

肾素—血管紧张素系统 与心血管疾病

SHENSU-XUEGUANJINZHANGSU XITONG YU XINXUEGUAN JIBING

◎ 主编 杨志明 李建强

 军事医学科学出版社

腎臟—血管緊張素系統

◎ 心血管疾病

腎臟與心血管系統有密切的關係。腎臟能分泌腎素，進而產生血管緊張素，此種血管緊張素能引起血管收縮，使血壓上升。腎臟還能分泌紅血球生成素，使紅血球增加，血液黏稠度增加，也會使血壓上升。

◎ 腎臟與心臟

腎臟與心臟有密切的關係。腎臟能分泌腎素，進而產生血管緊張素，此種血管緊張素能引起血管收縮，使血壓上升。

腎臟還能分泌紅血球生成素，使紅血球增加，血液黏稠度增加，也會使血壓上升。

腎臟還能分泌腎素，進而產生血管緊張素，此種血管緊張素能引起血管收縮，使血壓上升。

腎臟還能分泌紅血球生成素，使紅血球增加，血液黏稠度增加，也會使血壓上升。

腎臟還能分泌腎素，進而產生血管緊張素，此種血管緊張素能引起血管收縮，使血壓上升。

腎臟還能分泌紅血球生成素，使紅血球增加，血液黏稠度增加，也會使血壓上升。

腎臟還能分泌腎素，進而產生血管緊張素，此種血管緊張素能引起血管收縮，使血壓上升。

腎臟還能分泌紅血球生成素，使紅血球增加，血液黏稠度增加，也會使血壓上升。

腎臟還能分泌腎素，進而產生血管緊張素，此種血管緊張素能引起血管收縮，使血壓上升。

腎臟還能分泌紅血球生成素，使紅血球增加，血液黏稠度增加，也會使血壓上升。

肾素-血管紧张素系统与心血管疾病

主 编 杨志明 李建强

军事医学科学出版社
· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

肾素-血管紧张素系统与心血管疾病/杨志明,李建强主编.

-北京:军事医学科学出版社,2010.9

ISBN 978-7-80245-542-9

I. ①肾… II. ①杨… ②李… III. ①肾上腺素-作用-
心脏血管疾病-研究 ②血管紧张素-作用-心脏血管疾病-研究
IV. ①R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 163058 号

出 版: 军事医学科学出版社

地 址: 北京市海淀区太平路 27 号

邮 编: 100850

联系电话: 发行部:(010)66931051,66931049,63827166

编辑部:(010)66931127,66931039,66931038

传 真: (010)63801284

网 址: <http://www.mmsp.cn>

印 装: 北京市顺义兴华印刷厂

发 行: 新华书店

开 本: 787mm×1092mm 1/16

印 张: 17.75

字 数: 439 千字

版 次: 2011 年 1 月第 1 版

印 次: 2011 年 1 月第 1 次

定 价: 35.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

本书系统阐述了肾素-血管紧张素系统的成分组成、代谢途径、生理作用和功能调节的基本理论,详细介绍了肾素-血管紧张素系统
在高血压、心力衰竭、心房纤颤、肺动脉高压、动脉粥样硬化和代谢综
合征等疾病发生发展中的作用机制,同时介绍了近年来国内外在该
领域,尤其是在心血管疾病方面的大规模临床试验资料,并集中展示
了作者近年在该领域的最新研究成果。为心血管临床医师和研究生
提供了较为翔实的参考资料。

《肾素-血管紧张素系统与心血管疾病》

编写人员名单

主 编 杨志明 李建强
副主编 康玉明 赵 卉 边云飞
编 者 (按姓氏笔画为序)
亢小红 边云飞 杨志明 杨慧宇
李建强 李占海 李海文 李 芳
李 慧 吴 蕊 张娜娜 张利峰
赵 卉 柴婵娟 康玉明 梁 斌
梁长清
责任编辑 王国晨

前 言

自 1898 年肾素被发现以来,有关肾素 - 血管紧张素系统 (renin-angiotensin-system, RAS) 的研究已经进行了 100 年。肾素是由肾近球细胞合成和分泌的一种酸性蛋白酶,经肾静脉进入血循环。血浆中的肾素底物(即血管紧张素原)在肾素的作用下水解,产生一个 10 肽,为血管紧张素 I。在血浆和组织中,特别是在肺循环血管内皮表面,存在有血管紧张素转换酶,在后者的作用下,血管紧张素 I 水解,产生一个 8 肽,为血管紧张素 II (Ang II)。然后通过组织中 Ang II 受体而发挥作用。许多组织中存在局部 RAS,在相应器官、组织、细胞的功能调节中起着重要作用。并与许多心血管疾病,包括高血压、冠心病、心力衰竭都有密切的关联。过去认为 Ang II 是唯一终末活性产物,所以对 Ang II 研究最多。但近年来,随着生物技术各个领域的发展,在 RAS 中发现了许多新的成员:血管紧张素转化酶 II (ACE II)、肾素受体、Ang-(1~7)、Ang-(1~7)受体 Mas。特别是最新证实的 Ang-(1~7)、转化酶 ACE2 和 Ang-(1~7)受体 Mas 使得我们对 RAS 有一个更为全面的认识:RAS 主要有两种功能,不同成员的功能不同,Ang II 发挥缩血管、促增殖功能,而 Ang-(1~7)主要发挥舒张血管、抗增殖功能;从另一层次讲,血管紧张素 II 2 型受体(AT₂)介导的功能常常拮抗血管紧张素 II 1 型受体(AT₁)介导的功能,同时还可能涉及 Ang-(1~7)受体 Mas。总之,RAS 的双重作用可以概括为 Ang II 与 Ang-(1~7)之间的对抗、AT₁ 与 AT₂ + Mas 之间的对抗。由此也为我们认识 RAS 对心血管疾病的影响提供了全新视角。

本书共分为十二章,系统阐述了RAS的基本理论及其在相关心脑血管疾病的作用机制,荟萃了近年来ACEI及ARB在心血管疾病的大规模临床试验,力求反映近年来该领域的最新研究成果,为心血管临床医师及研究生提供较为翔实的参考资料。书末以附录的形式集中展示了作者近年的研究成果供广大读者参考。需要提出的是,该系列研究得到了山西省科技攻关项目的大力支持,借此机会表示衷心的感谢!

在本书的编写过程中参阅了大量的国内外文献,限于篇幅只列出主要参考文献,在此向所有作者表示衷心的感谢。由于编者水平有限,经验不足,本书的疏漏谬误之处在所难免,敬请同道批评指正。

杨志明

2010年6月于山西医科大学第二医院

目 录

| | |
|--|-------|
| 第一章 肾素-血管紧张素系统的代谢途径 | (1) |
| 第一节 肾素-血管紧张素系统组成 | (1) |
| 第二节 血管紧张素系统各成分的生成与调节 | (5) |
| 第三节 醛固酮的生成与代谢 | (11) |
| 参考文献 | (12) |
| 第二章 肾素-血管紧张素系统的生理作用 | (15) |
| 第一节 肾素的生理作用 | (15) |
| 第二节 Ang II对心血管系统功能的调节 | (19) |
| 第三节 AT ₁ 受体介导的心血管功能 | (21) |
| 第四节 AT ₂ 受体介导的心血管功能 | (22) |
| 第五节 Ang-(1~7)的生理作用 | (23) |
| 第六节 ACE II - Ang-(1~7)-Mas 轴 | (28) |
| 参考文献 | (31) |
| 第三章 肾素-血管紧张素系统与高血压 | (33) |
| 第一节 肾素-血管紧张素系统在高血压发病中的作用 | (33) |
| 第二节 Ang-(1~7)与高血压病 | (40) |
| 第三节 局部肾素-血管紧张素系统与高血压病 | (45) |
| 第四节 作用于RAS的抗高血压药物研究进展 | (47) |
| 第五节 ACE I在高血压治疗中的应用 | (50) |
| 第六节 Ang II受体拮抗药在高血压治疗中的应用 | (55) |
| 第七节 高血压基因研究现状和展望 | (60) |
| 第八节 ACEI、ARBs药物抗高血压的大规模临床试验 | (67) |
| 参考文献 | (100) |
| 第四章 肾素-血管紧张素系统与心力衰竭 | (107) |
| 第一节 肾素-血管紧张素系统与左室肥厚 | (107) |
| 第二节 肾素-血管紧张素系统与心力衰竭 | (109) |
| 第三节 血管紧张素转化酶抑制剂治疗心力衰竭的大规模临床试验 | (113) |
| 第四节 Ang II受体拮抗剂治疗心力衰竭的大规模临床试验 | (123) |
| 第五节 醛固酮受体拮抗剂治疗心力衰竭的大规模临床试验 | (127) |
| 第六节 ACE II - Ang(1~7)-Mas 轴在心力衰竭中的作用 | (129) |
| 参考文献 | (132) |
| 第五章 肾素-血管紧张素系统与心房纤颤 | (137) |
| 第一节 心房纤颤的病因及发病机制 | (137) |

| | | |
|-------------|------------------------------------|--------------|
| 第二节 | RAS 与心房纤颤 | (138) |
| 第三节 | ACE I 与 ARBs 对心房纤颤的临床研究 | (140) |
| | 参考文献 | (142) |
| 第六章 | 肾素-血管紧张素系统与动脉粥样硬化 | (145) |
| 第一节 | 炎症反应在动脉粥样硬化中的作用 | (145) |
| 第二节 | Ang II 致动脉粥样硬化的机制 | (148) |
| | 参考文献 | (150) |
| 第七章 | RAS 系统对胆固醇逆转运的调节 | (153) |
| 第一节 | 胆固醇逆转运的机制 | (153) |
| 第二节 | 胆固醇逆转运相关蛋白分子 | (153) |
| 第三节 | RAS 系统对胆固醇逆转运的调节 | (159) |
| | 参考文献 | (160) |
| 第八章 | 肾素-血管紧张素系统与代谢综合征 | (163) |
| 第一节 | 代谢综合征概论 | (163) |
| 第二节 | 肾素-血管紧张素系统与代谢综合征 | (166) |
| 第三节 | 代谢综合征与心血管疾病 | (168) |
| | 参考文献 | (169) |
| 第九章 | 肾素抑制剂 | (172) |
| 第一节 | 肾素抑制剂的药理作用 | (172) |
| 第二节 | 肾素抑制剂分类 | (173) |
| 第三节 | 肾素抑制剂前景 | (174) |
| | 参考文献 | (175) |
| 第十章 | 血管紧张素转换酶抑制剂 | (177) |
| 第一节 | ACE 抑制剂的化学结构及分类 | (177) |
| 第二节 | 血管紧张素转换酶抑制剂的药理作用 | (178) |
| 第三节 | 血管紧张素转换酶抑制剂的临床应用及药效学 | (179) |
| 第四节 | 血管紧张素转换酶抑制剂的差别及选药 | (182) |
| 第五节 | 主要血管紧张素转换酶抑制剂的特点 | (186) |
| | 参考文献 | (193) |
| 第十一章 | Ang II 受体拮抗剂 | (197) |
| 第一节 | Ang II 受体的结构与功能 | (197) |
| 第二节 | Ang II 受体拮抗剂的分类与特征 | (201) |
| 第三节 | Ang II 受体拮抗剂的药理作用 | (203) |
| 第四节 | Ang II 受体拮抗剂的安全性和不良反应 | (207) |
| 第五节 | ARBs 与 ACE I 的比较 | (209) |
| | 参考文献 | (209) |
| 第十二章 | 肾素-血管紧张素系统与肺动脉高压的形成机制 | (211) |
| 第一节 | 缺氧性肺动脉高压发生机制中 Ang II 的作用 | (211) |
| 第二节 | Ang II 受体拮抗剂与肺动脉高压 | (213) |

| | |
|---|-------|
| 第三节 心房钠尿肽对肺动脉高压的影响 | (215) |
| 第四节 慢性阻塞性肺疾病对原发性高血压的影响 | (218) |
| 参考文献 | (220) |
| 附录 Ang-(1~7)抗动脉粥样硬化的系列研究 | (223) |
| 第一节 Ang-(1~7)干预动脉粥样硬化炎症机制的研究 | (223) |
| 一、Ang-(1~7)对 Ang II 诱导的脐静脉内皮细胞 MCP-1 和 ICAM-1 表达的影响 | (223) |
| 参考文献 | (230) |
| 二、Ang-(1~7)对 Ang II 诱导的脐静脉内皮细胞 VCAM-1 和 E 选择素 表达的影响 | (231) |
| 参考文献 | (237) |
| 三、Ang-(1~7)对 Ang II 激活人脐静脉内皮细胞 p38MAPK 表达的影响 | (238) |
| 参考文献 | (241) |
| 四、Ang(1~7)对 Ang II 诱导的人脐静脉内皮细胞 LOX-1 表达的影响及 机制分析 | (242) |
| 参考文献 | (248) |
| 五、Ang-(1~7)对 Ang II 诱导 THP-1 巨噬细胞 MMP-9 表达的影响 | (248) |
| 参考文献 | (252) |
| 六、血管紧张素(1~7)对 THP-1 源性巨噬细胞 CD ₄₀ /CD ₄₀ L 表达的影响 | (253) |
| 参考文献 | (256) |
| 第二节 Ang-(1~7)对脂质浸润机制干预的研究 | (257) |
| 一、Ang-(1~7)与 Ang II 对 THP-1 源性巨噬细胞内胆固醇外流的影响 | (257) |
| 参考文献 | (262) |
| 二、Ang-(1~7)和 Ang II 对 THP-1 源巨噬细胞高密度脂蛋白受体 SR-BI 表达的影响 | (263) |
| 参考文献 | (272) |

第一章 肾素-血管紧张素系统的代谢途径

第一节 肾素-血管紧张素系统组成

肾素-血管紧张素系统(rennin angiotensin system, RAS)主要由肾素、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)、血管紧张素原及若干产物组成。经典概念认为, RAS属于内分泌系统, 肾素主要由肾脏近球小动脉的近球细胞分泌, 可催化肝脏的血管紧张素原转化为血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I), Ang I 在肺脏循环中被来自肺上皮细胞的 ACE 降解为血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II), Ang II 及其产物 Ang III 还可刺激肾上腺皮质球状带合成并分泌醛固酮。RAS 不仅在维持水盐平衡中起显著作用, 而且也是循环血压及各个脏器血循环的重要调节系统。然而用同一水平的 Ang II 来控制如此广泛的具有不同作用的靶组织是难以解释的。近年来的研究证实, 大多数 Ang II 靶组织不仅含 Ang II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R), 而且也含有所有生成 Ang II 2 型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT₂R)的必要成分, 于是学者们提出局部组织 RAS 的概念, 并已分别在脑、心、肾、肾上腺等组织中证实。研究表明, 组织 RAS 的基因转录和表达, 并不依赖于血循环中的肾素、ACE 及血管紧张素原, 而是一个独立的系统。

一、肾素的结构与分布

肾素是由肾脏球旁细胞产生和分泌的一种蛋白水解酶, 主要来源于肾近球细胞, 首先肾素 mRNA 在肾近球细胞内翻译产生前肾素原, 然后再移去一个单肽并糖基化转变成肾素原。因首先在肾脏中提取而得名, 由入球小动脉的近球细胞(JG 细胞)合成、储存和释放, 其基因由 10 个外显子和 9 个内含子组成, 10 个外显子可以转录成 1500 个核苷酸组成的 mRNA, 翻译生成前肾素原; 9 个内含子含约 12 000 个碱基对, 经过逐步的加工和修饰, 形成分子量为 42 000 Da 的一种糖蛋白前肾素, 再经过激活酶的作用切掉 43 个氨基酸形成肾素。肾素由 340 个氨基酸组成, 分子量为 15 000~20 000 Da, 是一个天冬氨酰基蛋白水解酶, 含有 2 个氨基和游离-SH 基, 特异作用在血管紧张素原 14 肽末端的 2 个亮氨酸连接链, 生成 10 肽的 Ang I。

肾素 mRNA 在体内广泛分布, 但以肾脏为主, 除肾脏有其基因表达外, 在卵巢、垂体以及肾上腺都有肾素基因表达。

一些肾素原在细胞内转化成肾素, 另一些肾素原直接进入血液循环。血管组织对肾素原摄取较多, 因此血管可能是肾素原转化为肾素的主要部位。局部组织如肾脏、肾上腺、脑、心脏及卵巢等也有肾素原 mRNA 的表达, 说明局部组织也能合成肾素。但是, 局部组织产生的肾素主要来源于血浆, 还是来源于自身合成还有待于进一步研究。动物实验显示, 在脑和心血管系统, 肾素 mRNA 的表达水平较低, 但却可大量摄取肾素原, 从而导致局部肾素原的积聚并被激活进而转变为肾素。因此, 局部组织的肾素可来自血液, 也可自身合成。

肾素的基因表达受多种因素的调控, 低钠及 β -肾上腺素能受体激动剂可促进肾素 mRNA

的表达,而 Ang II 可抑制其表达。最近发现心血管局部可产生和分泌一种新的内分泌物质——肾素结合蛋白,可与肾素分子结合成异源二聚体,抑制肾素的活性,但它不能分泌出细胞外,是细胞内肾素的调节蛋白。

二、血管紧张素原的结构与分布

血管紧张素原是一种糖基化的 α_2 -球蛋白,它的氨基酸序列为: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-R。其基因由 5 个外显子和 4 个内含子组成,翻译成 477 个氨基酸组成的血管紧张素原前体,其中第 1~24 个氨基酸为信号肽,第 5~477 个氨基酸为血管紧张素的前体。血管紧张素前体分子中第 25~34 个氨基酸片段组成的 10 肽即为 Ang I。Ang I 活性很弱,但可以降解为各种不同的多肽片段发挥其生物活性,主要包括 8 肽的 Ang II、7 肽的血管紧张素-(1~7) [angiotensin-(1~7), Ang-(1~7)]。

血管紧张素原主要来源于肝小叶中央周围区,其他组织如肾脏、脑、心脏等也有血管紧张素原 mRNA 的表达,说明这些组织也具有合成血管紧张素原的能力。肝脏含有的血管紧张素原 mRNA 最多,其次为脑、脊髓、动脉等组织。糖皮质激素、雌激素及甲状腺素等可增加血管紧张素原 mRNA 水平,Ang II 对其基因表达也有正反馈作用,胰岛素则起抑制作用。

三、Ang I 的结构与分布

血管紧张素前体分子中第 25~34 个氨基酸片段组成的 10 肽即为 Ang I,其氨基酸序列为 Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu。Ang I 的活性很弱,但可以降解为不同的多肽片段发挥其生物活性,主要包括 Ang II 及 Ang-(1~7)。

四、ACE 的结构与分布

ACE 是 RAS 中的关键酶,是一种含 Zn^{2+} 的二羧基肽酶,属于锌脂金属肽酶 M2 家族,也是一种糖蛋白,其分子量为 90~160 kD。20 世纪 90 年代初,Vrata 等成功地克隆了 ACE 基因,并对其结构进行了分析。人类 ACE 基因定位于 17 号染色体长臂,全长 21 kb,含 26 个外显子和 25 个内含子,是单拷贝基因。近几年发现 ACE 基因存在多态性,令人感兴趣又具有重要生物学意义的是:ACE 基因第 16 内含子中存在的 287 bp 片段插入(insertion, I)或缺失(deletion, D)多态性。人类只有 I、D 两种等位基因,但可构成 3 种基因型,即由 2 个 490bp 等位基因构成的插入纯合型(I/I),有 2 个 190 bp 等位基因构成的缺失纯合型(D/D),及由 1 个 490 bp 和 1 个 190 bp 等位基因组成杂合基因型(I/D)。不同人种间各基因型频率不尽相同。中国人和日本人中 D/D 基因型及 D 等位基因频率相近,但与白种人比较较低。

研究发现人类血浆中 ACE 水平在个体内较为稳定,并且与许多环境因素、代谢、激素水平以及年龄无关,但在个体间却存在显著差异,个体间血浆 ACE 水平差异可高达 2~5 倍。

ACE 在脉管系统广泛存在,主要分布于肺、心、肾及睾丸的血管内皮细胞中,ACE 在肺的内皮细胞表面最丰富。ACE 催化寡肽羧基端的 2 肽,最显著的作用是水解 Ang I 羧基末端的组氨酸和亮氨酸生成 Ang II。

在生理情况下,肺部毛细血管床中组织型 ACE 的含量很高,而其他组织包括心脏在内 ACE 的表达量相对较低。正常情况下,右房的 ACE 浓度高于左房和心室浓度。心脏大部分的 ACE 分布在冠状动脉大小血管的内皮组织以及心脏的内膜,只有半数毛细血管有 ACE 表达,

而心肌组织也几乎检测不到 ACE。病理状况下,组织 RAS 的激活使心血管系统功能进一步恶化。由于组织型 ACE 主要分布在内皮组织,内皮功能异常常与组织型 ACE 激活有关。通过 Ang II 和缓激肽的作用,打破收缩和舒张血管的平衡,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖、血管壁炎症和氧化状态也同时都会发生改变。Ang II 通过超氧基团清除一氧化氮,使内皮依赖的血管舒张功能降低。有证据表明,粥样硬化的动脉 ACE 表达增加,Ang II 通过增多氧化自由基,促进黏附分子的表达,诱发炎症的过程,在动脉硬化的进展中起重要作用。Ang II 还有促进细胞增殖、促使血栓形成的作用。

在病理条件下,ACE 上调并不只限于血管,受损心脏的心肌细胞和成纤维细胞都表达。巨噬细胞也攻击受损的心肌,同时其本身携带很高活性的 ACE,导致 Ang II 在心肌间质组织聚积。心脏组织的肥大细胞通过糜酶途径,促进 Ang II 的生成,这是心肌组织 Ang II 的另一个重要来源。在压力负荷导致的心肌肥厚、容量超负荷、心肌梗死及心力衰竭等各种心脏损伤的模型中,组织型 ACE 都是上调的,而且 ACE 的上调仅见于受损的心室,提示室壁张力升高是导致 ACE 上调的直接因素。有报道称,培养的心肌细胞也表达 ACE,可见心肌细胞在机械牵拉的作用下可以在局部产生 Ang II。组织 ACE 上调的结果是 Ang II 生成增多、缓激肽降解加快,导致心脏激素调节不平衡和心脏疾病的进展。组织型 ACE 和 Ang II 在左室重塑的病理生理过程中起重要作用。Ang II 直接作用于心肌细胞,导致心肌肥厚,AT₁R 在肥厚的心肌中表达增加。Pinto 等发现,心肌梗死早期发生的心脏病理性重构,主要发生于 ACE D/D 基因型的个体。这引发了人们对 ACE 基因型的关注,但目前 ACE 基因型对高血压、冠心病的发生和严重程度以及心肌梗死后心室重塑的影响尚没有统一意见。血管内皮细胞 ACE 含量丰富,不但在 RAS 中将 Ang I 转化为 Ang II,还在血管舒缓素-激肽系统中作为激肽酶 II 降解缓激肽,其底物除 Ang I 和缓激肽,还有脑啡肽、神经血管紧张素胺、P 物质、促性腺激素等。ACE 位于血管内皮细胞质膜腔侧,主要参与血管内循环 Ang II 生成,导致缩血管反应,并通过降解缓激肽而加强反应。人体心脏各部位的 ACE 活性不同,如右心房的 ACE 活性约为左心室的 3 倍,右心室约为左心室的 2 倍。已知血管内皮细胞、表皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及成纤维细胞表达 ACE, San 等用 ACE 的单克隆抗体实验发现,在大鼠心肌梗死区产生 ACE 的细胞有成纤维细胞、巨噬细胞及内皮细胞;SHR 和肾型高血压大鼠体内的 ACE 在维持高血压中起主要作用,因此 ACE I 能有效地降低这些动物的血压。

五、Ang II 的结构与分布

Ang II 是由 Ang I 经 ACE 水解 2 个氨基酸后得到的 8 肽。其氨基酸序列为 Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe。

Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)的主要成分,在循环血液中由 Ang I 降解而来,在组织中除了肾素和 ACE 外,还可在另外一些酶的作用下生成。

六、胃促胰酶的结构与分布

1990 年,Urata 等从人的心脏中发现一种糜蛋白样的丝氨酸蛋白酶即胃促胰酶,能作用于 Ang I 的羧基末端,使之转化成 Ang II (Chy 途径)。随后发现除心脏外,许多其他组织如血管、肺、肾脏和肝脏中也有胃促胰酶,与 ACE 不同点在于胃促胰酶不存在于血浆。

Chy 属丝氨酸蛋白酶, 可被丝氨酸蛋白酶抑制剂 chymostatin 完全抑制, 但对抑肽酶 (aprotinin) 不敏感。免疫细胞化学和原位杂交研究发现, Chy 在心脏的肥大细胞、内皮细胞、间质细胞中合成并储存于分泌颗粒中。分泌后分布在心肌间质组织, 即通常 Chy 是产生心肌细胞外的, 而不是胞内的 Ang II。Chy 是已知最高效、最具有特异性的将 Ang I 转化为 Ang II 和组-亮二肽的酶, 这种特异性使其与 ACE、血管舒缓素 (kallikrein)、组织蛋白酶 G (cathepsin G)、tonin 等 Ang II 生成酶不同。

糜酶是糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶类中的一个家族, 基因约有 3kb 长, 有 5 个编码区和 4 个内含子, 第一个编码区有 58bp, 在一个开放的阅读框架中, 其编码成熟酶前体的前 19 个氨基酸, 即信号肽段。第 2、3、4、5 编码区各为 151 bp、136 bp、255 bp、141 bp 长, 分别编码 2~49、50~94、95~179、180~226 之间的氨基酸。其中构成催化活性部位的氨基酸残基 His45、Asp89 和 Ser182 分别位于第 2、3、5 编码区。成熟酶有 226 个氨基酸, N 端以前-21 至-3 共 19 个氨基酸残基为疏水性信号肽段, 酶原的 N 端 2 肽在成熟酶中被切除。由成熟酶的 226 个氨基酸残基计算其分子量为 25 000 Da, 与从组织提取纯化后所得的酶在电泳上所表现的分子量 (30 000 Da) 不同, 并在电泳图谱中呈现扩增的条带, 提示糜酶呈糖基化。糜酶包含 2 个共通的 N-连接糖基化位点, Asn59 和 Asn82, 纯化后的糜酶能与半刀豆蛋白 A-琼脂糖和麦芽孢凝集素-琼脂糖结合。糜酶的功能是水解 10 肽 Ang I 中 Phe8-His9 之间的肽键产生 8 肽 Ang II 和羧基端 2 肽 His-Leu。

而在内皮细胞和间质细胞的分泌颗粒中也发现了糜蛋白酶免疫反应性, 这些细胞均释放糜蛋白酶且共同定位于细胞外基质中。利用糜蛋白酶抗体或 ACE 抗体对相应的主动脉片段进行免疫细胞化学染色显示, 肥大细胞糜蛋白酶定位在正常主动脉和动脉粥样硬化主动脉的外膜, 而 ACE 则定位于正常主动脉的内皮细胞和动脉粥样硬化新内膜的巨噬细胞中。

现已从人心肌中分离、纯化出心脏糜酶, 催化活性较 ACE 高 20 倍, 不被 ACE I 抑制, 不降解激肽。发现心肌细胞间液中 Ang I 和 Ang II 较血管腔内高 100 倍, 且不受静脉输注 Ang I 或卡托普利的影响。说明细胞间隙和血管腔内 Ang II 的产生及降解是分离的, 并且由不同的酶机制介导。心肌 Ang II 的产生, ACE 途径较糜酶途径占优势, 从而支持 ACE I 能逆转心肌肥厚。在病理情况下或长期应用 ACE I 时, 糜酶途径可能加强。

生化研究发现 ACE I 仅能阻止 10%~20% 的 Ang II 生成, 提示胃促胰酶在 Ang II 的生成中可能起了很重要的作用, 胃促胰酶抑制剂在抑制 Ang II 生成方面可能比 ACE I 更有效。但也有报道 ACE I 能阻止 90% 的 Ang II 生成, ACE 途径是 Ang II 生成的主要途径。

七、血管紧张素转化酶 2 的结构与分布

2000 年, 分别从人类淋巴瘤 cDNA 文库以及人类心力衰竭左室组织 cDNA 文库中克隆出人类 ACE 的同源物, 命名为 ACE II 或血管紧张素转化酶同源物, 其特异的功能及作用底物特点显示 ACE II 对激活的 RAAS 起负调控作用。ACE II 基因组序列定位于 X 染色体的 XP22 位点, 18 个外显子中有 17 个与 ACE 外显子的大小、形态相似, 是一种 ACE 同类物, 具有一个信号肽、一个独立的金属蛋白酶活性位点和一个透膜结构域。ACE II 氨基酸序列与 ACE 有 42% 同源性, 也是 I 型结构的锌依赖性膜金属蛋白酶, 分子量为 120kD, 含有 805 个氨基酸, 在 C 末端有一跨膜区, 在细胞外表面有催化区。N 末端是由 17 个氨基酸组成的信号肽区。含有单一的氨基酸序列为 HEXXH (第 374~378 位氨基酸残基) 的锌结合区。

在人体,ACE II 主要分布于肾脏、心脏及睾丸。其中在肾脏,主要分布于近端肾小管上皮细胞。最近发现 ACE II 也分布于胃肠道、脑、肺组织及 VSMC 等。Harmer 等证明在人体 ACE 分布的大部分组织均有 ACE II 分布。

ACE II 能高效裂解 Ang I 的 C 末端单个亮氨酸产生 Ang-(1~9),也能裂解 Ang II 的苯丙氨酸产生 Ang-(1~7),但对 Ang-(1~9)和 Ang-(1~7)的水解作用很弱。ACE II 也可裂解 des-Arg 缓激肽和神经紧张素(neurotensin),但不能裂解缓激肽。ACE II 也不能被 ACE I 所抑制。

Burrell 等认为,ACE II 不仅对 Ang I 和 Ang II 具有高度催化活性,还能裂解去-精氨酸 9-缓激肽(des-Arg⁹ bradykinin)、神经降压素 1~13(neurotensin 1~13)和运动升压素(kinensin) C 末端的氨基酸残基,并能水解 apelin~13 和强啡肽 A1~13(dynorphin A1~13)等大量底物。

八、Ang-(1~7)的结构与分布

Ang-(1~7)是由 Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro 组成的 7 肽。其相对分子质量为 899.0,分子式为 C₄₁H₆₂N₁₂O₁₁,在-20℃下保存时性质比较稳定。

Ang-(1~7)在心脏、血管、脑、肾脏、卵巢、子宫、胎盘等组织器官中生成。平素 Ang I 在 ACE 的作用下生成 Ang II 的同时,也可在一些组织特异性内肽酶的作用下生成 Ang-(1~7),这些酶目前已在神经上皮细胞(脯氨酸内肽酶)、血管内皮细胞(脯氨酸内肽酶和含有巯基的酶)及平滑肌细胞(中性内肽酶)发现。此外,Ang II 在 ACE II 的作用下也可裂解 C 末端的苯丙氨酸产生 Ang-(1~7)。

九、apelin 的结构与分布

血管紧张素受体样受体或称血管紧张素受体 AT₁相关的受体蛋白(putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT₁, APJ)是 1993 年 O'Down 等首次在人类基因中发现的一种孤儿 G-蛋白偶联受体(oGPCRs)。oGPCRs 是指尚未找到天然配体的或不清楚内源性配体物质的 GPCRs。作为“孤儿”多年后,1998 年 Tatemoto K 等利用肽类分离和检测胞外基质 pH 值等反向药理学的方法从牛胃提取物中分离出 APJ 的内源性配体并命名为 apelin(APJ endogenous ligand)。

apelin 的心血管调节作用刚开始受到重视,已有研究发现,apelin 和 RAS 系统有交互调节作用,它具有降低血压、减少 ADH 释放、促进摄食饮水、促进细胞增殖迁移、调节中枢与外周免疫功能、调节垂体激素释放和生物节律等多种生物学效应。人、牛和大鼠的 apelin 前体蛋白(pre-proapelin)序列具有高度一致性,均由 77 个氨基酸组成,而且 C 末端编码成熟 apelin-13(65~77)肽的 13 个氨基酸 100% 同源;成熟 apelin 肽 C 末端 12 个氨基酸(Glu-Arg-Pro-Arg-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe)是特异性结合 APJ 受体的区域。成熟 apelin 肽、pre-proapelin 与 Ang II、血管紧张素原基因序列和组织分布部位极为相似。

第二节 血管紧张素系统各成分的生成与调节

循环肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)的调节具体如图 1-1。

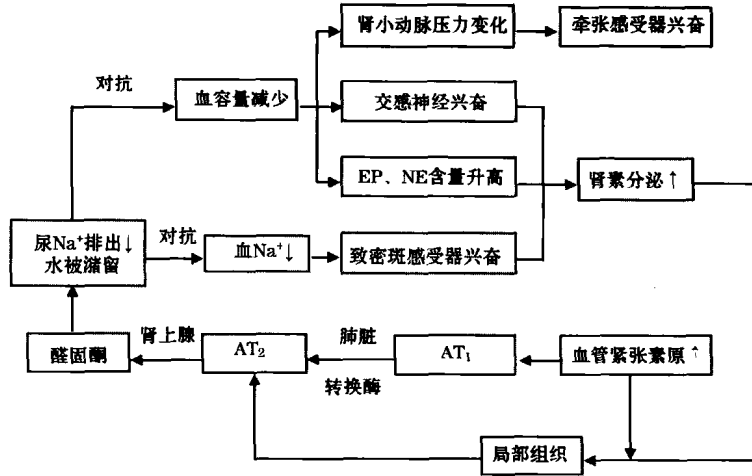


图 1-1 循环 RAAS 的调节

一、Ang I 的生成与调节

在血浆中,由肾脏产生的肾素作用于来源于肝脏的血管紧张素原生成 10 肽的 Ang I。Ang I 的活性很弱,但可以降解为不同的多肽片段发挥其生物活性,主要包括 8 肽的 Ang II 和 7 肽的 Ang-(1~7)。

二、Ang II 的生成与调节

(一) 经典 ACE 途径

在血浆中,由肾脏产生的肾素作用来源于肝脏的血管紧张素原生成 10 肽的 Ang I,继而在肺 ACE 催化下脱掉尾部 2 个氨基酸,变成 8 肽的 Ang II。Ang II 经氨基酸酶的作用进一步脱掉其头部的 1 个、2 个氨基酸,分别代谢成 Ang II I 和 Ang I V。以上是血管紧张素生成的经典途径,也是循环 Ang II 的主要来源。

(二) 糜酶途径

研究显示,人心脏 (>80%) 及主动脉 (>60%) 的大部分 Ang II 是由肥大细胞糜蛋白酶介导产生的,并且糜蛋白酶、激肽释放酶和组织蛋白酶 G 等丝氨酸蛋白酶生成 Ang II 比 ACE 的效率更高、特异性更强,但在人冠状动脉 ACE 介导 Ang I 向 Ang II 转变却比糜蛋白酶效率高。不同动物糜蛋白酶降解 Ang I 的方式不一样,田鼠、猴和人糜蛋白酶裂解 Ang I Phe8-His9 之间的肽键生成 Ang II,而大鼠糜蛋白酶裂解 Ang I Tyr4-Ile5 之间的肽键形成无活性片段。在正常人主动脉大多数 Ang II 生成(82%)是糜蛋白酶依赖性的,动脉粥样硬化病变局部 Ang II 形成增加,而且动脉粥样硬化患者主动脉大多数 Ang II 的生成(90%)也是糜蛋白酶依赖性的。

利用糜蛋白酶抗体或 ACE 抗体对相应的主动脉片段进行免疫细胞化学染色显示,肥大细胞糜蛋白酶定位在正常主动脉及动脉粥样硬化主动脉的外膜,而 ACE 则定位于正常主动脉的内皮细胞及动脉粥样硬化新内膜的巨噬细胞中,可以认为在动脉粥样硬化发生发展过程中糜蛋白酶的组织学定位和潜在性作用与 ACE 均存在着差异。与正常血压大鼠相比,原发性高血