

## • 综 述 •

## 强啡肽 A 及其与缺血性脑损伤关系的研究进展

巩付华(综述) 展淑琴(审校)

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)04-0251-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.04.018

强啡肽(dynorphin,DYN)为内源性阿片肽的一大家族之一,机体中枢神经系统内一类重要的神经递质,广泛分布于脑与脊髓中。缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease,ICVD)是临床常见病、多发病,其病死率与致残率均较高。因此,深入研究 DYN 及其在缺血性脑损伤(ischemic brain injury,IBI)中的作用及机制,对 ICVD 的防治工作及新型脑保护药的研发具有重大的现实意义。现将近年来国内外有关强啡肽 A 及其与 IBI 关系的研究进展综述如下。

## 1 DYN 简介

内源性阿片肽<sup>[1]</sup>包括内啡肽(endorphin,EP)、脑啡肽(enkephalin,ENK)、内吗啡肽(endomorphin,EM)、强啡肽(dynorphin,DYN)及孤啡肽(nociceptin,orphanin-FQ,OFQ)五大家族,它们广泛分布于脑组织、血液及脑脊液中,是一组与应激相关的神经肽类物质,并具有较强的阿片样活性。强啡肽原(prodynorphin)是 DYN 的前体,含 236 个氨基酸残基,是由前强啡肽原经过加工形成的。DYN 包括强啡肽 A、强啡肽 B 及  $\alpha$ -新内啡肽。强啡肽 A(dynorphin A,DYN-A)是 1979 年 Goldstein 等从猪垂体中提取的 17 肽强啡肽,其具有极强的阿片样活性,它有很多片段如强啡肽 A(1-8)[DYN-A(1-8)]、强啡肽 A(1-13)[DYN-A(1-13)]、强啡肽 A(1-17)[DYN-A(1-17)]等。1982 年 Goldstein 和 Udenfriend 发现了另一种在脑和脊髓广泛分布的 13 肽的 DYN,即强啡肽 B(dynorphin B,DYN-B)。DYN 是一种阿片肽,生理功能多种多样,最早被人们认识到的是其强大的镇痛功能,以后 Christophe A 等发现高水平的 DYN 通过缓激肽受体加剧疼痛程度,说明其又介导伤害性致痛作用<sup>[2]</sup>。此外,以后的研究发现它对机体的很多功能有明显的调节作用,如对心血管系统、脑血管系统、呼吸系统及内分泌免疫的网络调节等。DYN 在 ICVD 中所发挥的作用成为近年来神经科学研究的

热点。目前关于 DYN 与脑缺血方面的研究,主要倾向于 DYN-A(1-13) 和 DYN-A(1-8),而 DYN 家族中的其他肽类物质如 DYN-A(1-17)研究尚较少。DYN-A(1-13)对 IBI 影响的研究相对明确和深入,但仍有很多方面存在疑问。

## 2 DYN-A 在缺血性脑损伤中的作用

## 2.1 参与缺血性脑损伤的病理过程

DYN 参与中枢神经系统损伤后的继发延迟性病理损害过程,是内源性阿片肽大家族中作用最强的一种<sup>[3]</sup>。研究表明,新生鼠缺血缺氧性脑损伤(hypoxic-ischemic brain injury,HIBI)后脑内 DYN-A(1-13)有不同程度升高,应用 DYN-A(1-13)抗血清可显著减轻脑水肿,改善动物一般状况,表明 DYN-A(1-13)在新生鼠 HIBI 中作为一种内源性损伤介质参与其病理过程<sup>[4]</sup>。Hong 等的研究也发现 DYN-A(1-13)参与 IBI 的病理过程<sup>[5]</sup>。Baskin 用急性脑缺血猫模型证实了内源性阿片肽参与脑缺血的病理过程,并且合理应用外源性的阿片肽和 DYN-A(1-13)可能有益于脑缺血的治疗<sup>[6]</sup>。

## 2.2 脑保护作用

DYN-A 的脑保护作用研究较多的主要是 DYN-A(1-13)和 DYN-A(1-8)。张惠敏等的研究表明 DYN-A(1-13)减轻缺血性脑损伤,产生明显的脑保护作用<sup>[7]</sup>。大鼠脑缺血后缺血侧脑皮层 DYN-A(1-13)的表达随着缺血再灌注时间的延长逐渐减少,而脑含水量逐渐增加,即脑水肿逐渐加重<sup>[8]</sup>,从而间接反映了 DYN-A 在脑水肿中的作用。KAO 等的研究发现血浆中的 DYN-A(1-13)含量在脑梗死 72 h 内明显降低,病后第 3 周其含量开始升高,与基础研究中缺血性脑水肿的明显时相和消退时相一致,从而证实了其在脑缺血时对抗脑水肿及脑保护中的积极作用<sup>[9]</sup>。大鼠脑缺血时缺血脑区 DYN-A(1-13)含量显著降低,而给侧脑室注射 DYN-A(1-13)后脑水肿明显减轻<sup>[10]</sup>。有研究发现纳洛酮对脑缺血的保护作用可能是通过抑制  $\beta$ -内啡肽、升高 DYN-A(1-13)实现的<sup>[11]</sup>。DYN-A(1-13)抗血清可改善幼鼠伤后的一般状况,降低伤后脑含水量和乳酸含量,显著减少皮层、海马细胞凋亡<sup>[3]</sup>。Itoh 等的研究发现 DYN-A(1-13)能改善小鼠暂时性全脑缺血所致的记忆损害<sup>[12]</sup>。张晓彪等大鼠脑缺血实验也揭示 DYN-A(1-13)能很好地改善暂时性、局灶性脑缺

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81070999);中央高校基本科研业务费专项资金资助(西安交通大学,No. xjj2014153, No. 2009-95);西安交通大学第二附属医院人才培养专项科研基金科技骨干项目(No. RC (GG)201109)

作者单位:710004 西安交通大学第二附属医院神经内科[巩付华(研究生) 展淑琴(通信作者)]

血的大鼠记忆障碍<sup>[13]</sup>。近几年研究还发现 DYN-A(1-13)通过激活  $\kappa$  受体,在 5-HT 系统的协同作用下可缓解应激小鼠的行为障碍<sup>[14~15]</sup>。当 IBI 视为一种特殊的应激时 DYN-A(1-13)也可能通过上述途径发挥其减轻 IBI 后的行为损害。此外,Ruisanchez 等的研究发现 DYN-A(1-13)在脑血管中表达并可诱导产生持续的血管收缩效应,但其对软膜动脉及小动脉起舒张作用,其这种效应在 IBI 时对脑组织可能产生一定的保护作用<sup>[16]</sup>。

局灶性脑缺血小鼠脑室内注射外源性的 DYN-A(1-8)可明显缩小脑梗死面积<sup>[17]</sup>,提示 DYN-A(1-8)在脑缺血时同样具有一定的保护作用。大鼠局灶性脑缺血时缺血侧脑皮层及纹状体中的 DYN-A(1-8)的含量随着缺血再灌注时间的延长逐渐减少,而脑皮层及纹状体内的含水量逐渐增加<sup>[18]</sup>。另有研究发现超低浓度的 DYN-A(1-8)能显著阻止脂多糖引起的 LDH 释放、神经元的缺失及细胞形态学的改变<sup>[19]</sup>。Rashid<sup>[20]</sup>等的研究发现 DYN-A(1-8)参与脑卒中的病理过程,并发挥抵抗缺血性损伤等作用。

上述有关 DYN-A 的种种研究揭示了其在 ICVD 中所起的积极作用,无论是 DYN-A(1-13)还是 DYN-A(1-8)都能有效地延缓脑水肿的发生,减轻脑缺血性损伤,从而对缺血的大脑起到暂时性的保护作用,并减少由于局灶性 IBI 所带来的进展性损害如神经细胞缺失、记忆障碍等的发生。所以,维持大脑内一定浓度的 DYN-A 对保护缺血的大脑及改善缺血引起的后续损害有着重要的意义。

### 3 作用机制

DYN-A 参与 IBI 的病理过程并发挥其减轻脑水肿、缩小脑梗死面积、改善缺血后脑记忆障碍等脑保护作用需在一定的受体介导下完成。目前的研究表明,DYN-A 在 IBI 中的影响主要通过两种途径来实现,即阿片样受体途径和非阿片样受体途径。阿片样受体途径:阿片受体包括  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ 、 $\sigma$  和  $\epsilon$  五种亚型。DYN-A(1-13)是  $\kappa$  受体的选择性激动剂, $\kappa$  阿片受体是其特异性受体,被公认为是  $\kappa$  受体的配体。 $\kappa$  阿片受体广泛存在于中枢神经系统中,以尾-壳核、杏仁核、下丘脑、神经垂体、正中隆起和孤束核内密度最高。许多研究表明,中枢神经系统损伤时 DYN-A 可经由阿片受体途径发挥作用<sup>[21]</sup>。DYN 的改善记忆障碍功能是通过  $\kappa$  受体介导作用<sup>[13]</sup>,而这一作用可被  $\kappa$  受体拮抗剂 nor-binaltorphimine( nor-BN I)所阻断。N-乙酰-D-天门冬氨酸(NMDA)受体途径是非阿片样受体途径之一。中枢神经损伤后升高的 DYN 通过直接或间接作用于 NMDA 受体复合物,可产生神经致敏作用<sup>[22]</sup>。洪欣茹等分别给予脑缺血大鼠  $\kappa$  受体拮抗剂(nor-BN I)及 NMDA 受体拮抗剂 MK-801,观察发现均有显著的减轻脑水肿的作用,继而得出 DYN-A(1-13)对新生鼠 IBI 的影响很可能是通过阿片受体和 NMDA 受体途径共同作用而实现的<sup>[23]</sup>。此外,有研究发现 DYN 除了经由阿片受体途径、非阿片受体中的 NMDA 受体途径介导外,还

可能存在其它介导途径<sup>[24]</sup>。Ruisanchez 等的研究发现 DYN-A(1-13)在脑血管中表达并可诱导产生持续的血管收缩效应只是部分通过  $\kappa$  受体途径实现<sup>[15]</sup>,对  $\kappa$  受体无亲和力的 DYN 仍可产生收缩脑血管作用,这充分说明了其它途径的存在。

### 4 结束语

综上所述,DYN-A 是内源性阿片肽中对人体很重要的一类神经肽,在 IBI 的病理生理过程中发挥着重要作用,了解和熟悉其作用及作用机制具有重大的现实意义。其除上述作用外是否还有其它作用?急性脑缺血时注射外源性的 DYN-A 制剂,如何控制其剂量使其最大限度地发挥其脑保护的积极作用,减少其不利影响,将是我们接下来研究的重要方面。目前 DYN-A 的具体作用机制还有很多方面尚不清楚,更值得我们去深入研究。

### 参 考 文 献

- 1 Honda Z. Fc epsilon and Fc gamma receptor signaling in diseases. Springer Semin Immunopathol, 2006,28(4):365-375.
- 2 Christophe A, Gerald WZ. Opioid, cheating on its receptors exacerbates pain. Nature Neuroscience,2006,9(12):1465-1467.
- 3 洪新如,卢晓欣,陈新民. 强啡肽 A(1-13)在新生鼠缺氧缺血性脑损伤中作用机制的实验研究. 中国现代医学杂志,2003,13(1):9-11.
- 4 卢晓欣,洪新如,王成海,等. 强啡肽 A(1-13)在新生鼠缺氧、缺血性脑损伤中的作用. 中华妇产科杂志,1997,32(4):198-201.
- 5 Hong X', Zheng L, Chen X. Changes of dynorphin A(1-13) on the treatment of hypoxic-ischemic brain injury by the brain-derived neurotrophic factor in neonatal rats. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2002,82(23):1637-1640.
- 6 Baskin DS, Kuroda H, Hosobuchi Y, et al. Treatment of stroke with opiate antagonists—effects of exogenous antagonists and dynorphin1-13. Neuropeptides, 1985,5(4-6):307-310.
- 7 张惠敏,张德英,郎恩千. 脑梗塞患者血浆  $\beta$ -内啡肽及强啡肽 A1-13 含量的变化. 中风与神经疾病杂志,1997,14(3):145-146.
- 8 展淑琴, ZHOU An, 郭新奎, 等. 脑缺血大鼠脑皮层中强啡肽 A(1-13)的经时表达及脑含水量的变化. 西安交通大学学报(医学版),2009,30(2):145-148.
- 9 Kao TK, Ou YC, Liao SL, et al. Opioids modulate post-ischemic progression in a rat model of stroke. Neurochem Int, 2008, 52(6):1256-1265.
- 10 Chen CJ, Cheng FC, Liao SL, et al. Effects of naloxonelactate, pyruvate metabolism and antioxidant enzyme activity in rat cerebral ischemia/reperfusion. J Neurosci Lett, 2000, 287(2): 113-116.
- 11 盛宝英,陆晓红,王志群,等. 脑梗死患者血浆  $\beta$ -内啡肽、强啡肽 A(1-13)含量及纳洛酮的保护作用研究. 中国急救医学, 2004, 24(2): 142-143.
- 12 Itoh J, Ukai M, Kameyama T. U-50, 488 H, a kappa-opioid receptor agonist, markedly prevents memory dysfunctions introduced by transient cerebral ischemia in mice. Brain Res, 1993, 619(1-2):223-228.

- 13 张晓彪,崔尧元,余 勇,等. 强啡肽 A(1-13)改善局灶性脑缺血后记忆障碍的研究. 中国行为医学科学,1997,6(4):246-248.
- 14 Mamiya T, Hasegawa Y, Hiramatsu M. Dynorphin a (1-13) alleviated stress-induced behavioral impairments in mice. BiolP-harm Bull, 2014, 37(8): 1269-1273.
- 15 Knoll AT1, Carlezon WA Jr. Dynorphin, stress, and depression. Brain Res,2010 ,16(1314): 56-73.
- 16 Ruisanchez E, Cselenyak A, Papp RS,et al. Perivascular expression and potent vasoconstrictor effect of dynorphin A in cerebral arteries. PLoS One, 2012,7(5): e37798.
- 17 Zhan S, Zhao H, J white A, et al. Defective neuropeptide processing and ischemic brain injury;a study on proprotein convertase 2 and its substrate neuropeptide in ischemic brains. J Cereb Blood Flow Metab,2009,29(4):698-706.
- 18 展淑琴,An Zhou,Tao Yang,等. 脑缺血大鼠脑组织中强啡肽 A(1-8)的含量及含水量的变化. 陕西医学杂志,2012,41(6):643-645.
- 19 Kong LY, Jeohn G, Hudson PM, et al. Reduction of lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in mouse mixed cortical neuron/glia cultures by ultralow concentrations of dynorphins . J Biomed Sci,2000,7(3):241-247.
- 20 Rashid M, Wangler NJ, Yang L,et al. Functional up-regulation of endopeptidase neurolysin during post-acute and early recovery phases of experimental stroke in mouse brain. Neurochem, 2014, 129(1):179-189.
- 21 Benyo Z ,Wahl M. Opiate receptor-mediated mechanisms in the regulation of cerebral blood flow. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1996,8(4):326-357.
- 22 Malan TP, Ossipov MH, Gardell LR, et al. Extraterritorial neuropathic pain correlates with multisegmental elevation of spinal dynorphin in nerve-injured rats. Pain,2000,86(1-2):185-194.
- 23 洪欣茹,刘丽珍,卢晓欣,等. 强啡肽 A 在新生鼠缺氧、缺血性脑损伤中的阿片样和非阿片样受体机制. 中国康复医学杂志, 2003,18(6): 345-347.
- 24 Tang Q, Lynch RM, Porreca F, et al. Dynorphin A elicits an increase in intracellular calcium in cultured neurons via a non-opioid, non-NMDA mechanism . J Neurophysiol,2000,83(5):2610-2615.

(2014-11-12 收稿 2014-12-10 修稿)