

下丘脑室旁核血管紧张素 II 1 型受体-Toll 样受体 4 信号介导高血压的研究进展

赵珊¹ 张琪²

(1. 陕西中医药大学第二临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046)

【摘要】 高血压作为全球公共卫生的一大挑战, 尽管其治疗和预防策略随着医学的深入探索而不断发展, 但高血压的发病率仍呈上升趋势, 且依然是全球范围内的医疗负担。近年来, 人们逐渐将治疗措施转向对交感神经的干预。现聚焦于下丘脑室旁核血管紧张素 II 1 型受体 (AT₁R)-Toll 样受体 4 (TLR4) 信号介导高血压的新进展, 将近来对下丘脑室旁核 AT₁R-TLR4 信号介导高血压形成的研究进行汇总和回顾分析, 以期对日后高血压的研究和治疗方案提供新思路。

【关键词】 高血压; 小胶质细胞; 下丘脑室旁核

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.018

Angiotensin II Type 1 Receptor-Toll-Like Receptor 4 Signaling Mediating Hypertension in Paraventricular Hypothalamic Nucleus

ZHAO Shan¹, ZHANG Qi²

(1. *The Second Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China*; 2. *School of Basic Medical Science, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China*)

【Abstract】 Hypertension is a significant international public health challenge. Despite the fact that prevention and treatment strategies for hypertension have improved with the depth of medical research, its incidence is continuously rising and continues to pose a serious global health burden. People have been steadily turning to sympathetic nerve intervention as a kind of treatment in recent years. This article focused on new developments in angiotensin II type 1 receptor (AT₁R)-Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling mediating hypertension in the paraventricular hypothalamic nucleus, and summarized and reviewed recent studies on AT₁R-TLR4 signaling mediating the formation of hypertension in the paraventricular hypothalamic nucleus, with the aim of providing new ideas for future research and treatment options for hypertension.

【Key words】 Hypertension; Microglia; Paraventricular hypothalamic nucleus

人们对于探索高血压这一疾病治疗的脚步从未停歇。在 1935—1960 年, 人们就已经引入外科交感神经切除术作为治疗高血压的手段, 却难以避免各种术后的副作用^[1]。随着对药物的深入研究, 肾上腺素受体拮抗药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 等逐步成为高血压的首选治疗方案。然而, 仍有部分患者难以达到目标血压。对于无法控制的高血压患者, 基于导管的肾交感神经切断是一种可行的治疗选择^[2]。该治疗方案通过减少交感神经活动和肾素的释放, 从而达到降低血压的目的^[2]。然而此方案并不能保证交感神经活动被完全阻断^[3]。最新的微创治疗方案腹腔镜去肾神经术可切除肾动脉外壁的交感神经, 达

到治疗高血压的目的^[3]。但受限于设备仪器的问题, 该方案还有待进一步开发。目前, 电针治疗已被证实可通过抑制下丘脑室旁核 (paraventricular hypothalamic nucleus, PVN) 内的交感神经活动治疗高血压大鼠^[4]。有体外试验^[5]表明, 从玄参中提取的哈巴昔可通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 相关通路, 减轻血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 介导的神经炎症和血脑屏障破坏。基于现有的研究成果, 为了有效治疗高血压, 确定新的可行的治疗方案, 笔者将以交感神经为切入点, 通过对 PVN 小胶质细胞活化机制的梳理, 确定血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT₁R)-TLR4 信号在高血压进程中扮演的角色, 以期探寻高血压治疗神经系统方面的有效靶点。

基金项目: 国家自然科学基金 (82074380)

通信作者: 张琪, E-mail: zhangqi@sntcm.edu.cn

1 脑内源性 Ang II 的合成及高血压的发生和发展

Ang II 是一种血管活性多肽,源自于肾素和血管紧张素转换酶对此前的血管紧张素原进行一系列的复杂处理。因为其具有调节血压的功能,所以 Ang II 被认定是高血压的关键参与者。

大脑是自主神经功能的中枢调节器,通过影响体液动态平衡以及交感神经活动,在血压调节中发挥重要作用^[6]。同时,大脑具备合成内源性 Ang II 的能力和条件。血管紧张素原、血管紧张素转换酶、肾素均被发现可在脑内胶质细胞或神经元表达^[6]。

脑内源性血管紧张素原和肾素-血管紧张素系统的变化,与动脉压的变化密切相关,这一点在小鼠模型上已经得到验证^[7]。尽管大脑对外源性和内源性 Ang II 均可作出反应,神经源性高血压的产生是否完全归因于脑内源性 Ang II 的作用仍有待明确。毕竟高血压的发生不可避免地影响血脑屏障通透性的变化。但究其根本,是来自循环的 Ang II 还是来自中枢的 Ang II 对高血压的影响更大,仍待商榷。

2 PVN 交感神经活动与高血压的发生和发展

肾素-血管紧张素系统是血压和体液平衡的主要调节器,其功能主要由 AT₁R 介导,包括血管收缩、醛固酮释放、血管平滑肌收缩等^[8]。在大脑不同区域对 AT₁R 进行阻断,均会产生强烈的降压效应^[9]。ARB 在临床应用中已被证实对高血压患者具有有益作用,ARB 的代表药物奥美沙坦是目前临床实践中的一线降压药物^[10]。然而,对于部分难治性高血压患者,这样的治疗方案仍不足以应对。

在对部分难治性高血压患者的治疗中发现,针对交感神经系统的干预措施能显著降低患者血压^[11]。交感神经失活作为抗高血压治疗模式的干预措施逐渐走入人们的视野,目前,以导管为基础的肾去交感神经治疗、肾交感神经血管内消融术等治疗方案展现了良好的临床前景^[1]。

在中枢神经系统(central nervous system, CNS)内,有多个心脏调节核团支配交感神经流出,这其中就包括 PVN。作为大脑的重要脑区之一,PVN 可通过直接和间接投射来刺激脊髓交感神经流出,参与控制心血管、神经内分泌和其他与体内平衡有关的生理功能。近年研究^[12]表明,在正常生理条件下,室旁核似乎并未展现多大作用;但在持续缺水、慢性间歇性低氧这类长期稳态挑战下,室旁核前交感神经元对交感血管活动的增加作出了重大贡献,而交感神经促进血管收缩的活动恰是导致高血压的重要原因。有研究^[13-14]明确指出,PVN 通过一些神经递质参与高血压的发生和发展,这些神经递质包括去甲肾上腺素和谷

氨酸。最新的研究^[15]证实,通过增强 PVN 前交感神经元的谷氨酸能输入和激发其放电活性,增加高血压患者交感神经的流出。除此之外,抑制性神经递质 γ -氨基丁酸对 PVN 的交感神经前神经元表现为负性影响。在大鼠交感神经活性测试的实验^[14]中,向 PVN 注射 γ -氨基丁酸受体拮抗剂荷包牡丹碱,也会使交感神经活动增强,血压、心率增加。谷氨酸能神经元和 γ -氨基丁酸能神经元传入 PVN,使兴奋性和抑制性冲动达成平衡,以此调控交感神经活动^[16]。最新的报道^[17]也支持 PVN 交感过度活动对高血压影响这一观点。故而,以交感神经为切入点探索更多更有效的高血压治疗方案是切实可行的,未来的研究或可聚焦于与交感神经密切相关的众多递质。

3 小胶质细胞的激活与 Ang II 的作用

哺乳动物 CNS 的正常发育和功能与小胶质细胞的活性密切相关,小胶质细胞是 CNS 稳态的重要参与者,即便在静息状态下,小胶质细胞依然处于高度变化的运动过程中^[18]。小胶质细胞在不同的时期、环境和刺激下可极化成多种表型^[19],其中的 M1 表型也被称为是经典激活的小胶质细胞,特征是产生各种促炎细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮等^[20]。M1 状态由促炎因子和病原体诱导产生,刺激 TLR4 被认为是主要的激活途径之一^[21]。在正常生理条件下,小胶质细胞表现为典型的分叉形态,胞体小、突起细,被称为静止性小胶质细胞^[22]。一旦被激活,小胶质细胞的形态也会发生变化,经典表现为突起回缩和增厚,细胞体肥大^[22]。小胶质细胞形态的变化可作为其激活与否的判断标准。

Ang II 对 CNS 具有深远影响。有证据^[23]表明,Ang II 诱导的高血压涉及小胶质细胞的激活以及 PVN 中促炎细胞因子的增加,这些因子包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 。对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)和 Wistar 京都大鼠进行形态学观察发现,PVN 小胶质细胞的端点和分支长度均减少,这表明,大多数 PVN 小胶质细胞被慢性激活,可能倾向于 M1 表型^[21]。以上促炎细胞因子的增加和形态学的改变,无疑是证明 Ang II 可激活 PVN 小胶质细胞更有力的证据。

Ang II 刺激小胶质细胞激活也导致了 PVN 内 ROS 的产生,这有助于高血压交感神经的兴奋^[24]。最新报道^[17]显示,Ang II 通过诱导 PVN 小胶质细胞活化,释放促炎细胞因子并引起氧化应激,促进交感神经过度活动引发高血压。使用小胶质细胞活化抑制剂米诺

环素进行干预可减轻炎症和氧化应激,改善 Ang II 诱导的高血压^[17]。这项研究仅在 SHR 模型进行,尚存在局限性,未来或可进行神经元细胞实验进行验证。

4 室旁核小胶质细胞内的 AT₁R-TLR4 信号对高血压的调节

TLR4 来自于 Toll 样受体家族,在先天免疫中起着至关重要的作用^[25]。此前的研究^[26]确定了 TLR4 信号参与脑损伤和缺血性损伤引发的炎症。在最新的研究^[27]中,对 PVN 的 TLR4 进行抑制可显著逆转交感神经的激活。

小胶质细胞是 CNS 内主要的脂多糖反应细胞,在 CNS 的先天免疫活动中发挥极其重要的作用。类似于巨噬细胞,小胶质细胞能表达多种识别病原体相关分子模式的受体。这些模式识别受体主要有 Toll 样受体家族、NOD 样受体、RIG-I 样受体和 C 型凝集素受体。在 CNS 内,小胶质细胞比星形胶质细胞对 TLR4 介导的病原体相关分子模式检测更敏感^[28]。小胶质细胞表达 TLR4 mRNA 的这一特性也是小胶质细胞与神经元的重要区别点^[29]。

Ang II-AT₁R 信号在调节 TLR4 蛋白表达中起到了正向作用,Ang II 通过 AT₁R 上调 TLR4 mRNA 和蛋白的表达^[30]。不仅如此,中枢 TLR4 的前馈上调也依赖于 AT₁R-TLR4 信号通路的激活^[21]。坎地沙坦作为 ARB 的一种,已被证实体内均能抑制脂多糖诱导的 TLR4 在 mRNA 和蛋白水平的表达^[31]。有研究^[30]表明,Ang II 通过刺激 TLR4 mRNA 的转录而上调 TLR4 蛋白,这一过程与 TLR4 启动子上的激活蛋白-1 和 E-26 特异序列结合位点相关。

无论是体内还是体外,TLR4 在脂多糖诱导的神经元损伤和细胞死亡中起着至关重要的作用——TLR4 的激活将导致小胶质细胞的激活,对神经元或许造成不可逆转的伤害^[29]。针对 TLR4 的一项实验^[32]证明了 TLR4 信号可通过神经元内质网应激激活小胶质细胞,促进炎症反应。一项报道小胶质细胞中含半胱氨酸的胱天蛋白酶(caspase)信号的研究^[33]指出,激活的 TLR4 将依次激活 caspase8、caspase3 和 caspase7,而这些 caspase 信号又参与了小胶质细胞中 TLR4 的下游信号转导。其中,caspase3 能裂解蛋白激酶 C δ (protein kinase C δ , PKC δ),而裂解的 PKC δ 可调节核因子- κ B (nuclear factors- κ B, NF- κ B) 的激活以及炎症因子的产生,这些炎症因子包括 IL-1 β 和 TNF- α ^[33]。在最新的研究^[34]中,木犀草素就可通过抑制 PVN 中 NF- κ B 介导的炎症进而降低高血压。另一方面,对 SHR 模型使用特异性 TLR4 抑制剂,可发现 PVN 内 TLR4 被抑制,SHR 中平均动脉压,TNF- α 、IL-1 β 这类

炎症细胞因子和交感神经驱动力降低,但这在 Wistar 京都大鼠中并未发生^[35]。同样使用 TLR4 抑制剂的另一项实验^[36]也肯定了这个结果。在最新的报道^[37]里,研究者探讨了 Toll 样受体拮抗剂在脑卒中诱发肾血管性高血压大鼠模型中的应用,结果表明模型大鼠的行为得到改善,脑白质损伤减少,包括 TLR4 以及 NF- κ B 在内的几种关键炎症因子、氧化应激因子表达减少。也就是说,SHR 中的高血压反应至少部分由 PVN 中的 TLR4 介导,并且当 PVN 中 TLR4 被抑制,交感神经的活性会随着减弱,这为降低血压和改善炎症的治疗方案提供了较为明确的一项靶点。

使用 PVN 切片的离体研究^[38]也证实了 TLR4 的重要性,在使用外源性 Ang II 后,AT₁R 信号与 TLR4 之间存在相互作用,具体表现为 Ang II 介导的 PVN 小胶质细胞的激活需要功能性的 TLR4。另一项 SHR 的实验^[21]也表明,AT₁R 和 TLR4 是小胶质细胞激活所必需的。Ang II 通过 AT₁R 诱导 PVN 内 ROS 的产生,这一过程同样离不开功能性的 TLR4^[38]。TLR4 在血脑屏障通透性的变化中也发挥了相当大的作用,抑制 TLR4 能恢复 PVN 中血脑屏障的通透性,这无疑表明 TLR4 的激活是 Ang II 促进血脑屏障破坏的潜在机制^[21]。

可以非常肯定地说,AT₁R 与 TLR4 关系匪浅,至少在 PVN 中是这样的(见图 1)。同样使用 SHR 模型,对其使用 AT₁R 拮抗剂替米沙坦进行干预后,SHR 的 PVN 中 TLR4 依赖性的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平明显降低^[39]。若在实验中将 SHR 的 AT₁R 或 TLR4 封锁,则促炎细胞因子(proinflammatory cytokines, PIC)被下调^[21]。PVN 中 PIC 的激活对于交感神经兴奋和高血压反应非常重要^[40]。这些研究结果提示 AT₁R-TLR4 信号机制均参与 SHR 交感神经兴奋和高血压反应的调节。

5 小结

大量研究和数据支持 AT₁R-TLR4 信号在中枢高血压中的重要作用,PVN 小胶质细胞似乎是高血压干预治疗的关键靶点。中枢对于心血管系统的调控十分复杂,但随着技术的进步,高血压进程中小胶质细胞和血脑屏障的变化或可依托成像技术实现可视化,以期对中枢调控心血管系统得到更加深入的了解。尽管诸多研究已证实 AT₁R-TLR4 信号在高血压模型 PVN 小胶质细胞活化中的机制,但大多在 SHR 上进行实验分析,因此这部分的理论研究亟需大量临床数据加以佐证。部分用到 TLR4 抑制剂和 AT₁R 拮抗剂的实验也仅限于雄性大鼠,性别是否具有差异性仍不能准确定论,因此需进一步研究 TLR4 抑制剂和 AT₁R 拮

抗剂对雌性高血压状态的影响程度。在 CNS 内,除了 PVN,尚有其他心脏调节核团支配交感神经流出,如延髓头端腹外侧核和孤束核,AT₁R-TLR4 信号对于它们中的小胶质细胞活化机制的研究也有待深入,未来也许同样会成为高血压干预治疗的关键靶点。

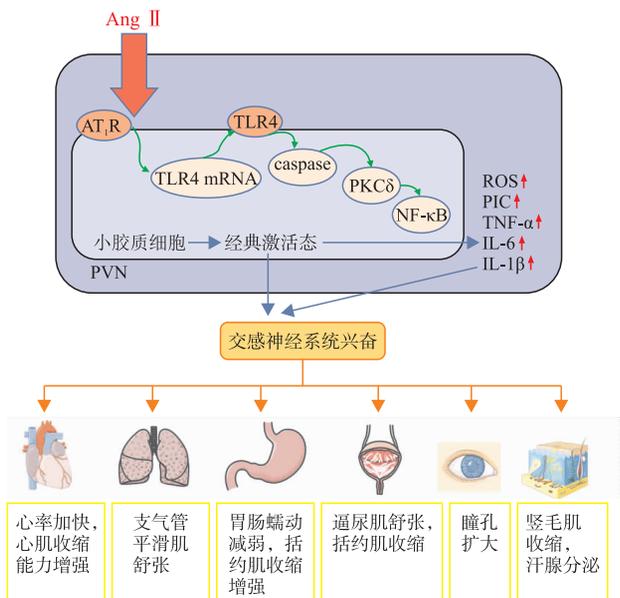


图 1 CNS 中 Ang II 通过 AT₁R-TLR4 信号通路使交感神经兴奋

注:Ang II 在 AT₁R 的参与下,诱导 TLR4 mRNA 和蛋白的表达。由此产生的 AT₁R-TLR4 信号通路诱导 PVN 中 ROS 和炎症因子的产生, TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平显著升高,并伴有血脑屏障的显著损伤。最后,交感神经兴奋在身体的各个器官中引起一系列生理反应。

参考文献

[1] Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6):976-990.

[2] Myrvang H. Hypertension: The Symplicity of renal denervation for patients with treatment-refractory hypertension[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(2):64.

[3] Baik J, Seo S, Lee S, et al. Circular radio-frequency electrode with MEMS temperature sensors for laparoscopic renal sympathetic denervation [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2022, 69(1):256-264.

[4] Zhang Q, Tan Y, Wen X, et al. Involvement of neuropeptide Y within paraventricular nucleus in electroacupuncture inhibiting sympathetic activities in hypertensive rats[J]. *Int J Hypertens*, 2022, 2022:9990854.

[5] Lu Y, Hao R, Hu Y, et al. Harpagide alleviate neuronal apoptosis and blood-brain barrier leakage by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in Angiotensin II-induced microglial activation in vitro[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 348:109653.

[6] Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3):1627-1738.

[7] Sherrod M, Davis DR, Zhou X, et al. Glial-specific ablation of angiotensinogen lowers arterial pressure in renin and angiotensinogen transgenic mice[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 289(6):R1763-R1769.

[8] Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(9):1049-1056.

[9] Hilzendeger AM, Cassell MD, Davis DR, et al. Angiotensin type 1a receptors in the subfornical organ are required for deoxycorticosterone acetate-salt

hypertension[J]. *Hypertension*, 2013, 61(3):716-722.

[10] Omboni S, Volpe M. Angiotensin receptor blockers versus angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of arterial hypertension and the role of olmesartan[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(2):278-297.

[11] DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension[J]. *Hypertension*, 2013, 61(3):556-560.

[12] Dampney RA, Michelini LC, Li DP, et al. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):H1200-H1214.

[13] Kang YM, Zhang AQ, Zhao XF, et al. Paraventricular nucleus corticotrophin releasing hormone contributes to sympathoexcitation via interaction with neurotransmitters in heart failure [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(3):473-483.

[14] Li YF, Jackson KL, Stern JE, et al. Interaction between glutamate and GABA systems in the integration of sympathetic outflow by the paraventricular nucleus of the hypothalamus[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(6):H2847-H2856.

[15] Ma H, Cui Z, Guo X, et al. Corticotropin-releasing factor potentiates glutamatergic input and excitability of presympathetic neurons in the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 230:109506.

[16] Biancardi VC, Campos RR, Stern JE. Altered balance of gamma-aminobutyric acidergic and glutamatergic afferent inputs in rostral ventrolateral medulla-projecting neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of renovascular hypertensive rats[J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518(5):567-585.

[17] Liu XJ, Yu XJ, Su YK, et al. Minocycline and pyrrolidine dithiocarbamate attenuate hypertension via suppressing activation of microglia in the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2023, 259(2):163-172.

[18] Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32:367-402.

[19] Girard S, Brough D, Lopez-Castejon G, et al. Microglia and macrophages differentially modulate cell death after brain injury caused by oxygen-glucose deprivation in organotypic brain slices[J]. *Glia*, 2013, 61(5):813-824.

[20] Ma Y, Wang J, Wang Y, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157:247-272.

[21] Mowry FE, Peaden SC, Stern JE, et al. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174:105877.

[22] Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS [J]. *Trends Neurosci*, 1996, 19(8):312-318.

[23] Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension[J]. *Hypertension*, 2010, 56(2):297-303.

[24] Su Q, Qin DN, Wang FX, et al. Inhibition of reactive oxygen species in hypothalamic paraventricular nucleus attenuates the renin-angiotensin system and proinflammatory cytokines in hypertension[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 276(2):115-120.

[25] Lim KH, Staudt LM. Toll-like receptor signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(7):499-511.

[26] Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, et al. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke [J]. *Circulation*, 2007, 115(12):1599-1608.

[27] Wang K, You S, Hu H, et al. Effect of TLR4/MyD88/NF- κ B axis in paraventricular nucleus on ventricular arrhythmias induced by sympathetic hyperexcitation in post-myocardial infarction rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(10):2959-2971.

[28] Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease

