

•文献综述•

[文章编号] 1007-3949(2005)13-06-0810-03

血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 型受体拮抗剂抗动脉粥样硬化机制研究进展

王允综述, 丁华审校

(山东大学医学院药理学研究所, 山东省济南市 250012)

[关键词] 药理学; 动脉粥样硬化; 血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$; 血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 型受体拮抗剂

[摘要] 血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 型受体拮抗剂从多方面阻滞血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 的功能, 来抑制动脉粥样硬化的形成和发展: 降低核因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 活性而抑制趋化因子及粘附分子的释放, 对抗炎症反应; 降低细胞内总氧化能力, 减少自由基生成, 减弱低密度脂蛋白氧化, 抑制巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白的能力, 从而减少泡沫细胞形成; 增加内皮源性血管舒张因子水平, 保护血管内皮; 抑制血管平滑肌细胞迁移和增殖; 降低血小板黏附、聚集活性, 抑制血栓形成; 减少动脉斑块内胆固醇含量, 减少巨噬细胞浸润、抑制基质金属蛋白酶1的表达, 增加斑块稳定性。

[中图分类号] R961

[文献标识码] A

近年研究证实, 肾素-血管紧张素系统与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发病密切相关, As组织中血管紧张素转化酶活性和血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ (angiotensin $\text{Ang} \text{ II}$)水平以及 $\text{Ang} \text{ II}$ 型受体($\text{Ang} \text{ II}$ type 1 receptor, AT1受体)的表达量与As的严重程度和动脉内膜的厚度密切相关^[1]。AT1受体拮抗剂通过阻断 $\text{Ang} \text{ II}$ 的生物学活性, 抑制As的形成和发展。近年来, 对AT1受体拮抗剂防治As的作用机制进行了较深入的探讨。

1 抑制炎症反应

动脉粥样硬化(As)是一种特殊的慢性炎症反应。As最早期的病理变化是单核细胞和T淋巴细胞黏附到血管内皮细胞上, 许多黏附分子可以引发这一过程, 如血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecular-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子1(intracellular adhesion molecular-1, ICAM-1)、E选择素和P选择素。单核细胞和T淋巴细胞黏附到动脉壁后迁移入内皮下, 在化学趋化剂的诱导下分化并转化成巨噬细胞和泡沫细胞, 形成脂纹或称脂斑。

血管紧张素($\text{Ang} \text{ II}$)的致炎作用参与As发病过程, 其与AT1受体结合后, 激活内皮细胞膜上的尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸/还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP/NADPH)氧化酶, 引起超氧阴离子释放, 超氧阴离子可以攻击生物膜产生脂质自由基, 自由基通过氧化还原敏感的信号传递功能, 使核因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 活化。核因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 是广泛存在的多显性转录因子, 调控着细胞黏附分子、细胞因子、生长因子和免疫受体等基因转录。正常情况下, 它与抑制蛋白结合, 以无活性形式存在于胞质内。抑制蛋白被降解后, 核因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 活化并进入细胞核与特定的靶基因结合, 继而启动趋化因子和黏

附分子的转录系统, 启动单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein, MCP-1)mRNA转录和复制, 使MCP-1水平增加, ICAM-1、VCAM-1、E选择素和P选择素表达增加。

研究证实AT1受体拮抗剂氯沙坦、缬沙坦、伊白沙坦可以通过下调核因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的抑制蛋白, 使得 $\text{Ang} \text{ II}$ 诱导的血管壁核因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 活化降低^[2], 介导单核细胞迁移的MCP-1降低^[3], 白细胞介素8(interleukin 8, IL-8)水平下降, 介导黏附过程的ICAM-1、VCAM-1、E选择素和P选择素水平下降^[4], 炎症标志物肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)水平下降^[5], 为AT1受体拮抗剂的抗炎症作用提供了有力证据。

Proudfoot等^[6]利用新分离的人体单核细胞首次证实了氯沙坦、伊白沙坦可以呈剂量依赖性地减少血管壁MCP-1蛋白的基础表达水平, 伊白沙坦可以抑制低密度脂蛋白引起的MCP-1蛋白表达增加, 并可以抑制血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)与人白细胞结合, 抑制由氨甲酰化的PAF引起的MCP-1蛋白表达增加。

Piqueras等^[7]和Alvarez等^[8]采用血管内显微术的实验方法, 观察到 $\text{Ang} \text{ II}$ 可以增加白细胞滚动、黏附、迁移的数量和速度, 而不伴随血管收缩。氯沙坦则可以抑制白细胞的滚动、黏附和迁移。

2 保护血管内皮

血管紧张素($\text{Ang} \text{ II}$)可以导致内皮源性血管舒张因子(即NO)生成减少, 使一氧化氮/超氧阴离子之间的平衡失调, 损伤内皮细胞, 使血管内皮丧失对血液动力学的调节作用。NADP/NADPH氧化酶诱导产生的过量超氧阴离子可以攻击生物膜产生脂质自由基及降解产物丙二醛, 破坏内皮细胞而加重血管内皮损伤。

血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 型(AT1)受体拮抗剂主要通过两种途径发挥作用: ①激活 $\text{Ang} \text{ II}$ 型受体, 使胰肽酶原激活, 缓激肽水平升高, 引起内皮细胞释放NO增多; ②通过阻滞NADP/NADPH氧化酶活性, 使超氧阴离子释放减少, 从而使NO生物利用度增加, 保护内皮、改善血管重构而发挥抗As作用。

[收稿日期] 2004-09-28 [修回日期] 2005-06-15

[作者简介] 王允, 1999年级本硕连读硕士研究生, 联系电话 0531-88381274, E-mail 为 hudiefei8@eyou.com。丁华, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, 联系电话 0531-88382605, E-mail 为 dinghua@sdu.edu.cn。

动物实验证明,长期应用 AT1 受体拮抗剂可降低细胞内总氧化能力,减少自由基生成,抑制脂质过氧化,并减少脂质过氧化产物丙二醛的生成,使超氧化物歧化酶水平上升;同时诱导型一氧化氮合酶 mRNA 表达增加,NO 水平升高,改善 NO 介导的血管舒张反应^[9]。临床结果也证实,氯沙坦能抑制 Ang Ⅱ引起的血管收缩,降低股动脉阻抗指数,增强动脉对乙酰胆碱的舒张反应,并提高 NO 的活性^[10]。

3 抑制氧化型低密度脂蛋白的作用

最早提出的关于 As 发病机制的“脂质浸润学说”强调高血脂的重要性。现虽又从多种角度提出了更新、更多的学说,但不可否认的是高血脂是 As 发生的重要生物化学基础。研究证实,AT1 受体拮抗剂氯沙坦、缬沙坦可以降低血清中甘油三酯和胆固醇水平,明显抑制动脉内膜增厚,延缓 As 的进程^[11]。Kaplan 等^[12]研究发现,在 AT1 受体缺乏的小鼠巨噬细胞,Ang Ⅱ并不增加细胞的胆固醇合成,但在载脂蛋白 E 缺乏的小鼠,氯沙坦可以降低巨噬细胞羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 合酶还原酶 mRNA 水平,抑制其胆固醇合成,说明 Ang Ⅱ必须与 AT1 受体结合后,才能抑制胆固醇合成,从而降低血浆中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的水平,阻滞巨噬细胞吞噬氧化型(oxidized LDL, ox-LDL),减少泡沫细胞形成而延缓 As 的进程。

Keider 等^[13]研究发现,Ang Ⅱ与 AT1 受体结合后,可产生过量超氧阴离子加速 LDL 被氧化为 ox-LDL,并上调巨噬细胞表面的 ox-LDL 受体的表达。巨噬细胞通过清道夫受体大量吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞。最近,又发现一种新的凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(lectinlike ox-LDL receptor-1, LOX-1),LOX-1 可在参与 As 形成的多种细胞表面表达,Ang Ⅱ可以增强人单核-巨噬细胞表达 LOX-1 mRNA 和蛋白。Ang Ⅱ的这一作用可能是由白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)介导的^[14]。高胆固醇血症可以上调静脉移植粥样硬化部位 LOX-1 的表达,氯沙坦在不影响血脂水平的情况下,可以减轻静脉移植粥样硬化的病变程度,同时下调 LOX-1 的表达^[15]。氯沙坦通过此作用可减少内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞对 ox-LDL 的摄取,从而抑制内皮细胞活化和泡沫细胞形成,进而抑制 As 的发生和发展。

氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)被吞噬后,细胞内胆固醇增高,而胆固醇酯化过程中的副产物溶血磷脂酰胆碱能激活蛋白激酶 C,使超氧阴离子瀑布式增加,又参与了脂蛋白的氧化修饰,由此形成一个自身固定式的循环过程,进一步导致内皮功能损伤。另外,ox-LDL 可降低 NO 对血管的舒张作用和促进单核细胞的聚集,从而导致血管内皮细胞功能失调和 As 斑块中脂质的沉积。实验表明,氯沙坦可以减少 LDL 氧化,降低 ox-LDL 的水平,阻滞 LOX mRNA 及蛋白水平升高,使 ox-LDL 受体 CD36 mRNA 表达减少。巨噬细胞膜上所表达的 CD36 蛋白减少,细胞吞噬 ox-LDL 的能力降低^[16-18]。

朱惠莲等^[19]证实 ox-LDL 通过 LOX-1 途径诱导对血管内皮细胞的损伤。Galle 等^[20]的实验发现,ox-LDL 对离体的动脉并无增强血管张力的作用,但它可以增强 Ang Ⅱ收缩血管

的作用,氯沙坦可以抑制 Ang Ⅱ的这一反应。表明 AT1 受体拮抗剂通过抑制 ox-LDL 的作用,可以对血管内皮的结构和功能产生保护作用。

4 抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖

血管紧张素 Ⅱ(Ang Ⅱ)可以诱导血管平滑肌细胞迁移和增殖,促进由收缩型向合成型转化并不断增殖和游移、吞噬脂质,形成 As。而 AT1 受体拮抗剂缬沙坦可以抑制这一作用,从而抑制 As 内膜增厚^[21]。新型 AT1 受体拮抗剂 CV-11974 也可以抑制 Ang Ⅱ诱导的平滑肌细胞的迁移和增殖,抑制 Ang Ⅱ诱导的细胞内信号传导和 DNA 合成,有人认为这一作用与促进平滑肌细胞凋亡有关^[22]。

血管紧张素 Ⅱ(Ang Ⅱ)作用于 AT1 受体后,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)酪氨酸磷酸化产生两种激酶:P44MAPK 和 P42MAPK,这两种激酶激活 G 蛋白及蛋白激酶 C,产生持续增殖效应;刺激血管平滑肌细胞发生跨膜转移并使其内的肌动蛋白组装为整齐的应力纤维网。AT1 受体拮抗剂 CV-11974 可以抑制血管平滑肌细胞内应力纤维网的形成,并呈浓度依赖性地抑制血管平滑肌细胞发生跨膜转移^[23]。氯沙坦干预可抑制血管增生时 MAPK 表达,减轻加速性 As 病变血管内膜增生,从而可能在防治 As 过程中起重要作用^[24]。

5 抑制血小板聚集和血栓形成

血管紧张素 Ⅱ(Ang Ⅱ)1 型受体拮抗剂还可抑制血小板聚集和血栓形成,其可能机制是:(1)降低血小板黏附和聚集活性。在离体的冠状动脉,应用缬沙坦可以使 PAF 生成减少,血小板粘附和聚集活性降低^[25]。(2)拮抗 TXA2 受体。Li 等^[26]的研究发现,伊白沙坦可以抑制由 TXA2 类似物 U46619 诱导产生的血管收缩,也能抑制由另一种 TXA2 受体激动剂前列腺素 F2 α 介导的血管收缩,说明伊白沙坦同时具有拮抗血管内皮上 AT1 受体和血小板上 TXA2 受体的作用,为其治疗 As 提供了优势。(3)改善纤溶平衡。在高脂血症大鼠,AT1 受体拮抗剂可以使 D-二聚体浓度增加,组织型纤溶酶原激活物活性增加;下调 PAF-1 mRNA 的表达,抑制 PAF-1 活性;延长凝血酶原时间^[25]。(4)降低细胞组织因子(tissue factor, TF)活性,抑制由内毒素介导的 TF mRNA 水平升高^[27]。

6 增加斑块的稳定性

在 As 复杂病变期,粥样斑块突然破裂以及随之而来的血栓形成,可以使各种心血管事件发生率明显增加,因此临床医生认为,在某些情况下,斑块稳定比斑块本身造成的动脉狭窄更具有意义。AT1 受体拮抗剂可以通过以下作用机制增强动脉粥样斑块的稳定性。

(1)减少斑块内胆固醇酯的含量。Davis 等观察到粥样物质在斑块中比例超过 40% 时,极易破裂。而氯沙坦可以使斑块内胆固醇酯的含量显著降低。

(2)减少巨噬细胞浸润。细胞浸润时巨噬细胞可通过分

泌蛋白溶解酶使细胞外基质降解,纤维帽变薄。氯沙坦可以显著抑制 CD68 (cluster of differentiation 68) 的表达,减少巨噬细胞浸润,增加纤维帽的强度。

(3) 抑制基质金属蛋白酶 1 的表达。在正常动脉组织内检测不到有活性的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 而 As 斑块表面的内皮细胞和斑块中的巨噬细胞、平滑肌细胞及 T 淋巴细胞均能表达多种 MMP。As 斑块局部的基质金属蛋白酶 1 增多是斑块不稳定的生物化学基础之一^[21]。应用氯沙坦可减少 MMP-1 的表达,而对基质金属蛋白酶组织抑制物 1 (tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMP-1) 的表达无影响,使 MMP-1/TIMP-1 比值下降,发挥增加斑块稳定性的作用^[28]。

综上所述,AT1 受体拮抗剂可通过阻断 Ang Ⅰ的一系列生物活性,从多个方面、多个角度发挥抗 As 的作用,具有广阔的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] Gross CM, Gerbaulet S, Quensel C, Kramer J, Mittelmeier HO, Luft FC, et al. Angiotensin Ⅱ type 1 receptor expression in human coronary arteries with variable degrees of atherosclerosis. *Basic Respiration Cardiol*, 2002, **97** (4): 327-333
- [2] Chen H, Li D, Mehta JL. Modulation of matrix metalloproteinase-1, its tissue inhibitor, and nuclear factor- κ B by losartan in hypercholesterolemic rabbits. *Cardiovascular Pharmacol*, 2002, **39** (3): 332-339
- [3] 李爱民, 何作云, 覃军, 周小波, 耿建萌. 氯沙坦干预早期动脉粥样硬化家兔内膜增生的相关因素. *中国临床康复*, 2004, **8** (18): 3491-493
- [4] Prasad A, Koh KK, Schenke WH, Mincemoyer R, Csako G, Fleischer TA, et al. Role of angiotensin Ⅱ type 1 receptor in the regulation of cellular adhesion molecules in atherosclerosis. *Am Heart J*, 2001, **142** (2): 248-253
- [5] 王海蓉, 李建军, 蒋锡嘉, 许家刚, 王晶. 血管紧张素 Ⅱ对培养血管内皮细胞核因子 κ B 激活及厄贝沙坦干预研究. *中华心血管病杂志*, 2004, **32** (1): 64-67
- [6] Proudfoot JM, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ. Angiotensin Ⅱ type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as low-density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *Pharmacol Exp Ther*, 2003, **305** (3): 846-853
- [7] Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, O'Connor E, Issekutz AC, Esplugues JV, et al. Angiotensin Ⅱ induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT(1) and AT(2) receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation*, 2000, **102** (17): 2118-123
- [8] Alvarez A, Hemeneigildo C, Issekutz AC, Esplugues JV, Sanz MJ. Estrogens inhibit angiotensin Ⅱ-induced leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via rapid endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase activation. *Circ Repar*, 2002, **91** (12): 1142-150
- [9] 谈红, 潘其兴, 梁春香, 魏敏, 克丙申, 尹格平, 等. 氯沙坦、卡托普利及联合用药对肾动脉粥样硬化的干预. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (4): 299-303
- [10] Prasad A, Habib TT, Schenke WH, Mincemoyer R, Panza JA, Waclawin MA, et al. Acute and chronic angiotensin-receptor antagonist reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2000, **101**: 2349-354
- [11] Ferrario CM. Use of angiotensin I receptor blockers in animal models of atherosclerosis. *Hypertension*, 2002, **15** (1 Pt 2): 9S-13S
- [12] Kaplan M, Aviram M, Knopf C, Keidar S. Angiotensin Ⅱ reduces macrophage cholesterol efflux: a role for the AT-1 receptor but not for the ABC1 transporter. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **290** (5): 1529-534
- [13] 张磊, 朱建华, 黄元伟, 姚航平. 血管紧张素 Ⅱ对巨噬细胞(THP-1 细胞)凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体表达的影响. *中国病理生理杂志*, 2003, **19** (2): 230-234
- [14] Keider S, Heinrich R, Kaplan M, Hayer T, Aviram M. Angiotensin Ⅱ administration to atherosclerosis mice increase macrophage uptake of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (9): 1464-469
- [15] 黄东, 葛均波, 梁春, 罗育坤, 贾庆哲, 王克强. 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体在兔自体静脉移植粥样硬化病变中的表达及洛沙坦干预作用的研究. *中华心血管病杂志*, 2004, **32** (10): 915-918
- [16] Hayek T, Aviram M, Heinrich R, Sakhini E, Keidar S. Losartan inhibits cellular uptake of oxidized LDL by monocyte-macrophages from hypercholesterolemic patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **273** (2): 417-420
- [17] Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*, 2000, **101** (13): 1586-593
- [18] Hussein O, Shneider J, Rosenblat M, Aviram M. Valsartan therapy has additive anti-oxidative effect to that of fluvastatin therapy against low density lipoprotein oxidation: studies in hypercholesterolemic and hypertensive patients. *J Cardiovascular Pharmacol*, 2002, **40** (1): 28-34
- [19] 朱惠莲, 侯孟君, 李燕, 郑佩英, 凌文华. 氧化型低密度脂蛋白经血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 途径诱导血管内皮细胞损伤. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (4): 383-386
- [20] Galle J, Mameghani A, Bolz SS, Gambaryan S, Gorg M, Quaschnig T, et al. Oxidized LDL and its compound lysophosphatidylcholine potentiate Ang Ⅱ-induced vasoconstriction by stimulation of RhoA. *Am Soc Nephrol*, 2003, **14** (6): 1471-479
- [21] Kohno M, Ohmori K, Nozaki S, Mizushige K, Yasunari K, Kano H, et al. Effects of valsartan on angiotensin Ⅱ-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *Hypertens Res*, 2000, **23** (6): 677-681
- [22] 董晓雁, 张贵清, 方向明, 郑民安, 胡继军, 林桂珍. 卡托普利对动脉粥样硬化家兔内皮素和血管紧张素 Ⅱ的影响和原癌基因 c-myc 和 c-fos 的相互关系. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 217-220
- [23] 景涛, 何国祥, 刘建平, 王海东, 吴昊, 王耿, 等. 坎地沙坦、PD12319 及金雀异黄酮对大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响. *中国新药与临床杂志*, 2005, **24** (1): 35-38
- [24] 李爱民, 周小波, 覃军, 黄岚, 宋耀明, 祝善俊, 等. 氯沙坦对动脉粥样硬化早期家兔血管增生及 MAPK 表达的影响. *重庆医学*, 2004, **33** (1): 29-30
- [25] Oubina MP, de Las Heras N, Vazquez Perez S, Cediel E, Sanz-Rosa D, Ruilope LM, et al. Valsartan improves fibrinolytic balance in atherosclerotic rabbits. *Hypertension*, 2002, **20** (2): 303-310
- [26] Li P, Fukuhara M, Diz DI, Ferrario CM, Brosnihan KB. Novel angiotensin Ⅱ AT(1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A(2)-induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *Pharmacol Exp Ther*, 2000, **292** (1): 238-246
- [27] Napoleone E, Di Santo A, Camera M, Tremoli E, Lorenzet R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors downregulate tissue factor synthesis in monocytes. *Circ Res*, 2000, **86** (2): 139-143
- [28] 谈红, 潘其兴, 梁春香, 克丙申, 尹格平, 罗南萍. 氯沙坦和卡托普利对兔动脉粥样斑块稳定性的影响. *临床心血管病杂志*, 2002, **18** (10): 511-513

(此文编辑 胡必利)