

文章编号: 1001-6325(2021)02-0282-05

短篇综述

Salusin- β 在心血管疾病中作用的研究进展

时 英^{1,2}, 郭永芳⁴, 邓玉婷², 戴红艳², 管 军^{3*}

(1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 青岛市市立医院 2. 保健四科; 3. 心内科, 山东 青岛 266000;
4. 青岛大学附属医院 心内科, 山东 青岛 266000)

摘要: Salusin- β 是一种生物活性肽,其在促进动脉粥样硬化、升高血压、促进心肌细胞肥大、参与血管平滑肌细胞增殖及抗炎性反应等方面起着重要的作用。Salusin- β 对心血管疾病的预后有一定的预测价值,有望为心血管疾病的治疗提供新的靶点和方向。

关键词: salusin- β ;生物活性肽;心血管疾病;治疗

中图分类号:R54 文献标志码:A

Research progress on the role of Salusin- β in cardiovascular diseases

SHI Ying^{1,2}, GUO Yong-fang⁴, DENG Yu-ting², DAI Hong-yan², GUAN Jun^{3*}

(1. Dalian Medical University, Dalian 116044; 2. Department of Healthcare IV; 3. Department of Cardiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000; 4. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China)

Abstract: Salusin- β is a biologically active peptide, which plays an important role in promoting atherosclerosis, raising blood pressure, promoting cardiomyocyte hypertrophy, participating in vascular smooth muscle cell proliferation and anti-inflammatory response. Salusin- β has certain predictive value for the prognosis of cardiovascular diseases, it is expected to find targets and thus support the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: salusin- β ; bioactive peptide; cardiovascular diseases; therapy

中国心血管疾病的患病率与病死率仍处于不断上升阶段,近期的中国心血管病报告显示中国心血管病现患人数约计 3.3 亿,其中冠心病患者 1 100 万,心力衰竭患者 890 万,高血压患者 2.45 亿,且心血管病的病死率一直居高不下,严重危害人类健康并造成沉重的经济和社会负担,因此加强心血管疾病的控制已刻不容缓。Salusin- β 是一种生物活性肽,与心血管疾病的关系在近年来受到广泛的重视,其在促进动脉粥样硬化、升高血压、促进心肌细胞肥大、参与血管平滑肌细胞增殖及抗炎性反应等方面

起着重要的作用。越来越多的实验发现, salusin- β 与诸多心血管疾病的发生发展密切相关,并对心血管疾病的预后有一定的预测价值,本文对 salusin- β 在心血管疾病中的研究进展作一概述。

1 Salusin- β 结构与分子生物学特征

Salusin- β 是 2003 年发现的由 20 个氨基酸多肽组成的一种内源性生物活性肽,由扭转肌张力障碍相关基因(TOR2A)的选择性剪接产物前蛋白(preprosalusin)生物合成。Salusin- β 与先前已知

收稿日期:2020-08-26 修回日期:2020-11-04

项目基金:青岛市医疗卫生优秀学科带头人计划(青卫科教字[2019]9号)

*通信作者(corresponding author): guanjun@medmail.com.cn

的生物活性肽没有序列同源性,预测是由 cDNACHEMBA1005096 或 PSEC0218 编码的一个有 242 个氨基酸残基的前体 preprosalusin 的 C-末端区域产生,preprosalusin 的 cDNA 序列与大鼠胚胎 cDNAs (AK03976 和 AK019246) 和人类扭转应力障碍基因(TOR2A)同源^[1]。Preprosalusin 在人体不同组织中可以转化为 salusin- β ,并分泌到体液中。通过免疫学分析表明,健康成人血浆中 salusin- β 的浓度是 4.1 ± 0.9 nmol/L。Salusin- β 由浸润的巨噬细胞产生和分泌,在神经内分泌系统和全身内分泌细胞/巨噬细胞中大量表达;其浓度具有明显的昼夜变化,在白天浓度表达较高,而清晨则达到最低浓度^[2]。它以自分泌/旁分泌的方式作用于这些巨噬细胞,诱导泡沫细胞的形成^[3],促进血管平滑肌细胞、成纤维细胞和心肌细胞的增殖、肥厚;中枢性 salusin- β 则参与交感神经激活、精氨酸加压素释放和升高血压。

2 Salusin- β 与心血管病的发生发展

2.1 Salusin- β 与冠心病

Salusin- β 在冠心病的进展中产生重要的作用。冠心病患者血清 salusin- β 水平显著高于非冠心病患者,并且升高的血清 salusin- β 水平是冠心病的独立预测因子,此外血清 salusin- β 水平与冠心病的严重程度独立相关^[4]。Salusin- β 促进动脉粥样硬化的机制可能有以下几个方面:1) 动脉粥样硬化的发生发展与内皮细胞巨噬细胞中胆固醇的代谢密切相关,当巨噬细胞摄取胆固醇后,运送各种脂蛋白到溶酶体中,降解成氨基酸和游离胆固醇^[6],游离胆固醇激活巨噬细胞内的胆固醇酰基转移酶 1 (ACAT-1)后,会促进巨噬细胞聚积胆固醇酯,参与巨噬泡沫细胞的形成,而 salusin- β 通过上调胆固醇酰基转移酶 1 (ACAT-1) 促进人巨噬细胞泡沫细胞的形成;2) salusin- β 可诱导人内皮细胞表达白细胞介素-1A、单核细胞趋化蛋白-1 和血管细胞黏附分子-1 等细胞因子^[7],这些细胞因子为白细胞在活化的细胞表面的募集、黏附和迁移提供了必要的底物,导致了内皮炎性反应和内皮功能障碍,salusin- β 为多种疾病情况下心脏组织、血管平滑肌细胞和内皮细胞的氧化诱导剂^[8];3) salusin- β 具有细胞内信号传导与有丝分裂效应,其具体生理特性为

salusin- β 以浓度依赖的方式增加大鼠血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)和成纤维细胞 Ca^{2+} 的浓度,而且 salusin- β 可促进大鼠血管平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖,并诱导 G_0/G_1 期向 S 期转变;salusin- β 可在血管损伤后促进血管平滑肌细胞迁移和内膜增生^[9],它主要是通过 cAMP-PKA-EGFR-CREB/ERK 途径刺激人血管平滑肌细胞增殖,通过 TGF- β 1-Smad 途径引起血管纤维化^[2];4) 血管钙化(vascular calcification, VC) 与动脉粥样硬化性心脏病高度相关^[5],它也是公认的心血管疾病病死率增加的独立预测因子^[10]。研究 salusin- β 在血管钙化发展过程中的作用发现,与对照组相比 salusin- β mRNA 水平逐渐升高;salusin- β 基因敲除显著降低血管钙化,而 salusin- β 过表达在体外和体内均加重血管钙化,其机制可能是 salusin- β 过表达促进了 VSMC 的成骨转化,降低了 Klotho 蛋白水平,Klotho 是一种潜在的内源性抗钙化因子^[11],通过增加了 NAD(P)H 氧化酶亚基的表达,增加了活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,提示 salusin- β 可能成为治疗 VC 的新靶点^[10]。综上所述,salusin- β 可加速动脉粥样硬化的发展,有望可以为冠心病的预防和治疗提供新的方向。

2.2 Salusin- β 与高血压病

Salusin- β 在高血压病中同样具有重要的意义。血清 salusin- β 与高血压病呈显著正相关^[12],近年来发现中枢 salusin- β 在高血压发病中起重要作用。延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)在中枢心血管调节中起重要作用,salusin- β 在延髓头端腹外侧区通过 NAD(P)H 氧化酶衍生的超氧阴离子增加肾血管性高血压大鼠的交感神经流出量、血压和心率^[13],其机制是室旁核中 salusin- β 可以通过增加延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)中精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)的浓度来兴奋交感神经元,促进交感神经递质去甲肾上腺素的释放,增强神经兴奋,从而导致平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)升高。在探讨阻滞中枢 salusin- β 对原发性高血压是否具有保护作用的实验中发现,在正常大鼠和自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)模型中,分别给予特异性 salusin- β 阻断剂、抗 salusin- β 抗体(SIgG)和对照 IgG(CIgG)慢性滴注 2 周。高血压

大鼠与正常血压大鼠相比, salusin- β 表达显著增加。中枢阻滞 salusin- β 可降低高血压大鼠的血压, 降低循环去甲肾上腺素 (NE) 水平, 改善心肌肥厚和功能^[14]; 阻滞 salusin- β 可显著降低高血压大鼠室旁核的促炎细胞因子 (proinflammatory cytokines, PIC)、核因子- κ B (NF- κ B) 活性、活性氧 (ROS) 水平和肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-system, RAS) 成分^[15]; 慢性注射 SIgG 可抑制自发性高血压大鼠 (SHR) 室旁核对血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 和血管紧张素 I 受体 (angiotensin 1 receptor, AT1R) 的表达, 已证实在高血压的发病机制中脑内 RAS 系统的过度激活起着关键作用。阻滞 salusin- β 对高血压大鼠下丘脑室旁核 RAS 成分有调节作用^[15]。salusin- β 水平对于高血压的预测以及治疗具有一定的临床意义, 故有可能为临床上对高血压病预防与治疗提供新思路。

2.3 Salusin- β 与心力衰竭

目前还没有 salusin- β 与心力衰竭的临床研究。但是大鼠 salusin- β 与人 salusin- β 有很高的同源性, 在研究 salusin- β 与老年自发性高血压大鼠并伴有心力衰竭的实验中发现, 在大鼠的下丘脑室旁核中 salusin- β 的表达显著增加; 在老年自发性高血压并伴有心力衰竭的大鼠中, 抑制 salusin- β 可能通过下丘脑室旁核中的 ROS 相关的 MAPK/NF- κ B 途径, 降低了动脉压和自主神经功能, 从而改善老年自发性高血压大鼠心力衰竭^[16], 该研究可以为高血压诱导的心力衰竭治疗提供潜在的治疗目标。

2.4 Salusin- β 与心室重构

心肌结构重组和心肌舒缩功能的降低, 最终导致心室重构出现心力衰竭的临床症状。在研究 salusin- β 是否与心血管重构有关的实验中发现, 自发性高血压大鼠左心室质量和左心室质量/体质量增加, salusin- β 抗体可降低左心室质量和左心室质量/体质量。自发性高血压大鼠心肌轻度纤维化, 抗 salusin- β 抗体可减轻心肌纤维化程度; 自发性高血压大鼠心肌细胞肥大、心肌细胞横截面积增大, 经 salusin- β 抗体钝化后, 心肌细胞横截面积明显减小^[17]; 一个非常鼓舞人心的结果是, 抗 salusin- β 抗体治疗显著改善了自发性高血压大鼠的心室肥厚、血管周围纤维化和血管重塑, 提示自发性高血压大鼠 salusin- β 的上调部分参与了包括

增殖和纤维化在内的心血管重塑, 下调 salusin- β 可能有助于减轻高血压的器官损害和心血管并发症, 该实验提供了针对干扰 salusin- β 减轻心肌和血管重构的证据; 同时有实验在观察了 salusin- β 对体外培养的新生大鼠心肌细胞增殖影响的实验中发现, 用 salusin- β 处理培养的心肌细胞可显著刺激³H-Leu 的增加, 提示心肌细胞上可能存在 salusin- β 受体, 使细胞蛋白质合成增加, 提示 salusin- β 可促进心肌细胞增殖^[18], Ca^{2+} /CaN 信号通路参与了 salusin- β 诱导的心肌细胞增殖, MAPK 和 PKC 是调节心肌细胞增殖和肥大的另一重要激酶, salusin- β 促进蛋白质合成和生长的信号通路与 Ca^{2+} /CaN、MAPK 和 PKC 有关。推测 salusin- β 可能是心肌增殖和肥大的重要调节肽, 在心脏发育和肥大的病理生理中具有重要意义。

3 Salusin- β 与糖尿病及其并发症

糖尿病是一种流行性代谢性疾病, 在世界范围内正成为一个紧迫的健康威胁, 增加了心血管并发症的风险。据估计 75% 的糖尿病患者是死于心血管疾病, 而损伤性的血管内皮细胞是导致糖尿病心血管并发症的主要原因, 已知糖尿病或高血糖可以增加细胞内活性氧 (ROS) 的产生, 从而导致损伤和炎症反应, 氧化应激与糖尿病的发病机制密切相关, 氧化应激可能在糖尿病性心肌病的发展中起关键作用。在糖尿病患者中血浆 salusin- β 的水平是升高的, 研究发现 salusin- β 参与了糖尿病性心肌病的氧化应激和炎症反应, 在 salusin- β 与糖尿病心肌病变的研究中发现, salusin- β 通过 NOX2 衍生的 ROS 产生和 p65-NF- κ B 的核转位促进心脏炎症反应, 抑制 salusin- β 可以减轻糖尿病大鼠的氧化应激、炎症反应和心功能障碍^[19]。Salusin- β 参与了高糖诱导的内皮细胞凋亡, 抑制内源性 salusin- β 可以通过调节 AMPK 信号通路来减轻高糖诱导的内皮细胞功能障碍, 包括内皮细胞的增殖、凋亡、迁移和血管生成^[20]; 实验发现在用高糖处理的人脐静脉内皮细胞中 salusin- β 的表达和糖尿病小鼠主动脉中 salusin- β 水平均升高, 抑制 salusin- β 可明显改善糖尿病大鼠主动脉内皮氧化应激、炎症反应, 但是抑制 salusin- β 不能减轻糖尿病大鼠的高血糖和胰岛素

抵抗。这些结果表明,高血糖可能是 salusin- β 表达的刺激因子,并且 salusin- β 可能在糖尿病的内皮功能损伤中发挥重要作用,并且 salusin- β 可能是治疗糖尿病血管并发症的一个有前途的靶点^[8]。

4 Salusin- β 在其他疾病中的研究

Salusin- β 在其他疾病的研究也逐渐增多。复发-缓解型多发性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) 是多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 的第一阶段,也是最常见的类型,RRMS 患者血清 salusin- β 水平显著高于健康对照组并且与 salusin- β 水平呈显著正相关^[21];过表达的 salusin- β 通过激活 PKC/ROS 信号通路介导急性肾损伤,从而导致肾小管上皮细胞凋亡和死亡^[22],白塞病 (Behcet's disease, BD) 是一种病因不明的慢性复发性系统性血管炎,研究发现 BD 患者的平均血清 salusin- β 水平显著高于健康对照

组^[23];同时研究发现 salusin- β 的过表达与卵巢癌预后不良相关,salusin- β 的过表达可能参与了卵巢癌的进展,salusin- β 可能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进卵巢癌细胞增殖和上皮间质转化^[24]。

5 问题与展望

综上所述 salusin- β 是一种新的心血管/神经内分泌多肽,具有促进心肌细胞肥大、血管平滑肌细胞增殖、中枢升高血压、促进炎性因子释放等多种作用。尽管目前的研究表明,salusin- β 所具有的这些生物学效应与高血压、动脉粥样硬化、缺血性心肌病等疾病密切相关,抑制 salusin- β 会改善高血压、冠状动脉粥样硬化、糖尿病心肌病等心血管疾病,但 salusin- β 及其衍生物将来能否发展为一种新的治疗药物,或者抗 salusin- β 抗体能否成为新的治疗高血压或动脉粥样硬化的新的靶点,尚有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, *et al.* Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities [J]. *Nat Med*, 2003, 9: 1166-1172.
- [2] Fujimoto K, Hayashi A, Kamata Y, *et al.* Circulating levels of human salusin- β , a potent hemodynamic and atherogenesis regulator [J]. *PLoS One*, 2013, 8. doi: 10.1371/journal.pone.0076714.
- [3] Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, *et al.* Chronic infusion of salusin-alpha and -beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212: 70-77.
- [4] Wang Y, Wang S, Zhang J, *et al.* Salusin- β is superior to salusin- α as a marker for evaluating coronary atherosclerosis [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48. doi: 10.1177/0300060520903868.
- [5] Yang Y, Sun Y, Chen J, *et al.* AKT-independent activation of p38 MAP kinase promotes vascular calcification [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 97-103.
- [6] Koya T, Miyazaki T, Watanabe T, *et al.* Salusin- β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- κ B signaling in LDL receptor-deficient mice *in vivo* and HUVECs *in vitro* [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303: H96-H105.
- [7] Sun HJ, Chen D, Wang PY, *et al.* Salusin- β is involved in diabetes mellitus-induced endothelial dysfunction via degradation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017. doi: 10.1155/2017/6905217.
- [8] Sun HJ, Zhao MX, Ren XS, *et al.* Salusin- β promotes vascular smooth muscle cell migration and intimal hyperplasia after vascular injury via ROS/NF κ B/MMP-9 pathway [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24: 1045-1057.
- [9] Towler DA, Demer LL. Thematic series on the pathobiology of vascular calcification: an introduction [J]. *Circ Res*, 2011, 108: 1378-1380.
- [10] Lim K, Lu TS, Molostvov G, *et al.* Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor

- 23[J]. *Circulation*,2012,125:2243-2255.
- [11] Sun H,Zhang F,Xu Y,*et al.* Salusin- β promotes vascular calcification via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/reactive oxygen species-mediated Klotho down regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*,2019,31:1352-1370.
- [12] 赵婉晴,高伟勤,王忠.原发性高血压患者血压分级与血清心血管活性肽 Salusins 水平相关性的研究[J].*心血管康复医学杂志*,2019,28: 263-265.
- [13] Zhang LL,Ding L,Zhang F,*et al.* Salusin- β in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic outflow and blood pressure via superoxide anions in hypertensive rats[J]. *J Hypertens*,2014,32:1059-1067.
- [14] Li HB,Qin DN,Cheng K,*et al.* Central blockade of salusin β attenuates hypertension and hypothalamic inflammation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Sci Rep*,2015,5:11162.
- [15] Li HB,Yu XJ,Bai J,*et al.* Silencing salusin β ameliorates heart failure in aged spontaneously hypertensive rats by ROS-relative MAPK/NF- κ B pathways in the paraventricular nucleus[J]. *Int J Cardiol*,2019,280:142-151.
- [16] Ren XS,Ling L,Zhou B,*et al.* Silencing salusin- β attenuates cardiovascular remodeling and hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *Sci Rep*,2017,7. doi: 10.1038/srep43259.
- [17] Yu F,Zhao J,Yang J,*et al.* Salusins promote cardio-myocyte growth but does not affect cardiac function in rats[J]. *Regul Pept*,2004,122:191-197.
- [18] Shah AS,Urbina EM. Vascular and endothelial function in youth with type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Diab Rep*,2017,17;36. doi:10.1007/s11892-017-0869-0.
- [19] Zhao MX,Zhou B,Ling L,*et al.* Salusin- β contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cell Death Dis*,2017,8. doi:10.1038/cddis.2017.106.
- [20] Zhu X,Zhou Y,Cai W,*et al.* Salusin- β mediates high glucose-induced endothelial injury via disruption of AMPK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2017,491:515-521.
- [21] Çakir M,Sabah-Özcan S,Saçmacı H. Increased level of plasma salusin- α and salusin- β in patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*,2019,30: 76-80.
- [22] Lu QB,Du Q,Wang HP,*et al.* Salusin- β mediates tubular cell apoptosis in acute kidney injury: involvement of the PKC/ROS signaling pathway [J]. *Redox Biol*,2020,30: 101411. doi:10.1016/j.redox.2019.101411.
- [23] Erden I,Demir B,Uçak H,*et al.* Serum salusin- α and salusin- β levels in patients with Behcet's disease [J]. *Eur J Dermatol*,2014,24: 577-582.
- [24] Zhang Q,Chen WM,Zhang XX,*et al.* Overexpression of salusin- β is associated with poor prognosis in ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*,2017,37: 1826-1832.