

- [21] Czikora I, Alli A, Bao HF, et al. A novel tumor necrosis factor-mediated mechanism of direct epithelial sodium channel activation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(5): 522-532.
- [22] Aigner C, Slama A, Barta M, et al. Treatment of primary graft dysfunction after lung transplantation with orally inhaled AP301: a prospective, randomized pilot study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017 Sep 30. pii: S1053-2498(17)32036-3. DOI: 10.1016/j.healun.2017.09.021.
- [23] Krenn K, Lucas R, Croize A, et al. Inhaled AP301 for treatment of pulmonary edema in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a phase II a randomized placebo-controlled trial[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 194.
- [24] Schwameis R, Eder S, Pietschmann H, et al. A FIM study to assess safety and exposure of inhaled single doses of AP301-A specific ENaC channel activator for the treatment of acute lung injury [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(3): 341-350.
- [25] Madaio MP, Czikora I, Kvirkvelia N, et al. The TNF-derived TIP peptide activates the epithelial sodium channel and ameliorates experimental nephrotoxic serum nephritis[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1359-1372.
- [26] Zhou Q, Wang D, Liu Y, et al. Solnatide demonstrates profound therapeutic activity in a rat model of pulmonary edema induced by acute hypobaric hypoxia and exercise[J]. *Chest*, 2017, 151(3): 658-667.

收稿日期:2019-07-24

GPR35 在心血管疾病中的研究进展

宋志平¹ 杨永健^{1,2}

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 西部战区总医院, 四川 成都 610083)

【摘要】 G 蛋白偶联受体 35(G protein coupled receptor 35, GPR35) 是一种孤儿受体, 现有研究表明其参与多种疾病的发生和发展, 同时作为潜在的治疗靶点引起了研究者广泛的兴趣。基因组学研究发现 GPR35 与炎症性肠病、2 型糖尿病和冠状动脉疾病等密切相关。最近的功能学研究发现 GPR35 介导缺氧和炎症等多种病理过程, 并在高血压、冠心病和心力衰竭的发病机制中起重要作用。现总结 GPR35 在心血管相关疾病中的研究进展, 并讨论其作为新兴治疗靶标的潜在应用价值。

【关键词】 GPR35; 心血管疾病; 犬尿酸; 炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.031

Current Progress of GPR35 in Cardiovascular Disease

SONG Zhiping¹, YANG Yongjian^{1,2}

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, Sichuan, China)

【Abstract】 G protein-coupled receptor 35 (GPR35), an orphan receptor, has attracted wide interest as a potential therapeutic target for kinds of diseases. Genomics studies have linked GPR35 to inflammatory bowel disease, type 2 diabetes and coronary artery disease. Recent functional studies have founded that GPR35 is associated with hypoxia, inflammation and other pathological processes, revealing its crucial role in hypertension, coronary heart disease and heart failure. In this review, we summarize the progress of GPR35 in cardiovascular diseases and discuss its potential application as an emerging therapeutic target.

【Key words】 GPR35; Cardiovascular disease; Kynurenic acid; Inflammation

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是当今世界上威胁人类最严重的疾病之一,其发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病而跃居第一。中国 CVD 患者约为 2.9 亿,尽管近年来 CVD 的防治取得一定成效,年

龄标准化心血管死亡出现下降拐点,但其死亡率仍高居榜首,其防治工作仍面临严峻挑战^[1]。因此国内外研究者对 CVD 的发病机制的研究从未停歇,目前研究发现 G 蛋白偶联受体 35(G protein coupled receptor

基金项目:国家自然科学基金(81670419,81873477)

通讯作者:杨永健, E-mail: yangyongjian38@sina.com

35, GPR35) 与 CVD 发病过程密切相关。本综述总结了 GPR35 的分子药理学、下游信号传导及病理生理功能等方面取得的进展,并讨论了其作为治疗靶标的潜在应用。

1 GPR35 概述

目前已知 G 蛋白偶联受体有 1 000 多种,是体内最大的超家族膜细胞表面受体。其重要性在于约一半的临床药物通过 G 蛋白偶联受体靶点发挥作用,因此研究该蛋白家族具有重要临床意义^[2]。GPR35 是 G 蛋白偶联受体超家族中的 1 个孤儿受体,其基因定位于 2q37.3,可编码两种可变剪切体,即:GPR35a 和 GPR35b,但两者的功能相似^[3]。该受体主要表达于中枢神经系统、胃肠道及各种免疫细胞中,中等程度表达于心血管系统^[4]。现有证据提示 GPR35 与炎症疼痛、肿瘤、炎性肠病及 CVD 等密切相关,并可作为多种疾病的潜在治疗靶点。有研究表明 GPR35 与疼痛有着密切关系,激活 GPR35 降低细胞内 cAMP 活性和神经元兴奋性,从而减轻炎性及神经性疼痛,同时还可提高阿片类药物的镇痛效果^[5-6]。此外,GPR35 高表达于多种癌组织,并参与肿瘤细胞的增殖与转移,与肿瘤预后具有明显的相关性^[7-8]。随着研究深入,研究者发现 GPR35 与 CVD 关系密切,并可能发展成为治疗 CVD 的新靶点,但现有研究仍非常有限。

2 犬尿酸-GPR35 轴

尽管几种内源性分子和合成化合物可以作用于 GPR35,但由于缺乏生物学特异性,效果不尽人意,阻碍了研究者对 GPR35 重要功能的认识和在相关疾病治疗上的应用。犬尿酸(kynurenic acid, KYNA)是色氨酸代谢的一个分支产物,是第一个被发现的 GPR35 内源性激动剂^[9]。近年来,随着研究的深入,KYNA 与免疫系统、炎症的联系变得更加明确。研究发现,KYNA 可通过整合素上调纤连蛋白和细胞间黏附分子的表达而触发单核细胞黏附,而短发夹 RNA 介导的 GPR35 沉默可减少 KYNA 引发的单核细胞黏附,这些数据表明 KYNA 可能是白细胞募集的重要早期介质,因此 KYNA 可能介导炎症异常^[9-10]。动物实验研究表明,KYNA-GPR35 轴抑制 NLRP3 炎性小体激活并加剧具有社会压力的小鼠的结肠炎^[11]。此外,KYNA 有着强大的抗炎功能。给实验动物腹腔内注射脂多糖可提高血浆中 KYNA 的水平,KYNA 处理可抑制脂多糖诱导的小鼠血清中肿瘤坏死因子的产生,并显著降低实验小鼠的死亡率^[12]。以上研究提示在炎症状态下,机体代偿性产生 KYNA,从而发挥抗炎作用。深入研究发现,KYNA 激活 GPR35 可通过抑制腺苷酸环化酶来下调脂多糖诱导的树突状细胞和 Th17 细胞中白介素(IL)-23 和 IL-17 的表达^[13]。另有研究证实在脂多糖诱导的急性肺损伤模型中,KYNA 可通过芳香烃受

体调控 TSG-6 基因的表达,抑制炎症^[14]。因此,KYNA 的抗炎作用是通过芳香烃受体或者 GPR35 尚无定论,KYNA 作用于多种受体给其病理生理学功能带来复杂性,尤其是对炎症和免疫的调节作用,同时 KYNA 升高与动脉粥样硬化及斑块不稳定、心肌梗死等多种 CVD 密切相关^[15],提示 KYNA-GPR35 轴可能介导了多种 CVD 的发生发展。

3 GPR35 与肥胖和糖尿病

Shrimpton 等^[16]报道 3 例 2q37.3 染色体缺失的患者出现生长发育异常,包括超重以及腹型肥胖等,经证实这些表型的出现很可能与该段染色体所包含的 GPR35 基因缺失有关,由此拉开 GPR35 与代谢性疾病的序幕。研究发现 2 型糖尿病患者血清中色氨酸、KYNA 水平升高,提示色氨酸、KYNA 可能是 2 型糖尿病相关的生物标志,为 GPR35 参与能量代谢调控提供了线索^[17]。一方面 KYNA 可通过激活 GPR35,增强 PGC- α 1 表达和细胞呼吸,增加能量利用;另一方面刺激脂肪组织脂质代谢,诱导产热和抗炎基因表达,抑制高脂肪饮食动物体重并改善葡萄糖耐量。相反,GPR35 缺失导致进行性体重增加和葡萄糖耐受不良,并且对高脂饮食极为敏感^[18]。综上 GPR35 可能是治疗肥胖、糖尿病及其相关心血管并发症的潜在靶标。

4 GPR35 与高血压

高血压防治初显成效,但患病率逐年升高,同时高血压的发病机制至今尚不完全清楚^[19]。研究表明 KYNA 参与中枢血压的调控,同时血管紧张素转换酶抑制剂能够通过影响 KYNA 的产生来调控血压^[20]。KYNA 作为 GPR35 内源性激动剂,在体内广泛分布,提示 GPR35 与高血压的相关性。Yang 等^[21]研究发现能够降低血压的袢利尿剂布美他尼和呋塞米对小鼠和大鼠的 GPR35 无效,但可激活人体 GPR35,这提供了 GPR35 参与高血压调节的可能机制。Ronkainen 等^[22]分别测定 GPR35^{-/-}小鼠和野生型小鼠血压,发现 GPR35^{-/-}小鼠血压升高约 37.5 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)。然而,Divorcy 等^[23]研究资料显示,与野生型相比,GPR35^{-/-}小鼠血压并没有明显变化,但在血管紧张素 II 干预后野生型小鼠血压明显升高,GPR35^{-/-}小鼠血压无明显变化,提示 GPR35 参与血管紧张素 II 诱导高血压的发生发展。虽然两者观点尚存争议,但均提示 GPR35 在高血压病理生理过程中起着重要作用。

5 GPR35 与血管再狭窄

众所周知,冠心病冠状动脉搭桥术后失败的核心原因是血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和内皮细胞增殖和迁移导致血管再狭窄,类似情况亦常见于冠心病支架术后血管再狭窄。McCallum 等^[24]研究显示 GPR 5 对人 VSMC 和内皮细

胞迁移和增殖有着重要贡献,使用 GPR35 激动剂扎普司特促进了划痕实验中 VSMC 迁移,而 GPR35 拮抗剂 CID-2745687 或 ML-145 能够阻断上述作用。深入研究发现利用腺病毒过表达 GPR35 能够激活 RhoA/ROCK 信号通路调节肌动蛋白,导致细胞骨架重排^[22]。大量证据表明 RhoA/ROCK 信号通路的激活在血管平滑肌增殖迁移中具有重要意义,并介导了血管再狭窄的病理过程,因此 GPR35 可能作为血管重塑中治疗的新靶标。

6 GPR35 与冠心病

GPR35 高度表达于单核巨噬细胞中,在与黏膜相关性炎症中,趋化因子 CXCL17 可通过 GPR35/CXCR8 信号通路,募集巨噬细胞,参与炎症反应^[25-26]。上述研究揭示 GPR35 能够调节单核巨噬细胞的迁移和相关炎症介质的释放。单核巨噬细胞浸润在动脉粥样硬化过程中起着重要作用。溶血磷脂酸是 GPR35 又一内源性配体,作为脂代谢中间物,广泛参与血管炎症反应,激活巨噬细胞,增加动脉粥样斑块不稳定性^[27-28]。以上研究提供了 GPR35 参与冠心病的潜在机制。GPR35 在心脏中等程度表达,但并没有掩盖其对心脏疾病的重要价值。本课题组在研究缺血缺氧致心肌损伤过程中,发现在缺氧条件下心肌细胞中 GPR35 表达明显上调,在抑制其表达后,可减少缺氧诱导的心肌细胞凋亡,使用 CID-2745687 预处理能明显改善实验小鼠的心脏功能,同时减轻小鼠心肌梗死后的心脏重塑及心功能障碍^[29]。深入研究发现缺血或低氧水平通过激活缺氧诱导因子-1,从而在转录水平调控小鼠心肌细胞 GPR35 表达,参与心肌缺血缺氧损伤^[22]。

7 GPR35 与心力衰竭

心力衰竭是多种 CVD 的终末期。运用基因组学方法对 12 例慢性心力衰竭患者心肌样本分析发现 GPR35 表达明显升高,揭示 GPR35 与心力衰竭之间的关联^[30]。Min 等^[30]研究发现过表达 GPR35 导致心肌细胞生存能力下降和心肌细胞肥大,同时导致细胞形态学发生改变,深入研究发现 GPR35 可调控 $G_{\alpha 13}$ /RhoA/ROCK 信号通路调节肌动蛋白,导致细胞骨架重排,介导心肌重塑,但另有研究指出上调 GPR35 并没有影响心肌细胞大小变化^[22],上述研究提示 GPR35 在心肌重塑中的重要价值。心肌重塑是心力衰竭发生发展最为重要的病理进程。动物实验发现,心力衰竭、压力负荷性心肌肥厚的代偿期和失代偿期均可诱导 GPR35 基因和蛋白表达增加,在上调 GPR35 表达后加速了病理性心肌重塑和心力衰竭,特异性抑制剂干预可部分逆转这种改变^[22,29]。因此,现有证据揭示 GPR35 与心力衰竭存在密切相关性,影响着心力衰竭的发生发展。

8 总结与期望

GPR35 已被建议作为治疗糖尿病、高血压和哮喘的潜在治疗靶点,虽然最近已经发现多种 GPR35 的激动剂和拮抗剂,但由于缺乏可靠的内源性配体,导致以 GPR35 为靶点的药物开发受到极大的限制,体内药物研究仍是巨大挑战^[31]。GPR35 在不同的疾病模型中发挥着不同的作用,这可能与其配体激活 GPR35 介导着不同的下游信号通路相关,使得 GPR35 在疾病中作用变得异常复杂,比如 KYNA 和溶血磷脂酸可以分别激活 GPR35 却产生不同的效应(抗炎和促炎)。最近研究表明激活 GPR35 可介导多种 CVD,显示其可能成为该类疾病新的治疗靶点,但其具体的作用机制、信号通路和以 GPR35 为靶点开发相关药物仍有待探索。相信以后有更多关于 GPR35 和 CVD 的相关研究,为 CVD 的治疗提供新的理论依据和开发新的干预靶点。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Shimada I, Ueda T, Kofuku Y, et al. GPCR drug discovery: integrating solution NMR data with crystal and cryo-EM structures[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019,18(1):59-82.
- [3] Guo J, Williams DJ, Puhl HL 3rd, et al. Inhibition of N-type calcium channels by activation of GPR35, an orphan receptor, heterologously expressed in rat sympathetic neurons[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008,324(1):342-351.
- [4] Divorcy N, Mackenzie AE, Nicklin SA, et al. G protein-coupled receptor 35: an emerging target in inflammatory and cardiovascular disease[J]. *Front Pharmacol*, 2015,6:41.
- [5] Rojewska E, Piotrowska A, Jurga A, et al. Zaprinast diminished pain and enhanced opioid analgesia in a rat neuropathic pain model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018,839:21-32.
- [6] Resta F, Masi A, Sili M, et al. Kynurenic acid and zaprinast induce analgesia by modulating HCN channels through GPR35 activation[J]. *Neuropharmacology*, 2016,108:136-143.
- [7] Guo YJ, Zhou YJ, Yang XL, et al. The role and clinical significance of the CXCL17-CXCR8 (GPR35) axis in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,493(3):1159-1167.
- [8] Park SJ, Lee SJ, Nam SY, et al. GPR35 mediates lodoxamide-induced migration inhibitory response but not CXCL17-induced migration stimulatory response in THP-1 cells; is GPR35 a receptor for CXCL17[J]. *Br J Pharmacol*, 2018,175(1):154-161.
- [9] Wang J, Simonavicius N, Wu X, et al. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (31): 22021-22028.
- [10] Barth MC, Ahluwalia N, Anderson TJ, et al. Kynurenic acid triggers firm arrest of leukocytes to vascular endothelium under flow conditions [J]. *J Biol Chem*, 2009,284(29):19189-19195.
- [11] Zheng X, Hu M, Zang X, et al. Kynurenic acid/GPR35 axis restricts NLRP3 inflammasome activation and exacerbates colitis in mice with social stress[J]. *Brain Behav Immun*, 2019,79:244-255.
- [12] Wirthgen E, Otten W, Tuchscherer M, et al. Effects of 1-methyltryptophan on immune responses and the kynurenine pathway after lipopolysaccharide challenge in pigs[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(10). pii: E3009. DOI: 10.3390/ijms19103009.
- [13] Salimi Elizei S, Poormasjedi-Meibod MS, Wang X, et al. Kynurenic acid

- downregulates IL-17/IL-23 axis in vitro[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 431(1-2):55-65.
- [14] Wang G, Cao K, Liu K, et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7):1209-1223.
- [15] Song P, Ramprasath T, Wang H, et al. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16):2899-2916.
- [16] Shrimpton AE, Braddock BR, Thomson LL, et al. Molecular delineation of deletions on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype[J]. *Clin Genet*, 2004, 66(6):537-544.
- [17] Oxenkrug GF. Increased plasma levels of xanthurenic and kynurenic acids in type 2 diabetes[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(2):805-810.
- [18] Agudelo LZ, Ferreira D, Cervenka I, et al. Kynurenic acid and GPR35 regulate adipose tissue energy homeostasis and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2):378-392. e5.
- [19] 张文博, 黄星荷, 李静. 高血压的流行趋势和治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):331-337.
- [20] Zakrocka I, Turski WA, Kocki T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors modulate kynurenic acid production in rat brain cortex in vitro[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789:308-312.
- [21] Yang Y, Fu A, Wu X, et al. GPR35 is a target of the loop diuretic drugs bumetanide and furosemide[J]. *Pharmacology*, 2012, 89(1-2):13-17.
- [22] Ronkainen VP, Tuomainen T, Huusko J, et al. Hypoxia-inducible factor 1-induced G protein-coupled receptor 35 expression is an early marker of progressive cardiac remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(1):69-77.
- [23] Divorcy N, Milligan G, Graham D, et al. The orphan receptor GPR35 contributes to angiotensin II-induced hypertension and cardiac dysfunction in mice[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(9):1049-1058.
- [24] McCallum JE, Mackenzie AE, Divorcy N, et al. G-protein-coupled receptor 35 mediates human saphenous vein vascular smooth muscle cell migration and endothelial cell proliferation[J]. *J Vasc Res*, 2015, 52(6):383-395.
- [25] Maravillas-Montero JL, Burkhardt AM, Hevezi PA, et al. Cutting edge: GPR35/CXCR8 is the receptor of the mucosal chemokine CXCL17[J]. *J Immunol*, 2015, 194(1):29-33.
- [26] Hernández-Ruiz M, Zlotnik A. Mucosal chemokines[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(2):62-70.
- [27] Oka S, Ota R, Shima M, et al. GPR35 is a novel lysophosphatidic acid receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395(2):232-237.
- [28] Abdel-Latif A, Heron PM, Morris AJ, et al. Lysophospholipids in coronary artery and chronic ischemic heart disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5):432-437.
- [29] 贺磊, 杨怡, 田玥, 等. 抑制 G 蛋白偶联受体 35 对小鼠缺血性心肌损伤的保护作用[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 64(2):101-106.
- [30] Min KD, Asakura M, Liao Y, et al. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(1):55-60.
- [31] Milligan G. Orthologue selectivity and ligand bias: translating the pharmacology of GPR35[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(5):317-325.

收稿日期:2019-05-30

胰岛素抵抗与心血管疾病研究进展

李莎 熊峰

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610036)

【摘要】胰岛素抵抗是 2 型糖尿病主要发病机制之一, 近年研究显示, 胰岛素抵抗与机体炎症、氧化应激、microRNA 表达、胰岛素代谢信号通路异常和线粒体功能障碍等多种因素有关, 并且是构成高血压、血管钙化、冠心病、心肌病、心功能不全和脂代谢异常等的危险因素。对胰岛素抵抗在心血管疾病发生和发展中的研究, 能为 2 型糖尿病伴心血管疾病防治靶点前移提供新思路。

【关键词】胰岛素抵抗; 高胰岛素血症; 心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.032

Insulin Resistance and Cardiovascular Diseases

LI Sha, XIONG Feng

(Southwest Jiaotong University College of Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, Sichuan, China)

【Abstract】 Insulin resistance (IR) is one of the main pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Recent studies have shown that IR is

基金项目: 四川省科技厅项目(2018JY0385); 四川省卫健委项目(150015); 成都市科技局项目(2018-YF05-00185-SN)

通讯作者: 熊峰, E-mail: xiong.feng05@163.com