

COX-2 在血管重构中的作用

Role of cyclooxygenase 2 in the vascular remodeling

阳 芳¹, 郭林亚², 王爱平^{3*}, 秦旭平^{1*}

YANG Fang¹, GUO Linya², WANG Aiping^{3*}, QIN Xuping^{1*}

(南华大学, 1. 药物药理研究所血管生物学实验室, 2. 衡阳医学院应用解剖与生殖研究所,
3. 附属南华医院临床研究所, 湖南 衡阳 421001)

摘 要: 血管重构是血管增殖性疾病的重要病理特征, 血管平滑肌细胞的增殖与增生是血管重构的主要细胞学基础。环氧合酶 2 (COX-2) 是合成前列腺素类 (PGs) 中间体的一类诱导型酶, 其表达高低与血管重构密切相关。不同的诱导因素通过激活不同的信号通路上调 COX-2 的表达水平, 进而激活不同的前列腺素 PGE₂ 或 PGI₂ 及其受体 EP 或 IP, 以相同或相反的作用调控血管重构。本文通过分析 COX-2 的结构与功能, 探讨不同的刺激因子激活 COX-2 及其产生的前列腺素类及其受体在血管重构中的作用, 期望能为防治血管增殖类疾病提供新策略和新思路。

关键词: 环氧合酶 2; 平滑肌增殖; 肺动脉高压; 血管重构

Key words: cyclooxygenase2; smooth muscle proliferation; pulmonary arterial hypertension; vascular remodeling

中图分类号: R96

文献标识码: A

血管重构是血管随着机体内环境的改变所发生的血管结构与功能性的改变^[1]。血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 的增殖与增生是血管重构的主要增殖性疾病的主要病理特征, 导致 VSMCs 增殖和增生的因素有多种, 并且机制复杂^[2]。环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 为环氧化物水解酶家族成员, 其作用是在磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 的作用下, 催化花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 形成前列腺素类, COX-2 是合成前列腺素类的关键限速酶之一^[3]。COX-2 衍生的前列腺素类 (prostaglandins, PGs) 是一种短暂的脂质介质, 可激活受体与 G 蛋白偶联, 进而促进或抑制 VSMCs 的增殖作用, 其信号传递涉及到多种信号通路^[4]。研究发现, 激活 COX2/PGE₂/EP3 (或 EP1) 信号通路能促进血管损伤后的血管重构, 例如, 在特发性和继发性肺动脉高压患者中血管内皮细胞和平滑肌细胞的 COX-2 表达上调^[5]。然而 COX2/PGI₂/IP 信号通路的激活则抑制血管重

构^[6]。目前 COX-2 在血管增殖性疾病中的作用机制尚未完全阐明。本文综述 COX-2 的结构与功能, 不同的刺激因子通过激活不同的信号通路调控 COX-2 的表达水平以及 COX-2 衍生的前列腺素类在血管增殖性疾病的作用及机理。

1 COX-2 结构与表达调控

环氧化物水解酶 (COX) 主要表达于血管内皮细胞和平滑肌细胞, 并以同源二聚体或异源二聚体的形式主要存在于内质网 (ER) 的管腔表面或质膜上^[7]。COX 同工酶有 3 种形式, 分别为 COX-1、COX-2、COX-3。COX-1 为结构型酶, 维持机体大多数细胞正常生理功能; COX-2 为诱导型酶, 主要位于细胞膜上, 静息时低表达或不表达, 在低氧诱导或炎症反应中表达上调, 参与调节细胞的生长、增殖等; COX-3 在机体大脑皮质和心脏处表达, 其功能目前尚不清楚^[7]。COX-2 基因 5'-UTR 启动子区域转录调控元件包括: TATA 盒、CAAT/EBP 反应元件、CRE (cAMP) 反应元件、激活蛋白 (AP-2) 结合位点和核因子-κB (NF-κB) 结合位点、NF-IL-6 序列、SPL 位点、糖皮质激素反应元件; 3' 端非翻译区 (3'-UTR) 包含 23 个 "ATTTA" RNA 不稳定元件的拷贝, 上述结构特点参与调节 COX-2 表达的转录, 进

收稿日期: 2018-10-22; 修回日期: 2018-12-07

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81600040); 中国博士后基金面上资助 (2017M622589); 湖南省自然科学基金青年项目 (2017JJ3279); 湖南省大学生创新性课题 (352)。

* 通信作者, E-mail: waiping2011 @ 163. com, E-mail: qinxp333 @ hotmail. com.

而影响翻译。尤为重要的是,COX-2 表达的调控主要体现在转录水平上^[8]。有研究发现,VSMCs 受到外界损伤、有丝分裂原等炎症介质、晚期糖基化、低氧处理等因素刺激,经过一系列信号转导如 G 蛋白偶联机制、TPA 活化的蛋白激酶 C 介导的通路以及生长因子受体、Src 活化的酪氨酸激酶介导的通路,而作用于 COX-2 的 5' 端的调控序列,促进 COX-2 转录,从而诱导 COX-2 的表达^[4]。

2 COX-2 的功能

COX-2 二聚体的每个亚基由表皮生长因子结构域、膜结合区和催化结构域构成;其中 COX-2 催化结构域又包含血红素两侧的酶活性位点和过氧化物酶活性位点,参与前列腺素类的合成过程^[7]。COX-2 酶将花生四烯酸代谢为中间体环前列腺素 G2(PGG2),COX-2 过氧化物酶将 PGG2 还原为前列腺素 H2(PGH2)。在前列腺素合成酶催化下生成有生物活性的前列腺素类有五类,包括 PGI2、PGE2、PGF2 α 、PGD2、TXA2^[9-10]。COX-2 主要以催化结构域启动下游的信号通路进而促进前列腺素类的合成。前列腺素类(PGs)是含二十碳的不饱和脂肪酸花生四烯酸经酶促代谢产生的一类脂质介质,半衰期短。在人类,由于基因的选择性剪切,受体分别为 IP、EP (EP1、EP2、EP3 和 EP4)、FP、DP (DP1、DP2)、TP (TP α 、TP β)。其中 PGE2 受体有 3 种微粒体,分别为线粒体微粒体 PGES1 (mPGES1)、PGES2 (mPGES2)、胞浆 PGES (cPGES),其中 mPGES1 的催化活性最高^[9-10]。不同类型的前列腺素类具有不同的功能,通过旁分泌或自分泌的方式作用于同种细胞或邻近周围组织的细胞,COX-2 衍生的前列腺素类通过活化细胞膜上不同的前列腺素类受体进而与 G 蛋白偶联,激活 Ca²⁺ 或 cAMP 浓度而发挥不同的作用。

3 COX-2 调节血管重构的分子机制

COX-2 在不同的刺激情况下,衍生的不同前列腺素类及其受体对 VSMCs 的增殖作用不同。COX-2 可以形成血管舒张性和保护性的 PGI2;也能产生强有力的炎症性 PGE2,促进平滑肌细胞增殖;COX-1 活化 TXA2,促进血小板聚集,促进血栓形成,进而诱导血管重构^[11]。值得注意的是,受生长因子、细胞因子、丝裂原、脂多糖、胆固醇、低氧等因素刺激后,通过涉及一系列高度保守的细胞内信号分子途

径,比如丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族相关信号通路,NF- κ B 通路等,可调节 COX-2 的表达。其中,受体 AngII、吸烟、棕榈酸盐等可激活 p38MAPK、p38MAPK/ERK、NF- κ B 信号通路,可促进 COX-2 的表达和 PGE2 产生,进而诱导病理性血管重构;此外,氧化应激、低氧等炎症因子可激活 p38MAPK/JNK 通路进而促进 COX-2 的表达,依次激活 PGI2 和 IP 受体通路,从而缓解血管重构。

3.1 COX-2/PGE2/EP 信号途径可促进血管重构

研究证实,COX-2 及其促炎产物 PGE2 在肺动脉高压、动脉粥样硬化等多种炎症性疾病中发挥了重要作用,比如 Ang II、吸烟、棕榈酸盐等因素经由 MAPK 家族 p38MAPK、p42/44 MAPK、p38MAPK/ERK、NF- κ B 通路可促进 COX-2 表达,进而活化 PGE2 下调 cAMP 水平,促进 VSMCs 增殖加重血管重构^[12-15]。另外,在炎症介质刺激下,COX-2 促使内源性 PGE2 表达上调,导致 EP3 受体与 Gi 蛋白偶联,诱导 Ca²⁺ 活化与释放,进而抑制 cAMP 的释放,促进 VSMCs 增殖血管重构;COX-2 也可通过核内过氧化物酶增殖体激活前列腺素类受体促进 VSMCs 的增生,COX-2 特异性抑制剂 NS-398 可抑制 PGE2 产生进而抑制 Ang II 诱导 VSMCs 的生长和增殖^[16]。研究证实,COX-2 生成的 PGE2、TXA2、PGF2 等可促进 Gq 蛋白与 EP1、TP、FP 受体偶联,进而激活 EP1、TP、FP 受体表达,增加 Ca²⁺ 浓度,促进血管平滑肌收缩。值得注意的是,在大多数的血管系统中,PGF2 α 在血管平滑肌中的含量相对较低,对血管收缩作用很小^[9-10]。以往研究报道,COX-2 激活 TXA2,其 TP 受体可促进血小板聚集,促进血栓形成,进而诱导血管重构^[15]。PGE2 可上调 EP3 α/β 进而激活 cAMP/PKA/PI3K 途径促进损伤后的血管内膜增生,促进血管重构^[16]。

研究发现,Ang II 可激活 p42/44 MAPK 和 p38MAPK 两种信号通路,显著上调大鼠 VSMCs 中的 COX-2 mRNA 和蛋白表达,并通过诱导 PGE2 的产生,促进 VSMCs 的生长和增殖^[12];骨髓间充质干细胞(MSCs)通过下调 p38MAPK/ERK 信号通路抑制肺泡巨噬细胞中 COX-2/PGE2 的产生,减轻吸烟诱导的气道炎症和肺气肿^[13]。Puneet 等^[14]研究发现,游离脂肪酸,如棕榈酸盐可呈剂量依赖性地引起 COX-2 蛋白表达的增加,进而使 PGE2 表达水平升高,促进血管炎症的发生,导致动脉粥样硬化斑块的不稳定,并增加血栓事件的风险。此外,高糖或晚期糖基化终产物受体配体(RAGE)对单核细胞 COX-2 活性和表达均有促进作用,其主要作用在于

RAGE 可激活 NF- κ B, 激活的 NF- κ B 能够转运到核内与 COX-2 基因启动子区的 NF- κ B 结合位点相结合进而调节 COX-2 基因的表达, 调控 PGE2 及下游通路, 也可促进 VSMCs 增殖^[15]。

3.2 COX-2/PGI2/IP 信号途径可逆转血管重构

在血管平滑肌受损后, COX-2/PGI2 通路是血管平滑肌中重要保护机制之一。前列环素 I₂ (PGI₂) 是由全身血管组织中的花生四烯酸 (AA) 经 COX-2 代谢和前列环素合成酶 (PGIS) 催化产生的一种血管扩张剂和血小板抑制剂^[6]。研究发现, 在野百合碱诱导的肺动脉高压模型中, 骨髓内皮祖细胞可旁分泌血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子 (TGF- β)、白介素-8 (IL-8) 等生长因子和细胞因子, 激活 p38MAPK/JNK 通路上调 COX-2 酶活性, 增强内皮细胞 PGI₂ 的释放和升高 cAMP 的水平, 修复内皮损伤, 改善野百合碱诱导的肺动脉高压肺血管重构^[17]。在 CoCl₂ 诱导的低氧性肺动脉高压中, 外源性 H₂S 通过上调 COX-2/PGI₂ 信号通路抑制 VSMCs 的增殖^[18]。在 TNF- α 的刺激下, NO 促进鸟嘌呤环化酶 (GMP) 生成 cAMP, 上调 COX-2 蛋白表达和 PGI₂ 的合成, 抑制 VSMCs 增殖^[19]。

研究证实, 选择性的 COX-2 抑制剂 (NS-398) 可降低 PGI₂ 水平, 促进 VSMCs 的收缩活动。在贝前列素 (beraprost) 诱导的 VSMCs 增殖中, 活化的 COX-2 可促进 PGI₂ 的上调, 促进 IP 受体与 Gs 蛋白偶联, 进而升高腺苷酸环化酶 (AC) 和 cAMP 的水平, cAMP 作为第二信使激活依赖性蛋白激酶 PKA, PKA 使靶细胞发生磷酸化, 使组蛋白与 DNA 分离, 抑制 VSMCs 的增殖^[20]。此外, 无论是体内还是体外, PGI₂ 均能抑制血栓素 A₂ (TXA₂) 对血管平滑肌的收缩以及抑制血小板的聚集。氧化应激、低氧、生长因子、细胞因子等因素可激活 p38MAPK/JNK 通路进而促进 COX-2 的表达, 依次激活 PGI₂ 和 IP 受体通路, 从而缓解血管重构。

4 小结与展望

COX-2 是在病理条件下诱导产生的一种环氧化酶, 在调节血管增殖性疾病血管重构中发挥重要作用。Ang II、吸烟、棕榈酸盐等有害因素可激活 p38MAPK、p42/44 MAPK、p38MAPK/ERK、NF- κ B 通路可促进下游 COX-2/PGE₂/EP 信号通路表达, 从而下调 cAMP 水平, 促进 VSMCs 增殖, 促进血管

重构; 某些药物、肽类物质、细胞因子等因素可激活 p38MAPK/JNK 通路, 通过 COX-2/PGI₂/IP 途径升高腺苷酸环化酶 (AC) 和 cAMP 的水平, 增强 VSMCs 的舒张, 抑制 VSMCs 增殖, 从而抑制血管重构。进一步研究 COX-2 在相关疾病血管重构中的作用, 对阐明血管增殖性疾病中的病理生理机制以及发现新药靶点有重要意义。

参考文献:

- [1] 曾泗宇, 秦旭平. 血管重构及其药物治疗 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(5): 769-72.
- [2] WANG DD, UHRIN P, MOCAN A, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 1: molecular targets and pathways [J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(6): 1586-607.
- [3] ALEXANIAN A, SOROKIN A. Cyclooxygenase 2: protein-protein interactions and posttranslational modifications [J]. Physiol Genomics, 2017, 49: 667-81.
- [4] ADEDOYIN OO, LOFTIN CD. Microsomal prostaglandin E synthase-1 expression by aortic smooth muscle cells attenuates the differentiated phenotype [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 68(2): 127-42.
- [5] LOUKANOV T, JASCHINSKI C, KIRILOV M, et al. Cyclooxygenase-2 expression in lung in patients with congenital heart malformations and pulmonary arterial hypertension [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 61(4): 307-11.
- [6] OZEN G, GOMEZ I, DACI A, et al. mPGES-1 inhibitor reduces human vascular tone by increasing PGI₂: a safer alternative to COXIBs [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(22): 4087-98.
- [7] WONG MS, VANHOUTTE PM. COX-mediated endothelium-dependent contractions: from the past to recent discoveries [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(9): 1095-102.
- [8] TANABE T, TOHNAI N. Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression [J]. Prostag Oth Lipid M, 2002, 68: 95-114.
- [9] PEEBLES RS. Prostaglandins in asthma and allergic diseases [J]. Pharmacol Ther, 2018, 172(18): 30133-5.
- [10] MARKOVIC T, JAKOPIN Z, DOLENC MS, et al. Structural features of subtype-selective EP receptor modulators [J]. Drug Discov, 2017, 22(1): 57-71.
- [11] CHEN Q, LUO Y, KUANG S, et al. Cyclooxygenase-2 signalling pathway in the cortex is involved in the pathophysiological mechanisms in the rat model of depression [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 488.
- [12] THIBODEAU JF, HOLTERMAN CE, HE Y, et al. Vascular smooth muscle-specific EP4 receptor deletion in mice exacerbates angiotensin II-induced renal injury [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(12): 642-56.

(下转第 98 页)

- [10] MANCINI I, ROTILIO A, COATI I, et al. Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake; case report and literature review[J]. *gynecol endocrinol*, 2018, 34(6):456-9.
- [11] TAPNIO RH, KOLBER MK, SHUKLA PA, et al. Transcatheter embolization of cystic artery pseudoaneurysms secondary to acute cholecystitis [J]. *vasc endovascular surg*, 2017, 51(7):498-500.
- [12] 商学谦, 李简, 赵虎. 3D 胸腔镜系统在单孔胸腔镜手术中的初步应用[J]. *中国内镜杂志*, 2018, 24(4):95-8.
- [13] ZHOU Y, XIE Q, GONG Y, et al. Clinicopathological analysis of rhabdoid meningiomas: report of 12 cases and a systematic review of the literature [J]. *world neurosurg*, 2013, 79(5-6):724-32.
- [14] 杨天昊, 靳松. 脑肿瘤的影像学诊断应用进展[J]. *医学综述*, 2010(16):3335-8.
- [15] 孟庆梅, 丁甫成. Ct 和 mri 影像在脑膜瘤诊断中的临床意义[J]. *中国医学装备*, 2016, 3(4):54-7.
- [16] 梅晓燕, 殷刚. Mri 在胸腰椎骨折 plc 损伤中的影像特征及意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2018(5):457-60.
- [17] 许来艳. 颅内血管外皮细胞瘤与脑膜瘤的 mr 影像对照分析[J]. *中国民康医学*, 2017, 29(14):63-7.
- [18] 袁正洲, 李经伦, 冯健, 等. 烟雾病合并冠状动脉狭窄的临床及影像学特征[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(7):723-7.
- [19] CHEN L, ZOU X, WANG Y, et al. Central nervous system tumors: a single center pathology review of 34,140 cases over 60 years[J]. *bmc clin pathol*, 2013, 13(1):14.
- [20] alhussaini m, swaidan m, aljumailli u, et al. central nervous system tumors in the first year of life: a clinical and pathologic experience from a single cancer center[J]. *childs nerv syst*, 2013, 29(10):1883-91.
- [21] 孙含蕾, 冯丽霞. 镰旁脑膜瘤的显微手术治疗[J]. *河南外科学杂志*, 2010(16):47-8.
- [22] 韩东, 宋伟, 夏国庆, 等. 高压氧治疗脑膜瘤术后脑水肿的疗效[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015(2):840.
- [23] PINZI V, BIAGIOLI E, ROBERTO A, et al. Radiosurgery for intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *crit rev oncol hematol*, 2017, 113:122-34.
- [24] ZHANG M, HO AL, ASTOUS M D, et al. Cyberknife stereotactic radiosurgery for atypical and malignant meningiomas [J]. *world neurosurg*, 2016, 91:574-81.
- [25] BECCARI S, CIMA L, POSENATO I, et al. Pediatric optic nerve sheath meningioma[J]. *j neuroophthalmol*, 2014, 34(3):315-6.
- [26] 许学明, 黄鹏. 术前介入栓塞治疗巨大脑膜瘤 13 例临床分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(6):764-5.
- [27] BIR SC, AMBEKAR S, WARD T, et al. Outcomes and complications of gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas [J]. *j neurol surg skull base*, 2014, 75(6):397-401.
- [28] JI Y, RANKIN C, GRUNBERG S, et al. Double-blind phase iii randomized trial of the antiprogesterone agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34):4093-8.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 80 页)

- [13] GU W, SONG L, LI XM, et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8733.
- [14] PUNEET R, LAKSHMI M, RAYNA JG. Palmitate induces glycosylation of cyclooxygenase-2 in primary human vascular smooth [J]. *Am J Physiol*, 2018, 314(5):C545-53.
- [15] CHANG CC, DUANN YF, YEN TL, et al. Andrographolide, a novel NF- κ B inhibitor, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and cerebral endothelial cell inflammation [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2014, 30:308-15.
- [16] ZHANG J, ZOU F, TANG J, et al. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E(2) promotes injury-induced vascular neointimal hyperplasia through the E-prostanoid 3 receptor [J]. *Circ Res*, 2013, 113(2):104-14.
- [17] SETA F, RAHMANI M, TURNER PV, et al. Pulmonary oxidative stress is increased in cyclooxygenase-2 knockdown mice with mild pulmonary hypertension induced by monocrotaline [J]. *PloS One*, 2011, 6(8):e23439.
- [18] LI Y, LIU GH, CAI DQ, et al. H2S inhibition of chemical hypoxia-induced proliferation of HPASMCs is mediated by the up-regulation of COX-2/PGI2 [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(2):359-66.
- [19] ASIFA H, LRENE L. Dual functionality of cyclooxygenase-2 as a regulator of tumor necrosis factor-mediated G1 shortening and nitric oxide-mediated inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circulation*, 2003, 108(8):1015-21.
- [20] MCKEAN JS, MURRAY F, GIBSON G, et al. The cAMP-producing agonist beraprost inhibits human vascular smooth muscle cell migration via exchange protein directly activated by cAMP [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4):546-55.

(本文编辑:蒋湘莲)