

内源性一氧化氮合酶抑制物与心血管疾病

苑利伟

李元建

(湖南医科大学药理学教研室, 长沙 410078)

摘要 机体存在一种调节一氧化氮合成的内源性机制, 内源性一氧化氮合酶抑制物单甲基精氨酸与二甲基精氨酸能抑制一氧化氮合酶, 阻止一氧化氮的合成。患动脉粥样硬化、高血压等心血管疾病时内源性一氧化氮合酶抑制物显著升高, 可能是促进心血管疾病发展的重要原因之一。

关键词 一氧化氮; 内源性一氧化氮合酶抑制物; 动脉粥样硬化; 高血压; 糖尿病; 经皮腔内冠状动脉成形术

1980年 Furchgott 和他的合作者首次报道血管内皮细胞能合成分泌血管内皮源舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)^[1], 随后的研究证明这种 EDRF 就是一氧化氮(nitric oxide, NO), 并已发现一氧化氮是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, 一氧化氮 S)催化左旋精氨酸转化而来。一氧化氮除了调节血管平滑肌张力外, 还具有抗氧化、抑制白细胞和血小板粘附与激活、抑制平滑肌细胞增殖与诱导平滑肌细胞凋亡等多种生理和病理作用^[2]。

一氧化氮(NO)含量变化与心血管疾病发生发展密切相关。导致一氧化氮含量降低的原因包括一氧化氮合酶底物不足, 一氧化氮合酶活性降低以及一氧化氮代谢灭活加速。近年研究证明内源性一氧化氮合酶抑制物如单甲基精氨酸(N^G -monomethylarginine, NMNA)与二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)在调节一氧化氮合成中有重要作用, 并发现其与某些心血管疾病的发生发展密切相关。本文就内源性一氧化氮合酶抑制物与心血管疾病研究进展作一综述。

1 内源性一氧化氮合酶抑制物与动脉粥样硬化

人们很早就发现高胆固醇血症的动物和人最早出现的血管异常为内皮依赖性血管舒张功能降低。关于动脉粥样硬化的发病机理, 早在 70 年代 Ross 就提出

了“损伤应答学说”, 认为血管内皮损伤可能是动脉粥样硬化发生的重要环节。80 年代发现内皮细胞合成分泌一氧化氮及其对平滑肌细胞增殖具有抑制性调节等有益作用, 进一步支持上述学说。动脉粥样硬化时血管内皮依赖性舒张功能降低的原因尚未明了。高脂血症病人血中 L-精氨酸浓度并不减少^[3], 以及动脉粥样硬化的动物外周血管组织一氧化氮合酶的表达也不降低, 提示动脉粥样硬化时一氧化氮合成减少并非合成一氧化氮的原料不足或催化一氧化氮合成的酶含量降低。基于外源性一氧化氮合酶抑制剂能阻止乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)诱导的内皮依赖血管舒张反应以及机体存在有内源性一氧化氮合酶抑制物, 人们推测某些致动脉粥样硬化因素可能诱导 ADMA 的升高而抑制一氧化氮合成。我们和其他研究者在高胆固醇饲养诱发的动脉粥样硬化动物模型中, 采用高效液相色谱方法检测血中 ADMA 浓度, 结果证明动脉粥样硬化动物血中 ADMA 浓度显著高于对照组^[4]。这些发现提示内源性一氧化氮合酶抑制物可能是动脉粥样硬化形成的重要促进物。

一氧化氮合酶(NOS)抑制物促进动脉粥样硬化作用也已被外源性应用一氧化氮合酶抑制剂所证实。在胆固醇饲养诱发新西兰白兔动脉粥样硬化模型中, 同时给予 L-硝基精氨酸甲酯(L-nitroarginine methyl ester, L-NAME), 可加重动脉粥样硬化的形态学损害, 并降低动脉对 ACh 诱导的内皮依赖性舒张反应^[5]。大鼠实验证明, 连续应用 L-NAME 8 周可使冠状动脉管壁增厚以及外周血管纤维化, 并伴有心肌肥大的表现^[6]。

左旋精氨酸为一氧化氮合酶的底物, 与一氧化氮合酶抑制物具有竞争性拮抗作用。动物实验证明, L-精氨酸能显著减轻高胆固醇血症所致血管内皮依赖性舒张功能降低, 抑制动脉粥样硬化形态学损伤^[7,8], 也佐证了一氧化氮合酶抑制物在动脉粥样硬化形成中的重要作用。

动脉粥样硬化时内源性一氧化氮合酶抑制物升高的原因尚未明了。在高胆固醇血症的家兔模型中, 内源

性一氧化氮合酶抑制物升高的同时伴有脂过氧化物丙二醛的升高,抗氧化剂维生素 E 在降低丙二醛浓度的同时,ADMA 的水平亦随之下降,并改善了血管内皮依赖性舒张功能^[9],这提示内源性一氧化氮合酶抑制物含量增高可能与脂质过氧化有关。

2 内源性一氧化氮合酶抑制物与经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄

经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angio-plasty, PTCA)是临床上用于治疗冠心病的有效方法之一,但术后有 25%~45% 的病人出现再狭窄。经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄涉及到血管内皮细胞、平滑肌细胞等多种细胞之间的相互作用。经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄表现为平滑肌细胞过度增殖,而血管内皮细胞的损伤和修复在其发生发展中起重要作用。

研究经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄常用的实验动物模型采用球囊导管损伤血管内皮细胞。球囊剥脱血管内皮后,不仅使血管失去内皮屏障保护作用,而且削弱或丧失合成和释放对平滑肌细胞具有抑制性调节的内源性血管活性物质(如 NO),因而促进平滑肌细胞增殖而导致再狭窄。最近的研究发现,受损的血管再生内皮细胞中一氧化氮合酶抑制物含量升高,而 L-精氨酸的含量降低^[10],这为受损血管再生内皮细胞功能的减弱及促进再狭窄提供了重要的实验证据。

基于血管内皮在经皮腔内冠状动脉成形术再狭窄中的重要作用,故人们试图通过不同途径增加一氧化氮以抑制动脉再狭窄;用转基因方法在血管内皮细胞植入一氧化氮合酶,可抑制血管损伤后新内膜的增生^[11];应用外源性 L-精氨酸可降低球囊损伤后血管内膜的增生并提高内皮依赖性的舒张功能^[12];实验动物与临床病人给予一氧化氮供体物质预防性治疗再狭窄具有一定疗效^[13,14]。

3 内源性一氧化氮合酶抑制物与高血压病

血管内皮细胞分泌多种内源性血管活性物质,如一氧化氮、前列腺素、内皮素等,这些活性物质参与机体的血压调节。生理状态下,L-精氨酸-一氧化氮通路是平衡交感神经及肾素-血管紧张素系统的重要因子,这已被阻止一氧化氮合成或抑制其活性时血管对缩血管物质的反应显著增强所证实。高血压病在全身小动脉硬化的病理改变之前,已经表现出了血管内皮依赖性舒张功能降低。这提示舒血管物质一氧化氮合成释

放的下降可能与高血压病的发生有关。

新近,来自于临床和实验动物的研究结果均提示内源性一氧化氮合酶抑制物可能与高血压病的发生有关。有人证明高盐饮食诱发的高血压大鼠尿液中 ADMA 含量显著升高,而一氧化氮含量降低^[15]。Vallance 等^[16]发现一组肾功能不全患者血中一氧化氮合酶抑制物浓度显著升高,这些患者均并发高血压。另一组临床研究资料表明,在无肾功能异常的高血压病患者血浆中 ADMA 浓度仍显著高于对照组^[17],显然高血压病人血浆中 ADMA 升高并非继发于肾功能异常。有兴趣的是先兆子痫的发生也与内源性一氧化氮合酶抑制物含量变化有关^[18]。

应用外源性一氧化氮合酶抑制剂可导致大鼠、豚鼠、兔等多种动物血压升高,并可用其建立高血压动物模型^[19]。一氧化氮合酶抑制物不仅能增加外周血管张力而影响血压,也能作用于神经中枢来调节血压。支持这一假说的实验证据是:中枢给予小剂量一氧化氮合酶抑制剂能引起血压显著升高^[20]。对上述一氧化氮合酶抑制物在高血压发病中重要作用的认识,启发人们应用 L-精氨酸治疗原发性高血压^[21]以及一氧化氮释放剂治疗先兆子痫^[22],并获得较好的疗效。

4 内源性一氧化氮合酶抑制物与糖尿病

糖尿病是一种严重威胁人类健康的常见病,本病致死原因的 70%~80% 为并发心血管病变,而动脉粥样硬化与高血压是该病常见的慢性合并症。临床糖尿病患者与糖尿病动物模型均已证明,慢性高血糖症时伴有血管内皮依赖性舒张功能削弱,但其机制尚未完全明了。基于内源性一氧化氮合酶抑制物能抑制血管内皮功能以及在动脉粥样硬化和高血压发病中的作用,人们推测糖尿病患者血管损伤亦可能涉及内源性一氧化氮合酶抑制物。实验证明,链脲佐菌素诱发的糖尿病大鼠血中内源性一氧化氮合酶抑制物 ADMA 的含量显著高于对照组^[23]。

5 结束语

机体存在与精氨酸同类的 NMMA 和 ADMA 是调节一氧化氮合成的内源性机制。内源性一氧化氮合酶抑制物在动脉粥样硬化、高血压病等心血管疾病中作用的认识,对研究这些疾病的发病机制提供了新思路,并为寻找防治药物提供了启示。然而,动脉粥样硬化、高血压等疾病时内源性一氧化氮合酶抑制物升高的原因尚不清楚。现已证明 ADMA 能被二甲胺水解酶所代

谢^[24], ADMA 浓度升高是否继发于该酶活性降低? 内源性一氧化氮合酶抑制物是否还具有抑制一氧化氮合成以外的直接作用? 这些问题均尚待进一步研究。

参考文献

- Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, **288**: 373~376.
- 田雪梅, 刘建康, 李进. 一氧化氮对血管平滑肌细胞中 Bcl-2、Bax、P53 和 Fas 蛋白表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6**: 38~41.
- Pasini FL, Frigerio C, Degiorgi L, et al. L-arginine plasma concentrations in hypercholesterolaemia. *Lancet*, 1992, **340**: 549~550.
- Yu XJ, Li YJ, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci*, 1994, **54**: 753~758.
- Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, et al. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta; PGH₂ does not contribute to impaired endothelium dependent relaxation. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 746~752.
- Numaguchi K, Egashira K, Akemoto M, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension*, 1995, **26**: 957~962.
- Bode-Boger SM, Boger RH, Kienke S, et al. Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **219**: 598~603.
- 吴志坚, 钱学贤. L-精氨酸的抗动脉粥样硬化作用. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6**: 65~69.
- Xiong Y, Li YJ, Yu XJ, et al. Endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis and lipid peroxidation in hyperlipidemic rabbits. *Acta Pharmacol Sin*, 1996, **17**: 149~152.
- Azuma H, Sato J, Hamasaki H, et al. Accumulation of endogenous inhibitors for nitric oxide synthesis and decreased content of L-arginine in regenerated endothelial cell. *Br J Pharmacol*, 1995, **115**: 1 001~004.
- Vander Leyen HE, Gibbons GH, Morishita R, et al. Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion; in vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 1 137~141.
- Mcnamara DB, Bedi B, Aurora H, et al. L-arginine inhibits balloon catheter induced intimal hyperplasia. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **193**: 291~296.
- Guo JP, Panday MM, Consigny PM, et al. Mechanism of vascular preservation by a novel NO donor following rat carotid artery intimal injury. *Am J Physiol*, 1995, **269**: H1 122~131.
- Shaw LA, Rudin M, Cook NS. Pharmacological inhibition of restenosis; learning from experience. *Trends Pharmacol sci*, 1995, **16**: 401~404.
- Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension*, 1997, **29**: 242~247.
- Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992, **339**: 572~575.
- Goonasekera C, Rees D, Woolard P, et al. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens*, 1997, **15**: 901~909.
- Fickling SA, Williams D, Vallance P, et al. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Lancet*, 1993, **342**: 242~243.
- Ribeiro MO, Antunes E, De Nucci G, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension*, 1992, **20**: 298~303.
- Jin JS, Dalecy LG. Central and peripheral effect of asymmetric dimethylarginine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, **28**: 439~446.
- Hishikawa K, Nakakil T, Suzuki H, et al. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *J Hypertens*, 1993, **11**: 639~645.
- Giles W, O'Callaghan S, Boura A, et al. Reduction in human fetal umbilical/placental vascular resistance by glyceryl trinitrate. *Lancet*, 1992, **340**: 856.
- Xiong Y, Lu R, Li YJ, et al. Elevation of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in diabetic rat serum. *Acta Pharmacol Sin*, 1997, **18**: 511~514.
- Mac Allister RJ, Fickling SA, Whitley GS, et al. Metabolism of methylarginines by human vasculature; implications for the regulation of nitric oxide synthesis. *Br J Pharmacol*, 1994, **112**: 43~48.

(1998-06-22 收到, 1998-08-04 修回. 编辑: 胡必利)