

· 综述 ·

内皮素-1 干预成为高血压治疗新靶点的展望

张瑞¹ 毛露² 孙硕¹ Dirk Hermann³ 陈艾东^{1,3}

(1. 南京医科大学康达学院, 江苏 连云港 222000; 2. 东南大学附属中大医院, 江苏 南京 210096; 3. 杜伊斯堡-埃森大学神经生物学研究中心, 德国 埃森 45122)

【摘要】内皮素-1(ET-1)引起强烈和持久的血管收缩和血压升高,大量研究表明血浆 ET-1 水平与很多高血压严重程度高度相关,ET-1 参与人类很多类型高血压的发病机制和恶化进展。目前临床高血压治疗并不能很好地改善内皮活性过度增强,这些高浓度的 ET-1 有强大的血管增殖效应,导致血管壁增厚和心肌肥大,可能是造成高血压恶化和加重的关键原因之一。大量研究证实内皮素受体拮抗剂干扰内皮素信号转导途径,无论是动物实验还是临床试验均可很好地降低血压和改善临床症状。内皮素受体拮抗剂在治疗高血压和改善并发症方面具有很高的开发潜力,有望成为高血压治疗新靶点,现就其做一系统阐述。

【关键词】内皮素-1; 高血压; 受体拮抗剂

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.001

Prospect of Endothelin-1 Intervention as A New Target for Treatment of Hypertension

ZHANG Rui¹, MAO Lu², SUN Shuo¹, Dirk Hermann³, CHEN Aidong^{1,3}

(1. Kangda College, Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, Jiangsu, China; 2. Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210096, Jiangsu, China; 3. Neurobiology Research Center, Duisburg-Essen University, Essen 45122, Germany)

【Abstract】Endothelin-1 (ET-1) causes strong and long-lasting vasoconstriction and elevated blood pressure. A large number of studies have shown that plasma ET-1 levels are highly correlated with the severity of many hypertension. Endogenous ET-1 is involved in the pathogenesis and deterioration progress of many types of hypertension in humans. At present, the treatment of clinical hypertension does not improve the excessive enhancement of endothelial activity. These high concentrations of ET-1 have strong vascular proliferation effects, leading to thickening of blood vessel walls, which may be one of the key reasons for the worsening and aggravation of hypertension. A large number of studies have confirmed that endothelin receptor antagonists interfere with the endothelin signal transduction pathway, regardless of animal experiments or clinical trials can reduce blood pressure and improve clinical symptoms. Endothelin receptor antagonists have high development potential in the treatment of hypertension and improvement of complications, and it is expected to become a new target for hypertension treatment.

【Key words】Endothelin-1; Hypertension; Receptor antagonist

1988 年, Yanagisawa 等^[1]在《Nature》杂志上撰文发现内皮素-1(ET-1)。ET-1 在人和哺乳动物体内均可引起强烈和持久的血管收缩,其在血压调节中起重要作用。高血压、心力衰竭或肺动脉高压等心血管疾

病均存在不同程度的内皮活性增强,阻断 ET-1 具有重要的药物开发潜力。自从 ET_A 和 ET_B 受体被鉴定,已经开发出各种激动剂和拮抗剂^[2]。这两种受体广泛分布在体内许多组织中。在心血管系统中,这两种受

体具有非常明显的相互拮抗效应。 ET_A 受体激活在大动脉和小阻力血管中诱导血管收缩反应。 ET_B 受体激活激发内皮因子释放,产生血管舒张效应,抵消 ET_A 受体的缩血管作用,还参与 ET-1 的清除。大量研究表明 ET-1 参与多种高血压发生和发展的病理过程,内皮素受体拮抗剂(ERA)可以很好地降低血压,用于多种类型高血压的治疗^[3-10],现逐一探讨这些最新的研究成果。

1 $ET-1$ 受体与拮抗剂

ET-1 的生物学作用由两种受体介导, ET_A 介导血管收缩,并促进细胞增殖; ET_B 受体主要在血管内皮表面表达,并通过产生 NO 和前列环素介导血管舒张,此外,还参与循环 ET-1 的清除。 ET_B 受体不仅具有“保护性”作用,存在于血管平滑肌细胞中,还具有与 ET_A 受体类似的作用(血管收缩和细胞增殖)。使用 ERA 阻断 ET_A 和/或 ET_B 受体,可以有效拮抗 ET-1 的效应,基于受体的作用,ERA 可以分为两种类型:受体选择性药物(如安立生坦)和受体非选择性药物(如波生坦和马西替坦)^[11-12]。 ET_A 受体选择性拮抗剂安立生坦,2007 年被批准用于肺动脉高压的临床治疗。波生坦于 2013 年被批准用于高血压的治疗,和安立生坦相比它更有效,具有更长的受体结合时间,药效和药代动力学效力都有很大提高^[13]。与波生坦不同,马西替坦具有更高的亲和力和更持久的受体结合时间,并且是第一个显示可以显著降低肺动脉高压患者发病率和死亡率的 ERA。马西替坦在体内比波生坦更有效,与波生坦具有相似的作用模式(阻断 ET_A 和 ET_B 受体),但马西替坦通过增加组织分布和更好的受体结合,可以更有效地阻断 ET-1 受体。开始这些药物都是被开发来治疗肺动脉高压,但最新研究表明,这些拮抗剂在治疗很多类型的高血压方面有很高的发展潜力^[11-13]。

2 $ET-1$ 受体信号转导

两种受体,均可通过三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白与磷脂酶 C 偶联^[14]。磷脂酶 C 活化引起磷脂酰肌醇水解和肌醇 1,4,5-三磷酸(IP₃)的形成,以及 1,2-二酰基甘油的持续升高。IP₃ 是重要的细胞内信号分子,其刺激细胞内储存物(包括内质网)释放 Ca^{2+} 。大量体外研究表明,应用 ET-1 后,动脉平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度迅速瞬时增加,随后呈现持续增加^[6]。 Ca^{2+} 响应的初始瞬时阶段不依赖于外部 Ca^{2+} 的存在,并且是 IP₃ 诱导的细胞内储存的 Ca^{2+} 动员的结果。相反, Ca^{2+} 的持续增加是由于细胞外 Ca^{2+} 通过二氢吡啶敏感的电压依赖性 L 型 Ca^{2+} 通道或受体操作阳离子通

道流入,对二氢吡啶不敏感。ET-1 受体激活产生的细胞功能的短期变化,除了 Ca^{2+} 的增加外,还证实了磷脂酶 A₂ 和 D 以及花生四烯酸代谢的活化。磷脂酶 D 的激活有助于持续的 1,2-二酰基甘油升高,这可能导致蛋白激酶 C 的持续激活。在血管平滑肌和心肌细胞中,通过刺激 Na^+-H^+ 交换也诱导细胞内 pH(碱化)的变化,这似乎是蛋白激酶 C 活化的结果。在大鼠骨肉瘤细胞系(ROS 17/2 细胞)中,已经证实 ET_B 受体 mRNA 的快速下调(在暴露于 ET-1 的数小时内)。相反,在某些情况下,报道了 ET_B 受体的上调。在大鼠心肌细胞中,已诱导的 ET_B 受体 mRNA 的上调,其可能是通过血管紧张素 II 1 型受体介导。至于 ET_A 受体 mRNA 的表达,已经在血管平滑肌细胞中证实了由环磷酸腺苷诱导的 ET_A 受体 mRNA 的上调和由地塞米松诱导的 ET_A 受体 mRNA 的下调。除了是一种有效的血管收缩剂外,ET-1 还是培养血管平滑肌细胞^[15]、心肌细胞、肾小球系膜细胞和其他细胞的有效促分裂原。

3 $ET-1$ 的生物效应

ET-1 注入血管快速结合 ET_B 受体引起的短暂血管舒张效应,之后,与 ET_A 受体持续结合,可迅速逆转上述作用。 ET_A 受体可减少血管平滑肌细胞中的 NO 产生^[16],并导致强烈的缩血管作用。在体内外,ET-1 在大多数哺乳动物(包括人类)中引起有效和持久的血管收缩。ET-1 刺激内皮细胞上的 ET_B 受体,释放内皮衍生的松弛因子即 NO,从而产生血管舒张作用。在心肌细胞中,ET-1 通过刺激大多数 ET_A 受体产生正性变力和变时效应。 ET_A 和 ET_B 受体均与 GTP 结合蛋白偶联,但作用完全不同,表明下游信号转导可能不同,这取决于偶联的 GTP 结合蛋白的类型。除缩血管作用(急性作用)外,ET-1 对血管平滑肌细胞和心肌细胞(慢性作用)发挥有效的促有丝分裂作用,从而引起血管壁增厚和心肌肥大^[17],这些作用是通过刺激 ET_A 或 ET_B 受体介导的,并且可能通过细胞内激酶级联的顺序激活而激发,包括 Raf-1 激酶、丝裂原活化蛋白激酶和核糖体蛋白 S6 激酶^[18]。

4 $ET-1$ 信号转导途径干预治疗高血压

ET-1 引起强烈的血管收缩和长时间的血压升高。ET-1 调节血管张力和局部血流,作为循环激素,以自分泌或旁分泌方式在血管壁内和内皮上发挥作用^[19-20]。研究证实,静脉输注 TAK-044(一种 ET_A / ET_B 拮抗剂)可降低健康男性的全身血压和总外周阻力,提示 ET-1 可能在维持外周血管张力中发挥关键的生理作用^[21]。此外,据报道,人内皮细胞 ET-1 过度表

达,导致血压升高、血管和肾脏损伤。ET-1 有强大的增殖作用,导致血管壁增厚^[22]。ET-1 的这些活性可能是高血压的恶化和进展的重要原因之一。血管中 ET-1 浓度与全身血压水平之间存在显著相关性,这些结论已经在醋酸去氧皮质酮-盐诱导的高血压大鼠和高胰岛素血症高血压大鼠证实^[23]。此外,在醋酸去氧皮质酮-盐诱导的高血压模型中,ET_A受体拮抗剂 BQ-123 和 FR-139317 均可以显著降低血压。在高胰岛素血症高血压大鼠中,其血浆胰岛素增加导致肠系膜 ET-1 含量增加,应用 ETA/ET_B拮抗剂波生坦可以引起血压持续下降,而不影响血浆胰岛素水平^[24]。

临床研究还提供了关于 ET-1 在高血压中的作用的更多有用信息,在原发性高血压患者中,发现血浆 ET-1 水平高于正常。来自非裔美国高血压患者和患有严重高血压的患者,具有更高的血浆 ET-1 水平^[25]。在一项临床研究和试验中,使用 24 小时动态血压监测来测量 ERA 的降血压作用。这些研究包括中度原发性高血压、慢性心力衰竭相关的高血压、糖尿病肾病相关的高血压以及顽固性高血压患者,研究表明均有很好的降压效果,在患有慢性肾病的高血压患者中,ERA 甚至可以恢复正常血压的昼夜节律^[26]。

尽管肽拮抗剂对自发性高血压大鼠中 ET-1 受体的作用目前存在争议,但非肽类拮抗剂 SB209670 已被证明可发挥显著和持久的降压作用,在这种特定的高血压模型中,进行十二指肠内给药^[27],已证明 SB209670 在各种高血压动物模型中有效降低血压,例如松鼠猴的钠耗竭诱导的高血压、犬肾性高血压和小鼠肾素转基因(mRen-2)高血压大鼠。在小鼠肾素转基因(mRen-2)高血压大鼠,SB209670 输注导致全身血压持续下降。氯沙坦,一种血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂,SB209670 和氯沙坦的作用是相加的,表明由血管紧张素 II 诱导的 ET-1 过量产生可能与这种高血压有关。从这些结果可以推测,内源性 ET-1 可能与人类某些类型高血压的发病机制密切相关。

据报道,波生坦显著降低了原发性高血压患者的血压,提示 ET-1 可能导致此类患者的血压升高^[28]。据报道,ET-1 诱导的新生儿心肌细胞肥大被雌二醇作用于 G 蛋白偶联雌激素受体阻断^[29]。马西替坦是一种双重 ET-1 受体拮抗剂,目前正在临床上用于肺动脉高压患者。马西替坦代谢为活性代谢产物 ACT-132577,其在 30 h 后达到更高的血浆浓度,并且具有比马西替坦更长的半衰期(48 h)。ACT-132577 目前正在用于治疗高血压的 Phase 2 临床试验中进行测试,有望成为高血压治疗的新药^[30]。

5 总结

目前有许多关于血浆 ET-1 水平与高血压严重程度密切相关的报道。选择性和混合 ERA 降低血压,可用于改善原发性高血压、盐诱导的高血压、高胰岛素血症高血压、肾性高血压、耐药性高血压、小鼠肾素转基因(mRen-2)高血压、糖尿病肾病相关的高血压等的血压控制,无论是动物实验,还是临床试验都证实了上述结果。随着新的 ET-1 受体拮抗剂的开发和研究,有望成为治疗高血压的新药。

参考文献

- [1] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [J]. *Nature*, 1988, 332(6163): 411-415.
- [2] Trenz F, Bortolamiol C, Kramberg M, et al. Pharmacological characterization of apocintan, a dual endothelin receptor antagonist, alone and in combination with blockers of the renin angiotensin system, in two models of experimental hypertension [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368(3): 462-473.
- [3] Planes N, Digman MA, Vanderheyden PPML, et al. Number and brightness analysis to study spatio-temporal distribution of the angiotensin II AT₁ and the endothelin-1 ET_A receptors: influence of ligand binding [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(5): 917-924.
- [4] Huang G, Cheng P, Ding L, et al. Protective effect of Xin-Ji-Er-Kang on cardiovascular remodeling in high salt-induced hypertensive mice [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1551-1562.
- [5] Czopek A, Moorhouse R, Guyonnet L, et al. A novel role for myeloid endothelin-B receptors in hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(9): 768-784.
- [6] Zhang Y, Zhao L, Li H, et al. Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 453-458.
- [7] Gradin K, Persson B. Endothelin A receptor blockade improves endothelium-dependent relaxation in obese woman [J]. *Physiol Res*, 2018, 67(suppl 1): S167-S174.
- [8] Alrashdi SF, Deliyanti D, Wilkinson-Berka JL. Intravitreal administration of endothelin type A receptor or endothelin type B receptor antagonists attenuates hypertensive and diabetic retinopathy in rats [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 176: 1-9.
- [9] Ueno T, Hiwatashi S, Saka R, et al. Pulmonary arterial pressure management based on oral medicine for pediatric living donor liver transplant with portopulmonary hypertension [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(9): 2614-2618.
- [10] Oh DK, Song JM, Park DW, et al. The effect of a multidisciplinary team on the implementation rates of major diagnostic and therapeutic procedures of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Heart Lung*, 2019, 48(1): 28-33.
- [11] Panozzo CA, Woodworth TS, Welch EC, et al. Early impact of the ICD-10-CM transition on selected health outcomes in 13 electronic health care databases in the United States [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(8): 839-847.
- [12] Burnier M. Update on endothelin receptor antagonists in hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(6): 51.
- [13] Dawson A, Redcliffe S, Coghlan C, et al. Safety and feasibility audit of a home-based drug-transitioning approach for patients with pulmonary arterial hypertension: an observational study [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2018, 17(7): 612-618.
- [14] Gutiérrez A, Contreras C, Sánchez A, et al. Role of phosphatidylinositol 3-Kinase, mitogen-activated protein kinase, and protein kinase C in calcium signa-

- ling pathways linked to the $\alpha 1$ -adrenoceptor in resistance arteries [J]. *Front Physiol*, 2019, 10(3): 55-68.
- [15] Jin F. Analysis on mechanism of ATP-sensitive K^+ channel opener natakalinim improving congestive heart failure after myocardial infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3993-3997.
- [16] Yuzugulen J, Douthwaite JA, Wood EG, et al. Characterisation of preproendothelin-1 derived peptides identifies Endothelin-Like Domain Peptide as a modulator of Endothelin-1 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4956-4963.
- [17] 王灵冰, 滕欣越, 张瑞, 等. 慢性心力衰竭与血管紧张素 II 相关性分子机制研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6): 963-966.
- [18] Skovsted GF, Kruse LS, Berchtold LA, et al. Myocardial ischemia-reperfusion enhances transcriptional expression of endothelin-1 and vasoconstrictor ET_B receptors via the protein kinase MEK-ERK1/2 signaling pathway in rat [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174119.
- [19] Jacques D, D'Orléans-Juste P, Magder S, et al. Neuropeptide Y and its receptors in ventricular endocardial endothelial cells [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(10): 1224-1229.
- [20] Gergei I, Krämer BK, Schamagl H, et al. Propeptide big-endothelin, N-terminal-pro brain natriuretic peptide and mortality. The Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study [J]. *Biomarkers*, 2017, 22(4): 315-320.
- [21] Thirunavukkarasu C, Yang Y, Subbotin VM, et al. Endothelin receptor antagonist TAK-044 arrests and reverses the development of carbon tetrachloride induced cirrhosis in rats [J]. *Gut*, 2004, 53(7): 1010-1019.
- [22] Jen HL, Yin WH, Chen JW, et al. Endothelin-1-induced cell hypertrophy in cardiomyocytes is improved by fenofibrate; possible roles of adiponectin [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(5): 508-517.
- [23] Cassinotti LR, Guil MJ, Schöller MI, et al. Chronic blockade of brain endothelin receptor type-A (ET_A) reduces blood pressure and prevents catecholaminergic overactivity in the right olfactory bulb of DOCA-salt hypertensive rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 660-672.
- [24] Seidlmayer LK, Kuhn J, Berbner A, et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated sarcoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk influences adenosine triphosphate production via mitochondrial Ca^{2+} uptake through the mitochondrial ryanodine receptor in cardiac myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(1): 491-501.
- [25] Yuan W, Cheng G, Li B, et al. Endothelin-receptor antagonist can reduce blood pressure in patients with hypertension: a meta-analysis [J]. *Blood Press*, 2017, 26(2): 139-149.
- [26] Raymond V, Steven VL, Griet G, et al. Deleting death and dialysis: conservative care of cardiovascular risk and kidney function loss in chronic kidney disease [J]. *Toxins*, 2018, 10(6): 237-248.
- [27] James AA, Richard JA, Christine EW, et al. Distortion of KB estimates of endothelin-1 ETA and ETB receptor antagonists in pulmonary arteries: possible role of an endothelin-1 clearance mechanism [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(6): e00374.
- [28] Schwabl P, Laleman W. Novel treatment options for portal hypertension [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2017, 5(2): 90-103.
- [29] Hao W, Xuming S, Jeff C, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) leads to left ventricular dysfunction and adverse remodeling: a sex-specific gene profiling analysis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(8): 1870-1882.
- [30] Pavel J, Tomáš P. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: a focus on combination therapy in the SERAPHIN trial [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(1): 1-11.

收稿日期: 2019-03-14

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误, 请投稿之前注意检查。

(1) 中英文标题需简洁。(2) 中文摘要累赘, 不能说明目的; 英文摘要写得不好或极差; 关键词最少 3 个。(3) 缺少前言, 或前言不能提纲挈领。(4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。(5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准; 论著中缺少详细研究过程; 论著讨论未能结合研究结果展开。(6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。(7) 本刊参考文献有固定格式, 请按本刊固定格式书写。(8) 部分作者稿件中存在标点符号在中英文状态下错误的情况, 需要修正。

《心血管病学进展》编辑部