

· 综述 ·

血管紧张素-Ⅱ的Ⅱ型受体与心血管病的研究进展

冯全洲综述 李天德审校

解放军总医院心内科(北京 100853)

血管紧张素(Ang-Ⅱ)的作用是通过其受体来完成的。目前,Ang-Ⅱ受体分为Ⅰ型(AT₁)和Ⅱ型(AT₂)两种。AT₁受体介导着Ang-Ⅱ的缩血管升压、促进钠水吸收和平滑肌细胞生长的作用;AT₂受体主要在胎儿时期表达,过去对其作用了解不多,近年来发现AT₂受体具有对抗AT₁受体功能的作用^[1,2]。本文就这方面的研究作一综述。

1 AT₂受体的结构、分布及调节

从鼠和人的cDNA文库和基因组DNA中克隆表达的AT₂的cDNA,均含有1089碱基对,编码一个有7个跨膜域的含363个氨基酸的AT₂受体蛋白,在人和鼠AT₂受体的氨基酸顺序保持高度的一致,但AT₂受体氨基酸和AT₁受体氨基酸顺序只有32~34%是一致的^[3~5]。与一般经典的7跨膜域受体不同;Mukoyama等^[3]发现AT₂受体的第3个细胞内环上保守的序基(motif)与其它经典的G蛋白交链的受体有别,可能与AT₂受体介导的特殊的细胞内效应有关。在人体AT₂受体的基因位于X染色体上。

AT₂受体主要在胎儿组织中表达,出生后下降^[6],主要分布在一些脑组织如中脑、丘脑、下丘脑、肾上腺、子宫、闭锁的卵巢滤泡和肾小球中,在成年动物的心脏、肺脏、血管中也有少量表达。病理情况下一些AT₂受体的表达显著增加^[2,7]。

AT₂受体的调节与细胞的生长状态有关。Camp等^[8]用仅表达AT₂而不表达AT₁受体的小鼠成纤维细胞株R3T3细胞进行研究发现:细胞受到接触抑制时AT₂受体表达增加;用不同的丝裂素刺激R3T3细胞,可以引起AT₂的结合点迅速下降;用血管紧张素配体(ligands)刺激细胞可引起AT₂受体上调。并发现AT₂的受体调节涉及AT₂的mRNA的转录和翻译水平的控制:用成纤维细胞生长因子刺激细胞,可引起AT₂受体的mRNA水平近3倍的减少,同时mRNA的降解速度增加;而用ligands

刺激,AT₂的结合活性增加,AT₂的转录水平并不增加,而与翻译加速有关。

2 AT₂受体作用的细胞内信息转导

AT₂受体作用的细胞机制目前尚未阐明。

2.1 AT₂受体与G蛋白的关系

AT₂受体是否与G蛋白交链研究结果不尽一致。Mukoyama等^[3]研究表明,AT₂受体与G蛋白并不交链,不能激活磷酸肌醇特异性磷脂酶C,因此不能将4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)转化为三磷酸肌醇(IP₃),不能增加细胞内钙离子浓度,并且对cAMP、cGMP水平和磷酸酪氨酸磷酸酶(phosphotyrosine phosphatase, PTP)活性无明显影响;Brechler等发现AT₂受体通过激活PTP,而抑制心房利钠肽(atrial natriuretic peptide ANP)敏感的颗粒型鸟苷酸环化酶的活性也是非G蛋白依赖的机制^[9]。而Kambayashi等^[4]在AT₂受体基因转染的COS-7细胞上研究发现:AT₂受体通过G蛋白交链的机制抑制PTP活性;Yamada等^[10]也发现通过G蛋白交链的机制,AT₂受体介导细胞生长抑制作用;GI/GO蛋白抑制剂PTX可以阻断此作用。

2.2 AT₂受体对丝裂素活化蛋白(mitogen-activated protein, MAP)激酶的影响

MAP激酶是与细胞生长密切相关的细胞内信号转导途径中的一个激酶,该酶的激活可以促进细胞的分裂生长,AT₂受体激动具有抑制该酶活性的作用。Nakajima等^[1]研究发现:AT₂受体基因转染的平滑肌细胞MAP激酶的活性较对照组细胞显著下降,应用AT₂受体阻断剂PD123319可以阻断Ang-Ⅱ激动AT₂受体基因转染细胞引起的MAP激酶活性的下降。Yamada等^[10]发现PTP抑制剂vanadate可以阻断AT₂受体介导的细胞凋亡,PTP可以使MAP激酶脱磷酸化而失活,提示AT₂受体通过激活PTP使MAP激酶脱磷酸化降低MAP激酶的活性,抑制细胞的生长。

3 AT₂ 受体的生理作用

Ang-Ⅱ 的缩血管升压、促进钠水吸收和细胞生长作用由 AT₁ 受体介导,而 AT₂ 受体介导的作用在一定程度上对抗着 AT₁ 受体的作用。

3.1 对发育、血压和中枢神经系统的影响

AT₂ 受体具有对抗 AT₁ 受体的升压作用和参与中枢神经系统的机能调节。AT₁ 受体具有升压和促细胞分裂的作用,AT₂ 受体在胎儿组织和一些脑神经核中表达丰富,为了解 AT₂ 受体对发育、血压和中枢神经系统的影响,Hein 等^[11]用缺乏编码 AT₂ 受体基因的变异小鼠进行研究,发现变异小鼠的发育正常,但对缺水的喝水反应受损,自发运动减少,基础血压正常,但对注射 Ang-Ⅱ 的血管收缩反应增强。Ichiki 等^[12]也发现小鼠 AT₂ 受体基因的靶破坏(targeted disruption)可以引起血压显著上升和对 Ang-Ⅱ 的升压作用敏感性增加,并且小鼠的探索(exploratory)行为减少,体温降低。这两个研究均表明 AT₂ 受体具有对抗 AT₁ 受体的升压作用,参与了包括行为在内中枢神经系统功能调节。

3.2 抑制细胞生长作用

AT₂ 受体介导着 Ang-Ⅱ 的抗血管平滑肌细胞和内皮细胞生长作用。AT₂ 受体的表达和细胞生长的抑制相一致:在胎儿发育期当 AT₂ 受体还没表达时,主动脉的 DNA 合成率最高,AT₂ 受体阻断剂对 DNA 的合成没有明显影响;当 AT₂ 受体表达后,主动脉的生长率下降,此时 AT₂ 受体阻断剂可以对抗由于 AT₂ 受体表达引起的 DNA 合成下降作用^[1]。大鼠冠脉内皮细胞既可表达 AT₁ 又可表达 AT₂ 受体,Sotll 等^[13]研究发现,Ang-Ⅱ 可以刺激仅表达 AT₁ 受体的静止期血管平滑肌细胞生长,这种作用可被 AT₁ 受体拮抗剂 losartan 所阻断,但 Ang-Ⅱ 不能刺激静止期的冠脉内皮细胞增生,然而用 AT₂ 受体阻断剂 PD123177 阻断 AT₂ 受体后,Ang-Ⅱ 使可以刺激冠脉内皮细胞增生,此时再用 losartan,细胞的增生作用又可被阻断。Ang-Ⅱ 还可以显著地抑制生长因子 bFGF 刺激的冠脉内皮细胞生长,这种作用也可被 PD123177 所阻断而 losartan 无效。AT₂ 受体激动剂 CGP42112 可以模拟 Ang-Ⅱ 的抗细胞增生作用。这些结果说明在冠脉内皮细胞 AT₂ 受体的抗增生作用,抵消了 AT₁ 受体介导的生长促进作用。

AT₂ 受体除抑制细胞的生长外,还介导着细胞凋亡过程。Yamada 等^[10]用只表达 AT₂ 受体的 PC12W 细胞(rat pheochromocytoma cell line)和 P3T3 细胞(mouse fibroblast cell line)研究,发现 AT₂ 受体有促进细胞凋亡的作用。当 AT₂ 受体表达下调时,凋亡减弱;当 AT₂ 受体表达上调时,凋亡活跃;AT₂ 受体阻断剂可以阻断 AT₂ 受体上调引起的细胞凋亡。

3.3 对机体钠水平衡的影响

内源性硅巴因(ouabain)对机体在低盐状态下强化醛固酮的作用,维持钠水平衡具有重要意义,AT₂ 受体介导着 Ang-Ⅱ 刺激肾上腺皮质细胞分泌硅巴因的作用。Laredo 等^[4]在牛肾上腺皮质细胞上研究,发现当 AT₁ 受体拮抗剂 DuP753 存在时,Ang-Ⅱ 刺激的醛固酮和皮质醇分泌被阻断,而内源性硅巴因的分泌不受影响;当 AT₂ 受体拮抗剂存在时,基础和 Ang-Ⅱ 刺激的醛固酮和皮质醇分泌正常,而内源性硅巴因的刺激分泌被抑制;在醛固酮分泌不受影响的情况下,AT₂ 受体激动剂 CGP42112 可以最大限度的刺激内源性硅巴因的分泌。

4 AT₂ 受体与疾病

AT₂ 受体参与了上述的机体生理反应,近来人们发现 AT₂ 受体与心衰和心肌梗死时左室重构以及高血压的发生有关。

4.1 对左室重构的影响

在动物实验中衰竭心脏的成纤维细胞 AT₂ 受体的表达增加,起着抑制心肌纤维化的作用。在用 hamsters 研究时,Ohkubo 等^[2]发现因心肌病衰竭的心脏较正常心脏 AT₂ 受体增加 153%。放射自显影和免疫细胞化学显示:AT₂ 受体主要在纤维化区域的成纤维细胞内有较高的密度,AT₂ 受体拮抗剂 PD123319 可以增加 Ang-Ⅱ 刺激的衰竭心肌成纤维细胞的 I 型胶原和 DNA 的合成,用 PD123319 治疗 44 周可以显著地增加(29%)心肌纤维化的范围,而 AT₁ 受体拮抗剂 TCV116 治疗 20 周可以抑制心肌间质纤维化进程的 28%。然而,在人体因心肌病衰竭的心脏与正常的心脏比,AT₂ 受体的表达并无显著差异^[15]。在心肌梗死时,梗死和非梗死区心肌 AT₁ 和 AT₂ 受体的表达也是增加的,但并没有发现它们的拮抗剂对梗死范围有明显影响^[7]。

AT₂ 受体并不参与高血压大鼠的左室重构。

Makino 等^[16]研究发现 AT₂ 受体的表达在自发性高血压大鼠和正常血压大鼠间并无差异, AT₂ 受体拮抗剂对左室质量、左室质量和体重的比例和心肌的胶原含量并不产生明显影响。

4.2 在高血压肾脏损害中的作用

肾小球的系膜细胞(mesangial cells; MC)增生是高血压肾病的一个主要特征, MC 也是 Ang-Ⅱ 的主要作用部位。Goto 等^[17]发现在正常血压的 WKY 鼠的 MC 可以测到 AT₂ 受体, AT₂ 受体表达在细胞生长期减少, 在静止期增加; 而在易于中风的自发性高血压大鼠(stroke-pronespontaneously hypertensive rats; SHRSP)的 MC 无论在生长期还是静止期都几乎测不到 AT₂ 受体。在培养状态下, SHRSP 的 MC 较 WKY 的 MC 生长迅速。这些结果提示 SHRSP 的 MC 中 AT₂ 受体表达的下降与 SHRSP 的 MC 增生和随后可能出现的肾损害有关。

4.3 抑制血管损伤修复过程中内膜的增生

由于 AT₂ 受体介导着抑制平滑肌细胞增生的作用, Nakajima 等^[7]将 AT₂ 受体基因转染到球囊损伤的大鼠颈动脉平滑肌细胞上, 发现 AT₂ 受体的大量表达可以减少新生内膜的形成。AT₂ 受体的这种作用对防止冠脉球囊成形术后再狭窄有着重要意义。

5 结语及展望

综上所述, AT₂ 受体是一个 7 跨膜域受体, 通过激活蛋白磷酸酪氨酸酶和降低 MAP 激酶的活性而产生效应。AT₂ 受体具有对抗 AT₁ 受体的缩血管升压、抑制内皮和平滑肌细胞生长、促进细胞凋亡以及分泌内源性硅巴因维持钠水平衡的作用; 在病理状态下, AT₂ 受体参与了左室重构中抑制成纤维生长的过程。在 SHRSP 的 MC 中 AT₂ 受体的表达下降与高血压的肾脏损害有关。AT₂ 受体表达可以抑制血管球囊损伤修复过程中内膜的增生。然而, AT₂ 作用的细胞机制以及在人体细胞中的生理病理作用仍有待进步研究, 随着 AT₂ 作用及机理的深入研究, 一些与 Ang-Ⅱ 作用有关的疾病如高血压、左室重构以及冠脉球囊成形术后再狭窄治疗等问题, 将有可能通过 AT₂ 受体的途径去解决。

参考文献

1 Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, et al. The angiotensin Ⅱ type 2 (AT₂) receptor antagonize the

growth effects of the AT₁ receptor: Gain-of-function study using gene transfer. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:10663-10667.

2 Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. Circulation, 1997, 96:3954-3962.

3 Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, et al. Expression cloning of type 2 angiotensin Ⅱ receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. J Bio Chem, 1993, 268:24539-24542.

4 Kambayashi Y, Bardhan S, Takahashi K, et al. Molecular cloning of a novel angiotensin receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. J Biol Chem, 1993, 268:24543-24546.

5 Koike G, Horiuchi M, Yamada T, et al. Human type 2 angiotensin Ⅱ receptor gene: cloned mapped to the x chromosome, and its mRNA is expressed in the human lung. Biochem Biophys Res Commun, 1994, 203:1842-1850.

6 Orono R, Wang ZQ, Moore AF, et al. Expression of the subtype 2 angiotensin (AT₂) receptor protein in rat kidney. Hypertension, 1997, 30:1238-1246.

7 Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, et al. Regulation of gene transcription of angiotensin Ⅱ receptor subtypes in myocardial infarction. J Clin Invest, 1995, 95:46-54.

8 Camp HS, Dudley DT. Modulation of angiotensin Ⅱ receptor(AT₂) mRNA levels in R3T3 cells. Receptor, 1995, 5:123-132.

9 Brechler V, Levens NR, M. de Gasparo, et al. Angiotensin AT₂ receptor mediated inhibition of particulate guanylate cyclase: a link protein tyrosine phosphatase stimulation? Receptors and Channels, 1994, 2:79-87.

10 Yamada T, Horiuchi M, Dzan VJ. Angiotensin Ⅱ type 2 receptor mediates programmed cell death. Pro Natl Acad Sci USA, 1996, 93:156-160.

11 Hein L, Barsh GS, Pratt RE, et al. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin Ⅱ type 2 receptor in mice. Nature, 1995, 377:744-747.

12 Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, et al. Effects on blood pressure and explorator behaviour of mice lacking angiotensin Ⅱ type-2 receptor. Nature, 1995, 377:748-750.

13 Stoll M, Steckelings M, Paul M, et al. The angiotensin AT₂-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. J Clin Invest, 1995, 95:651-657.

14 Laredo J, Shah JR, Lu Z, et al. Angiotensin Ⅱ stimulates secretion of endogenous ouabain from bovine adrenocortical cells via angiotensin type 2 receptors. Hypertension, 1997, 29:401-407.

15 Haywood GA, Gullestad L, Katsuya T, et al. AT₁ and AT₂ angiotensin receptor gene expression in human heart failure. Circulation, 1997, 95:1201-1206.

16 Makino N, Sugano M, Otsuka S, et al. Molecular mechanism of angiotensin Ⅱ type I and type Ⅱ receptors in cardiac hypertrophy of spontaneously hyper-

tensive rats. Hypertension, 1997, 30:796-802.
17 Goto M, Mukoyama M, Suga S, et al. Growth-dependent induction of angiotensin II type 2 receptor in rat

mesangial cells. Hypertension, 1997, 30:358-362.
(收稿日期:1998-11-18)

心肌缺血再灌注损伤中一氧化氮与中性粒细胞之间的关系

丁 钢综述 黄永麟审校

哈尔滨医科大学附属第一医院心血管病研究所(哈尔滨,150001)

对缺血后心肌进行再灌注治疗是近代医学的一大进展,缺血再灌注损伤也日益引起人们高度的重视。心肌再灌注损伤多以四种形式出现^[1,2]:①再灌注可使缺血区存活的心肌和内皮细胞发生不可逆性坏死,这是再灌注损伤最重要的一种表现形式,可导致梗死面积的扩大。②尽管恢复血供,但缺血区发生无复流现象和冠脉血流储备减少,使缺血心肌并无或无充分的血液供应。③心肌顿抑使局部存活的心肌收缩功能暂时性减退或消失。④往往在短暂的(5~15min)冠脉缺血后,再灌注数秒到数分钟内出现再灌注心律失常,表现为室速或室颤。现在关于再灌注损伤的发病机制已有多种学说^[3],如氧自由基损伤、钙超载、心肌纤维能量代谢障碍、交感神经反应性受损、心肌细胞外胶原间质受损、微血管损害和热休克蛋白等均可能参与了再灌注损伤的发病过程。近年来冠状动脉内皮(EC)损伤,内皮源性舒血管物质一氧化氮(NO)的减少,缺血组织中中性粒细胞(PMN)蓄积在缺血再灌注损伤中的作用受到密切的关注。

1 NO 减少激活 PMN

NO 是一种生物活性分子,主要由血管 EC 合成,通过增加细胞内的 cGMP 而发挥广泛的生物学效应。血管内 PMN 平时处于非激活状态,很少与 EC 发生作用,现知道在病理情况下,补体系统、血小板活化因子(PAF)、花生四烯酸代谢产物和腺苷等多种炎性因素均可激活 PMN。近年发现 NO 减少亦是 PMN 激活的一个重要因素,心肌缺血再灌注可导致 EC 功能障碍,内源性 NO 合成减少,抗 PMN 作用减弱^[4]。有人经静脉给予 PAF 可在麻醉兔的肺血管内诱发小量的粒细胞集聚,预先给予一氧化氮合酶(NOS)抑制剂 L-NAME 则可加强这种粒细胞的集聚反应^[5]。Lefer^[6]通过猫缺血再灌注试

验发现,再灌注 10min 时 NO 基础分泌明显降低,而再灌注 20min 时 PMN 对 EC 的粘附力开始增加,NO 合成前体 L-精氨酸(L-Arg)可明显抑制这种粘附力,从而证明 NO 减少是 PMN 聚集及粘附力增加的重要原因。有人认为冠状动脉 EC 功能失调是 PMN 介导再灌注损伤的早期触发机制^[7]。

2 PMN 在再灌注损伤中的作用

EC 以它独特的分布与血液中的 PMN 有着密切的联系。实验表明,一旦 PMN 被激活,就立即与血管壁的 EC 发生广泛的相互作用,PMN 对组织细胞的非致死性损伤作用已被近代医学所证实。激活的 PMN 可从两大方面参与心肌缺血再灌注损伤的发生机制^[8]:①机械性的损害:PMN 的平均直径是 7 μ m,激活的 PMN 变形能力差,聚集并粘连于 EC,导致 EC 破损水肿和功能障碍,堵塞毛细血管腔,引起无复流现象,大量的无复流可引起整个灌注区的无复流^[9]。PMN 嵌入并游走移行出 EC,致使血管痉挛、血栓形成和局部冠脉血流障碍^[10],PMN 在缺血再灌注区积累和激活导致血管 EC 的进一步破坏^[11]。②化学性损害:激活的 PMN 活动能力和趋化能力增强,大量聚集浸入心肌缺血区,在再灌注时可发生呼吸爆发,使氧耗量增加,产生并释放大量的氧自由基和蛋白水解酶,对组织产生毒性损害作用,使组织蛋白变性分解,细胞释放白细胞毒素(如三烯白细胞素 B4),无活性的补体裂解为有活性的片段 C3a 和 C5a^[12,13],最后导致心肌细胞微细结构的破坏,细胞膜离子通透性改变,钙超载,造成细胞内氧化磷酸代谢障碍甚至死亡。临床研究已证实白细胞计数明显增高的患者,易发生急性心肌梗死,并且梗死后的室颤率及死亡率均较白细胞正常的人群高^[14]。白细胞(尤其是 PMN),作为急性缺血性心脏病和心血管事件的一种预测和评估因素,已渐被人