

· 综述 ·

血管紧张素Ⅱ对肾小球血管内皮细胞损伤机制的研究

于雷¹, 杨洪涛^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300000; 2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000)

[摘要] 整理和分析血管紧张素Ⅱ对肾小球血管内皮细胞损伤机制的相关文献。以血管紧张素Ⅱ,肾小球血管内皮细胞、内皮细胞损伤等为主题词检索近10年来国内外有关肾小球内皮细胞损伤机制的研究文献,并进行分析。结果发现血管紧张素Ⅱ通过激活炎症反应、氧化应激、诱导细胞凋亡、损伤肾小球血管内皮结构、内分泌功能以及改变肾脏血流动力等途径损伤肾小球血管内皮细胞。本研究对于进一步明确血管紧张素Ⅱ损伤肾小球血管内皮细胞的机制,寻找有效的防治方法具有重要意义。

[关键词] 血管紧张素Ⅱ; 肾小球血管内皮细胞; 机制研究

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0207-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020207

Damage Mechanism of Angiotensin II to Glomerular Endothelial Cell

YU Lei¹, YANG Hong-tao^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300000, China;

2. Department of Nephrology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300000, China)

[Abstract] To sort out and analyze the literature on the damage mechanism of angiotensin II to glomerular endothelial cells. Angiotensin II, glomerular endothelial cells, endothelial cell injury were used as the keywords to search for the relevant literature on internal and abroad studies of glomerular endothelial cell damage mechanism in recent 10 years, and then the analysis was conducted. The results showed that angiotensin II could cause glomerular endothelial cell injury through activating inflammatory reaction and oxidative stress, inducing apoptosis, injuring structure of glomerular endothelial cells and endocrine functions, as well as changing the dynamics of the renal blood flow and other ways. This study has great significance to further clarify the injury mechanism of angiotensin II to glomerular endothelial cells and find effective prevention and treatment methods.

[Key words] angiotensin II; glomerular endothelial cells; mechanism

肾小球血管内皮细胞(glomerular endothelial cells, GENCs)覆盖在肾小球基底膜的内侧,与基底膜、足细胞共同组成肾小球滤过屏障。肾小球滤过屏障是肾脏发挥生理作用的基础。研究发现,GENCs的损伤与慢性肾脏病发生发展密切相关^[1]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(the renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)主要作用于心脏、血管、肾

脏等器官,是人体水、电解质、心血管功能及靶器官损伤的重要调节器^[2]。血管紧张素Ⅱ(Angiotensin II, Ang II),是RAAS系统中生物活性最强的分子,具有强烈的收缩血管功能^[3],需要与受体结合发挥作用,Ang II主要有两大受体亚型,1型(AT1)和2型(AT2)血管紧张素Ⅱ受体^[4]。AT1受体在肾脏中分布广泛,在血管、肾小球及肾小管中均有分布。而

[收稿日期] 20150707(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173242)

[第一作者] 于雷,在读硕士,从事中西医结合肾病学方面研究, Tel:15022512206, E-mail:yuleitj0521@163.com

[通讯作者] *杨洪涛,医学博士,博士生导师,主任医师,从事中西医结合肾病学方面研究, Tel:13820481917, E-mail:tjtcmt@126.com

AT2 受体仅分布于肾小管特别是在近端小管中^[5-6]。近年有研究发现, Ang II 及其受体的异常表达和激活, 可以损伤 GENCs^[2], 但是其损伤机制尚不明确, 因此探讨 Ang II 对 GENCs 的损伤机制及寻找有效的防治方法一直是研究的热点。本文通过整理分析近 10 年国内外相关文献, 得出如下结论: Ang II 通过激活炎症反应、诱发氧化应激、诱导细胞凋亡、损伤肾小球血管内皮结构、内分泌功能以及改变肾脏血流动力等途径损伤 GENCs。明确 Ang II 对 GENCs 的损伤机制, 对于合理使用 Ang II 受体阻断剂/拮抗剂及中药单体、组方、复方阻断病程进展具有重要意义。

1 Ang II 激活炎症反应

GNECs 作为炎症反应的主要靶细胞, 各种炎症因子均能损伤其结构和功能。Ang II 本身可作为一种炎性介质, 可与 G 蛋白偶联受体结合, 激活下游信号转导通路, 上调多种细胞因子和炎性介质的表达, 诱导炎性细胞活化, 引发炎症损伤的级联放大, 引起肾小球血管上皮通透性增大, 破坏其选择性透过功能, 导致蛋白尿、血尿等的发生^[7]。同时 Ang II 可以激活多种炎症因子损伤 GNECs。Izawa-Ishizawa Y 等^[8]发现, Ang II 能上调肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的活化剂 ICAM-1 在肾小球血管内皮中的表达, 引起肾小球血管内皮的炎症反应, 造成氧自由基大量堆积, 损伤 GNECs, 增大其通透性, 使用 Ang II 受体阻滞剂可以明显减少 TNF- α 造成的细胞毒性。Kossmann S 等^[9]研究证实, Ang II 可以通过活化 NK 细胞, 引起 IFN- γ 的大量产生, 引发炎症反应, 诱导内皮损伤。Gomolak J R 等^[10]在动物实验中发现, 在 Ang II 输注大鼠模型中, 动脉血压升高, 同时在血管中白细胞介素 6 (IL-6) 和血管巨噬细胞聚集, 从而引起炎症反应, 造成血管内皮结构及功能的损伤。卢伟波等^[11]研究发现丹参多酚酸盐能抑制糖尿病肾病患者 GENCs 炎症反应, 减轻 GNECs 的损伤, 其机制与丹参多酚酸盐早期抑制 IL-6, TNF- α 分泌, 减少 ICAM-1 表达相关。

2 Ang II 诱发氧化应激

氧化应激 (oxidative stress) 是指以大量氧化活性物质, 统称活性氧 (ROS), 在细胞或机体内蓄积所导致的氧化反应状态, 在内皮细胞的损伤和功能变化过程中发挥重要作用。细胞内的 ROS 的生成需要通过还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶系统的活化^[12]。Thakur S 等^[13]研究发现, Ang II 能诱导内皮上表达的 NADPH 氧化酶

与腺苷 A2A 受体结合, 通过激活 ERK1/2, p38MARK 和 Akt 信号通路的磷酸化, 造成大量的 ROS 在内皮细胞堆积, 产生氧化应激反应, 损伤内皮细胞。另外有研究表明, NO 的生物利用率过低及内皮型一氧化氮和酶脱偶联 (eNOS uncoupling) 是诱发氧化应激的重要因素^[14]。徐建梅等^[15]发现复方中药组分 (黄连生物碱 40%, 三七总皂苷 35%, 麦冬多糖 25%) 能减轻糖尿病肾病大鼠 GENCs 的损伤, 改善糖尿病血管并发症, 其机制可能与复方中药组分降低血浆中的 Ang II, Ang I 水平, 从而抑制 GENCs 氧化应激及炎症反应相关。郭兆安等^[16]采用切除右肾加腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 的方法制备糖尿病肾病模型, 使用芪蛭降糖胶囊及缬沙坦均能降低模型大鼠血清 Ang II, 内皮素-1 (ET-1) 水平, 显著升高 NO 水平, 从而抑制氧化应激反应, 减轻血管内皮损伤, 改善肾脏病理损害。

3 Ang II 诱导细胞凋亡

Ang II 的异常表达, 激活 AT1 或 AT2 受体, 进而活化细胞凋亡相关因子, 诱导内皮细胞凋亡。p53 基因是一种肿瘤抑制基因, 是细胞凋亡的关键调节器, 它通过转录依赖性或非依赖性通路激活细胞凋亡^[17]。Ang II 能激活 p53 及 p53 依赖基因启动凋亡程序。Aili Guan 等^[18]发现无论在培养的心脏微血管内皮细胞中还是在大鼠心脏组织中, Ang II 均能诱导 p53 积累及磷酸化, 使细胞核中 Hif-1 α 基因表达减少, 从而减少了具有血管修复作用的血管内皮生长因子 (VEGF) 的生成, 致使微血管生成障碍。基因产物 Bax 具有促进细胞凋亡的作用; 而基因产物 Bcl-2 具有维持细胞稳定, 抑制细胞凋亡的作用。二者的相互作用在细胞凋亡的调控过程中发挥着重要作用^[19]。研究发现^[20-21] Ang II 能激活 p38 丝裂素活化蛋白激酶, 抑制凋亡调控基因 Bcl-mRNA 及蛋白水平表达上调, 同时能通过 AT2 受体激活 FasL/Fas 通路、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族 (Caspase 家族), 促进内皮细胞凋亡。潘茜^[22]实验证实 10^{-6} mmol·L⁻¹ 的 Ang II 能促进培养的 GENCs 凋亡, 其机制可能与 Ang II 能激活 p38 丝裂原活化的蛋白激酶信号通路, 进而上调某些促凋亡因子的表达相关。使用 Ang II 受体拮抗剂替米沙坦能抑制 GENCs 凋亡。在肾小球中, Ang II 及其受体的异常表达, 激活多种细胞凋亡因子, 诱导 GNECs 大量凋亡, 致使滤过屏障完整性遭到破坏。

4 Ang II 损伤 GNECs 细胞结构

GENCs 正常生物活性的发挥, 需要稳定的细胞

结构。细胞骨架是支持细胞结构,维持细胞形态的基础,F-肌动蛋白,是细胞骨架的主要成分,在 GENCs 屏障功能的维持上具有重要作用。Fang J 等^[23]通过一项实验发现,10 mg·L⁻¹的 Ang II 作用于 GENCs 6,12 小时后,F-肌动蛋白的荧光强度较正常组明显降低,GENCs 单层通透性增高。证实 Ang II 能使 F-肌动蛋白解聚,使细胞收缩,细胞间裂隙形成,显著增强 GNECs 单层通透性。紧密连接是连接上皮细胞与内皮细胞的复合体,紧密连接由多种蛋白组成,这些蛋白连接在肌动蛋白骨架上具有屏障作用及栅栏作用^[24-25]。李利敏^[26]研究发现 Ang II 能抑制紧密连接相关蛋白的表达,从而破坏稳定的细胞骨架结构。GENCs 的糖胺聚糖具有大量阴离子结合位点,是肾小球电荷屏障的重要成分。Ang II 的过度激活及表达,会造成 GENCs 上带阴离子的蛋白多糖大量流失及阴离子结合位点的失活。Deyneli 等^[27]证实 2 型糖尿病患者中,Ang II 的大量表达,带有负电荷的蛋白多糖大量丢失,具有抑制系膜细胞生长的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖和硫酸乙酰肝素的含量明显降低。而 Ang II 转化酶抑制剂(ACEI)及受体阻断剂(ARB)能抑制 GBM 中蛋白多糖的丢失,减少红细胞阴离子电荷的损失,同时能减少尿白蛋白排泄。

5 Ang II 损伤 GNECs 内分泌功能,改变肾脏血流动力学

GENCs 具有分泌多种血管活性物质的功能,如释放一氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)等具有松弛周围血管平滑肌细胞,使血管开放的作用;分泌内皮素(ET)血栓素 A₂ 等具有强烈的收缩血管的作用。研究发现,Ang II 可以减少内皮细胞 NO 的释放^[28],但可以刺激血管内皮分泌内皮素^[29],从而引起血管内皮收缩舒张功能紊乱,破坏内皮细胞。Ang II 还可以引发血流动力学改变,Ang II 具有强烈的收缩血管的功能,其刺激内皮释放的内皮素是一种更高效的血管收缩因子,在肾脏中,Ang II 主要收缩出球小动脉,从而增大肾小球囊内压,这些改变一方面造成局部肾组织缺血缺氧,GENCs 机械性损伤,另一方面造成肾脏的高渗透、高滤过状态,破坏肾小球的滤过屏障功能。郭登洲等^[30]研究发现红花黄色素可能通过减少肾组织中 Ang II 含量,降低血管紧张素转化酶的活性,调节循环和肾脏血管舒张功能,显著减轻糖尿病肾病大鼠肾组织的病理损害,减少尿蛋白定量。

6 讨论与展望

Ang II 作为 RAAS 的最主要的效应分子,其异常激活及表达,通过激活炎症反应、氧化应激、诱导细胞凋亡、损伤肾小球血管内皮结构、内分泌功能以及改变肾脏血流动力等途径损伤 GNECs,这是各种慢性肾脏疾病发生发展的一个重要机制。虽然近年来许多学者对 Ang II 损伤 GNECs 的机制做了大量研究,但尚未完全阐明,进一步研究其损伤机制对于指导临床合理使用药物,截断病势的发展具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Fu J, Lee K, Chuang P Y, et al. Glomerular endothelial cell injury and cross talk in diabetic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(4): F287-297.
- [2] Remuzzi G, Perico N, Macia M, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, 68(99): S57-65.
- [3] Zhuo J L, Li X C. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system; focus on intracrine/intracellular angiotensin II [J]. *Peptides*, 2011, 32(7): 1551-1565.
- [4] Atlas S A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition [J]. *J Manag Care Pharm*, 2007, 13(8 Suppl B): 9-20.
- [5] Kobori H, Nangaku M, Navar L G, et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59(3): 251-287.
- [6] Carey R M, Wang Z Q, Siragy H M. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function [J]. *Hypertension*, 2000, 35(1 Pt 2): 155-163.
- [7] 王苗,王应灯. 血管紧张素 II 诱导肾小球内皮细胞炎症损伤过程中 G 蛋白耦联受体激酶表达变化[J]. *上海医学*, 2013, 36(3): 186-189, 171.
- [8] Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, Sakurada T, et al. Angiotensin II receptor blocker improves tumor necrosis factor- α -induced cytotoxicity via antioxidative effect in human glomerular endothelial cells [J]. *Pharmacology*, 2012, 90(5/6): 324-331.
- [9] Kossman S, Schwenk M, Hausding M, et al. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- γ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6): 1313-1319.

- [10] Gomolak J R, Didion S P. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction is temporally linked with increases in interleukin-6 and vascular macrophage accumulation [J]. *Front Physiol*, 2014, 29 (5): 396-401.
- [11] 卢伟波, 杨丕坚, 李舒敏, 等. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 22(2): 184-187.
- [12] Lee H B, Yu M R, Yang Y, et al. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14 (Suppl 3): S241-245.
- [13] Thakur S, Du J, Hourani S, et al. Inactivation of adenosine A2A receptor attenuates basal and angiotensin II-induced ROS production by Nox2 in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 104-113.
- [14] Karbach S, Wenzel P, Waisman A, et al. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases-the role of oxidative stress and inflammation [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(22): 3579-3594.
- [15] 许建梅, 宋芊, 靳冰, 等. 复方中药组对糖尿病大鼠血浆 ET-1、Ang I、Ang II 的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2015, 29(3): 66-69
- [16] 郭兆安, 孟凡辰, 于春江, 等. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏结构和功能的影响[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(1): 31-36.
- [17] Wolff S, Erster S, Palacios G, et al. p53's mitochondrial translocation and MOMP action is independent of Puma and Bax and severely disrupts mitochondrial membrane integrity [J]. *Cell Res*, 2008, 18(7): 733-744.
- [18] Guan A L, Gong H, Ye Y, et al. Regulation of p53 by jagged1 contributes to angiotensin II-induced impairment of myocardial angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e76529.
- [19] Zhao G P, Zhu Y L, Colins O, et al. Activation of the proapoptotic Bcl-2 protein Bax by a small molecule induces tumor cell apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34 (7): 1198-1207.
- [20] 单海燕, 刘姝, 胡翠竹, 等. 血管紧张素 II 对血管内皮细胞凋亡及 p38 丝裂素活化蛋白激酶表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1): 13-17.
- [21] Tan N Y, Li J M, Stocker R, et al. Angiotensin II-induced smooth muscle cell apoptosis involves the angiotensin II type 2 receptor, GATA-6 activation, and FasL-Fas engagement [J]. *Circ Res*, 2009, 105 (5): 422-430.
- [22] 潘茜. 血管紧张素 II 对大鼠肾小球内皮细胞炎症因子 MCP-1 表达和增殖、凋亡的影响及其 AT₁ 受体拮抗剂替米沙坦作用的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.
- [23] Fang J, Wang M, Zhang W, et al. Effects of dexamethasone on angiotensin II-induced changes of monolayer permeability and F-actin distribution in glomerular endothelial cells [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6 (5): 1131-1136.
- [24] Farquhar M G, Palade G E. Junctional complexes in various Epithelia [J]. *J Cell Biol*, 1963, 17(2): 375-412
- [25] Van Meer G, Gumbiner B, Simons K. The tight junction does not allow lipid molecules to diffuse from one epithelial cell to the next [J]. *Nature*, 1986, 322 (6086): 639-641
- [26] 李利敏. 血管紧张素 II 对血管内皮细胞紧密连接蛋白表达的影响及通心络的干预作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [27] Deyneli O, Yavuz D, Velioglu A, et al. Effects of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade on glomerular basement membrane protein excretion and charge selectivity in type 2 diabetic patients [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2006, 7 (2): 98-103.
- [28] Lobysheva I, Rath G, Sekkali B, et al. Moderate caveolin-1 downregulation prevents NADPH oxidase-dependent endothelial nitric oxide synthase uncoupling by angiotensin II in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9): 2098-2105.
- [29] 刘玉, 孙运峰, 马贵喜, 等. 血管内皮细胞内皮素分泌功能与茶多酚及血管紧张素 II 的相关性 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(2): 381-384.
- [30] 郭登洲, 王月华, 边东, 等. 红花黄色素对糖尿病肾病大鼠血管紧张素系统的影响 [J]. *中成药*, 2009, 31 (12): 1832-1836.

[责任编辑 邹晓翠]