

· 综 述 ·

血管活性肠肽与心脏血管活动*

蒋明综述,刘地川[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

关键词:血管活性肠肽;心脏;血管;心力衰竭

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.10.044

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)10-1026-03

血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是非肾上腺素能非胆碱能(nonadrenergic noncholinergic, NANC)抑制性神经的重要递质,对心脏血管活动有重要的调节作用,本文主要综述 VIP 的分子结构、在心脏及血管的分布以及与心脏及血管活动的关系。

心脏及血管活动受神经、体液等多种因素调控, VIP 是重要的肽类神经递质之一,其在心血管系统中也有着广泛的分布^[1],它作为 NANC 抑制性神经的重要递质,对心脏血管活动有重要的调节作用。

1 VIP 的分子结构及来源

VIP 是 1970 年从猪的小肠中纯化促胰液素时被 Said 和 Mutt^[2]首次分离出来的,由于它具有明显的血管扩张作用,故命名为 VIP。

1.1 VIP 的分子结构 VIP 是由 28 个氨基酸组成的多肽,为一直链结构的小分子神经肽,相对分子质量为 3 323 D,属胰高血糖素-胰泌素家族,同时也是一种 NANC 神经递质,具有强烈的扩张周围及内脏血管的作用^[3]。VIP 的羧基端是 VIP 分子与其受体结合的部位, VIP 的氨基端是分子的活性部位,其末端的组氨酸残基,对激活受体极为重要,缺少氨基端的 VIP 片段虽能与其受体结合,但无 VIP 生物活性,可作为 VIP 的拮抗剂^[4]。

1.2 VIP 的来源 VIP 主要由中枢和外周神经系统产生,由副交感神经节后纤维释放,并与乙酰胆碱共存。在胃肠黏膜散在的神经和内分泌细胞中也有 VIP 的合成和释放,另外,在机体绝大多数的淋巴器官也发现了分泌 VIP 的神经纤维。许多免疫细胞也少量产生 VIP,如肥大细胞、嗜酸粒细胞以及多形核细胞等。此外,某些肿瘤细胞,如胃癌、结肠癌细胞也自行分泌一定量的 VIP^[5]。VIP 由肝脏分解,肾脏排泄,在循环中半衰期为 1~2 min,正常时不起循环激素样作用^[6]。

2 VIP 在心脏及血管的分布及功能

VIP 在许多种属体内的的心脏中均有分布,人、犬、豚鼠等不同种属的右房侧壁、左房背侧和房间隔区的心脏表面神经节丛中都有 VIP 免疫反应阳性的神经元存在^[7-9]。免疫组化研究表明, VIP 免疫反应阳性神经元胞体占心房表面神经节丛神经元的 26%~60%,在心室表面神经节丛中占 21%~45%, VIP 免疫反应阳性神经纤维在右房侧壁,左房背侧,房间隔区,冠状动脉左,右缘支附近脂肪垫内及瓣膜根部和腱索处都有分布。VIP 初始被认为是肠道中的一种激素,到 1976 年于中枢和周围神经系统中的某些神经元出现了 VIP 免疫反应阳性现象,才开始考虑 VIP 可能是一种神经递质^[10]。目前认为 VIP 是 NANC 抑制性神经的重要神经递质,其生物学功能涉及中枢神经、消化、心血管、呼吸等多个系统。与心血管系统有关的功

能有:(1)松弛血管平滑肌,扩张血管,降低血压。电刺激迷走神经可促进其释放 VIP,静脉注射 VIP 可导致强烈的血管舒张和血压降低, VIP 的扩血管作用与血管紧张度有关,血管的紧张度越高,其舒张作用越强。VIP 舒张血管的作用不受肾上腺素能和胆碱能受体阻断剂的影响,是一种 NANC 的血管舒张剂,其舒张血管的作用弱于异丙肾上腺素和胆碱,但作用时间长于二者^[11]。(2)具有使心率加快、心肌收缩力增强等生物学效应。据 Rigel 和 Iathrop^[12]的心电生理研究证明,在狗静脉注射 VIP 能缩短房室间期,推断内源性 VIP 能直接改变心脏的电生理特性,且不依赖于 M 受体和 β 受体。朱和明和王建明^[7]实验证实房室结区 VIP 减少而 P-R 间期延长,从正、反两方面得出 VIP 有使心率加快的作用。

3 VIP 对心脏血管活动的调节机制

VIP 和一氧化氮(NO)共同作为 NANC 抑制性神经递质,两者对血管的调节是各自独立的还是互为因果关系目前还存在争议。一般认为 VIP 的调节途径有 NO 非相关性和 NO 相关性两种^[13-14]。

3.1 NO 非相关性途径 即 cAMP 依赖的蛋白激酶途径, VIP 作用于血管平滑肌细胞表面的特异性受体,通过结合 Gs 蛋白激活腺苷酸环化酶(AC),使细胞内 cAMP 含量增加,从而活化 cAMP 依赖的蛋白激酶 A(PKA),引起平滑肌细胞超极化, Ca^{2+} 内流减少,而导致平滑肌舒张。目前发现的 VIP 受体分为 3 类:(1)VPAC1 受体,也称 VIP-1、VIP/垂体腺苷酸环化酶活性肽(pituitary adenylyl cyclase active peptide, PACAP) II 型或 PVR-2 受体,它与 AC 系统耦联,在淋巴细胞和巨噬细胞中表达;(2)VPAC2 受体,也称 VIP-2、VIP/PACAP III 型或 PVR-3,它与 AC 和 Ca^{2+} 通道耦联,在巨噬细胞和淋巴细胞被激活后表达,起作用较晚,这两种受体与 VIP 和 PACAP 有相近的亲合力;(3)PAC1 受体,也称 VIP/PACAP I 型或 PVR-1 受体,是 PACAP 特异性受体, PAC1 受体对 PACAP 的亲合力比对 VIP 要高 300~1 000 倍,它可以与 AC 和磷脂酶 C 系统等多种细胞内传导系统耦联^[15-16]。

3.2 NO 相关性途径 在此途径中, VIP 与其特异性受体结合,产生级联放大效应:结合 Gi 蛋白刺激 Ca^{2+} 内流,从而激活 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性内皮型 NOS (eNOS),导致 NO 合成增加,再进一步激活鸟苷酸环化酶(GC),使细胞内 cGMP 含量增加, cGMP 水平升高改变膜离子通道或影响磷酸二酯酶的活性,或激活 cGMP 依赖的蛋白激酶 G(PKG), PKG 和 PKA 共同作用于平滑肌,使之舒张。近年来的研究发现在血管内皮细胞表面存在着密集的 VIP 受体^[17],内皮细胞很可能参与对血管的调节作用。刘建康和邓漪平^[18]研究表明 VIP 抑制内皮细胞源性缩血管物质-内皮素的产生,从而降低血管的收缩强度。

Keef 等^[19]研究认为 VIP 可刺激平滑肌产生 NO(NO 为旁分泌物质)。Rattan 和 Chakder^[20]的研究也提出肽能神经发挥作用需要通过 NO 中介,或者至少部分通过 NO 作为信使而发挥调节作用,并提出 VIP-NO 轴的概念。

4 VIP 与心脏血管活动

4.1 VIP 与心脏电生理活动 心传导系统由窦房结(结间束),房室结,房室束,左、右束支和浦肯野纤维组成,任何传导途径上的受损都可导致心律失常。目前普遍认为 VIP 能增加心率并缩短房室周期、心房和心室的有效不应期,Rigel 和 In-athrop^[12]实验性静脉注射 VIP 后,发现 VIP 能增加心率并缩短房室周期、心房和心室的有效不应期,并且在使用心得安同时切断迷走神经后仍观察到房室间期缩短,因而推断心内 VIP 能直接改变心脏电生理活动,从而影响心率和心功能。Kuncová 等^[21]实验发现长期阿托品治疗会影响心脏 VIP 的合成,从而改变心率。Markos 和 Snow^[22]发现 VIP 可抵抗刺激迷走神经引起的心动过缓。朱和明和王建明^[7]在大鼠房室结区测得 VIP 含量为 74.5 pg/mg,说明其含量甚微,因而心内 VIP 的含量即使有很小的变化也可能对心脏的功能产生较大影响。

4.2 VIP 与心力衰竭 近年来临床研究提示^[23-25],心力衰竭患者血浆 VIP 较正常人升高,目前认为心力衰竭患者血浆 VIP 升高主要有两个原因:(1)源于心脏自身结构的释放,Kupari 等^[23]研究发现,结构正常或异常的心脏均会向冠状窦内释放 VIP,其过程与心室负荷过重有关;(2)源于心力衰竭时胃肠道淤血刺激其释放,实验证实,肠管局部缺血是释放 VIP 的强刺激,缺血时间越长,释放越多。心力衰竭时胃肠道黏膜血流量降低,肠道局部缺血、缺氧或淤血,呈现缺血性改变,引起 VIP 释放。而心力衰竭过程中,如能增强心肌收缩力、扩张血管,即可减轻心脏负荷,无疑对心力衰竭的病理过程控制具有重要作用。Lucia 等^[24]研究表明心力衰竭患者血浆 VIP 水平明显高于正常者,VIP 的增加能恢复受损的血流动力学的平衡,这可能是机体的应激反应,然而对于未得到控制的心力衰竭患者,VIP 的减少则提示病情恶化,可能与神经元的损耗及神经末梢生成能力不足有关。若能增加体内 VIP 含量,可能为心力衰竭的治疗提供一条新的途径。黎之宁和庞玉生^[25]研究同样发现心力衰竭患者血浆 VIP 水平明显升高,且指出经洋地黄强心治疗后,缺血、缺氧得到改善,血浆 VIP 水平明显下降,接近正常水平,并进一步指出心力衰竭患者血浆 VIP 水平升高,机体处于应激状态,有利于疾病的恢复,但如果长期处于高 VIP 水平,将有可能导致肠道缺血、缺氧加重,造成恶性循环。因此,当患者发生心力衰竭时,需及时控制心力衰竭,以防消化道发生严重并发症。

参考文献:

[1] Dam DA, Baker AK, Vaillant C, et al. Vasoactive intestinal poly-peptide stimulation of protein secretion from rat lacrimal gland acini[J]. *Am J Physiol*, 1984, 247(10): 502-509.

[2] Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity isolated from small intestinal[J]. *Science*, 1970, 169(951): 1217-1218.

[3] Dvoráková MC. Cardioprotective role of the VIP signaling system[J]. *Drug News Perspect*, 2005, 18(6): 387-391.

[4] Wang Y, Conlon JM. Purification and structural charac-

terization of vasoactive intestinal polypeptide from the trout and bowfin[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1995, 98(1): 94-101.

[5] 翁跃领. 血管活性肠肽对树突状细胞免疫调节作用研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2006, 29(2): 77-80.

[6] Maney DL, Schoech SJ, Sharp PJ, et al. Effects of vasoactive intestinal peptide on plasma prolactin in passerines[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 1998, 113(3): 323-330.

[7] 朱和明, 王建明. 大鼠心房间区血管活性肠肽神经的分布和定量研究[J]. *解剖学杂志*, 1994, 17(6): 511-513.

[8] 赵志英, 马东亮, 李月英, 等. 犬心脏表面主要神经节丛 VIP 免疫组化研究[J]. *包头医学院学报*, 2002, 18(4): 259-261.

[9] 马东亮, 李月英, 王唯析, 等. 豚鼠心脏表面神经节丛 SP、CGRP 及 VIP 的免疫组化研究[J]. *西安医科大学学报*, 2001, 22(1): 11-13.

[10] Larsson LI, Fahrenkrug J, Mackadell O, et al. Localization of vasoactive intestinal polypeptide(VIP) to central and peripheral neurones[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73(9): 3197-3200.

[11] Mukohyama H, Taniguchi H, Ohyama T, et al. The inhibitory effects of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on osteoclast formation are associated with up-regulation of osteoprotegerin and down-regulation of RANKL and RANK[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 271(1): 158-163.

[12] Rigel DF, Iathrop DA. Vasoactive intestinal polypeptide facilitates atrioventricular nodal conduction and shortens atrial and ventricular refractory periods in conscious and anesthetized dogs[J]. *Circ Res*, 1990, 67: 1323-1333.

[13] Shen GM, Zhou MQ, Xu GS, et al. Role of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide in the modulation of electropuncture on gastric motility stressed rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(38): 6156-6160.

[14] 李林, 茹立强. 大鼠肠道内 ACh 能、SP、VIP-肽能和 NO 能神经的分布模式及相互关系[J]. *华中医科大学学报*, 2009, 10(5): 575-580.

[15] Pasyk E, Mao YK, Abroad S, et al. A endothelial cell-line contains functional vasoactive intestinal polypeptide receptors: They control inwardly rectifying K⁺ channels[J]. *Eur J Pharmacol*, 1992, 212(2-3): 209-214.

[16] 郑加军, 杨铭艳, 张纲, 等. 促进人脐静脉血管内皮细胞增殖及合成 VEGF 的初步研究[J]. *重庆医学*, 2007, 36(7): 618-620.

[17] White CM, Ji S, Cai H, et al. Therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide and its receptors in neurological disorders[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010, 9(5): 661-666.

[18] 刘建康, 邓漪平. 神经肽 Y 和血管活性肠肽对内皮源性血管收缩和舒张功能的调节作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1998, 6(1): 42-45.

[19] Keef KD, Shuttleworth CW, Xue C, et al. Relationship between nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide in enteric inhibitory neurotransmission[J]. *Neuropharmacology*, 1994, 33(11): 1303-1317.

- [20] Rattan S, Chakder S. Role of nitric oxide as a mediator of internal anal sphincter relaxation[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(11):107-112.
- [21] Kuncová J, Faitová S, Capouch J, et al. Chronic atropine administration diminishes the contribution of vasoactive intestinal polypeptide to heart rate regulation[J]. *Physiol Res*, 2008, 57(6):827-829.
- [22] Markos F, Snow HM. Vagal postganglionic origin of vasoactive intestinal polypeptide(VIP) mediating the vagal tachycardia[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2006, 98(4):419-22.
- [23] Kupari M, Mikkola TS, Turto H, et al. Vasoactive intestinal

peptide-release from the heart and response in heart failure due to left ventricular pressure overload[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(4):361-365.

- [24] Lucia P, Caiola S, Coppola A, et al. Vasoactive intestinal peptide in heart failure[J]. *Ital Heart J Suppl*, 2000, 1(5):679-681.
- [25] 黎之宁, 庞玉生. 心力衰竭患儿血浆血管活性肠肽的变化及其临床意义[J]. *广西医学*, 2004, 26(9):1256-1257.

(收稿日期:2010-09-10 修回日期:2010-10-10)

· 综 述 ·

小儿先天性心脏病体外循环术后肾功能损伤的研究进展

提运幸 综述, 潘征夏[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院心胸外科 400014)

关键词: 儿童; 体外循环; 肾功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.10.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)10-1028-04

体外循环是进行小儿先天性心脏病(简称先心病)心内直视手术的必备条件之一。由于体外循环的非生理环境可引起机体病理生理方面的多种改变,可导致机体重要器官(心、脑、肾和肺等)的损伤。本文将近期小儿先心病体外循环术后肾功能损伤及其保护措施的研究综述如下。

1 体外循环术后肾功能损伤

虽然对体外循环术后心、肺等器官损伤的研究已较多,但目前对小儿先心病体外循环术后肾功能损伤的研究还较少。2006年 Lema 等^[1]对低温(28~30℃)体外循环下行非紫绀型心脏病手术(房间隔缺损、非紫绀型法洛四联症及主动脉瓣修补术)的9例儿童(年龄4~20个月)进行围术期肾功能变化的前瞻性研究。结果显示术前和术后肾小球滤过率、有效肾血浆流量和滤过分数均正常;术后尿肌酐显著降低,血浆渗透压显著升高;仅1例患儿术后尿 α -谷胱甘肽S-转移酶超过正常范围。故作者认为在这个简单心脏手术及术前肾功能正常的儿童的小样本体外循环手术中没有相关证据证明肾功能有严重的损害,而可能存在较小的肾小管上皮细胞损害。之后,2008年陈涛等^[2]对低温体外循环下行房间隔缺损修补术、房间隔缺损加房间隔缺损修补术及法洛四联根治术的40例患儿(观察组)和非体外循环胸部手术的16例患儿(对照组)[两组患儿年龄分别为(6.62±4.65)岁和(6.33±5.07)岁]进行两组术前与术后3、24h血肌酐、胱抑素C(cystatin C, CysC)及尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-beta-D-Glucosaminidase, NAG)、肌酐测定,并计算尿NAG活性及内生肌酐清除率。结果显示尿NAG活性和血CysC术后24h仍保持较高水平,观察组术后3、24h尿NAG活性、血肌酐明显高于对照组,而观察组与对照组之间及组内各时间点血CysC及内生肌酐清除率比较差异无统计学意义。提示体外循环可对肾小管功能产生不利的影响。

在2005年 Mishra 等^[3]将术后血肌酐从基线增加50%定义为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),将房间隔缺损、法洛四联症、主动脉缩窄、左心发育不全、房室间隔缺损和肺动脉

狭窄等儿童71例分为AKI组和非AKI组,两组儿童年龄分别为(2.1±1.2)岁和(4.0±0.7)岁。结果显示28%儿童发生AKI。同年Bahar 等^[4]对低温[(28.69±3.6)℃]体外循环下行心内直视术患者共14437例,按术后是否发生急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)分为ARF组和对照组,两组患者年龄分别为(56.4±14.3)岁与(48.6±14.9)岁。结果显示术后发生ARF患者为1.1%(168例)。而后2007年Pedersen 等^[5]对先天性心脏病手术评分(risk adjusted classification of congenital heart surgery, RACHS-1)1~6分的儿童1382例进行数据统计分析。结果显示体外循环下行心脏手术的1128例患者中11.5%(130例)术后发生ARF,而未在体外循环下行心脏手术的254例患者中仅2.4%(6例)术后发生ARF,两组ARF发生率比较差异有统计学意义。最近2008年Ricci 等^[6]对非单纯房间隔缺损和房间隔缺损(RACHS-1 3~4分)的新生儿进行研究,结果显示AKI发生率为30.0%(6/20)。

2 体外循环致肾功能损伤的病理生理机制

体外循环导致肾功能损伤的机制是复杂的、多因素的。近年来大量研究证实心脏手术后的脏器损伤与体外循环诱发的全身炎症反应有关^[7]。2006年王旭和董斌^[8]对轻度全身炎症反应综合征的儿童38例与对照组儿童28例进行两组间肾功能指标比较。全身炎症反应综合征患儿血尿 β_2 -微球蛋白、血尿视黄醇结合蛋白、尿NAG和尿清蛋白均明显改变,与对照组比较差异有统计学意义。提示全身炎症反应综合征患儿早期已存在肾功能损害并且病变累及肾小球和肾小管。已有报道体外循环期间许多因素可诱发炎症反应,包括补体活化、细胞因子释放、白细胞活化与黏附分子表达,并产生氧自由基、花生四烯酸代谢物、血小板活化因子、一氧化氮和内皮素^[9]等各种物质,而且体外循环期间产生的这些炎症介质在诱导器官损伤中起到关键的作用^[10]。

以前的研究显示体外循环期间炎症反应代表性的细胞因子有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1beta, IL-1 β)、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10等。