

可溶性肾素/肾素原受体在心血管疾病和肾脏疾病中的研究进展

陈妍羽 刘洁 陈燕 彭华

(华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科,湖北 武汉 430022)

【摘要】 肾素/肾素原受体 (PRR) 是肾素-血管紧张素系统的重要组成部分,参与人体的多种病理生理过程,并且其可溶形式是由位点-1 蛋白酶切割形成的相对分子质量 28 000 的蛋白质,即 sPRR。近年来越来越多的研究证明 sPRR 与心血管疾病和肾脏疾病的发生和进展有密切联系,这就为其成为这些疾病新型的生物标志物或治疗靶点提供了可能性。由于尿崩症、心力衰竭等疾病缺乏针对性特效药且现有治疗效果不佳,因此进一步了解 sPRR 参与这些疾病的具体机制有利于提供全新的诊治方向。现旨在对 sPRR 的结构、功能以及在心血管疾病和肾脏疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 可溶性肾素/肾素原受体;高血压;心力衰竭;水孔蛋白 2

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 08. 014

Soluble Renin/Prorenin Receptor in Cardiovascular Disease and Kidney Disease

CHEN Yanyu, LIU Jie, CHEN Yan, PENG Hua

(Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

【Abstract】 Renin/prorenin receptor (PRR) is an important part of renin-angiotensin system, involved in a variety of human pathophysiological processes, and its soluble form is a protein with a relative molecular weight of 28 000 cleaved by site-1 protease, namely sPRR. In recent years, more and more studies have proved that sPRR is closely related to the occurrence and progression of cardiovascular disease and kidney disease, which provides the possibility for it to become a novel biomarker or therapeutic target for these diseases. Due to the lack of specific drugs for diabetes insipidus, heart failure and other diseases, and the poor effect of existing treatments, further understanding of the specific mechanism of sPRR involvement in these diseases is conducive to providing a new direction for diagnosis and treatment. This article aims to review the structure, function and research progress of sPRR in cardiovascular disease and kidney disease.

【Keywords】 Soluble renin/prorenin receptor; Hypertension; Heart failure; Aquaporin 2

肾素/肾素原受体 (renin/prorenin receptor, PRR) 是肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的重要组成部分,参与多种疾病的发生和进展。PRR 也称氢离子转运 ATP 酶溶酶体辅助蛋白 2,是由 X 染色体上 *ATP6AP2* 基因编码的一种相对分子质量为 35 000 的跨膜蛋白。2009 年, Cousin 团队^[1]在人和大鼠的血浆中发现了可溶性 PRR (soluble PRR, sPRR)。sPRR 是由细胞内蛋白酶切割 PRR 形成的相对分子质量为 28 000 的蛋白质,分泌到细胞外后,可以通过酶联免疫吸附试验在血浆、尿液中检测到^[2]。研究发现, sPRR 水平与高血压、心力衰竭 (heart failure, HF)、慢性肾脏病等疾病的进展有关,因此 sPRR 在未来可能成为这些疾病的新型生物标志物并

应用于临床中。现就 sPRR 的结构、功能以及在心血管病和肾脏疾病中的研究进展展开综述。

1 sPRR 的来源

PRR 广泛存在于多种组织器官中,在心脏、肾脏、脑、胎盘和免疫组织中大量表达^[3],其中在远端肾单位和集合管表达最高,主要集中在肾集合小管的闰细胞^[4-6]。研究证实,PRR 是一种多功能蛋白,在多种分子途径中发挥着重要生理作用。除了广泛参与细胞周期、自噬、酸碱平衡、能量代谢等基本生理过程,它还在脑、胎盘、肾脏、心脏、脂肪等组织中发挥作用,从而影响胚胎发育、T 细胞稳态、水盐平衡、血压调节、心脏重构、脂肪代谢和足细胞结构的维持^[3,7]。经过蛋白酶切割,PRR 断裂成 2 种产物:由跨膜部分和胞质

基金项目:湖北省自然科学基金 (2020CFB764, 2020CFB813);湖北省重点研发计划 (2022BCA043)

通信作者:彭华, E-mail: phua2023@yeah. net

结构域组成的 M8-9 蛋白^[1],以及由胞外结构域组成的分泌至血液和组织间隙的分子——sPRR^[2]。目前文献报告涉及 sPRR 生成的蛋白酶包括以下 3 种: Furin 蛋白,去整合素-金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM) 19 和位点-1 蛋白酶(site-1 protease, S-1P)。

1.1 Furin 蛋白

Furin 蛋白是首个被发现参与 sPRR 生成的蛋白酶,它是前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶家族的重要成员^[8],参与多种蛋白前体的加工处理^[9]。体外研究证实,Furin 蛋白可以通过识别 PRR 分子中特定氨基酸序列 R275-K-T-R278 并与其结合,在反式高尔基体中催化 PRR 断裂生成 sPRR^[1,10],这一序列与 Furin 蛋白的优先识别序列 R-X-(K/R)-R 一致(X 代表任意氨基酸)^[1]。诱导该识别位点发生突变会导致 sPRR 生成异常,上调 Furin 蛋白的抑制剂 α 1-抗胰蛋白酶水平同样能导致 sPRR 表达水平降低^[1]。这些均证实 Furin 蛋白在 sPRR 的形成中发挥着重要作用。但是,由于 Furin 蛋白在部分细胞中表达水平非常低^[11],因此在生物体中可能存在其他蛋白酶与 Furin 蛋白共同参与 sPRR 的生成。

1.2 ADAM 19

ADAM19 属于 ADAM 家族,是一种 I 型跨膜蛋白,广泛存在于胎盘、心脏、膀胱、淋巴结等多种器官^[12]中。ADAM 家族成员均含有 4 个较为保守的潜在功能域:金属蛋白酶样域(部分家族成员具有蛋白酶活性)、去整合素样域、融合域和信号转导域,在细胞-细胞和细胞-基质的相互作用、细胞融合、信号转导、细胞迁移、蛋白水解等细胞活动中具有重要作用^[13-16]。此外,ADAM 19 还参与了神经元的形成及神经调节蛋白的降解^[15-16]。2011 年,Yoshikawa 等^[17]通过抑制高尔基体的囊泡运输干扰 sPRR 生成进而证实了 sPRR 的亚细胞定位,还发现 ADAM19 的表达增加可以上调 sPRR 的蛋白水平。因此,高尔基体中 sPRR 的生成可能与 ADAM19 有关,但其中的具体机制仍待进一步研究^[17]。

1.3 S-1P

S-1P 与 Furin 蛋白同属于前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶家族,参与蛋白前体的切割。Furin 蛋白在碱性残基处切割底物,而 S-1P 是在高尔基体中的非碱性残基处切割底物^[18]。S-1P 可特异性识别保守氨基酸序列(R/K)-X-(L/I/V)-Z(其中 Z 代表任何氨基酸,优先为 Leu 或 Thr,但不包括 Val、Pro、Glu、Asp 和 Cys),该序列与 M8-9 蛋白氨基末端上游的保守序列 R278-X-I-L281 一致^[19-21]。研究^[22]证实,过表达 S-1P 可以

增加 sPRR 的生成,S-1P siRNA 或 PF429242(S-1P 抑制剂)可以下调 sPRR 的表达水平。同时,用 PF429242 处理细胞或小鼠可以显著抑制 sPRR 对水盐平衡、血压等生理过程的调节作用^[23-26]。因此提示,S-1P 是 sPRR 生成的关键酶。另外,对 Furin 蛋白和 S-1P 切割产物进一步研究可以发现,两种蛋白切割产物的分子量存在差异,Furin 蛋白切割生成的分子可以向 S-1P 切割产生的蛋白转化,同时,在人体中作为分泌型蛋白发挥作用的是由 S-1P 切割产生的 sPRR。因此提示,sPRR 的生成过程需要 Furin 蛋白和 S-1P 的顺序加工^[22]。

2 sPRR 的生物学功能

作为 PRR 的可溶形式,sPRR 不仅直接参与心血管疾病的进展,还通过肾脏的尿液浓缩、调节内环境稳定的作用间接影响心血管系统。

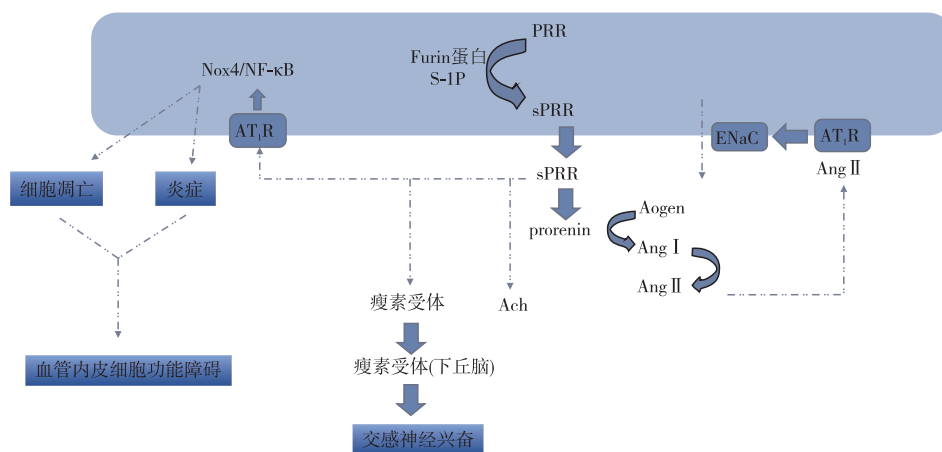
2.1 sPRR 在心血管系统中的作用

虽然具体作用机制尚未明确,但毋庸置疑的是,sPRR 在高血压和 HF 的进展中发挥着重要作用。

在血管紧张素(angiotensin, Ang) II/3-吲哚甲醇诱导的大鼠高血压模型中,肾脏髓质中 PRR 和 sPRR 表达上调^[27-28]。用 CRISPR-Cas9 对 PRR 的 Furin 蛋白和 S-1P 特异性识别位点诱导突变,可以得到 sPRR 减少的小鼠模型。该小鼠基础血压下降,静脉注射 Ang II 后也出现相较于普通小鼠减弱的升血压反应,而补充外源性 sPRR 后,小鼠的基础血压及输注 Ang II 后的血压可升至普通小鼠水平^[29]。对高脂饮食喂养的小鼠输注 sPRR,同样发现小鼠收缩压、平均动脉压升高^[30-31]。研究证实,sPRR 在高血压的起病和进展起着重要作用,sPRR 可以升高血压。目前该分子发挥作用的具体机制尚无定论,但 sPRR 更多被认为是主要通过不依赖血浆 Ang 水平的机制影响小鼠血压,且目前提出的各种机制均不否认肾脏在血压调节中的作用。最新研究发现血浆中 sPRR 水平几乎不影响 Ang 的生成,正常生理状态下对 RAS 其他组成部分的影响也极小^[29,31],这与之前提出的 sPRR 通过增加血浆肾素、肝肾血管紧张素原以及抗利尿激素的表达,来激活 RAS 的观点存在差异^[32]。将对照组小鼠和注射 sPRR 的实验组小鼠分别用 Ang II 1 型受体(Ang II type 1 receptor, AT₁R)拮抗剂(氯沙坦)、 β 肾上腺受体阻滞剂(普萘洛尔)和毒蕈碱受体阻滞剂(阿托品)进行处理,可以发现两组小鼠的血压/心率变化无显著差异,提示上述通路并非 sPRR 发挥作用的主要途径。而同时输注神经节阻滞剂和 sPRR 的小鼠平均动脉压比仅用神经节阻滞剂处理的小鼠平均动脉压下降更明显^[31],提示 sPRR 可能通过神经的激活发挥主要作

用。由于在注射 sPRR 后,小鼠血浆瘦素水平升高,且瘦素可以通过与下丘脑弓状核中的瘦素受体结合,激活交感神经进而升高血压^[33],因此 sPRR 可能通过增强瘦素介导的交感神经的激活进而升高血压^[31]。另外,Feng 等^[23]提出,sPRR 在 Ang II 诱导的高血压中通过增加肾脏内 RAS 水平和上调肾脏 α -上皮细胞钠离子通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 的表达量及活性,调节钠离子重吸收从而影响循环血量。sPRR 缺失也会减弱 Ang II 引起的血管收缩反应,并增强乙酰胆碱引起的血管舒张作用,进而减轻 Ang II 引起的

高血压和肾损伤^[29]。sPRR 与 AT₁R 的结合同样能激活 Nox4/NF- κ B 信号通路,从而诱导炎症、细胞凋亡进而引起血管内皮细胞功能障碍以及高血压^[30]。因此,sPRR 可能同 PRR 一样,是一种多功能蛋白,对血压的影响作用可能存在多种途径,其中仅有部分途径依赖肾脏。目前推测的 sPRR 调节血压的途径如图 1 所示。降低 sPRR 在外周血的浓度可能成为治疗高血压的新靶点,但 sPRR 调控血压的分子学机制还需要进一步探索。



注: Ach, 乙酰胆碱; prorenin, 肾素原; Aogen, 血管紧张素原。

图 1 sPRR 调节血压的途径

虽然 sPRR 在 HF 中的作用机制尚不清楚,但是研究^[34-36]证实 HF 患者外周血 sPRR 水平显著高于健康者。在以 556 例老年慢性 HF 患者和 198 例健康受试者的血浆样本为研究对象的试验^[34]中,sPRR 水平不受性别、年龄、纽约心功能分级等因素的影响。而 Amari 等^[37]对 258 例维持性血液透析患者进行 12 个月随访并监测 sPRR 水平时发现,sPRR 水平与血清尿素氮、肾小球滤过率、脑钠肽等提示 HF 进展的临床指标显著相关。与此同时,HF 患者的 sPRR 水平还与该患者超声心动图中左室射血分数、左室舒张末期直径及收缩末期直径等指标密切相关,提示 sPRR 水平可能与左心室功能及心脏重构有关^[34,36,38-39]。这些为 sPRR 成为评估 HF 进展的生物标志物提供了可能。sPRR 还可以从肾脏分泌,如果能早期筛查尿 sPRR 变化判断 HF 进展,将减轻患者痛苦。但是,由于动物实验中 sPRR 水平变化对小鼠的心肌细胞病理学改变和心脏、主动脉的组织学改变无显著影响,且临床试验中不同血浆 sPRR 浓度患者的病情恶化及死亡风险未见明显差异^[34],因此,sPRR 能否成为 HF 预后指标有待进一步证实。

2.2 sPRR 在泌尿系统中的作用

血压的形成不仅与心脏射血、外周阻力、大动脉

的弹性贮器作用相关,还需要心血管系统中有充足的血液充盈,这是动脉血压形成的前提。足够的循环血量不仅参与动脉血压的形成,还影响体循环的平均充盈压及静脉回心血量。生理机制下,当循环血量不足、血压降低时,容量感受器和压力感受器受到刺激从而促进抗利尿激素的释放,通过增强集合管对水的重吸收,即增强尿液浓缩作用,以及促进血管收缩从而维持血容量,对保持血压稳定起着重要作用^[40]。在这一过程中,sPRR 通过调节肾脏水孔蛋白 2 (aquaporin 2, AQP2) 的表达进而调节尿液浓缩能力。在小鼠内髓集合管细胞中,抗利尿激素可诱导加压素 2 型受体和 AQP2 的表达,进而促进尿液浓缩,在该过程中 sPRR 释放增加。PRR 拮抗剂 PRO20 和 S-1P 抑制剂 PF429242 可显著抑制抗利尿激素的上述抗利尿作用,而抑制作用又会随着 sPRR 的补充而消失^[25]。同时,输注 S-1P 抑制剂的小鼠表现出多尿、低渗尿,补充 sPRR 同样可以明显改善这些症状^[25]。这些结果说明:sPRR 通过促进加压素 2 型受体和 AQP2 的表达进而调节尿液浓缩能力。2016 年,Lu 等^[4]提出:sPRR 可通过卷曲蛋白 8 依赖的 β -catenin 通路和 cAMP-PKA 通路的顺序激活,增加集合管细胞中 AQP2 的表达,进而发挥抗利尿作用从而影响血压。此外,他们还提出

了 sPRR 与肝 X 受体之间存在潜在相互作用^[4]。肝 X 受体是尿液浓缩的调节因子,可能通过 RAS 及 ENaC 等多种蛋白的调节发挥作用。这些结论提示,sPRR 具有治疗尿崩症及影响血压调节的潜力。

sPRR 在肾脏维持电解质平衡进而维持内环境稳定中同样发挥重要作用,而内环境的稳定也为心肌细胞保持良好的电生理特性创造良好的环境。在大鼠内髓集合管细胞中,sPRR 可快速提高 ENaC 的活性,24 h 后 α -ENaC 蛋白表达量上调。NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, Nox4) 抑制剂 GKT137892 以及 Nox4 siRNA 可有效抑制 ENaC 活性的增加; β -catenin 信号通路抑制剂 ICG-001 也可显著阻断 α -ENaC 蛋白表达的上调。这些实验数据表明:sPRR 分别通过 Nox4 和 β -catenin 信号通路急性和慢性调节 ENaC 或 α -ENaC 发挥作用^[41]。在最新研究^[24,42]中,sPRR 还作为远曲小管中 Na^+/Cl^- 协同转运蛋白活性的关键负性调节因子发挥作用,进而调节 Na^+/K^+ 平衡。

除了上述疾病外,sPRR 还与代谢性疾病、原发性醛固酮增多症、妊娠期糖尿病等疾病相关,尽管这些研究仍停留在初步阶段,但 sPRR 同 PRR 一样在多种疾病的发生和进展中发挥着重要作用。

3 sPRR 的应用前景

PRR 是心血管疾病进展中的重要分子,其可溶形式经过蛋白酶剪切分泌至细胞外并分布至机体中,因此临床上可以通过收集患者外周血及尿液等简单易获取的途径检测患者体内该分子水平^[2]。已有研究证实,相较于健康人,高血压/心功能不全患者血浆中 sPRR 水平有明显改变,且与疾病进展的多项评估指标具有明显相关性。因此,sPRR 除了作为 PRR 水平的评估分子外,还可能作为高血压/HF 早期诊断、疾病进展或治疗效果评价的生物标志物。不仅如此,sPRR 对交感神经、血管内皮损伤、循环血量的影响都决定了 sPRR 的未来研究可能为高血压和 HF 的治疗提供新的方向,如是否能通过静脉给予 sPRR 抑制剂改善肥胖性高血压、Ang II 升高引起的高血压,减少对肾脏和血管内皮细胞的损伤,或者能否通过以上方式帮助心脏重构,减轻 HF 患者痛苦,改善预后。目前与 sPRR 分子机制相关的试剂——外源性 sPRR 及 S-1P 抑制剂 PF429242 主要应用于细胞实验及动物实验,在人体应用的安全性及有效性尚未证实,但无论是直接补充 sPRR 或是通过间接途径减少该分子的生成都可能成为心血管疾病的可行干预靶点。现阶段,可通过干预 sPRR 的表达量建立高血压或低血压动物模型应用于实验,另外,可尝试对动物进行 sPRR 的调节进而对该分子和 HF 的联系进行进一步研究。由于 sPRR

本身是一种多功能蛋白,参与多个系统疾病的进展,在对某种疾病进行治疗时,如何保证其他系统不受干扰是其应用过程中的重大难题。

4 结论

近年来,越来越多的实验证据表明,多种病理生理环境下的 sPRR 水平与健康个体之间存在差异。目前主流观点认为,sPRR 是由 PRR 经 S-1P 切割产生的,sPRR 参与高血压、HF、肾脏损伤等疾病的发生发展,但是 sPRR 在这些疾病中的具体作用机制尚不清楚。目前关于 sPRR 的临床研究较少,且大部分受到样本量、地域、人种等问题的限制。事实上,sPRR 在不同健康人种中基础水平存在差异,与临床指标的相关性也因研究对象的种族不同而有所变化^[38]。因此,对 sPRR 的生物学作用需要进一步研究,以期通过靶向针对 sPRR 的产生和代谢为相关疾病的治疗提供新的研究方向,为临床诊治寻找新的突破点。

参考文献

- [1] Cousin C, Bracquart D, Contrepas A, et al. Soluble form of the (pro) renin receptor generated by intracellular cleavage by furin is secreted in plasma[J]. *Hypertension*, 2009, 53(6):1077-1082.
- [2] Maruyama N, Segawa T, Kinoshita N, et al. Novel sandwich ELISA for detecting the human soluble (pro) renin receptor[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013, 5(2):583-590.
- [3] Ichihara A, Yatabe MS. The (pro)renin receptor in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(11):693-712.
- [4] Lu X, Wang F, Xu C, et al. Soluble (pro) renin receptor via β -catenin enhances urine concentration capability as a target of liver X receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(13):E1898-E1906.
- [5] Wang F, Lu X, Liu M, et al. Renal medullary (pro)renin receptor contributes to angiotensin II-induced hypertension in rats via activation of the local renin-angiotensin system[J]. *BMC Med*, 2015, 13:278.
- [6] Advani A, Kelly DJ, Cox AJ, et al. The (pro) renin receptor: site-specific and functional linkage to the vacuolar H^+ -ATPase in the kidney[J]. *Hypertension*, 2009, 54(2):261-269.
- [7] 薛凯,周宝龙,方辉. 肾素(原)受体在肾脏炎症中的作用研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(5):865-870.
- [8] Nakayama K. Furin: a mammalian subtilisin/Kex2p-like endoprotease involved in processing of a wide variety of precursor proteins[J]. *Biochem J*, 1997, 327(Pt 3):625-635.
- [9] Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(5):367-383.
- [10] Henrich S, Cameron A, Bourenkov GP, et al. The crystal structure of the proprotein processing proteinase furin explains its stringent specificity[J]. *Nat Struct Biol*, 2003, 10(7):520-526.
- [11] Hatsuzawa K, Nagahama M, Takahashi S, et al. Purification and characterization of furin, a Kex2-like processing endoprotease, produced in Chinese hamster ovary cells[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(23):16094-16099.
- [12] Wei P, Zhao YG, Zhuang L, et al. Expression and enzymatic activity of human disintegrin and metalloproteinase ADAM19/meltrin beta[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280(3):744-755.
- [13] 施文,李俊生. ADAM 家族与肿瘤关系的研究现状[J]. *实用癌症杂志*, 2008, 23(6):671-673.

- [14] 蔡静莉,杨凌峰,王蓉. ADAM 家族研究进展[J]. 国外医学(分子生物学分册),2000,22(4):197-201.
- [15] Mochizuki S, Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(5):621-628.
- [16] Hsia HE, Tüshaus J, Brummer T, et al. Functions of 'A disintegrin and metalloproteases (ADAMs)' in the mammalian nervous system[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(16):3055-3081.
- [17] Yoshikawa A, Aizaki Y, Kusano K, et al. The (pro)renin receptor is cleaved by ADAM19 in the Golgi leading to its secretion into extracellular space[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(5):599-605.
- [18] Seidah NG, Sadr MS, Chrétien M, et al. The multifaceted proprotein convertases: their unique, redundant, complementary, and opposite functions[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(30):21473-21481.
- [19] Marschner K, Kollmann K, Schweizer M, et al. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism[J]. *Science*, 2011, 333(6038):87-90.
- [20] Elagöz A, Benjannet S, Mammabassi A, et al. Biosynthesis and cellular trafficking of the convertase SKI-1/S1P: ectodomain shedding requires SKI-1 activity[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13):11265-11275.
- [21] Ludwig J, Kerscher S, Brandt U, et al. Identification and characterization of a novel 9.2-kDa membrane sector-associated protein of vacuolar proton-ATPase from chromaffin granules[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(18):10939-10947.
- [22] Nakagawa T, Suzuki-Nakagawa C, Watanabe A, et al. Site-1 protease is required for the generation of soluble (pro)renin receptor[J]. *J Biochem*, 2017, 161(4):369-379.
- [23] Feng Y, Peng K, Luo R, et al. Site-1 protease-derived soluble (pro)renin receptor contributes to angiotensin II-induced hypertension in mice[J]. *Hypertension*, 2021, 77(2):405-416.
- [24] Xu C, Chen Y, Wang F, et al. Soluble (pro)renin receptor as a negative regulator of NCC (Na^+ - Cl^- cotransporter) activity[J]. *Hypertension*, 2021, 78(4):1027-1038.
- [25] Wang F, Xu C, Luo R, et al. Site-1 protease-derived soluble (pro)renin receptor targets vasopressin receptor 2 to enhance urine concentrating capability[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(7):e124174.
- [26] Fang H, Xu C, Lu A, et al. (Pro)renin receptor mediates albumin-induced cellular responses; role of site-1 protease-derived soluble (pro)renin receptor in renal epithelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(6):C632-C643.
- [27] Gonzalez AA, Lara LS, Luffman C, et al. Soluble form of the (pro)renin receptor is augmented in the collecting duct and urine of chronic angiotensin II-dependent hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2011, 57(4):859-864.
- [28] Prieto MC, Williams DE, Liu L, et al. Enhancement of renin and prorenin receptor in collecting duct of Cyp1a1-Ren2 rats may contribute to development and progression of malignant hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(2):F581-F588.
- [29] Ramkumar N, Stuart D, Peterson CS, et al. Loss of soluble (pro)renin receptor attenuates angiotensin-II induced hypertension and renal injury[J]. *Circ Res*, 2021, 129(1):50-62.
- [30] Fu Z, Wang F, Liu X, et al. Soluble (pro)renin receptor induces endothelial dysfunction and hypertension in mice with diet-induced obesity via activation of angiotensin II type 1 receptor[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(6):793-810.
- [31] Gatineau E, Gong MC, Yiannikouris F. Soluble prorenin receptor increases blood pressure in high fat-fed male mice[J]. *Hypertension*, 2019, 74(4):1014-1020.
- [32] Gatineau E, Cohn DM, Poglitsch M, et al. Losartan prevents the elevation of blood pressure in adipose-PRR deficient female mice while elevated circulating sPRR activates the renin-angiotensin system[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3):H506-H515.
- [33] Rahmouni K. Leptin-induced sympathetic nerve activation: signaling mechanisms and cardiovascular consequences in obesity[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2010, 6(2):104-209.
- [34] Obradovic D, Loncar G, Radenovic S, et al. Soluble (pro)renin receptor in elderly chronic heart failure patients[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(10):1839-1853.
- [35] Ikeda Y, Tsutsui K, Yamada Y, et al. Relationship between soluble (pro)renin receptor and renin activity in patients with severe heart failure[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12):4110.
- [36] Gong L, Zhang S, Li L, et al. Elevated plasma soluble (pro)renin receptor levels are associated with left ventricular remodeling and renal function in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction[J]. *Peptides*, 2019, 111:152-157.
- [37] Amari Y, Morimoto S, Iida T, et al. Association between serum soluble (pro)renin receptor level and worsening of cardiac function in hemodialysis patients: a prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5):e0233312.
- [38] Gafane-Mateman LF, Kruger R, van Rooyen JM, et al. Soluble (pro)renin receptor is adversely associated with indices of left ventricular structure and function; The African-PREDICT Study[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(5):130.
- [39] Gladysheva IP, Sullivan RD, Ramanathan K, et al. Soluble (pro)renin receptor levels are regulated by plasma renin activity and correlated with edema in mice and humans with HFrEF[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8):1874.
- [40] Magder S. The meaning of blood pressure[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):257.
- [41] Wang F, Luo R, Peng K, et al. Soluble (pro)renin receptor regulation of ENaC involved in aldosterone signaling in cultured collecting duct cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(3):F817-F825.
- [42] Fu Z, Zheng H, Kaewsaro K, et al. Mutagenesis of the cleavage site of (pro)renin receptor abrogates aldosterone-salt-induced hypertension and renal injury in mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 324(1):F1-F11.

收稿日期:2023-10-15