

肾胺酶——心肾关系的新标志

王洪叶¹, 申长清² 综述, 任艺虹¹ 审校

[摘要] 最新的研究发现,肾脏产生一种新型的蛋白质——肾胺酶(renalase),一种依赖于黄素腺嘌呤二核苷酸的胺氧化酶,由肾脏分泌入血,通过降解儿茶酚胺调节心脏功能和血压。肾脏疾病与心血管疾病密切相关,因此肾胺酶越来越受到人们的关注。笔者总结了近几年有关肾胺酶的研究,对该酶的结构及其作用机制进行简单综述,并提出其发展前景。

[关键词] 肾胺酶;分泌蛋白;肾脏疾病;心血管疾病;综述

Renalase—the New Signal of Relations between Heart and Kidney (review) WANG Hong-ye, SHEN Chang-qing, REN Yi-hong. The Department of Cardiology, the General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Abstract: The latest reports showed that kidney secretes a new type protein: renalase, a novel flavin adenine dinucleotide-dependent (FAD-dependent) amine oxidase which is secreted into the blood by the kidney and regulates heart function and blood pressure by metabolizing catecholamines. Kidney disease is associated with cardiovascular disease, so people pay more and more attentions to renalase. This article will introduce the structure and mechanism of renalase, and propose its future.

Key words: renalase; secreted protein; kidney disease; cardiovascular disease; review

[中图分类号] R544.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)04-0356-02

[本文著录格式] 王洪叶,申长清,任艺虹. 肾胺酶——心肾关系的新标志[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(4): 356—357.

肾脏疾病与心血管疾病密切相关,且肾脏疾病患者有更高的患心血管疾病的风险^[1,2],但目前肾脏疾病与心血管疾病之间相互影响的机制尚不明确,这种增加的风险可能与交感神经张力增加有关^[3]。肾脏除了从身体中移除废物和多余的水分并且控制血液中特定化合物(如钠、磷和钾)的平衡外,还有另外一个功能,即分泌激素(如肾素和促红细胞生成素)到血液中以调节血压和红细胞的生成。心脏和肾脏共同调节人体器官和组织的血供,心功能不全或肾功能不全时,心、肾通过神经激素调节机制相互影响,使病情加重。尽管目前对肾脏内分泌功能的了解尚不完全,但有理由推断,肾脏可能分泌一些对人体起重要生物学作用的物质。最近的研究发现了一种新型肾脏分泌蛋白——肾胺酶(renalase)^[4]。体外试验显示,该酶可使儿茶酚胺分解,该酶的基因在肾脏表达最高,心脏、骨骼肌、小肠也可见表达。与健康人相比,终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)患者血浆中肾胺酶浓度明显下降,使用肾胺酶治疗的大鼠心脏收缩速率、心率和血压均出现下降,而外周血管张力并无代偿性增加,表明交感神经活性受到适当抑制。研究证实,肾胺酶是一种新型的单胺氧化酶,由肾脏分泌入血,肾衰时分泌下降,该酶可以调节心脏功能和血压。笔者对肾胺酶的研究进展及其与心血管疾病的相关研究简单综述如下:

1 基础研究进展

1.1 肾胺酶基因 研究显示,肾胺酶基因有 9 个外显子,共 311 000 bp,其开放阅读框较长(nt22~1047),蛋白质由 342 个氨基酸组成,分子量 37.8 kDa。蛋白质结构分析表明,肾胺酶 N-端有 1 个信号肽,有 1 个黄嘌呤二核苷酸结合点(AA4-35),1 个胺氧化酶功能域(AA75-339),有 13.2% 的氨基酸序列与单

胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAO-A)同源。

1.2 肾胺酶的基因定位 肾胺酶基因定位于 10 号染色体(q23.33)。Northern blot 检测显示,肾胺酶基因克隆主要在肾脏表达;原位杂交与免疫组化检测发现,肾胺酶的基因和蛋白在肾小球、近曲小管、骨骼肌、心肌细胞以及小肠均有表达,但在 ESRD 患者体内几乎检测不到其存在;利用多克隆抗体对健康人血浆进行 Western blot 检测,可发现肾胺酶高度表达,而血液透析患者血浆中几乎检测不出该蛋白的存在,因此肾脏可能是循环肾胺酶的主要来源,但也不能排除尿毒症时分解代谢增强或代谢异常导致肾胺酶分泌减少致使血中检测不出肾胺酶的可能。至于骨骼肌表达高水平肾胺酶的意义尚不明确,提示肾胺酶可能参与局部与全身儿茶酚胺的浓度调节。

1.3 作用机制 试验表明,重组肾胺酶是一种新型的依赖于黄素腺嘌呤二核苷酸的胺氧化酶,可降解儿茶酚胺,代谢多巴胺的能力最强,其次是肾上腺素和去甲肾上腺素,对心脏和血压的作用呈剂量依赖性,并且在合成过程中只有结合了黄素腺嘌呤二核苷酸这一辅助因子才具有胺氧化酶活性,其氨基酸序列、底物特异性和抑制剂与 MAO-A、MAO-B 不同。MAO-A、MAO-B 有相同的作用底物,可代谢诸如肾上腺素、去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺等神经递质。MAO-A、MAO-B 通过羧基末端锚定在线粒体外膜上,并限制于细胞内,而肾胺酶与之不同,可以分泌入血,利用蛋白质印迹法可以检测。单胺氧化酶抑制剂 pargyline 和 clorgyline 可抑制 MAO-A 的活性达(83.9±2.3)%和(82.4±1.9)%,但对肾胺酶无抑制作用。目前的研究可以检测血浆胺氧化酶的活性,其酶活性被认为是由血管黏附蛋白-1(vascular adhesion protein-1, VAP-1)介导的。VAP-1 是一种由平滑肌细胞、脂肪细胞和血管内皮细胞分泌、对氨基脲敏感、含铜基的氧化酶^[5],其底物特异性及其抑制剂与肾胺酶明显不同。VAP-1 参与苯胺和甲胺的代谢,并可被氨基脲和羟氨所抑制。多胺氧化酶是另一种位于细胞内的含黄素腺嘌呤二核苷酸的氧化酶,可代谢精氨、精脒,并调控细胞生长。利用体外培养的 HEK293 细胞转染肾胺酶基因,培养液上清可检测到肾胺酶的存在,表明该蛋白为分泌型蛋白。因此,

作者单位:1. 解放军总医院心血管内科,北京市 100853;2. 解放军第 16 医院内一科,新疆阿勒泰市 836500。作者简介:王洪叶(1981-),女,河北故城县人,硕士研究生,主要研究方向:冠心病、高血压、心力衰竭及肾动脉狭窄诊治。通讯作者:任艺虹(1964-),女,北京市人,副主任医师,博士,主要研究方向:高血压及心力衰竭;肾动脉狭窄介入治疗及心肾关系研究;急性冠脉综合征血小板活性和抑制水平监测方法。

肾胺酶是唯一分泌入血代谢分解儿茶酚胺的胺氧化酶。

实验表明,从人尿液分离到的肾胺酶仍保持着酶活性;重组肾胺酶蛋白静脉给药可降低血压。众所周知,儿茶酚胺对增强心肌收缩力以及维持血压有重要作用。因此,注射肾胺酶后引起的血流动力学改变可能由循环儿茶酚胺降解致使心肌收缩力减弱与心率下降所介导。循环儿茶酚胺的减少可引起静脉扩张与回流减少。尽管对肾胺酶的降压效应目前完全可以用减弱心肌收缩力与减慢心率解释,但不能排除肾胺酶的部分功能是通过受体而发挥作用的可能。

2 肾胺酶的临床地位和应用前景

2.1 临床地位

过去一直认为,肾脏是通过调节血容量与分泌肾素调控血压,即对于一般性的高血压患者,特别是肾性高血压患者,其血压增高的机制是存在不适当的肾素-血管紧张素系统过度激活,从而导致钠潴留及伴发的血容量增加,这已经被大量研究所证实^[6],但这并未完全阐明肾脏疾病时高血压的发生机制^[7]。近年来,由于对肾脏疾病病理生理过程的重新认识,使该机制变得更加复杂,这些病理生理过程包括:①交感神经活性过度激活;②NO合成和内皮依赖的血管扩张作用受损;③血管重构导致外周阻力持续增加。交感神经功能障碍在肾脏疾病中的表现尤其复杂。很早以前人们就发现,肾衰患者的血浆儿茶酚胺浓度升高^[8,9],但根据目前的数据对此很难做出解释,因为在尿毒症期儿茶酚胺在突触前隙的重摄取能力减弱,而使用交感神经抑制剂后可以明显降低肾脏疾病患者的血压,这意味着交感神经过度激活在高血压中起着重要的作用,并且已经被微小神经照相术这一金标准所证实。目前,对ESRD患者有很多治疗方法,比如替代疗法(腹膜或血液透析,或者接受肾移植),尽管可以延长生命,但心血管疾病的发病率和死亡率仍然很高,且大多数患者生活质量很差^[10,11]。一些粥样硬化性肾动脉狭窄合并冠心病和缺血性心肌病的患者,如果不解除其肾动脉狭窄,则心绞痛及心衰症状反复发作,而且药物治疗效果差,当介入治疗解除肾动脉狭窄后,冠心病及心力衰竭的发作都会减少,其原因尚不完全清楚,肾功能不全导致肾胺酶分泌下降也许是原因之一。

据有关统计资料显示,美国有超过 800 万人患有肾脏疾病,并且 50 万人患有 ESRD。ESRD 患者存在血浆多巴胺、去甲肾上腺素浓度增高^[12-15]。血压升高与心脏疾病通常有相关的因素,因此推测肾胺酶减少是引起 ESRD 患者循环儿茶酚胺浓度升高的原因,并导致患者发生心血管疾病并发症如高血压、左心室肥厚、左心衰等,这也是 ESRD 患者死亡率高的的重要原因。ESRD 患者血浆儿茶酚胺水平普遍升高支持这一假说。

2.2 应用前景

正常情况下,机体在应激时释放儿茶酚胺,以后肾胺酶也被激活和释放,将儿茶酚胺分解代谢。但 ESRD 患者的血浆肾胺酶水平显著降低,以致机体不能将儿茶酚胺充分代谢掉,从而出现心脏疾病并发症。

因此,肾胺酶是近年来有关肾脏代谢的最令人激动的研究发现之一。目前的实验已经表明肾胺酶是一种肾脏分泌的新型蛋白质,并且将进一步阐释该酶在人体中长期的作用及其在其他组织中的生理作用和病理状态下的变化过程;阐述肾胺酶在人体血液循环中的分泌是否受调节或控制,并将进一步探讨血液循环中是否存在与肾胺酶相互拮抗的物质,两者是否通过相互拮抗形成动态平衡;阐释肾胺酶是否对肾病本身的治疗也

起一定的作用;阐释肾胺酶对心、脑等器官是否存在远距离调控及这种远距离调控如何起效、地位如何等等。总之,目前,对肾胺酶的作用机制阐述尚不成熟。因此推测,在不久的将来,肾脏新的内分泌蛋白制剂对肾病的作用的研究将成为热门,并且将直接用于肾病的治疗。所以,科学家希望能够复制肾胺酶,使之应用于肾功能减退或衰竭的患者和血液循环中儿茶酚胺增加导致心衰、胸痛等症状的患者,以减少与之相关的心血管疾病。目前,一些研究者已经开始研究如何合成肾胺酶,而且已经成功用于动物实验。有关研究显示,使用肾胺酶治疗的大鼠心脏收缩性、心率以及血压出现下降,而外周血管张力并无代偿性增加。

综上所述,肾胺酶是目前发现的唯一分泌入血的可降解循环儿茶酚胺的胺氧化酶,也是本领域的最新进展,该酶的发现将促进人们对心脏生理学的深入了解,同时也有可能为肾病与心血管病患者提供一种新的治疗方法。研究人员希望肾胺酶能够像红细胞生成素一样对慢性肾病的治疗产生影响,并能改善一些治疗方法在治疗肾病患者或粥样硬化性肾动脉狭窄及缺血性心脑血管疾病患者时出现的胸痛等不良反应。肾胺酶替代治疗将成为治疗晚期肾脏和心脏疾病的一种很有潜力的候选药物。

[参考文献]

- [1] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1296—1305.
- [2] Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1285—1295.
- [3] Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1344—1346.
- [4] Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1275—1280.
- [5] Salmi M, Jalkanen S. VAP-1: an adhesion and an enzyme[J]. *Trends Immunol*, 2001, 22(4): 211—216.
- [6] Schmid M, Mann JF, Stein G, et al. Natriuresis pressure relationship in polycystic kidney disease[J]. *Hypertens*, 1990, 8(3): 277—283.
- [7] Adamczak M, Zeier M, Dikow R, et al. Kidney and hypertension[J]. *Kidney Int Suppl*, 2002, 80: 62—67.
- [8] McGrath BP, Ledingham JG, Benedict CR. Catecholamines in peripheral venous plasma in patients on chronic haemodialysis[J]. *Clin Sci Mol Med*, 1978, 55(1): 89—96.
- [9] Ishii M, Ikeda T, Takagi M, et al. Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases[J]. *Hypertension*, 1983, 5(4): 545—551.
- [10] Humes HD. Acute renal failure: prevailing challenges and prospects for the future[J]. *Kidney Int*, 1995, 50(Suppl): S26—S32.
- [11] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(23): 1725—1730.
- [12] Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease[J]. *Hypertension*, 2004, 43(4): 699—706.
- [13] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease[J]. *Hypertension*, 2002, 40(1): 41—46.
- [14] Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease[J]. *Circulation*, 2002, 105(11): 1354—1359.
- [15] Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease[J]. *Circulation*, 2002, 106(15): 1974—1979.

(收稿日期:2007-11-01 修回日期:2007-12-18)