低阿片类药物的浓度,可能通过调节多巴胺的水平而抑制对此类药物的依赖。此外,OT 治疗显著减少 Bax,半胱天冬酶 3 和半胱天冬酶 8 等凋亡标志物的表达,具有抗凋亡的作用。OT 还可以作为一种抗炎、抗氧化应激及免疫调节剂,通过抗炎和促炎细胞因子保持平衡,在组织愈合中起至关重要的作用。

综上所述,OT 广泛参与了人类多种生理功能,在能量代谢,心理、认知、精神系统,消化系统,糖尿病及其并发症,骨代谢,心血管系统等方面都扮演重要角色,其作用和功能受到越来越多的关注。对 OT 更深入的研究可能对多种疾病提供新的治疗手段。开发 OT、OT 激动剂、OT 拮抗剂等新型小分子药物有望成为一种有效的潜在治疗方式。但是 OT 的安全性、用药途径、有效性及给药剂量需要开展更多的样本进行临床研究证实,如何发挥 OT 功能的多样性及特异性,是我们面临的新挑战。

参考文献

1 Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation [J]. Physio Rev,2011,81(2):630－668

2 Tost H, Kolachana B, Hakimi S,*et al*. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic－limbic structure and function [J]. Proc Nat Acad Sci,2010, 107(31):13936－13941

3 Zhang H, Wu CG,Chen QF, *et al*. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models [J]. PLoS One,2013, 8(5):e61477

4 Amerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin－deficient mice[J]. Obesity (Silver Spring),2009,17(5):980－984

5 Schwartz MW, Woods SC, Porte D,*et al*. Central nervous system control of food intake [J]. Nature,2000,404(6778):661－671

6 Qian W, Zhu T, Tanq B, *et al*. Decreased circulating levels of oxytocin in obesity and newly diagnosed type 2 diabetic patients [J]. J Clin Endocrinol Metab,2014, 99(12):4683－4689

7 Volker O, Graham F, Hendrik L, *et al*. Oxytocin reduces reward－driven food intakein humans [J]. Diabetes,2013,62(10):3418－3425

8 Olszewski PK, Klockars A, Levine AS. Oxytocin and potential benefits for obesity treatment [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017,24(5):320－325

9 Tachibana M, Kagitani－Shimono K, Mohri I,*et al*. Long－term administration of intranasal oxytocin is a safe and promising therapy for early adolescent boys with autism spectrum disorders [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2013 ,23(2):123－127

10 Amini－Khoei H, Mohammadi－Asl A, Amiri S, *et al*. Oxytocin mitigated the depressive－like behaviors of maternal separation stress through modulating mitochondrial function and neuroinflammation [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017,2(76):169－178

11 Rubin LH, Carter CS, Drogos L, *et al*. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2010, 124(1-3): 13-21

12 Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, *et al*. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia [J]. Schizophrenia Research, 2011, 132(1): 50-53

13 Feifel D. Oxytocin as a potential therapeutic target for schizophrenia and other neuropsychiatric conditions [J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37(1): 304-305

14 Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, *et al*. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients [J]. Biol Psychiatry, 2010, 68(7): 678-680

15 Monstein HJ, Grahn N, Truedsson M, *et al*. Oxytocin and oxytocin-receptor mRNA expression in the human gastrointestinal tract: a polymerase chain reaction study [J]. Regul Pept, 2004, 119(1-2): 39-44

16 Işeri SO, Sener G, Saglam B, *et al*. Oxytocin ameliorates oxidative colonic inflammation by a neutrophil-dependent mechanism [J]. Peptides, 2005, 26(3): 483-491

17 Ohlsson B, Ringstrom G, Abrahamsson H, *et al*. Oxytocin stimulates colonic motor activity in healthy women [J]. Neurogastroenterol Motil, 2004, 16(2): 233-240

18 Asad M, Shewade DG, Koumaravelou K, *et al*. Gastric antisecretory and antiulcer activity of oxytocin in rats and guinea pigs [J]. Life Sci, 2001, 70(1): 17-24

19 Wu CL, Hung CR, Chang FY, *et al*. Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastric emptying by oxytocin in male rats [J]. Pflugers Arch, 2002, 445(2): 187-193

20 Elabd S, Sabry I, Mohasseb M, *et al*. Oxytocin as a novel therapeutic option for type I diabetes and diabetic osteopathy [J]. Endocr Regul, 2014, 48(2): 87-102

21 Erbas O, Taşkıran D, Oltulu F, *et al*. Oxytocin provides protection against diabetic polyneuropathy in rats [J]. Neurol Res, 2017, 39(1): 45-53

22 Colaianni G, Di Benedetto A, Zhu L, *et al*. Regulated production of the pituitary hormone oxytocin from murine and human osteoblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 411(3): 512-515

23 Elabd C, Basillais A, Beaupied H, *et al*. Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverse so steoporosis [J]. Stem Cells, 2008, 26(9): 2399-2407

24 Tamma R, Colaianni G, Zhu LL, *et al*. Oxytocin is an anabolic bone hormone [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(17): 7149-7154

25 Colaianni G, Sun L, Zaidi M, et al. Oxytocin and bone [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 15; 307(8): 970-977

26 Danciu TE, Adam RM, Naruse K, *et al*. Calcium regulates the PI3K-Akt pathway in stretched osteoblasts [J]. FEBS Lett, 2003, 536(1-3): 193-197

27 Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, *et al*. Leptin inhibits osteoclast generation [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(2): 200-209

28 Oshima K, Nampei A, Matsuda M, *et al*. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(2): 520-526

29 Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, *et al*. Oxytocin is a cardiovascular hormone [J]. Braz J Med Biol Res, 2000, 33(6): 625-633

30 Gutkowska J, Jankowski M. Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation [J]. J Neuroendocrinol, 2012, 24(4): 599-608

31 Petersson M, Cardiovascular effects of oxytocin [J]. Prog Brain Res, 2002, 139: 281-288

32 Gonzalez-Reyes A, Menaouar A, Yip D, *et al*. Molecular mechanisms underlying oxytocin-induced cardiomyocyte protection from simulated ischemia-reperfusion [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 412: 170-181

(收稿日期:2017-07-20)
(修回日期:2017-08-30)

keap1-Nrf2 与 NF-κB 信号通路相关性研究进展

李振喜

摘　要　keap1 是细胞内信号通路中一种非常重要的调节蛋白,其最常见的靶标蛋白是核转录因子 Nrf2,主要介导细胞抗氧化应激反应。keap1 除了能调节 Nrf2,还能直接影响 NF-κB 信号通路,与炎症、肿瘤、白血病、神经系统疾病等关系密切。keap1 可以介导不同的信号通路,协调不同信号通路的反应。本文主要就 keap1-Nrf2 与 NF-κB 信号通路相关性的研究进展做一简要综述。

关键词　keap1　Nrf2　NF-κB　信号通路

基金项目:福建省泉州市科技计划项目(2014Z57)
作者单位:362011　泉州医学高等专科学校基础医学部