

ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas 轴在炎症反应中的作用

余 莹 余 晨

摘 要 实验和临床研究证实,肾素-血管紧张素系统通过炎症反应参与多种心血管和肾脏疾病的发生发展过程。血管紧张素 1-7[Ang(1-7)]是肾素-血管紧张素系统家族的新成员,近年的研究发现其具有重要的生理功能。Ang(1-7)及其合成酶血管紧张素转移酶 2(ACE2)和受体 Mas 组成的 ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴对心血管和肾脏疾病,特别是炎症性心血管和肾脏疾病的影响受到广泛的关注。本文主要就 ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴在炎症反应中的作用及其机制做一简要的综述。

关键词 血管紧张素转移酶 2(ACE2) 血管紧张素(1-7)[Ang(1-7)] 炎症

The Role of ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas Axis in Inflammation. Yu Ying, Yu Chen. Department of Nephrology, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China

Abstract Recent experimental and clinical researches found that renin - angiotensin system (RAS) took part in the onset and process of many cardiovascular and renal diseases by activating inflammation. Angiotensin(1 - 7), the new family member of RAS, has been found to have important biological functions. The influence of angiotensin(1 - 7) and its synthesizing enzyme——angiotensin converting enzyme 2(ACE2) and its receptor——Mas, which is called ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas axis, on cardiovascular and renal diseases, especially inflammation - related ones, got more and more attention. This review summarized the effect of ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas axis in inflammation and the macular mechanism involved in.

Key words Angiotensin converting enzyme 2(ACE2); Angiotensin (1 - 7); Inflammation

肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)是维持血压、水和电解质平衡及心血管稳态的重要调控系统,广泛存在于心脏、血管、肾脏等各种器官中。以往关于 RAS 的研究主要集中于经典 RAS 途径,即以血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)-血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)-血管紧张素 1 型/2 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT₁R/AT₂R)为核心的途径。近年许多研究发现一些 RAS 家族新成员在心血管和肾脏疾病的发生发展过程中也发挥着重要的作用,其中,重要的一员是血管紧张素 1-7[angiotensin (1-7), Ang(1-7)],以及合成 Ang(1-7)的酶——血管紧张素转换酶 2(ACE2)和 Ang(1-7)特异性受体——Mas,我们称之为 ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴(图 1)。研究已证实 ACE2 和 Ang(1-7)具有抗动脉粥样硬化、抗纤维化作用,从而阻碍心血管疾病的发生发展,而炎症是主要作用机制之一^[1-3]。因此,了解 ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴在炎症反应中的作用及

其作用机制对阐述炎症相关性心血管疾病和肾脏疾病的发病机制有重要的意义。

一、ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas 轴概述

ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴被称作为 RAS 的第 2 代谢轴。自从 2000 年被发现,ACE2 受到广泛的研究和关注。ACE2 与 ACE 结构相似,但生理作用不同,有些甚至相反。ACE 是 Ang II 的合成酶,而 ACE2 则催化 Ang II 羧基端的苯丙氨酸水解,生成 Ang(1-7)。ACE2 也可催化 Ang I 形成血管紧张素 1-9[Ang(1-9)],后者经 ACE 转化为 Ang(1-7)。ACE2 对 Ang II 的亲合力是对 Ang I 的 400 倍^[4],因此 ACE2 主要作用于 Ang II,生成 Ang(1-7)。同时有实验发现 Ang(1-7)在心衰组织中的增多和 ACE2 的表达是平行的,由此可推测 ACE2 是 Ang(1-7)的特异性合成酶^[5]。与 ACE 不同,ACE2 不能催化降解缓激肽,但它可有效地水解促炎激肽 Des - Arg9 - Bk。同时,传统的 ACEI 不能抑制 ACE2 的活性^[4](图 1)。一般认为,ACE2 是组织 RAS 系统激活后特异性的负性调节机制。

Ang(1-7)是由 Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro 组成的 7 肽,在心脏、血管、脑、肾脏、卵巢、子宫、胎盘等组织器官中表达。最初,Ang(1-7)被认为

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30871181)

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院肾内科

通讯作者:余晨,主任医师,电子信箱:yuchen2001@hotmail.com

而 ACE2 抑制剂则可诱导炎症反应的进行,其效应与 Ang II 相似^[3]。而在携带鼠 ACE2 基因的高胆固醇兔模型中则观察到巨噬细胞滤过以及 MCP-1 的表达明显下降^[13]。由此可推断,ACE2 对炎细胞的趋化募集以及炎症因子的释放起负向调节作用。

炎症反应的最后过程为受损组织的修复,包括细胞生长和组织纤维化,后者即由连接组织代替受损细胞。炎症介质可调节内皮细胞和 VSMC 的增生、肥大或凋亡,以及细胞外基质蛋白,特别是胶原蛋白和纤维连接蛋白的累积,最终导致血管重建、动脉硬化和心肌组织或肾间质纤维化。在 ACE2 基因缺陷的小鼠心肌梗死模型中,MMP2 和 MMP9 表达上调,胶原沉积增多,说明 ACE2 对胶原降解、防止纤维化起一定的作用^[12]。

NF- κ B 是炎症反应的信号传导通路中关键的转录因子,很多研究都证实 NF- κ B 激活后可促进促炎症因子、黏附因子和活性氧合成酶的转录^[14,15]。May Al-Maghreb 等发现在自发性高血压大鼠和糖尿病性自发性高血压大鼠模型中,Ang(1-7)减少 NF- κ B 基因表达,降低 NF- κ B 活性,还可下调 NF- κ B 活化的关键因子的基因表达,如 toll 样受体 2、白介素-1 受体相关性激酶 1 等。而 Ang(1-7)或卡托普利则可明显减少 NF- κ B 下游促炎症因子如 IL-1 β 、IL-6 等的基因表达,Ang(1-7)拮抗剂 A779 则可提高 NF- κ B 的活性^[1]。由此可见,Ang(1-7)通过下调 NF- κ B 途径而抑制炎症反应。

2. ACE2 - Ang I (1-7) - Mas 轴抑制炎症反应的机制:ACE2 被认为是 RAS 的负性调节酶,在 ACE2 基因敲除和基因转化模型中均观察到 ACE2 负向调节 NADPH 氧化酶活性、炎症细胞浸润和炎症因子表达^[11,13]。ACE2 是降解 Ang II、生成 Ang(1-7)的关键酶,因此 ACE2 的作用可能是通过降解 Ang II,或是生成 Ang(1-7),或是两者共同的作用,具体的作用机制还需进一步研究^[2,3]。

Ang(1-7)发挥作用可能通过两方面:一是通过抑制 Ang II,一是其本身的直接作用。Ang(1-7)的合成主要以 Ang II 为底物,因此很多科学家认为 Ang(1-7)作用的发挥依赖于 Ang II。研究发现长期注入 Ang(1-7)可减少心脏 Ang II 的水平^[16],而正常人注入 Ang I 后观察到 Ang I 合成 Ang(1-7)的过程是依赖 Ang II 为底物的,而且注入 ACEI 后可明显减少 Ang(1-7)的合成^[17],这进一步证实 Ang(1-7)的产生依赖 Ang II,因此 Ang(1-7)的抗炎效应在

一定程度上是通过减少 Ang II,对抗 Ang II 的促炎效应而发挥作用的。另外,心衰组织中 Ang(1-7)增多和 ACE2 的增多呈正相关^[6],同时,J-C Zhong 等发现 ACE2 转基因抑制 Ang II 诱导的 NADPH 关键亚基 p22phox 的表达,同时逆转 Ang II 诱导的 eNOS 磷酸化和 NO 产生减少^[18]。由此可以看出,Ang(1-7)通过 ACE2 或其他途径减少 Ang II 的产生,并抑制由 Ang II 诱导的一系列炎症反应。

除了 Ang II,也可以 Ang I 为底物合成 Ang(1-7),有研究就发现在大鼠近端肾小管,ACE2 催化 Ang I 而不是 Ang II 生成 Ang(1-7)^[19]。近年研究发现 ARB 和 ACEI 等 RAS 拮抗剂发挥抗炎、抗纤维化的作用时不仅可拮抗 Ang II,同时也可增加 Ang(1-7)和 ACE2 的表达^[11,20,21]。因此 ACE2 - Ang I (1-7) - Mas 轴也可能是不依赖 Ang II 而直接发挥作用,然而具体的作用机制目前尚不清楚。Wencheng Nie 等人的研究也许可以阐述 Ang(1-7)直接作用的机制。他们发现 Ang(1-7)通过其特异性受体 Mas 不仅可单独促进树突状细胞 ERK1/2 磷酸化,还可增强 Ang II 通过 AT₂R 促进的 REK1/2 信号途径激活,同时作者还指出 ERK1/2 信号途径可抑制 Th1 细胞分化,从而减少促炎症因子的产生,同时诱导 Th2 细胞分化,产生抗炎因子 IL-10 等^[22]。另外,Ang(1-7)和内皮细胞结合后,可刺激 NO、前列腺素和内皮衍生性舒张因子产生,这也可能是 Ang(1-7)直接作用的机制之一^[23]。

3. ACE2 - Ang I (1-7) - Mas 轴促进炎症反应:ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴的大部分作用都与 ACE - Ang II - AT₁R/AT₂R 经典轴相反,在 ACE2 和 Ang I (1-7)抑制炎症反应方面有很多的研究,然而也有研究者发现 Ang(1-7)具有促进炎症反应的效应。Vanessa Esteban 等在单侧输尿管阻塞模型、肾缺血再灌注模型以及健康小鼠模型中均观察到注入 Ang(1-7)后炎细胞浸润增多、基质沉积增加,同时 NF- κ B 活性增高,而体外培养肾上皮细胞实验也发现 Ang(1-7)促进 NF- κ B 的亚单位 p60 和 p65 的核定位,增加 IL-6 和 MCP-1 的 mRNA 表达,其效应和 Ang II、TNF- α 相似。同时,在单侧输尿管阻塞模型、肾缺血再灌注模型以及健康小鼠中,基因敲除 Mas,观察到炎细胞滤过减少、肾小管损伤减轻、凋亡减少、NF- κ B 活性降低^[24]。

对于 Vanessa Esteban 等得到的截然不同的结果,分析对照后认为可能是因为其选用动物的种属、品系或是年龄以及动物模型所处的机体状态不同;或是疾

病模型不同也会产生不同的结果;或是检测的部位不同,不同的器官组织有其特异性的表现;同时 Ang(1-7) 剂量不同也会产生差异性表现。比如 Shlomo Keidar 提到小剂量的 Ang(1-7) 具有血管舒张作用,而大剂量的 Ang(1-7) 则可明显收缩血管;在狗和猪的冠状动脉、大鼠主动脉和兔子肾小动脉, Ang(1-7) 发挥舒张血管的效应、而在慢性心力衰竭患者, Ang(1-7) 无法舒张其前臂动脉^[25]。

三、总 结

近来,大量的基础和临床实验都表明 ACE2 和 Ang(1-7) 可减少蛋白尿,改善血管反应性,减少纤维沉积,在抗动脉粥样硬化、抗高血压、改善心血管和肾脏功能方面起重要的作用^[2,3,9]。炎症是糖尿病肾病、动脉硬化等很多心血管疾病和肾病的主要发病机制之一,尽管有研究者发现 Ang(1-7) 具有促炎的效应,但大多数的研究结果还是倾向支持 ACE2 和 Ang(1-7) 是阻碍炎症反应发生发展的,这一效应由 Ang(1-7) 的特异性受体 Mas 介导。作为 RAS 家族的新成员, ACE2、Ang(1-7) 和 Mas 的作用及其机制需要进一步研究和探讨,以寻找治疗心血管和肾脏疾病的新靶点。

参考文献

- 1 Al - Maghrebi M, Benter IF, Diz DI. Endogenous angiotensin - (1 - 7) reduces cardiac ischemia - induced dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Pharmacol Res*, 2009, 59(4) : 263 - 268
- 2 Zhao YX, Yin HQ, Yu QT, *et al.* ACE2 Overexpression Improves Left Ventricular Remodeling and Function in Rats with Myocardial Infarction. *Human Gene Therapy*, Doi: 10. 1089/hum. 2009, 160
- 3 Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, *et al.* Genetic Ace2 Deficiency Accentuates Vascular Inflammation and Atherosclerosis in the ApoE Knockout Mouse. *Circ Res*, 2010, 107: 888 - 897
- 4 Santos RA, Ferreira AJ, Simoes E Silva AC. Recent advances in the angiotensin - converting enzyme 2 - angiotensin (1 - 7) - Mas axis. *Exp Physiol*, 2008, 93(5) : 519 - 527
- 5 Santos RAS, Ferreira AJ, Pinheiro SV, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) and its receptor as a potential targets for new cardiovascular drugs. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005, 14: 1019 - 1031
- 6 Pu D, Tang CS. The interaction of multiple angiotensin family members. *Journal of Peking University (health science)*, 2005, 37(6) : 661 - 665
- 7 Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) is an endogenous ligand for the G protein - coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 8258 - 8263
- 8 Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation[J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(6) : 194 - 205
- 9 Benter IF, Yousif MH, Dhaunsi GS, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) prevents activation of NADPH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Am J Nephrol*, 2008, 28(1) : 25 - 33

- 10 Keidar S, Kaplan M, Gamliel - Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1 - 7). *Cardiovasc Res*, 2007, 73(3) : 463 - 469
- 11 Oudit GY, Kassiri Z, Patel MP, *et al.* Angiotensin II - mediated oxidative stress and inflammation mediate the age - dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(1) : 29 - 39
- 12 Kassiri Z, Zhong J, Guo D, *et al.* Loss of angiotensin - converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(5) : 446 - 455
- 13 Dong B, Zhang YH, Dong QL, *et al.* Overexpression of angiotensin converting enzyme 2 inhibits inflammatory response of atherosclerotic plaques in hypercholesterolemic rabbits. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2009, 37(7) : 622 - 625
- 14 Kawano S, Kubota T, Monden Y, *et al.* Blockade of NF - kappaB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291: H1337 - 1344
- 15 Higuchi Y, Chan TO, Brown MA, *et al.* Cardioprotection afforded by NF - kappaB ablation is associated with activation of Akt in mice overexpressing TNFalpha. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290: H590 - 598
- 16 Mendes ACR, Ferreira AJ, Pinheiro VB, *et al.* Chronic infusion of angiotensin - (1 - 7) reduces heart angiotensin II levels. *Regul Peptides*, 2005, 125: 29 - 34
- 17 Zisman LS, Meixell GE, Bristow MR, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) formation in the intact human heart: in vivo dependence on angiotensin II as substrate. *Circulation*, 2003, 108: 1679 - 1681
- 18 Zhong JC, Yu XY, Lin QX, *et al.* Enhanced angiotensin converting enzyme 2 regulates the insulin/Akt signalling pathway by blockade of macrophage migration inhibitory factor expression. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(1) : 66 - 74
- 19 Li N, Zimpelmann J, Cheng K, *et al.* The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1 - 7 by rat proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288: F353 - 362
- 20 Keidar S, Gamliel - Lazarovich A, Kaplan M, *et al.* Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin - converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res*, 2005, 97: 946 - 953
- 21 Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, *et al.* Effect of angiotensin - converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin - converting enzyme 2. *Circulation*, 2005, 111: 2605 - 2610
- 22 Nie W, Yan H, Li S, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) enhances angiotensin II induced phosphorylation of ERK1/2 in mouse bone marrow - derived dendritic cells. *Mol Immunol*, 2009, 46(3) : 355 - 361
- 23 Ferreira AJ & Santos RAS. Cardiovascular actions of angiotensin - (1 - 7). *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38: 499 - 507
- 24 Esteban V, Heringer - Walther S, Sterner - Kock A, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) and the g protein - coupled receptor MAS are key players in renal inflammation. *PLoS One*, 2009, 4(4) : e5406
- 25 Keidar S, Kaplan M, Gamliel - Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1 - 7). *Cardiovasc Res*, 2007, 73(3) : 463 - 469

(收稿: 2010 - 11 - 04)