

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统研究进展

吴建军 步睿 贾静 韦宏 杨帆 陈延军

摘要 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)在最初被认为是十分简单的调节机制,然而,当未知的 RAAS 阻滞剂与激动剂被发现后,这种观点发生了改变。因此,RAAS 的构成、阻滞剂与激动剂发挥作用的具体途径及不良反应均得到重新定位。本研究介绍肾素原/肾素受体(PRR)激动剂与阻滞剂、2 型血管紧张素 II (AT_2)受体激动剂与阻滞剂与血管紧张素 - 醛固酮系统间的相互作用。

关键词 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 肾素原/肾素受体 2 型血管紧张素 II 受体

中图分类号 R544

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.002

在过去的几十年中,人们对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)复杂性的认识已经有所更新。目前,RAAS 阻滞剂经常用于治疗肾脏及心血管疾病,而 RAAS 激动剂常用于某些疾病的模型研究^[1]。但这些药物发挥对机体有利或有害的作用机制时,并不一定只通过对血管紧张素 II - AT_1 受体 - 醛固酮这一通路而发挥作用,还可能存在其他作用通路。研究证明,肾素原与肾素在肾外的激活是由 PRR 直接激活细胞外信号转导通路来完成,且不受肾素阻滞剂的影响^[2]。此外,选择性 AT_2 受体激动剂 C21 是通过一氧化氮(NO)与环磷酸鸟苷(cGMP)途径介导利尿排泄作用^[3,4]。最后,血管紧张素 II 在远曲小管部位可对钠、钾起调控作用。

一、PRR 的激动剂与阻滞剂

PRR 是一种在体内广泛表达的蛋白质,由 350 个氨基酸组成,可与肾素原和肾素结合。PRR 与肾素原结合后介导其构象发生改变,这种改变使其前片段物质从催化裂解中分离,导致完全的、蛋白质非蛋白地激活^[2,5]。这种机制同肾脏中肾素原蛋白水解激活途径完全不同,后者是由一种尚未知晓酶的剪切作用所激活^[6]。当血浆中肾素原的浓度远大于肾素时,肾素 - 血管紧张素转换酶只在肾脏中表达,如无活性的肾素原与 PRR 结合后使其在其他组织水平获得血管紧张素生成活性,这将引起人们极大的兴趣^[7]。然而,一项研究表明,肾素原与肾素的激活是

由 PRR 直接激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号转导通路来完成,其独立于血管紧张素 II 形成的通路。这种激活不受肾素阻滞剂的阻断,表明肾素原与肾素阻滞剂的结合并不妨碍肾素原与 PRR 结合,即使阻滞剂地结合影响了血管紧张素 I 生成^[5]。

肾素原与人 PRR 的结合力为肾素的 3~4 倍,前端片段促使 PRR 结合的假设应当是合理的。前端片段包含操纵区域(10~19 个多肽组成),这个区域被认为是与 PRR 结合区域且肾素原在此催化激活。肽类拮抗剂 HRP_s 可模拟操纵区域的肾素原,竞争性地与 PRR 结合,因此阻碍 PRR 介导的肾素原激活,并且降低组织中 RAAS 活性^[8]。肾素原在不同物种中具有高度特异性,所以在对人、老鼠进行实验时,要合成不同 HRP_s。

二、 AT_2 受体激动剂与阻滞剂

AT_2 受体通常被认为拮抗 AT_1 受体介导的血管收缩,钠潴留以及炎性作用。 AT_2 受体在肾脏中近曲小管、集合管与肾阻力血管中表达,它提示肾脏血流动力学状态与肾小管功能。在糖尿病和肾脏疾病的病理状态下, AT_2 受体表达通常上调,并且在 ARB 类药物作用下 AT_2 受体会进一步上调。 AT_2 受体基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,其基线血压升高并且对血管紧张素 II 反应性升高,这对 AT_2 受体的血管舒张作用给予了证实^[9]。 AT_2 基因敲除的小鼠与野生小鼠相比也表现出尿钠排泄 - 压力曲线向右移动,并且对血管紧张素 II 有着更显著抗利尿效果,这再次支持了 AT_2 受体的反调节作用^[10]。此外,单侧尿路梗阻的 AT_2 受体基因敲除小鼠与野生型小鼠相比可增加肾间质细胞凋亡和纤维化^[11]。然而, AT_2 受体缺失小鼠其 AT_1 受体的表达增加,这亦可解释这些发

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(面上项目)(D201101)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院(吴建军、步睿、贾静、韦宏、陈延军);哈尔滨医科大学病理生理学教研室(杨帆)

通讯作者:陈延军,电子邮箱:chenyanjunhyd@163.com

现^[12]。在野生型动物中观察到由血管紧张素 II 诱导, AT₂ 受体介导的降血压和促尿钠排泄作用, 在这之前需要进行 ARB 的预处理, 这表明 AT₁ 受体通常起主导地位。在小鼠实验中, 血管紧张素 III 似乎比血管紧张素 II 更容易结合 AT₂ 受体。A 型氨基肽酶阻滞剂可将血管紧张素 II 转换为血管紧张素 III, 阻滞 AT₂ 受体介导的尿钠排泄作用。然而血管紧张素 III 阻滞剂的降解增强了这种影响^[13]。

选择性 AT₂ 受体激动剂 C21 研究发现, ARB 治疗可能并不伴随 AT₂ 受体的激活。在肥胖的 Zucker 大鼠研究中发现, C21 是通过一氧化氮 (NO) 与环磷酸鸟苷 (cGMP) 途径介导钠尿排泄作用。这种效应可被 AT₂ 受体阻滞剂 PD123319 所阻断^[4]。C21 同样增加锂的排泄指数, 提示其参与近曲小管 AT₂ 受体的钠尿排泄作用。尽管在 Sprague - Dawley 大鼠的实验中, 激动 AT₂ 受体可以增加肾脏血流, 但是 AT₂ 受体兴奋并没有影响肾小球滤过率, 因此, 改变肾血流动力学不太可能是增加钠尿排泄的基础^[14]。在高血压模型的大鼠实验中已经发现 AT₂ 受体具有抗炎作用。C21 减少了肾间隙中肿瘤坏死因子、IL - 6、TGF - β 1 水平, 并且以一种独立于血压的途径激活 NO/cGMP 级联^[4]。基于 AT₂ 受体基因敲除动物, AT₂ 受体介导的钠尿排泄作用, C21 介导的 NO/cGMP 级联的激活, C21 介导的血压降低是值得期待的。然而, 大量的研究表明, C21 对血压没有明显的影响, 而一些其他的研究表明, C21 治疗对血压的升高与降低是有反应的。C21 治疗后血压升高原因可能是高剂量 C21 非选择性刺激 AT₁ 受体的结果。C21 介导血压下降不能被 PD123319 所阻断, 可能是由于 C21 介导入胞钙转运体阻滞剂所致^[15]。

三、血管紧张素 - 醛固酮系统的相互作用

在生理过程中, 血容量不足与高钾血症时, 肾脏 RAAS 系统启动增加钠水潴留与钾离子分泌。在常规模式下, 血管紧张素 II 促进近曲小管钠重吸收, 而醛固酮促进钠摄取与钾分泌是通过更远端的肾单位如远曲小管、连接小管与集合管来完成^[16]。在过去 20 年里, 钠离子与钾离子的转运蛋白已经被克隆。在近曲小管, 碳酸氢钠重吸收是通过血管紧张素 II 介导钠/氢交换体 3 来完成, 在远曲小管, 上皮细胞钠通道 (ENaC) 钠氯协同转运蛋白 (NCC) 和肾外的髓钾通道 (ROMK) 均对醛固酮敏感^[17,18]。NCC 位于远曲小管的近端, 而 ENaC 位于远曲小管远端, 连接小管与集合管, ROMK 在远端小管中均表达。这些对醛固

酮敏感转运体具有重要的临床意义, 因为它们是一些降压药包括 ACE 抑制剂、ARB 类药物、噻嗪类利尿剂、阿米洛利直接或间接的作用靶点。

血管紧张素 II 在肾脏近端小管中发挥作用的观点已经受到了挑战。一些研究表明, 血管紧张素 II 在调控钠钾时可作用于远曲小管^[19]。尽管 AT 受体大多位于近曲小管, 但¹²⁵I 标记血管紧张素 II 实验表明 AT 受体同样存在于髓袢升支粗段、远曲小管和集合管。离体实验中人们发现, 在远曲小管近端与末端, 血管紧张素 II 可以增加钠离子转运并减少钾离子转运。使用 ARB 类药物、ENaC 阻滞剂、阿米洛利可以阻断上述影响^[20]。这些资料表明, 血管紧张素 II 可以激动 ENaC 与 NCC。然而, 血管紧张素 II 可介导醛固酮的分泌, 且醛固酮也可激动 NCC, 因此, 血管紧张素 II 对 NCC 的影响及作用仍然是不完全明确的。研究发现, 血管紧张素 II 对 ENaC 的表达影响没有比对 NCC 的影响更为显著。血管紧张素 II 对 ROMK 影响是通过膜片钳技术记录。在低钾饮食小鼠中可以观察到, ROMK 通道阻滞程度与血管紧张素 II 剂量相关, 而在普通饮食的小鼠中并没有发现上述现象。相反, 高钾饮食可以阻断 NCC 活性并且增加 ROMK 活性^[21]。总而言之, 血管紧张素可激动 NCC 与 ENaC, 并且阻断 ROMK。

PRR 起初被认为是在组织中激活肾素原的关键受体, 然而最近有研究表明, PRR 具有独立于 RAAS 通路的作用与功能。敲除 PRR 基因对机体有致命性影响, 目前发现 PRR 唯一的阻滞剂 HRP8 是否可用于治疗仍存在争议。同样, 对 AT₂ 受体的功能研究表明, 在 AT₂ 受体激动剂应用于临床之前, 还需要进一步解释其会与年龄、疾病相关的原因。最后, 血管紧张素 II 在远曲小管对钠、钾离子的调控作用使得我们对 RAAS 在体内调节钠、钾离子平衡有了新的看法和认识。

参考文献

- 1 Ma TK, Kam kk, Yan BP, *et al.* Renin - angiotensin - aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010, 160 (6): 1273 - 1292
- 2 Kurauchi - Mito A, Ichihara A, Bokuda K, *et al.* Significant roles of the (pro) renin receptor in integrity of vascular smooth muscle cells [J]. *Hypertension Research*, 2014, 37 (9): 830 - 835
- 3 Ali Q, Hussain T. AT₂ receptor non - peptide agonist C21 promotes natriuresis in obese Zucker rats [J]. *Hypertension Research*, 2012, 35 (6): 654 - 660
- 4 Matavelli LC, Huang J, Siragy HM. Angiotensin AT₂ receptor stimulation inhibits early renal inflammation in renovascular hypertension

- [J]. Hypertension, 2011, 57(2): 308–313
- 5 Mazak I, Fiebeler A, Muller DN, *et al.* Aldosterone potentiates angiotensin II – induced signaling in vascular smooth muscle cells[J]. Circulation, 2004, 109(22): 2792–2800
 - 6 Sihm G, Rousselle A, Vilianovitch L, *et al.* Physiology of the (pro) renin receptor: Wnt of change&quest [J]. Kidney International, 2010, 78(3): 246–256
 - 7 Ghosh P, Dahms NM, Kornfeld S. Mannose 6 – phosphate receptors: new twists in the tale [J]. Nature Reviews Molecular cell biology, 2003, 4(3): 202–213
 - 8 Pessôa BS, Van der Lubbe N, Verdon K, *et al.* Key developments in renin – angiotensin – aldosterone system inhibition [J]. Nature Reviews Nephrology, 2012, 9(1): 26–36
 - 9 Stegbauer J, Coffman TM. New insights into angiotensin receptor actions: from blood pressure to aging [J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2011, 20(1): 84–88
 - 10 Gross V, Schunck WH, Honeck H, *et al.* Inhibition of pressure natriuresis in mice lacking the AT₂ receptor [J]. Kidney International, 2000, 57(1): 191–202
 - 11 Lemarié CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease [J]. Journal of Renin – Angiotensin – Aldosterone System, 2010, 11(1): 19–31
 - 12 Yatabe J, Yoneda M, yatabe MS, *et al.* Angiotensin III stimulates aldosterone secretion from adrenal gland partially via angiotensin II type 2 receptor but not angiotensin II type 1 receptor [J]. Endocrinology, 2011, 152(4): 1582–1588
 - 13 Padia SH, Kemp BA, Howell NL, *et al.* Conversion of renal angiotensin II to angiotensin III is critical for AT₂ receptor – mediated natriuresis in rats [J]. Hypertension, 2008, 51(2): 460–465
 - 14 Hilliard LM, Jones ES, Steckelings UM, *et al.* Sex – specific influence of angiotensin type 2 receptor stimulation on renal function a novel therapeutic target for hypertension [J]. Hypertension, 2012, 59(2): 409–414
 - 15 Verdon K, Durik M, Abd-alla N, *et al.* Compound 21 induces vaso-relaxation via an endothelium – and angiotensin II type 2 receptor – independent mechanism [J]. Hypertension, 2012, 60(3): 722–729
 - 16 Ardura JA, Friedman PA. Regulation of G protein – coupled receptor function by Na⁺/H⁺ exchange Regulatory factors [J]. Pharmacological reviews, 2011, 63(4): 882–900
 - 17 Hamm LL, Feng Z, Hering – Smith KS. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney [J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2010, 19(1): 98–105
 - 18 Gurley SB, Riquier – Brison AD, Schnermann J, *et al.* AT1A angiotensin receptors in the renal proximal tubule regulate blood pressure [J]. Cell Metabolism, 2011, 13(4): 469–475
 - 19 Mutig K, Saritas T, Uchida S, *et al.* Short – term stimulation of the thiazide – sensitive Na⁺ – Cl[–] cotransporter by vasopressin involves phosphorylation and membrane translocation [J]. American Journal of Physiology – Renal Physiology, 2010, 298(3): F502–F509
 - 20 Van der Lubbe N, Zietse R, Hoorn EJ. Effects of angiotensin II on kinase – mediated sodium and potassium transport in the distal nephron [J]. Current Opinion in Nephrology and hypertension, 2013, 22(1): 120–126
 - 21 Frindt G, Palmer LG. Effects of dietary K on cell – surface expression of renal ion channels and transporters [J]. American Journal of Physiology – Renal Physiology, 2010, 299(4): F890–F897

(收稿日期:2014–06–16)

(修回日期:2014–08–19)

缝隙连接蛋白 43 在心血管疾病中的研究进展

王光宇 祝俊英 张庆勇

摘 要 缝隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 在维持心脏正常电生理活动中扮演着重要角色。在心肌细胞闰盘处, Cx43 组成的缝隙连接 (gap junctions, GJs) 是正常细胞和组织的特征性标志之一。在心血管疾病中, 包括先天性心脏病、高血压、心肌梗死及心力衰竭等都能引起 Cx43 的含量和 (或) 分布发生改变, 从而导致心肌细胞间的化学信号和 (或) 电信号传递发生障碍, 进而形成了各种心律失常的解剖学基础。与此同时, Cx43 的磷酸化状态改变也影响缝隙连接通道的开关, 阻碍细胞间的信息交流。本文就 Cx43 在心血管疾病中的最新研究进展做一综述。

关键词 Cx43 高血压 心肌梗死 心房颤动 心力衰竭

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.003

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科 (王光宇、张庆勇); 200233 上海交通大学医学院 (祝俊英)

通讯作者: 张庆勇, 电子信箱: wanggysjtj@163.com

近年来, 心血管疾病已经成为影响人类身体健康的重要因素之一。包括先天性心脏病、高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死及心力衰竭等都能导致心肌收缩不良、心室重构及各种心律失常。由 Cx43 组成的