



诺华高血压系列丛书



肾素—血管紧张素— 醛固酮系统与心血管病

黄 峻 ©主编



中国协和医科大学出版社

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 与心血管病

黄 峻 主编

 中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心血管病 / 黄峻主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2015. 3

ISBN 978-7-5679-0263-3

I. ①肾… II. ①黄… III. ①肾上腺素-关系-心脏血管疾病 ②血管紧张素-关系-心脏血管疾病 IV. ①R54 ②R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 026782 号

肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心血管病

编 者: 黄 峻
责任编辑: 田 奇

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开
印 张: 16.75
字 数: 350 千字
版 次: 2015 年 4 月第 1 版 2015 年 4 月第 1 次印刷
印 数: 1—3000
定 价: 68.00 元

ISBN 978-7-5679-0263-3

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心血管病

主 编：黄 峻

副主编：邹云增 苏定冯

编 者：（以篇章署名为序）

- | | | | |
|-----|-----------------------|-----|----------------|
| 王时俊 | 复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所 | 程 军 | 浙江大学附属第一医院 |
| 邹云增 | 复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所 | 周静怡 | 浙江大学附属第一医院 |
| 徐 标 | 南京大学医学院附属鼓楼医院 | 吕妍琨 | 河北省人民医院 |
| 吴 剑 | 复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所 | 郭艺芳 | 河北省人民医院 |
| 张 磊 | 复旦大学附属中山医院 | 吴青青 | 武汉大学人民医院 |
| 姜 红 | 复旦大学附属中山医院 | 蔡国君 | 第二军医大学药学院 |
| 何 强 | 浙江省人民医院肾病科 | 李 玲 | 第二军医大学药学院 |
| 孙筱璐 | 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 | 于剑光 | 第二军医大学药学院 |
| 王怡璐 | 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 | 苏定冯 | 第二军医大学药学院 |
| 宋 雷 | 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 | 刘 冲 | 第二军医大学药学院 |
| 徐 蔓 | 武汉大学人民医院 | 王志斌 | 第二军医大学药学院 |
| 唐其柱 | 武汉大学人民医院 | 张 跃 | 天津医科大学第二医院 |
| 钟久昌 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 | 李广平 | 天津医科大学第二医院 |
| 朱鼎良 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 | 王鸿懿 | 北京大学人民医院 |
| 田 野 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | 刘 靖 | 北京大学人民医院 |
| 董增祥 | 哈尔滨医科大学附属第一医院 | 黄 峻 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 朱伟东 | 同济大学医学院 | 韩 凌 | 首都医科大学附属复兴医院 |
| 朱凌倜 | 复旦大学附属中山医院 大连医科大学附属一院 | 王吉云 | 北京同仁医院 |
| | | 李彦明 | 北京同仁医院 |
| | | 周亦伦 | 首都医科大学附属北京朝阳医院 |
| | | 刘文虎 | 首都医科大学附属北京友谊医院 |
| | | 王春雪 | 首都医科大学附属北京天坛医院 |
| | | 李 洁 | 北京同仁医院 |
| | | 史旭波 | 北京同仁医院 |

特约审稿专家：朱鼎良

致谢和声明

本书由北京诺华制药有限公司医学事务部高血压领域发起、组织并资助出版，作为诺华高血压系列图书之一，内容均来自作者独立观点，并由作者独立撰写。

在此衷心感谢下列人员在本书策划、统筹、组织编写中提供的协助：

向小峰、曹剑秋、黄芳敏、付晓颖、谷希达、聂贝贝、杜怡青、何裕嵩、邱歆海。

序 言

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 已被发现 100 多年。其调节体液平衡, 升高血压的基本功能众人皆知。应用阻断血管紧张素转换酶及血管紧张素受体阻断剂治疗高血压, 已经是临床常规。据此, 反证了此系统对高血压病发生机制的重要地位。

随着血管紧张素作用的信号系统更全面被阐明, 系统中最活跃的成分—血管紧张素 II (Ang II) 除与高血压有关外, 还参与众多升高血压以外的作用, 包括细胞分裂周期控制、代谢调节、凋亡和免疫等。上述这些作用与众多疾病的病理生理过程密切相关, 特别在心血管结构重塑、肾疾病进展、糖尿病胰岛素代谢异常等等。由此, 除治疗高血压以外, 阻断 RAS 又成为治疗心血管病、肾疾病和糖尿病等病变进展的重要适应证。上述推断, 也在众多的大型临床试验得到证实。据此, RAS 的发现进程以及干预手段的发展为临床治疗领域的进展做出了重大的贡献。

然而, 在肯定上述贡献的同时, 我们也还不得不看到下列的事实。他们是: ①阻断 RAS 对疾病的干预程度依然有限, 在众多大型临床试验中对心血管病变例如减少左心室肥大与对照药物比较, 最多不超过 30%。②某些临床试验阻断 RAS 对该病的某单一指标有效, 但对全因死亡率并无差异。③许多疾病 (特别心、肾疾病中) 由于高血压常常为主要临床重要表现之一, 而任何阻断 RAS 的药物应用对长期事件影响的评价中, 很难除外血压下降所起的贡献。④为符合临床试验必须遵守的伦理原则, 多种药物同时应用常常难以避免, 因此也难除外 RAS 阻断以外的作用。

产生上述现象的可能原因可以很多, 但是 RAS 系统认识的欠全面性, 据此开发出针对 RAS 阻断药物的局限性可能是原因之一。事实上, 正如本书所描述的众多新概念所述 RAS 已经有许多全新概念。它们概括起来至少有: 新成分的增加; 传统 RAS 所认为的单一关键作用物 Ang II 的认识更新; RAS 系统作用模式的多样性等。这些新的认识, 不仅进一步提供除降压以外 RAS 其他作用的现实, 更改变了传统认为 RAS 是一个内分泌系统的旧观念。相信上述的新认识, 必然使人们对 RAS 更多病理生理过程有新的认识, 也一定会发展出更有针对性的治疗新手段, 从而达到更理想的临床治疗结果。

现在已知除 Ang II 以外, RAS 系统中最终可以生成的有活性的多肽还可以有 Ang III、Ang IV、Ang (1-7)、Ang (3-4) 以及 AngA 等。传统的由血管紧张素酶 (ACE) 通过对血管紧张素 I 而生成的 Ang II 已经不是唯一转换模式。例如, ACE2 转换生成

的 Ang (1-7) 以及 AngⅣ, 都已证实无论在生理或一些重要病理生理过程中起重要作用。与此同时, AngⅡ作用的受体除先前已广泛注意的 AT_1R 和 AT_2R 外, ACE2/Ang (1-7) /Mas 等受体也十分重要。后者可以对抗 AT_1R 过度刺激的作用, 从而使二者起到相互缓冲影响。

肾素、前肾素和血管紧张素转化酶是既往认为 RAS 系统最主要酶。目前则已知血管紧张素酶 2, 多种氨基肽酶 (aminopeptidase), neprylisin (NEP) 等对形成诸多 RAS 新成分起很大作用。它们在某些特殊背景和部位起关键作用。例如, 在肾近端小管刷状缘生成的 Ang (1-7), 主要由前述的两种酶水解生成, 在肾小球的 Ang (1-7) 则由多种氨基肽酶水解生成, 此在一些类型高血压、糖尿病肾病发病等可能有重要现实意义。

AngⅡ生成后进入血循环到达靶器官进而与相关受体结合而发挥生物作用是传统的共识, 亦即内分泌作用。由于局部 (组织) RAS 的发现, 此种概念已经完全改观。已经明确众多器官有 RAS 组成的许多独立成分, 它们成为组织 (或局部) RAS。在这些局部 RAS 中, 同一器官中不同组织 RAS 的成分可以不同。例如, 心肌细胞和心脏间质细胞中, 肾足突细胞和近端肾小管上皮细胞上 (前) 肾素、血管紧张素转化酶、Ang (1-7) 等都相差甚大。这些组织中的 RAS 的作用方式大多数是通过旁分泌、自分泌方式完成。例如, 肾近端小管含有的大量 ACE 和肾素, 通过多种分子信号参与了肾对钠盐的重吸收, 是高血压发生的关键。另外组织中的 RAS 成分浓度, 往往较系统中的浓度远远为高, 因此在病理过程中常常发挥重大作用。

传统认识的 RAS 系统作用的步骤。肾素-血管紧张素原-血管紧张素Ⅰ-血管紧张素转化酶-血管紧张素Ⅱ-受体-生物作用, 已经得到大大修正。肾素/ (前) 肾素可以直接通过一些信号途径不必通过生成血管紧张素原等直接对细胞作用, 促进包括 $TGF\beta$ 、PAI-1 等生成; ACE 作用同时也激起 ACE2 导致 Ang (1-7); AngⅡ与 AT_1R 、 AT_2R 同时作用结果既有相反又有相加作用。AngⅡ与受体结合以后结合的复合体转到细胞内过程的速度, 不但受另一些新发现的肽类控制, 还可以重新解离。这种解离出来的 AngⅡ, 可以和一些细胞内器上受体继续作用。这种作用有的是通过一些特殊受体, 有些通过血管紧张素转化酶, 有的则通过启动某些钙离子通道而完成。

综上所述, 可见现今对 RAS 的认识已远非昔比。由此也可以理解根据传统的认识所发展出阻断 RAS 的药物虽然对临床, 特别是对高血压、心、肾等疾病的重要贡献, 但是还有许多不尽人意的情况。笔者相信, 通过不断对本系统的探索研究, 必然会开发出更理想的药物。本书所介绍的许多新内容, 必定能引起我国临床工作者的关心和兴趣, 从而引导出更多医师对本领域的重视。

林善钺

复旦大学华山医院

前 言

在心血管疾病这个大舞台上，肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）被公认为是一个重要角色，绝不是配角。在心脏病学的教科书、专著和文献中，RAAS 是经常会被提到的一个名称。对于心血管疾病的预防、治疗，以及其机制的阐明，都可能涉及 RAAS 的功能和作用。这种情况在心血管疾病领域并不常见，RAAS 的重要性由此可见一斑。

RAAS 研究是心血管疾病漫长探索中的极其精彩的华章。肾素的发现距今已逾 120 年，而第一个 RAAS 阻滞剂卡托普利上市至今也有 50 多年。RAAS 结构和功能的发现及阐明有力推动了心血管疾病研究上了一个新台阶，也是该领域的重大事件。著名的美国心脏病学专家 Braunwald 列举了近百年心血管病领域影响最大的几类药物，其中就有 RAAS 阻断剂，即血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素受体阻滞剂（ARB）。

RAAS 研究为心血管疾病的防治做出过重大贡献。以心力衰竭为例，与 20 世纪 80 年代相比，该病的病死率已降低了 50%~80%，这一惊人成就的取得得益于心力衰竭机制的阐明和 RAAS 阻滞剂的积极应用。20 世纪 80~90 年代，基础和实验研究已充分表明，心力衰竭的主要机制是心肌重构，后者又与 RAAS 的过度激活密切相关。尔后一系列的临床研究证实 RAAS 阻断剂（如 ACEI、ARB 和醛固酮阻断药）能显著降低慢性收缩性心力衰竭即射血分数降低的心力衰竭患者的病死率，改善预后，从而进一步证实基础研究关于 RAAS、心肌重构和心力衰竭的紧密因果关系结论是正确的。这样的关系实际上也一定程度存在于其他常见心血管疾病（如高血压、冠心病）的发生发展之中，成为现代心血管病治疗中广泛应用 RAAS 阻断剂的理论、实验和循证医学的基础。

RAAS 研究今后仍将继续成为心血管疾病防治进展的推动力。RAAS 的新成员和新功能近几年陆续被发现和阐明，如血管紧张素转换酶 2（ACE2）、血管紧张素 Ang（1-7）、Ang（1-9）、MAS 受体等。其中 ACE2-Ang（1-7）-MAS 受体轴的功能广受关注，拓展了 RAAS 作用的深度和广度，成为研究 RAAS 和心血管疾病关系及其病理生理机制的新热点、新焦点，也显示该系统的基础和实验研究仍然有着广阔的空间。晚近有血管紧张素受体和中性内啡肽酶抑制剂（暂名为 LCZ696）在 PARADIGM-HF 研究中证实，其与血管紧张素转换酶抑制剂依那普利相比，可显著降低慢性射血分数降低性心力衰竭患者心血管病死率和因心力衰竭的住院率。这一

具有里程碑意义的研究不仅使我们未来又增加了一种有效的、与阻断 RAAS 作用有关的治疗药物，也开拓了心血管疾病药物研究的新方向，即对内分泌系统具有双重作用靶点的药物，未来将成为探索和寻找的重要途径。心血管疾病防治和新药开发已展示了光明的前景。

当我闭上眼睛回顾 RAAS 的百年探索之路，梳理我对这一系统的认识和理解，我的感觉有如仰望太空或凝视大海，高不可及和深不可测。较之我们已了解的知识，RAAS 的未知部分内容可能更多、更深、更广、更精彩，其实我们的探索之路还只是刚刚起步。今天，对这项工作认真进行阶段性总结、分析和评估很有必要，可以承前启后，鼓励和帮助更多的人尤其年轻学者投身于未来的探索之旅，可以推动我国的研究工作大步向前迈进，争取走到该领域的世界前列。

本书正是在这样的背景下应运而生。我们编写本书希望为从事心血管疾病基础、教学和临床研究的人员，为从事心血管疾病防治的医师包括心脏内科、心脏外科、老年医学科、内科和全科医学的医师提供最新的信息和资料。在读的医学专业大学生、研究生和实习医生亦可作为辅助读物。

本书的编写要求达到和符合以下预设的标准：①具有先进性，可反映该领域的最新进展和成果；②具有科学性，其观点应该是较为成熟和公认的。作者个人的意见，以及少数人的设想或推测，允许和鼓励发表和阐述，有利于读者兼收并蓄，但要求加以说明，并在篇幅上加以限制，只能占很小部分；③简明和精炼，本书并非鸿篇巨作，篇幅有限，要做到有一定的深度和广度，每一部分必须简明扼要，所表述的内容应是该领域中最基本、最重要、最新和最公认的。对于这些内容要求用精炼的文字来阐述。

全书分为 4 篇，即基础篇、病理生理篇、药物篇和临床篇，共 27 章。分别阐述 RAAS 的结构与功能、与疾病的关联、阻断 RAAS 药物及其作用机制、RAAS 阻滞剂和心血管疾病。

本书的编者都是知名的中青年学者，以内科尤其心脏内科专家为主，他们多年从事临床和医学教育工作，有扎实的专业知识功底，又有丰富的临床经验；也有从事基础和实验研究的专家，以及药学专家，均在工作上卓有成效，著述颇丰。他们在繁忙的工作之余，以求真务实的精神，一丝不苟地收集资料，结合自己的专长和经验，精心撰写文稿。本书是集体努力的结晶，各章节秉承编写者和专家负责制的原则，文责自负，体现各位作者的学术水平。我衷心地感谢各位作者的辛劳和对这一工作的支持。

我和我的同事们尽管作了努力，力争把本书写好编好，但本人水平和经验有限，未必能如愿。书中如有疏漏和错误，恳请同道们和广大读者不吝批评指正。

黄 峻

于南京医科大学第一附属医院

2014 年 11 月 2 日

目 录

基础篇 RAAS 的结构和功能

第 1 章 RAAS 的历史回顾	1
第一节 肾素系统——RAAS 的源头	2
第二节 血管紧张素系统——RAAS 系统的核心环节	5
第三节 醛固酮系统——RAAS 的逃逸效应	12
第 2 章 AT_2 受体和心血管病	23
第 3 章 RAAS 研展新进展: Ang (1-7)、ACE2 和新的成分	28
第一节 ACE2/Ang (1-7)/Mas 轴对心血管系统功能的调节	29
第二节 Apelin/APJ 对心血管系统功能的调节	33
第三节 AT_2 -R 对心血管系统功能的调节	36
第四节 RAAS 的其他新成员	38
第五节 结语	44
第 4 章 心血管中的局部 RAAS 及其作用	53
第 5 章 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与肾	69
第 6 章 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的基因遗传学进展	76
第 7 章 缓激肽系统与 RAAS 的关系	81
第一节 缓激肽系统与缓激肽	81
第二节 缓激肽系统的作用	84
第三节 缓激肽系统与肾素-血管紧张素系统	88
第 8 章 RAAS 相关成分的测定	93

病理生理篇 与疾病的关联

第 9 章 衰竭心脏的心肌结构重构、电重构和 RAAS	105
第 10 章 RAAS 与动脉粥样硬化	111
第 11 章 糖尿病与 RAAS 阻断药	120

2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心血管病

第 12 章 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与老年心血管疾病 124

第 13 章 缓激肽系统与心血管疾病 130

 第一节 概述 130

 第二节 缓激肽系统与高血压 131

 第三节 缓激肽系统与冠心病 133

 第四节 缓激肽与心肌疾病 136

 第五节 缓激肽与心力衰竭 137

药物篇 阻断 RAAS 药物的药理学

第 14 章 阻断 RAAS 的药物分类和历史沿革 141

第 15 章 肾素抑制剂——阿利吉仑 148

第 16 章 血管紧张素转换酶抑制剂 157

第 17 章 血管紧张素 II 受体阻断药 167

第 18 章 醛固酮阻断药 172

临床篇 RAAS 阻断药和心血管疾病

第 19 章 ACEI 治疗高血压和左心室肥厚 180

第 20 章 肾素抑制剂阿利吉仑在高血压治疗中的地位 193

第 21 章 血管紧张素转换酶抑制剂治疗慢性心力衰竭 202

第 22 章 血管紧张素 II 受体阻断药治疗慢性心力衰竭 206

第 23 章 醛固酮阻断药治疗心力衰竭 213

第 24 章 RAAS 阻断药与心律失常 221

第 25 章 RAAS 阻断药与慢性肾病 228

第 26 章 RAAS 阻断药与脑卒中防治 242

第 27 章 RAAS 阻断药在冠心病治疗中的作用 249

而今迈步从头越——诺华高血压系列丛书后记 255

基础篇

RAAS 的结构和功能

第 1 章 RAAS 的历史回顾

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 是体内神经/体液调节的重要系统之一。RAAS 系统的研究始于肾素的发现, 1898 年, 瑞典著名的生理学教授 Robert Tigerstedt 在血液循环中发现肾素并首次报道, 至今 RAAS 系统的研究已经持续了一个世纪。在此期间 RAAS 系统中的成员陆续被发现, 包括血管紧张素 (Ang II)、血管紧张素转换酶 (ACE)、血管紧张素受体等, 以及它们的各个亚型蛋白或多肽, 还包括很多新近发现和尚未明确具体作用的分子, 它们共同组成了 RAAS 系统 (图 1-1), 并以激素释放的形式, 通过远端分泌, 旁分泌或者自分泌方式作用于靶器官或组织, 产生特异的生物化学信号, 实现细胞增殖/凋亡, 组织重构以及循环血容量和水盐代谢的调控。

经典的 RAAS 通路是由肝合成并释放血管紧张素原 (AGT) 入血液循环, 经肾近球部细胞分泌的肾素水解 AGT, 产生不具生物活性的十肽分子 (Ang I), 在经过血浆或组织, 特别是肺组织血管内皮产生的 ACE 进一步水解形成有生物活性的 Ang II (八肽分子), Ang II 主要和对应靶器官的血管紧张素 II 一型受体 (AT_1) 结合, 实现 RAAS 的核心效应, 血管收缩, 血压升高, 正性肌力增加, 以及靶器官重构和细胞纤维化等病理性变化。然而近几年研究发现, 除去经典的 RAAS 途径, 局部组织液存在独立的 RAAS 系统, 特别是心、肾、脑以及血管平滑肌等 AT_1 受体高表达的靶器官或组织, 而且随着局部 RAAS 系统的最新研究不断深入, 学者们倾向于局部 RAAS 系统的构成要比预想的复杂, 而且存在许多的正负平衡调控机制, 特别是在心血管疾病的发生发展中起到非常关键的作用。本章节内容将围绕 RAAS 系统的研究历程进行历史性追溯, 并对 RAAS 系统研究未来的方向作一些展望。

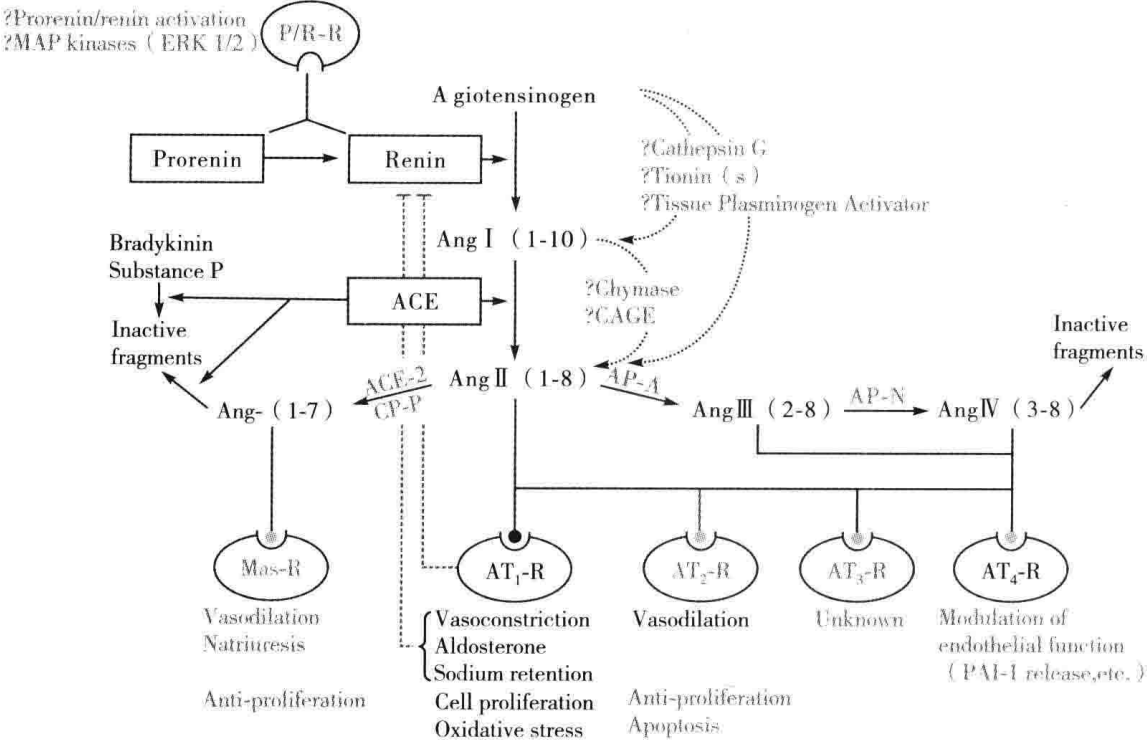


图 1-1 RAAS 系统全景示意 (引自 JMCP, 2007, 13 (8) : S9-S20)

第一节 肾素系统——RAAS 的源头

一、肾素的发现和结构特性

肾素，是一种 pH 值偏酸性的糖蛋白，由 240 个氨基酸组成，分子量为 35 ~ 40kD，对热不稳定，但高度特异性作用于底物——血管紧张素原（AGT），主要由肝分泌，故又称为血管紧张素原酶。

1898 年对于 RAAS 系统的发现具有里程碑式纪念意义的开始，Tigersterdt 和 Bergmann 共同发表的论文，在兔的肾皮质中提取到一种不耐热活性物质，他们将之命名为“肾素”，并假定这种由肾分泌的激素参与了动脉血压升高的调控。然而这一观点被医学界长期置于忽视和怀疑的状态，直到 1934 年，Goldblatt 和他的团队通过钳夹犬的一侧肾动脉，构建肾动脉狭窄模型，仅过了两天犬便开始出现高血压和一侧肾缩小，并且在该模型中分离到另外一种耐热的生物活性物质（即后来发现并证

实的血管紧张素),从而科学家们开始相信,在肾内确实存在着分泌这样一种激素,它在应激状态下大量分泌,通过酶水解方式释放大量缩血管物质进入血管,造成血管收缩和血压升高。到了1950年时,大量文章陆续报道了 Ang I 和 Ang II 的发现和 RAAS 系统中的重要作用,同时对于血管紧张素的源头 (AGT 和肾素) 才逐渐有了进一步的了解。

二、影响肾素表达和分泌调节机制

肾素最初来源于肾皮质合成的肾素前体,亦即前肾素原;经过肾近球细胞转运加工,特别是经过细胞内糖基化修饰形成肾素原;最终由肾入球微动脉管壁平滑肌样上皮细胞——球旁细胞 (juxtaglomerular cell) 合成、储存,同时通过 N 端-43 个氨基酸肽链的剪切,形成具有生物活性的肾素,在细胞形态上出现含有丰富的细胞内颗粒 (蛋白水解酶),以胞吐的方式释放到肾小球和血循环中。因此,肾素本质上是一种蛋白水解酶。肾素除了在肾大量表达以外,在其他重要器官也有表达,1967 年, Nature 杂志发表了一篇文章,证实在新生婴儿的胃液中提取到了肾素,此后的最新研究认为在心脏和血管中可能也存在局部的肾素或者类肾素分泌,目前这些来源的肾素的分子作用机制还不清楚。

肾素经肾静脉进入血液,主要作用于肝分泌的 α_2 球蛋白 (含有 AGT),催化其形成生物活性低的 Ang I。这里需要注意的是,AGT 是肾素作用的唯一底物,同时肾素是形成 RAAS 生物信号链的起步和限速酶,因此,肾素是名副其实的 RAAS 系统源头,肾素释放的多少直接决定了血浆中 Ang I 和 Ang II 的浓度和 AT_1 受体激活的关键性条件。促使活性肾素分泌的神经系统方面因素包括:①位于肾窦的压力感受器对于入球小动脉压力变化的感应;②肾小球球旁细胞群以及远端小管致密斑细胞一起构成的球旁触发器,监测流经肾小管致密斑上的 Cl^- 离子浓度变化;③ β_1 肾上腺素受体介导的交感神经兴奋;④Ang II 产生对于球旁器的刺激负反馈机制。肾小球灌注压力降低或者肾小管致密斑 NaCl 交换减少,刺激中枢交感神经兴奋,刺激球旁器合成和分泌肾素增加。

体液调节是影响局部组织肾素分泌的另一重要原因。最先被发现是 Ang II 对于肾素的负反馈调节作用,由于 Ang II 的大量释放可以引起强烈的缩血管效应,循环血量增加;同时通过醛固酮分泌促进水、钠潴留,致使细胞外液量急增,导致反馈性抑制肾素的表达。此外,心房利钠肽 (ANP) 通过影响球旁致密斑钠离子负荷,以及肾血管压力感受器,也可抑制肾素的分泌。相反,另外一些体液调节因子,如前列腺素 E_2 (PGE_2)、花生四烯酸则促进了肾素的表达和释放。因此,肾素除了在肾表达,在其他组织包括前列腺、卵巢和内脏脂肪组织亦有合成。长期困惑科学家

们的一个问题是 Ang II 或者 PGE₂ 对于肾素的正负性调控,其潜在的分子机制是什么?在 21 世纪前期的几项最新研究中证实,一氧化氮(NO)对于 RAAS 系统,特别是肾素产生有着重要调节作用,内皮细胞来源的 eNOS 酶具有刺激肾素分泌的效应,而 Ang II 对于 eNOS 有明显抑制作用,并导致内皮功能紊乱;PGE₂ 则可促进 eNOS 合成,从而为体液调节肾素分泌的分子机制提供了一种可能的解释。

三、前肾素和肾素受体的生物学效应

近年来研究热点关注到合成肾素的前体物质——前肾素,传统观点一度认为前肾素不具生物活性,但是在肾以外的睾丸、卵巢以及胎盘等组织中都可以检测到。早在 1987 年的两项研究就证实,妊娠妇女的血浆前肾素水平明显增高,而且在羊水中可以被检测到,但是其具体生物学效应不清楚。另一项研究通过双侧肾切除术,血中肾素的水平明显降低而前肾素依然维持较高水平,进一步明确了前肾素的来源多样性。令人感兴趣的是,在免疫性肾病患者中,血中检出的 70% 以上是前肾素物质;此外,Luetscher 等发现糖尿病患者的前肾素水平是正常人的 100 倍,反而血肾素水平不高。这些重要的发现提示前肾素可能也具备生物学效应,目前该病理分子机制还不十分明确,可以确认的是前肾素与蛋白尿和视网膜病变有着很大的关联性。

关于前肾素最知名的研究应归属 Veniant 等的研究成果,他们通过构建肝过表达前肾素的小鼠模型,在饲养过程中观察到该小鼠有严重的心脏肥大和弥漫性血管病变以及肾小球硬化症。上述结果提示,前肾素除了作为肾素的前体物质以外,还可能存在其他重要的生物学效应。

1994 年,发表于《高血压》和《高血压杂志》的两篇文章,分别在大鼠和猪的心脏模型中发现了定位于细胞膜的肾素结合蛋白,当时认为在心脏可能存在肾素的受体,目前公认的前肾素/肾素受体有三类,前两类受体已经被成功克隆并命名:(P) RnBP 和 M6P 受体。(P) RnBP 受体也可以和 Ang I 结合,(P) RnBP 敲除小鼠具有正常的血压和血浆肾素活性,因此推断该类受体与前肾素的活化,肾素介导的生物活性无关。第二类 M6P 受体也是 IGF-Ⅱ 的受体,目前认为此类受体参与了前肾素的加工转运,通过氨基酸剪切修饰,使成熟的肾素向细胞外分泌。M6P 受体是一类 G 蛋白偶联受体,考虑到 G 蛋白介导的第二信使的信号转导作用,该类受体可能也参与了肾素的激活和信号传递。

四、肾素抑制剂的研发

肾素是 RAAS 系统中 Ang II 生成的起始,也是 Ang II 活性的限速步骤,因此阻断肾素应该是阻断 RAAS 系统最理想的选择。虽然,目前 ACEI 和 ARB 类的阻断药已

经广泛应用于高血压和心脑血管疾病，但是长期使用会引起肾素活性反馈性升高，最终导致 Ang II 分泌再次增加和顽固性病理改变。

1957 年，Skeggs 就提出肾素是 RAAS 系统的启动环节，开发肾素抑制剂可能成为控制该酶促级联反应引起的 RAAS 激活的最佳手段。然而，由于早期肾素抑制剂的特异性较差，而且其对于靶器官的毒副作用较强，所以肾素抑制剂的研发之路较为坎坷。最早期肾素抑制剂针对肾素作用的底物——AGT，属肽类抑制剂，严格意义上应该称为血管紧张素原抑制剂。主要有：雷米克林（Remikiren）和环丙吉仑（Ciprokiren）。由于该类抑制剂的生物活性差，易于水解且生物半衰期短，故临床应用价值低。在此基础上又开发了近似的拟肽类肾素抑制剂，例如，CGP38560、EMD51921，但是仍然没有解决口服给药的局限性。

阿利吉仑（Aliskiren）是第二代口服型肾素抑制剂的典型代表，并于 2007 年经美国 FDA 批准临床应用的抗高血压药物。阿利吉仑较第一代肾素抑制剂，具有强效，低分子量和高度特异性阻断肾素的优点。

五、肾素抑制在 RAAS 系统中的应用前景

越来越多的研究表明，机体内很多器官组织均有肾素的合成和分泌，而且局部肾素的活性和生物学效应和经典 RAAS 系统有较大差异，此外，前肾素和肾素受体的研究尚不够深入，还有很多生物特性和分子机制没有阐明。因此，这些都很大程度限制了高选择性肾素抑制剂的开发，相信随着肾素系统中各个蛋白分子的作用逐渐明确，未来可以开发出高特异性和选择性的肾素抑制剂，具有更为高效，更低毒性作用以及更好的药效动力学。此外，结合肾素抑制剂和其他 RAAS 环节阻断药的联合制剂，如新型抗高血压药物——阿利克仑和 AT_1 受体阻断药缬沙坦结合在一起的制剂（商品名：Vahurna）已经美国 FDA 批准并上市，在单一抑制剂治疗心血管疾病和控制血压无效的患者中广泛应用。随着基础研究的不断深入，制药技术的飞速发展，下一代肾素抑制剂以及新型复合型降压药，会是难治性高血压患者的希望和福音。

第二节 血管紧张素系统——RAAS 系统的核心环节

一、血管紧张素 II 的生物学特性和发现史

血管紧张素 II（Ang II）是 RAAS 系统中最重要的一部分，经典 RAAS 途径的 Ang II 来源于肝合成的血管紧张素原（AGT），经肾素水解形成 Ang I，再经肺

部血管紧张素转换酶（ACE）剪切 C-末端两个氨基酸残基形成八肽段的 Ang II。此外，Ang II 还可以通过糜酶途径产生，主要是由心、皮肤黏膜和一些大动脉中肥大细胞分泌的糜蛋白酶介导。包括糜蛋白酶、激肽释放酶和组织蛋白酶等多种丝氨酸蛋白酶都可水解 Ang I 形成 Ang II，而且在不同的哺乳动物水解方式有所不同。

Ang II 作为一种血管内的活性物质，很早就被研究人员发现并认可，然而多种实验技术尝试发现这一物质都效果不佳，直到 20 世纪 30 年代末，阿根廷布宜诺斯艾利斯大学的 Houssay 教授和美国印第安纳 Eli Lilly 实验室的 Page 两个独立研究小组几乎同时发现了 RAAS 系统，并证实了 Ang II 的存在。Ang II 的发现在医学和生物学界具有里程碑式的意义，它可以解释长期困扰研究者关于持续血压升高，血流动力学，血管病理性改变以及组织代谢等方面问题。此后不久，具有生物活性的 Ang II 肽段就被体外合成，Ang II 被应用于不同细胞的刺激实验，Ang II 介导的机体生物活性和病理机制逐渐清晰，同时也加深了对于 RAAS 系统的认识。

二、Ang II 的生物学效应

Ang II 的生物活性主要通过位于细胞膜上的血管紧张素 1 型受体（AT₁-R）——一种 G 蛋白偶联受体，结合后实现细胞内第二信使 G 蛋白和腺苷酸环化酶介导的信号转导，产生一系列的生物化学反应。Ang II 既可以通过自分泌/旁分泌作用于局部组织或细胞，也可以通过循环系统作用于远端靶器官，此外 Ang II 还可以胞内分泌形式作用于细胞亚器官。人体的心、肾、脑以及血管平滑肌等都有 AT₁ 受体的表达，Ang II 作用于中枢可导致交感神经兴奋；作用于外周血管，可导致静脉收缩，回心血量增加；作用于心脏可导致心肌肥厚和心室重构。

（一）Ang II 对血管收缩和血压升高的影响

Ang II 可以通过 4 种途径激活 RAAS 功能，调控血管的收缩。首先，Ang II 是具有非常强效的缩血管物质，可以直接刺激血管平滑肌丰富表达的 AT₁ 受体活化引起收缩反应；第二，Ang II 通过内分泌系统作用于交感神经末梢突触前膜的 AT₁ 受体，促进交感兴奋并且增加外周去甲肾上腺素的释放；第三，Ang II 可以作用于中枢神经延髓后的室旁核神经元，引起口渴反应和递质释放；此外，Ang II 还可以诱导肾上腺髓质嗜铬细胞释放儿茶酚胺，引起交感兴奋和血管收缩反应。

（二）Ang II 损伤血管和致内皮功能紊乱的机制

Ang II 结合内皮细胞的 AT₁ 受体，并通过信号交叉活化 NOX₂ 受体，激活细胞内 NADPH 酶的释放，诱导细胞内氧自由基的大量生成，最新研究发现 Ang II 信号还可