

烟酸受体 GPR109A 介导的烟酸作用机制研究进展

黄 燕, 刘培庆

(中山大学药学院药理毒理实验室, 广东 广州 510006)

摘要: 烟酸作为调脂药物应用于临床已经 50 多年, 相对高剂量的烟酸具有广泛的调脂作用。越来越多的证据表明, 烟酸单用或联合降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 药物使用能够延缓动脉粥样硬化 (AS) 的进程和降低发生心血管事件的风险; 但它的作用机制一直不是很明确。2003 年, 三个研究小组同时发现了烟酸受体, 使人们对烟酸的作用机制有了进一步认识。烟酸受体 GPR109A 是一种 G_i 蛋白偶联受体, 主要表达于白色、棕色脂肪组织、脾和免疫细胞。研究表明, 烟酸受体主要介导以下作用: ① 烟酸作用于脂肪细胞的烟酸受体, 抑制脂肪组织甘油三酯 (TG) 的水解, 降低血浆游离脂肪酸 (FFA); ② 烟酸作用于皮肤角质细胞和朗格汉细胞的烟酸受体诱导前列腺素分泌, 引起皮肤血管舒张, 引发潮红; ③ 激活烟酸受体还可增加脂联素分泌, 诱导中性粒细胞凋亡, 上调过氧化物酶体增殖激活受体 γ 表达。

关键词: 动脉粥样硬化; 烟酸受体; 潮红; G 蛋白偶联受体

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2012)01-0105-03

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2012.01.021

烟酸和烟酰胺是辅酶 NAD 和 NADP 的前体, 属于 B 族维生素。它们的生理作用相仿, 可用于预防和治疗糙皮病, 因而一起被命名为抗糙皮病维生素。早在 20 世纪 50 年代 Altschul 等^[1]就发现, 烟酸 $3 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 用于临床, 具有降低血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC) 的功效, 而同作为维生素的烟酰胺却没有类似的作用; 说明烟酸降低血浆 TC 的作用是独立于其维生素本质的。后来发现烟酸降低 TC、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 和甘油三酯 (triglycerides, TG), 同时能够有效地升高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)^[2]。大量的临床试验表明, 烟酸在调节血脂及保护动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 进程中发挥着多重作用。然而烟酸的副作用, 尤其是潮红等皮肤不良反应大大降低其临床顺应性。多年来烟酸的作用机制一直不太明确, 2003 年, 有 3 个课题组同时发现了烟酸受体, 并用基因敲除小鼠证明该受体介导了烟酸在脂肪组织抑制 TG 水解作用^[3-5]。烟酸受体的发现使得人们对烟酸的作用机制有了进一步的认识。本文对烟酸受体及其介导的烟酸作用机制做一综述。

1 烟酸受体

烟酸受体是一种 G_i 蛋白偶联受体, 目前发现该受体具有 3 个亚型, GPR109A (人源性称为 HM74A, 鼠源性称为 PUMA-G)、GPR109B (人源性称为 HM74) 和 GPR81。GPR109A 与 GPR109B 的同源性高达 96%。GPR109B 只存在于人类和黑猩猩上, 在啮齿类中不表达。GPR109B 可能是新近基因复制的结果^[6]。GPR81 受体, 尽管其染色体定位与 GPR109A 位置相近 (都定位在小鼠 5 号染色体上), 但它与

后者的同源性小于 60%。烟酸只对 GPR109A 受体具有高亲和力和, 对其他两种亚型受体亲和力和很低。而烟酰胺对受体的激动作用很弱, 比烟酸的效价低 1000 倍。

GPR109A 主要表达于白色和棕色脂肪组织, 在脾和免疫细胞的表达也很丰富, 如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞^[3-5,7]。虽然激动 GPR109A 受体可以抑制脂肪组织 TG 水解, 降低游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), 但烟酸的内源水平太低无法有效激动受体; 因此, 烟酸不可能是 GPR109A 的内源性配体。*D*- β -羟基丁酸 (*D*- β -hydroxy butyrate, *D*- β -OHB) 是首个发现的 GPR109A 的内源性配体。在饥饿时, *D*- β -OHB 负反馈调节自身的产生, 维持内环境稳态, 防止酮酸中毒和促进储存脂肪的有效利用^[8]。

2 烟酸受体介导的作用机制

2.1 烟酸调节脂肪组织 TG 水解的机制

脂肪组织是专供 TG 合成和储存的场所。Carlson 等^[9]研究表明, 烟酸可以在数分钟内降低人体血浆 FFA 浓度, 而这种降低 FFA 的效应将在 1 h 内出现反弹。此外, 用大鼠附睾脂肪垫体外研究表明, 烟酸通过抑制 TG 水解来抑制 FFA 的释放^[10]。Tunaru 等^[3]用 PUMA-G 基因敲除小鼠研究表明, 烟酸对 PUMA-G 基因缺失小鼠 FFA 水平没有影响。机制研究表明, 烟酸作用于脂肪细胞上的烟酸受体 GPR109A, 抑制腺苷酸环化酶 (AC) 使 cAMP 浓度降低, 进而抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 使其对激素敏感性酯酶 (hormone-sensitive lipase, HSL)、脂肪组织三酰基甘油酯酶 (adipose triacylglycerol lipase, ATSL) 的磷酸化活化减弱, 最终使 TG 的水解减少, 血浆 FFA 浓度降低。血浆 FFA 水平降低, 肝合成 TG 的原料减少, TG 合成减少以及浓度降低。TG 水平的降低使肝对 VLDL 的组装和分泌减少, 进而引起其代谢产物 LDL 水平下降^[11]。这种烟酸引起 FFA 急性下降的作用自然而然地被归结为烟酸调脂机制。然而, 另一 GPR109A 激动剂阿昔莫司 (acipimox) 调脂作用却较弱^[12]。新发现的烟酸受体部分激动剂 MK-0354 虽能显著降低 FFA; 但临床 II 期试

基金项目: 中-澳科技合作项目 (2008GR0405)

作者简介: 黄 燕 (1986 -), 女, 研究生, 主要从事抗动脉粥样硬化药物筛选研究。

通讯作者: 刘培庆, E-mail: pqliu@yahoo.cn, Tel: (020) 39943116

验表明它对 LDL-C、TG 和 HDL-C 并没有明显的调节作用^[13]。因此,烟酸调脂机制仍然扑朔迷离,有待进一步阐明。

2.2 烟酸介导皮肤潮红反应的机制

先前研究表明,皮肤的朗格汉细胞是引发烟酸潮红反应的主要细胞类型,烟酸可诱导其释放前列腺素 D₂ (prostaglandin D₂, PGD₂)^[14]。烟酸作用于皮肤朗格汉细胞的烟酸受体,导致细胞内钙升高激活磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂), 通过花生四烯酸-环氧合酶-1 (arachidonic acid-cyclooxygenase-1, AA-COX-1) 途径合成 PGD₂, PGD₂ 作用于血管上的 PGDP₁ 受体后引起血管舒张,引发潮红^[15]。该理论已被用于对抗烟酸潮红反应制剂研发,PGDP₁ 受体拮抗剂 laropiprant 已被用于治疗烟酸介导的潮红反应,并在欧洲上市。临床研究表明,laropiprant 能显著降低烟酸引发的潮红反应,但不能完全去除皮肤红、肿、痛等综合症状^[16]。这暗示着可能还有其他细胞和信号途径参与烟酸介导的潮红反应。

2010 年, Hanson 等^[17]的研究发现,给予烟酸后人皮肤血流灌注会出现一个迅速的、陡峭逃逸的小峰和一个缓慢上升拉长的主峰。通过基因敲除研究表明,朗格汉细胞/COX-1/PGD₂/PGDP₁ 途径介导第一个快速出现的小峰,而皮肤角质细胞通过 COX-2/PGE₂/PGEP_{2,4} 途径介导缓慢上升的主峰。因而,该研究认为皮肤的角质细胞是引发烟酸潮红反应的“主犯”,而朗格汉细胞只是“帮凶”。

2.3 烟酸受体介导的其他机制

近来研究发现,激活脂肪细胞上的 GPR109A 受体不仅可以抑制脂肪细胞 TG 水解而且还能显著增加脂联素的分泌^[18]。脂联素是胰岛素敏化、抗炎和抗 AS 的一个重要生物标记。因而,上调脂联素水平可能是烟酸保护 AS 进程的另一附加机制。此外,也有研究表明,烟酸作用于中性粒细胞的烟酸受体 GPR109A 诱导中性粒细胞凋亡^[19],而作用于巨噬细胞的烟酸受体则上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达^[20]。烟酸诱导中性粒细胞凋亡的生理作用有待进一步研究,而上调 PPAR γ 表达,促进胆固醇逆向转运则有助于保护 AS 进程。

3 展望

在过去 20 年中,防治心血管疾病的调脂治疗主要致力于降低 LDL-C。尽管药物治疗在降低 LDL-C 方面取得了令人瞩目的成果,但降低 LDL-C 后余留的 60% ~ 80% 发生心血管事件的风险需要改变治疗策略。升高 HDL-C 水平,尤其在低 HDL 的患者中,是目前治疗遵循的主要策略之一。升高 HDL 一个很有前景的途径是抑制胆固醇酯转运蛋白 (CETP)。然而 CETP 抑制剂 torcetropib 临床 III 期试验的失败,使针对 CETP 的药物研发遭到严重的打击和挫败^[21-22]。目前,老的调脂药物——烟酸,由于其显著升高 HDL 作用又引起了新的研究兴趣。

烟酸受体的发现为阐明烟酸作用机制提供了新的视角。烟酸作用于多重组织和靶标,对脂和脂蛋白谱发挥广泛的调节作用,并具有抗炎和血管保护作用。GPR109A 和 GPR109B 的选择性组织分布表明烟酸的某些作用不是通过受体介导的。烟酸受体部分激动剂 MK-0354 临床 II 期试验的

失败提示,GPR109A 作为烟酸发挥调脂作用的靶标还有待进一步证实。现在关于改善烟酸皮肤不良反应的动物实验和临床试验研究主要关注潮红反应,而忽略了烟酸引发的其他皮肤综合征如痛、肿、痒等。目前研究还不能确定减弱了潮红反应就能全面改善烟酸引发的皮肤综合征,提高患者的顺应性。

参考文献:

- [1] Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1955, **54** (2):558-559.
- [2] Vaccari CS, Hammoud RA, Nagamia SH, Ramasamy K, Dollar AL, Khan BV. Revisiting niacin: reviewing the evidence [J]. *J Clin Lipidol*, 2007, **1** (4):248-255.
- [3] Tunaru S, Kero J, Schaub A, Wufka C, Blaukat A, Pfeiffer K, et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect [J]. *Nat Med*, 2003, **9** (3):352-355.
- [4] Soga T, Kamohara M, Takasaki J, Matsumoto S, Saito T, Ohishi T, et al. Molecular identification of nicotinic acid receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **303** (1):364-369.
- [5] Wise A, Foord SM, Fraser NJ, Barnes AA, Elshourbagy N, Eilert M, et al. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278** (11):9869-9874.
- [6] Zellner C, Pullinger CR, Auouzerat BE, Frost PH, Kwok PY, Malloy MJ, et al. Variations in human HM74 (GPR109B) and HM74A (GPR109A) niacin receptors [J]. *Hum Mutat*, 2005, **25** (1):18-21.
- [7] Maciejewski-Lenoir D, Richman JG, Hakak Y, Gaidarov I, Behan DP, Connolly DT. Langerhans cells release prostaglandin D2 in response to nicotinic acid [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, **126** (12):2637-2646.
- [8] Taggart AK, Kero J, Gan X, Cai TQ, Cheng K, Ippolito M, et al. (D)-Beta-hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G [J]. *J Biol Chem*, 2005, **280** (29):26649-26652.
- [9] Carlson LA, Oro L. The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acid; demonstration of a metabolic type of sympathicolysis [J]. *Acta Med Scand*, 1962, **172**:641-645.
- [10] Carlson LA. Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue *in vitro* [J]. *Acta Med Scand*, 1963, **173**:719-722.
- [11] Offermanns S. The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, **27** (7):384-390.
- [12] Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45** (2):185-197.
- [13] Lai E, Waters MG, Tata JR, Radziszewski W, Perevozskaya I, Zheng W, et al. Effects of a niacin receptor partial agonist, MK-0354, on plasma free fatty acids, lipids, and cutaneous flushing in humans [J]. *J Clin Lipidol*, 2008, **2** (5):375-383.
- [14] Benyó Z, Gille A, Bennett CL, Clausen BE, Offermanns S. Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal

- Langerhans cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, **70** (6): 1844-1849.
- [15] Benyó Z, Gille A, Kero J, Csiky M, Suchánková MC, Nüsing RM, *et al.* GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing [J]. *J Clin Invest*, 2005, **115** (12): 3634-3640.
- [16] Lai E, De Lepeleire I, Crumley TM, Liu F, Wenning LA, Michiels N, *et al.* Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype 1 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, **81** (6): 849-857.
- [17] Hanson J, Gille A, Zwykiel S, Lukasova M, Clausen BE, Ahmed K, *et al.* Nicotinic acid- and monomethyl fumarate-induced flushing involves GPR109A expressed by keratinocytes and COX-2-dependent prostanoid formation in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, **120** (8): 2910-2919.
- [18] Plaisance EP, Lukasova M, Offermanns S, Zhang Y, Cao G, Judd RL. Niacin stimulates adiponectin secretion through the GPR109A receptor [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, **296** (3): E549-E558.
- [19] Kostylina G, Simon D, Fey MF, Yousefi S, Simon HU. Neutrophil apoptosis mediated by nicotinic acid receptors (GPR109A) [J]. *Cell Death Differ*, 2008, **15** (1): 134-142.
- [20] Knowles HJ, te Poele RH, Workman P, Harris AL. Niacin induces PPARgamma expression and transcriptional activation in macrophages via HM74 and HM74a-mediated induction of prostaglandin synthesis pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, **71** (5): 646-656.
- [21] Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, *et al.* Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, **356** (13): 1304-1316.
- [22] Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27** (2): 257-260.

Progress in mechanism of nicotinic acid mediated by nicotinic acid receptor GPR109A

HUANG Yan, LIU Pei-qing

(Laboratory of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Nicotinic acid (niacin) has been used for the treatment of lipid disorders for more than fifty years and relatively high doses of nicotinic acid induces profound change in the lipid and lipoprotein profile. There is increasing evidence that nicotinic acid alone or in addition to LDL cholesterol-lowering drugs can improve the progression of atherosclerosis and reduce the risk of cardiovascular events; but the mechanisms underlying the pharmacological effects of nicotinic acid have been unclear for decades. The discovery of nicotinic acid receptors in 2003 by 3 research groups has allowed for better understanding of the mechanisms of nicotinic acid. Nicotinic acid receptor GPR109A is an Gi-coupled receptor, highly expressed in white and brown adipose tissue, spleen and immune cells. New findings indicated that nicotinic acid receptor induced the following: ① in adipose, nicotinic acid agonized the receptor inhibiting triglyceride hydrolysis to lower plasma free fatty acids (FFA) level; ② nicotinic acid provoked the receptor of keratinocytes and Langerhans cells of skin to produce prostaglandin, dilating vasculum of skin, initiating flushing; ③ the activation of nicotinic acid receptor enhanced adiponectin secretion, induced neutrophils apoptosis, and upregulated the expression of PPARgamma.

Key words: atherosclerosis; nicotinic acid receptor; flushing; G protein-coupled receptor

Foundation item: The project supported by Australia-China Special Fund for Science and Technology Cooperation (2008GR0405)

Corresponding author: LIU Pei-qing, E-mail: pqliu@yahoo.cn, Tel: (020)39943116

(收稿日期: 2011-02-25 接受日期: 2011-08-12)

(本文编辑: 乔虹)