

· 综述 ·

犬尿酸代谢途径与主动脉瘤的研究进展*

陈协辉^{1,*} 陈继承¹ 杨建安²

1.广东省深圳市龙华区中心医院心血管内科 (广东 深圳 518110)

2.广东省深圳市孙逸仙心血管医院心血管外科 (广东 深圳 518110)

【摘要】犬尿酸代谢途径(KP)是大多数哺乳动物色氨酸分解代谢的主要途径, KP代谢可以产生多种具有生物活性的中间产物, 如犬尿酸、犬尿酸、3-羟基犬尿酸、黄尿酸等。这些分解代谢物浓度的增加与多种心血管疾病密切相关(CVD), 本文综述了近年来犬尿酸代谢途径在主动脉瘤及其相关风险因素中的研究进展, 讨论针对KP信号通路对主动脉瘤的治疗潜力。

【关键词】犬尿酸代谢途径; 主动脉瘤; 高血压; 动脉粥样硬化

【中图分类号】R392

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市卫健委课题(SZXJ2017049)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.05.039

The Role of kynurenine Pathway in Aortic Aneurysm*

CHEN Xie-hui^{1,*}, CHEN Ji-cheng¹, YANG Jian-an².

1.Department of Vasculocardiology, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong Province, China

2.Department of Cardiovascular Surgery, Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong Province, China

Abstract: Kynurenine pathway is the main pathway of tryptophan catabolism in most mammals. KP metabolism can produce a variety of biologically active intermediates, such as kynurenine, kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, Xanthuric acid, etc. The increased concentrations of these metabolites are closely associated with a variety of cardiovascular diseases (CVD). In this review, the research progress of KP in aortic aneurysm and its associated risk factors is reviewed, and the therapeutic potential of targeting the KP signaling pathway for an aortic aneurysm is discussed.

Keywords: Kynurenine Pathway; Aortic Aneurysm; Hypertension; Atherosclerosis

1 犬尿酸代谢途径

必需氨基酸色氨酸(Trp)除了用于蛋白质的合成以外, 它还可以通过5-羟色胺途径或犬尿酸代谢途径产生多种生物活性分子, 其中超过95%的色氨酸代谢来自于犬尿酸代谢途径(kynurenine pathway, KP), 少部分通过色氨酸羟化酶代谢生成5-羟色胺^[1]。2,3-色氨酸双加氧酶(TDO或IDO)是KP的关键限速酶, TDO主要在肝脏和大脑组织中表达, 一般情况而言, TDO只负责正常生理情况下KP的代谢, 而IDO则更多在病理情况下发挥作用。IDO有IDO1和IDO2两个亚型, IDO1广泛表达在机体各个组织, 而IDO2则主要表达在小鼠的肝脏和肾脏组织, 以及人的肝脏、脾脏、胎盘、大脑等组织^[2-4]。犬尿酸代谢有两条途径, 犬尿酸(kynurenine, KYN)在犬尿酸氨基转移酶(kynurenine aminotransferase, KAT)的作用下生成犬尿酸啉酸(kynurenic acid, KYNA)。此外, KYN还可以在犬尿酸羟化酶、犬尿酸酶以及多个酶促反应过程生成3-羟基犬尿酸、3-羟邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranic acids, 3-HAA)、喹啉酸、吡啶羧酸类及尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)等中间代谢物活性分子^[5]。越来越多的证据表明, KP代谢途径在心血管疾病中有着重要的作用, 脂多糖LPS、肿瘤坏死因子TNF- α 、IFN- γ 、白介素1和白介素2等炎症相关细胞因子能够

在很多种类型细胞中诱导IDO1的表达, 催化色氨酸代谢生成多种犬尿酸通路生物活性分子。流行病学报道发现, 色氨酸分解代谢物Kyn、AA、3-HK和XA均与心血管疾病的死亡率相关^[6-8]。近年来, 越来越多的文献揭示犬尿酸代谢途径与主动脉瘤及其相关风险因素关系密切, 本文主要综述相关领域最新研究进展。

2 KP和主动脉瘤

主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)是一种致死率很高的退行性血管疾病, 主要病理表现为中膜层退化, 细胞外基质重塑, 炎症细胞浸润至主动脉, 预后极差, 腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)发病率较高, 总人群发病率约21.1/10万人, 它是65岁以上老人患者十五大最主要死因之一^[9-10]。主动脉瘤的研究已经有几十年的历史, 然而, 目前仍缺乏有效的药物控制手段, 除遗传因素以外, 主动脉瘤的发生与高血压、动脉粥样硬化、炎症等多种因素有关。

作为诱导AAA发生的关键分子, 二型血管紧张素Ang II在体内能够显著上调小鼠主动脉中IDO的表达, 提示激活的KP可能在AAA的发生发展中起作用^[11]。在Ang II诱导的AAA小鼠或患者中T细胞来源的细胞因子IFN- γ 升高, IFN- γ 能够显著诱导人血管平滑肌中IDO1的表达, 这一效应在内皮或T细胞中

【第一作者】陈协辉, 男, 主任医师, 主要研究方向: 心血管疾病。E-mail: xhchen66@126.com

【通讯作者】陈协辉

不显著^[12]。通过I-MT抑制IDO的表达能够增强AAA中T细胞浸润和平滑肌细胞凋亡^[13]。此外,肥胖成年人的Kyn水平显著提高,表明肥胖会激活IDO1,而肥胖是AAA形成的一个危险因素,这些线索提示激活的KP可能在AAA的启动和发展中发挥关键作用,它可能通过抑制炎症反应参与主动脉瘤的发生过程^[14-15]。在临床上,血浆中C反应蛋白(CRP)的水平是AAA发病的关键生物标志物,CRP与Kyn、3-HK和3-HAA呈强正相关,而与XA呈负相关^[16]。

基质金属蛋白酶(MMPs)在AAA的发生和进展中发挥关键作用,Kyn可以通过MEK-Erk1/2信号通路或激活AHR上调成纤维细胞中MMP-1和MMP-3的表达,遗传和药理学方法将Erk1/2途径作为CCN3依赖性AAA发展的关键调节剂,结果表明,活化的KP分解产物可能在AAA的形成中起重要作用^[17-18]。虽然有多条线索暗示KP参与AAA的发生和发展,然而,尚没有非常直接的证据表明KP在AAA中的作用,因此,在接下来的研究中,探索KP在AAA中的作用及其机制非常有必要。

3 KP和动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是AAA常见的危险因素之一。有研究表明,在人类晚期动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞中IDO表达显著升高,血液中的IDO活性与晚期动脉粥样硬化有显著的正相关,表明激活的KP可能在动脉粥样硬化的发生中起到重要作用^[19]。用KP分解代谢物3-HAA治疗8周能显著降低血浆胆固醇和甘油三酯水平,抑制巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白,并抑制LDLr-/-小鼠动脉粥样硬化发生^[20]。此外,用1-甲基色氨酸(1-MT)抑制IDO能够促进血管炎症,加重高脂饮食(HFD)诱导的载脂蛋白E敲除小鼠(ApoE-/-)动脉粥样硬化病变,上调血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)和趋化因子MCP1的表达,导致浸润至主动脉的巨噬细胞增加^[21]。VCAM-1表达的增加并不局限于主动脉斑块,也在中膜层的VSMC中发现,外源性使用Trp分解代谢物3-HA可以逆转IDO抑制诱导的动脉粥样硬化^[21]。所有这些数据都提示,IDO介导的KP分解代谢物3-HAA会阻止动脉粥样硬化的发生,研究小鼠血浆和动脉粥样硬化区域的3-HAA水平,并确定内源性3-HAA是否可以作为动脉粥样硬化开始和进展的生物标志物非常有意义。然而,KP对动脉粥样硬化的作用存在一定争议,一方面,IDO对动脉粥样硬化的发生起到保护作用。据报道,它通过下调外周血、脾脏和淋巴结B细胞的抗炎细胞因子,加速ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化早期病变的形成^[22]。然而,IDO1缺失会增加动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞和T细胞的浸润,此外,培养的脾B细胞中的IL-10的产生可由3,4,二甲氨基甘氨酸(3,4-DAA)诱导,DAA是色氨酸分解代谢物AA的口服活性合成衍生物^[23]。最后,DAA治疗可抑制ApoE-/-小鼠动脉血管损伤后的炎症和损伤形成,并减少细胞因子和趋化因子的产生。这些数据表明,IDO的上调可能在早期对动脉粥样硬化起到保护作用。更重要的是,表达IDO1的主动脉树突状细胞(pDCs)通过诱导调节性T细胞起保护作用,暗示IDO1可能在维持斑块

稳定性方面发挥关键作用^[24]。然而,另一方面,与正常饮食小鼠相比,HFD能够显著增加巨噬细胞和主动脉血管平滑肌细胞IDO活性,以及动脉粥样硬化小鼠循环血中的KA和QA水平,在喂食HFD的LDLr-/-小鼠的脾脏提取物中发现,Kyn、KA和QA的水平均较高。此外,KP分解代谢物KA通过激活cAMP依赖途径和抑制Erk1/2磷酸化来抑制巨噬细胞分泌IL-1^[24]。人动脉粥样硬化斑块中高浓度的KA与不稳定的斑块表型有关,而在稳定的纤维斑块中只有低水平的KA,因此,测试内源性KA是否可以作为动脉粥样硬化发展斑块不稳定的生物标志物很有意义。推测,IDO1在动脉粥样硬化发生中功能差异的原因可能是由于不同的动物遗传背景,涉及到的不同细胞类型,以及特定的KP下游突变产物所致。

4 KP和高血压

高血压是AAA发生的常见危险因素之一,研究表明,Trp和Kyn均可以剂量依赖性的方式扩张猪冠状动脉和小鼠主动脉血压^[6]。Trp的扩血管作用依赖于内皮细胞并需要有活性的IDO,而Kyn的扩张血管作用与内皮无关,它通过激活腺苷酸环化酶和可溶性鸟苷酸环化酶途径来介导。静脉注射Kyn能剂量依赖性的降低自发性高血压大鼠的血压,此外,IDO1在抵抗性血管的内皮中表达,是导致人类败血症导致的低血压的潜在新原因。通过1-MT抑制IDO会增加小鼠的血压,但在缺乏IDO1的小鼠中血压不会升高,IDO缺失会加剧缺氧诱导的小鼠肺动脉高压(PH)。相比之下,通过在小鼠内皮细胞中过表达IDO可保护缺氧诱导肺动脉高压、右心室肥大以及血管重塑^[25]。临床上,高血压患者Kyn平均水平高于普通人。此外,肾动脉手术诱导的雄性肾血管性高血压大鼠血浆Kyn、KA、3-HK、AA水平较高,肝IDO活性较高,提示肾血管性高血压与KP激活相关^[26]。自发性高血压大鼠大脑不同区域的关键分解代谢物KA水平明显低于血压正常的大鼠^[27]。KA是中枢神经系统中烟碱受体的拮抗剂,通过注射冰冻切片KA可以降低自发性高血压大鼠的血压^[28]。在自发性高血压大鼠中发现的一种KATI错义突变,能够将Kyn代谢成KA,这表明该突变可能会抑制KATI的活性,KYNU分解Kyn为AA或3-HAA也控制KA水平^[26]。与正常高血压对照组相比,自发性高血压大鼠脑干的KYNU mRNA水平升高^[29]。此外,KYNUArg188Gln突变与汉族人群的KYNU活性降低和原发性高血压均有关。所有这些数据都表明,KA可能具有抗高血压的功能。

5 结论与展望

尽管有多条证据表明犬尿氨酸代谢物与主动脉瘤发生关系密切,某些代谢物也可以作为疾病进展的生物标记物,KP代谢物在其发病中具有广泛的抗炎作用,然而,对其作用机制的研究目前仍然欠缺,炎症广泛参与主动脉瘤的发生过程,特异性阻断重要炎症信号通路如IL-1 β 或CCL2等。因此,通过使用特异性酶抑制剂来调节KP代谢或许未来可以作为缓解主动脉瘤的新的治疗策略。

参考文献

- [1] Polyzos K A, Ketelhuth D F. The role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in cardiovascular disease. An emerging field[J]. *Hamostaseologie*, 2015, 35 (2): 128-136.
- [2] Ball H J, Yuasa H J, Austin C J, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-2; a new enzyme in the kynurenine pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009, 41 (3): 467-471.
- [3] Fukunaga M, Yamamoto Y, Kawasoe M, et al. Studies on tissue and cellular distribution of indoleamine 2, 3-dioxygenase 2: the absence of IDO1 upregulates IDO2 expression in the epididymis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2012, 60 (11): 854-860.
- [4] Lob S, Konigsrainer A, Zieker D, et al. IDO1 and IDO2 are expressed in human tumors: levo-but not dextro-L-methyl tryptophan inhibits tryptophan catabolism[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58 (1): 153-157.
- [5] Fujigaki H, Yamamoto Y, Saito K. L-Tryptophan-kynurenine pathway enzymes are therapeutic target for neuropsychiatric diseases: Focus on cell type differences[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112 (Pt B): 264-274.
- [6] Wang Y, Liu H, McKenzie G, et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation[J]. *Nat Med*, 2010, 16 (3): 279-285.
- [7] Wang Q, Zhang M, Ding Y, et al. Activation of NAD(P)H oxidase by tryptophan-derived 3-hydroxykynurenine accelerates endothelial apoptosis and dysfunction in vivo[J]. *Circ Res*, 2014, 114 (3): 480-492.
- [8] Mangge H, Stelzer I, Reininghaus E Z, Weghuber D, et al. Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21 (17): 1931-1937.
- [9] Jacob A D, Barkley P L, Broadbent K C, et al. Abdominal aortic aneurysm screening[J]. *Semin Roentgenol*, 2015, 50 (2): 118-126.
- [10] Svensjo S, Bjorck M, Gurtelschmid M, et al. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease[J]. *Circulation*, 2011, 124 (10): 1118-1123.
- [11] Krettek A, Sukhova G K, Libby P. Elastogenesis in human arterial disease: a role for macrophages in disordered elastin synthesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (4): 582-587.
- [12] Juvonen J, Surcel H M, Satta J, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17 (11): 2843-2847.
- [13] Cuffy M C, Silverio A M, Qin L, et al. Induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase in vascular smooth muscle cells by interferon-gamma contributes to medial immunoprivilege[J]. *J Immunol*, 2007, 179 (8): 5246-5254.
- [14] Stackelberg O, Bjorck M, Sadr-Azodi O, et al. Obesity and abdominal aortic aneurysm[J]. *Br J Surg*, 2013, 100 (3): 360-366.
- [15] Police S B, Thatcher S E, Charnigo R, et al. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (10): 1458-1464.
- [16] Zuo H, Ueland P M, Ulvik A, et al. Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: The hordaland health study[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183 (4): 249-258.
- [17] Li Y, Kilani R T, Rahmani-Neishaboer E, et al. Kynurenine increases matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in cultured dermal fibroblasts and improves scarring in vivo[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134 (3): 643-650.
- [18] Poormasjedi-Meibod M S, Salimi Elizei S, Leung V, et al. Kynurenine modulates MMP-1 and type-I collagen expression via aryl hydrocarbon receptor activation in dermal fibroblasts[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231 (12): 2749-2760.
- [19] Niinisalo P, Oksala N, Levula M, et al. Activation of indoleamine 2, 3-dioxygenase-induced tryptophan degradation in advanced atherosclerotic plaques: Tampere vascular study[J]. *Ann Med*, 2010, 42 (1): 55-63.
- [20] Zhang L, Ovchinnikova O, Jonsson A, et al. The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid lowers plasma lipids and decreases atherosclerosis in hypercholesterolaemic mice[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (16): 2025-2034.
- [21] Polyzos K A, Ovchinnikova O, Berg M, et al. Inhibition of indoleamine 2, 3-dioxygenase promotes vascular inflammation and increases atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106 (2): 295-302.
- [22] Cole J E, Astola N, Cribbs A P, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (42): 13033-13038.
- [23] Stone T W, Darlington L G. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1 (8): 609-620.
- [24] Van de Velde L A, Gingras S, Pelletier S, et al. Issues with the specificity of immunological reagents for murine IDO1[J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (3): 389-390.
- [25] Xiao Y, Christou H, Liu L, et al. Endothelial indoleamine 2, 3-dioxygenase protects against development of pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (4): 482-491.
- [26] Nguyen C B, Houchen C W, Ali N. APSA Awardee Submission: Tumor/cancer stem cell marker doublecortin-like kinase 1 in liver diseases[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242 (3): 242-249.
- [27] Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, et al. Excitatory amino acids in the rostral ventrolateral medulla support blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2000, 35 (1 Pt 2): 413-417.
- [28] Nilsen R M, Bjorke-Monsen A L, Midttun O, et al. Maternal tryptophan and kynurenine pathway metabolites and risk of preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119 (6): 1243-1250.
- [29] Zhang Y, Shen J, He X, et al. A rare variant at the KYN gene is associated with kynureninase activity and essential hypertension in the Han Chinese population[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4 (6): 687-694.

(收稿日期: 2021-05-10)