

·学科进展与展望·

## 心脏肾素——血管紧张素系统及其 在心室重建中的作用

王玲 董尔丹 张幼怡 韩启德\*

(北京大学第三医院血管医学研究所,北京 100083)

**[摘要]** 心室重建是临床上常见的病理生理过程,发生于多种原因引起的心脏病中,心肌细胞肥大和胶原沉积是其主要的形态方面的改变,在这些改变中,有多种分泌系统发挥着作用。其中,肾素——血管紧张素系统不仅通过作用于整个循环系统影响着心室重建的进程,而且在心脏局部也有表达,并直接或间接作用于心肌细胞和成纤维细胞,促进心室重建。本文针对该系统在心脏局部的重要作用,综述了它的一些特点以及在心室重建中的改变和作用。

**[关键词]** 心室重建,局部肾素——血管紧张素系统

心室重建尽管也包括生理情况下心脏的改变(如体育锻炼时的心肌肥大),但绝大多数是指在病理状况下(如心肌梗塞、机械负荷过重、高血压、瓣膜性心脏病、家族性心肌肥大和扩张性心肌病),心肌受到不同程度的损伤,引起一系列神经内分泌和基因表达的改变,结果原来结构正常的心室发生从细胞到组织到大体的结构和形态的进行性和持续性的改变。这种改变包括心脏形态异常、室壁增厚、心室扩张、间质纤维化以及心肌细胞的肥厚和凋亡等,同时伴有心功能的变化:最初往往是代偿性的,受损的心脏通过加强做功,在一定范围内维持心输出量,但最终几乎不可避免的发展为充血性心力衰竭。心室重建正是在心衰的研究中,随着“血流动力学假说”转变为“神经激素假说”,而逐渐受到重视的,对它的认识也从大体形态的改变逐渐深入到细胞和分子水平。现认为心室重建在分子水平上可理解为心脏心肌细胞和胶原系统在心脏受到损伤时,对新的工作环境的适应,有同源基因表达的转换,产生慢肌球蛋白和对钠离子亲和性降低的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶,肌浆网  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$  酶;心房利钠尿肽和肾素——血管紧张素系统基因的激活以及  $\beta$ -肾上腺素受体和瞬时外向钾离子通道数目的减少等。已发现的心室重建中分子水平上的改变如此之多,在此不能一一列举,但迄

今为止,还不能证明有哪一种改变是主导性的。

通常认为,心室重建中的这些改变受到肾素——血管紧张素系统(RAS)和交感神经系统的调节。其中,肾素——血管紧张素系统除了具有传统的水钠潴留、增加循环阻力等血流动力学方面的作用外,在心脏中还具有旁分泌和自分泌的作用,其中后者在心室重建中起着相当重要的作用,比如,将人血管紧张素转换酶(ACE)基因导入大鼠心肌,可以不影响循环血压而单独引起心肌肥厚和胶原沉积<sup>[1]</sup>。但是,ACEI与AT1受体拮抗剂能否逆转人的心室重建,二者的作用有何差别,仍无定论。同时,该自分泌及旁分泌系统与交感神经系统、内皮素系统、缓激肽系统、NO及生长因子之间存在着广泛的相互作用,并且还发现存在着不依赖于该系统的促心室重建的因子。为了更好的理解该系统在心室重建中的作用,本文将心脏肾素——血管紧张素系统的一些特点、在心室重建中的作用和目前仍存在的问题综述如下。

### 1 心脏肾素——血管紧张素系统的特点

心脏RAS存在的重要证据是该系统的基本组成成分在心脏中表达,并能生成其主要生理活性成分——血管紧张素II(ANGII)。通过PCR、原位杂

\* 中国科学院院士。

本文于2001年11月16日收到。

交、Western blot 和免疫组化等方法,已在犬、大鼠和小鼠的心脏组织中检测到肾素、血管紧张素原、血管紧张素转换酶、血管紧张素受体 AT1 和 AT2 亚型的 mRNA 及相应的蛋白产物。用微透析技术对在体和离体心脏组织间液中的 ANG II 水平进行研究,发现其不受灌流液中 ANG I 的影响,可独立产生 ANG II<sup>[2]</sup>。这些证据都支持心脏肾素—血管紧张素系统的存在。

与循环的 RAS 不同,心脏 RAS 的 ANG II 生成除了传统的 ACE 途径外,在多种动物的心脏中还存在着由肥大细胞产生的糜蛋白酶<sup>[3]</sup>将 ANG I 转变为 ANG II 的途径,在不同种属中,两种途径在心脏局部 ANG II 生成中所占的比例是不同的<sup>[4]</sup>。在人心肌梗死的心脏中,肥大细胞密度增加<sup>[5]</sup>,心脏总的和糜蛋白酶依赖的 ANG II 生成活性在梗死部和非梗死部位显著高于非梗死的心脏,而 ACE 依赖的 ANG II 生成活性只在梗死部位升高<sup>[3]</sup>。但目前还不能据此认为糜蛋白酶途径在心室重建中起着主要的作用,因为体内的组织间液中存在存在着糜蛋白酶敏感的蛋白酶抑制剂,体外实验在没有组织间液存在的情况下,有可能夸大了糜蛋白酶途径的作用<sup>[6]</sup>。此外,许多研究发现肾素在心脏往往不表达,或者表达水平极低,心脏组织内 ANG II 的水平取决于血浆或灌流液中肾素的水平,因而置疑心脏 RAS 的提法。但在多种心室重建的模型中,有肾素表达的激活,而心脏 RAS 的研究意义在于其在心室重建中的作用,因而从心室重建的角度上看,心脏 RAS 无疑起着重要的作用。

## 2 心室重建中心脏 RAS 的激活

总体上说,在各种原因引起的心室重建中基本上都有心脏 RAS 的激活,但又有各自不同的特点。在心肌梗塞中,该系统的变化较为复杂,随时程和部位而有所不同。在冠脉结扎造成大鼠左室心肌梗塞的动物模型中,左室 ANG II 在梗塞后 6 小时和 1 天有大幅度的升高,在非梗死部位第 3 天回到正常,而梗死部位经过 1—2 周回到正常;但血浆 ANG I 和 ANG II 只在梗后 6 小时大幅度升高,随后轻微增加,与心脏局部的 ANG II 水平变化并不同步<sup>[7]</sup>。关于 ANG II 受体的变化,有实验表明,在大鼠梗后四周,非梗死区发生重建,同时 AT1a 受体 mRNA 表达比对照显著增加,而 AT1b 表达无改变<sup>[8]</sup>。用竞争性 RT-PCR 和 runoff 实验发现,大鼠梗后 7 天,AT1a 和 AT2 mRNA 在梗死区和非梗死区的 mRNA

水平和转录速度都显著升高,而 AT1b 受体无明显改变,放射性配体结合实验发现 AT1a 和 AT2 受体数目在梗死区显著增加,但亲和性无明显改变<sup>[9]</sup>。关于肾素的表达,有着不同的实验结果,在大鼠左室梗模型中,用原位杂交和放免分析在对照和未发生梗塞的心肌中未检测到肾素 mRNA 水平及活性,但在梗死区和组织修复的部位有持续的表达;前四周,肾素活性在梗死部位进行性升高,而循环肾素活性在第二周达到高峰,在第四周降到正常值;在梗死后的前两周,表达肾素的主要是巨噬细胞(修复的炎症期),但第三和第四周主要是肌成纤维细胞(纤维化期)<sup>[10]</sup>。在另一心梗模型中,左室梗死区 RAS 的各组分几乎都可在肌成纤维细胞中表达:放射自显影和免疫标记发现该组织中的肌成纤维细胞上有高密度的 ACE 和 ANG II 受体结合位点;从梗后第 4 周的斑痕组织中分离到的肌成纤维细胞进行培养,用免疫荧光和共聚焦显微镜可在其细胞膜上检测到免疫活性的膜结合 ACE 和 AT 受体,以及胞浆中的组织蛋白酶 D,用 RT-PCR 可检测到血管紧张素原、ACE 和组织蛋白酶 D 的 mRNA 表达,但检测不到肾素基因的表达;在无血清的培养液中可检测到 ANG I 和 ANG II 的活性,但也检测不到肾素活性;肌成纤维细胞的胞浆中虽然有将血管紧张素原转变为 ANG I 的活性,但不能被肾素抑制剂抑制,却可被抑胃素 A 抑制<sup>[11]</sup>。由以上结果可以看出,在大鼠的心肌梗塞中,心脏局部的 ANG I、ANG II 和肾素水平与血浆中的水平有着不同的变化,且在心脏局部可检测到 RAS 各组分的表达增加,说明心脏 RAS 在心肌梗塞中被激活,其中梗塞区的激活持续的时间较长,巨噬细胞和肌成纤维细胞可能分别在炎症期和纤维化期起作用。在心肌梗塞中肾素基因是否有表达的问题上还存在着分歧,大多数实验结果支持在梗塞部位有肾素表达。

与心肌梗塞中的心室重建具有区域性的特点不同,在另一类常见的心室重建——高血压性心脏病中,整个左心室发生对称性的肥大与重建,其与梗中的心室重建类似,该变化也有一定的时程,在代偿期和失代偿期略有不同。用高盐饮食的 Dahl-Iwai 盐敏感大鼠作为高血压性心脏病的动物模型进行研究的结果表明在代偿性心肌肥大阶段,左心室有轻微的 ACE 和 AT1a 受体 mRNA 水平升高,在失代偿阶段,ACE mRNA 水平进一步升高,AT1a 受体水平未发生下调<sup>[12]</sup>;在心衰病人的心肌细胞和间质细胞中,用免疫组化可检测到 ANG II 的存在,并且 ANG

II 的水平随着心衰的进展而升高,同时血管紧张素原和 ACE 的表达也逐渐增加<sup>[13]</sup>。与心肌梗塞中的心室重建的另一不同是,高血压性心脏病中的心室重建似乎并不完全依赖于心脏 RAS 的激活:在压力超负荷时,AT1a 亚型受体基因敲除的小鼠仍能发生心肌肥大<sup>[14]</sup>;而 AT1a 基因敲除小鼠与野生型相比,心室重建的程度显著减轻,心梗后的存活率增加<sup>[15]</sup>,说明心梗时的心室重建对 RAS 具有依赖性。

### 3 心脏 RAS 在心室重建中的作用

ANG II 在心脏局部的作用最初是用体外细胞培养和 ANG II 受体拮抗剂进行研究的,ANG II 作用于 AT1 受体可促进体外培养的心肌细胞的 DNA 合成,促进成纤维细胞的胶原合成,而作用于 AT2 受体则可拮抗这种作用,ANG II 在心室重建中的作用取决于这两种受体亚型的比例。

随着分子生物学的发展,越来越多的实验用基因敲除或转基因等技术在整体水平上证明了心脏 RAS 的表达在心室重建中具有重要的作用。肝脏给予血管紧张素原反义寡核苷酸时,SHR 大鼠血浆中血管紧张素原 mRNA 较对照组降低,但左室中 ACE、AT2 受体和血管紧张素原 mRNA 水平没有显著改变;尽管血浆 ANG II 浓度显著降低到 WKY 大鼠的水平,但收缩期血压、左室重与体重比以及胶原百分含量仍大于 WKY 大鼠中的水平<sup>[16]</sup>。转有人 AT1 受体基因的小鼠,可以在心率和收缩期血压不改变的情况下,出现心室 ANF 表达和胶原沉积增加,发生心肌肥大和心室重建<sup>[17]</sup>。心肌转有人 ACE 基因的大鼠心脏中,ACE 活性显著增加,心肌细胞发生肥大,胶原含量增多,并可被 ACEI 抑制<sup>[1]</sup>。AT1a 基因敲除小鼠与野生型相比,心梗后存活率更高,二者心梗后一周心室重建的水平基本相似,但 4 周后野生型小鼠的心室重建更明显,非梗死区的 AT1 受体 mRNA 在梗死后 1—4 周只在野生型小鼠中升高,二者的 AT2 受体水平均无明显改变,同时胚胎基因、胶原和 TGF-beta1 基因的表达只在野生型小鼠心脏的非梗死区持续表达,而在基因敲除小鼠,第四周已降到基础水平<sup>[15]</sup>。

这些研究说明 RAS 中的任何组分在心脏局部过表达,都可以诱导心肌细胞和成纤维细胞的表型发生转变,向心室重建的方向发展,说明心脏 RAS 在心室重建中起着重要的作用。但在这些转基因和基因敲除的模型中,心脏 RAS 往往是过表达或不表达,并不能完全代表疾病时的状态。

## 4 总结

从已有的关于心脏 RAS 的研究,尤其是利用基因敲除和转基因技术进行的研究来看,心脏 RAS 具有促进心室重建的作用。但是心室重建是一种多诱因的病理改变,不同原因引起的心室重建有不同的特点和变化过程。该系统虽然可以不依赖于循环 RAS,独立的在心脏中表达和发挥作用,但并没有与循环 RAS 截然分开,血浆中外源给予的放射性同位素标记的肾素和 ANG II 都可以分布到心脏,因而仅从蛋白水平上无法真正判断心脏 RAS 的激活情况,这也是本文主要引用在基因水平上的实验结果的原因。另外,目前已发现在心室重建中有多种自分泌和旁分泌系统的激活,许多系统单独也可以引起心肌细胞和成纤维细胞发生心室重建的改变,并同 RAS 有着密切的联系;还有一些实验表明,在心室重建的早期并没有 RAS 的激活。因而,心脏 RAS 与心脏其他的自分泌和旁分泌系统之间,是复杂的网络关系,还是其起主导作用,仍有待研究。对这一问题的阐明,将更加有助于对 ACEI 和 AT1 受体拮抗剂临床作用的评价,以及推动心室重建的治疗,改善心脏疾病的发展和预后。

## 参 考 文 献

- [1] Higaki J, Aoki M, Morishita R et al. In vivo evidence of the importance of cardiac ngiotensin-converting enzyme in the athenogenesis of cardiac hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.*, 2000, **20**:428—434.
- [2] Wei C C, Meng Q C, Palmer R et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme- and chymase-mediated angiotensin II formation in the interstitial fluid space of the dog heart in vivo. *Circulation*, 1999, **99**: 2 583—2 589.
- [3] Ihara M, Urata H, Shirai K et al. High cardiac angiotensin-II-forming activity in infarcted and non-infarcted human myocardium. *Cardiology*, 2000, **94**:247—253.
- [4] Akasu M, Urata H, Kinoshita A et al. Differences in tissue angiotensin II-forming pathways by species and organs in vitro. *Hypertension*, 1998, **32**:514—520.
- [5] Marone G, de Crescenzo G, Florio G et al. Immunological modulation of human cardiac mast cells. *Neurochem Res.*, 1999, **24**:1 195—1 202.
- [6] Kokkonen J O, Saarinen J, Kovanen P T. Angiotensin II formation in the human heart: an ACE or non-ACE-mediated pathway? *Ann. Med.*, 1998, **30**:9—13.
- [7] Leenen F H, Skarda V, Yuan B et al. Changes in cardiac ANG II postmyocardial infarction in rats: effects of nephrectomy and ACE inhibitors. *Am. J. Physiol.*, 1999, **276**:H317—H325.
- [8] Iijima K, Geshi E, Nomizo A et al. Alterations in sarcoplasmic reticulum and angiotensin II type 1 receptor gene expression after myocardial

- infarction in rats. *Jpn. Circ. J.*, 1998, **62**:449—454.
- [9] Nio Y, Matsubara H, Murasawa S et al. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor 1 subtypes in myocardial infarction. *J. Clin. Invest.*, 1995, **95**:46—54.
- [10] Sun Y, Zhang J, Zhang J Q et al. Renin expression at sites of repair in the infarcted rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2001, **33**:995—1003.
- [11] Katwa L C, Campbell S E, Tyagi S C et al. Cultured myofibroblasts generate angiotensin peptides de novo. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1997, **29**:1 375—1 386.
- [12] Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y et al. Local neurohumoral regulation in the transition to isolated diastolic heart failure in hypertensive heart disease: absence of AT1 receptor downregulation and 'overdrive' of the endothelin system. *Cardiovasc Res.*, 2000, **46**:421—432.
- [13] Semeri G G, Boddi M, Cecioni I et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ. Res.*, 2001, **88**:961—968.
- [14] Haraka K, Komuro I, Shiojima I et al. Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice. *Circulation*, 1998, **97**:1 952—1 959.
- [15] Harada K, Sugaya T, Murakami K et al. Angiotensin II type 1A receptor knockout mice display less left ventricular remodeling and improved survival after myocardial infarction. *Circulation*, 1999, **100**:2 093—2 099.
- [16] Makino N, Sugano M, Ohtsuka S et al. Chronic antisense therapy for angiotensinogen on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res.*, 1999, **44**:543—548.
- [17] Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis F W et al. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, **97**: 931—936.

## CARDIAC RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND ITS ROLE IN VENTRICULAR REMODELING

Wang Ling Dong Erdan Zhang Youyi Han Qide

(*Institute of Vascular Medicine, The Third Hospital, Peking University, Beijing 100083*)

**Abstract** Ventricular remodeling is a kind of pathophysiological changes which is involved in many cardiovascular diseases. Its development is affected by a series of endocrine and paracrine systems, one of which is the renin-angiotensin system. During the last decades, local expression of the renin-angiotensin system in heart has been studied extensively. To improve our understanding of this system, we summarized the composition and modification of this local renin-angiotensin system during ventricular remodeling in the present review.

**Key words** ventricular remodeling, local renin-angiotensin system

·资料·信息·

## 香港研究资助局 2001 年度资助近 700 个项目

在 2001—2002 年度内,香港研究资助局共收到了 1 630 份项目申请书,批准了 693 个项目,批准率达到了 43%,资助总额达到了 4.03 亿港元,批准率比上一年度提高了 4%,资助总额比上一年度多出了 9%。

获得资助项目的领域覆盖了各个学科,其中包

括了 62 项计算机与信息科学研究项目,30 项生物科学研究项目,21 项有关环境与生态学研究项目,43 项材料科学研究项目,49 项涉及国际金融、经济与企业管理研究的项目以及 36 项与香港文化和社会问题有关的项目,同时还有其他类别的资助项目。

(本刊编辑部 供稿)