

# 盐皮质激素及其受体在血压调节中的作用

马 毓 高平进

**【摘要】** 盐皮质激素是由肾上腺皮质球状带分泌的类固醇激素,其中醛固酮作用最强。醛固酮不仅参与肾脏水盐代谢调节,还通过多种途径对靶器官产生一系列负性作用。盐皮质激素受体不仅存在于肾脏上皮细胞中,还在心脏、血管、海马和皮肤等多种肾外组织、器官中表达,介导一系列生理病理过程,参与血压的调控和靶器官的重构。该文主要介绍盐皮质激素及其受体参与血压调节的机制。

**【关键词】** 盐皮质激素;盐皮质激素受体;血压;靶器官

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.014

盐皮质激素及其受体在血压调节中有非常重要的作用。盐皮质激素主要调控机体水盐代谢,醛固酮是盐皮质激素中最重要的一类,其次还有脱氧皮质酮,受循环中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及电解质等调节。肾脏盐皮质激素受体(MR)通过与醛固酮结合而被激活,发挥其经典作用,导致水钠潴留,进而调控血容量及血压变化<sup>[1]</sup>。心脏、血管等肾外组织中也存在 MR,它们可直接或间接调控血压及靶器官重构。

## 1 盐皮质激素

### 1.1 醛固酮

1.1.1 醛固酮的合成与代谢 醛固酮是在 1953 年发现的一种类固醇激素,是由胆固醇经一系列酶促反应,最后由醛固酮合成酶催化而成<sup>[2]</sup>。醛固酮合成酶由 CYP11B2 基因编码,该基因位于小鼠的 15 号染色体以及人类 8 号染色体长臂 8q22 上。除肾上腺外,心血管系统、中枢神经系统也表达 CYP11B2 酶,提示局部组织可以合成醛固酮并作用于相应的靶器官。醛固酮的代谢在肝脏中进行,主要被还原成四氢醛固酮,与葡萄糖醛酸结合后随尿排出。

1.1.2 醛固酮的作用与调节 醛固酮主要促进肾脏保钠排钾,以维持水盐平衡。它的另一重要作用是以自分泌或旁分泌方式与局部组织的 MR 结合,调控靶器官功能。醛固酮可通过基因组的作用,即与胞内受体结合,调节不同靶基因表达和蛋白翻

译;或者通过非基因组的快速作用,即不依赖胞内受体及转录和翻译的过程产生效应,该作用不被螺内酯等醛固酮受体拮抗剂所阻断。目前对醛固酮非基因组效应的研究越来越多,已发现醛固酮的非基因组信号通路涉及环磷酸腺苷(cAMP)、三磷酸肌醇(IP3)、钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )、蛋白激酶 C(PKC)、细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、非受体酪氨酸激酶(c-src)、血管紧张素 II(Ang II)、表皮生长因子受体(EGFR)、NADPH 氧化酶/活性氧(ROS)、一氧化氮合成酶(NOS)、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换蛋白(NHE)等<sup>[3]</sup>。

### 1.2 脱氧皮质酮(DOC)

DOC 也是一种重要的盐皮质激素,由肾上腺产生并作为醛固酮的前体。现在研究发现,DOC 既是一种强效盐皮质激素,也具有糖皮质激素的作用<sup>[4]</sup>。DOC 由孕酮经 21 $\alpha$ -羟化酶催化而成,其分泌速率与醛固酮大致相同,促肾上腺皮质激素、Ang II 及  $\text{K}^+$  可影响其分泌。DOC 在肝脏中代谢,还原为四氢脱氧皮质酮,与葡萄糖醛酸相结合,排泄到尿液中。DOC 在生理浓度时几乎不发挥生物学效应,当体内 DOC 分泌过多时,产生很强的盐皮质激素作用,发生高血压及低血钾等类似醛固酮表现。DOC 致高血压的作用已被广泛认可,这种效应也被用于诱导实验性高血压模型。

## 2 MR

### 2.1 MR 的分布与调节

MR 属于核受体,主要在肾脏上皮细胞表达,在其他非上皮细胞、组织中也有表达,包括单核巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、心脏、海马、下丘

脑、胎盘等<sup>[5]</sup>。经典上皮组织在表达 MR 的同时还表达 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 2(11 $\beta$ HSD2),通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)途径将皮质醇转化成皮质酮,降低了与 MR 结合的亲和力;而大多数非上皮组织中很少表达 11 $\beta$ HSD2,因此,非上皮组织中的 MR 不受 11 $\beta$ HSD2 的保护。被激活的 MR 可以通过多种途径调控心、肾、血管的重构。

## 2.2 MR 在肾脏中的作用

肾脏的 MR 位于远端肾单位的上皮细胞中,包括远曲小管、主细胞和闰细胞的连接小管及集合管<sup>[6]</sup>。目前研究发现,肾小球上皮细胞也表达 MR<sup>[7]</sup>。当血容量减少时,主细胞中的 MR 信号通过上皮细胞的 Na<sup>+</sup> 通道(ENaC)和转运通道来增加 Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup> 的重吸收,调控细胞外液及血容量的稳态,维持血压在正常范围。

除了对水盐代谢的经典作用外,MR 促进肾脏炎症及纤维化的研究也越来越多。MR 的激活在数种动物模型,如盐敏感性高血压模型、代谢综合征、自身免疫性肾炎及药物引起的实验性肾炎动物模型中,产生蛋白尿等病理作用。研究发现,肾小管上皮中 MR 的激活可通过其经典靶基因血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1(SGK1)激活 NF- $\kappa$ B 途径,使肾小球系膜细胞及集合管上皮细胞产生促炎/纤维化因子,如细胞内间黏附分子-1(ICAM-1)/结缔组织生长因子(CTGF),进而导致高血压、肾小球硬化的发生<sup>[8-9]</sup>。

Ueda 等<sup>[10]</sup>研究发现,Rac1-MR 信号通路的激活可致肾损伤,导致蛋白尿及盐敏感性高血压。通过分泌炎症因子,如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素 6(IL-6)、上调促炎因子如转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、骨桥蛋白(OGN)、巨噬细胞的浸润以及 ROS 的产生,促进肾损伤。

## 2.3 MR 在心脏中的作用

心脏的心肌细胞、巨噬细胞、冠状血管有 MR 的表达。心脏组织中 MR 的活化参与调节心脏重构过程,如心脏成纤维细胞增生、局部胶原纤维的堆积(主要是 I 型和 III 型胶原)、心肌肥厚等。

MR 的活化直接导致心脏的炎症和氧化应激反应,并可能将其转变为纤维化信号,从而对高血压、冠心病的发生起到促进作用。心肌细胞 MR 在心脏纤维化、炎症和高血压中有重要作用<sup>[11]</sup>。实验证

明,心肌细胞的 MR 可促进冠脉内皮增加氧化应激、加重内皮损伤并减弱其舒张功能<sup>[12]</sup>。

Shen 等<sup>[13]</sup>研究发现,趋化因子 2(CCL2)通过 MR 影响巨噬细胞在心脏的聚集,从而调节血压(主要为收缩压)、心脏炎症和重构。心肌细胞的 MR 除了可以促进巨噬细胞的聚集,对巨噬细胞的活化也有重要作用。在体实验显示,心脏的巨噬细胞敲除 MR 后减少了诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)和 TNF- $\alpha$  的表达,并且失去了 M1 型巨噬细胞的促炎表型<sup>[14-15]</sup>。另外,巨噬细胞 MR 敲除小鼠给予 DOC 处理后,炎性细胞可正常聚集,但心脏炎症、氧化应激都较对照组减少,并且血压也降低<sup>[16]</sup>。越来越多的研究肯定了醛固酮及 MR 在心肌损伤和心肌纤维化中的作用,也强调了其过程的复杂性和多样性。

## 2.4 MR 在血管中的作用

血管内皮细胞 MR 的激活可导致多种病理改变,包括炎症、氧化应激、纤维化和血流动力学改变所致的血管通透性升高、血管僵硬增加等。Nguyen 等<sup>[17]</sup>对内皮细胞过表达 MR(MR-EC)的小鼠进行研究,发现 MR-EC 可升高血压,而内皮素-1 是内皮细胞醛固酮/MR 的直接作用靶点,并且其升压作用与醛固酮刺激肾小管钠离子通道的 MR 无关。Kirsch 等<sup>[18]</sup>的研究发现,醛固酮通过激活 MR 以及 RhoA/ROCK 通路改变细胞间的黏附连接和紧密链接,增加内皮细胞的渗透性。内皮细胞完整性的改变影响血压的变化。醛固酮可以减少人血管葡萄糖 6 磷酸脱氢酶的表达,促进氧化应激和内皮功能紊乱<sup>[19]</sup>。

研究表明,人血管平滑肌细胞的 MR 可以直接调控血压<sup>[20-21]</sup>。特异性敲除平滑肌 MR 的小鼠可以在不改变肾钠处理及血管结构的情况下降低血压。老龄小鼠 SMC-MR 敲除可以降低血管肌源性紧张度,减少激动剂依赖的收缩以及平滑肌细胞 L 型钙通道的表达和活性。因此,选择性研究血管 MR 拮抗剂或 MR 下游靶点拮抗剂对高血压患者的血压控制和减少并发症均有益处。

研究发现,盐皮质激素动物模型的早期病理变化特点为炎症和氧化应激。醛固酮能够直接调节 NAD(P)H 氧化酶亚单位的表达,而 NAD(P)H 氧化酶在高血压的发生发展中起重要作用。醛固酮/盐(alosterone-salt)处理大鼠的白细胞 p22<sup>phox</sup>,主动脉 p22<sup>phox</sup>、Nox2 和 p47<sup>phox</sup>,心脏 Nox2,3-硝基酪

氨酸以及肾脏 p22<sup>phox</sup>、Nox4、Nox2 和 p47<sup>phox</sup> 表达均增高<sup>[22-27]</sup>。MR 拮抗剂可以减少 NADPH 氧化酶亚单位的表达,表明 MR 信号对 NADPH 氧化酶来源的 ROS 产物,尤其是超氧化物(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)的表达有直接促进作用。

MR 的多细胞作用促进了高血压的发生发展,同时炎症和氧化应激在 MR 介导的血压调控中发挥重要作用。

### 3 展望

醛固酮作为盐皮质激素的主要代表,直接参与肾脏调节水盐代谢,维持血压平衡。除了肾脏,皮肤也是调控水盐代谢的重要器官,Titze 等<sup>[28]</sup>发现,皮肤组织间隙钠的增加可使渗透压升高,激活单核吞噬细胞系统,增加皮肤淋巴管数量而促进回流,同时通过单核吞噬细胞中 TonEBP/VEGFC 信号途径调控细胞外液容量及血压平衡。已有研究证明,皮肤也存在盐皮质激素受体的表达,这为人体水盐平衡机制的研究增加了新方向。心、肾、血管中的盐皮质激素受体通过不同机制调控血压,介导靶器官重构。MR 特异性敲除小鼠模型的建立,为 MR 信号复杂性和多样性的研究提供了新的见解。研究各脏器 MR 激活与调节机制,可能会得到新的心血管防治靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Funder JW, Mihailidou AS. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: Clinical studies and basic biology[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 301(1-2): 2-6.
- [2] Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Constitution of aldosterone, a new mineralocorticoid[J]. Experientia, 1954, 10(3): 132-133.
- [3] Grossmann C, Gekle M. New aspects of rapid aldosterone signaling[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 308(1-2): 53-62.
- [4] Brookes JC, Galigniana MD, Harker AH, et al. System among the corticosteroids: specificity and molecular dynamics [J]. J R Soc Interface, 2012, 9(66): 43-53.
- [5] Bienvenu LA, Reichelt ME, Delbridge LM, et al. Mineralocorticoid receptors and the heart, multiple cell types and multiple mechanisms: a focus on the cardiomyocyte[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 125(9): 409-421.
- [6] Ackermann D, Gresko N, Carrel M, et al. In vivo nuclear translocation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rat kidney: differential effect of corticosteroids along the distal tubule[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(6): F1473-1485.
- [7] Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, et al. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8): 3233-3243.
- [8] Terada Y, Kuwana H, Kobayashi T, et al. Aldosterone-stimulated SGK1 activity mediates profibrotic signaling in the mesangium[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(2): 298-309.
- [9] Leroy V, De Seigneux S, Agassiz V, et al. Aldosterone activates NF-kappaB in the collecting duct[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(1): 131-144.
- [10] Ueda K, Nagase M. Mineralocorticoid receptor activation as an etiological factor in kidney diseases[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(1): 16-23.
- [11] Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis[J]. J Pathol, 2008, 214(2): 199-210.
- [12] Favre J, Gao J, Zhang AD, et al. Coronary endothelial dysfunction after cardiomyocyte-specific mineralocorticoid receptor overexpression [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(6): H2035-H2043.
- [13] Shen JZ, Morgan J, Tesch GH, et al. CCL2-dependent macrophage recruitment is critical for mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis, inflammation, and blood pressure responses in male mice[J]. Endocrinology, 2014, 155(3): 1057-1066.
- [14] Rickard AJ, Young MJ. Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease[J]. J Mol Endocrinol, 2009, 42(6): 449-459.
- [15] Usher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(9): 3350-3364.
- [16] Rickard AJ, Morgan J, Tesch G, et al. Deletion of mineralocorticoid receptors from macrophages protects against deoxycorticosterone/salt-induced cardiac fibrosis and increased blood pressure[J]. Hypertension, 2009, 54(3): 537-543.
- [17] Nguyen Dinh Cat A, Griol-Charhbil V, Loufrani L, et al. The endothelial mineralocorticoid receptor regulates vasoconstrictor tone and blood pressure[J]. FASEB J, 2010, 24(7): 2454-2463.
- [18] Kirsch T, Beese M, Wyss K, et al. Aldosterone modulates endothelial permeability and endothelial nitric oxide synthase activity by rearrangement of the actin cytoskeleton [J]. Hypertension, 2013, 61(2): 501-508.
- [19] Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity[J]. Nat Med, 2007, 13(2): 189-197.
- [20] Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells[J]. Circ Res, 2005, 96(6): 643-650.

- [21] McCurley A, Pires PW, Bender SB, et al. Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors[J]. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1429-1433.
- [22] Park YM, Lim BH, Touyz RM, et al. Expression of NAD(P)H oxidase subunits and their contribution to cardiovascular damage in aldosterone/salt-induced hypertensive rat [J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23 (6): 1039-1045.
- [23] Park YM, Park MY, Suh YL, et al. NAD(P)H oxidase inhibitor prevents blood pressure elevation and cardiovascular hypertrophy in aldosterone-infused rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(3): 812-817.
- [24] Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2004, 43(4): 841-848.
- [25] Calo LA, Zaghetto F, Pagnin E, et al. Effect of aldosterone and glycyrrhetic acid on the protein expression of PAI-1 and p22(phox) in human mononuclear leukocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1973-1976.
- [26] Gerling IC, Sun Y, Ahokas RA, et al. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H813-821.
- [27] Sun Y, Zhang J, Lu L, et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1773-1781.
- [28] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism[J]. *Nat Med*, 2009, 15(5): 545-552.

(收稿:2014-03-17 修回:2014-04-22)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 245 页)

- [19] Robertson-Malt S, Afrane B, El Barbary M. Prophylactic steroids for pediatric open heart surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4): CD005550.
- [20] Pasquali SK, Li JS, He X, et al. Perioperative methylprednisolone and outcome in neonates undergoing heart surgery [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e385-e391.
- [21] Soltani G, Abbasi Tashnizi M, Moeinipour AA, et al. Comparing the effect of preoperative administration of methylprednisolone and its administration before and during surgery on the clinical outcome in pediatric open heart surgeries [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2013, 15 (6): 483-487.
- [22] Keski-Nisula J, Pesonen E, Olkkola KT, et al. Methylprednisolone in neonatal cardiac surgery: reduced inflammation without improved clinical outcome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95 (6): 2126-2132.
- [23] Whitlock RP, Young E, Noora J, et al. Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I[J]. *J Surg Res*, 2006, 132(2): 188-194.
- [24] Marik PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review[J]. *J Crit Care*, 2009, 24(3): 458-463.
- [25] Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(3): 245-254.
- [26] Graham EM, Atz AM, McHugh KE, et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(3): 902-908.
- [27] Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP, et al. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(3): 561-569.

(收稿:2014-05-23 修回:2014-06-03)

(本文编辑:梁英超)