

血管紧张素-(1-7)与脂质代谢研究进展

张锦霞¹ 梁斌² 杨志明²

(1. 山西医科大学研究生院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西 太原 030001)

【摘要】 脂质代谢是人体主要代谢之一, 包括脂肪代谢、胆固醇代谢和磷脂代谢。脂质代谢紊乱主要为甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇升高, 以及高密度脂蛋白胆固醇降低, 是引发急性冠脉综合征和脑卒中等心脑血管疾病的重要原因。血管紧张素-(1-7)作为肾素-血管紧张素系统中一种新的生物活性肽, 近年来被国内外学者研究发现, 其在降压、抗心肌纤维化、抗心律失常和改善动脉粥样硬化等心血管疾病中发挥作用, 同时研究发现, 血管紧张素-(1-7)通过抑制脂肪合成, 促进脂肪分解, 改善脂肪变性和调节胆固醇转运等参与脂质代谢。现就血管紧张素-(1-7)与脂质代谢的研究进展做一综述。

【关键词】 血管紧张素-(1-7); 脂质代谢; 动脉粥样硬化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.018

Angiotensin-(1-7) and Lipid Metabolism

ZHANG Jinxia¹, LIANG Bin², YANG Zhiming²

(1. Shanxi Medical University Graduate School, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】 Lipid metabolism is one of the main metabolisms in human body, including fat metabolism, cholesterol metabolism, phospholipid metabolism. Lipid metabolism disorder are mainly triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol increased and high-density lipoprotein cholesterol decreased, which is an important cardiovascular and cerebrovascular diseases such as acute coronary syndrome and stroke. As a new bio-active peptide in the renin-angiotensin system, angiotensin-(1-7) has been studied by researchers at home and abroad in recent years, and it has been found to play a role in cardiovascular diseases such as bring high blood pressure down, anti-myofibrosis, anti-arrhythmia, and improvement of atherosclerosis. Angiotensin-(1-7) contribute to lipid metabolism by inhibiting fat synthesis, promoting fat breakdown, improving steatosis and regulating cholesterol transport. The progress of angiotensin-(1-7) and lipid metabolism is reviewed.

【Key words】 Angiotensin-(1-7); Lipid metabolism; Atherosclerosis

随着科学技术的进步, 医疗水平的提高, 人类在心血管疾病的诊断和治疗上已有了质的飞跃, 但其仍是严重危害人类生命安全及生活质量的疾病之一。在心血管疾病发生的病理生理机制中, 脂质代谢紊乱是重要原因之一, 脂肪代谢异常、胆固醇沉积和低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 升高等均可影响循环系统的正常功能, 尤其是 LDL 的升高, 被认为是急性冠脉综合征的主要危险因素之一。血管紧张素 (angiotensin, Ang)-(1-7) 为肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 中的新成员, Santos 等^[1] 通过过表达 Ang-(1-7) 融合基因的大鼠模型, 发现大鼠体内血脂水平明显降低, 腹部脂肪减少。反过

来, 敲除小鼠 Mas 受体基因, 小鼠腹部脂肪明显增加^[2]。上述动物实验证明 Ang-(1-7) 降低血浆血脂水平, 对脂质代谢有保护作用, 自此揭开了 Ang-(1-7) 参与脂质代谢的序幕, 进而国内外学者深入探究其具体机制, 发现其通过参与脂肪合成及分解、胆固醇转运和脂蛋白代谢等过程发挥作用。现主要介绍 Ang-(1-7) 参与脂质代谢的研究进展。

1 Ang-(1-7)

1.1 Ang-(1-7) 的生成

传统的 RAS 中 ACE/Ang II/AT1 轴为其主要成分, 在心血管、肾脏以及脑器官中发挥重要作用, 随着研究的进一步深入, 人们逐渐对 RAS 有了新的认识,

基金项目: 山西省优秀青年基金 (201901D211504); 山西省自然科学基金青年基金 (201601D021154); 山西省高等学校青年学科带头人基金 (2017011)

通讯作者: 梁斌, E-mail: tyliangbin@163.com

发现了 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴,并将其补充加入 RAS 中。Ang-(1-7)产生的主要方式有以下几种:首先是通过血管紧张素转换酶 2(ACE2)、脯氨酰肽链内切酶和脯氨酸羧肽酶的作用,将 Ang II 转化为 Ang-(1-7);第二种方式为脯氨酰肽链内切酶和中性肽链内切酶可直接将 Ang I 转化为 Ang-(1-7);最后一种方式为 Ang I 在 ACE2 的作用下被催化为 Ang-(1-9),ACE 或中性肽链内切酶可将生成的 Ang-(1-9)裂解为 Ang-(1-7)。

1.2 Ang-(1-7)的功能

Ang-(1-7)作为 RAS 中新发现的一种生物活性肽,在 RAS 中起着重要作用。Santos 等发现原癌基因编码的 G 蛋白偶联的跨膜受体 Mas 受体为 Ang-(1-7)的功能型受体,在心血管和代谢疾病中起保护作用^[3-4],近期研究又将 G 蛋白偶联受体 MrgD 确认为 Ang-(1-7)的第二受体^[5],目前认为 Ang-(1-7)的功能主要通过 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 受体轴来发挥。在心血管疾病中,Ang-(1-7)主要功能为拮抗 Ang II 的作用,同时具有抗动脉粥样硬化、抗心律失常、抗纤维化和抗血栓形成的特性^[6-9]。

2 脂质代谢

脂质是脂肪和类脂的总称,脂肪是机体能量的主要储存形式,是机体在某种特定状态下的主要能量来源;类脂是构成机体的主要组织结构形式,包括磷脂、鞘脂、胆固醇及胆固醇酯,所以脂质代谢主要涉及脂肪代谢、胆固醇代谢和磷脂代谢。脂质代谢异常可造成如高脂血症、脂肪肝、肥胖症、高血压和 2 型糖尿病等多种疾病的发生。高脂血症是动脉粥样硬化的主要危险因素之一,尤其是 LDL 升高,目前被认为是动脉粥样硬化形成的独立危险因素,所以改善脂质代谢紊乱对于减少动脉粥样硬化极其重要。

3 Ang-(1-7)与脂肪代谢

脂肪组织由大量脂肪细胞聚集成,其相互之间可由结缔组织分割成各种小叶,是体内储存能量及提供能量的主要器官。Ang-(1-7)可抑制脂肪合成,增加脂肪分解,改善脂肪变性。随着深入研究,Ang-(1-7)对脂肪组织的代谢保护作用在 RNA 水平有了新的发现。de Oliveira 等^[10]以肝星状细胞为模型,确定 miRNA-1914-5p 为促进 Ang-(1-7)对脂质代谢调控作用的分子。

3.1 抑制脂肪合成

脂肪即甘油三酯,其合成的主要原料为甘油和脂肪酸,在动脉粥样硬化形成过程中,高甘油三酯血症也有一定的致病作用,却经常被忽视。过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

(PPAR γ)为转录因子,在脂肪细胞分化、脂肪酸吸收和脂肪生成中起重要作用^[11-12];脂蛋白脂肪酶是细胞溶酶体中的一种水解酶,在脂肪组织摄取预先形成的脂肪酸方面有优势^[13]。当 PPAR γ 表达增加时,脂蛋白脂肪酶的表达也增加^[14]。Moreira 等^[13]通过长期过表达 Ang-(1-7)的转基因大鼠模型,发现 Ang-(1-7)可独立于 PPAR γ 的表达去抑制脂蛋白脂肪酶活性,减少脂肪酸吸收,进而使得甘油三酯合成减少。

3.2 促进脂肪分解

脂肪组织主要通过脂肪分解来提供机体的能量来源,将甘油三酯降解成甘油和非酯化脂肪酸。研究发现,在原代脂肪细胞中,随着 Ang-(1-7)浓度增高,甘油释放增加,异丙肾上腺素有一定的脂肪分解作用,Ang-(1-7)也可促进异丙肾上腺素的脂肪分解作用,使用 Mas 受体阻断剂(A-779)预处理,能减轻 Ang-(1-7)的脂肪分解作用^[15]。表明 Ang-(1-7)可促进脂肪分解,降低体内脂肪的蓄积。

3.3 改善脂肪变性

脂肪变性是因甘油三酯蓄积于肝细胞和心肌细胞等细胞浆内造成,非酒精性肝病的主要病因即为肝细胞脂肪变性。Cao 等^[16]通过敲除及过表达 ACE2 的小鼠及体外细胞实验,发现 ACE2/Ang-(1-7)可激活 Akt 信号通路,改善肝脏脂肪变性。ACE2-Ang-(1-7)-Mas 受体轴是 Ang-(1-7)发挥作用的主要通路,上述研究再次证实了这一点,但 Ang-(1-7)在心肌细胞中是否也可通过该通路发挥保护作用,目前尚无文献证明,可能因心肌细胞的培养较其他可再生细胞培养困难所致,还需进一步的努力。

4 Ang-(1-7)与胆固醇代谢

人体脂类物质中,除了提供主要能量来源的脂肪外,胆固醇也是不可缺少的一部分。在血液中,胆固醇主要存在于血浆脂蛋白内。血浆脂蛋白由载脂蛋白、甘油三酯和胆固醇等物质构成,运载甘油三酯及胆固醇进入外周细胞,通常将其分为乳糜颗粒、极低密度脂蛋白、LDL 和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL),LDL 和 HDL 主要运载胆固醇,是临床工作中高度关注的,Ang-(1-7)可参与其代谢过程,发挥动脉粥样硬化保护作用。近年来研究发现,非编码 RNA 在胆固醇代谢的调控中发挥重要作用^[17],而 Ang-(1-7)是否与其有相关性,目前尚无文献报道。

4.1 Ang-(1-7)与 HDL

胆固醇逆转运是将血浆中的胆固醇运回肝脏的过程,是体内唯一降低胆固醇的途径,HDL 正是通过此途径发挥保护作用^[18],对于这个保护机制,很多学者进行了基础研究。肝 X 受体 α 可通过 ATP 结合盒

转运体 A1 (ABCA1) 与 ATP 结合盒转运体 G1 (ABCG1), 刺激胆固醇向载脂蛋白 A-1 及 HDL 流出^[19], 进而通过 HDL 实现胆固醇逆转运。本课题组曾以 THP-1 巨噬细胞为模型, 证明 Ang-(1-7) 通过 Mas 受体以肝 X 受体 α 途径上调 ABCA1 及 ABCG1 的表达^[20], 此外, 环磷酸腺苷也可增加 ABCA1 的表达^[21], 从而表明 Ang-(1-7) 通过上述途径, 增加胆固醇外流, 促进胆固醇逆转运, 在动脉粥样硬化中起保护作用。

4.2 Ang-(1-7) 与 LDL

LDL 主要运载胆固醇, 可被氧化为氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL), 造成动脉壁的损伤, 是引发动脉粥样硬化的主要因素。研究发现, Ang-(1-7) 可消除 ox-LDL 诱导的抗增殖、细胞因子改变和细胞凋亡的作用^[22]。学者以人脐静脉内皮细胞为模型, 对其机制进行了探究。ox-LDL 能引起人脐静脉内皮细胞中 Toll 样受体 4 (TLR4) 和 NADPH 氧化酶 (NOX4) 的表达增加, 激活氧化应激反应, 而 Ang-(1-7) 通过 Mas 受体抑制 TLR4/NOX4/ROS 信号转导通路表达, 从而减轻 ox-LDL 引起的细胞损伤^[23]。Ang-(1-7) 通过减少 ox-LDL 的作用, 发挥动脉粥样硬化保护作用。

4.3 Ang-(1-7) 与低密度脂蛋白受体

低密度脂蛋白受体 (LDLR) 是一种内吞性受体, 在维持机体脂质代谢平衡中发挥作用。LDLR 广泛分布于肝细胞、动脉壁平滑肌细胞、肾上腺皮质细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等, 通过识别和结合血液中 LDL, 将其内吞, 使得血浆胆固醇水平维持于平衡状态。近年研究发现 Ang-(1-7) 可通过影响 LDLR 的表达间接影响 LDL 的摄入。研究报道, 在肾脏的脂质代谢中, Ang-(1-7) 通过调节 LDLR-SREBP2-SCAP 反馈系统来减轻人系膜细胞对脂质的吸收^[24]。而 Zheng 等^[25]通过使用 Ang-(1-7) 处理高脂饮食小鼠, 发现其可显著地改善小鼠的炎症状态, 同时 LDLR、SREBP 2 和 SCAP 下调, 减少肾脏脂质沉积, 说明 Ang-(1-7) 通过 LDLR-SREBP2-SCAP 途径发挥抗炎作用, 进而减轻由脂质代谢障碍引发的肾损伤。与肾脏发病机制相似, 炎性反应也是动脉粥样硬化的发病机制之一, 也可能通过该途径发挥作用, 但还有待证实。除了上述机制, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 也可以影响 LDLR 表达。PCSK9 可通过相关介导作用, 加速细胞表面 LDLR 的降解, 减少 LDLR 再循环到细胞表面, 间接影响血浆 LDL 水平^[26-27]。目前研究中, 已发现有些物质可通过影响 PCSK9 的表达影响胆固醇的代谢^[28], 但 Ang-(1-7) 是否可调节 PCSK9 的表达目前尚无文献报道, 还需进一步探索研究。

5 Ang-(1-7) 与磷脂代谢

磷脂也是人体脂类物质中不可缺少的一部分, 可分为甘油磷脂和鞘磷脂, 其主要参与生物膜的构成, 以及对细胞膜表面一些蛋白质的识别和信号传导, 而 Ang-(1-7) 是否参与磷脂代谢, 目前尚无相关文献报道, 可进一步研究。

6 Ang-(1-7) 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是冠心病的病理基础, 血脂代谢异常是发生动脉粥样硬化的起始因素, 上述段落已阐明 Ang-(1-7) 对脂质代谢的保护作用, 研究表明 Ang-(1-7) 在动脉粥样硬化中也发挥一定的作用。其中一项研究表明, Mas 受体缺失时 Ang II 诱导的动脉粥样硬化和腹主动脉瘤加重^[29], Ang-(1-7) 作为 Mas 受体的内源性配体, 可拮抗 Ang II 的作用而减少动脉粥样硬化的发生。而在一项临床横断面研究中发现, 与冠心病组相比, 女性冠心病组的 ACE2 水平明显升高, 而 Ang-(1-7) 水平则未升高^[30]。理论上, ACE2 作为生成 Ang-(1-7) 的主要蛋白酶, 其水平升高可增加 Ang-(1-7) 的循环水平, 减少动脉粥样硬化的进一步加重, 但却与该临床数据不符, 需进一步探究其机制。除了脂质代谢紊乱, 炎症和损伤反应等其他学说也是引发动脉粥样硬化的机制, 所以 Ang-(1-7) 对动脉粥样硬化的保护作用是否通过别的途径去发挥, 有待探索。

7 展望

作为人体主要代谢之一的脂代谢, 其主要作用是维持机体血脂水平波动于正常范围, 因高龄和摄入糖脂含量增多等可造成高脂血症, 增加发生动脉粥样硬化的概率, 从而引发急性冠脉综合征, 严重危害人类生命。Ang-(1-7) 可参与脂代谢, 在脂质代谢中起保护作用, 减少动脉粥样硬化的发生。虽然目前对其研究已有很多新的突破, 仍有许多问题还不明确, 希望通过 Ang-(1-7) 寻找到新的治疗靶点, 找到调节血脂的新思路。

参考文献

- [1] Santos SH, Braga JF, Mario EG, et al. Improved lipid and glucose metabolism in transgenic rats with increased circulating angiotensin-(1-7) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(5):953-961.
- [2] Santos SH, Fernandes LR, Mario EG, et al. Mas deficiency in FVB/N mice produces marked changes in lipid and glycemic metabolism [J]. *Diabetes*, 2008, 57(2):340-347.
- [3] Santos RA, Simoes ESA, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14):8258-8263.
- [4] Bader M, Alenina N, Andrade-Navarro MA, et al. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgpr [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4):1080-1105.

- [5] Tetzner A, Gebolys K, Meinert C, et al. G-protein-coupled receptor MrgD is a receptor for angiotensin-(1-7) involving adenylyl cyclase, cAMP, and phosphokinase A[J]. *Hypertension*, 2016, 68(1):185-194.
- [6] Medina D, Arnold AC. Angiotensin-(1-7): translational avenues in cardiovascular control[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(12):1133-1142.
- [7] Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation[J]. *Hypertension*, 2006, 47(3):515-521.
- [8] Iwata M, Cowling RT, Gurantz D, et al. Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(6):H2356-H2363.
- [9] Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7)[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2):H736-H742.
- [10] de Oliveira DSB, Alberici LC, Ramos LF, et al. Altered global microRNA expression in hepatic stellate cells LX-2 by angiotensin-(1-7) and miRNA-1914-5p identification as regulator of pro-fibrogenic elements and lipid metabolism[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 98:137-155.
- [11] Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 440(2-3):223-234.
- [12] Bian Y, Li X, Li X, et al. Daming capsule, a hypolipidaemic drug, lowers blood lipids by activating the AMPK signalling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109176.
- [13] Moreira C, Lourenco FC, Mario EG, et al. Long-term effects of angiotensin-(1-7) on lipid metabolism in the adipose tissue and liver[J]. *Peptides*, 2017, 92:16-22.
- [14] Laplante M, Sell H, MacNaul KL, et al. PPAR-gamma activation mediates adipose depot-specific effects on gene expression and lipoprotein lipase activity: mechanisms for modulation of postprandial lipemia and differential adipose accretion[J]. *Diabetes*, 2003, 52(2):291-299.
- [15] Oh YB, Kim JH, Park BM, et al. Captopril intake decreases body weight gain via angiotensin-(1-7)[J]. *Peptides*, 2012, 37(1):79-85.
- [16] Cao X, Yang F, Shi T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis activates Akt signaling to ameliorate hepatic steatosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21592.
- [17] 李传伟, 曾春雨. 非编码 RNA 在胆固醇代谢中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6):951-956.
- [18] Rosenson RS, Brewer HJ, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport[J]. *Circulation*, 2012, 125(15):1905-1919.
- [19] Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2):361-370.
- [20] Liang B, Wang X, Bian Y, et al. Angiotensin-(1-7) upregulates expression of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 and adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1 through the Mas receptor through the liver X receptor alpha signalling pathway in THP-1 macrophages treated with angiotensin-II[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(12):1023-1030.
- [21] Liang B, Wang X, Yan F, et al. Angiotensin-(1-7) upregulates (ATP-binding cassette transporter A1) ABCA1 expression through cyclic AMP signaling pathway in RAW 264.7 macrophages[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(7):985-991.
- [22] Pan Y, Zhou F, Song Z, et al. Oleanolic acid protects against pathogenesis of atherosclerosis, possibly via FXR-mediated angiotensin (Ang)-(1-7) upregulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1694-1700.
- [23] Yan WF, Xue JJ, Yang HY, et al. Effects and related mechanism of angiotensin-(1-7) on Toll-like receptor 4-mediated oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2017, 45(3):223-229.
- [24] Huang W, Tang L, Cai Y, et al. Effect and mechanism of the Ang-(1-7) on human mesangial cells injury induced by low density lipoprotein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(2):1051-1057.
- [25] Zheng Y, Tang L, Huang W, et al. Anti-inflammatory effects of ang-(1-7) in ameliorating HFD-induced renal injury through LDLr-SREBP2-SCAP pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e136187.
- [26] Chorba JS, Galvan AM, Shokat KM. Stepwise processing analyses of the single-turnover PCSK9 protease reveal its substrate sequence specificity and link clinical genotype to lipid phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(18):6692.
- [27] Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials[J]. *Circ Res*, 2018, 122(10):1420-1438.
- [28] Xiao J, Bai XQ, Liao L, et al. Hydrogen sulfide inhibits PCSK9 expression through the PI3K/Akt-SREBP-2 signaling pathway to influence lipid metabolism in HepG2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(5):2055-2063.
- [29] Stegbauer J, Thatcher SE, Yang G, et al. Mas receptor deficiency augments angiotensin II-induced atherosclerosis and aortic aneurysm ruptures in hypercholesterolemic male mice[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(5):1658-1668.
- [30] Zhou X, Zhang P, Liang T, et al. Relationship between circulating levels of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS axis and coronary heart disease[J]. *Heart Vessels*, 2019, 35(2):153-161.

收稿日期:2019-12-02