

血管紧张素(1-7)/Mas 的研究进展

宗文纳综述 卢新政审校

【摘要】 血管紧张素(1-7)是近年研究的热点之一。作为肾素-血管紧张素系统的重要组成部分,血管紧张素(1-7)与其受体 Mas 结合,通过调节钙调神经磷酸酶/T 细胞活化核因子(Calcineurin/ NFAT)、NO/cGMP 及其他信号转导通路,具有拮抗血管紧张素 II 的作用。

【关键词】 肾素-血管紧张素系统;血管紧张素(1-7);Mas;Calcineurin;信号转导

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.013

近年研究发现,血管紧张素(1-7)[Ang(1-7)]具有与血管紧张素 II (Ang II)相反的生物学活性,在心血管系统中起重要调控作用^[1]。Mas 是 Ang(1-7)的受体,Ang(1-7)与 Mas 结合后,通过调节多条信号转导通路,扩张血管、利尿利钠、抗组织纤维化、抗细胞增生与肥大、刺激缓激肽及一氧化氮(NO)释放等;另外,Ang(1-7)也可作用于 Ang II 2 型受体(AT₂),产生扩张血管、抗炎、抗增生、抗氧化应激、促进凋亡等作用^[2],而 Mas 基因敲除的大鼠,血压升高、内皮功能损伤、NO 生成减少、内皮 NO 合酶表达亦下降,证实 Ang(1-7)/Mas 具有保护心肌及抗高血压作用^[3]。

1 Ang(1-7)生成与代谢

早期研究显示,Ang(1-7)由血管内皮细胞产生;且人内皮细胞中,局部生成的 Ang(1-7)来源于血管紧张素 I (Ang I)或 Ang II。生理条件下,血浆中 Ang(1-7)的水平与 Ang II 的水平相似^[4]。另外,人尿液中也可检测出 Ang(1-7),在未经治疗的原发性高血压患者尿液中 Ang(1-7)浓度明显低于血压正常者。

近年研究表明,Ang(1-7)有多条来源途径。

(1)主要来源:Ang I 在血管紧张素转化酶(ACE)作用下,生成 Ang II,后者经血管紧张素转化酶 2 (ACE 2)转化为 Ang(1-7)。(2)次要来源:Ang I 在 ACE 2 作用下,先生成 Ang(1-9),后经 ACE 转化为 Ang(1-7)。(3)其他来源:Ang I 也可在脑啡肽酶、脯氨酰寡肽酶或巯基和金属依赖性寡肽酶作用下,直接转化为 Ang(1-7)^[5]。其代谢途径包括:

经氨基肽酶、脑啡肽酶转化为无活性的 Ang(1-4);也可由 ACE 降解为 Ang(1-5)而灭活。

2 Mas 结构与分布

人 Mas 基因位于 6 q24-27,由 325 个氨基酸组成(大鼠及小鼠均为 324 个氨基酸);其中人与小鼠、大鼠与小鼠 Mas 氨基酸组成的相似度分别为 91%、97%,证实该基因具有高度保守性(除亲水氨基末端区域外),Mas 属于 G 蛋白偶联受体(GPCR),是 GPCR 亚家族的第一个成员,二者在蛋白水平上有 35%的同源性^[6]。另外,该家族还包括约 50 种 Mas 相关 GPCR(即 Mas-相关基因,分布于特定的感觉神经元亚群中,可感知疼痛刺激)^[7]。目前,有关 Mas 基因具体结构及其转录水平表达调控机制尚未完全明了。

Mas 分布较为广泛,如大脑(海马、大脑皮质及丘脑)、睾丸(间质与支持细胞)、心脏(心肌细胞,尤其是冠状动脉内皮细胞中高密度表达)、肾脏(肾皮质)、肺、肝、脾(靠近血管的髓质部位)、舌肌、骨骼肌、子宫平滑肌及骨髓、阴茎海绵体血管中亦有表达。其中心脏及血管内皮细胞中 Mas 的表达与调节备受关注。

3 Ang(1-7)/Mas 下游的信号转导

3.1 Ang(1-7)/Mas 与钙调神经磷酸酶/T 细胞活化核因子

钙调神经磷酸酶/T 细胞活化核因子(Calcineurin/NFAT)在 Ang II 所致的病理性心肌重构中起重要作用^[8,9]。Ca²⁺与 Calcineurin 结合并使其活化,引起胞质中 NFAT 去磷酸化,移位至胞核内,启动肥大基因转录;Ang(1-7)与 Mas 结合,激活 NO-cGMP- PKG 信号转导通路,而 PKG 可抑制 L 型钙通道开放,从而阻断 Ca²⁺-Calcineurin-NFAT 途径

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院心内科

通讯作者:卢新政, E-mail: xzlu@sohu.com

所致的心肌细胞肥大,且该效应可被 A-779(Mas 拮抗剂)所阻断^[10]。

3.2 Ang(1-7)/Mas 与糖原合酶激酶 3 β

糖原合酶激酶 3 β (GSK 3 β)是 Calcineurin/NFAT 下游的一个有效抑制调控因子,其可使核内 NFAT 蛋白 N 端调节区保守丝氨酸磷酸化后移向核外,并抑制肥大基因表达。Ang II 能显著升高 GSK 3 β 磷酸化的水平,使该酶失活;Ang(1-7)则可阻断其失活^[10]。

3.3 Ang(1-7)/Mas 与 p38 MAPK

研究表明,在肾小管上皮细胞,Ang II 与其 I 型受体(AT₁R)结合后,可致 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化,后者刺激转化生长因子(TGF)- β_1 的生成,具有促纤维化作用;而 Ang(1-7)与 Mas 结合,可活化酪氨酸磷脂酶(SHP)-1,后者可抑制 Ang II 引起的 p38 MAPK 磷酸化,从而阻断其致纤维化作用^[11,12]。在肾脏系膜细胞,Ang(1-7)/Mas 反而促进 p38 MAPK 磷酸化、TGF- β_1 及细胞外基质蛋白合成,该效应可被 A-779 所阻断。上述结果证实,Ang(1-7)/Mas 是 p38 MAPK 信号转导通路的上游调控点^[13]。

3.4 Ang(1-7)/Mas 与其他信号通路

Ang(1-7)还可能与钙调蛋白依赖性激酶 II(CaMK II)、核因子(NF)- κ B、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)等信号通路有关^[10,14]。研究显示,ERK1/2 信号转导通路可抑制 Th1 细胞分化,并促进抗炎因子白细胞介素(IL-10)的产生及诱导 Th2 细胞分化,具有抗炎及免疫抑制作用^[15]。小鼠骨髓树突状细胞中,Ang(1-7)与 Mas 结合,可增强 Ang II 诱导(与 AT₂ 结合)的 ERK1/2 磷酸化,从而抑制 Th1 分泌 IL-12 及其他炎症因子,并使抗炎因子 IL-10 产生增多,消弱 Ang II 所致的前炎症反应^[16]。

4 Ang(1-7)/Mas 的生物学效应

Ang(1-7)除主要与 Mas 结合外,还与 AT₁R、AT₂(亲和力低)及缓激肽 B2 受体结合^[5]。这些受体与 Mas 之间的相互影响及相互作用,目前尚未明了。

4.1 Ang(1-7)/Mas 与心血管疾病

Ang(1-7)/Mas 除了参与上述多种信号转导通路拮抗心肌肥大外,还可有效预防房性心动过速所致的心肌离子重构^[17]。房性心动过速时,电压依赖性 L-型 Ca²⁺ 离子流(I_{CaL})受抑制,以致动作电位时程及有效不应期缩短;另外,心房颤动的心房肌细

胞中,L-型 Ca²⁺ 通道 α 1C 亚基 mRNA 及钾通道组成蛋白 Kv 4.3 mRNA 表达下调并伴有瞬间外向电流(I_{TO})减少。Liu 等^[17]报道,Ang(1-7)可防止 I_{CaL}、I_{TO}密度下降及 Kv 4.3 mRNA 下调以改善离子重构。进一步研究发现^[18],Ang(1-7)能阻断 ERK1/ERK2 mRNA 表达上调并预防长期房性心动过速所致的心房纤维化及心房颤动的发生。Al-Maghrebi 等^[19]报道,Ang(1-7)可使活化 NF- κ B 信号途径的关键细胞因子基因表达下调,如 Toll 样受体 2(Tlr2)、LI-1 受体相关激酶 1(IraK1)等;同时使其下游的效应前炎症基因亦明显下调,如补体 C3、IL-1 β 、IL-6、半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 1(Casp1)等,从而改善糖尿病高血压大鼠因心肌缺血引起的心功能不全。另有研究显示,Mas 基因缺失的心肌细胞肌浆网中 Ca²⁺-ATP 酶表达下调并伴有 Ca²⁺ 浓度瞬变减少,提示 Ang(1-7)/Mas 的心功能调节作用^[20]。

4.2 Ang(1-7)/Mas 与其他疾病

Mas 基因敲除的大鼠,肾脏可发生纤维化改变及肾功能不全,同时伴 AT₁R 及 TGF- β mRNA 表达上调。Ang(1-7)/Mas 可通过影响 NF- κ B 信号途径,减轻肾脏炎症反应^[21]。

在 Mas 基因敲除的大鼠及小鼠,睾丸重量明显减轻、精子日生成量减少,经 A-779 长期干预后,特定生精期初级精母细胞及其他凋亡细胞总数明显增加^[22]。在睾丸组织中,Mas 随时间的表达调节情况与未成熟睾丸间质细胞向成熟型转化过程相一致,故 Mas 可作为成熟间质细胞的标志,并可能与该细胞类型的功能有关^[6]。

原位杂交发现,恒河猕猴视网膜中也有 Mas 表达,且在视网膜神经元上能监测到弱阳性信号,提示 Mas 也可作为识别视网膜色素上皮细胞的指标。

另有研究表明,Ang(1-7)可改善胆管结扎大鼠肝纤维化的程度、降低羟脯氨酸含量及 1A 型胶原、平滑肌肌动蛋白 α 、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子等基因表达水平;另外,用 Ang(1-7)或 AVE0991(Mas 受体激动剂)干预肝星状细胞,发现平滑肌肌动蛋白 α 及羟脯氨酸生成减少,且该效应可被 A-779 阻断,提示 ACE2/Ang(1-7)/Mas 具有抗肝纤维化作用^[23]。

5 展望

近年来,Ang(1-7)/Mas 在全身各系统尤其是心血管疾病及其靶器官保护作用越来越受重视。

因其涉及多种信号途径,故在分子水平阐明其作用机制是目前研究的热点。研究高效 Ang(1-7)/Mas 激动剂或其类似药物,可能为心血管及其他疾病的治疗提供新选择。

参 考 文 献

- [1] Santos RA, Ferreira AJ, Simoes AC. Recent advances in the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis[J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5):519-527.
- [2] Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin - angiotensin system; ACE - angiotensin II - AT1 receptor axis vs. ACE2 - angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(7): 533-536.
- [3] Xu P, Costa-Goncalves AC, Todiras M, et al. Endothelial Dysfunction and Elevated Blood Pressure in Mas Gene-Deleted Mice[J]. *Hypertension*, 2008, 51(2):574-580.
- [4] Joyner J, Neves LA, Granger JP, et al. Temporal-spatial expression of ANG-(1-7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the kidney of normal and hypertensive pregnant rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 293(1): R169-R177.
- [5] Dilauro M, Burns KD. Angiotensin-(1-7) and its effects in the kidney[J]. *Scientific World J*, 2009, 9:522-535.
- [6] Alenina N, Xu P, Rentzsch B, et al. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1-7) [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5):528-537.
- [7] Burstein ES, Ott TR, Feddock M, et al. Characterization of the Mas-related gene family: structural and functional conservation of human and rhesus MrgX receptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(1): 73-82.
- [8] Schluter KD, Wenzel S. Angiotensin II; a hormone involved in and contributing to pro-hypertrophic cardiac networks and target of anti-hypertrophic cross-talks[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 119(3):311-325.
- [9] Frank D, Kuhn C, van Eickels M, et al. Calsarcin-1 protects against angiotensin-II induced cardiac hypertrophy[J]. *Circulation*, 2007, 116(22):2587-2596.
- [10] Gomes ER, Lara AA, Almeida PW, et al. Angiotensin-(1-7) prevents cardiomyocyte pathological remodeling through a nitric oxide/guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent pathway[J]. *Hypertension*, 2010, 55(1):153-160.
- [11] Su Z, Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(12): 2212-2218.
- [12] Gava E, Samad-Zadeh A, Zimpelmann J, et al. Angiotensin-(1-7) activates a tyrosine phosphatase and inhibits glucose-induced signalling in proximal tubular cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(6): 1766-1773.
- [13] Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) activates growth-stimulatory pathways in human mesangial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(2): F337-F346.
- [14] Al-Maghrebi M, Benter IF, Diz DI. Endogenous angiotensin-(1-7) reduces cardiac ischemia-induced dysfunction in diabetic hypertensive rats[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 59(4): 263-268.
- [15] Agrawal A, Dillon S, Denning TL, et al. ERK1-/- mice exhibit Th1 cell polarization and increased susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2006, 176(10): 5788-5796.
- [16] Nie W, Yan H, Li S, et al. Angiotensin-(1-7) enhances angiotensin II induced phosphorylation of ERK1/2 in mouse bone marrow-derived dendritic cells[J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(3):355-361.
- [17] Liu E, Xu Z, Li J, et al. Enalapril, irbesartan, and angiotensin-(1-7) prevent atrial tachycardia-induced ionic remodeling[J]. *Int J Cardiol*, 2009, Sep [Epub ahead print].
- [18] 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.
- [19] Al-Maghrebi M, Benter IF, Diz DI. Endogenous angiotensin-(1-7) reduces cardiac ischemia-induced dysfunction in diabetic hypertensive rats[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 59(4): 263-268.
- [20] Dias-Peixoto MF, Santos RA, Gomes ER, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes[J]. *Hypertension*, 2008, 52(3): 542-548.
- [21] Esteban V, Heringer-Walther S, Sterner-Kock A, et al. Angiotensin-(1-7) and the G protein-coupled receptor MAS are key players in renal inflammation[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5406.
- [22] Leal MC, Pinheiro SV, Ferreira AJ, et al. The role of angiotensin-(1-7) receptor Mas in spermatogenesis in mice and rats[J]. *J Anat*, 2009, 214(5):736-743.
- [23] Lubel JS, Herath CB, Tchongue J, et al. Angiotensin-(1-7), an alternative metabolite of the renin-angiotensin system, is up-regulated in human liver disease and has antifibrotic activity in the bile-duct-ligated rat[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 117(11):375-386.

(收稿:2010-03-03)

(本文编辑:金谷英)