

- [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。

降低在体小鼠、大鼠和兔的全身动脉血压,并具有一定的血管舒张活性。WU 等^[10]也发现侧脑室注射 EM-1 可引起麻醉大鼠的血管减压反应,从而产生降压效应。LIU 等^[11]报道 EMs 可以显著提高大鼠主动脉环的血管舒张反应;WANG 等^[12]也发现鞘内和静脉注射 EMs 后可引起血压降低、心率减缓。上述的实验结果表明 EMs 对心血管系统的效应主要表现为降低血压、减缓心率及降低心输出量。

3 EMs 对心血管系统作用的可能机制

虽然已证明 EMs 有显著的抑制心血管活动的作用,但其作用机制尚未明确。研究表明 EMs 可以通过中枢和外周两种途径对心血管功能进行调节。

3.1 EMs 的中枢调节途径 脑内与心血管活动调节相关的部位主要有延髓腹外侧部、孤束核、下丘脑、室旁核等,文献^[13]报道 μ 阿片受体和 EMs 广泛分布于上述区域,EMs 对心血管活动的调节作用可能通过上述区域发挥作用。KWOK 等^[14]认为 EMs 主要是通过中枢途径对心血管活动进行调节,同时发现切断双侧迷走神经可以导致 EMs 的降压和减缓心率作用消失,VIARD 等^[15]发现 EMs 是通过激活延髓背角浅表部的孤束核、联合核等中枢部位的 μ 阿片受体,从而降低心脏交感神经的张力,最终抑制心输出量、减缓心率和降低血压,上述实验均证实了 EMs 的中枢心血管调节作用。白三省等^[16]用免疫组织化学方法研究发现 μ 阿片受体主要分布于大鼠腹主动脉内皮层和肾小球毛细血管内皮,而在大鼠心肌和心内膜则依然没有发现 μ 阿片受体的存在,提示 EMs 引起大鼠心率及心输出量的变化可能不是其对心脏直接作用的结果。

3.2 EMs 的外周调节途径 也有学者认为 EMs 主要是通过外周途径参与血压的调节。CHAMPION 等^[17]认为 EMs 降压过程可能是一种内皮依赖性的、阿片受体及一氧化氮介导的途径。QI 等^[18]发现在内皮细胞活性完整的鼠离体胸主动脉条中,EM-1 可浓度依赖性地抑制由缩血管物质去甲肾上腺素、血管紧张素 II 等引起的血管收缩反应,一氧化氮合酶抑制剂和阿片受体拮抗剂纳洛酮可以阻断其降低血管张力效应;而破坏内皮细胞完整性之后,EM-1 则丧失了上述作用。CHEN 等^[19]也实验证明激活外周血管的 μ 受体能降低自发性高血压大鼠的血压。研究^[20-21]发现,生理浓度下 EMs 能通过减缓内皮细胞的凋亡过程来发挥对内皮细胞的保护作用,同时也可以促进内皮细胞的增殖和血管的生成,提示这可能是外周给予 EMs 后,内皮细胞生成一氧化氮增加致动脉血压降低的原因。因此,EMs 主要是通过中枢神经系统还是外周途径或者两者协同发挥对心血管的调节作用,可能因不同的实验动物,或不同的给药途径,或不同的实验方法有不同解释,其相关机制仍然需要进一步的研究明确。

4 EMs 的构型改造在心血管方面的影响

研究者通过非天然氨基酸的替换、碳骨架的修饰、分子

环化等构象及结构改造的重要方法来打造 EMs,以其为今后的应用奠定重要的基础。文献^[22-23]报道 EMs 类似物可以显著提高大鼠主动脉环的血管舒张反应。YU 等^[24]通过碳骨架的修饰方法将 EMs 碳端氨基改造为醇羟基,发现外源性给予该类类似物后大鼠血压降低程度减弱,且该作用能被阿片受体的拮抗剂纳洛酮选择性地阻断。LIU 等^[25]发现所合成的 5 种 EM-1 类似物中有 4 种可以减小对大鼠血压的降低程度。以上研究提示通过对 EMs 进行结构改造有望为研发心血管不良反应小的新型阿片类镇痛药提供实验依据。

5 EMs 对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究

近年来冠心病的发病率越来越高,心肌缺血再灌注损伤正成为当前亟待解决的一大难题。文献^[26-27]证实外源性的阿片类药物如吗啡、芬太尼及瑞芬太尼等可以通过减少心肌梗死面积、改善心功能或者减少心律失常的发生率等方面来拮抗心肌缺血再灌注损伤,其发挥心肌保护作用的机制可能是通过激活阿片受体产生心脏保护作用。而作为内源性阿片类物质的 EMs 是否对缺血再灌注损伤有保护作用,尚未见报道。有文献^[28]报道,EMs 可能参与慢性低氧对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用,也有文献^[29]报道 EMs 可改善在体心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能,可能对大鼠在体心肌缺血再灌注损伤有一定的保护作用。研究^[30-31]证实缺血再灌注损伤可以导致氧化应激、线粒体功能障碍和炎症反应等,而实验发现 EMs 在对抗氧自由基^[32]和抑制线粒体功能障碍^[33]方面发挥着重要的作用,因此可推测 EMs 在心肌缺血再灌注损伤中可能通过抗氧化应激、抗炎症反应等机制发挥一定的保护效应,但是其心肌保护作用的具体机制,以及在其他动物缺血再灌注损伤中是否发挥着重要的保护作用,依然不是很清楚,需要进一步的研究探索。

6 小结

EMs 的发现是人们对阿片肽研究的一大突破,虽然 EMs 只有 4 个氨基酸残基,却蕴含着十分重要的生命信息,其通过高选择性、高亲和力与 μ 受体结合在机体发挥着重要的生理功能。随着学者对其研究的不断深入,人们对 EMs 各方面的生理功能会越来越清楚,同时人们对其结构也不断地改造优化,有望使 EMs 类似物成为临床治疗高血压、缺血性心脏病等心血管疾病的新型药物。

[参 考 文 献]

- [1] ZADINA JE, HACKLER L, GE LJ, *et al.* A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor [J]. *Nature*, 1997, 386(6624):499.
- [2] DE MARCO R, JANECKA A. Strategies to improve bioavailability and *in vivo* efficacy of the endogenous opioid peptides endomorphin-1 and endomorphin-2 [J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 16(2):141.
- [3] PERLIKOWSKA R, JANECKA A. Bioavailability of endomorphins and the blood-brain barrier—a review [J]. *Med Chem*, 2014, 10

- (1):2.
- [4] COWELL SM, LEE YS, CAIN JP, *et al.* Exploring Ramachandran and chi space: conformationally constrained amino acids and peptides in the design of bioactive polypeptide ligands[J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(21):2785.
- [5] JANECKA A, STANISZEWSKA R, FICHNA J. Endomorphin analogs[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(30):3201.
- [6] WANG CL, GUO C, ZHOU Y, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterization of opioid activities of C-terminal esterified endomorphin-2 analogs[J]. *Peptides*, 2009, 30(9):1697.
- [7] CHAMPION HC, ZADINA JE, KASTIN AJ, *et al.* Endomorphin 1 and 2 have vasodepressor activity in the anesthetized mouse[J]. *Peptides*, 1998, 19(5):925.
- [8] CHAMPION HC, ZADINA JE, KASTIN AJ, *et al.* The endogenous mu-opioid receptor agonists endomorphins 1 and 2 have novel hypotensive activity in the rabbit[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235(3):567.
- [9] CHAMPION HC, ZADINA JE, KASTIN AJ, *et al.* Endomorphin 1 and 2, endogenous ligands for the mu-opioid receptor, decrease cardiac output, and total peripheral resistance in the rat[J]. *Peptides*, 1997, 18(9):1393.
- [10] WU N, HUO XF, CHEN Q, *et al.* Effects of intracerebroventricular administration of endomorphin-1 on blood pressure in anesthetized rats[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2001, 36(10):731.
- [11] LIU J, WU WM, CHE JJ, *et al.* Endomorphins restored the endothelium-dependent relaxation of the rabbit aorta rings exposed to high D-glucose condition via NO-cGMP pathway[J]. *Protein Pept Lett*, 2006, 13(10):1037.
- [12] WANG CL, YU Y, LAI LH, *et al.* Cardiovascular responses to intrathecal administration of endomorphins in anesthetized rats[J]. *Peptides*, 2007, 28(4):871.
- [13] PUGSLEY MK. The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system[J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 93(1):51.
- [14] KWOK EH, DUN NJ. Endomorphins decrease heart rate and blood pressure possibly by activating vagal afferents in anesthetized rats[J]. *Brain Res*, 1998, 803(1/2):204.
- [15] VIARD E, SAPRU HN. Endomorphin-2 in the medial NTS attenuates the responses to baroreflex activation[J]. *Brain Res*, 2006(1073/1074):365.
- [16] 白三省, 陈文生, 杨阳, 等. μ 阿片受体在大鼠腹主动脉、心脏和肾脏的分布和定位[J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(4):239.
- [17] CHAMPION HC, BIVALACQUA TJ, FRIEDMAN DE, *et al.* Nitric oxide release mediates vasodilator responses to endomorphin 1 but not nociceptin/OFQ in the hindquarters vascular bed of the rat[J]. *Peptides*, 1998, 19(9):1595.
- [18] QI YM, YANG DJ, DUAN X, *et al.* Endomorphins inhibit contractile responses of rat thoracic aorta rings induced by phenylephrine and angiotensin II *in vitro*[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(1):40.
- [19] CHEN ZC, SHIEH JP, CHUNG HH, *et al.* Activation of peripheral opioid μ -receptors in blood vessel may lower blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *Pharmacology*, 2011, 87(5/6):257.
- [20] DAI X, SONG HJ, CUI SG, *et al.* The stimulative effects of endogenous opioids on endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis *in vitro*[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1/3):42.
- [21] LIU J, WEI S, TIAN L, *et al.* Effects of endomorphins on human umbilical vein endothelial cells under high glucose[J]. *Peptides*, 2011, 32(1):86.
- [22] FENG Y, ZHAO QY, CHEN Q, *et al.* Vasorelaxant responses to endomorphin 1 [psi] and endomorphin 2 [psi], analogues of endomorphins, in rat aorta rings[J]. *Pharmazie*, 2005, 60(11):851.
- [23] ZHAO QY, CHEN Q, FENG Y, *et al.* [TIC4] endomorphins, analogues of endomorphins, have significantly enhanced vasorelaxant effects in rat aorta rings[J]. *Protein Pept Lett*, 2005, 12(4):323.
- [24] YU Y, WANG CL, CUI Y, *et al.* C-terminal amide to alcohol conversion changes the cardiovascular effects of endomorphins in anesthetized rats[J]. *Peptides*, 2006, 27(1):136.
- [25] LIU H, YANG Y, XIN R, *et al.* Differential cardiovascular effects of synthetic peptides derived from endomorphin-1 in anesthetized rats[J]. *Peptides*, 2008, 29(6):1048.
- [26] TANAKA K, KERSTEN JR, RIESS ML. Opioid-induced cardioprotection[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(36):5696.
- [27] LI R, WONG GT, WONG TM, *et al.* Intrathecal morphine preconditioning induces cardioprotection via activation of delta, kappa, and mu opioid receptors in rats[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(1):23.
- [28] MASLOV LN, NARYZHNAIA NV, TSIBULNIKOV SY, *et al.* Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia[J]. *Life Sci*, 2013, 93(9/11):373.
- [29] 宗巧凤, 张冠军, 于影, 等. 内吗啡肽-1 后处理对大鼠心肌梗死血再灌注损伤的作用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39(10):1317.
- [30] BROWN DA, SABBAH HN, SHAIKH SR. Mitochondrial inner membrane lipids and proteins as targets for decreasing cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(3):258.
- [31] NERI M, FINESCHI V, DI PAOLO M, *et al.* Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(1):26.
- [32] GONG P, CHEN FX, ZHAO Q, *et al.* The oxidation metabolites of endomorphin 1 and its fragments induced by free radicals[J]. *J Pept Sci*, 2009, 15(5):337.
- [33] FENG Y, LU Y, LIN X, *et al.* Endomorphins and morphine limit anoxia-reoxygenation-induced brain mitochondrial dysfunction in the mouse[J]. *Life Sci*, 2008, 82(13/14):752.