

甘露糖结合凝集素、C 反应蛋白与糖尿病肾病关系的研究进展

赵瑞萍 综述,陈卫东 审校

[关键词] 糖尿病性肾病;甘露糖结合凝集素;C 反应蛋白;综述

[中图分类号] R 692.3 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.042

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病重要的微血管并发症之一,在许多西方国家, DN 是终末期肾病的最常见原因。近年我国 DN 发病率呈不断上升趋势,目前已成为终末期肾病的第二位原因^[1]。其病因及发病机制不清,目前认为由遗传因素、肾脏血流动力学异常、高血糖造成的代谢异常、血管活性物质(包括血管紧张素系统、内皮素、前列腺素和生长因子等)代谢异常多种危险因素共同作用所致^[2]。近年来,许多研究^[2-4]证明了甘露糖结合凝集素(MBL)及其补体激活和低度炎症反应与 DN 有重要关系,而 C 反应蛋白(CRP)是炎症反应的重要指标。本文对 MBL、CRP 的生物学特性及其与 DN 关系的研究进展作一综述。

1 MBL 的生物学特性

1.1 MBL 的结构与功能 MBL 是由肝脏合成和分泌的 Ca^{2+} 依赖性的 C 型凝集素,广泛存在于人体肝脏及血液中,具有典型的可溶性胶原凝集素结构。其基本亚单位由一个球形的 C 型碳水化合物识别区形成的头部和长形胶原区形成的尾部,以及连接头尾两端、富含半胱氨酸的 N 末端连接区组成。每个结构单位通过二硫键和共价键稳定连接成 2~6 个聚合物。MBL 通过 CRD 区结合多种微生物或异变细胞表面糖蛋白,再通过 N 末端的胶原样域直接调理吞噬细胞功能或活化补体系统,起间接调理作用。血浆 MBL 是由二至六聚体组成的混合物,以二、三、四聚体为主,只有高聚体(三聚体及以上)才能有效识别病原体表面的糖结构并激活

补体。现已发现人类有 2 种 MBL 基因,其中 MBL-1 是假基因,而 MBL-2 基因具有编码蛋白质功能^[3]。噬齿类动物体内存在 2 种 MBL 亚型:血清型 MBL-A 和肝型 MBL-C。MBL-C 存在于肝脏中,负责低聚糖的转运;而血清中的 MBL 是以 MBL-A 的形式存在,沉积于肾脏组织主要是血清形式的 MBL-A^[4]。

MBL 所识别的糖结构在正常哺乳动物细胞表面罕见,但却能选择性地与多种细菌(沙门菌、脑膜炎球菌、金黄色葡萄球菌等)、真菌(白色念珠菌)结合,某些被病毒感染的细胞和肿瘤细胞表面的糖结构经修饰后,也可被 MBL 识别。在 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MASP)作用下,启动补体凝集素途径。补体系统活化后形成具有细胞毒和促炎作用的膜攻击复合物 MAC。少量的 MAC 能引起亚溶解效应,活化内皮细胞,诱导白细胞介素(IL)-6、单核细胞趋化蛋白-1 等表达增高,造成持续性炎症状态,对微血管和大血管病变均产生不利影响,大量的 MAC 则引起细胞溶解和凋亡。此外,MBL 还可以通过调理作用增强吞噬细胞的吞噬、降解能力,发挥抗感染作用。

1.2 MBL 血清水平与基因多态性 MBL 在血浆中浓度很低,在不同人群中可相差 1 000 倍,其血清水平受年龄、种族、基因多态性及机体状态等多种因素影响,通常范围在 10~5 000 $\mu\text{g/L}$ 之间,平均约 1 200 $\mu\text{g/L}$ ^[5]。MBL 在感染或手术等应激状态下升高 2~3 倍,且有明显的个体差异。部分疾病亦会出现局部组织 MBL 水平增高,如类风湿关节炎患者的关节滑液、特发性早产孕妇的羊水、儿童中耳炎的脓液等。

人类的 MBL 基因具有高度多态性,突变率很高。3 个点突变主要发生在第 1 外显子第 52、54、57 位密码子,该突变与种族有关,非洲以 57 位突变为;欧洲、亚洲以 54 位突

[收稿日期] 2014-04-23

[基金项目] 安徽省高等学校省级自然科学基金项目(KJ2013A191)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肾内科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 赵瑞萍(1987-),女,硕士研究生。

[参 考 文 献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.中国心血管病报告 2013 概要[J].中国循环杂志,2014,29(7):487.
- [2] 丁荣晶.冠心病康复/二级预防中国专家共识解读[J].岭南心血管病杂志,2013,19(2):123.
- [3] 高润霖.冠心病介入治疗的新进展:解读我国更新的经皮冠状动脉介入治疗指南[J].中华心血管病杂志,2009,37(1):2.
- [4] 中华医学会心血管病分会,中国康复医学会心血管病专业委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.冠心病康复与二级预防中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(4):267.
- [5] 任红艳.冠心病自我管理量表开发及健康教育研究[D].重

庆;重庆医科大学,2009.

- [6] 赵元红,郜玉珍. PCI 后冠心病危险因素及健康教育研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(10):1197.
- [7] 刘敏. 前瞻性护理对急性心肌梗死患者生活质量的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(9):1304.
- [8] WHO. Innovative care for coronary conditions. Non-communicable diseases and mental health meeting report [R]. Geneva: WHO, 2001:30.
- [9] 姚立群,庞书勤,郑丽维,等. 连续性护理的概念内涵及测量工具的研究进展[J]. 中华护理杂志,2013,48(11):1026.

(本文编辑 马启)

为主,但我国大陆尚未见到相关报道;52位点突变很少见,种族差别不明显。另外,其启动子区、5'非编码区的基因点突变可引起 MBL 水平低下,称为 MBL 缺损或 MBL 不足。

MBL 基因编码区有一些等位基因,它们一旦发生变异,会使血清 MBL 水平下降及功能缺失,削弱机体的天然免疫能力,使得机体易患不同疾病及相关并发症^[6]。同时,补体级联反应又可造成自身组织损伤。因此,MBL 与许多疾病密切相关。MBL 功能缺陷发生在大约 10% 正常人群中,这些个体感染的概率大大增加^[7]。MBL 基因缺陷的小儿在 3 岁以前易反复发生呼吸道感染,且 MBL 水平越低发生感染的频率越高;MBL 基因缺陷造成的 MBL 水平低下也是 HIV、HBV、HCV 等病毒感染的易感因素;MBL 在保护机体不受真菌及寄生虫感染中也发挥重要作用。研究^[8]表明,MBL 参与炎症调节,在某些特定条件下,MBL 可能促进炎症细胞的活化,促进 CD4⁺T 细胞的清除。MBL 缺陷与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、过敏性紫癜等自身免疫性疾病有关。

2 MBL 与 DN 的关系

2.1 MBL 及其补体激活途径引起糖尿病肾脏损伤的可能机制 补体的激活过程有 3 条途径:经典途径、MBL 途径和旁路途径。在 DN 的发病中,并不存在由病原菌诱发的补体激活经典途径和旁路途径。而炎症发病机制中的 MBL 途径是通过 MBL 与甘露聚糖、N-乙酰葡萄糖胺等糖蛋白结合,对内皮糖基化起作用,并导致补体激活和组织损伤^[9]。杨玉玺等^[10]推测 DN 时,在高糖等因素的刺激下,通过己糖胺通路,N-乙酰葡萄糖胺等糖蛋白产生增多,使更多细胞膜表面的糖蛋白被 N-乙酰葡萄糖胺修饰,从而将更多的 MBL 绑定在细胞膜表面。MBL 与其相关的丝氨酸蛋白酶 MASP-1 和 MASP-2 形成复合物,水解 C4、C2,形成 C3 转换酶,后者进一步酶解 C3,形成 C5 转化酶裂解 C5,形成由 C5b-9 组成的末端效应产物,即膜攻击复合物 MAC。MAC 有完全溶解型和亚溶解型 2 类,前者可以在细胞膜上“打孔”,造成细胞溶解凋亡;后者则可激活一系列信号转导过程,上调各种炎症因子的表达,加重炎症过程和肾脏损伤。MBL 通过识别微生物表面的糖蛋白而激活补体,此过程受 CD59 等补体调节蛋白的调控,一般情况下不会形成自身损伤性 MAC。但是在某些情况下,如组织缺血再灌注后,氧化应激使细胞表面糖基化状态改变,使得 MBL 沉积增加和补体激活。机体高血糖状态可以引起氧化应激反应,通过非酶糖基化等途径促使细胞表面糖基化改变^[11]。推测正是通过此途径导致 MBL 沉积和补体激活,可以解释糖尿病如何受高 MBL 的影响。另一方面,增加的糖基化可以钝化细胞表面重要的补体调节蛋白,如 CD59。两方面的作用共同导致了 MBL 在靶器官(如肾脏)的不适当沉积和激活,引起自身损伤。DN 患者 MBL 补体激活产物 MAC 可以引发炎症因子 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等的过表达及表达上调,由此也可以推测,MBL 通过补体激活途径加重 DN 炎症和血管损伤,MBL 补

体激活与 DN 的炎症机制之间可能存在级联反应。

2.2 MBL 引起糖尿病肾脏损伤研究实例 DN 是糖尿病中最常见的慢性微血管并发症之一,也是糖尿病患者生活质量下降和病死率增加的主要原因之一^[12]。无论是 1 型糖尿病(T1DM)还是 2 型糖尿病(T2DM),30%~40% 的患者可出现肾脏损害,而 T2DM 中约 5% 的患者在被诊断为糖尿病的同时就已经存在糖尿病的肾脏损害。有关 2 型糖尿病肾病与 MBL 关系的研究并不多,有学者^[13]报道血清 MBL 水平在 T2DM 患者中降低。HANSE 等^[14]对 326 例 T2DM 患者血清 MBL、CRP 水平测试的研究中表明,血清 MBL 水平 $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 合并血清 CRP $> 3.6\ \text{mg/L}$ 患者的死亡风险远远大于血清 MBL、CRP 水平低于上述数值的患者;正常蛋白尿合并高 MBL、CRP 水平的 T2DM 患者发展成为微量及大量蛋白尿的风险比血清 MBL、CRP 均低于基线水平的患者大得多。由此得出结论:在 T2DM 患者中单一检测血清 MBL 水平,或 MBL 联合 CRP 水平的检测可以预测患者死亡率及蛋白尿的进展程度。ELAWA 等^[15]通过研究也发现 T2DM 患者血清 MBL 水平的升高预示着糖尿病患者血糖控制不佳和疾病预后不佳。

研究^[16]发现,在 T1DM 肾病患者中 MBL 的基因表达及平均血清浓度明显高于正常蛋白尿者,甚至同卵双生患者中,DN 患者的平均血清 MBL 浓度也高于正常蛋白尿者,并且与尿微量白蛋白排泄率呈明显正相关。T1DM 患者体内胰岛素绝对缺乏,必须依靠外源性胰岛素才能维持体内血糖水平稳定。2003 年 HANSEN 等^[17]发现胰岛素对循环中的 MBL 水平有强烈的抑制作用。MBL 在肝脏中合成,在 T1DM 患者低水平胰岛素的影响下,肝脏中 MBL 蛋白的合成及表达缓慢上调,故 T1DM 患者血清 MBL 水平增高。ROOS 等^[18]关于 MBL 与 DN 的相关研究中提到,免疫因子作用于胰岛素信号受体产生胰岛素抵抗,MBL 水平的降低可能引起机体胰岛素抵抗,进而导致糖尿病发生。常保超等^[19]研究发现,MBL-1 在早期糖尿病大鼠肾脏中表达上调,并随病程延长逐渐增强,糖尿病肾脏病理改变与其表达变化相关,提示在 DN 发病中可能通过 MBL 补体激活途径,引起肾组织病理改变及损伤,随着时间推移其损伤程度加重,MBL-1 促进 DN 的发展。动物实验研究^[20]也发现,MBL 是 T1DM 患者肾脏损害的重要预测因子。

祁娟等^[21]通过研究发现,妊娠糖尿病患者的血清 MBL 水平明显低于健康对照组。国外文献^[9,22]报道 MBL 血清水平降低与炎症性疾病有关,因此,该研究也证实了妊娠糖尿病患者血清 MBL 水平降低可能引起炎症因子水平升高,进而可能促使慢性炎症反应的发生。

3 CRP 与 DN 的关系

CRP 是炎症的急性时相蛋白中最敏感的指标,能直接或者间接地参与炎症反应过程。目前所应用的检测 CRP 的方法具有较高的灵敏度,所以又将其称为超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。hs-CRP 在健康人的血清中只以微量形式存在,只有

在机体处于应激状态下 hs-CRP 血清浓度才出现迅速增长,所以 hs-CRP 升高预示着持续的炎症状态^[23]。炎症反应在 T2DM 的发病过程中发挥着重要作用,炎症在 T2DM 发生发展中起媒介作用^[24-25]。同时炎症因子参与体内氧化应激反应、免疫作用、脂肪内分泌作用,最终引起部分胰岛 β 细胞结构破坏和胰岛素抵抗,从而导致 T2DM 的形成。有研究^[26]发现 CRP 是 T2DM 的重要预测因子,CRP 水平每平均增加 1 个标准差,患者发展为 T2DM 的危险比增加 1.55。ANAND 等^[27]通过研究证实,轻度的 hs-CRP 升高也可见于高胰岛素血症、腹型肥胖、T2DM 和代谢综合征等。DN 中 CRP 水平的增高目前认为可能与以下几点因素有关:(1) 与内皮功能障碍有关,CRP 与内皮激活及损伤因子血管性假血友病因子相关,CRP 的升高反映内皮功能的受损;(2) 与 T2DM 中胰岛素抵抗有关,胰岛素可促进白蛋白的合成及抑制纤维蛋白原和 CRP 的合成,T2DM 患者存在胰岛素抵抗,当胰岛素敏感性下降时,则会不同程度影响胰岛素的生理功能,对 CRP 合成的抑制作用减弱;(3) 与 TNF- α 合成增加有关,T2DM 患者 TNF- α 的表达增高,从而刺激肝脏,进一步导致 CRP 合成增加;(4) 与 IL-6 的合成增加有关。高血糖可刺激胰岛细胞分泌 IL-6,大量 IL-6 同样作用于肝脏使 CRP 的合成增加。CRP 的增高可直接作用于肾小球出球小动脉,加重肾小球高滤过、高灌注状态,引起肾脏损伤。

4 MBL 与 CRP 的关系

在许多疾病的急性期,血清中某些蛋白如 MBL、CRP 会随之升高,它们的升高预示着机体炎症状态及组织坏死的发生发展,MBL 与 CRP 均属于肝脏分泌的急性时相蛋白,均参与补体系统的激活,MBL 通过凝集素途径激活补体,而 CRP 则通过经典途径激活补体系统。CRP 的合成和分泌受到 MBL 的调控。当血清 MBL 水平降低时,其他天然免疫系统被激活,介导和释放了大量的炎症因子,如 CRP 等的释放,使得血清中 CRP 水平升高,导致慢性炎症的发生。有关 MBL、CRP 与 DN 关系研究很少,HANSEN 等^[28]通过研究发现,血清 MBL 与 CRP 均与 T1DM 肾脏损伤有紧密关联。ELAWA 等^[15]在对 T2DM 的研究中表明,联合检测血清 MBL、CRP 对预测 DN 的发生发展有重要意义。

通过以上的综述我们发现,MBL 通过调节炎症反应与 T1DM、T2DM 及妊娠糖尿病、胰岛素抵抗等相关,而炎症促进 DN 的发生发展,MBL 调节炎症反应途径可能与 DN 的发生发展相关。CRP 作为急性炎症反应最敏感的指标,与 DN 发生、发展密切相关,因此联合检测血清 CRP 与 MBL 水平对 DN 病情评估及预后具有重要意义。HANSEN 等^[14]亦通过研究发现,MBL 增加了 CRP 的预测性,同时联合检测 MBL 与 CRP 可以提高 DN 患者危险分层。

MBL 及其补体激活途径与 DN 的发生、发展及预后有密切关系,这将为以后 DN 的预防及治疗开辟新的途径。可寻找一种或一类药物能够干预血浆 MBL 水平及适度抑制 MBL 补体激活途径,从而达到防治 DN、延缓 DN 发展的目的,但

也要防止过度抑制带来的不良后果。同时,也要积极干预 DN 患者体内存在的炎症状态,提高患者的生存率,降低糖尿病患者死亡率及慢性并发症的发生率。

[参 考 文 献]

- [1] 陶涛,刘璠娜,尹良红. 终末期糖尿病肾病治疗的研究进展[J]. 广东医学,2012,32(24):3289.
- [2] DURAN-SALGADO MB, RUBIO-GUERRA AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes,2014,5(3):393.
- [3] 杨玉玺. 甘露聚糖结合凝集素途径的补体激活与肾脏疾病的关系[J]. 国际泌尿系统杂志,2010,30(2):241.
- [4] 颜晓勇,黄颂敏,吴蔚桦,等. 甘露聚糖结合凝集素-A 在早期糖尿病大鼠肾脏中的表达及意义[J]. 广东医学,2011,32(12):1515.
- [5] KILPATRICK DC. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity[J]. Transfus Med,2002,12(6):335.
- [6] ISHII M, OHSAWA I, INOSHITA H, et al. Serum concentration of complement components of the lectin pathway in maintenance hemodialysis patients, and relatively higher levels of L-Ficolin and MASP-2 in Mannose-binding lectin deficiency[J]. Ther Apher Dial,2011,15(5):441.
- [7] TURNER MW. The role of mannan-binding lectin in health and disease[J]. Mol Immunol,2003,40(7):423.
- [8] LEE Y, WITTE T, MOMOT T, et al. The mannan-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus; two case-control studies and a meta-analysis[J]. Arthr Rheumat,2005,52(12):3966.
- [9] FORTPIED J, VERTOMMEN D, VAN SCHAFTINGEN E. Binding of mannan-binding lectin to fructosamines: a potential link between hyperglycaemia and complement activation in diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev,2010,26(4):254.
- [10] 杨玉玺,黄颂敏,颜晓勇,等. 糖尿病肾病模型中 NF- κ B 与甘露聚糖结合凝集素途径补体激活的关系[J]. 四川大学学报(医学版),2011,4:11.
- [11] HUANG P, ZHANG Y, JIANG T, et al. Role of aldose reductase in the high glucose induced expression of fibronectin in human mesangial cell[J]. Mol Biol Rep,2010,37(6):3017.
- [12] 李晓丽,孙卫华,裴晓艳,等. 2 型糖尿病肾病的危险因素分析[J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(12):1621.
- [13] 王春霞,刘阁玲,王秋成. 2 型糖尿病患者甘露聚糖结合凝集素及 IL-6、IL-8、IL-17、IL-23 的变化[J]. 中国老年学杂志,2013,33(8):1761.
- [14] HANSEN TK, GALL MA, TARNOW L, et al. Mannan-binding lectin and mortality in type 2 diabetes[J]. Arch Intern Med,2006,166(18):2007.
- [15] ELAWA G, ALOUDALLAH AM, HASANEEN AE, et al. The predictive value of serum mannan-binding lectin levels for diabetic control and renal complications in type 2 diabetic patients[J]. Saudi Med J,2011,32(8):784.
- [16] MIKAELYAN MV, POGHOSYAN GG, STEPANYAN IE, et al. Effect of lysozyme on plasma membranes of liver and heart cells: lectin binding assay[J]. Cell Biol Int,2007,31(7):699.

- [17] HANSEN TK, THIEL S, WOUTERS PJ, *et al.* Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3):1082.
- [18] ROOS A, DAHA MR, VAN PELT J, *et al.* Mannose-binding lectin and the kidney [J]. *Nephrol Dialysis Transplant*, 2007, 22(12):3370.
- [19] 常保超, 陈卫东, 张燕, 等. 来氟米特对糖尿病大鼠肾组织甘露糖结合凝集素表达的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(13):1402.
- [20] ØSTERGAARD JA, BJERRE M, RAMACHANDRAN SP, *et al.* Mannan-binding lectin in diabetic kidney disease: the impact of mouse genetics in a type 1 diabetes model [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012:678381.
- [21] 祁娟, 许焯. 甘露聚糖结合凝集素基因多态性与妊娠糖尿病的关系 [J]. *临床检验杂志*, 2014, 31(4):256.
- [22] TAKAHASHI K, CHANG WC, TAKAHASHI M, *et al.* Mannose-binding lectin and its associated proteases (MASPs) mediate coagulation and its deficiency is a risk factor in developing complications from infection, including disseminated intravascular coagulation [J]. *Immunobiology*, 2011, 216(1):96.
- [23] MOJAHEDI MJ, BONAKDARAN S, HAMI M, *et al.* Elevated serum C-reactive protein level and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2009, 3(1):12.
- [24] YANG W, LU J, WENG J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090.
- [25] GEHAN H, OLFAT MH, HALA M, *et al.* Haptoglobin phenotypes as a risk factor for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: an Egyptian study [J]. *Egyptian J Med Hum Genetics*, 2014, 15(3):257.
- [26] 杨庆玲. 血清 CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平在 2 型糖尿病肾病患者中的变化及临床意义 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(31):252.
- [27] ANAND SS, YUSUF S. C-reactive protein is a bystander of cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(17):2092.
- [28] HANSEN TK, FORSBLOM C, SARAHEIMO M, *et al.* Association between mannose-binding lectin, high-sensitivity C-reactive protein and the progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7):1517.

(本文编辑 卢玉清)

[文章编号] 1000-2200(2016)01-0132-03

· 综述 ·

内啡肽对心血管系统作用的研究进展

宗巧凤 综述, 李正红 审校

[关键词] 内啡肽; 心血管系统; 阿片受体; 综述

[中图分类号] R 961; R 331

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.043

阿片类物质的主要成分为吗啡, 是 μ 阿片受体的选择性配体, 具有镇痛、镇静、减轻心脏负担等重要功能, 现已广泛应用于临床麻醉、镇痛、心肌梗死和急性左心衰竭等的临床治疗, 但其为外源性的阿片类物质, 长时间使用或者用量过多会形成药物依赖性甚至造成死亡, 因此生物体内的阿片类物质便成为众多科学家的研究热点。直到 1997 年, 美国科学家 ZADINA 等^[1] 才发现了针对 μ 阿片受体的高选择性、高亲和力配体即“内源性的啡啡”, 并将其命名为内啡肽 (endomorphins, EMs), EMs 的发现极大地推进了内源性阿片肽的研究。EMs 高度选择性地作用于 μ 阿片受体, 在机体的镇痛、摄食行为、胃肠运动和炎症反应等方面发挥着重要的作用^[2-3], EMs 在心血管方面也发挥着重要的作用。本文主要就国内外对 EMs 在心血管方面的研究进行综述, 为 EMs

在今后的药物研发及临床应用等方面提供线索。

1 EMs 的构型

ZADINA 等^[1] 发现 EMs 后, 应用反相色谱法纯化, 并通过 Edman 降解法测序, 发现 EMs 属于四肽结构, 氨基酸残基序列有 2 种, 分别为 Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂ 和 Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂, 并各自命名为 EM-1 和 EM-2。EMs 四种残基分别发挥着不同的功能, 其 N 端的氨基酸序列 (Tyr 及 Trp) 主要功能为识别受体^[4], pro 残基则在 EMs 构象及酶解稳定性方面发挥着重要的作用, C 端的氨基酸序列 (Phe-NH₂) 则通过对信息序列的影响来稳定肽链的生物学活性^[5], 进一步的研究^[6] 表明 C-末端修饰在调节阿片类药物亲和力和药理活性方面发挥着重要的作用。EMs 虽然只有 4 个氨基酸残基, 但是却蕴含着丰富的生命信息, 具有很多重要的生理功能, 是一种非常具有潜力的药物, 在今后的药学领域及临床应用等方面必将具有很大的发展空间。

2 EMs 对心血管系统的影响

CHAMPION 等^[7-9] 观察到, 静脉注射 EM-1 和 EM-2 可

[收稿日期] 2014-04-01

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目 (1508085MH170); 蚌埠医学院研究生创新计划项目 (Byyex1307)

[作者单位] 蚌埠医学院 生理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 宗巧凤 (1987-), 女, 硕士研究生。