· 综 述 ·

p75 神经营养因子受体在心血管系统中的作用

蓝云锋 综述，李 泱 审校

（解放军总医院老年心血管病研究所，北京 100853）

【摘 要】 p75 神经营养因子受体属于神经营养因子的受体之一。越来越多的研究表明，p75NTR 在心血管系统自主神经中发挥重要的作用，不仅促进交感神经的生长发育，还调节心脏神经递质的释放。p75NTR 还抑制新生血管形成，具有一定的抗血管生成作用，且介导平滑肌细胞凋亡，加重血管粥样硬化损伤。p75NTR 这些特性表明其抑制剂存在重要的治疗潜能，或许能够改善缺血所致的损伤，如冠心病、急性心肌梗死、周围血管病变等。

【关键词】 p75NTR；交感神经；动脉粥样硬化；心室重构

【中图分类号】R322.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-5403（2011）03-0286-03

Roles of p75 neurotrophin receptor in cardiovascular system

LAN Yunfeng, LI Yang

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 p75 neurotrophin receptor (p75NTR) is one of the neurotrophins receptors. Many studies have indicated that p75NTR plays an important role in the cardiovascular autonomic nervous system, such as promoting growth and development of sympathetic nerve, regulating cardiac neurotransmitter release. P75NTR have showed the strong anti-neovascularization effect in a mouse model of limb ischemia, so-called anti-angiogenic action. It was demonstrated that p75NTR was an inducer of smooth muscle cell apoptosis in atherosclerotic lesions. These suggest the therapeutic potential of p75NTR inhibition to combat ischemia-induced damage, such as coronary heart disease, acute myocardial infarction, peripheral vascular disease and so on.

【Key words】p75NTR; sympathetic nerve; atherosclerosis; ventricular remodeling

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30770901)

p75神经营养因子受体（p75 neurotrophin receptor, p75NTR）属于神经营养因子（neurotrophins, NTs）的受体之一，神经营养因子包括神经生长因子（nerve growth factor, NGF）、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）、神经营养因子-3（neurotrophin-3, NT-3）和神经营养因子-4/5（neurotrophin-4/5, NT-4/5）等。p75NTR经过不同的信号转导通路诱导神经细胞的增殖、分化、迁移、凋亡、突触的建立和神经的形成，发挥多重生物学效应。近年发现p75NTR与心脏交感神经生长发育及分布密度相关，尤其在血管粥样硬化及心肌梗死后心肌组织交感神经的过度增生过程中起重要作用。笔者就p75NTR在心血管系统中作用的研究进展作一简介。

1 p75NTR 的特征及其作用特点

p75NTR是NTs的低亲和力受体，属于肿瘤坏死因子受体超家族，与各种NTs几乎以相同的低亲和力结合，亦可单独或在其他配基的参与下与CaMKⅡ、Sall2、Nogo、OMgp、ephrin A等相互作用，目前尚未发现与p75NTR高亲和力结合的配基。p75NTR属于Ⅰ型膜蛋白，分子质量为75 ku，由399个氨基酸组成，包含3个区域：富含半胱氨酸的膜外区、一次性跨膜区和胞内区。其膜外区由4个半胱氨酸富集重复序列区组成，其中第2个重复序列是结合NTs所必需的。疏水的跨膜区由含22个氨基酸的单链组成，与p75NTR的磷酸化有关。胞内区则为靠近跨膜区含29个氨基酸的Chopper结构。该结构对于p75NTR发挥生理作用非常重要，Vander等[1]通过敲除外显子Ⅲ产生了短-p75NTR，发现后者可不依赖膜外区及配体独立诱发细胞凋亡，表明Chopper结构在细胞凋亡效应中发挥重要作用。进一步研究发现，Chopper结构通过棕榈酰化与细胞膜脂筏结合[2]，诱导细胞凋亡，且此功能并不受酪氨酸激酶受体介导的限制。研究显示，p75NTR的信号转导通路主要包括NF-κB、JNK-p53-Bax及神经酰胺三条通路[3-5]。转录因子NF-κB通路一般在一些病理条件下（如低

收稿日期：2010-05-12；修回日期：2010-08-23

基金项目：国家自然基金（30770901）

通讯作者：李 泱, Tel: 010-66936762, Email: liyangbsh@ 163.com

氧血症）被激活，发挥抗凋亡效应，BDNF和NT-3与p75NTR结合后未见抗凋亡效应。去除NGF后p75NTR能激活JNK-p53-Bax凋亡通路诱导神经元凋亡，p53在该途径中起着关键的作用，其水平的高低决定了在体或离体神经元的凋亡发生与否。在缺乏酪氨酸激酶受体表达的细胞中，p75NTR与NGF的结合可引起神经酰胺的释放而激活神经酰胺通路，引起神经细胞生长的抑制和凋亡。

p75NTR 结构的复杂性决定了其生物效应的多样性。p75NTR 在不同状态下可介导不同的信号通路产生多重效应，甚至可以是截然相反的生物效应。当 p75NTR 未与 NGF 结合时可诱导细胞凋亡，而与 NGF 结合则可阻断细胞凋亡。p75NTR 还可以决定神经生长因子前体（proNGF）的神经营养性抑或是促进细胞凋亡的效应[6]。不同的 p75NTR 二聚体构象可能赋予不同的功能，不同的神经营养因子诱导不同的 p75NTR 构象改变，继而介导不同的信号活动[7,8]。此外，细胞的种类及其发育程度也影响着 p75NTR 对 NGF 的反应。在神经细胞中，p75NTR 促进细胞凋亡，而在其他细胞中则促进细胞迁移、生长和生存。Aurikko 等[9]还证明 p75NTR 膜外区的结合状态可反映其介导的效应类型。

2 p75NTR 与心脏自主神经的关系及其作用

p75NTR不仅参与运动神经和感觉神经损伤的再生，也在自主神经的发育和损伤再生中发挥重要的作用。p75NTR在交感神经生长过程中呈高表达，当突触一旦成功联接外周靶器官后，这种表达立即降低。在心脏自主神经系统中，p75NTR主要在心室高表达，NGF可通过其促进交感神经纤维增生，而交感神经过度支配的心室间质细胞的p75NTR表达较低；p75NTR分布于心脏神经干及神经末梢，而且主要存在于新生的交感神经中[10]。Beth等[11]发现，p75NTR主要调节心交感神经的发育和稳定，也制约着交感神经纤维的分布，进而影响心脏功能。通过对p75NTR基因缺失（$p75NTR^{-/-}$）小鼠的研究发现，$p75NTR^{-/-}$鼠的右心房副交感神经支配正常，但神经轴突发育迟缓，而右心房的交感神经主干分布明显减少，且交感神经纤维分布不均衡，导致交感神经递质释放降低，继而降低基础心率和应激系统对去甲肾上腺素的反应。进一步研究发现，$p75NTR^{-/-}$鼠出生后发育早期和成年后的心房交感神经密度差异较大。成年$p75NTR^{-/-}$鼠左心室心内膜几乎未发现交感神经纤维，而心外膜神经密度则呈现正常状态。上述结果进一步证明，p75NTR在交感神经分布及其生长发育过程中发挥重要作用，并与其分布的异质性密切相关。

p75NTR不仅促进交感神经的增生，而且还调节心脏神经递质的释放，实现心脏生理功能，此效应为p75NTR与TrkA/B两者协同作用的结果。$p75NTR^{-/-}$鼠右心室交感神经密度正常，但交感神经酪氨酸羟化酶含量和去甲肾上腺素增加，说明p75NTR在神经递质释放过程中发挥作用。Yang等[12]发现BDNF通过p75NTR介导短时间内快速升高胆碱能神经递质，减慢心率。Slonimsky等[13]则发现，TrkA和p75NTR信号通道协同调节自主神经系统的发育和功能，NGF通过TrkA受体酪氨酸激酶调节兴奋性神经递质，去甲肾上腺素的释放，而p75NTR、BDNF及CaMKⅡ相互作用促进抑制性神经递质，乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）的释放。Garcia等[14]通过免疫组织化学法描述了BDNF及p75NTR的位置，并通过对小鼠神经肌肉突触的研究进一步证明p75NTR主要存在于神经末梢，且发现内源性的BDNF通过p75NTR促进ACh的释放，而经TrkB介导则抑制ACh释放。Roxana等[15]发现NGF可使转录因子Sall2从Sall2-p75NTR结合物中分离，同时激活TrkA，促进Sall2易位生成神经核，核Sall2激活目标基因继而调节神经元的生长发育。

3 p75NT 受体对心血管系统的作用

p75NTR除在神经系统发挥作用外，越来越多的研究表明其在心血管内皮细胞及血管状态的调节中可发挥直接的调节效应。p75NTR在神经系统的调节方面表现出两重性，对于血管系统均表现为损害作用，如加速血管平滑肌细胞凋亡和内皮细胞的周期停滞。Wang等[16]研究认为，p75NTR介导的平滑肌细胞凋亡是血管粥样硬化损伤的一个重要因素。血管粥样硬化形成的病理机制是血管内皮细胞和血管平滑肌细胞迁移和增殖功能异常。此过程中，p75NTR和Trk共同加速了血管内膜损伤。Caporali等[17]发现p75NTR过度表达可独立介导内皮细胞和血管祖细胞凋亡，抑制新生血管形成，可能的机制是p75NTR抑制了血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor, VEGF-A）的作用。在肢体缺血的小鼠模型中，p75NTR过度表达损害缺血后新生血管形成和血流的恢复，而阻断p75NTR后可减缓上述损伤。p75NTR抑制VEGF-A可能是促进新生血管形成或内皮细胞存活的途径之一。

Xu 等[18]研究发现，p75NTR 自身或其下游信号级联放大可选择性抑制内皮素-1（endothelin-1, ET-1），从而改善肺动脉收缩。一个可能的途径是，p75NTR 通过抑制 Ca^{2+}自肌浆网释放选择性作用于 ET-1 信号通道。并且 p75NTR 只作用于 ET-1 和苯肾上腺素（Phenylephrine，PE）介导的肺血管收缩，而对 5-羟色胺（5-HT）等介导的作用则无明显影响。p75NTR 明显抑制血管激动剂如 PE 介导的钙内流或

钙释放，但不参与肺动脉平滑肌细胞膜去极化发生的电压依赖性 Ca^{2+}内流，且不影响环匹阿尼酸引起的钙内流所致的肺动脉收缩。

最新研究证实，小鼠心肌梗死模型中，NGF 过度表达减少梗死周围内皮细胞和心肌细胞的死亡，同时改善新生血管形成、心肌灌注及左心室射血分数。同时，该过程中 NGF 受体 TrkA、p75NTR 无明显改变[19]。这说明NGF的上述作用可能不是由TrkA或 p75NTR 所介导。

Plum 等[20]在鸡胚胎研究中发现，维 A 酸和 NT-3 或 NGF 的共同作用能促进交感神经的存活，同时，通过应用PCR技术，发现在用药后48 h和72 h，p75NTR mRNA水平升高。已有研究表明，维 A 酸可改善心肌梗死后心室重构。笔者推测，心肌梗死后心室重构过程中，维 A 酸可能和 p75NTR 或其 mRNA 表达存在某些联系，共同改善包括神经重构在内的心室重构，减少室性心律失常的发生。

4 展 望

p75NTR 在自主神经的发育和损伤再生中发挥重要的作用，不仅促进交感神经的生长发育，还调节心脏神经递质的释放。针对 p75NTR 在自主神经系统的作用，通过对其关键环节进行调节，可为改善心肌梗死后神经重构及防治心律失常等提供新的思路。另外，p75NTR 还抑制新生血管形成，具有一定的抗血管生成作用，且介导平滑肌细胞凋亡，加重血管粥样硬化损伤，其抑制剂或许能够改善缺血所致的损伤，如冠心病、急性心肌梗死、周围血管病变等。对 p75NTR 的上述治疗潜能进一步研究，找到相关的切入点，可为防治心血管系统疾病提供新的作用靶点。

【参考文献】

[1] Vander Zee CE, Ross GM, Riopelle RJ, *et al*. Survival of cholinergic forebrain neurons in developing p75NGFR-deficient mice[J]. J Sci, 1996, 274(5293): 1729-1732.

[2] Bronfman FC, Fainzilber M. Multi-tasking by the p75 neurotrophin receptor: sortilin things out[J]? EMBO Rep, 2004, 5(9): 867-871.

[3] Hamanoue M, Middleton G, Wyatt S, *et al*. p75-mediated NF-kappaB activation enhances the survival response of developing sensory neurons to nerve growth factor[J]. Mol Cell Neurosci, 1999, 14(1): 28-40.

[4] Foehr ED, Lin X, O'Mahony A, *et al*. NF-kappa B signaling promotes both cell survival and neurite process formation in nerve growth factor-stimulated PC12 cells[J]. J Neurosci, 2000, 20(20): 7556-7563.

[5] Diarra A, Geetha T, Potter P, *et al*. Signaling of the neurotrophin receptor p75 in relation to Alzheimer's disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(3): 352-356.

[6] Masoudi R, Ioannou MS, Coughlin MD, *et al*. Biological activity of nerve growth factor precursor is dependent upon relative levels of its receptors[J]. Biol Chem, 2009, 284(27): 18424-18433.

[7] Vilar M, Charalampopoulos I, Kenchappa RS, *et al*. Ligand-independent signaling by disulfide crosslinked dimers of the p75 neurotrophin receptor[J]. J Cell Sci, 2009, 122(Pt 18):3351-3357.

[8] Feng D, Kim T, Ozkan E, *et al*. Molecular and structural insight into proNGF engagement of p75NTR and sortilin[J]. J Mol Biol. 2010, 396(4): 967-984.

[9] Aurikko JP, Ruotolo BT, Grossmann JG, *et al*. Characterization of symmetric complexes of nerve growth factor and the ectodomain of the pan-neurotrophin receptor, p75NTR[J]. J Biol Chem, 2005, 280(39): 33453-33460.

[10] Zhou S, Cao JM, Swissa M, *et al*. Low-affinity nerve growth factor receptor p75NTR immunoreactivity in the myocardium with sympathetic hyperinnervation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004, 15(4): 430-437.

[11] Beth AH, Parizad B, Camille L, *et al*. Regulation of cardiac innervation and function *via* the p75 neurotrophin receptor[J]. Auton Neurosci, 2008, 140(1-2): 40-48.

[12] Yang B, Slonimsky JD, Birren SJ. A rapid switch in sympathetic neurotransmitter release properties mediated by the p75 receptor[J]. Nat Neurosci, 2002, 5(6): 539-545.

[13] Slonimsky JD, Mattaliano MD, Moon JI, *et al*. Role for calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the p75-mediated regulation of sympathetic cholinergic transmission[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(8): 2915-2919.

[14] Garcia N, Santafe MM, Tomàs M, *et al*. Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the functional elimination of synaptic contacts at polyinnervated neuromuscular synapses during development[J]. J Neurosci Res, 2010, 88(7): 1406-1419.

[15] Roxana P, Donner DB. The sall2 transcription factor is a novel p75NTR binding protein that promotes the development and function of neurons[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1144: 53-55.

[16] Wang SY, Paula B, Timothy M, *et al*. p75(NTR) mediates neurotrophin-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. Am J Pathol, 2000, 157 (4): 1247-1258.

[17] Caporali A, Pani E, Horrevoets AJ, *et al*. Neurotrophin p75 receptor(p75NTR) promotes endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis: implications for diabetes-induced impaired neovascularization in ischemic limb muscles[J]. Circ Res, 2008, 103 (2): e15-e26.

[18] Xu M, Remillard CV, Sachs BD, *et al*. P75 neurotrophin receptor regulates agonist-induced pulmonary vasoconstriction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(4): H1529-H1538.

[19] Meloni M, Caporali A, Graiani G, *et al*. Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction[J]. Circ Res, 2010, 106(7): 1275-1284.

[20] Plum LA, Parada LF, Tsoulfas P, *et al*. Retinoic acid combined with neurotrophin-3 enhances the survival and neurite outgrowth of embryonic sympathetic neurons[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2001, 226(8): 766-775.

（编辑：王雪萍）