

· 综 述 ·

## 脑钠肽在非心力衰竭疾病中的研究进展\*

陈丰运 综述, 肖 骅<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

**关键词:** 利钠肽, 脑; 急性冠状动脉综合征; 肺疾病, 慢性阻塞性; 肾功能不全, 慢性; 脑血管病变

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)30-3689-04

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)又称 B 型利钠肽、脑利钠肽,是利钠肽家族重要一员,和氨基端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)由心肌细胞产生,两者血浆浓度升高与左室功能下降程度及其所受压力增大密切相关,在心力衰竭诊断方面具有极高的诊断价值。但心力衰竭并不是引起 BNP 升高的惟一原因,某些因素(如性别、年龄、肥胖、低血容量血症等)、某些疾病(如其他心脑血管疾病、肺部疾病、肾功能不全、系统性硬化病、脑血管疾病等)均可导致其升高。大量研究表明,BNP 有更加广泛的临床鉴别诊断及预后评估价值。本文将对非心功能不全因素对 BNP 的影响作一综述。

## 1 BNP 生物学

**1.1 化学结构** BNP 由 32 氨基酸组成,基因段位于 1 号染色体短臂远端,转录、表达成 BNP 前体原,脱去 N 端的信号肽成为含 108 个氨基酸的 BNP 前体,分泌过程中或进入血液后分解为具有生物活性的 BNP 和 N 端片段,即 NT-proBNP。

**1.2 分泌与储存** BNP 主要由心室肌细胞分泌,NT-proBNP 为 BNP 生成过程中产生的无活性肽段残片,与 BNP 呈 1:1 生成<sup>[1-2]</sup>。NT-proBNP 具有半衰期长、血浆浓度高、个体变异小和体外稳定性好等优点,检测不易受影响,具有更大临床实用价值<sup>[3]</sup>。BNP 广泛分布于脑、脊髓、心、肺等组织,以心脏含量最高。心脏内 BNP 主要存在于左、右心房,心室 BNP 含量少是由于 BNP 前体并不储存在心室中,当室壁张力升高时迅速刺激 BNP 基因高表达,大量合成 BNP 分泌入血。血中 BNP 绝大多数由心肌细胞分泌产生。

**1.3 清除途径** BNP 的主要清除途径:(1)通过 C 受体介导将 BNP 内吞入胞内,由溶酶体酶降解;(2)由中性肽链内切酶对 BNP 降解,此酶在肺脏及肾脏中浓度较高。后者为 BNP 代谢的主要途径,NT-proBNP 主要经肾脏排除<sup>[4]</sup>。

**1.4 生理作用** BNP 可促进水钠排泄、舒张血管,对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统<sup>[5]</sup>,阻断交感神经系统传导<sup>[6]</sup>,是人体抵御容量负荷过重及高血压的一个重要内分泌系统。还可抑制、延缓心肌纤维化和心室重构<sup>[7]</sup>,可作为心室重构程度的监测指标。

## 2 个体的基本情况对 BNP 水平的影响

已知多种因素影响 BNP 水平,如性别、年龄、肥胖、低血容量血症,研究发现,女性的 BNP 水平较男性高,这与代谢不同有关;老年人较青年人高,主要受亚临床心肌结构和功能改变影响<sup>[4]</sup>。虽然女性 BNP 参考值较高,但两种性别 BNP 水平均随年龄增大而升高,故在评估 BNP 水平时侧重于考虑年龄因

素,而不是性别。肥胖患者往往比其他人 BNP 水平低,与脂肪组织分泌神经肽酶降解 BNP 有关<sup>[8]</sup>。Bunnag 等<sup>[9]</sup>在治疗低钠血症过程中发现:低血容量性低钠血症的 NT-proBNP 水平较等液体量性低钠血症低。治疗期间,NT-proBNP 与细胞外液变化幅度相当,血容量增加,BNP 浓度也相应上升。细胞外液和 NT-proBNP 水平具有良好的相关性。

## 3 非心力衰竭的心脏疾病

**3.1 急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)**  
大量研究提示,BNP 与心肌梗死、缺血性心肌病关系密切。Nadir 等<sup>[10]</sup>发现,NT-proBNP 水平与压力诱导性心肌缺血有关,可作为压力诱导性心肌缺血诊断、管理的参考指标。ACS 的早期,心肌缺血诱导心肌细胞大量释放 BNP 入血,其血浆浓度迅速升高。之后随着心脏扩大,心室重塑,心脏收缩功能减低,心肌细胞张力增高,心室肌细胞再次大量分泌 BNP。第 1 个高峰出现在 ACS 发生后 6~24 h 内;5 d 左右出现第 2 个高峰,持续到第 4 周仍高于正常水平<sup>[11]</sup>。Frohlich 等<sup>[12]</sup>发现:NT-proBNP/肌红蛋白对 Takotsubo 心肌病和 ACS 具有很好的鉴别价值,NT-proBNP/肌钙蛋白比值的鉴别价值更高。这与 ACS 部分心肌缺血引起室壁张力增加,导致左室收缩或舒张障碍,引起传统心肌标志物和 NT-proBNP 水平升高有关。NT-proBNP 联合心肌损伤标志物,可作为鉴别 Takotsubo 心肌病和 ACS 的一种更有效、迅速、方便的急诊工具。

国内对 NT-proBNP 在急性 ST 段抬高性心肌梗死急诊冠状动脉支架植入术后的研究发现<sup>[13]</sup>,随着急性 ST 段抬高性心肌梗死相关血管开通时间延迟,BNP 水平逐渐增高。BNP 有助于评价急性心肌梗死支架植入术后左心室重构程度,对判断预后有一定价值<sup>[14]</sup>。

**3.2 心肌纤维化** 心肌纤维化时心脏顺应性下降,室壁牵拉引起 BNP 浓度显著升高。BNP 水平与心脏核磁共振所反应的的心脏结构改变有良好的相关性<sup>[7]</sup>。BNP 水平可以反应心肌纤维化程度。根据 BNP 水平可以更早的对心肌纤维化及心室重构进行评估和治疗。神经激素水平测定提示 BNP 具有延缓心脏重塑作用<sup>[15]</sup>。

**3.3 高血压** 高血压患者 BNP 水平明显高于健康人,且与左室肥厚程度密切相关。Olsen<sup>[16]</sup>认为,BNP 是预测高血压患者心血管意外的敏感指标。国内蒋作锋<sup>[17]</sup>也证实 BNP 可作为高血压左室扩大、收缩功能下降的评估指标。BNP 有拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感系统阻断作用。补充外源性 BNP 可显著抑制血浆醛固酮水平,引起血管舒张,导致尿量增加,减少循环血量,改善左室收缩舒张功能和血压水平<sup>[6]</sup>。

\* 基金项目:国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2011]170号)。 作者简介:陈丰运(1987~),住院医师,硕士,主要从事脑钠肽在非心力衰竭疾病中的诊疗价值研究。 △ 通讯作者,E-mail:xiaohua197408@163.com。

## 4 肺部疾病

**4.1 慢性阻塞性肺病**(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) BNP 水平与 COPD, 尤其是并发有慢性肺源性心脏病的 COPD 关系密切。van Gestel 等<sup>[18]</sup>认为, COPD 是 BNP 水平的独立影响因子, 无论 COPD 程度轻重。COPD 急性发作时, 进行标准化治疗, 同时添加少量利尿剂, 可以迅速的降低血 BNP 浓度, 这与 COPD 急性发作期存在水钠潴留, 循环血量增加, 心室负荷增大有关。

BNP 水平与 COPD 急性加重期的严重程度有关, 是因为 COPD 严重程度越重, 肺功能和结构改变越大, 对肺动脉压以及右心室负荷影响越大, 肺脏清除 BNP 的能力下降, 导致 BNP 水平升高<sup>[19]</sup>。COPD 急性加重期 BNP 水平升高的因素有: (1) COPD 病程中, 肺血管阻力逐渐增加, 产生肺动脉高压, 引起肺源性心脏病, BNP 释放增加<sup>[20]</sup>; (2) COPD 急性加重期由于缺氧、高碳酸血症、酸中毒、相对血流量增多等因素, 加重左心负荷, 甚至左心衰竭, 促使 BNP 释放<sup>[21]</sup>; (3) 一些炎症介质也导致 BNP 释放增加<sup>[22]</sup>; (4) COPD 患者肺毛细血管网严重受损, 而肺脏是 BNP 的主要代谢场所<sup>[4]</sup>, 肺脏对 BNP 清除能力降低是 BNP 水平升高的机制之一。

**4.2 肺动脉栓塞和肺动脉高压** 急性肺动脉栓塞或肺动脉高压合并右心室功能障碍时, BNP 水平明显升高。NT-proBNP 浓度大于 500 ng/L 可作为预测肺动脉栓塞的独立因子, 而当 BNP 浓度大于 90 pg/mL 时, 应重点考虑是否存在右心室功能障碍<sup>[23-24]</sup>。肺动脉高压患者右心室压力超负荷时, BNP 水平与平均肺动脉压、右心房压力、右心室舒张末期压力和全肺阻力呈显著正相关。

急性肺动脉栓塞存在部分或全右心室功能障碍时, 进行溶栓等积极治疗可有效降低其肺动脉压力和 BNP 浓度。肺动脉血栓剥脱后, BNP 水平显著下降。BNP 浓度持续升高则预示术后残余肺动脉高压的存在, BNP 浓度越高, 越易产生严重的低氧血症<sup>[25]</sup>。

**4.3 急性呼吸困难** BNP 对呼吸困难患者使用呼吸机时间超过 48 h, 脱离呼吸机后 24 h 内是否再次出现呼吸困难, 有较高的预测能力。值得强调的是 BNP 排除风险价值比预测风险的准确性更高<sup>[26]</sup>。但并发有多种疾病的老年呼吸困难患者, 因其并发症类型、程度不同, BNP 对其反映能力较差<sup>[27]</sup>。

急诊科 BNP 测定对急性呼吸衰竭患者缩短住院周期和减少住院率有重要价值, 但对死亡率无明显影响<sup>[28]</sup>。Boldanova 等<sup>[29]</sup>对急性呼吸困难患者研究发现, 对于有心衰病史的急性呼吸困难患者, BNP 对其诊断敏感性较高。

**4.4 急性肺水肿** BNP 或 C-反应蛋白都能够对心源性肺水肿和急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征进行鉴别, 但单用 BNP 或 C-反应蛋白来鉴别诊断心源性肺水肿和急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征是有争论的。联合 BNP 联合 C-反应蛋白, 对二者鉴别效价更高, 更具说服力<sup>[30]</sup>。

**4.5 胸腔积液** 最近一些研究利用生物标志物, 如 BNP 等鉴别诊断胸腔积液, 也取得了一些研究成果。Yorgancioglu 等<sup>[31]</sup>研究发现, 与恶性组、感染组、其他组比较, 慢性心衰患者血中和胸水中 BNP 最高。漏出性胸水患者血中和胸水中 BNP 比较高。测定胸水 BNP 浓度, 可以更好地鉴别出心源性胸水, 优于血浆 BNP 测定和 Light's 标准。胸水 BNP 水平是否具有鉴别诊断胸水性(渗出性胸水、漏出性胸水)能力, 有待进一步研究。

## 5 其他疾病

**5.1 系统性硬化病相关性肺动脉高压**(systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension, SScPAH) 临床上, TG(三尖瓣梯度)  $\geq 36$  mmHg 或  $\geq 31$  mmHg 合并有呼吸困难的, 被认为是 SScPAH。Oravec 等<sup>[32]</sup>研究发现, BNP 与年龄、NYHA 心功能分级、皮肤评分、全身动脉高压病史、抗着丝点抗体、舒张功能障碍、肺弥散能力障碍、三尖瓣梯度呈正相关。三尖瓣梯度、年龄和全身动脉高压是 BNP 水平的独立影响因子。BNP 水平与 SScPAH 临床表现及实验室检查呈正相关。

**5.2 脑血管疾病** 在中枢神经系统中, 丘脑外侧区和脊髓内都含有 BNP。BNP 在急性脑血管意外患者中异常增高, 增高程度与疾病轻重及脑梗死面积和脑出血量相关<sup>[33]</sup>。BNP 升高与以下因素有关<sup>[33-34]</sup>: (1) 急性脑血管病时全身神经内分泌系统激活, 引起心肌细胞坏死、心律失常, 刺激心源性 BNP 分泌; (2) 急性脑血管意外, 颅内压增高, 造成脑组织缺血缺氧, 继发脑水肿, 直接刺激中枢神经系统 BNP 分泌, 产生利钠利尿、扩张血管, 降低血脑屏障通透性, 缓解脑水肿; (3) 脑出血、脑梗死患者出血量及梗死面积大小与 BNP 水平相关, 病变区域也可能是 BNP 来源; (4) 蛛网膜下腔出血患者 BNP 升高幅度高于脑出血、脑梗死, 是由于蛛网膜下腔出血颅内压升高迅速, 脑血管痉挛, 进一步造成缺血, 脑水肿明显, 病情进展快, 从侧面证实了 BNP 的分泌与颅内压的关系。另有研究发现, 脑室内注射 BNP, 可以观察到脑水肿明显减轻, 可能与 BNP 直接作用于中枢神经系统有关<sup>[35]</sup>。

**5.3 慢性肾病** 慢性肾病患者由于肾功能较差, 对 NT-proBNP 排泄障碍, NT-proBNP 水平较健康人高。DeFilippi 等<sup>[36]</sup>研究发现, NT-proBNP 与肾功能的负相关性较强, NT-proBNP 对慢性肾病患者预后的评估较好。NT-proBNP 诊断慢性肾病时, 对于年龄小于 50 岁, 50~75 岁和大于 75 岁的截定值分别为 450 ng/L, 900 ng/L 和 1 800 ng/L, 并且无需根据肾功能进一步调整。

**5.4 急性胰腺炎** 重症急性胰腺炎患者存在全身除胰腺以外的重要脏器功能损伤。研究发现<sup>[37]</sup>, 重症急性胰腺炎患者 BNP 水平明显升高, 尤其以重症急性胰腺炎死亡患者 BNP 水平增高显著。这可能与重症急性胰腺炎引起的全身器官功能障碍, 特别是心肌损害, 有密切关系。血浆 BNP 水平能准确评价急性胰腺炎患者心功能状况, 对评估患者病情严重程度和预后具有重要意义。

**5.5 糖尿病** Huelsmann 等<sup>[38]</sup>研究发现, NT-proBNP( $< 125$  pg/mL) 在排除糖尿病患者发生急性心血管事件的阴性预测值为 98%。相比传统的心肌标志物, NT-proBNP 有更高的阴性预测值。

BNP 对心衰及左心功能不全具有较高的诊断效价, 但也由于它与心力衰竭的密切关系, 临床上容易把影响 BNP 水平的因素全部认定为心功能不全, 而忽略非心衰的心脏疾病, 以及其他系统疾病对 BNP 的影响。大量研究发现 BNP 在非心衰性心脏疾病、肺部疾病、系统性硬化病、脑血管疾病、肾功能不全等疾病鉴别诊断和评估预后能力也具有重要价值。

随着更多、更深入地对 BNP 进行研究, BNP 的临床诊断、风险评估, 以及治疗作用将得到更加广泛的认识和应用。

## 参考文献:

[1] Mair J, Hammerer-lecher A, Puschendorf B. The impact

- of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39(7):571-588.
- [2] de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2003, 362(3):316-322.
- [3] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction[J]. *Am Heart J*, 1988, 135(5):825-832.
- [4] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(10):976-982.
- [5] 李东, 焦连亭. 脑钠素与肾损伤[J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27(12):1094-1096.
- [6] Lavila G, Bisi G, Lazzeri C, et al. Cardiovascular effects of brain natriuretic peptide in essential hypertension[J]. *Hypertension*, 1995, 25(14):1053-1056.
- [7] Henkel DM, Glockner J, Miller WL. Association of myocardial fibrosis; B-Type natriuretic peptide and cardiac magnetic resonance parameters of remodeling in chronic ischemic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(3):390-394.
- [8] 舒铭. 血清 BNP 在临床诊断中新的应用价值探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(8):884-886.
- [9] Bunnag S, Pattanasombatsakul K. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide for the differential diagnosis of hypovolemia vs. euvoolemia in hyponatremic patients[J]. *J Med Ass Tha*, 2012, 95(3):69-74.
- [10] Nadir MA, Witham MD, Szwejkowski BR, et al. Meta-analysis of B-Type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(5):662-667.
- [11] Nicholls MG, Frampton CM, Yandle TG. BNP; not just for heart failure[J]. *Heart*, 2008, 94(1):6-7.
- [12] Frohlich GM, Schoch B, Schmid F, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile; NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 154(3):328-332.
- [13] 王华, 刘佳梅, 李奎宝, 等. 氨基末端脑钠肽前体在急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊 PCI 术后患者中的临床意义[J]. *山东医药*, 2012, 52(1):19-21.
- [14] 丁少娟, 聂文丽, 甄晓敏, 等. 超声心动图和脑钠肽对急性心肌梗死择期冠状动脉介入治疗后左心室重构的评价[J]. *徐州医学院学报*, 2008, 28(12):794-797.
- [15] Yancy CW. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(5):595-601.
- [16] Olsen MH. N-terminal brain natriuretic peptide predicted cardiovascular events stronger than high-sensitivity C-reactive protein in hypertension: a LIFE substudy[J]. *J hypertension*, 2006, 24(15):1531-1539.
- [17] 蒋作锋. 原发性高血压患者 N 端脑钠肽前体测定及其意义[J]. *岭南心血管杂志*, 2005, 11(6):383-385.
- [18] van Gestel YRBM, Goei D. Predictive value of NT-proBNP in vascular surgery patients with COPD and normal left ventricular systolic function[J]. *COPD*, 2010, 7(1):70-75.
- [19] 崔静, 姚莉, 周小妹, 等. 慢性阻塞性肺病患者血清脑钠肽水平变化及临床意义研究[J]. *安徽医药*, 2012, 16(1):65-67.
- [20] Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(3):764-770.
- [21] Cetin I, Tokel K, Varan B, et al. Evaluation of right ventricular functions and B-type natriuretic peptide levels by cardiopulmonary exercise test in patients with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot[J]. *J Card Surg*, 2008, 23(5):493-498.
- [22] Ma KK, Ogawa T, De Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(4):505-513.
- [23] Alonso-Martinez JL, Urbieto-Echezarreta M, Annicchero-Sanchez FJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts the burden of pulmonary embolism[J]. *Am J Med Sci*, 2009, 337(2):88-92.
- [24] Yardan T, Altintop L, Baydin A, et al. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(8):1177-1182.
- [25] Yano S, Kobayashi K, Kato K, et al. The study of pulmonary hypertension and plasma BNP values in respiratory diseases[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2006, 44(2):99-103.
- [26] Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, et al. NT-proBNP levels at spontaneous breathing trial help in the prediction of post-extubation respiratory distress [J]. *Int Care Med*, 2012, 38(5):788-795.
- [27] Fabbian F, De GA, Pala M, et al. Elevated NT-pro-BNP levels should be interpreted in elderly patients presenting with dyspnea[J]. *Euro J Int Med*, 2011, 22(1):108-111.
- [28] Lam LL, Cameron PA, Schneider HG, et al. Meta-analysis: effect of B-Type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting[J]. *Ann Int Med*, 2010, 153(11):728-743.
- [29] Boldanova T, Noveanu M, Breidhardt T, et al. Impact of history of heart failure on diagnostic and prognostic value of BNP; results from the B-type natriuretic peptide for a-

- cute shortness of breath evaluation (BASEL) study [J]. *Int J Cardio*, 2010, 142(3): 265-272.
- [30] Komiya K, Ishii H, Teramoto S, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study [J]. *Res*, 2011, 12(2): 83-85.
- [31] Yorgancioglu A, Ozgen AA, Yaman N, et al. Serum and pleural fluid N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide concentrations in the differential diagnosis of pleural effusions [J]. *Tuberkulozve Toraks*, 2011, 59(1): 1-7.
- [32] Oravec RM, Bredemeier M. NT-pro-BNP levels in systemic sclerosis: Association with clinical and laboratory abnormalities [J]. *Clin Bioch*, 2010, 43(9): 745-749.
- [33] 刘兵, 谭鹤龙, 俞春娟, 等. 急性脑血管病患者血浆 N 端脑钠肽前体的检测及意义 [J]. *医学临床研究*, 2010, 27(2): 249-253.
- [34] Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19(3): 157-164.
- [35] Sviri GE, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir*, 2005, 30(3): 316-341.
- [36] DeFilippi C, van Kimmenade RRJ, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease [J]. *Am J Cardio*, 2008, 101(3): 82-88.
- [37] 邢柏, 曾琦, 谭世峰, 等. 血浆脑钠肽水平评价急性胰腺炎患者心功能的临床研究 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(24): 4417-4418.
- [38] Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-pro BNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus [J]. *Euro Heart J*, 2008, 29(18): 2259-2264.

(收稿日期: 2013-06-20 修回日期: 2013-07-21)

· 综 述 ·

## Akt 信号转导通路在心血管系统中作用的研究进展\*

谢婧雯 综述, 刘晓燕<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院心血管内科/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室儿科学重庆市重点实验室/重庆市(儿童发育重大疾病诊治与预防)国际科技合作基地 400014)

关键词: Akt; 信号通路; 心血管系统

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)30-3692-03

Akt 信号转导通路可以介导肿瘤细胞生长、分裂与增殖, 近年来, 随着国内外学者对 Akt 信号转导通路的深入研究, 其在心血管、神经、免疫系统疾病的发生、发展过程中所发挥的重要生物学效应, 也逐渐引起人们的重视。本文就目前 Akt 信号转导通路的构成及其在心血管系统中所起的重要作用作一综述。

### 1 Akt 蛋白的家族构成

Akt 即细胞内反转录病毒癌基因 v-Akt 的同源物, 是一种蛋白激酶。这种蛋白激酶与蛋白激酶 C(PKC) 和蛋白激酶 A(PKA) 具有相似性, 因此它又被称为蛋白激酶 B(PKB)。目前已知的 Akt 蛋白家族包括 Akt1(PKB $\alpha$ ), Akt2(PKB $\beta$ ) 和 Akt3(PKB $\gamma$ ), 它们在氨基酸序列上具有高达 80% 的同源性。这 3 种基因在生物体内的分布于多种组织、器官和细胞。Akt1 蛋白在各种组织、器官中均表达, Akt2 蛋白广泛表达于肝、肌肉组织, Akt3 高表达于脑组织。不存在心脏特有的 Akt 蛋白亚型。

### 2 Akt 蛋白的活化机制

Akt 能使丝氨酸/苏氨酸磷酸化, 其 Thr308 位点磷酸化是活化 Akt 所必须的, 但 Ser473 位点磷酸化能使 Akt 获得最大的活性<sup>[1]</sup>。静息细胞中, Akt 大部分位于细胞质, 当其受到缺血缺氧, 胰岛素缺乏等各种刺激时, 其上游的胞内磷脂酰肌醇-

3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 被激活后在质膜上产生第二信使磷脂酰肌醇 3,4,5 三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3), PIP3 结合并激活细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt, 形成一个信号级联复合物<sup>[2]</sup>, 此时 Akt 发生从细胞质到细胞膜的转位, 导致 Akt 的 Ser473 和 Thr308 位点同时磷酸化而被激活(P-Akt), 继而在细胞质和细胞核中表达, 发挥其调控作用。另外, 对于 Akt 蛋白的活化, 也有不依赖 PI3K 激活的途径, 有研究表明, 蛋白激酶 CK2 可以激活 Akt 蛋白使其磷酸化, 但这一过程并不依赖 PI3K<sup>[3]</sup>。通常情况下将磷酸化 Akt 活性升高并过表达作为衡量 Akt 信号通路激活的标志。

### 3 Akt 蛋白的下游信号和主要功能

Akt 在细胞膜上被激活, 转位到细胞质中或者细胞核内。活化后的磷酸 Akt 通过下游一系列靶蛋白的磷酸化调控多种细胞活动和生物学效应, 如通过调控 bcl-2 家族、叉头转录因子(forkhead-related transcription factor, FKHR) 等细胞因子可以抑制凋亡基因的表达和增强抗凋亡基因的表达<sup>[4-6]</sup>, 从而促进细胞的存活, 通过作用于雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 调控细胞生长<sup>[7]</sup>, 通过糖原合成酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 调控 cyclin D 聚集及刺激糖原合成, 从而促进细胞增殖<sup>[8-9]</sup>。Akt 还能磷酸化和激活

\* 基金项目: 重庆市教委科研项目(kj100323)。作者简介: 谢婧雯(1987~), 住院医师, 硕士, 主要从事小儿心血管疾病的诊断与治疗。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: lxlyxy65@163.com。