

中枢血管紧张素转化酶 2 - 血管紧张素 1 - 7 - Mas 轴对心血管活动的调节

刘亚群 谭 兴 王杨凯

肾素 - 血管紧张素系统 (renin - angiotensin system, RAS) 对于血压的调节、电解质和体液平衡的维持均有重要作用。血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 及其受体 AT_1R 组成了经典的 ACE - Ang II - AT_1R 轴。而近年来发现的存在于该系统的许多新成分,特别是 Mas 受体和血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2),它们与 Ang 1 - 7 共同构成 ACE2 - Ang 1 - 7 - Mas 轴,拮抗经典的 ACE - Ang II - AT_1R 轴,成为 RAS 的新分支。

RAS 不仅存在于外周,中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 还存在一套不依赖于外周的独立 RAS 系统,它含有合成多种生物活性片段及血管紧张素所需的前体和酶。研究发现,脑内 RAS 可参与血压调节、学习和记忆等多种生理过程,而其在心血管方面的调节作用尤为重要^[1]。中枢 ACE2 - Ang 1 - 7 - Mas 轴则通过拮抗 ACE - Ang II - AT_1R 轴,产生诸如降低血压、抗交感神经活性的心血管保护作用,在治疗高血压、慢性心力衰竭等方面具有广阔的应用前景,成为心血管疾病治疗策略的一个新靶点。

一、中枢 ACE2 - Ang 1 - 7 - Mas 轴的组成

1. 中枢 ACE2: 人 ACE2 蛋白是一种锌金属肽酶,由 805 个氨基酸组成。ACE2 的催化域与 ACE 有 42% 的相似序列,但不同的是 ACE2 仅能切除单一氨基酸残基来水解底物。在早期的研究中,科学家使用 RT - PCR 在中枢检测出低水平的 ACE2 mRNA,而免疫组织化学的结果显示 ACE2 仅表达于血管平滑肌细胞和内皮细胞。但随后发现,ACE2 mRNA 和 ACE2 蛋白在脑内都有表达,并且主要表达于神经元

上。特异性抗体染色的结果表明,ACE2 在脑内的分布是极其广泛的,包括与心血管功能调控相关的部位,如脑干的心血管中枢^[2]。Yamazato 等研究表明,ACE2 在延髓头端腹外侧部 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) 过表达可降低自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 的血压幅度。

Santos 等发现缺乏 ACE 不利于血压的中枢调控,而脑内 ACE2 基因治疗则可改善压力感受性发射和自主神经的功能,并阻止高血压的发生^[3]。ACE2 基因定位于人 X - 染色体的 Xp22 位点,其基因的多态性可能与家族遗传有关。在冠心病、高血压的发病人群中,发病率存在一定的性别差异,可能与人 ACE2 基因定位于 X 染色体上有关。这些发现提示,ACE2 是中枢 RAS 的新成分,其对于心血管功能的中枢调控具有重要意义。

2. 中枢 Ang 1 - 7: Ang 1 - 7 是 RAS 系统中具有生物活性的 7 肽,其序列为 Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro。近期研究表明,Ang 1 - 7 是大脑的内源性组分,存在于下丘脑、延髓髓质、杏仁核等部位。目前已知合成 Ang 1 - 7 至少有 3 条途径:① Ang I 在 ACE 的作用下,生成 Ang II,随后在 ACE2、脯氨酰羧肽酶 (prolyl carboxypeptidase, PCP) 或脯氨酰肽链内切酶 (prolyl endopeptidase, PEP) 的作用下,生成 Ang 1 - 7;② Ang I 经 PEP 或中性肽链内切酶 (neutral endopeptidase, NEP) 催化,直接生成 Ang 1 - 7;③ Ang I 在 ACE2 的作用下,先生成无活性的 Ang 1 - 9,再经 ACE 或 NEP 的作用,生成 Ang 1 - 7。Ang 1 - 7 经以上 3 条途径合成之后,被 ACE 降解为 Ang 1 - 5 片段。

Ang 1 - 7 可与 ACE 结合,抑制 ACE 在心血管的水平,其对 ACE 的亲和力远远超过 Ang I。研究者发现,在人的血管组织和血浆中,Ang 1 - 7 是 Ang I 在 ACE 作用下转化为 Ang II 的强力抑制剂,但对其他能与 Ang I 结合的酶无影响。有研究显示,在孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS) 和迷走神经核中

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81070214, 81170240 和 31100831); 第二军医大学青年启动基金资助项目 (2010QN03)

作者单位:200433 上海,第二军医大学研究生管理大队 (刘亚群、谭兴),基础部生理学教研室 (王杨凯)

通讯作者:王杨凯,电子邮箱:wyangkai2005@163.com

注射 Ang 1-7 后,有降压物质产生。NTS 是脑内接受颈动脉窦和主动脉弓压力感受器传入信息的第一站,而迷走神经背核则控制着迷走紧张。另外,在非脑干区域的侧脑室给予 Ang 1-7 后,虽然不能改变平均动脉压和心率,但可以增加压力感受性反射的敏感性^[4]。大量研究表明,脑内 Ang 1-7 可通过多种机制参与血压的中枢调节。

3. 中枢 Mas 受体:Santos 等研究发现 Mas 受体是 Ang 1-7 的内源性受体,为 G 蛋白偶联受体,由 Mas 原癌基因编码。Ang 1-7 可通过三磷脂酰肌醇-蛋白激酶-Akt 信号转导途径激活 Mas 受体,刺激内皮细胞释放 NO^[5]。Mas 受体还能够异寡聚体化 AT₁R,从而抑制 Ang II 的效应。最近对脑、心脏等组织的细胞实验证明了 Mas 受体与 AT₁R 存在交叉作用,它们联合介导 Ang 1-7 的诸多生理效应。在中枢 RAS,Mas 受体首先在脑内血管内皮细胞中被发现。随后在海马、齿状回、梨状皮质、杏仁核都能够定位检测出 Mas mRNA。通过 Mas 免疫反应性染色发现,从髓质到前脑的心血管相关区域,如 RVLM、延髓尾端腹外侧部 (caudal ventrolateral medulla, CVLM)、室旁核 (paraventricular nucleus, PVN)、视神经上核都有 Mas 存在,而之前的研究已证实这些区域有 Ang 1-7 存在。

Ang 1-7 的生物学效应主要是由其特异性受体 Mas 受体介导的。Ang 1-7 可与 Mas 受体特异性结合并通过激活一系列信号通路发挥其生物学效应,这一结合可被 A-779 阻断。最新研究表明,JNK、p38 MAP 激酶和 Rac 1 都可能参与 Mas 受体介导的信号通路。在心血管系统,Akt 的磷酸化是 Mas 受体介导的最主要的信号通路。Sampaio 等发现在血管内皮细胞,Ang 1-7 与 Mas 受体的结合能够激活 PI₃K/Akt 通路,进而刺激 eNOS 释放 NO,而 A-779 可阻断此效应。Han 等发现 PI₃K/Akt 轴的激活可以活化 nNOS,从而释放 NO^[6]。总之,中枢 Ang 1-7 的降压机制很可能通过 Mas 受体介导的 PI₃K/Akt 信号转导途径激活孤束核中的 nNOS 释放 NO,最终产生降低血压的效应。

二、中枢 ACE2-Ang 1-7-Mas 轴心血管效应

1. 中枢 ACE2 对心血管活动的调节:ACE2 可以分别将 Ang I 和 Ang II 降解为 Ang 1-9 和 Ang 1-7。ACE2 对 Ang I 的亲和力远不及 ACE,在 ACE 的活性未被阻断的条件下,Ang I 转化为 Ang 1-9 不是主要的代谢途径。但 ACE2 对 Ang II 的亲和力约

为其对 Ang I 亲和力的 400 倍,因此 RAS 系统中 ACE2 的主要作用是促进 Ang 1-7 的合成。中枢 RAS 的过度激活在高血压的形成、发展中起着关键作用。自发性高血压大鼠中枢 RAS 的 ACE、Ang II 和 AT₁R 均是上调的。对正常血压动物模型的研究发现,Ang II 与中枢 AT₁R 结合后,通过压力反射重调定、抗利尿激素释放和增强交感输出等机制介导血压的升高,因此这些改变很可能与高血压的形成和发展有关。中枢 ACE2 的生物学效应与 Ang 1-7 的生成及 AT₁R 的下调有关。Ang 1-7 主要存在于脑干、下丘脑等与血压调节相关的核团,其通过 Mas 受体介导从而产生与 Ang II 拮抗的效应。AT₁R 的下调则可减弱 Ang II 的效应。大量研究显示,体内或体外 ACE2 过表达可导致神经元上 AT₁R 的下调,此结果在高血压大鼠模型上得到证实。另有研究表明,在慢性心力衰竭条件下,PVN 中 ACE2 的过表达以及随后其与 nNOS 的相互作用可以减少中枢交感神经的活动^[7]。最近发现,ACE2 基因缺失促进了年龄依赖的氧化性应激、自主神经功能障碍以及高血压的发展进程;相反,以 PVN 为靶点的 ACE2 基因治疗则可通过抑制 NADPH 氧化酶以减少活性氧自由基的生成,从而提高中枢神经的自主调节能力^[8]。因此,ACE2 可以成为治疗高血压相关的自主神经功能异常和氧化性应激的新靶点

2. 中枢 Ang 1-7 对心血管活动的调节:Ang 1-7 作为一种天然的血管舒张素,能够调节经典 ACE-Ang II-AT₁R 轴的作用过程,在心血管功能的调控中发挥重要作用。在遗传性高血压模型中,Ang 1-7 对血压的中枢调节作用已得到证实,其生物学效应可以通过多种方式产生:①释放 NO、前列环素等舒血管物质;②影响其他生物活性肽,例如 Ang 1-7 可以增强缓激肽引起的舒血管效应^[9];③拮抗 AT₁R,中枢 Ang 1-7 升高和 ACE2 过表达均可下调 AT₁R;④维持内环境稳态和改善压力感受性反射,Sakima 等提出老年人血压失调可能与内环境中 Ang 1-7 和 Ang II 的失衡有关。Ang 1-7 对于压力感受性反射的意义在于其可有效增加心率的增益;⑤抑制下丘脑中去甲肾上腺素的释放,进而减少中枢交感输出,这是因为去甲肾上腺素可以增强中枢交感神经活性;⑥影响氨基酸类神经递质的释放,研究者发现,在大鼠 RVLM 微量注射 Ang 1-7 引起血压升高的同时伴有 RVLM 的兴奋性氨基酸 (excitatory amino acid, EAA) 释放增多;在相同部位注射 A-779 引起血压降低的

同时伴有抑制性氨基酸 (inhibitory amino acid, IAA) 释放增多和 EAA 释放减少。最近研究发现,在高血压前期 SHR 的下丘脑神经元注射四硝酸戊赤藓醇 (pentaerythritol tetranitrate, PTEN) 抑制因子后,神经元中 Ang 1-7 拮抗 Ang II 的作用减弱了,这与注射 Ang 1-7 后的效应相同,表明 Ang 1-7 可能通过高血压前期 SHR 神经元中的一个 PTEN 依赖性信号通路拮抗 Ang II 的变时相作用^[10]。综上所述,中枢 Ang 1-7 的生物学效应是由 NO 介导的,与中枢交感活性减弱、AT₁R 下调及脑内舒血管物质的合成相关。

三、展 望

大量研究显示,中枢 ACE2-Ang 1-7-Mas 轴在心血管活动的调节中发挥重要作用。以往对 RAS 的研究主要集中在 ACE-Ang II-AT₁R 这一代谢途径,ACE2-Ang 1-7-Mas 轴的发现增加了 RAS 的复杂性,这两条途径相互抗衡维持了 RAS 的平衡。然而目前我们对该轴的认识远远不够,有许多问题亟待解决。RAS 中必定有许多重要分子还未被发现。同时,对 Ang 1-7 的研究还需更进一步。事实上,Ang 1-7 可被氨肽酶 A 裂解成 Ang 3-7,而 Ang 3-7 一方面可以促进纹状体中多巴胺和 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 的释放,另一方面其在 RVLM 中可引起血压升高,这对于帕金森综合征和高血压的治疗具有重要意义^[11]。虽然目前我们对中枢 ACE2-Ang 1-7-Mas 轴的认识有限,但随着基因手段的运用及药物分子学领域对人类 ACE2 基因重组、Ang 1-7 激动剂、血管紧张素受体阻断剂的研究不断进展,这一 RAS 的新组分一定会为心血管疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

- 1 Arnold AC, Nautiyal M, Nautiyal M, *et al.* Angiotensin peptides and central autonomic regulation [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11 (2): 131-137
- 2 Xu P, Sriramula S, Lazartigues E, *et al.* ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good [J]. *Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(4): 804-817
- 3 Yu M, Hui J, Santos RA, *et al.* ACE2: a new target for neurogenic hypertension [J]. *Exp Physiol*, 2010, 95(5): 601-606
- 4 Kar S, Gao L, Belatti DA, *et al.* Central Ang-(1-7) enhances baroreflex gain in conscious rabbits with heart failure [J]. *Hypertension*, 2011, 58(4): 627-634
- 5 Zheng H, Liu X, Patel KP, *et al.* ACE2 overexpression improves central nitric oxide-mediated sympathetic outflow in chronic heart failure [J]. *Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): 2402-2412
- 6 Zimmerman MC. Ang II and Ang-(1-7) redox signaling in the central nervous system [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(2): 138-143
- 7 Liu X, Patel KP. ACE2 overexpression improves central nitric oxide-mediated sympathetic outflow in chronic heart failure [J]. *Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): 2402-2412
- 8 Xia H, Suda S, Bindom S, *et al.* ACE2-mediated reduction of oxidative stress in the central nervous system is associated with improvement of autonomic function [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): 226-282
- 9 Akhtar S, Yousif MH, Dhaunsi GS, *et al.* Angiotensin-(1-7) inhibits epidermal growth factor receptor transactivation via a Mas receptor-dependent pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1340-1390
- 10 Modgil A, Zhang Q, Singh N, *et al.* Ang-(1-7) attenuates the chronotropic response to Ang II via stimulation of PTEN in the spontaneously hypertensive rat neurons [J]. *Heart Circ Physiol*, 2012, 302 (5): 1116-1122
- 11 Clayton D, Hanchapola I, Hausler N, *et al.* β -Amino acid substitution to investigate the Ang II by ACE2 [J]. *J Mol Recognit*, 2011, 24 (2): 235-244

(收稿日期:2012-11-01)

(修回日期:2012-11-20)

臂旁外侧核神经元电生理特性及其在体温调节中的作用

张 洁 林友胜

臂旁外侧核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) 位于小脑上脚的外侧,由形态、空间位置和细胞构筑

不同的 7 个亚核组成,即上亚核 (LPBs)、内亚核 (LPBi)、中央亚核 (LPBc)、背亚核 (LPBd)、腹亚核 (LPBv)、外亚核 (LPBel) 和最外亚核 (LPBexl)^[1]。LPB 功能非常复杂,主要与心血管等内脏活动的调节和感觉信息的传递有关^[2]。近年来,LPB 参与前馈体温调

基金项目:四川省教育厅基金资助项目(11ZA204)

作者单位:610500 成都医学院生理学教研室

通讯作者:张洁,电子信箱:zhangjiefa888@126.com