

尾加压素 II 及受体拮抗剂与糖尿病及肾脏病

Urotensin II and its receptor antagonist with diabetes and kidney diseases

李明子¹, 裴海成²

(1. 吉林省吉林市中心医院肾内科, 吉林 132000; 2. 吉林省延吉市延边大学医院内分泌科, 吉林 133000)

[关键词] 尾加压素 II; 糖尿病; 肾疾病

[中图分类号] R 977.4 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2007)07-0756-02

尾加压素 II (urotensin II, U II) 最早是自硬骨鱼的脊髓尾部下垂体中提取的一种生长抑素样环肽, 它属于神经肽范围。后来证实其分布具有种属普遍性, 从软体动物到哺乳动物的神经系统中均有存在。1996 年, Coulouarn 等从人体中克隆出 U II。随后, Ames 等首次报道心血管组织中富含 U II, 并且人体中有 U II 的特异性受体, 即一种孤立的 G 蛋白偶联受体 (GPR14), 主要分布于心血管系统与神经系统。U II 是迄今最强的缩血管肽, U II 与 GPR14 结合后引起一系列生物学效应, 从而在国际上掀起了研究 U II 的热潮。

1 U II 的结构及受体

1.1 U II 的结构 目前, 许多物种中都可克隆出 U II, 不同物种 U II 的结构有差异, 如鱼及蛙的 U II 各由 12 个和 13 个氨基酸残基组成, 而人的 U II 仅由 11 个氨基酸残基组成, 但都有一环状结构即 C 末端 6~11 位环状六肽, 序列为半胱氨酸-苯丙氨酸-色氨酸-赖氨酸-酪氨酸-半胱氨酸 (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys)。此环状六肽是 U II 的活性中心, 即收缩血管的最小活性中心, 进一步研究发现它还是一种有丝分裂原。可见不论是鱼类还是人类, U II 的环状活性中心相当保守, 其中 Trp-Lys-Tyr 起相当重要的作用。因此, 以该环状肽为模板, 可人工合成同功异构体, 如 P5U: H-Cyclo-(Pen-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys)-Val-OH, 为生产 U II 的激动剂和拮抗剂提供了理论依据。人的 U II 已经从人体脊髓运动神经元中克隆出来, 主要在人心血管表达。

1.2 U II 受体及分布 人 U II 受体是一种孤立 G 蛋白偶联受体, 即 GPR14, 与大鼠孤立 G 蛋白偶联受体 GPR14 同源。U II 与 GPR14 有高度亲和力, 其结合与钙内流相偶联, U II 的受体后作用可能是通过磷酸肌醇途径实现的。

U II 及受体的分布很普遍。在人类, U II 主要分布于脊髓的运动神经元, 在骨骼肌和大脑皮质分布

水平也较高, 肾皮质和左心室分布水平较低, 心房、心脏传导组织及肺实质有少量分布, Douglas 等报道在人心血管系统, 包括血管平滑肌、内皮、心肌及冠脉瘤等也有分布, 另可见于肾、脾、小肠、前列腺、肾上腺等。Elshourbagy 等发现人的胰腺内也有 U II 和 GPR14 的表达, 且 U II 和受体 GPR14 结合后可引起一系列的生物效应, 如诱导心肌肥大, 收缩大、中动脉, 舒张小血管, 抑制心肌的收缩, 诱导皮质醇分泌, 促有丝分裂作用等。U II 受体主要在心脏和动脉血管, 也能在富含载脂巨噬细胞的人冠状动脉硬化区域检测到免疫反应活性, 这些研究证明 U II 可能是一个重要的心血管介质, 可促进动脉粥样硬化的形成。

2 U II 受体拮抗剂在糖尿病及肾脏疾病方面的研究

Behm 等在 2002 年首先发现生长激素释放抑制因子 (somatostatin, SST) 拮抗剂 SB-710411, 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度即能显著地抑制 hU II 引起的离体大鼠主动脉收缩反应, 而对 hU II 的 E_{max} 无明显抑制作用。

Patacchini 等随后又发现了新的 hU II 受体拮抗剂, 命名为 Urantide, 在离体的大鼠主动脉研究中发现, 其拮抗 hU II 的作用比其他任何化学物的 50~100 倍。该拮抗剂能与 hU II 受体高选择性结合, 极低水平时可产生激动效能。

Clozel 等首次报道应用 U II 拮抗剂 Palosuran (ACT-058362) 可以改善肾脏功能失调和缺血-再灌注诱导的肾组织损伤, 揭示了 U II 在大鼠缺血性急性肾衰竭 (ARF) 发病学中的作用。他们的研究表明, Palosuran 是一个有效的人 U II 特异性拮抗剂, 它不会拮抗其他血管收缩剂如 KCl、ET-1、5-HT 和去甲肾上腺素等的作用, 其结合人 U II 的能力比结合大鼠 U II 的能力高出 100 多倍。Palosuran 呈浓度依赖性抑制 U II 诱导的大鼠大动脉环的收缩, 能

[作者简介] 李明子, 硕士, 主治医师. E-mail: zgjlmz@sina.com

竞争性作用于U II。大鼠动脉环的功能性实验证明,Palosuran在提高缺血后肾血流量的同时不合并任何全身血管舒张效应,说明它选择性舒张肾脏血管。静脉应用Palosuran治疗缺血性ARF大鼠,可显著减轻其肾小球和小管的结构损伤及功能障碍。在单纯右肾切除大鼠中,Palosuran能增加尿钠排泄和钠排泄分数。此外,Palosuran还可抑制U II诱导的MAPK磷酸化。研究表明Palosuran能够预防缺血后肾血管收缩及减轻缺血后ARF,提示Palosuran是一种新型U II拮抗剂,可作为评价内源性U II病理生理作用的重要研究工具。

Sidharta等研究发现,口服U II受体拮抗剂Palosuran可能通过延缓糖尿病肾病(DN)进程而改善糖尿病合并肾功能不全。Martine等发现Palosuran能明显改善链脲佐菌素(STZ)糖尿病大鼠的胰腺及肾功能。Clozel等研究发现,应用U II受体拮

抗剂可以提高糖尿病小鼠生存率,增加胰岛素分泌,延缓血糖、糖化血红蛋白和血脂的升高,而且增加了肾血流,延缓了蛋白尿和肾损伤的发展。研究提示U II系统在胰岛素分泌和糖尿病肾病发展过程中起了一个独特的作用。

叶向闾等研究认为,在糖尿病大鼠动物模型中,U II受体拮抗剂能有效抑制DN早期微血管病变。

U II被认为是一种继血管紧张素II、醛固酮、心房肽和内皮素之后影响心脏、肾脏生理和病理生理特性的重要血管活性因子,因而受到广泛的重视。如果从实验模型中已得到的发现能转化成临床应用,U II拮抗剂Palosuran可能在糖尿病及肾脏疾病的治疗中发挥重要作用。

[收稿日期] 2007-05-20

[修回日期] 2007-06-12

[本文编辑] 尹 茶