

血管紧张素(1-12)/糜酶轴有望成为心力衰竭治疗的新靶点

詹成创 白楠 娄奇 李为民

【摘要】 血管紧张素 II (Ang II) 的来源有多种途径,血管紧张素(1-12)/糜酶(Chymase)途径是组织源性 Ang II 的主要来源。人体内存在 Ang II 的逃逸现象,抑制体循环肾素-血管紧张素系统(RAS)活性并不能显著降低心力衰竭患者死亡率;而 Chymase 抑制剂能减少 Ang II 生成,控制 Ang II 逃逸,延缓心室重构。Chymase 有望成为治疗心力衰竭的新靶点。该文介绍血管紧张素(1-12)/Chymase 轴在心力衰竭病理生理及治疗中的研究进展。

【关键词】 血管紧张素(1-12);糜酶;心力衰竭;靶点

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.005

肾素-血管紧张素系统(RAS)激活可导致心力衰竭(心衰)恶化,抑制血管紧张素(Ang) II 活性能延缓心衰的进展,然而近年大量临床证据表明,作用于 RAS 的药物对心衰的改善程度有限。随着对血管活性肽家族研究的深入,心衰的治疗理念正在发生转变。

1 近期发现的血管紧张素活性肽

血管紧张素原在肾素作用下生成 Ang I,Ang I 在血管紧张素转换酶(ACE)的作用下生成 Ang II。Ang II 在酶的作用下衍生出一系列血管活性肽,如 Ang-(1-7)、Ang A、Ang-(1-9)、Ang III (2-8)、Ang IV (3-8)^[1]。另外,血管紧张素原还生成一些目前为止未发现明确生物学活性的血管活性肽,如 Ang-(1-4)、Ang-(1-5)^[1]。血管紧张素原除了在肾素作用下生成 Ang I 外,还可被其他酶剪切生成 Ang-(1-12)。羧基肽酶 A、组织蛋白酶 A 可将 Ang I 剪切成 Ang-(1-9),随后在 ACE 的作用下转化为 Ang-(1-7),Ang-(1-7) 又可被相应的酶剪切成 Ang-(1-5)、Ang-(1-4)等^[1]。Ang 成员具有不同的生物学活性,其中对 Ang-(1-12)生物学作用的研究最为广泛,研究证实其参与非经典途径 Ang II 的合成。

2 RAS 及 Ang-(1-12)生物学作用概述

RAS 主要指肾素、ACE 以及血管紧张素原组

成的自我调节系统,Ang II 是该系统中缩血管作用最强的血管活性肽。Nagata 等^[2]于 2006 年首次报道 Ang-(1-12),此后的研究证实 Ang-(1-12)由血管紧张素原经 ACE 剪切而成,其缩血管活性较弱。Ang-(1-12)分布于全身多个器官。在体循环系统中,ACE 能够将 Ang-(1-12)代谢成 Ang I 和 Ang II;在肾脏皮质部分,脑啡肽酶能将 Ang-(1-12)转化成 Ang-(1-7);在人类心肌组织中,糜酶(Chymase)可将 Ang-(1-12)转化成 Ang II^[3]。与经典 RAS 不同,组织中 Ang-(1-12)的代谢对 Chymase 高度依赖,Chymase 途径为心脏非 ACE 途径 Ang II 的主要来源。目前的证据表明,血管紧张素原经 Ang-(1-12)途径生成的 Ang II 对心血管系统产生显著的病理作用。组织中 Chymase 依赖的 Ang II 通过改变细胞膜钾离子通道活性导致心律失常和高血压^[4]。Ang-(1-12)经由 Chymase 代谢,产生的 Ang II 可导致心肌肥厚、高血压以及心房颤动。将 Ang-(1-12)注入大鼠体内会导致大鼠心率加快,血压升高。细胞内的 Ang-(1-12)还可以通过激活蛋白激酶 C 减少钾电流,引起动作电位时程延长,该变化是折返性心律失常的重要原因。另有少数研究表明,Ang-(1-12)对心血管系统有益。Ang-(1-12)可降低转基因高血压大鼠的血压水平^[5],能通过 Chymase 途径增加正常及心衰大鼠左室心肌细胞收缩力^[6]。

3 Ang 非经典分泌方式与 Ang II 逃逸

现已证实经典途径来源的 Ang II 远少于非经

典途径。组织源性 Ang 通过旁分泌方式作用于临近细胞或通过自分泌方式作用于自身,被称为 Ang 的非经典分泌方式。非经典分泌的 Ang 发挥生物活性的途径有两种:一种是与细胞外受体结合,通过信号转导的方式作用于细胞;另一种是在细胞内直接合成 Ang 并作用于自身。研究表明,机体内 Ang II 的活性不能被血管紧张素 1 受体(AT1 受体)阻滞剂抑制。氯沙坦不能抑制离体仓鼠心脏细胞内 Ang II 的效应^[7]。长期应用氯沙坦、依那普利虽然可抑制体循环系统的 RAS 活性,使血压显著下降,但并不能降低心脏组织中 Ang II 的水平^[8]。以上研究均提示体内可能存在一个独立于体循环系统的 Ang II 合成途径。表达人类血管紧张素原的转基因大鼠的血压水平较正常大鼠显著升高,心脏结构及收缩功能异常,然而大鼠的肾素不具备剪切人类血管紧张素原生成 Ang II 的能力,该研究证实了非肾素依赖性 Ang II 合成途径的存在^[9]。非肾素依赖的 Ang II 由组织中肥大细胞蛋白酶剪切 Ang-(1-12)而成^[10]。这种 Ang II 合成不能被 RAS 抑制剂阻断的现象称为 Ang II 逃逸^[10],研究证实肥大细胞中参与合成 Ang II 的酶为 Chymase。综上所述,Chymase 途径合成的 Ang II 不能被常规 RAS 抑制剂阻断是造成 Ang II 逃逸的主要原因。

4 经典的 RAS 抑制剂治疗心血管疾病的局限性

虽然基础研究显示 RAS 抑制剂能够延缓心血管疾病进展,但临床上的实际疗效并非如此。临床试验表明,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)并不能显著的降低心衰患者的死亡率^[11]。HOPE 研究^[12]显示,心血管疾病高风险患者应用雷米普利后,心血管相关事件的发生率为 14%,而安慰剂组心血管相关事件的发生率为 17.8%。SOLVD 研究^[13]表明,接受依那普利的患者死亡率为 35.2%,而安慰剂组死亡率为 39.7%。CHARM-Alternative 研究^[11]对不耐受 ACEI 的心衰患者随机给予坎地沙坦或安慰剂治疗,经过 33.7 个月的随访后发现,坎地沙坦组再住院及死亡率为 33%,安慰剂组为 40.6%。慢性心衰患者接受 ACEI 或 ARB 治疗后,心源性死亡相关风险仅比安慰剂组降低 5%~18%。研究还发现高血压人群应用 ACEI 和 ARB,疗效并不优于其他治疗方案,提示 RAS 抑制剂仅使患者在降压方面获益,并未阻断 Ang II 引起的靶器官损害^[14]。推测可能的原因是药物不能到达体内 Ang II 的合成部

位^[10],随后的研究证实 RAS 抑制剂不能阻断组织源性 Ang II 的合成^[11,15]。其主要原因有:(1)逃逸现象。Ang II 的合成有多种方式,抑制 ACE 途径的 Ang II 合成会活化 Ang II 合成的替代路径。尽管在 ACEI 治疗的起始阶段,血浆中 Ang II 的水平显著下降,但随着治疗时间的延长,Ang II 的水平又恢复正常^[16]。(2)细胞分泌的独立性。Ang-(1-12)可以在细胞水平经 Chymase 生成 Ang II,而 ACEI 及 ARB 不能进入组织及细胞内。人类心脏中 ACE 途径生成的 Ang II 只占 11%左右,而经 Chymase 途径生成的 Ang II 却占约 80%左右。因此,传统药物无法进入细胞内抑制 Ang II 的作用,调控 Chymase 活性以达到抑制组织中 Ang II 的合成有望成为未来治疗心血管疾病、改善心血管疾病预后的方向。

5 Chymase 参与心血管疾病发生发展的机制

RAS 的分泌方式非常复杂,除了经典的分泌及调控途径以外,还存在旁分泌和自分泌途径^[17-18]。已有研究证实,人类的左室以及左右心房细胞均表达 Ang-(1-12),心房扩大继发的细胞牵张是细胞 Ang-(1-12)表达的主要原因,在扩大的心房组织中 Chymase mRNA 的表达也相应增加,提示 Chymase 途径生成的 Ang II 是病理状态下心肌组织源性 Ang II 的主要来源。除此之外,肥大细胞、肾小球系膜细胞、肾脏血管平滑肌细胞、内皮细胞以及间充质细胞内均发现有 Chymase 存在,但肥大细胞是心肌病理状态下 Ang II 的主要来源。采用反相高效液相色谱法研究 Chymase 抑制剂(chymostatin)、ACEI(赖诺普利)、Ang II 抑制剂(MLN-4760)以及脑啡肽酶抑制剂(SHC39370)对 Ang 的作用时发现,将 Chymase 抑制剂从抑制剂混合物中去除后,Ang II 的合成显著减少;脑啡肽酶、ACE、ACE2 仅能水解少量 Ang-(1-12)。该研究证实,虽然 Ang II 的来源途径多样,但 Chymase 是心脏组织源性 Ang II 的主要合成酶。长期应用 ACEI 能够显著增加缓激肽介导的左室间质 Chymase 的活性上调,因此应用 ACEI 虽然能够抑制 RAS,但 Chymase 的活性上调仍会导致 Ang II 显著增加,这解释了 RAS 抑制剂在心衰治疗方面的局限性^[19]。

Chymase 还存在于肥大细胞颗粒中,在肥大细胞缺乏的大鼠中长期应用 ACEI 未能观察到 Chymase 的活性增加,提示肥大细胞分泌的 Chymase 参与 Ang II 逃逸;而在正常大鼠中,Chymase 抑制剂能够显

著降低大鼠左室间质 Ang II 的水平,说明 Chymase 是组织源性 Ang II 的关键酶。病理状态下肥大细胞的细胞颗粒释放增加,缺血再灌注后犬的心肌间质以及细胞内 Chymase 的活性均上调,并且该变化能够被口服 Chymase 抑制剂所抑制,提示 Chymase 是促进心肌病理进展的关键环节^[20]。肥大细胞并非是心脏组织 Chymase 的唯一来源,Chymase 合成和代谢的详细机制目前尚不清楚^[20-21]。除 Ang-(1-12) 外,其他 Chymase 依赖性调节肽也参与炎症反应和组织重构^[19]。

动物研究显示,切除卵巢会导致肥大细胞数量、Ang II 水平以及 Chymase 活性增加;而长期雌激素治疗可减轻上述改变,提示雌激素对心脏的保护作用可能是通过减少局部组织 Chymase 依赖的 Ang II 发挥作用^[22]。Chymase 途径生成的 Ang II 独立于体循环系统,且是病理状态下心衰进展的主要原因^[23-24],研究组织源性 Ang II 抑制剂是预防心衰进展的重要方向。

6 Chymase 抑制剂与心血管疾病

肥大细胞通过释放趋化因子、细胞因子、过氧化物酶参与机体的过敏反应。研究表明,肥大细胞通过释放 Chymase,加速心脏功能恶化。动物和人体实验均证实,心衰患者心肌组织中肥大细胞数量增加。Chymase 能够加速心血管疾病恶化,病理状态下心肌 Chymase 的活性明显高于 ACE^[25],抑制组织源性 Chymase 较常规抑制 RAS 能使患者获益更大。抗过敏药物中肥大细胞稳定剂曲尼司特最早用于心血管疾病的实验性治疗,其能稳定肥大细胞,减少 Chymase 的病理性合成,在动物实验中显示出抗动脉硬化作用,人体试验疗效有待验证。此外,已证实 Chymase 抑制剂如 SUN-C8257、BCEAB、Suc-Val-Pro-PheP (OPh) 2、TY-51469、NK3201、TEI-E548 等均对心血管疾病有治疗作用。动物试验表明,SUN-C8257 可以预防心肌纤维化,改善舒张性心衰和快速心律失常所致的心衰。NK3201 能够选择性抑制 Chymase 的活性而不改变 ACE 活性,显著降低心肌梗死后仓鼠心肌组织中 Chymase 的活性。BCEAB、NK3201 和 TEI-E548 能改善心肌梗死、心肌病以及心律失常所致的心衰。以上研究表明,与减少 Chymase 来源的治疗思路相比,Chymase 抑制剂显示出了良好的治疗效果。

7 Ang-(1-12)/Chymase 轴在心血管疾病治疗中的展望

细胞内 Ang-(1-12)/Chymase 轴具备独立的分

泌及作用途径,心肌组织及肥大细胞中发现的 Chymase 具备将 Ang-(1-12) 合成为 Ang II 的能力,是传统心衰治疗药物具有局限性的主要原因,也是新药开发的关键。部分患者在接受 RAS 抑制剂治疗后病情持续进展,研发作用于细胞内 Ang-(1-12)/Chymase 轴的药物,是将来心血管疾病治疗的重要方向。随着对 RAS 研究的深入,基于调控 Chymase 活性的治疗方案可能会成为心衰治疗的新方法。

参 考 文 献

- [1] Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(4):344-352.
- [2] Nagata S, Kato J, Sasaki K, et al. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 350(4):1026-1031.
- [3] Ahmad S, Simmons T, Varagic J, et al. Chymase-dependent generation of angiotensin II from angiotensin-(1-12) in human atrial tissue[J]. PLoS One, 2011, 6(12):e28501.
- [4] Okamura K, Okuda T, Shirai K, et al. Positive correlation between blood pressure or heart rate and chymase-dependent angiotensin II-forming activity in circulating mononuclear leukocytes measured by new ELISA [J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(2):112-117.
- [5] Arakawa H, Kawabe K, Sapru HN. Angiotensin-(1-12) in the rostral ventrolateral medullary pressor area of the rat elicits sympathoexcitatory responses[J]. Exp Physiol, 2013, 98(1):94-108.
- [6] Li TK, Zhang X, Cheng HJ, et al. Critical role of the chymase/angiotensin-(1-12) axis in modulating cardiomyocyte contractility [J]. Int J Cardiol, 2018, 264:137-144.
- [7] De Mello WC. Intracellular angiotensin II regulates the inward calcium current in cardiac myocytes [J]. Hypertension, 1998, 32(6):976-982.
- [8] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 [J]. Circulation, 2005, 111(20):2605-2610.
- [9] Ferrario CM, VonCannon J, Jiao Y, et al. Cardiac angiotensin-(1-12) expression and systemic hypertension in rats expressing the human angiotensinogen gene[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(8):H995-H1002.
- [10] Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2016, 10(3):162-171.
- [11] Packer M. Love of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the time of cholera[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(5):403-408.
- [12] Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-

- converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*. 2000, 342(3):145-153.
- [13] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(5):293-302.
- [14] Düsing R. Mega clinical trials which have shaped the RAS intervention clinical practice[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2016, 10(3):133-150.
- [15] Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(12):861-871.
- [16] Jin D, Takai S, Yamada M, et al. Impact of chymase inhibitor on cardiac function and survival after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 60(2):413-420.
- [17] Abadir PM, Walston JD, Carey RM. Subcellular characteristics of functional intracellular renin-angiotensin systems[J]. *Peptides*, 2012, 38(2):437-445.
- [18] Ferrario CM, Ahmad S, Varagic J, et al. Intracrine angiotensin II functions originate from noncanonical pathways in the human heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(2):H404-H414.
- [19] Wei CC, Hase N, Inoue Y, et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4):1229-1239.
- [20] Zheng J, Wei CC, Hase N, et al. Chymase mediates injury and mitochondrial damage in cardiomyocytes during acute ischemia/reperfusion in the dog[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94732.
- [21] Fu L, Wei CC, Powell PC, et al. Increased fibroblast chymase production mediates procollagen autophagic digestion in volume overload[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92:1-9.
- [22] Wang H, Jessup JA, Zhao Z, et al. Characterization of the cardiac renin angiotensin system in oophorectomized and estrogen-replete mRen2. lewis rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76992.
- [23] Baker KM, Chernin M, Schreiber T, et al. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy[J]. *Regul Pept*, 2004, 120(1-3):5-13.
- [24] Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18(5):208-214.
- [25] Ahmad S, Varagic J, Vonnannon JL, et al. Primacy of cardiac chymase over angiotensin converting enzyme as an angiotensin-(1-12) metabolizing enzyme [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2):559-564.

(收稿:2019-02-18 修回:2019-06-10)

(本文编辑:胡晓静)