

ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与心房颤动的关系

崔 坤综述 殷跃辉审校

【摘要】 在肾素-血管紧张素系统(RAS)中,血管紧张素转化酶 2(ACE2)与血管紧张素(AngII)之间的代谢关系在 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴保护心房颤动(房颤)的心肌细胞作用中发挥着重要作用。作为 ACE 的唯一同系物,ACE2 可以水解 AngII 为七肽 Ang(1-7),而 Ang(1-7)可以特异性激活 Mas 受体,发挥抗纤维化、抗增殖、抗炎、扩血管及保护内皮等作用,从多方面拮抗 RAS 系统中 AngII 的病理性作用。目前研究表明,ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴中 ACE2 及 Ang(1-7)可以分别通过抑制促分裂原活化蛋白激酶信号通路从而阻断 AngII 的病理过程,发挥保护心肌细胞的功能。基于目前对房颤治疗的局限性和房颤发病机制的逐渐认识,ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴对心血管病理过程特别是房颤发生的逆转作用逐渐得到重视,该轴的心肌保护作用有可能成为房颤治疗的一个重要分支。

【关键词】 肾素-血管紧张素系统;血管紧张素转换酶 2;血管紧张素 1-7;心房颤动

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.008

血管紧张素转换酶(ACE)曾被认为是唯一可以调节血管紧张素(Ang)II 代谢的羧肽酶,但随着 ACE 的唯一同系物 ACE2 的被发现,Ang II 的代谢调节方式又出现了新的路径。研究表明,ACE2 可以水解 Ang II 为七肽 Ang(1-7)^[1],七肽通过激活 Mas 受体在多方面拮抗心房颤动(房颤)中 Ang II-血管紧张素受体 1(AT1 受体)途径所致的病理变化。Pan 等^[2]在动物持续性房颤模型中发现 ACE2 表达下调,因此推测 ACE2 可能通过拮抗 Ang II 介导的间质纤维化而发挥心肌保护作用。因此,ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴作为肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)重要的组成部分可能在房颤“获益”中发挥重要作用,目前的多项研

究结果也验证了该轴的心肌保护作用。本文就以 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的心脏保护研究其与房颤的关系作一综述。

1 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与 Ang II 的代谢关系

图 1 显示了 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴各物质之间的转化关系。ACE2 可以分别降解 Ang I 和 Ang II 为 Ang(1-9)和七肽 Ang(1-7),九肽被 ACE 进一步水解为七肽,而七肽可以特异性激活 Mas 受体从而发挥抗纤维化、抗增殖、抑制凋亡等功能。ACE2-Ang(1-7)-MAS 轴通过降解 Ang II 在防治高血压、心肌梗死、心脏衰竭及改善细胞水平的细胞肥大、纤维化、氧化应急及炎症反应等重要作用都得到了证实^[3-5]。

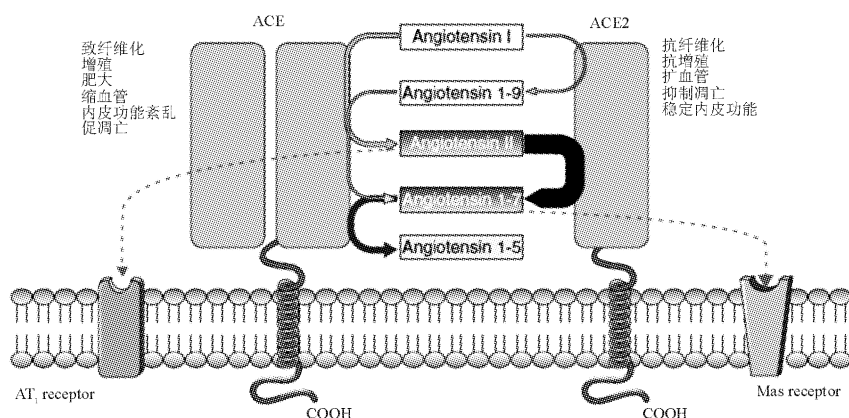


图 1 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与 Ang II 的代谢关系

注:引自 Expert Opin Ther Targets, 2010,14(5):485-496.

2 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴在房颤中的变化

房颤的病理改变主要是以心房的电重构、结构重构和功能重构为特点,其中结构重构主要体现在心房各生物分子水平的改变,而 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴中各分子的改变尤为重要。Pan 等^[2]对 9 条快速心房起搏致房颤犬模型进行心耳组织的生化检测中发现,房颤组的 ACE2 表达水平比对照组低,而 Ang II 水平、ACE 活性及间质纤维化均增高,细胞外信号调节激酶(ERK)1/2-促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径活性也明显增高。其他多个研究也证实了 ACE2 在房颤中的表达水平是下调的,而且是通过 Ang II 活化的 ERK1/2-MAPK 途径下调 ACE2 的表达水平^[6,7]。房颤结构重构的另外一个特征改变就是纤维化的形成,表现在心肌间质胶原蛋白特别是 I 型胶原蛋白的形成增加,而心房间质纤维化有可能促进折返环的形成,从而诱发传导离散,引起房颤发生^[8]。Ang-(1-7)被证实是可以改善心肌纤维化的内源性心肌保护分子^[9],房颤心房中纤维化的活性增加也间接证明了 Ang-(1-7)在房颤中的活性或表达水平的下调。

用血管紧张素受体阻滞剂(ARB)或者血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)干预房颤,则会发现 ACE2 及 Ang-(1-7)表达上调,ACE 和间质纤维化水平都较干预前降低^[10]。以上说明房颤由于病理性 AngII 的介入,导致 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与 ACE-AngII-AT1R 轴比例下调,使前者的保护作用减弱。

多数研究提示房颤时 ACE2 呈减少变化,但在心肌梗死和心力衰竭(心衰)早期的表达呈现增加^[11],而随着病情的进展,ACE2 的表达水平又开始下调^[12]。由于房颤研究时多采用持续性房颤模式,因此在由阵发性房颤发展为持续性房颤过程中,ACE2 的变化是否也遵循随着病情发展先增后降的规律,还有待进一步研究。

3 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴过表达对房颤心肌组织病理变化的影响

3.1 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与 MAPK 信号通路

关于 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的作用研究较多,但具体机制的研究甚少。Gallagher 等^[6]在研究 ACE2 与 AngII 之间调节关系时,发现 AngII 可以下调 ACE2 的表达,同时 ERK1/2、MAPK 的活性和表达都增加,证明了 Ang II 对 ACE2 的调节是通过 ERK1/2-MAPK 信号通路,但用 Ang(1-7)干预 AngII 介导的病理模型后,发现 ERK1/2、MAPK 活性明显降低并减少了 ACE2 的下调水平,同时 MAPK 磷酸

酶表达也增加,从而拮抗 AngII 的病理作用并上调 ACE2 的表达。说明 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴发挥保护心肌作用的机制可能是通过阻断 MAPK 信号通路,但如何阻断该信号通路仍未见相关报道。近期也有关于 ACE2 阻断 PKC 途径的相关报道^[13]。

3.2 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴过表达对心肌组织的影响

在研究中,靶向断裂小鼠的 ACE2 基因后,发现心肌收缩功能下降、循环 Ang II 水平升高和低氧诱导基因表达上调,推测 ACE2 可能在胚胎心脏形态形成中发挥一定作用^[14],也间接证明了 ACE2 的过表达可能对心肌的保护作用。Huentelman 等^[15]将载有 ACE2 基因的慢病毒注入心脏,发现过表达的 ACE2 可以明显改善 Ang II 介导的心肌肥大和间质纤维化。Zhao 等^[16]通过心肌注射腺病毒包装的 ACE2,高活性和高表达的 ACE2 可以减弱心肌梗死心肌纤维化并增加左室射血分数,明显改善心功能。同时还表明,ACE2 在抗炎及改善氧化应激方面都发挥作用^[17]。对于 Ang(1-7)过表达的心肌保护作用,Santiago 等^[18]用 Ang(1-7)转基因技术使小鼠持续高表达 Ang(1-7),发现在抑制收缩功能障碍、心肌肥大和胶原蛋白表达方面发挥作用。因此 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴在心脏保护作用上确实起着重要的作用。

然而,有些研究却发现,ACE2 对心肌有益作用有限,甚至有害。Yamamoto 等^[19]敲除小鼠 ACE2 基因外显子 3、剪接供体及受体位点后与对照组比较,发现心功能和形态学并没有明显差异。Donoghue 等^[20]观察携带 hACE2 基因的转基因小鼠时发现,实验组的猝死率高达 70%,存活的实验组小鼠伴有严重的进行性传导阻滞、心律紊乱及持续性室速,分子水平检测发现实验组的心肌组织缝隙连接蛋白(CX)40、43 均表达下降并与 ACE2 过表达的水平呈正相关。因该实验中实验组血清 ACE2 的水平是对照组的 10 倍以上,因此推测导致小鼠心肌损害的原因可能与 ACE2 剂量相关。

3.3 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴过表达对房颤心肌组织的影响

ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴将是逆转房颤重构的有益靶点。Pan 等^[2]总结了 ACE2 使房颤获益的几条途径:(1)ACE2 水解 Ang II,从而降低有病理作用的 Ang II 水平;(2)ACE2 作用的产物 Ang(1-7)可以降低 AT1R 的密度,从而降低 ACE-Ang II-AT1R 的作用;(3)ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴发挥抗

炎、抗增殖肥大作用。Liu 等^[9]注射 Ang-(1-7)于快速起搏犬的静脉,发现注射组较未注射组明显降低了 ERK1/2 活性及间质纤维化水平,同时房颤的易感性和诱发持续时间也得到改善。迄今,有关 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴过表达对房颤心肌组织影响方面的研究很少,但 ACE2 通过水解 Ang II 和 Ang(1-7)激活 Mas 受体使心肌受益以及拮抗 Ang II-AT1R 的病理作用受到关注,因此该轴的过表达在房颤治疗研究中值得深入探究。

4 总结

ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的发现是对 RAS 系统的重要补充,将对研究 RAS 系统所致病理作用的改善有着重要意义。但目前国内外对于 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴过表达干预对房颤影响的研究仍较少。就目前研究结果提示,该轴可以内源性的拮抗 RAS,而且 ARB 及 ACEI 影响 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的作用也已被证实,因此深入研究 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴将对进一步了解房颤机制及治疗提供新的认识,并且有可能成为房颤新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 [J]. *Circ Res*, 2000, 87(5): E1-E9.
- [2] Pan CH, Lin JL, Lai LP, et al. Downregulation of angiotensin converting enzyme II is associated with pacing-induced sustained atrial fibrillation [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(3): 526-534.
- [3] Wysocki J, Ye M, Rodriguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2; prevention of angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Hypertension*, 2010, 55(1): 90-98.
- [4] Kassiri Z, Zhong J, Guo D, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(5): 446-455.
- [5] Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, et al. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart [J]. *BMC Med*, 2004, 2: 19.
- [6] Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. MAP kinase/phosphatase pathway mediates the regulation of ACE2 by angiotensin peptides [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(5): C1169-C1174.
- [7] Koka V, Huang XR, Chung AC, et al. Angiotensin II up-regulates angiotensin I-converting enzyme (ACE), but down-regulates ACE2 via the AT1-ERK/p38 MAP kinase pathway [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(5): 1174-1183.
- [8] Van Wagoner DR, Nattel S. Insights into mechanisms linking cardiac hypertrophy and atrial fibrosis; evidence for a role of histone deacetylase in atrial fibrillation pathophysiology and therapy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45(6): 707-708.
- [9] Liu E, Yang S, Xu Z, et al. Angiotensin-(1-7) prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in long-term atrial tachycardia dogs [J]. *Regul Pept*, 2010, 162(1-3): 73-78.
- [10] Kaiqiang Ji, Minakawa M, Fukui K, et al. Olmesartan improves left ventricular function in pressure-overload hypertrophied rat heart by blocking angiotensin II receptor with synergic effects of upregulation of angiotensin converting enzyme 2 [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2009, 3(2): 103-111.
- [11] Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients [J]. *Circ Res*, 2005, 97(9): 946-953.
- [12] Batlle M, Roig E, Perez-Villa F, et al. Increased expression of the renin-angiotensin system and mast cell density but not of angiotensin-converting enzyme II in late stages of human heart failure [J]. *J Heart Lung Transpl*, 2006, 25(9): 1117-1125.
- [13] Lavrentyev EN, Malik KU. High glucose-induced Nox1-derived superoxides downregulate PKC-beta II, which subsequently decreases ACE2 expression and ANG (1-7) formation in rat VSMCs [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(1): H106-H118.
- [14] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function [J]. *Nature*, 2002, 417(6891): 822-828.
- [15] Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, et al. Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats [J]. *Exp Physiol*, 2005, 90(5): 783-790.
- [16] Zhao YX, Yin HQ, Yu QT, et al. ACE2 Overexpression Improves Left Ventricular Remodeling and Function in Rats with Myocardial Infarction [J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(11): 1545-1554.
- [17] Oudit GY, Kassiri Z, Patel MP, et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(1): 29-39.
- [18] Santiago NM, Guimarães PS, Sirvente RA, et al. Lifetime overproduction of circulating Angiotensin-(1-7) attenuates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension-induced cardiac dysfunction and remodeling [J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 889-896.
- [19] Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II [J]. *Hypertension*, 2006, 47(4): 718-726.
- [20] Donoghue M, Wakimoto H, Maguire CT, et al. Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(9): 1043-1053.

(收稿:2010-12-07 修回:2011-03-29)

(本文编辑:金谷英)