

血管紧张素转换酶与高血压关系的研究进展

胡 莹 邱长春 李静平

摘 要 肾素-血管紧张素系统(RAS)在血压调节中发挥了关键作用,RAS 活性异常显著影响高血压疾病的发生、发展。血管紧张素转换酶(ACE)和血管紧张素转换酶 2(ACE2)是 RAS 中的重要组成部分,这两种酶在血压调节中发挥相反作用。ACE 通过其所构成的 ACE-Ang II-AT₁R 轴升高血压,而 ACE2 通过其所构成的 ACE2-Ang1-7-MasR 轴降低血压,以及 ACE 和 ACE2 之间的表达水平高低影响高血压疾病的进展。本文对 ACE 和 ACE2 在人类和动物不同类型高血压疾病中的研究进展做综述。

关键词 高血压 肾素-血管紧张素系统 ACE ACE2

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.005

高血压(essential hypertension, EH)是我国多发性慢性常见病,其对心脏、脑、肾脏等靶器官具有严重损害。普遍认为肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)活性异常是高血压发病的主要原因^[1]。而 RAS 又包括许多信号通路轴,每个轴有它主要的底物、酶、效应肽及其受体。一直以来,人们对于 RAS 参与血压调节的认识只是局限于血管紧张素转换酶(angiotensin-converting-enzyme, ACE)催化血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I)生成升高血压的主要缩血管物质血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II),及其所构成的经典血管紧张素转换酶(ACE)-血管紧张素 II(Ang II)-血管紧张素 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT₁R)轴产生的升压作用;直到 2000 年发现了血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting-enzyme2, ACE2)后,人们开始对 ACE2 及其所构成的血管紧张素转换酶 2(ACE2)-血管紧张素 1-7(angiotensin 1-7, Ang1-7)-Mas 受体(Mas receptor, MasR)轴的降压作用有所了解,对 RAS 参与血压调节的认识也从 ACE-AngII-AT₁R 轴单方面的升压调节向 ACE-AngII-AT₁R 轴和 ACE2-Ang1-7-MasR 轴之间平衡调节转变。ACE 和 ACE2 分别是这两个轴中的主要成员,在血压调节中发挥重要作用。2007 年,发现了 ACE 另一个同系物 ACE3,但其生物

学功能及其是否也参与了血压调节尚未明确。本文对 ACE 和 ACE2 分别与高血压的关系及 ACE 和 ACE2 之间协同作用对高血压的影响进行综述。

一、血管紧张素转换酶的生物学特点

1. ACE 的生物学特点:人类 ACE 基因位于 17 号染色体上,由 26 个外显子和 25 个内含子所组成,存在两种不同形式,分别为体表形式和生殖形式。体表形式的 ACE 有两个同源区域,分别为 C 和 N 区域,每个区域包含一个活性位点。生殖形式的 ACE 只包含一个与 C 区域相一致的催化位点。体表形式的 ACE 存在于许多组织中,但是更多位于肺组织内皮表面和肾、肠、胎盘及脉络丛组织的刷状缘膜。生殖形式的 ACE 只存在于睾丸中,并且在生殖中发挥重要的作用。ACE 作为 RAS 中的重要成分,具有双重功能。一方面,催化无活性的十肽 Ang I,将其水解成血管收缩活性物质 Ang II,从而构成了经典的 ACE-Ang II-AT₁R 轴;另一方面,其可以灭活具有舒张血管作用的缓激肽,从而使小动脉平滑肌收缩而造成血压升高。因此,说明 ACE 作为 RAS 中的一种关键酶,在血压调节中发挥重要作用。

虽然 ACE 主要以内皮细胞和上皮细胞表面的转膜蛋白形式存在,但是血浆或血清中也存在可溶形式 ACE,其源于蛋白裂解脱落的结果。研究发现血清中的 ACE 活性受内源性抑制剂所抑制,如血清中的白蛋白,同时,提出利用这种内源性的 ACE 活性抑制剂可起到保护心血管疾病发生的作用^[2-4]。这种抑制剂和 ACE 之间的相互作用能够使血清中 ACE 活性处于相对稳定的水平,而不受血清中 ACE 含量的影响^[3]。事实上,人血清中 ACE 含量受基因型所控制,

基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(2016-KYYWF-0864)

作者单位:154007 佳木斯大学基础医学院(胡莹);161006 齐齐哈尔医学院(胡莹、邱长春、李静平)

通讯作者:李静平,教授,硕士生导师,电子信箱:ljp6868446@ sina.com

特别是 ACE 基因 I/D 多态性,认为其可影响个体间 ACE 表达水平 20% ~ 50% 的变化。根据血清中 ACE 活性差异,提出由于 ACE 基因 I/D 多态性而影响 ACE 表达的不同也许在高血压等心血管疾病中发挥重要作用。

2. ACE2 的生物学特点:ACE2 与 ACE 具有 42% 同源性,位于 X 染色体(Xp22),长约 3.4kb,编码 805 个氨基酸。最初,认为 ACE2 只分布于心脏、肾脏和睾丸中,但是近来发现,ACE2 在许多组织器官系统中均表达,包括肺、肝脏、脾、脑、肠道等。ACE2 能以 Ang I 和 Ang II 作为底物,将其分别降解为九肽 Ang1-9 和七肽 Ang1-7,并且这种作用不被血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物所阻断。Ang1-7 可使血管舒张,对抗 Ang II 收缩血管作用,并且构成了 ACE2-Ang1-7-Mas 轴,具有扩张血管、抗炎、抗增殖等作用。这为血压的调节及心血管药物的研究提供了新的方向。此外,ACE2 不仅在心血管系统中发挥重要功能,作为 SARS 病毒入胞的受体在肺部疾病中也发挥了一定作用。

与 ACE 相同,ACE2 也是膜结合型胞外酶,由于蛋白裂解脱落的结果存在于血浆或血清中。在人类血浆或血清中 ACE2 水平相比于 ACE 水平是非常低的。最初,对一大群受试者进行 ACE2 活性检测仅有 7.5% 受试者能检测到,而能测到 ACE2 活性的受试者一般年龄较大,并且有心血管疾病、糖尿病、高血压等疾病,然而后来发现,健康人群血浆中 ACE2 活性之所以测不到,是因为 ACE2 活性也是被存在的一种内源性抑制剂所抑制,这种抑制剂是一种小的、亲水性的阳离子,通过使用一种简单的阴离子交换方法能去除掉此物质,然后,使用一种敏感的荧光淬灭底物即可检测到健康受试者血浆中 ACE2 的活性水平。

3. ACE3 的生物学特点:据报道,2007 年在一些哺乳动物基因组中发现了 ACE 的另一种同系物 ACE3。ACE3 基因与 ACE 基因位于同一染色体上,在 ACE 基因的下游。在哺乳动物锌结合位点中具有催化作用的谷氨酸被谷氨酰胺所取代,因此在这些物种中 ACE3 将不具有催化活性^[5]。

至于 ACE3 的生物学功能,有研究假设与 IZUMO1 相互作用的蛋白即 ACE3 的存在也许参与精卵结合功能的调节^[6]。IZUMO1 是唯一的精子蛋白,在精卵结合过程中发挥重要的作用。然而,IZUMO1 结构简单,不包括一个结合源性肽或者结合区域,所以,提出 ACE3 也许参与精卵结合功能的调节。检测到

ACE3 位于顶体区域,当发生完顶体反应后,ACE3 从精子上消失,然而 IZUMO1 仍然存在于精子上。在鼠的体内和体外实验中证明,消除 ACE3 不会影响精子的生殖能力。

ACE3 的病理生理功能未知,但是考虑到 ACE3 的同系物 ACE 和 ACE2 在心血管疾病的病理过程中发挥重要的作用。所以,有研究探索 ACE3 在心脏高压和心力衰竭中是否也能作为一个调节体来发挥作用。其研究表明 ACE3 通过阻止 MEK-ERK1/2 信号通路来抑制压力超负荷诱导的心脏高压,至于 ACE3 在高血压中是否也发挥作用,尚未有研究进行报道^[7]。

二、血管紧张素转换酶与高血压关系

1. ACE 与高血压的关系:最近发现,ACE 在盐敏感性高血压中发挥重要作用。盐敏感性是高血压发生的主要机制之一。由于炎症或氧化应激导致肾脏损伤,引起 RAS 活性增强,钠排泄受损,反过来导致血容量增加,血压升高。为了说明 ACE 在此种类型高血压发生过程中的作用,大量实验应用肾脏内少量表达或者是不表达 ACE 的动物模型来验证。这些动物模型循环系统中的 ACE 和 Ang II 水平正常并且肾脏生长也正常,从而能确定肾内 ACE 具有独立作用。给予肾脏内不表达 ACE 的大鼠进行 Ang II 灌注,此种模型不能形成高血压并且也不能增加肾脏内 Ang II 的水平。原因是由于此种模型其肾内参与钠转运的 NCC 和 NKCC2 活性下降。为了进一步研究肾脏内 ACE 在盐敏感性中的作用,给予这种模型一氧化氮合成酶抑制剂 L-NAME,这种抑制剂能活化肾内 RAS 而不增加系统 RAS 活性,单独应用 L-NAME 引起野生型鼠血压升高,但是对肾内不表达 ACE 鼠不起作用^[8]。在应用 L-NAME 且同时给予这种模型高盐饮食的情况下,肾内不表达 ACE 鼠未发展成高血压,也未发现肾内 RAS 活性增加,其原因也是由于肾脏内钠通道活性降低。而对高盐饮食的反应是尿钠排泄增加,表明尽管此种鼠模型肾脏中不表达 ACE,但是面对高盐饮食时,肾小球滤过率仍然升高^[9]。为了进一步探索具体是肾脏哪个部位的 ACE 活性异常导致盐敏感性高血压的发生,有研究使用仅在肾小管上皮细胞刷状缘不表达 ACE 的鼠模型。此模型也抵抗 L-NAME 诱导的盐敏感性高血压,相似地,此模型肾内钠转运体活性也下降。相反,仅在肾小管上皮细胞中表达 ACE 的鼠模型给予 L-NAME 时,形成了盐敏感性高血压^[10]。总之,这一系列实验

证明局部组织肾脏上皮中的 ACE, 不依赖整个循环系统的 RAS 活性, 其通过调节肾内钠转运体活性来形成盐敏感性高血压。

2. ACE2 与高血压的关系: 随着 ACE2 的发现, 人们对高血压调节的认识转向了 ACE 和 ACE2 之间的平衡。与 ACE 相似, 在高血压中 ACE2 表达也发生改变。检测自发性高血压大鼠 (SHR) 血管中 ACE2 mRNA 和蛋白表达情况, 发现无论是其 mRNA 还是蛋白表达水平均下降。因此, 得出结论高血压时血管重构可能与 ACE2 表达下调有关^[11]。研究进一步检测 SHR 肾脏和脑组织中 ACE2 表达情况, 也发现 ACE2 表达明显减低, 当应用 Ang II 受体拮抗剂类药物缬沙坦能上调 SHR 肾脏和脑组织中 ACE2 的表达。因此, 提出缬沙坦是通过上调 ACE2 表达来发挥其降压机制及其对肾脏和脑组织的保护作用^[12]。接下来的研究也继续表明 ACE2 在高血压中发挥保护作用。给予 SHR 高盐饮食降低了 ACE2 表达同时使 ACE/ACE2 比率增加, 而当给予正常饮食或低盐饮食后肾内 ACE/ACE2 比率下降。尽管此发现表明 ACE/ACE2 比率的变化也许是血压升高的原因, 但是此研究未发现在高盐饮食期间 ACE 或 ACE2 活性有变化^[13]。向 SHR 连续注射氯沙坦降低了血压, 增加了 ACE2 表达, 表明 ACE2/Mas 活性增加可能是血压降低的原因, 尽管在该研究中肾脏 Mas 受体表达未增加^[14]。然而, 另一项研究显示, 肾内 ACE2/Ang1-7 的改变对 Cyplal-Ren-2 转基因鼠因 ACE-AngII-AT₁R 轴活性高表达导致的恶性高血压无明显调节作用^[15]。总之, 这些研究不仅说明了肾内 ACE 和 ACE2 在高血压中起着相反作用, 而且接下来研究需要弄清在各组织内二者之间是如何相互作用的。

3. ACE 与 ACE2 之间协同作用对高血压的影响: 有研究探索肾内 ACE 和 ACE2 在两肾一夹导致的肾血管性高血压大鼠模型中的作用。在两肾一夹高血压进程早期, 肾内 ACE 水平未改变, ACE2 水平下降。然而, 在 5 周时, ACE 表达增加, ACE2 表达仍然下降。该研究进一步显示, 在受夹肾脏的远端小管中 AT₁R 表达最初受抑制, 但是在高血压维持阶段增加。这些研究数据表明, ACE2 表达下降也许对最初高血压形成起重要作用, 而 ACE 对维持血压升高发挥重要作用。同时表明, 同步增加的 ACE 和 AT₁R 将进一步发挥作用以维持肾血管性高血压^[16]。而对两肾一夹高血压大鼠应用缬沙坦后, 不但有效降低了血压, 还可以增加组织中 ACE2 表达、降低 ACE 表

达^[17]。相同结果在不同类型的高血压鼠模型中也得到了验证。

其中一项研究选取与人原发性高血压相似的肥胖型 Zucker 鼠, 对其进行氧化应激引起此模型发生高血压及其肾内 RAS 成分不平衡。其结果为 ACE、AT₁R 表达增加, ACE2、MasR 表达下降; 当应用抗氧化剂后, 表现为血压下降, ACE、AT₁R 表达下降, ACE2、MasR 表达上升^[18]。此结果与另一高盐饮食诱导的高血压鼠模型研究结果相似。通过给予 SD 鼠高盐饮食后, 测定其血压及运用免疫组化方法测定肾脏内 RAS 成分的变化情况。由于高盐饮食 3 周导致 SD 鼠平均动脉压升高, Ang II 和 AT₁R 染色强度增加, ACE2 染色强度下降。当使用抗氧化剂后, 不但降低了升高的血压, 而且反转了肾脏内 RAS 成分的不平衡, 包括降低了 Ang II 和 AT₁R 染色强度, 同时增加了 ACE2、Ang1-7 及 MasR 染色强度^[19]。由此可见, ACE/ACE2 表达失衡与血压改变密切相关。因此, 提出降低 ACE 表达或者增加 ACE2 的表达也许对防治高血压具有重要意义。

了解在高血压动物模型中 ACE 和 ACE2 的表达情况后, 也有研究专门检测人体组织和外周循环中 ACE 和 ACE2 的表达情况, 发现高血压时 ACE 和 ACE2 表达也发生变化。检测妊娠高血压疾病胎盘组织中 ACE2 和 ACE 的表达情况。其结果为患有妊娠高血压疾病者的胎盘组织中 ACE2 和 ACE 基因表达明显增强, 并且轻中度妊娠高血压疾病患者其胎盘组织中 ACE2 mRNA/ACE mRNA 比值升高, 且高于重度妊娠高血压患者。认为此原因可能是高血压处于轻中度时, ACE2 mRNA/ACE mRNA 比值升高也许是一种代偿机制, 有利于 Ang II 的降解, 促进 Ang1-7 的生成, 从而能够起到降低血压及改善胎盘功能的作用, 而患有重度妊娠高血压疾病时, 这种代偿功能将会减退或消失, 最终加剧高血压的进展^[20]。

此外, 有研究检测血清中 ACE 和 ACE2 活性。测定患有不同心血管疾病患者血清中 ACE 和 ACE2 活性, 发现高血压患者 ACE2 活性高于健康对照者。同时, 当高血压患者发生左心室射血功能下降性心力衰竭时, ACE2 活性继续升高。ACE2 活性增加的原因可能是因为 ACE2 发挥保护作用, 通过增加其表达量来对抗 RAS 活化造成的功能紊乱。然而, 另一原因可能是由于组织上结合型 ACE2 脱落增加, 因此, 释放到循环中的可溶形式的 ACE2 增多。这将导致组织中 ACE2 量降低, 促进了组织中 Ang II 的积累,

从而引起高血压的发生、发展。然而,测定血清中 ACE 活性发现,健康对照者其血清中 ACE 活性高于高血压患者,认为其原因可能是因为高血压患者应用了 ACE 抑制剂,这类药物专门抑制 ACE 的活性。

三、展 望

高血压是我国心脑血管疾病发生的主要原因,其发生、发展过程中涉及多个系统的参与,研究表明 RAS 是参与血压调节的重要系统。RAS 又分为系统性 RAS 和局部组织 RAS,其中以肾内 RAS 作为研究对象的较多^[21]。ACE 和 ACE2 是 RAS 中的重要组成部分,现研究已明确 ACE 和 ACE2 在高血压中起着相反作用,但接下来的研究仍需要明确这两种酶是如何相互作用来调节血压稳定,又是如何打破两者之间的平衡导致高血压的发生发展。研究高血压循环系统中 ACE 和 ACE2 活性时,发现 ACE2 活性升高,不能明确其原因是因为 ACE2 发挥血压调节的保护作用,通过升高其活性以对抗 RAS 活化造成的功能紊乱,还是高血压发生导致的结果,由于组织结合型 ACE2 脱落增加,导致释放到循环系统中的 ACE2 增多。同时,以人作为研究对象时,未见同步测定其局部组织中 ACE 和 ACE2 的表达情况的相关报道,因此,不能明确循环系统中 ACE 和 ACE2 与局部组织中 ACE 和 ACE2 的关系。此外,RAS 中除了 ACE - Ang II - AT₁R 轴和 ACE2 - Ang1 - 7 - Mas 轴外,RAS 的其他成员也参与高血压调节。ACE3 是否也参与了血压的调节仍需进一步研究。

参考文献

- Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin - angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A):21 - 38
- Fagyas M, Ári K, Siket I M, *et al.* New perspectives in the renin - angiotensin - aldosterone system (RAAS) I: endogenous angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e87843
- Fagyas M, Ári K, Siket IM, *et al.* New perspectives in the renin - angiotensin - aldosterone system (RAAS) II: albumin suppresses angiotensin converting enzyme (ACE) activity in human[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e87844
- Fagyas M, Ári K, Siket IM, *et al.* New perspectives in the renin - angiotensin - aldosterone system (RAAS) III: endogenous inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) provides protection against cardiovascular diseases[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e93719
- Rella M, Elliot JL, Revett TJ, *et al.* Identification and characterisation of the angiotensin converting enzyme - 3 (ACE3) gene: a novel mammalian homologue of ACE[J]. *Bmc Genomics*, 2007, 8(1):194
- Inoue N, Kasahara T, Ikawa M, *et al.* Identification and disruption of sperm - specific angiotensin converting enzyme - 3 (ACE3) in mouse[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10301
- Yu C, Tang L, Liang C, *et al.* Angiotensin - converting enzyme 3 (ACE3) protects against pressure overload - induced cardiac hypertrophy[J]. *J Am Heart Association*, 2016, 5(2):261 - 272
- Gonzalezvillalobos RA, Janjoulia T, Fletcher NK, *et al.* The absence of intrarenal ACE protects against hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5):2011 - 2023
- Giani JF, Bernstein KE, Janjoulia T, *et al.* Salt sensitivity in response to renal injury requires renal angiotensin - converting enzyme[J]. *Hypertension*, 2015, 66(3):534 - 542
- Giani JF, Eriguchi M, Bernstein EA, *et al.* Renal tubular angiotensin converting enzyme is responsible for nitro - L - arginine methyl ester (L - NAME) - induced salt sensitivity[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(4):856 - 867
- 孙经武, 房灿, 刘冉冉. 缬沙坦对自发性高血压大鼠血管中血管紧张素转化酶 2mRNA 表达的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(5):355 - 358
- 孙经武, 刘冉冉, 刘成霞, 等. 缬沙坦对自发性高血压大鼠肾脏和脑组织中血管紧张素转化酶 2 表达的影响[J]. *华西药理学杂志*, 2013, 28(4):356 - 359
- Berger RC, Vassallo PF, Crajoinas RO, *et al.* Renal Effects and underlying molecular mechanisms of long - term salt content diets in spontaneously hypertensive rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0141288
- Klimas J, Olvedy M, Ochodnickamackovicova K, *et al.* Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8):1965 - 1974
- Husková Z, Kopkan L, Cervenková L, *et al.* Intrarenal alterations of the angiotensin - converting enzyme type 2/angiotensin 1 - 7 complex of the renin - angiotensin system do not alter the course of malignant hypertension in Cyp11a1 - Ren - 2 transgenic rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(4):438 - 449
- Yang GK, Da WJ, Yu HL, *et al.* Sequential activation of the intrarenal renin - angiotensin system in the progression of hypertensive nephropathy in Goldblatt rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(1):195 - 206
- 杨丽丽, 余静, 张正义. 缬沙坦对两肾一夹高血压大鼠 ACE2/ACE 表达的影响[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(3):89 - 91
- Luo H, Wang X, Chen C, *et al.* Oxidative stress causes imbalance of renal renin angiotensin system (RAS) components and hypertension in obese Zucker rats[J]. *J Am Heart Association*, 2015, 4(2):1 - 10
- Cao G, Penna SLD, Kouyoumdzian NM, *et al.* Immunohistochemical expression of intrarenal renin angiotensin system components in response to tempol in rats fed a high salt diet[J]. *World J Nephrol*, 2017, 6(1):29 - 40
- 贾春文, 熊勋. 妊娠高血压疾病胎盘组织 ACE2 和 ACE 的表达及其临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2015, 43(1):62 - 64
- Yang T, Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin - angiotensin system: an update[J]. *J Am Soc Nephrol JASN*, 2017, 28(4):1040 - 1049 (收稿日期:2017 - 12 - 27)

(修回日期:2017 - 12 - 28)