

· 综述 ·

C 型利钠肽在循环系统作用的研究进展

高晓薇 覃罡 李龙艳 张重 叶治 王镔

中南大学湘雅医院麻醉科, 长沙 410008

通信作者: 王镔, Email: ewang324@csu.edu.cn

【摘要】 C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)作为利钠肽家族(natriuretic peptides, NPs)一员,是心血管系统中具有血流动力学相关和抗重塑作用的一种多肽类激素。CNP 由于其利尿、利钠、血管舒张、抗增殖和抗肥厚效应,可能与主要心血管疾病(如心力衰竭、冠状动脉疾病、肺动脉高压、左心室肥大和脑血管意外)的致病机制相关。文章通过对 CNP 的结构、特点、代谢、受体以及相关信号通路的阐述,针对 CNP 在循环系统和心血管疾病的作用进行综述,有助于进一步认识 CNP 在循环系统中的重要作用。新的基于 CNP 的治疗策略目前仍处于研究初期阶段,它们有望为未来的肺动脉高压、心力衰竭、冠状动脉疾病预防和治疗做出贡献。

【关键词】 C 型利钠肽; 循环系统; 心血管疾病

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.018

Advances in the role of C-type natriuretic peptides in the circulatory system

Gao Xiaowei, Qin Gang, Li Longyan, Zhang Zhong, Ye Zhi, Wang E

Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: Wang E, Email: ewang324@csu.edu.cn

【Abstract】 C-type natriuretic peptide (CNP), one of the natriuretic peptides (NPs) family, plays an important role in mediating cardiovascular homeostasis and maintaining the cardiac structure. As a remarkable polypeptide hormone, CNP has been demonstrated capacities to regulate fluid volume, water and salt balance. CNP also possesses vasorelaxing, anti-proliferation, and anti-hypertrophic properties, which may be related to heart failure, coronary artery disease, pulmonary artery hypertension, left ventricular hypertrophy and cardiocerebral events. In the review, we described CNP structure, characteristics, receptors, and relative signaling pathway. This review is aimed to summarize the role of CNP in the circulation system and cardiovascular system. Furthermore, CNP-based drugs may provide a promising therapeutic strategy for preventing and treating heart failure, pulmonary artery hypertension and coronary artery disease.

【Key words】 C-type natriuretic peptide; Circulation system; Cardiovascular disease

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.018

1 C 型利钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP) 的结构、特点及代谢

CNP 是 1990 年首次从实验动物猪大脑中分离出的一种活性多肽类激素^[1]。CNP 作为利钠肽家族(natriuretic peptides, NPs)中的一员,与心房利钠肽(atrialnatriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)结构类似,均由长链激素原合成而来。人 CNP 由位于 2 号染色体的利钠肽前体蛋白 C 基因编码。前体 CNP 包含 126 个氨基酸的前肽,前体 CNP 由胞内转化酶 Furin 剪切并分泌产生胞外物质 CNP-53, CNP-53 在细胞外又可以裂解生

成 CNP-22^[2]。CNP-53 和 CNP-22 均能与 CNP 的受体鸟苷酸环化酶 B(guanylyl cyclase-B, GC-B)相结合产生生物学效应。不同的是, CNP-53 主要存在于组织中, CNP-22 主要存在于循环系统中^[3]。CNP 广泛存在于各自/旁分泌活跃的器官组织中,如心、脑、血管、肺、骨骼、肾、卵巢、睾丸、子宫等^[4]。在循环系统中, CNP 主要由内皮细胞分泌,其受体利钠肽 B 型受体(natriuretic peptide receptor B, NPR-B)和利钠肽 A 型受体(natriuretic peptide receptor A, NPR-A)在几乎所有的细胞共表达^[5]。最近研究表明心肌成纤维细胞也分泌 CNP,并且其受体 NPR-B 和利钠肽

C 型受体 (natriuretic peptide receptor C, NPR-C) 在心脏中也有表达^[6]。

CNP 代谢主要分两种途径, 在细胞内降解和在肾中内肽酶水解后经尿液排泄至体外。CNP 的产生和清除出现异常均会导致心血管疾病的发生、发展。

2 CNP 的受体

目前已知的 NPs 家族受体有 3 种: NPR-A、NPR-B 和 NPR-C^[6]。NPs 家族主要通过 NPR-A 和 NPR-B 发挥其生物学效应^[5]。两受体均含有鸟苷酸环化酶 (guanylyl cyclase, GC) 功能区结构, 被称为 GC-A 和 GC-B。NPR-C 胞外区与两者同源, 但不具 GC 活性, 可能与利钠肽本身清除相关^[7]。其中 NPR-B 与 CNP 亲和力最高, 与 CNP 特异性结合后通过促进颗粒型 GC 表达来增加环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 分子表达水平, 最终通过 cGMP 依赖的蛋白激酶 G 使 cGMP 在胞内发挥其生物学效应, 而磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 可通过水解 cGMP 负向调节 CNP^[8]。

3 CNP 相关的信号通路

在循环系统中, CNP 发挥生物学效应除了通过 CNP/NPR-B/GC-B/cGMP 信号通路外, 还可能通过 CNP/NPR-C/腺苷酸环化酶/环磷酸腺苷通路, 以及其他信号通路等。当 CNP 与 NPR-C 结合后抑制腺苷酸环化酶水平, 进而抑制环磷酸腺苷表达水平。同时通过 CNP/磷脂酶 C 信号通路激活磷脂酶 C, 增加二磷酸磷脂酰基醇向甘油三酯和三磷酸肌醇转化^[9]。研究发现与 CNP 相关的信号通路还有很多, CNP 可以直接作用于胞膜表面的环核苷酸门控离子通道引起舒张冠状动脉的效应^[10], CNP 也可以直接调节细胞膜 ATP 敏感性钾通道, 同样可以增加 cGMP 浓度^[11], 此外, CNP 还可以直接作用于 L 型钙通道抑制钙内流^[12]。

4 CNP 在循环系统中的作用

4.1 CNP 在心脏中的作用

经实时定量荧光-PCR、放射免疫测定法、免疫细胞化学等实验方法验证, CNP 在心脏中广泛存在并表达^[13]。临床试验表明存在心血管功能紊乱的患

者动静脉内 CNP 的含量均有升高, 虽然这类患者其他组织脏器中 CNP 含量也有不同程度的升高, 但在心脏组织和血液中尤其明显^[14]。另几项临床研究认为 CNP 的变化与老龄、高血压、心脏肥大和心力衰竭均有相关性^[15]。这一系列证据都表明 CNP 与心脏有密不可分的关系, CNP 在心脏病理生理过程中起着重要作用, CNP 是心脏一重要的生物信息学靶向指标。

CNP 与 ANP、BNP 不同, 不储存在颗粒中, 而是以复合物方式存在, 主要由内皮细胞产生, 血管平滑肌细胞、心肌细胞、心肌成纤维细胞、巨噬细胞和白细胞中也能产生较低水平的 CNP^[16]。CNP 的分泌可能与以下因素相关, 剪切应力、缺氧以及各种细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1、转化生长因子- β) 和脂多糖 (在心脏重塑和/或炎症过程中产生的因子) 的刺激^[17], CNP 可能作为保护性“应激反应激素”。经实时定量荧光-PCR 检测成年大鼠心肌细胞中 cGMP 表明, 心肌细胞中的内源性基础 cGMP 水平非常低, 而外源性补充 CNP 后 cGMP 浓度显著提高^[18], 因此 CNP 对于心脏的影响主要通过药理学研究来进行评估。有研究表明, 外源性 CNP 通过 cGMP 对分离的小鼠心肌肌束有正性肌力作用和舒张作用^[19]。然而, 实验中使用的 CNP 剂量是超生理浓度的, 至少是血浆中的 10 000 倍^[20]。在这些药理学研究中 CNP 产生心脏保护效应的有效血浆浓度 ≥ 0.5 pmol/L, 而且该血药浓度在不会引起低血压的情况下产生心脏保护作用^[21]。

cGMP 依赖性蛋白激酶 1 抗体 (cGMP-dependent protein kinase 1, cGKI) 是介导成纤维细胞和心肌细胞中 GC-B/cGMP 信号转导效应主要的胞内第三信使。有研究发现外源性 CNP 使 cGKI 过量表达, 并对其心脏收缩功能有增强作用, 敲除 cGKI 基因的小鼠表现为心脏形态和功能的异常^[22]。在给予血管紧张素 II 或心脏压力超负荷时, 心肌功能明显恶化, 说明 CNP 通过 cGMP/cGKI 在压力改变情况下的局部心脏保护作用变得特别重要^[23]。CNP/GC-B 的舒张作用归因于 cGKI 介导的受磷蛋白和肌钙蛋白 I 的磷酸化, 从而改善了肌质网和肌节对 Ca^{2+} 摄取^[24]。

虽然 ANP 和 CNP 均作用于心肌细胞, 但只有 CNP 直接引起心肌细胞力学的改变。用分离的成年

鼠心肌细胞进行的研究表明,GC-A、GC-B 和一氧化氮调节的可溶性鸟苷环化酶产生的 cGMP 被限制在不同的亚细胞区室中,并调节不同的 cGKI 靶向蛋白和产生不同的效应。这种区室化通过 PDE 调节细胞内 cGMP 信号的持续时间、幅度和空间分布。PDE 超家族中的 11 个成员的两种 cGMP 特异性酯酶在心肌细胞中表达:PDE5 和 PDE9。PDE5 定位于肌细胞收缩丝的 Z 带并且调节一氧化氮/可溶性鸟苷环化酶生成 cGMP;PDE9 靠近 T 管质膜并主要调节由 ANP/GC-A 和 CNP/GC-B 途径产生的 cGMP^[25]。

最新系列研究发现 CNP 在心力衰竭发生、发展中起到重要作用。在特异性敲除心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞 CNP 基因的小鼠上建立心力衰竭模型后均表现为血流介导扩张反应受损,但均比全身性敲除 CNP 基因的小鼠表现轻微,表明心肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞共同表达 CNP 参与心力衰竭保护作用。其功能可能为激活 NPR-C,而非 NPR-B,来维持心脏结构功能,外源性补充 CNP 可以有部分治疗作用^[26]。同样地,CNP 在肺动脉高压发生、发展过程中的作用也渐渐被认识和重视。CNP 可以改善肺动脉高压引起的心脏收缩功能和心脏-血管协调功能紊乱^[27]。

外源性合成的 CNP 通过 GC-B/cGMP 信号通路介导的心脏保护作用在动物细胞实验中得到了充分的验证。尽管如此,其内源性的病理生理作用和心肌细胞自/旁分泌作用还需要进一步的验证。CNP 在心血管疾病中的预后和治疗潜力仍需要进一步的临床试验来验证^[28]。

4.2 CNP 在血管中的作用

与 ANP、BNP 相比,CNP 被认为是 NPs 中少有的血管相关性激素。已有研究证实外源性 CNP 具有血管调节能力,参与病理血管重塑再生过程。在内皮细胞中 CNP 还具有抗炎作用和抗血栓形成作用^[29]。敲除 cGKI 基因的小鼠中 CNP 的促血管生成作用被消除,表明 GC-B/cGMP/cGKI 信号转导介导血管再生^[30]。一项临床研究表明,心绞痛患者血浆 CNP 水平与其动脉粥样硬化进展相关,血浆氨基端前体 CNP 与颈动脉内膜中层厚度间负相关,揭示了 CNP 作用于血管结构改变与心血管疾病患病风险相关性^[31]。另一项临床研究表明,冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆 CNP 水平与心功能分级呈正相关^[32]。

5 结 语

综上所述,CNP 作为 NPs 重要成员之一,是一种功能强大的心血管活性肽,广泛存在于各系统器官中,由内皮细胞和非内皮细胞自分泌/旁分泌,通过与 NPR-A、NPR-B、NPR-C 结合,起舒张血管、抑制心肌细胞增殖、抗心肌细胞肥厚、抗纤维化、抗炎性反应、抗血栓形成等作用,在心血管系统中发挥不可或缺的作用。外源性 CNP 主要通过 GC-B/cGMP/cGKI 信号转导通路发挥正性肌力作用、舒张作用和血管再生作用。因此在心力衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压等心血管疾病中起一定保护作用。随着对 CNP 研究的深入,CNP 在心血管疾病的病因研究和治疗相关作用机制均会取得更大的研究成果,并在临床上对心血管疾病预后和治疗有广泛的应用背景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 168(2): 863-870. DOI:10.1016/0006-291x(90)92401-k.
- [2] Wu C, Wu F, Pan J, et al. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (28): 25847-25852. DOI:10.1074/jbc.M301223200.
- [3] Zakeri R, Sangaralingham SJ, Sandberg SM, et al. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 170-177. DOI:10.1016/j.cca.2014.12.009.
- [4] Schulz S, Singh S, Bellet RA, et al. The primary structure of a plasma membrane guanylate cyclase demonstrates diversity within this new receptor family[J]. *Cell*, 1989, 58(6): 1155-1162. DOI:10.1016/0092-8674(89)90513-8.
- [5] Suga SI, Itoh H, Komatsu Y, et al. Regulation of endothelial production of C-type natriuretic peptide by interaction between endothelial cells and macrophages [J]. *Endocrinology*, 1998, 139 (4): 1920-1926. DOI:10.1210/endo.139.4.5918.
- [6] Rose RA, Giles WR. Natriuretic peptide C receptor signalling in the heart and vasculature [J]. *J Physiol*, 2008, 586 (2): 353-366. DOI:10.1113/jphysiol.2007.144253.
- [7] Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(2): 751-804. DOI:10.1152/physrev.00022.2015.
- [8] Dickey DM, Otto NM, Potter LR. Skeletal overgrowth-causing mutations mimic an allosterically activated conformation of guanylyl cyclase-B that is inhibited by 2, 4, 6, -trinitrophenyl ATP[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24): 10220-10229. DOI:10.1074/

- jbc.M117.780536.
- [9] Guo JY, Zhang MH, Jiang JZ, et al. The role of CNP-mediated PKG/PKA-PLC β pathway in diabetes-induced gastric motility disorder [J]. *Peptides*, 2018, 110: 47-55. DOI:10.1016/j.peptides.2018.10.012.
 - [10] Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(1): 47-72.
 - [11] Burley DS, Cox CD, Zhang J, et al. Natriuretic peptides modulate ATP-sensitive K⁺ channels in rat ventricular cardiomyocytes [J/OL]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109 (2): 402. DOI:10.1007/s00395-014-0402-4.
 - [12] Sangaralingham SJ, Huntley BK, Martin FL, et al. The aging heart, myocardial fibrosis, and its relationship to circulating C-type natriuretic peptide[J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 201-207. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160796.
 - [13] Del Ry S, Cabiati M, Vozzi F, et al. Expression of C-type natriuretic peptide and its receptor NPR-B in cardiomyocytes [J]. *Peptides*, 2011, 32 (8): 1713-1718. DOI:10.1016/j.peptides.2011.06.014.
 - [14] Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107 (4): 571-573. DOI:10.1161/01.cir.0000047280.15244.eb.
 - [15] Sangaralingham SJ, Mckie PM, Ichiki T, et al. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1187-1194. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05366.
 - [16] Del Ry S. C-type natriuretic peptide: a new cardiac mediator[J]. *Peptides*, 2013, 40: 93-98. DOI:10.1016/j.peptides.2012.12.010.
 - [17] Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide[J]. *Endocrinology*, 1992, 130(1): 229-239. DOI:10.1210/endo.130.1.1309330.
 - [18] Götz KR, Sprenger JU, Perera RK, et al. Transgenic mice for real-time visualization of cGMP in intact adult cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2014, 114(8): 1235-1245. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302437.
 - [19] Vasques GA, Arnhold IJ, Jorge AA. Role of the natriuretic peptide system in normal growth and growth disorders [J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 82(4): 222-229. DOI:10.1159/000365049.
 - [20] Izumiya Y, Araki S, Usuku H, et al. Chronic C-type natriuretic peptide infusion attenuates angiotensin II-induced myocardial superoxide production and cardiac remodeling[J/OL]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 246058. DOI:10.1155/2012/246058.
 - [21] Frantz S, Klaiber M, Baba HA, et al. Stress-dependent dilated cardiomyopathy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of cyclic GMP-dependent protein kinase I [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(16): 1233-1244. DOI:10.1093/eurheartj/ehz445.
 - [22] Hofmann F. A concise discussion of the regulatory role of cGMP kinase I in cardiac physiology and pathology [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 31. DOI:10.1007/s00395-018-0690-1.
 - [23] He Z, Way KJ, Arikawa E, et al. Differential regulation of angiotensin II-induced expression of connective tissue growth factor by protein kinase C isoforms in the myocardium[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(16): 15719-15726. DOI:10.1074/jbc.M413493200.
 - [24] Frankenreiter S, Groneberg D, Kuret A, et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning and cyclic guanosine monophosphate-elevating agents involves cardiomyocyte nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114 (6): 822-829. DOI:10.1093/cvr/cvy039.
 - [25] Teixeira-da-Silva JJ, Nunes-Moreira HS, Silva CO, et al. Chronic administration of sildenafil improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats by decreasing COX-2 expression and oxidative stress[J]. *Life Sci*, 2019, 225: 29-38. DOI:10.1016/j.lfs.2019.03.074.
 - [26] Moyes AJ, Chu SM, Aubdool AA, et al. C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function [J]. *Eur Heart J*, 2019, pii: ehz093. DOI:10.1093/eurheartj/ehz093.
 - [27] Gao X, Zhu M, Cao Y, et al. C-Type natriuretic peptide ameliorates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in rats with pulmonary arterial hypertension [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2813025. DOI:10.1155/2018/2813025.
 - [28] Sangaralingham SJ, Chen Y, Burnett JC. C-type natriuretic peptide: the heart's guardian angel [J/OL]. *Eur Heart J*, 2019, pii: ehz142. DOI:10.1093/eurheartj/ehz142.
 - [29] Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(37): 4080-4088. DOI:10.2174/138161210794519237.
 - [30] Li Y, Gao Y, Zeng D. Atorvastatin inhibits collar-induced intimal thickening of rat carotid artery: effect on C-type natriuretic peptide expression[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 675-679. DOI:10.3892/mmr.2011.698.
 - [31] Lee DH, Youn HJ, Choi YS, et al. C-type natriuretic peptide as a surrogate marker in variant angina pectoris [J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(3): 168-173. DOI:10.4070/kcj.2013.43.3.168.
 - [32] Ichiki T, Schirger JA, Huntley BK, et al. Cardiac fibrosis in end-stage human heart failure and the cardiac natriuretic peptide guanylyl cyclase system: regulation and therapeutic implications[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 75: 199-205. DOI:10.1016/j.jmcc.2014.08.001.

(本文编辑:孙婷)