

血管紧张素 II 和 IV 对心血管系统的共同调节

杨 慧¹, 董小黎¹, 唐朝枢²

(1. 首都医科大学病理教研室, 北京市 100069; 2. 北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京市 100083)

[关键词] Ang II; Ang IV; 分子内调控

肾素血管紧张素系统(RAS)是心血管疾病的主要调节因素,其核心成分血管紧张素 II (Ang II)不仅可以直接收缩血管、调节血压,还与炎症、内皮细胞功能失调、动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭等疾病密切相关。以前大多数研究集中于 Ang II 的功能,以此为靶点生产的 AT1 受体抑制剂及血管紧张素转换酶 I 抑制剂在心血管疾病的临床治疗中发挥了重要的作用。但是近年来的研究发现,RAS 其他成员如 Ang(1-7)、Ang IV 有着各自独立的生物学效应,这提示 RAS 是一个远比我们以往认识更为复杂的体系。源于同一肽段的不同酶解片段表现为不同的功能,它们之间存在着相互作用的网络调节关系,这种现象称为分子内调控。认识 RAS 的网络调节关系,有助于阐明心血管疾病发病的新机制和探寻其防治的新靶点。

血管紧张素 IV (Ang IV)是血管紧张素 II C 末端的六肽片段,又称为 Ang II (3-8),可与其特异性受体即 AT4 受体结合,发挥重要的生理功能。最近 AT4 受体被认为是一种胰岛素调节的氨基肽酶(IRAP)。AT4 受体广泛分布于全身尤其是肾、心脏、血管、脑。近来许多研究表明 Ang IV 与 AT4 受体结合后发挥着与 Ang II 相反的作用,例如长期给与 Ang IV 治疗可以缓解 ApoE 缺失鼠的血管内皮损伤,Ang IV 与 AT4 受体结合后可以保护鼠实验性脑缺血,Ang IV 可以减轻脑损伤、改善认知能力。但也有研究表明,Ang IV 也可与低度 AT1 结合,发挥很弱的与 Ang II 相似的作用。

RAS 的分子内调节主要发生在三个水平上,即酶水平、受体水平和信号转导水平。这三个水平的调节不是单独进行的,多数情况下共同作用。底物和产物的量可被以酶调节,例如 Ang II 的认知功能是其通过氨基肽酶 A 和 N 降解为 Ang IV 来体现。Ang II 和 Ang IV 均能增加心室的舒张速度,Ang IV 能降低左心室射血能力,增加压力对体积变化的敏感性,而 Ang II 却能增加心室的收缩功能。Ang II 和 Ang IV 结合受体不同作用亦不同。Ang II 大部分作用是激活 AT1 实现。Ang IV 是 AT1 的弱激动剂,其结合力比 Ang II 弱 1 000 倍,但 Ang IV 可与 AT4 高度亲和。Ang II 和 Ang IV 对脑微循环调节作用相反,Ang II 刺激 AT1 受体减少脑血流,而 AT4 调节使脑血流增加。但已有不一致的研究表明,Ang II 结合 AT1 能增加血浆及冠状动脉内皮细胞中 PAI-1 水平,促进血栓形成,Ang IV 结合 AT4 都可引起 PAI-1 表达增多。Ang II 和 Ang IV 在激活的多条信号通路水平相互拮抗或协同。研究表明 Ang II 和 Ang IV 通过不同途径可激活 c-Fos 的表达。在兔离体心脏,灌注 [Nle¹]-Ang IV 可显著抑制机械力引起的立早基因 c-fos 和 egr-1 的表达增加,AT4 作用受体相反,降低立早基因的表达。Ang II 和 Ang IV 都可激活 NF- κ B 信号通路。

RAS 分子内调节对心血管系统稳态起重要调节作用,调节 Ang II 与 Ang IV 之间的平衡可能是一种新的心脏保护机制。

[基金项目] 国家自然科学基金(30600232)

[作者简介] 杨慧,讲师,博士研究生,研究方向为心血管疾病的病理机制,E-mail 为 yanghui@ccmu.edu.cn。通讯作者唐朝枢,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病基础与临床,E-mail 为 tangchaoshu@263.net.cn。

(此文编辑 曾学清)