

·综述·

本文引用:任 婷,成细华,陈 聪,吴若霞,饶春梅,彭 霞,孙彦波,黄政德.多胺代谢与缺血性心血管疾病研究进展[J].湖南中医药大学学报,2017,37(6):690-692.

多胺代谢与缺血性心血管疾病研究进展

任 婷,成细华,陈 聪,吴若霞,饶春梅,彭 霞,孙彦波,黄政德*
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

【摘要】多胺广泛分布于生物组织和体液中,参与体内多种生理和病理过程,具有促进细胞生长、分化、增生,对维持细胞膜和线粒体的完整性,DNA和RNA结构的稳定性,以及在信号转导、基因表达、蛋白合成等方面都意义重大。多胺参与心肌缺血损伤的发生,多胺代谢失衡,鸟氨酸脱羧酶及精脒/精胺乙酰转移酶活性改变,腐胺生成增多而精胺、精脒减少,将导致继发性的心肌损伤,本文就多胺及多胺在缺血性心血管疾病研究中的意义及进展加以综述。

【关键词】多胺;ODC;SSAT;心肌缺血

【中图分类号】R541 **【文献标识码】**A **【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.06.030

Review on the Research Progress of Polyamines Metabolism and Ischemic Cardiovascular Disease

REN Ting, CHENG Xihua, CHEN Cong, WU Ruoxia, RAO Chunmei, PENG Xia, SUN Yanbo, HUANG Zhengde*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

【Abstract】 Polyamine, involved in a variety of physiological and pathological process in the body, is widely distributed in biological tissues and fluids, which can promote cell growth, differentiation, hyperplasia. They show great significance in maintaining the integrity of the cell membrane and mitochondria, stability of DNA and RNA structure, and in signal transduction, gene expression, protein synthesis. Polyamine participates in the occur of myocardial ischemia injury. The imbalance of polyamine metabolism, changes of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine N 1-acetyltransferase activities, increased formation of putrescine, decreased spermine and spermidine, will lead to secondary myocardial injury. In this paper, the polyamine and its significance and the progress in the study of ischemic cardiovascular diseases are reviewed.

【Keywords】 polyamine; ornithine decarboxylase; spermidine/spermine N 1-acetyltransferase; myocardial ischemia

多胺 (polyamines)是一类脂肪胺类小分子化合物,广泛分布于原核和真核生物的组织细胞中,以精胺(spermine,SPM)、精脒(spermidine,SPD)和腐胺(putrescine,PUT)为代表^[1]。生理PH值下,呈质子化的多胺能与带负电荷的生物大分子相互作用并结合^[2]。多胺具有多种生理学功能,在调节核酸与蛋白质的合成、酶功能及环磷酸核苷代谢、细胞膜功能,调控细胞周期、细胞凋亡,修复受损组织等方面起着重要作用^[3-4]。新近研究表明,多胺不仅在延缓衰老、孕体发育、脑缺血及肿瘤的发生发展等方面具

有重要作用^[5-8],而且在心血管疾病方面取得一定的研究进展,本文就多胺的特性及其与缺血性心血管疾病研究进展进行综述。

1 心肌多胺代谢

1.1 心肌多胺代谢途径

研究发现,心肌细胞的多胺载体有两类:一种以转运腐胺为主,一种以精胺和精脒为主。机体内多胺的代谢途径如下^[9]:(1)鸟氨酸脱羧酶(ornithine-decarboxylase,ODC)和S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶

【收稿日期】2016-01-23

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(81373576,81503536);湖南省教育厅项目(14B136,14C0872);湖南省中医药管理局重点课题(201304);湖南省科技厅一般项目(2014SK3034);中西医结合防治心脑血管疾病的相关基础研究湖南省高校科技创新团队科研项目(5)。

【作者简介】任 婷,女,博士研究生,研究方向:心血管疾病的中医药防治研究。

【通讯作者】* 黄政德,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:Hzd112@163.com。

(SAMDC)等多胺合成代谢限速酶的活性;(2)精脞/精胺乙酰转移酶(spermidine/spermine N1-acetyltransferase, SSAT)和多胺氧化酶(PAO)等多胺分解代谢限速酶的活性;(3)多胺的转运。其中 ODC 催化鸟氨酸生成 PUT,再由精脞合成酶和精胺合成酶分别生产 SPM 和 SPD,SSAT 催化 SPM 逆转化为 SPD 及 SPD 逆转化为 PUT,接着 PUT 由氧化酶生成氨基丁酸,之后生成胺离子和二氧化碳排出体外。多胺完整的代谢过程可随外界刺激不断调整其动态平衡^[10],其平衡和代谢受以上这组酶的精确调控^[11],正常状态下酶活性水平较低^[12]。

1.2 心肌多胺代谢限速酶 ODC、SSAT 酶活性检测

以心肌为实验材料,制备心肌组织匀浆;分别以 dl-[1-¹⁴C]Ornithine 及 [1-¹⁴C]acetyl-Coenzyme A 为底物,终浓度分别为:90 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (18.5 kBq)与 36 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (2.96 kBq),以液体闪烁计数器记录生成的 ¹⁴CO₂ 及 [¹⁴C]acetylspermidine 的放射活度,测出 ODC、SSAT 的基础活性及 K_m 值;计算大鼠心肌 ODC、SSAT 的酶促反应动力学参数,筛选出适宜的底物浓度;同时观察一氧化氮(NO)供体硝普钠(SNP)对酶活性的影响^[13]。

临床上常用放射计数技术分析从 dl-[1-¹⁴C]OrnithineHCl 释放出的 ¹⁴CO₂ 的量,测定 ODC 活性,用放射计数技术分析从 [1-¹⁴C]acetyl-CoA 生成的 [¹⁴C]-acetylSpd 的量,测定 SSAT 活性。

1.3 心肌多胺代谢限速酶 ODC、SSAT 活性抑制与诱导

ODC 活性和多胺含量水平有昼夜变化规律,抑制其活性可直接降低细胞内多胺水平^[14]。目前,最有效的 ODC 特异性抑制剂是二氟甲基鸟氨酸 (α -difluoromethylornithine,DFMO),作用机理是 DFMO 作为 ODC 的底物进行脱羧反应,导致 ODC 发生不可逆结构改变,从而引起 ODC 活性丧失,多胺合成受到抑制,细胞内多胺被耗竭^[15];外源性腐胺可逆转 DFMO 对多胺水平的抑制作用,而降低心肌细胞内多胺水平^[16]。赵雅君等发现一氧化氮(NO)通过抑制多胺合成代谢,促进多胺分解代谢,降低心肌细胞内多胺池的作用^[17]。研究发现^[17],ODC 可被生长刺激剂快速诱导产生,SSAT 可被生长抑制剂及各种毒刺激诱导产生。最有效的 SSAT 诱导剂是多胺类似物,通过抑制 ODC 活性,诱导 SSAT 活性,可用于抗肿瘤治疗^[18]。

2 多胺对心血管系统的影响

2.1 多胺与心肌细胞凋亡

细胞凋亡可发生于组织重建、肿瘤退化、胚胎发育及免疫调节等各个时期^[18]。多胺可通过参与特定的生物学过程及与导致细胞程序性死亡的分子发生

相互作用直接诱导细胞凋亡^[19]:(1)通过调控离子通道诱导细胞凋亡;(2)通过线粒体调控途径诱导细胞凋亡。多胺也可通过氧化作用产生异化产物间接诱导细胞凋亡。对模拟缺血的大鼠心肌研究发现多胺诱导 H9c2 细胞凋亡,通过 DFMO 阻断 ODC 减少心肌衍生的 H9c2 细胞的多胺含量,可对抗缺血诱导的细胞凋亡以保护心肌细胞^[20]。徐长庆等^[21]发现多胺对缺血再灌注诱导的原代培养心肌细胞的凋亡是把“双刃剑”,表现在 PUT 的促凋亡作用和 SPM 和 SPD 的抗凋亡作用。Morada M.等^[22]的研究表明多胺与 ERS 之间关系密切,隐孢子虫入侵人类肠道上皮细胞 (HCT-8)24 h 后,SSAT-1 活性增加 4 倍,与 HCT-8 细胞应激反应的相关 ERS 蛋白(钙网蛋白,GRP78/BiP)增加,而参与 DNA 修复的多聚 ADP 核糖聚合酶却减少,从而导致细胞凋亡。

2.2 多胺与缺血性心血管疾病

多胺是心肌细胞正常生存不可缺少的。多胺参与心脑血管损伤的发生^[23],在缺血预适应心肌保护中具有重要地位^[24]。Woodcock^[25]报道,大鼠心肌 IR 引起 IP 3 释放伴再灌注性心律失常发生,庆大霉素和精胺(5 mM)有效抑制之。离体大鼠心脏灌流模型中,心肌缺氧 40 min 复氧 2 h 后,组织中精胺含量明显减少^[21],外源性精胺呈剂量依赖型引起大鼠分离的心肌细胞内钙增加,低浓度(0.5 mmol/L, 2 mL/kg) 外源性精胺可保护心肌受损,浓度高达 10 mol/L 甚或引起心肌细胞发生“钙爆炸”,破坏钙离子稳定^[26]。韩丽萍^[27]等发现,运动可增加心肌细胞内多胺,对老龄大鼠心脏起保护作用,精胺能够通过上调自噬缓解心肌缺血再灌注损伤,尤其是缩小无复流面积。Hsieh 等^[28]的研究表明,细胞内多胺通过调节内质网应激相关蛋白稳态,介导 MDCK 细胞上皮-间充质过渡转移。异丙肾上腺素(ISO)所致的大鼠心肌肥大时,心肌组织中多胺代谢限速酶的表达增加,多胺含量增加^[29]。降低多胺浓度对心肌肥厚起一定的保护作用^[30]。

2.3 多胺代谢与心肌缺血再灌注

心肌缺血再灌注损伤是阻碍缺血心肌从再灌注治疗中获得最佳疗效的主要难题^[31]。在心肌缺血再灌注损伤时,多胺代谢失衡,ODC 及 SSAT 的活性改变^[13],腐胺生成增多,精胺、精脞减少,总多胺池多胺含量减少,NO 含量增加。而 NO 含量增加能清除自由基、减轻钙超载对缺血再灌注心肌产生保护作用^[32]。ODC 的活性在十余分钟内的短暂缺血阶段中其活性与缺血时间呈正相关关系^[14]。赵雅君^[24]等发现 ODC/多胺系统在心肌缺血再灌注损伤和心肌缺血预处理方面可发挥重要作用。转基因小鼠和大鼠 ODC 过度表达,腐胺含量增加,缺血再灌注损伤梗

塞出现较慢,体积较小^[33]。因此,多胺保护机制可能是多胺可清除超氧化物,能在心肌缺血再灌注损伤发生时发挥清除自由基,阻断磷脂酶A和C,从而能够调控心肌内钙浓度,减轻钙超载的作用。

3 展望

目前多胺对心肌缺血再灌注保护的研究主要是对精胺和腐胺的研究,对精脍的研究报道甚少。此外,因为实验对象、研究方法、加入外源性精胺的浓度等因素的不同,实验结果也有较大差距。因此,多胺在心肌缺血再灌注损伤发生发展过程中究竟是保护作用还是损伤作用,目前尚未定论。目前仅可确认的是给予的多胺浓度的高低对多胺产生保护作用还是损伤作用有密切关联,若适当给予外源性多胺可增加心肌细胞内多胺池,使其在正常细胞水平下发挥心肌保护作用。在以后的研究中以多胺代谢通路、多胺的作用浓度以及代谢途径中的酶为靶点,调控细胞内多胺稳态,可能为临床寻求治疗心肌缺血损伤的有效途径提供依据。

参考文献:

[1] Juhani J, Leena A, Marko P, et al. Genetic approaches to the cellular functions of polyamines in mammals[J]. *Eur J Biochem*, 2004, 271(5): 877-894.

[2] 樊桂成,荣新洲.多胺代谢在临床研究中的意义及进展[J].*中华损伤与修复杂志(电子版)*,2011,6(6):1007-1011.

[3] Seler N, Ranl F. Polyamines and apoptosis [J]. *J Cel Mol Med*, 2005, 9(3): 623-642.

[4] Babu GN, et al. Spermidine/spermine N1-ace-tyl transferase activity in rat brain following transient focal cerebral ischemia and reperfusion[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 300(1): 17-20.

[5] 薛过,王伟伟,赵雅君,等.外源性多胺对老年大鼠抗衰老作用的实验研究[J].*中国药理学通报*,2011,27(8):1135-1138.

[6] 张映,王静,胡玲琴.多胺及其代谢产物对脑缺血的影响与治疗[J].*现代生物医学进展*,2014,14(32):6762-6765.

[7] 谭敏捷,孔祥峰,刘庆友.多胺与哺乳动物的孕体发育[J].*动物营养学报*,2015,27(1):43-48.

[8] 赵璐,张莹石,刘然.多胺在恶性肿瘤诊断及疗效观察中的应用[J].*实用药物与临床*,2015,18(1):97-99.

[9] Pegg AE, Feith DJ, Fong LY, et al. Transgenic mouse models for studies of the role of polyamines in normal hypertrophic and neoplastic growth[J]. *Biochem Soc Trans*, 2003,31(2):356-360.

[10] Minois N. Molecular basis of the 'anti-aging' effect of spermidine and other natural polyamines—a mini-review[J]. *Gerontology*, 2014, 60(4): 319-326.

[11] Wallace HM, Fraser AV, Hughes A, et al. A perspective of polyamine metabolism [J]. *Biochem J*, 2003, 376(1): 1-14.

[12] AE P. Spermidine/spermine-N (1)-acetyltransferase: a key metabolic regulator [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(6): 6.

[13] 赵雅君,王丽娜,李鸿珠,等.大鼠心肌多胺代谢限速酶 ODC、SSAT 活性分析[J].*中国药理学通报*,2005,21(5):555-559.

[14] 万新.多胺与脑缺血[J].*国外医学神经病学神经外科学分册*, 2001,28(6):453-455.

[15] 张军,韩钰,王艳林.多胺调控细胞生长机制的研究进展[J].*生命科学*,2014,26(1):85-90.

[16] 林岩,孙东升,王睿,等.多胺在血管紧张素 II 诱导心肌细胞肥大中的作用[J].*齐齐哈尔医学院学报*,2009,30(23):2870-2872.

[17] 林岩,徐长庆,王丽娜,等.多胺在 L-精氨酸抑制异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚中的作用[J].*中国病理生理杂志*,2009,25(11): 2099-2104.

[18] Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease [J]. *Science*, 1995, 267(5203): 1456-1462.

[19] 李海涛,周华军,田书梅.多胺参与细胞程序性死亡调控的研究进展[J].*生命科学研究*,2015,19(6):244-245.

[20] Benedetta T. Involvement of polyamines in apoptosis of cardiac myoblasts in a model of simulated ischemia [J]. *Mol Cel Cardiol*, 2006, 40(6): 775-782.

[21] 徐长庆,赵雅君,孙亚南,等.多胺在心肌组织中的“双刃剑”样作用及其可能机制[J].*中国病理生理杂志*,2004,20(13):2384-2385.

[22] Morada M, Pendyala L, Wu G, et al. Cryptosporidium parvum induces an endoplasmic stress response in the intestinal adenocarcinoma HCT-8 cell line [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42): 30356-30364.

[23] Huang CJ, Moczydlowski E. Cytoplasmic polyamines as permeant blockers and modulators of the voltage-gated sodium channel [J]. *Biophys J*, 2001,92(3):1262-1279.

[24] Zhao YJ, Zhang WH, Xu CQ, et al. Involvement of the ornithine decarboxylase/polyamine system in precondition-induced cardioprotection through an interaction with PKC in rat hearts [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 332(1): 135-144.

[25] Woodcock EA. Ins (1,4,5) P3 during myocardial ischemia and its relation-ship to the development of arrhythmias [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1996, 28(10): 2129-2138.

[26] 韩丽萍,姜春明,李鸿珠,等.精胺减轻大鼠在体心肌缺血/再灌注损伤的作用及机制初探[J].*中国病理生理杂志*,2007,23(5):839-843.

[27] Han LP. Spermine reduced no-reflow size induced by ischemia-reperfusion through regulating autophagy [J]. *Int J Cardiol*, 2013,168(3):3145-3147.

[28] Hsieh WC, Hsu PC, Liao YF, et al. Overexpression of ornithine decarboxylase suppresses thapsigargin-induced apoptosis [J]. *Mol Cells*, 2010, 30(4): 311-318.

[29] 林岩,徐长庆,赵雅君,等.多胺在异丙肾上腺素所致大鼠心肌肥厚中的作用及意义[J].*中国病理生理杂志*,2009,25(3):417-421.

[30] 林岩,肖薇,李波.二氟甲基鸟氨酸对异丙肾上腺素诱导的心肌细胞肥大与凋亡的影响[J].*中国药理学通报*,2015,31(5):668-672.

[31] 黄政德,胡华,田雪飞,等.心痛舒含药血清对乳鼠缺氧/复氧心肌细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 基因表达的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2010,30(9):56-60.

[32] Han L, Xu C, Guo Y, et al. Polyamine metabolism in rat myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Cardiol*, 2009,132(1):142-144.

[33] Jänne J, Alhonen L, Pietilä M, et al. Genetic approaches to the cellular functions of polyamines in mammals [J]. *Eur J Biochem*, 2004, 271(5): 877-894.