

血管紧张素转换酶 2-血管紧张素(1-7)-Mas 受体轴与高血压的相关性研究

张浩强¹ 叶超¹ 毛露² Dirk Hermann³ 陈艾东^{1,3}

(1. 南京医科大学心血管病靶向干预重点实验室, 江苏 南京 211166; 2. 东南大学附属中大医院, 江苏 南京 210096; 3. 杜伊斯堡-埃森大学神经生物学研究中心, 德国 埃森 45122)

【摘要】 高血压发病率高, 是全球范围内重大的慢性疾病, 由它引发的心脑血管的并发症发病率和死亡率一直非常高。目前, 本病的治疗效果不够理想, 研究发现各种类型的高血压均有不同程度的肾素-血管紧张素系统过度增强现象, 但其机制尚不清楚, 其成为迫切需解决的重要科学问题。近期对血管紧张素转换酶 2-血管紧张素(1-7)-Mas 受体轴各成员及整个完整的肾素-血管紧张素系统深入研究和阐述, 为治疗本病找到新的药物靶点提供了方向, 现就此做一系统阐述。

【关键词】 血管紧张素转换酶 2; 血管紧张素(1-7); Mas 受体; 高血压

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.012

Relationship Between Angiotensin Converting Enzyme 2-Angiotensin(1-7)-Mas Receptor Axis and Hypertension

ZHANG Haoqiang¹, YE Chao¹, MAO Lu², Dirk Hermann³, CHEN Aidong^{1,3}

(1. *Key Laboratory of Targeting Interventions for Cardiovascular Diseases, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210096, Jiangsu, China*; 3. *Center for Neurobiology, Duisburg-Essen University, Essen 45122, Germany*)

【Abstract】 The high incidence of hypertension is a major chronic disease in the world. The morbidity and mortality of cardiovascular and cerebrovascular complications caused by hypertension are always very high. At present, the treatment effect of this disease is not ideal, studies have found that various types of hypertension have different degrees of excessive renin-angiotensin system(RAS) activity phenomenon, but the mechanism is not clear. This has become an important scientific problem that urgently needs to be solved. Recently, the members of angiotensin converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas receptor axis and the whole RAS have been deeply studied and elaborated, which provides directions for finding new drug targets for the treatment of this disease. This paper makes a systematic review for these.

【Key words】 Angiotensin converting enzyme 2; Angiotensin(1-7); Mas receptor; Hypertension

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)已被公认为是大脑、肾脏、心脏和血管中正常和病理生理过程的最重要调节因子之一, 对稳定血压具有关键作用^[1]。近年来随着研究的深入, 人们发现了 RAS 的新成员: 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE) 2-血管紧张素(angiotensin, Ang)(1-7)-Mas 受体轴^[2]。它与经典的 ACE-AngII-AngII 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R)轴具有反向调节的作用, 对高血压有很好的负向调控作用, ACE 和 ACE2 是 RAS 中的关键酶, 在血压调节中相互平衡^[3], 对血压的调控起到至

重要的作用, ACE2 已成为高血压治疗一个很有希望的药物靶点。现对此做一全面分析和阐述, 旨在为高血压的治疗整理出新思路。

1 高血压的概述

高血压是全球心血管疾病发病率和死亡率的重要因素, 虽然已采取了一些积极的干预措施来降低高血压的影响, 但仍有很大比例的患者不能达到预期的血压控制^[4]。高血压是心血管疾病的危险因素, 全世界约有 25% 的成年人受高血压影响^[5], 本病也是全世界心血管疾病致死的主要原因^[6]。高血压可引起

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31571168, 81571246); 国家公派留学基金(20173059); 中国博士后基金(2016M591750, 2017T100320)

通信作者: 陈艾东, E-mail: aidongchen@njmu.edu.cn

心脏后负荷增加,为了维持正常的心脏输出量,心肌发生代偿性的向心性肥厚,从而增加做功,高血压进一步发展可引起心脏舒张功能障碍或舒张性心力衰竭^[7],其成为需解决的科学问题。

2 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴成员生物特性

2.1 ACE2

ACE2 是从心力衰竭患者 cDNA 库中克隆出的人类 ACE 第一个同源基因,是一种 1 型跨膜蛋白,其 N 端位于细胞外,而 C 端以羧酸肽酶的形式位于细胞内;其氨基末端域与 ACE 有 42% 的同源性,它可将 Ang I 合成非活性的 Ang(1-9),并能将 Ang II 转化为 Ang(1-7),通过其对 Mas 受体的作用,负调控 Ang II 诱导的心血管损伤,表现出明显的心血管保护作用^[8-11]。ACE2 启动子的异常甲基化增加了高血压的风险,实验证明,ACE2 启动子中的 CpG4 和 CpG5 在高血压患者中被高度甲基化,并且在 5 个 CpG 位点之间显著相互作用^[2]。ACE2 通过作用于 RAS 中的血管活性肽来平衡血压^[3]。ACE2 可裂解爱帕琳肽(apelin),将 [Pyr¹]apelin-13 转化为 [Pyr¹]apelin-13₍₁₋₁₂₎,该代谢产物经证实为一种血管舒张剂,具有降血压作用^[12]。ACE2 是抗高血压肽在体内的靶点,实验证明抗高血压肽具有一定的降压作用,其作用是通过 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴实现的^[5]。有实验表明,牛磺酸通过抑制 ACE 基因和蛋白表达,促进 ACE2 表达,使血管收缩,降低外周血管总阻力,从而抑制高血压^[9]。

2.2 Ang(1-7)

Ang(1-7) 主要存在于细胞核及其周围,细胞质中鲜有分布,它可由不同的酶产生,但最有效的是 ACE2,它可通过 Ang(1-9) 作为中间步骤从 Ang I 产生 Ang(1-7),也可由 ACE2 降解 Ang II 而来,ACE2 将 Ang II 的羧基端苯丙氨酸裂解形成 Ang(1-7)^[5],后一种途径更为有效,因为 ACE2 对 Ang II 有亲和力。Ang II 损伤心血管健康,而 Ang(1-7) 的作用与 Ang II 完全相反^[8],与 Mas 受体结合后发挥一系列有益作用,如抗纤维化、抗肥大和血管舒张等^[4]。Ang(1-7) 主要存在于包括肾脏在内的多个组织和血清中,具有拮抗 Ang II 的作用,与肾组织中的 G 蛋白偶联膜受体相互作用^[13]。Ang(1-7) 是一种特异性的 Mas 受体激动剂,在 RAS 的反调节机制 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴中起中心作用,可抵消 Ang II 的作用,促进利钠和血管舒张^[14-15]。其实,Ang(1-7) 并非只通过 Mas 受体的介导发挥作用,有研究认为 Ang II 2 型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT₂R) 是 Ang(1-7) 的血管抑制作用的原因,而其他研究表明 Ang(1-7) 以非竞争性方式抑制 AT₁R,低浓度的 Ang(1-7) 降低了

AT₁R 对 Ang II 的应答,表明 Ang(1-7) 可保护机体免受 Ang II 的有害影响^[13]。

2.3 Mas 受体

Mas 受体是在肾脏中发现的一种 G 蛋白偶联受体^[13],是 Ang(1-7) 活性介导的受体。与 ACE2 一样,Ang(1-7) 和 Mas 受体发挥作用。实验证明,醛固酮会降低 Mas 受体的表达,从而影响 RAS 的降血压作用,但未改变 ACE2 和 Ang(1-7) 的表达或催化活性。Mas 受体与 Ang(1-7) 结合后发挥其舒张血管、减轻心肌纤维化和抗氧化应激反应等作用,ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴起对抗 ACE-AngII-AT₁R 轴的平衡作用,对心血管系统具有重要保护作用^[11]。Ang(1-7)-Mas 受体信号介导 AngII-AT₁R 信号的拮抗作用,如血管舒张、抗高血压和抗纤维化,其通过激活内皮细胞和心肌细胞的 PBK/Akt/内皮型一氧化氮合酶途径释放。脂氧素受体激动剂除了能显著增加 ACE2、Ang(1-7) 和 Mas 受体的表达水平外,还能显著增加 ACE2 的活性^[16],未来有望成为抗高血压的一个非常有效的新药物。

3 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴与高血压

临床上高血压分为原发性高血压和继发性高血压,前者是一种以血压升高为主要临床表现而病因尚不明的独立疾病,在全球 13 亿高血压发病中占主导地位;后者又称症状性高血压,在这类疾病中病因明确,高血压仅是该病的临床表现之一。

3.1 原发性高血压

研究表明 RAS 的活性增加了原发性高血压的易感性^[17],过度活跃的 RAS 会增加患病风险,RAS 阻断剂的成功治疗支持了这一理论。Ang II 可升高动脉血压,直接诱导血管内皮细胞凋亡,而 ACE2 在血管内皮组织中高度表达,能有效地将 Ang II 代谢为一种具有保护作用的肽 Ang(1-7),有研究认为 AT₂R 是 Ang(1-7) 的血管抑制作用的原因,而其他研究表明 Ang(1-7) 以非竞争性方式抑制 AT₁R,这导致了人们对 RAS 的反调节成分越来越感兴趣。现在人们认为,RAS 由截然不同的对立的两条系统轴组成:ACE-Ang II-AT₁R 轴和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴,ACE 和 ACE2 是 RAS 的两条手臂,二者相互作用、相互影响,因此,ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴被认为是一个有希望的高血压治疗靶点^[18]。ACE 和 ACE2 二者密不可分,ACE 和 ACE2 基因多态性的结合会导致高血压的发生^[3]。虽然 ACE2 基因多态性(突变或变异)对高血压的作用尚不完全清楚,但可能与 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴与 ACE-Ang II-AT₁R 轴的交叉联系有关^[8]。ACE2 是 RAS 的关键酶,定位于染色体 Xp22,因此,增加位于 Xp22 染色体上的 ACE2 的表达可防止

血压升高,而抑制或缺失则可促进高血压。ACE2 启动子的异常甲基化会增加患高血压的风险,所以控制相关基因的甲基化可能为治疗或预防高血压提供新的机会^[2]。Ang II 通过天冬氨酸残基的脱羧作用生成的 Alamandine 与 Ang(1-7) 在结构上相似,唯一区别是 Alamandine 氨基末端存在的是丙氨酸残基,而 Ang(1-7) 中的相同位置是天冬氨酸残基,因此二者的生物活性也相似。实验证明,长期服用 Alamandine 对自发性高血压大鼠的高血压、心肌肥厚和恶化的左心室功能具有明显的改善作用^[15]。在动物模型中,患有高血压的自发性高血压大鼠脑中的 ACE2 mRNA 表达、蛋白表达和活性均降低^[19-20]。对高血压进行免疫治疗并不罕见,几项研究已对 Ang 疫苗作为抑制 RAS 的一种策略有了新的认识,抗高血压疫苗作为一种特异的靶抗原,与细菌、病毒疫苗相比,其多因素的高血压病因复杂,Cytos 生物技术公司开发了一种血管特异性疫苗(CYT006-AngQb),该疫苗由一种具有 N 末端 Cys-Gly-Gly 延伸的 Ang II 肽组成,该肽与来自噬菌体 Qb 外壳蛋白的类病毒颗粒共价偶联。类病毒颗粒可将自发性高血压大鼠的血压降低到 ACE 抑制剂所能达到的水平,并且对人体具有良好的耐受性,针对 Ang II 的疫苗接种有可能成为一种有效的抗高血压药,可以提供持久的效果并提高患者的依从性。通过接种疫苗来实现慢性 RAS 抑制是一种治疗高血压的新方法,然而疫苗在控制高血压和阻断 RAS 后对身体的影响有待进一步研究。

3.2 继发性高血压

相比于原发性高血压治疗的复杂,对继发性高血压的适当和早期干预除了治疗潜在的病因外,还可能有助于控制血压。继发性高血压病因明确,妊娠期高血压就是其中一种,妊娠期高血压最严重的一种形式是先兆子痫,先兆子痫可导致子痫,通常导致孕产妇和胎儿死亡。近年来发现 Ang(1-7) 与 Ang II 有相反的作用,在人类妊娠中发挥重要作用,有助于妊娠的血管舒张特性,防止妊娠期高血压的发生。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是继发性高血压最常见的病因,肥胖的高血压患者应尤其注意。

4 展望

RAS 过度增强是高血压的重要病理生理学特征,ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴可减轻或消除高血压状态下这一效应,可通过对抗 Ang II 的效应和增加 [Pyr¹] apelin-13₍₁₋₁₂₎、抗高血压肽等这些降压肽的表达,对高血压具有很好的治疗作用。干预 ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴,有望成为高血压治疗新的方向。脂氧素受体激动剂除了能显著增加 ACE2、Ang(1-7) 和 Mas 受体的表达水平外,还能显著增加 ACE2 的活性,未来有可能成为高血压治疗的新药。

参考文献

- [1] Xu J, Fan J, Wu F, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: pleiotropic roles in cancer[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 276-283.
- [2] Fan R, Mao SQ, Gu TL, et al. Preliminary analysis of the association between methylation of the ACE2 promoter and essential hypertension[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3905-3911.
- [3] Pinheiro DS, Santos RS, Jardim P, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: a genetic association study in Brazilian patients[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0221248.
- [4] Fan Z, Wu G, Yue M, et al. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism[J]. *Life Sci*, 2019, 225: 39-45.
- [5] 张瑞,毛露,孙硕,等. 内皮素-1 干预成为高血压治疗新靶点的展望[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(7): 969-972.
- [6] Luo Y, Liu C, Guan T, et al. Association of ACE2 genetic polymorphisms with hypertension-related target organ damages in south Xinjiang[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(5): 681-689.
- [7] Yu J, Wu Y, Zhang Y, et al. Role of ACE2-Ang(1-7)-Mas receptor axis in heart failure with preserved ejection fraction with hypertension[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 43(7): 738-746.
- [8] Soler MJ, Batlle M, Riera M, et al. ACE2 and ACE in acute and chronic rejection after human heart transplantation[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 275: 59-64.
- [9] Yang CW, Lu LC, Chang CC, et al. Imbalanced plasma ACE and ACE2 level in the uremic patients with cardiovascular diseases and its change during a single hemodialysis session[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 719-728.
- [10] Xu J, Sriramula S, Xia H, et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension[J]. *Circ Res*, 2017, 121(1): 43-55.
- [11] Yang P, Kuc RE, Brame AL, et al. [Pyr¹] apelin-13₍₁₋₁₂₎ is a biologically active ACE2 metabolite of the endogenous cardiovascular peptide [Pyr¹] apelin-13[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 92.
- [12] Wu X, Zhu B, Zou S, et al. The association between ACE2 gene polymorphism and the stroke recurrence in Chinese population[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2770-2780.
- [13] Stoll D, Yokota R, Sanches Aragão D, et al. Both aldosterone and spironolactone can modulate the intracellular ACE/ANG II/AT1 and ACE2/ANG(1-7)/MAS receptor axes in human mesangial cells[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(11): e14105.
- [14] Gonzalez AA, Gallardo M, Cespedes C, et al. Potassium intake prevents the induction of the renin-angiotensin system and increases medullary ACE2 and COX-2 in the kidneys of angiotensin II-dependent hypertensive rats[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1212.
- [15] Hekmat AS, Zare N, Moravej A, et al. Effect of prolonged infusion of alamandine on cardiovascular parameters and cardiac ACE2 expression in a rat model of renovascular hypertension[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(6): 960-967.
- [16] Hu Q, Hu Z, Chen Q, et al. BML-111 equilibrated ACE-Ang II-AT1R and ACE2-Ang-(1-7)-Mas axis to protect hepatic fibrosis in rats[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2017, 131: 75-82.
- [17] Feng Q, Hui J, Tang N, et al. Unexpected role of the human cytomegalovirus contribute to essential hypertension in the Kazakh Chinese population of Xinjiang[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20171522.
- [18] Sharma RK, Verma M, Tiwari RM, et al. Prevalence and real-world assessment of central aortic blood pressure in adult patients with essential hypertension uncontrolled on single anti-hypertensive agents[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(suppl 3): S213-S220.
- [19] Zhang L, Wang J, Liang J, et al. Propofol prevents human umbilical vein endothelial cell injury from AngII-induced apoptosis by activating the ACE2-(1-7)-Mas axis and eNOS phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0199373.
- [20] Sriramula S, Pedersen KB, Xia H, et al. Determining the enzymatic activity of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in brain tissue and cerebrospinal fluid using a quenched fluorescent substrate[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1527: 117-126.

收稿日期: 2020-02-24