

关注 ACE2 的心血管保护作用

于诗然¹, 杨旻¹, 曹新冉¹, 朱桂月¹, 甘立军², 董波^{1,2}

(1. 山东大学附属省立医院心内科, 山东省济南市 250021; 2. 青海红十字医院心内科, 青海省西宁市 810000)

[专家简介] 通讯作者董波, 山东大学附属省立医院心内科主任医师, 青海红十字医院主任医师, 医学博士, 山东大学教授, 博士研究生导师。先后师从于上海交通大学医学院黄定九教授(博士)及山东大学张运院士(博士后)。2011-2012 年在美国西北大学医学院做访问学者。主要研究动脉硬化、冠心病及糖尿病心血管并发症的机制及治疗。在临床实践中, 强调早期预防及晚期强化治疗的理念, 擅长治疗动脉硬化及糖尿病的心血管并发症。近年承担了国家自然科学基金项目、国家中医药管理局课题等项目, 以通讯作者或者第一作者的身份, 在 JACC (IF: 12)、PNAS (IF: 9)、ATVB (IF: 7) 等国际知名杂志发表论文, 影响因子达 9~14。先后获得教育部自然成果一等奖(2013 年)及教育部自然成果二等奖(2017 年)。目前是 Atherosclerosis、Onco-target、Hypertension Research、中华电子诊断学、安徽医药等杂志的审稿人。为中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会委员、中国医师协会中西医心血管病委员会委员。

[关键词] 血管紧张素转换酶 2; 动脉粥样硬化; 动脉瘤; 心肌重构

[摘要] 血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 是肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的新成员, 目前认为其与动脉粥样硬化、动脉瘤、冠心病心肌梗死、糖尿病心肌病 (DCM) 及阿霉素心肌病 (ACM) 的过程密切相关。ACE2 具有抑制血管重构及心肌重构的作用, 在以上疾病的预防及治疗中具有重要意义。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A



Focus on the effects of ACE2 on cardiovascular protection

YU Shi-Ran¹, YANG Min¹, CAO Xin-Ran¹, ZHU Gui-Yue¹, GAN Li-Jun², DONG-Bo^{1,2}

(1. Department of Cardiology, the Affiliated Provincial Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250021; 2. Department of Cardiology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

[KEY WORDS] Angiotensin-converting enzyme-2; Atherosclerosis; Aneurysm; Myocardial remodeling

[ABSTRACT] Recent studies have shown that angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, aneurysm, coronary heart disease, diabetic cardiomyopathy and adriamycin cardiomyopathy. There is increasing support for the belief that ACE2 has a significant role in inhibiting vascular and myocardial remodeling, which is of great significance in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

目前认为肾素血管紧张素系统 (renin angiotensin, system, RAS) 尤其是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 促进了血管重构及心肌重构的发生, 并与动脉粥样硬化、动脉瘤、冠心病及糖尿病的心血管并发症、心肌纤维化及心力衰竭的病理过程密切相关。在心血管病事件链中, 血管重构及心肌重构是两个重要的关键环节, 如果能抑制及阻止这两个环节, 能明显阻止心血管疾病的病理过程, 有效的降低心血管疾病的发生率。

血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme-2, ACE2) 是人类近年来发现的第一个血管紧张素转换酶的同系化合物, 为 RAS 的新成员。目前发现 ACE2 的主要生理功能为高效催化 Ang II 转化为具有扩血管作用的血管紧张素 (1-7) (angiotensin (1-7), Ang-(1-7)), 通过增强 ACE2 的表达, 有可能对心脑血管疾病起到重要的治疗作用^[1-2]。研究发现 ACE2 具有重要的心血管保护作用, 表现为抗动脉粥样硬化、稳定动脉硬化斑块、改善左心室重

[收稿日期] 2018-01-20

[修回日期] 2018-03-10

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81170207, 81570729)

[作者简介] 于诗然, 硕士研究生, 主要从事动脉硬化及心肌纤维化的机制研究, E-mail 为 dbsh2005@163.com。

构、抑制心肌纤维化、改善糖尿病心血管并发症的作用^[1-3]。围绕着 RAS 与血管重构及心肌重构的关系及意义,以动脉粥样硬化、动脉瘤、冠心病心肌梗死、糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)及阿霉素心肌病(adriamycin cardiomyopathy, ACM)为切入点,国内外学者探讨了 RAS 与心血管重构的关系及 RAS 新成员 ACE2 在动脉粥样硬化、血管病变及心肌重构中的作用及治疗意义。

1 ACE2 在动脉硬化中的作用

1.1 ACE2 具有保护内皮细胞功能的作用

动脉粥样硬化是一个以内皮细胞损伤为基础、以斑块炎症为特征的病理过程。动脉粥样硬化发生的始动环节是血管内皮细胞的损伤及功能失调,各种危险因素如高血压、糖尿病和高脂血症等均可以损伤血管内皮细胞,影响其功能,其中 RAS、尤其是 Ang II 促进了内皮细胞损伤的病理过程。目前认为内皮细胞的损伤在动脉粥样硬化及血管病变中具有重要意义。内皮细胞功能异常,尤其是内皮细胞的迁移增殖异常与动脉粥样硬化的病理过程密切相关。

国外学者的体外研究发现,ACE2 过表达促进了内皮细胞的迁移及新生血管的形成,抑制了单核细胞与内皮细胞的黏附过程;而 ACE2 基因沉默后,ACE2 保护内皮的作用明显降低^[4]。我们既往的结果发现 ACE2 基因治疗后促进了内皮细胞的迁移,而应用 Ang-(1-7)受体 Mas 的拮抗剂 A779 后,抑制了内皮细胞的迁移;ACE2 抑制了内皮细胞与单核细胞的黏附,而应用 A779 后,减弱了 ACE2 抑制内皮细胞与单核细胞黏附的功能^[5]。凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 是近年来发现的一种能够摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的新型受体。此类受体主要在内皮细胞表达,主要功能是介导血管内皮细胞摄取 ox-LDL,并促使内皮细胞表达血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),并认为 LOX-1 的表达是内皮细胞早期损伤的标志物。研究发现 ACE2 转染明显抑制了动脉硬化斑块内 LOX-1 蛋白的表达,同时发现 ACE2 基因治疗抑制了内皮细胞氧化应激反应,升高了超氧化物歧化(superoxide dismutase, SOD)的活性,提示 ACE2 保护了内皮细胞的功能,机制与 ACE2 降低 Ang II 水平,增加 Ang-(1-7)的水平及抑制氧化应激反应

等多种因素有关。

1.2 ACE2 具有抗动脉粥样硬化及稳定动脉硬化斑块的作用

炎症反应尤其是巨噬细胞的激活与血管病变及动脉粥样硬化的发生密切相关。Sahara 等^[6]应用 ACE2 基因敲除的 ApoE 小鼠,观察了 ACE2 对动脉粥样硬化斑块的影响,结果发现 ACE2 基因敲除鼠的动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞增多,平滑肌细胞增殖亦明显增多;并发现 Ang II、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)、VCAM-1 及基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase, MMP-9)的表达增多,提示 ACE2 基因缺失促进了动脉粥样硬化的进展,机制与 Ang II 诱导的炎症反应及 JNK 信号通路激活有关^[6]。与此相反,增加 ACE2 的功能抑制了动脉粥样硬化的进展。我们早期的研究也发现 ACE2 转染明显抑制了新西兰大白兔动脉硬化斑块的进展;同时发现 ACE2 抑制了斑块内巨噬细胞的炎症反应,并发现动脉粥样硬化斑块内脂质含量明显降低;而斑块中的平滑肌细胞明显增多,胶原含量明显增多,表明 ACE2 基因过表达具有抑制动脉粥样硬化斑块炎症及稳定斑块的作用^[7]。我们的研究同时发现 ACE2 抑制了 ApoE^{-/-}小鼠的斑块炎症反应,抑制了早期动脉粥样硬化斑块的进展。

Fraga-Silva 等^[8]人探讨了 ACE2 激动剂 Diminazene 对 ApoE^{-/-}小鼠斑块稳定性的影响,结果发现 Diminazene 明显抑制了 ApoE^{-/-}小鼠颈动脉斑块 MMP-9 的表达及巨噬细胞的炎症浸润程度和黏附分子细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及 VCAM-1 的表达,增加了胶原蛋白的含量,稳定了颈动脉斑块的程度。为进一步探讨 ACE2 抑制动脉粥样硬化的机制,我们进行了体外实验,结果发现 ACE2 抑制了平滑肌细胞的增殖及迁移,表明 ACE2 通过抑制平滑肌细胞的增殖及迁移抑制动脉粥样硬化的进展;分子机制研究发现 ACE2 抑制动脉粥样硬化与下调 ERK、p38、JAK-STAT 通路及上调 PI3K-Akt 通路和抑制 Ang II-ROS-NF-κB 通路的信号表达有关^[9]。

2 ACE2 在动脉瘤中的作用

主动脉瘤尤其是腹主动脉瘤是一种严重危及人类健康的疾病,破裂后死亡率很高。动脉瘤主要的病理过程包括以下几个方面^[10-11]:(1)增强炎症反应,尤其是巨噬细胞渗透和 MCP-1 蛋白分泌;(2)

基质金属蛋白酶激活和细胞外基质降解;(3)血管中膜降解和弹力纤维损伤或断裂。然而,动脉瘤确切的发生发展机制目前仍然不甚明了。研究表明 RAS 系统,尤其是 Ang II 在动脉粥样硬化和腹主动脉瘤的发病机制中发挥着重要的作用。Daugherty 等^[11]报道 Ang II 持续注射不仅可促进 ApoE^{-/-}小鼠粥样硬化斑块的发生,而且可以导致腹主动脉瘤的发生,表明 RAS 系统的失衡在腹主动脉瘤的发病机制中具有重要的作用。有研究表明应用 RAS 系统抑制剂(ACEI 或 ARB)能够抑制腹主动脉瘤的病理过程。

王双喜教授等^[12]的研究发现 Ang II 激活活性氧(reactive oxygen species, ROS),而 ROS 激活 AMPK- α 2 的表达,导致其下游转录因子激活蛋白(AP-2a)依赖性的基质金属蛋白酶 2(MMP-2)增加,促进动脉瘤的发生,表明“Ang II—ROS—AMPK—AP-2a”通路在动脉瘤的形成中起重要作用。应用 AMPK- α 2 基因敲除鼠,发现动脉瘤的病变更程度减轻。王双喜教授在国内外首次发现 AMPK- α 2 促进了 AP-2a 依赖性的 MMP-2 激活,促进了动脉瘤的发生,从而阐明了 Ang II/尼古丁通过 AMPK- α 2 诱导动脉瘤的分子机制。该研究还发现减少吸烟可减轻 Ang II 诱发的 ApoE^{-/-}小鼠动脉瘤的发生。减少吸烟或者尼古丁的摄入抑制动脉瘤的机制与抑制“AMPK- α 2—AP-2a—MMP-2”的减少有关。国际知名学者、马萨诸塞大学医学院 Koichi Sugamura 教授^[13]对双喜教授的研究,在 Nat Med 发表述评文章,写到该研究“突破了目前研究的僵局”,“提供了崭新的视野”,为动脉瘤的研究及新药开发提供了新的视野及思路。

我们最近的研究^[14]还发现 ACE2 基因过表达减轻了 ApoE^{-/-}小鼠动脉瘤的病理过程。ACE2 基因过表达降低了动脉瘤的发生率,减轻了动脉瘤的程度,这提示 ACE2 在动脉瘤的治疗中具有重要意义。并进一步发现 ACE2 基因过表达抑制了动脉瘤发生的机制与抑制 MMP-2、MMP-9 的蛋白表达,抑制 MCP-1 及巨噬细胞的炎症程度有关,其分子机制与抑制 MAPK 及 Ang II-NF- κ B 等信号通路有关。

以上这些研究提示通过抑制 RAS 系统诱导了氧化应激及炎症反应的发生,通过提高 ACE2 的活性为动脉瘤的防治提供了新靶点。

3 ACE2 在冠心病心肌重构中的作用

左心室重构是心肌梗死后的重要病理过程,目

前认为 RAS 系统激活参与了心肌纤维化及左心室重构。我们先前的研究发现 ACE2 基因过表达能够抑制大鼠急性心肌梗死后心肌纤维化,表现为胶原蛋白 I 型及 III 型明显减少;并发现 ACE2 基因过表达改善了心肌梗死后的左心室重构,改善了心功能。进一步研究显示 ACE2 改善心肌梗死左心室重构的机制与抑制大鼠胶原纤维 I 型和转化生长因子 β (TGF- β) 基因的表达及抑制 ACE、降低 Ang II 的水平及增加 Ang-(1-7)的水平有关^[15]。Alghamri 等^[16]人应用 ACE2 基因敲除鼠,将 Ang II [1000 ng/(kg·min)] 注射 4 周,结果发现左心室厚度、心脏/体重比值及心肌细胞的横截面积增加,心功能下降,射血分数明显降低,提示降低 ACE2 的功能抑制了心功能,而增加 ACE2 的功能具有重要的心血管保护作用。Raizada 课题组^[17]研究显示,ACE2 的激动剂 DIZE 明显减轻大鼠心肌梗死诱导的左心室重构的病理过程,降低心肌梗死的面积及炎症反应,表明 ACE2 的激动剂在心肌梗死的治疗中具有重要的意义。

4 ACE2 在糖尿病心血管并发症中的作用

大量流行病学资料显示,糖尿病已成为全球性疾病,发病率正在逐年上升。糖尿病的心血管并发症是目前治疗的难点及热点问题。其中,糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者心衰及猝死的重要原因,其临床特征以心脏扩大及心功能不全为主,容易发生充血性心力衰竭,尚缺乏有效的治疗办法。目前认为 RAS 系统,尤其是心脏局部存在 RAS 参与了糖尿病心肌病的病理过程。

研究发现激活的 RAS 系统可以加重糖尿病的代谢紊乱,干扰胰岛素信号转导,加重胰岛素抵抗。在胰腺,增高的 Ang II 不仅可以减少胰腺的血流灌注,还可以通过诱导氧化应激、炎症反应和纤维化影响胰岛 β 细胞的数量和功能。在心脏,Ang II 与血管紧张素 1 型受体(AT1)结合,导致心肌细胞肥大,同时刺激心肌成纤维细胞增殖,增加胶原的产生,使心肌间质纤维化,促进糖尿病心肌病的发生。既往研究发现糖尿病动物模型的胰腺、肾脏、心肌和视网膜中 ACE2 mRNA、蛋白表达均有升高,ACE2 基因缺失或使用 ACE2 抑制剂可使糖尿病动物模型的胰腺中 Mas 受体表达下降,胰岛素分泌减少,空腹血糖升高,出现糖尿病肾病、心肌病等病理变化或加重已有的糖尿病慢性并发症。国外学者^[18]研究发现 1 型糖尿病患者血清中 ACE2 水平明显高于

正常人,且合并蛋白尿或冠心病者的血清 ACE2 水平进一步升高。

我们应用链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的大鼠糖尿病模型构建糖尿病心肌病,观察 ACE2 基因治疗的效果。结果发现,经过 ACE2 基因治疗 1 个月后,ACE2 组大鼠心脏收缩和舒张功能较糖尿病心肌病组和 EGFP 组明显改善,说明 ACE2 过表达对糖尿病心肌病大鼠心功能具有良好的治疗作用,其机制与 ACE2 使心肌组织 Ang II 水平下降、Ang-(1-7)增加等多因素有关^[19]。针对我们以上的研究,美国加利福尼亚大学知名教授 Barry Greenberg^[20]在 JACC 发表述评文章,认为该研究“评价了 ACE2 过表达的效果,发现 ACE2 基因治疗改善了心肌重构,减少了胶原聚集,保护了心功能”。

ACE2 抑制胶原聚集及改善左心室重构的机制与降低 Ang II 水平、增加 Ang-(1-7)水平、增加 MMP-2 的表达及抑制 ACE 的功能等多种因素有关^[18-20]。

5 ACE2 在阿霉素心肌病心肌重构中的作用

阿霉素是一种用于治疗癌症的抗肿瘤药物,有报道发现阿霉素可引起心脏扩大、心功能不全等严重的心脏毒性作用,由于其明显的副作用,其使用受到限制。研究发现 RAS 系统参与了阿霉素心肌病(ACM)的病理过程,我们的研究显示 ACE2 过表达抑制了阿霉素心肌病的病理过程。将大鼠诱导

成阿霉素心肌病,分别设立 ACE2 基因治疗组及 ACEI(西拉普利)治疗组,观察两组治疗效果,结果发现 ACE2 过表达及西拉普利均抑制了阿霉素心肌病的病理过程,表现在 ACE2 抑制了细胞凋亡;具有抗炎作用,抑制了 VCAM-1、TNF- α 、ICAM-1 的表达;抑制了氧自由基的产生;同时研究结果也显示西拉普利组有一定的治疗效果,但是 ACE2 的疗效优于西拉普利组。由于西拉普利只能抑制心肌成纤维细胞 ACE 调控的 Ang II 的产生,而不能抑制心肌细胞糜酶调控的 Ang II 的产生,故西拉普利不能全面抑制 RAS 系统的激活;而 ACE2 能够促使 Ang II 转化为 Ang-(1-7),不但降低了 Ang II 的水平,还进一步增加了 Ang-(1-7)的水平,这可能是 ACE2 的治疗效果优于西拉普利的原因。以上研究提示 ACE2 在阿霉素心肌病的治疗中具有重要意义,其机制与 ACE2 激活 AMPK 通路、激活 PI3K-AKT 通路、抑制 ERK 通路及抑制 TGF- β 1 的表达有关。该研究提示通过抑制经典的 RAS 系统及提高 ACE2 的活性,有效的抑制了阿霉素心肌病的病理过程^[21]。

总之,RAS 系统新成员 ACE2 在动脉硬化、冠心病心肌梗死、糖尿病的心血管并发症及动脉瘤的治疗中具有重要的理论及临床意义(图 1)。通过提升 ACE2 的功能将对心血管疾病的预防及治疗展示新的前景。

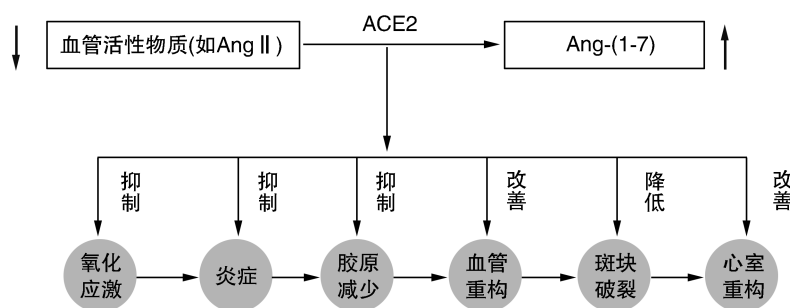


图 1. ACE2 对血管重构及心肌重构的影响及机制

Figure 1. Effect and mechanism of ACE2 on vascular remodeling and myocardial remodeling

[参考文献]

- [1] Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system; focus on angiotensin-(1-7)[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505-553.
- [2] Anguiano L, Riera M, Pascual J, et al. Circulating ACE2 in cardiovascular and kidney diseases [J]. *Curr Med*

Chem, 2017, 24(30): 3 231-241.

- [3] Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7): 805-819.
- [4] Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008,

- 295(4): H1 377-384.
- [5] Zhang YH, Dong XF, Hao QQ, et al. ACE2 and ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(3-4): 253-260.
- [6] Sahara M, Ikutomi M, Morita T, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(2): 236-246.
- [7] Dong B, Zhang C, Feng JB, et al. Overexpression of ACE2 enhances plaque stability in a rabbit model of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(7): 1 270-276.
- [8] Fraga-Silva RA, Montecucco F, Costa-Fraga FP, et al. Diminazene enhances stability of atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74: 103-113.
- [9] Zhang C, Zhao YX, Zhang YH, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates atherosclerotic lesions by targeting vascular cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36): 15 886-891.
- [10] Forsythe RO, Syed M, Newby DE, et al. Response to letter regarding article, "aortic wall inflammation predicts abdominal aortic aneurysm expansion, rupture, and need for surgical repair"[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): 1 295-296.
- [11] Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Antagonism of AT2 receptors augments angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(4): 865-870.
- [12] Wang S, Zhang C, Zhang M, et al. Activation of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ by nicotine instigates formation of abdominal aortic aneurysms in mice in vivo[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 902-910.
- [13] Sugamura K, Keaney JF Jr. Nicotine: linking smoking to abdominal aneurysms[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 856-858.
- [14] Hao Q, Dong X, Chen X, et al. ACE2 inhibits angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *Hum Gene Ther*, 2017, doi: 10.1089/hum.2016.144.
- [15] Zhao YX, Yin HQ, Yu QT, et al. ACE2 overexpression ameliorates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of myocardial infarction[J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(11): 1 545-554.
- [16] Alghamri MS, Weir NM, Anstadt MP, et al. angiotensin II-induced cardiac and aortic remodeling in ACE2 knockout mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(2): 138-151.
- [17] Qi Y, Zhang J, Cole-Jeffrey CT, et al. Diminazene aceturate enhances angiotensin-converting enzyme 2 activity and attenuates ischemia-induced cardiac pathophysiology[J]. *Hypertension*, 2013, 62(4): 746-752.
- [18] Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(2): 375-383.
- [19] Dong B, Yu QT, Dai HY, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 overexpression improves left ventricular remodeling and function in a rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8): 739-747.
- [20] Greenberg B, Cowling RT. An ACE for my sweet heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8): 748-750.
- [21] Ma H, Kong J, Wang YL, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 overexpression protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by multiple mechanisms in rats[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24 548-563.

(此文编辑 许雪梅)