

· 老年人高血压专栏 ·

血红素氧化酶系统: 高血压治疗的新靶点

朱冰坡, 曹 剑*, 范 利

(解放军总医院南楼临床部心血管一科, 北京 100853)

【摘 要】本文介绍了血红素氧化酶系统在高血压中的调节作用, 从针对自发高血压大鼠模型的研究和血管紧张素依赖的高血压/肾血管性高血压的研究两个角度分析了血红素氧化酶系统调节血压的机制, 认为血红素氧化酶系统可以通过抗氧化、抗炎、抗凋亡、改善内皮功能以及舒张血管等方面降低血压。此外, 还介绍了脂联素与血红素氧化酶系统的关系及其在调节血压中的作用, 提出针对 HO-1-脂联素轴的策略可能是一种有前景的控制高血压的治疗方法。

【关键词】高血压; 治疗; 血红素氧化酶 (脱环)

【中图分类号】R544.1

【文献标识码】A

【文章编号】1671-5403 (2011) 03-0207-03

Heme oxygenase system: a new target for treatment of hypertension

ZHU Bingpo, CAO Jian*, FAN Li

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

【Abstract】This article describes the role of heme oxygenase system in the regulation of blood pressure. From the studies of spontaneously hypertensive rats and the angiotensin dependent hypertension/renal vascular hypertension, we analyzed the mechanisms of blood pressure regulation by heme oxygenase system. We believed that the heme oxygenase system could lower blood pressure by anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-apoptosis, improving endothelial function and relaxing the diastolic blood vessels, etc. In addition, we introduced the relationship between adiponectin and heme oxygenase system, and its role in regulating blood pressure. We suggested that HO-1-adiponectin axis may be a promising target for the control of hypertension.

【Key words】hypertension; treatment; heme oxygenase

This work was supported by Health Care Project of the "Eleventh Five-year Plan" for Medical Science Development of PLA (09BJZ01)

血红素氧合酶 (hemeoxygenase, HO) 是血红素降解过程中的限速酶, 催化血红素降解为胆绿素、CO 和铁。HO 共有 3 种同工酶即 HO-1, HO-2 和 HO-3, 其中 HO-1 和 HO-2 都有降解血红素的能力, HO-2 主要在正常生理状态下发挥调节作用, 而 HO-1 则主要在应激状态下保护细胞和组织, 对抗应激反应, HO-3 的功能尚不十分清楚。近年研究发现, HO-1 及其酶解产物胆绿素/胆红素、CO 共同发挥着抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡和扩血管、改善组织微循环等保护性作用^[1]。Sacerdoti 等^[2]于 1989 年首先证实了 SnCl₂ 上调 HO-1 基因后可以预防高血压的发生。此后, HO 与高血压之间的关系逐渐成为研究的热点, 本文就此进行综述, 以期对临床上制定高血压的治疗策略提供思路。

1 在自发高血压大鼠模型中的研究

既往的研究已经证实, 在成年自发高血压大鼠 (spontaneous hypertensive rat, SHR) 中, 快速和持续地给予 HO-1 诱导剂可使血压降至正常。在易卒中 SHR 中报道的 1-氨基环戊烷羧酸导致高血压降至正常以及卒中死亡率降低涉及 HO-1 的诱导, 后者具有抗氧化作用和血管舒张作用^[3]。研究已经证实, 给予血红素能够降低 SHR 的血压^[1]。另一方面, 即使是在血压正常的大鼠中, 给予 HO 抑制剂也能够导致全身动脉压力的增加^[4], 同时, 还可以增加股薄肌小动脉内的肌张力^[5]。

HO 系统调节 SHR 血压的可能机制包括: (1) HO 系统的代谢产物 CO 通过激活可溶性鸟苷酸环

化酶而增加环单磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 水平, 后者通过降低血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 内的钙离子浓度、改变参与血管收缩的蛋白质的磷酸化以及抑制内电压依赖的钙通道等多个机制导致血管舒张; (2) CO 抑制细胞色素 P450 依赖的反应并因此抑制缩血管物质例如 20-羟化二十烷四烯酸的形成, 延缓高血压的进展。

由于研究所用动物模型的种类不同, 同时, 在这些动物模型中, 还使用金属卟啉类来处理 HO 活性, 因此造成了一定的混乱。每日注射 (连续 4d) 低剂量的铬间卟啉 (CrMP) 能够增加 8 周龄 SHR 的血压, 而年龄匹配的血压正常 WKY 大鼠的血压不受影响。这些结果证实抑制 HO 活性在不同种系的大鼠中产生了不同的血压反应, 反映在 HO/CO 系统对血压种系特异的调节作用。与此相反, 钴 (可诱导 HO) 并不能纠正肥胖、糖尿病 SHR 模型的高血压^[7], 因此, 需要进行进一步的研究来阐明 HO/CO 系统调节血压的机制。

2 在血管紧张素 依赖的高血压/肾血管性高血压中的研究

血管紧张素 在肾性高血压中发挥着关键的作用, 而肾髓质中的活性氧已被证实是血管紧张素 依赖的高血压的一个重要因素^[8], 其可能机制包括: (1) 刺激血管平滑肌细胞增生与肥大, 导致血管舒张功能减退; (2) 降低血管平滑肌 NO 含量, 导致血管抵抗增加; (3) 氧化细胞膜内的花生四烯酸, 产生血管收缩性代谢产物; (4) 激活第二信号分子环 ADP2 核糖, 促进血管平滑肌细胞内质网释放钙离子, 从而直接收缩血管。既往研究已经证实, 血管紧张素 在体外和体内均可以诱导血管、心脏和肾脏 HO-1 的产生, 而在高血压小鼠中, HO-1 的诱导已被证实能够降低血压以及减少超氧化物的生成^[9], 因此, 这种诱导应该是对氧化应激的反应。HO-1 降低氧化应激的主要原因在于血红素的形成, 后者是一种强效的抗氧化剂, 可以通过清除血管中的超氧阴离子^[10]、抑制 NADPH 氧化酶以及蛋白激酶 C 的活性来抑制血管紧张素 的升压作用。因此, 上调 HO-1 为控制高血压提供了一种独特的治疗方法。

此外, 研究表明, HO 来源的 CO 能够抑制 COX 活性^[4], 后者被认为是一种促炎症的酶, 其介导的花生四烯酸代谢途径可以产生导致肾性高血压的代谢产物。已有报告认为肾脏髓质 HO 活性在控制压力-利尿钠和动脉压方面发挥着关键的作用, 同时, 抑制肾脏髓质中的 HO/CO 系统可能导致 SD 大鼠发生高

血压^[5]。缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible transcription factor-1 α , HIF-1 α) 通过激活盐敏感高血压 SD 大鼠肾脏髓质内的氧敏感基因, 如 HO-1 和 NOS 而参与了肾脏髓质功能的调节以及远期的动脉压控制, 这提示 HO-1 在调节尿量、电解质排泄和血压方面发挥着关键的作用。

在来自两肾一夹 (2-kidney 1-clip, 2K1C) 高血压的大鼠夹闭和未夹闭的肾脏中, 发现了 HO-1 的诱导和 HO 活性的增加, 同时还有抗凋亡分子 Bcl-2 和 Bcl-xL 水平的增加以及凋亡分子 caspase 3 和 caspase 9 水平的降低^[11]。在 2K1C 肾血管性高血压的情况下, 通过基因转移上调 HO 活性可使血压降至正常并增加抗凋亡分子 Bcl-2、Bcl-xL、AKT 和 pAKT 的表达^[12], 该研究还进一步强调了 HO 系统在肾脏疾病中作为一种重要的保护机制的抗凋亡活性。与此相反, 使用 Tempol 诱导 HO-1 不会改变大鼠肾血管高血压试验模型的平均动脉压^[13]。这种差异仍有待解决。

3 血红素氧化酶、脂联素和高血压

脂联素是由脂肪细胞合成和分泌的一种脂肪细胞因子, 参与人体的内分泌和免疫系统的调节, 在高血压的发生中可能具有抗氧化和抗炎的作用。最近, 有文献报道低脂联素血症可以预测高血压的发生^[14]。低脂联素血症可以通过破坏内皮功能和激活炎症级联反应影响血压。此外, 脂联素可以减少生长因子诱导的 VSMC 增生, 后者可以通过促使血管肥厚和僵硬而导致高血压。在校正了年龄、体质量指数和总胆固醇水平之后, 低脂联素血症被证实是高血压的一个危险因素。虽然如此, 高血压患者脂联素水平降低的机制仍然有待阐明。首先, 低脂联素血症导致脂肪组织中的肾素-血管紧张素系统激活, 继而导致脂肪量和血压的增加; 其次, 炎症可以导致高血压的发生; 持续接受高盐饮食的脂联素敲除小鼠出现了不伴有胰岛素抵抗的高血压, 提示低脂联素血症也可以通过其他途径导致动物出现高血压^[15]; 肥胖受试者中游离脂肪酸水平的升高通过交感神经激活参与了肥胖相关高血压的发生^[16], 由于脂联素可以通过增强脂肪酸氧化和降低脂肪酸合成而降低循环脂肪酸水平, 低脂联素血症也可能通过其对脂肪酸代谢的不良影响而增加肥胖受试者发生高血压的风险。

最近的研究证实, HO-1 水平增加会伴有脂联素水平的显著增加, 提示 HO-1 与脂联素存在时间上的关联, 即存在 HO-脂联素调节轴^[17]。HO-1 增加脂联素水平的机制包括: (1) HO-1 是一种应激反应/伴侣蛋白质; (2) 通过增加谷胱甘肽和细胞外超氧

化物歧化酶水平而降低活性氧水平; (3) 降低 O_2^{2-} 生成。由于过氧化物酶体增生物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 激动剂一方面可通过增加 EroL 伴侣蛋白质水平而增加脂联素水平, 一方面还可以增加 HO-1 蛋白质水平, 而且已知 HO-1 是一种伴侣蛋白质, 那么 HO-1 增加脂联素水平的可能机制之一便是作为伴侣蛋白质稳定和保护脂联素^[18]。这也证实了伴侣蛋白质 EroL 能够增加脂联素的报道^[19]。HO 活性降低导致肥胖受试者 CO 合成减少的结果提示, CO 可能作为信号分子参与了脂联素的分泌^[20]。因此, HO-1 的上调伴随的脂联素诱导可能在使血压正常化的过程中发挥了核心的作用。在一项针对糖尿病 SHR 的研究中, HO-1 诱导的脂联素水平增加导致了实验动物血压的降低^[21]。

4 小 结

近十年来, 已经对血红素氧化酶系统在人体生理过程中的作用进行了大量的阐述。该系统不仅包含血红素降解途径、细胞色素 P450、药物代谢和肾脏功能, 而且还包含 HO-1-脂联素调节轴。该系统在高血压中的作用是研究的热点领域。这些研究不仅针对血红素本身, 而且还针对其代谢产物以及当血红素代谢被扰乱时所影响的大量遗传及代谢过程所涉及的内源性化合物。药物 (阿司匹林、他汀类药物、载脂蛋白 A-I、精氨酸血红素和金属卟啉类) 和用于处理 HO 的基因探针的应用使得人们可以对血红素-HO 系统与生物和病理系统之间的复杂关系进行研究。本综述中介绍的针对 HO-1-脂联素轴的策略为临床医生有效控制高血压提供了有前景的治疗方法。这些方法为制定一些过去被证实很难治疗的疾病的新治疗策略提供了依据。

【参考文献】

- [1] Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase[J]. *Pharmacol Rev*, 2008, 60(1): 79-127.
- [2] Sacerdoti D, Escalante B, Abraham NG, *et al*. Treatment with tin prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats[J]. *Science*, 1989, 243(4889): 388-390.
- [3] Gao M, Kondo F, Murakami T, *et al*. 1-Aminocyclopropanecarboxylic acid, an antagonist of N-methyl-D-aspartate receptors, causes hypotensive and antioxidant effects with upregulation of heme oxygenase-1 in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(3): 249-257.
- [4] Li N, Yi F, dos Santos EA, *et al*. Role of renal medullary heme oxygenase in the regulation of pressure natriuresis and arterial blood pressure[J]. *Hypertension*, 2007, 49(1): 148-154.
- [5] Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications[J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(4): 585-630.
- [6] Ohtomo S, Nangaku M, Izuhara Y, *et al*. Cobalt ameliorates renal injury in an obese, hypertensive type 2 diabetes rat model[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1166-1172.
- [7] Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284(4): R893-912.
- [8] Vera T, Kelsen S, Yanes LL, *et al*. HO-1 induction lowers blood pressure and superoxide production in the renal medulla of angiotensin II hypertensive mice[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(4): R1472-1478.
- [9] Pflueger A, Croatt AJ, Peterson TE, *et al*. The hyperbilirubinemic Gunn rats is resistant to the pressor effects of angiotensin II[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(3): F552-558.
- [10] Botros FT, Olszanecki R, Prieto-Carrasquero MC, *et al*. Induction of heme oxygenase-1 in renovascular hypertension is associated with inhibition of apoptosis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2007, 53(4): 51-60.
- [11] Olszanecki R, Rezzani R, Omura S, *et al*. Genetic suppression of HO-1 exacerbates renal damage: reversed by an increase in the antiapoptotic signaling pathway[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(1): F148-157.
- [12] Polizio AH, Balestrasse KB, Yannarelli GG, *et al*. Angiotensin II regulates cardiac hypertrophy via oxidative stress but not antioxidant enzyme activities in experimental renovascular hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(2): 325-334.
- [13] Chow WS, Cheung BM, Tso AW, *et al*. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study[J]. *Hypertension*, 2007, 49(6): 1455-1461.
- [14] Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, *et al*. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension[J]. *Hypertension*, 2006, 47(6): 1108-1116.
- [15] Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, *et al*. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms[J]. *Hypertension*, 2005, 45(1): 9-14.
- [16] Kim DH, Burgess AP, Li M, *et al*. Heme oxygenase-mediated increases in adiponectin decrease fat content and inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in Zucker rats and reduce adipogenesis in human mesenchymal stem cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(3): 833-840.
- [17] Li M, Kim DH, Tsenovoy PL, *et al*. Treatment of obese diabetic mice with a heme oxygenase inducer reduces visceral and subcutaneous adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity and glucose tolerance[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1526-1535.
- [18] Wang ZV, Schraw TD, Kim JY, *et al*. Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(10): 3716-3731.
- [19] Peterson SJ, Drummond G, Kim DH, *et al*. L-4F treatment reduces adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity in obese mice[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(8): 1658-1669.
- [20] Cao J, Drummond G, Inoue K, *et al*. Upregulation of heme oxygenase-1 combined with increased adiponectin lowers blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats through a reduction in endothelial cell dysfunction, apoptosis and oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2008, 9(12): 2388-2406.

(编辑: 王雪萍)