

老龄心脏交感神经去甲肾上腺素转运蛋白变化的意义

李贺(综述) 李秀玲(审校)

无论是正常还是疾病状态,交感神经与心脏功能变化关系密切。老化过程(aging)改变交感神经系统(sympathetic nerve system, SNS)功能,并且心血管病发生率增高。SNS 功能变化与心血管病间的关系一直是倍受关注的研究领域。心脏交感神经对心脏功能的调控作用——心脏的变时/变力调节是通过释放神经递质——去甲肾上腺素(norepinephrine, NE), NE 与心脏 β -肾上腺素能受体(β -adrenergic receptor, β -AR)结合,并激活受体三个环节实现的。心脏交感神经突触前膜上的 NE 转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)调控神经元释放到 β -AR 周围的 NE 浓度,对 β -AR 的表达和功能有重要影响^[1-3],因此近年来逐渐受到关注。本文主要对老化过程心脏 NET 变化的有关研究结果作一简要综述。

1 心脏交感神经去甲肾上腺素转运蛋白的作用

1.1 正常交感神经递质的合成、释放及再摄取(图1) 神经元与其支配的靶组织器官间的信息传递是通过调控释放的神经递质实现的。交感神经通过释放神经递质,并与相应受体结合对其支配的靶器官发挥调控作用。NE 是哺乳动物交感神经系统的主要神经递质。神经组织中 NE 合成主要通过细胞体中一系列生物化学步骤。多巴胺是 NE 的直接前体,通过多巴胺 β -羟化酶(dopamine β -hydroxylase, DBH)使多巴胺侧链羟化成为 NE。合成 NE 的酶在神经元胞体中合成,再用数天时间从胞体转运到远端树突。NE 一旦合成完毕,就被运送至神经元远端的膨体(neuronal varicosity)中,分别贮存于大贮存颗粒(50~70 nm)和小贮存颗粒中(45~55 nm)以备释放。交感神经末梢释放 NE 受多种因素调控。当突触前膜的电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 进入细胞并弥散入胞浆时,神经末梢就开始释放 NE。神经末

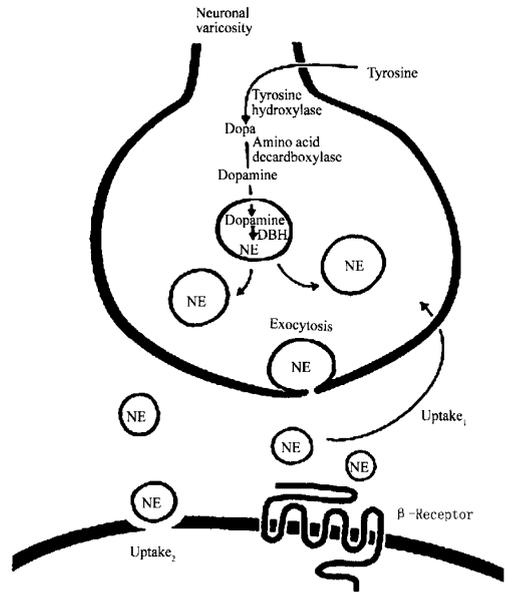


图1 交感神经递质的合成、释放及再摄取

Neuronal varicosity: 神经元膨体; Tyrosine: 酪氨酸; Tyrosine hydroxylase: 酪氨酸羟化酶; Dopa: 多巴; Amino acid decarboxylase: 氨基酸脱羧酶; Dopamine: 多巴胺; DBH: 多巴胺- β -羟化酶; NE: 去甲肾上腺素; Exocytosis: 胞吐作用; Uptake 1: 再摄取-1; Uptake 2: 再摄取-2; β -Receptor: β -受体

梢胞浆中结合的 Ca^{2+} 是刺激 NE 释放的主要机制。一次神经冲动仅排空少量颗粒,每一膨体约可释放 300~400 分子 NE,而每个神经元具有高达 25 000 个膨体,因此交感神经的这种递质释放形式实际上起了信号放大作用。释放后细胞外神经递质浓度由细胞膜上的 Na^+ /协同转运蛋白,即 NET 调控,这种载体蛋白能迅速将神经递质(和 Na^+)转运回突触前神经末梢或周围的神经节中,称为再摄取-1 (uptake-1)。神经元通过这种再摄取方式调控释放到受体周围的 NE 浓度,维持受体的敏感性。交感神经膨体释放神经递质是血浆中 NE 的主要来源,肾上腺髓质分泌的 NE 仅占很小比例。全身交感神经释放的 NE 有 10%~20% 进入循环,而其余绝大部分通过神经元再摄取回到神经末梢中;有的器官进入间质中

收稿日期:2004-11-19

作者单位:300162,天津市,武警医学院附属医院心内科(李贺);
110001,沈阳市,中国医科大学第一附属医院(李秀玲)

作者简介:李贺,男,1957年3月生,山东省寿光市人,医学博士,主任医师。Tel:022-60578664, E-mail: hli_tianjin@yahoo.com.cn

的 NE 可顺浓度梯度弥散入循环。在外周组织,神经元外对 NE 摄取称为再摄取-2(uptake-2)。这种外周摄取 NE 的作用较弱^[4-6]。

1.2 NET 的结构和分子生物学特征(图 2) 约 40 年前开始陆续发现交感神经末梢转运胺类神经递质的证据。但对神经递质转运蛋白的分子生物学研究从 20 世纪 90 年代初开始,并在较短的 2~3 年时间内就先后克隆了如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid、GABA、GAT)、去甲肾上腺素(NET)、多巴胺(dopamine transporter, DAT)和 5-羟色胺(serotonin transporter, SERT)转运蛋白 cDNA。现已证明,这些转运蛋白大小约为 600 个氨基酸,按不同的糖基化程度转运蛋白 Mr 为 60 000~97 000。这些转运蛋白具有很高的氨基酸序列同源性,NET 和 DAT, DAT 和 SERT 间同源性分别为 80%和 69%,构成一个新的胺类神经递质转运蛋白基因家族。亲水性分析提示这些载体蛋白分子有 12 个疏水的跨膜区(TM_s), TM_s 3 和 4 间有一个大的胞外环,偶数 TM_sN 端无信号肽说明氨基端(N)、羧基端(C)均在胞内,所有家族成员的胞外大环中均有 2 个半胱氨酸残基,形成 2 个二硫键,有维持载体蛋白功能构象的作用;TM_s 2 和 9 中有与亮氨酸拉链链相似的结构,可能具有介导蛋白间相互作用功能;转运蛋白序列中具有糖基化和磷酸化位点,糖基化可影响载体蛋白表面表达和稳定性;磷酸化位点的存在为胞浆内的蛋白激酶 C、cAMP-依赖性蛋白激酶、Ca²⁺-钙调素-依赖性蛋白激酶等提供了调控作用的靶点^[5,7]。

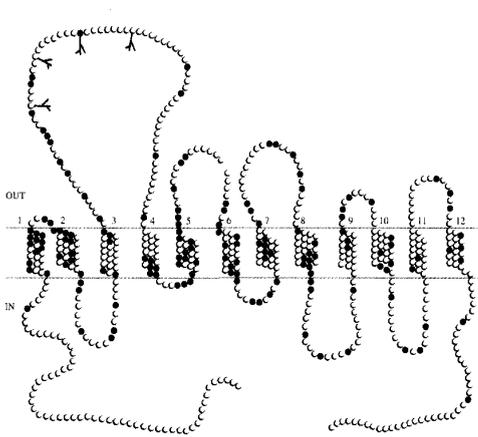


图 2 单胺类神经递质转运蛋白的基本结构特征

中枢神经中 NET mRNA 主要在神经元胞体,而不是神经末梢中,并通常与 NE 生物合成酶,酪氨酸

羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)和 DBH 的存在部位一致。心脏交感神经 NET cDNA 序列与中枢神经 NET 一致,NET mRNA 在心脏交感神经节中表达,并且两侧交感神经节 NET mRNA 水平明显不同。NET 基因调控异常可导致不能大量表达神经递质再摄取所需要的 NET,使 NE 水平长期增高、肾上腺素受体去敏感^[5,7,8]。

2 老龄心脏交感神经及功能变化

心脏包括心瓣膜有广泛的交感神经分布、支配,是交感神经丰富支配的器官之一,交感神经对心功能调节发挥重要作用。心脏交感神经系统主要由心脏交感神经节(人支配心脏的交感神经主要来自颈部和上胸部神经节(the cervical and upper thoracic ganglia, T1 到 T4 或 T5),心脏交感神经(节后纤维),交感神经递质转运蛋白(transporter),肾上腺素受体组成。心脏交感神经功能随老龄过程减退。临床研究还发现二尖瓣脱垂发生率随年龄增高而增加,说明可能自主神经与老年人心瓣膜功能变化有关^[4,9-12]。

交感神经活性随年龄增高而变化,采用同位素稀释技术检测老年人和青年人总血浆 NE 释放率(total plasma noradrenaline spillover rates, PNA spillover rates)观察到,与青年人比较老年人总血浆 NE 释放率增加,健康老年人心脏交感神经 PNA 释放率约为青年人的 2 倍,说明心脏 SNS 活性增加,并提示心脏交感神经再摄取 NE 能力下降,血浆 NE 水平增高。目前认为,随老龄化人心脏交感神经张力增加的主要原因为心脏交感神经释放增加和神经元 NE 再摄取能力下降,并伴随 β -AR 表达降低^[10]。

Jew 等^[11]用共聚焦显微镜和免疫组化方法儿茶酚胺标志物——TH 及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)观察不同年龄组(2.5~4 个月的青年鼠,19~21 及 24~27 个月老龄鼠)Fischer344 大鼠二尖瓣交感神经支配及特异性神经递质变化情况。实验观察到与青年鼠比较随年龄增加,二尖瓣 TH、NOS 免疫反应阳性神经支配明显降低,提示自主神经调节心瓣膜功能的作用减弱,TH 变化可能与交感运动神经功能有关,NO 与感觉和(或)节后副交感运动神经功能有关。这些变化可能与老年人心瓣膜功能变化有关。瓣膜组织中儿茶酚胺浓度降低的原因可能有交感神经结神经元数量减少、轴索退化、神经元儿茶酚胺合成降低、TH 含量减少等。

3 老年心脏 NET 变化及其影响

单光子发射计算机断层扫描 (single photon emission computerized tomography, SPECT) 和正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 核素显像技术是目前研究活体交感神经功能,特别是心脏肾上腺素能神经元突触前膜再摄取和贮存功能的一个常用方法,目前常用的交感神经显像剂有¹²³I 标记间变甲代苜胍 (iodine-¹²³ labeled metaiodobenzylguanidine, ¹²³IMIBG)、^{6-¹⁸F}-氟多巴胺 (fluoro-dopamine)、¹¹C 标记的 ¹¹C-肾上腺素 (epinephrine, EPI) 和 ¹¹C-羟基麻黄素 (hydroxyephedrine, HED) 等,这些显像剂可为 NET 摄取,因此用于评价活体心脏交感神经功能^[13,14]。随老龄人和动物均出现心脏交感神经摄取 NE 功能逐渐减退, PET 检测显示老年人心脏对 ^{6-¹⁸F}-氟多巴胺、¹²³IMIBG 摄取降低^[14]。Kiyono 等^[15]用核素显像检测青年(7~18周)、中年(42~47周)及老龄(65周)鼠左心室心肌 ¹²³IMIBG 摄取量,研究局部血流变化与 NET 再摄取功能对心脏 ¹²³IMIBG 摄取量的影响,用血流校正下壁/前壁摄取 ¹²³IMIBG 量比值。核素显像检测显示,随年龄增加,下壁心肌摄取 [^{99m}Tc]甲氧基异丁基异脒(MIBI)下降,同时还观察到,老龄鼠下壁 ¹²³IMIBG 摄取下降与局部血流以外因素有关,^{[3}H]地西帕明(desi pramine)结合实验显示不同年龄组和不同部位心肌 NET 功能变化不同,中年鼠下壁 B_{max} 明显低于青年鼠,下壁和前壁平衡解离亲和常数 K_D (the equilibrium dissociation affinity constant, K_D) 中年鼠明显高于年轻鼠。已知老龄鼠肾上腺素能神经元数量下降,目前认为老龄过程的 NET 变化与此有关。另外,下壁交感神经支配距离较远,远端神经元容易出现功能异常和结构变化也可能是下壁 ¹²³IMIBG 摄取下降的原因。研究结果说明局部冠脉血流和 NET 均与随年龄增加的心脏 ¹²³IMIBG 摄取能力下降有关^[15]。

Li 等^[16]给健康志愿者注射 ^{6-¹⁸F}-氟多巴胺后 PET 检查正常老龄过程心脏交感神经功能,放射性时间曲线 (derived radioactivity to time, time-activity curves) 变化特征,计算经冠脉血流校正的放射性。研究对象按年龄分为青年组(40岁以下,22~38, 30±1岁)17例、老年组(50岁以上,52~86, 65±3岁)16例(2组血压、身高、体重无差异),结果显示,青年、老年组心脏摄取 ^{6-¹⁸F}-氟多巴胺分别为 74% 和 48% ($P=0.02$),提示心脏交感神经 NE 再摄取能

力随年龄增加下降。Leineweber 等^[17]用 [³H]-尼索西汀(nisoxetine)结合实验检测 3 个月至 76 岁无明显心力衰竭的心脏手术病人右心房心肌 NET 密度、反映 NET 活性的心房组织切片中 NE 浓度,同时检测电刺激离体的右房梳状肌地西帕明(1 μmol/L)对 NE 介导对正性肌力作用影响。结果表明,导致随年龄增加右心房心肌 NET 密度下降可能是老年患者 NET 活性显著下降原因;老年患者心脏 NET 活性较儿童下降约 50%。这种变化可能是老年人心肌 NE 含量降低的原因。另外,老年人心肌 β-AR 密度下降、去敏感也可能与 NET 再摄取能力下降有关^[17]。

4 结 语

心脏交感神经 NET 是交感神经发挥正常心脏功能调节作用的重要环节之一。老年人交感神经对心脏,包括心瓣膜功能调控作用下降,心脏交感神经张力增加,与随老龄过程中的 NET 功能下降关系密切。NET 功能或活性下降可导致突触间隙 NE 水平增高,可能对老年人心肌 β-AR 去敏感有重要意义。随着研究的深入进展,将对老龄过程、不同病理状态下 NET 变化及作用有更加明确的认识,恢复或维持 NET 正常功能可能对老年人心功能有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 101: 558-569.
- 2 Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporter in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther*, 2001, 91: 35-62.
- 3 Zahniser N, Doolen S. Chronic and acute regulation of Na⁺/Cl⁻ dependent neurotransmitter transporters: drugs, substrates, presynaptic receptors, and signaling systems. *Pharmacol Ther*, 2001, 92: 21-28.
- 4 Francis GS. Receptor systems involved in norepinephrine release in heart failure focus on dopaminergic systems. *Clin Cardiol*, 1995, 18(Suppl 1): I-13 - I-16.
- 5 Barkely RD, De Felice LJ, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol*, 1994, 196: 263-281.
- 6 Boehm S, Huck S. Receptors controlling transmitter release from sympathetic neurons *in vitro*. *Prog Neurobiol*, 1997, 51: 225-242.
- 7 Povlock SL, Amara SG. The structure and function of norepinephrine, dopamine, and serotonin transporters. In: Reith MEA, ed. *Neurotransmitter transporters. structure, function,*

(下转第 240 页)

板凝集;抗氧化延缓衰老;预防癌症。

2.5 类黄酮(flavonoids) 广泛存在于各种蔬菜和水果中,能清除氧自由基,能使氧化的维生素E还原,达到再生的作用,还可预防LDL的氧化,避免动脉粥样硬化的发生。类黄酮中最具代表性的槲皮酮(querctin, QU)不仅在体外试验中可预防LDL的氧化,在体内试验中亦能以葡萄糖苷(glycosides)的结构被人体吸收,增强体内抗氧化效果。类黄酮的主要生理作用:增强血管张力,降低血管脆性及异常的通透性,降血脂,减少血栓形成,调节免疫力,抑制癌细胞,清除自由基,防治心血管疾病及老年痴呆,对抗皮肤老化,调节甲状腺功能,使甲亢恢复正常。

2.5.1 银杏叶 能清除H₂O₂·、OH·、¹O₂·及NO·等自由基并增加SOD的活性,能促进ATP的合成,保护ATP酶的活性,减少Na⁺入侵细胞内,从而减轻

脑水肿;促进葡萄糖代谢正常化;轻度增加脑血流量。

2.5.2 大豆异黄酮 其中2/3为三羟异黄酮类,可发挥双向调节作用,使人体雌激素水平处于平衡状态,对面热、潮红等更年期症状有改善效果。

2.5.3 灯盏花素 具有抗血小板集聚、降血脂、抗OH·、抗平滑肌收缩、免疫调节等作用。能扩张心脑血管、增加心脑血管血流量、改善微循环。

2.5.4 三七 具有活血止血、化瘀消肿止痛、抗缺氧、抗疲劳、清除自由基OH·、扩张脑血管、增加脑血流量、改善微循环、降血压、抑制血小板集聚等作用。

2.5.5 黄芪 具有调节免疫机能,清除自由基OH·,增加SOD活性,对抗脂质过氧化,降血压、改善微循环等作用。

(上接第229页)

and regulation. New Jersey: Humana Press Inc,1997.1-28.

8 Li H, Ma SK, Hu XP, et al. Norepinephrine transporter (NET) is expressed in cardiac sympathetic ganglia of adult rat. Cell Res,2001,11:317-320.

9 Paxino G. The Human nervous system. San Diego, California: Academic Press Inc, 1990. 108-120.

10 Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. J Physiol, 2000, 528:407-417.

11 Jew YJ, Fink CA, Williams TH. Tyrosine hydroxylase-and nitric oxide synthase-immunoreactive nerve fibers in mitral valve of young adult and aged Fischer 344 rats. J Auton Nerv Syst, 1996,58:35-43.

12 Ahmed A, Johansson O, Folan-Curran J. Distribution of PGP 9.5, TH, NPY, SP and CGRP immunoreactive nerves in the rat and guinea pig atrioventricular valves and chordae tendines. J Anat, 1997,191:547-560.

13 Barontini M, Lazzari JO, Levin G, et al. Age-related changes in sympathetic activity biochemical measurements and target organ responses. Arch Gerontol Geriatr, 1997,25:175-186.

14 Carrio I. Cardiac neurotransmission imaging. J Nucl Med,2001, 42:1062-1076.

15 Kiyono Y, Kanegawab N, Kawashimab H, et al. Age-related changes of myocardial norepinephrine transporter density in rats: implications for differential cardiac accumulation of MIBG in aging. Nucl Med Biol,2002,29: 679-684.

16 Li ST, Holmes C, Kopin IJ, et al. Aging-related changes in cardiac sympathetic function in humans, assessed by 6-18F-fluorodopamine PET scanning. J Nucl Med, 2003, 44: 1599-1603.

17 Leineweber K, Wangemann T, Giessler C, et al. Age-dependent changes of cardiac neuronal noradrenaline reuptake transporter (uptake1) in the human heart. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 1459-1465.