

血管紧张素转换酶 2 与糖尿病肾病

任翔 孙嘉 王明

【摘要】 血管紧张素转换酶 2(ACE2)通过将血管紧张素 II(Ang II)降解为 Ang-(1-7),具有舒张血管、抑制平滑肌细胞增生、抗纤维化等效应,与多种疾病密切相关。在糖尿病肾病(DN)中,ACE2 可通过影响组织微循环进而对糖代谢以及肾组织病变产生作用,也可通过改变机体氧化应激水平、影响肾小管上皮-间充质转化等参与 DN 的病变过程。近年来,ACE2 已逐渐成为一个疾病的标志物和药物治疗的新靶点,ACE2 不仅影响 DN 的发生、发展,也为其诊断和治疗提供了新的方法和策略。

【关键词】 血管紧张素转换酶 2;糖尿病肾病

Relationship between angiotensin-converting enzyme 2 and diabetic nephropathy Ren Xiang*, Sun Jia, Wang Ming.*Second Medical School of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Wang Ming, Email: wming1999@163.com

【Abstract】 Angiotensin - converting enzyme 2 (ACE2) plays an important role in vasodilation, antiproliferation and anti-fibrosis through enhancing the degradation of Angiotensin II to Ang-(1-7), which is closely related with many diseases. In diabetic nephropathy, it is associated with glucose metabolism and renal lesions through regulating microcirculation. It can also change the level of oxidative stress and induce the epithelial-mesenchymal of kidney, thus participate in the development of diabetic nephropathy. And it gradually becomes a new biomarker of some diseases and a new target of medicine therapy. Recent studies indicate that ACE2 not only influences the development of diabetic nephropathy, also offers some new diagnostic and therapeutic strategies.

【Key words】 Angiotensin-converting enzyme 2; Diabetic nephropathy

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 53-56)

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的并发症之一,在终末期肾病中所占的比例越来越高。肾素-血管紧张素系统(RAS)参与机体血压、水、电解质以及内环境稳态平衡等的生理调节,其异常也是心血管疾病、肾脏疾病等发生、发展的重要原因。近年来,对 RAS 传统生理作用具有拮抗效应的血管紧张素转换酶(ACE)2 及其下游代谢产物血管紧张素(Ang)-(1-7)和 Ang-(1-7)受体 Mas 的发现,不仅丰富了人们对 RAS 的认识,更为许多疾病的发病机制、诊断、治疗等的研究开拓了一个崭新的领域。

1 ACE2-Ang-(1-7)-MAS 概述

ACE2 是一种 1 型跨膜糖蛋白,是与 ACE 具有一

定序列相似性的羧肽酶,不受 ACE 抑制剂抑制,在肾脏、血管内皮、心、肺等多种器官和组织中均有表达。ACE2 的主要底物为 Ang II,可将其分解为 Ang-(1-7),后者与其特异性受体 Mas 结合,形成 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 通路。ACE2 的不足则会使 Ang II 的含量增加。研究显示,ACE2 基因缺陷小鼠的 Ang II 含量约为野生型小鼠的两倍,Ang 1-7 的含量下降至不可测水平^[1]。作为 ACE2 的主要产物,Ang-(1-7) 在体内主要由 3 条途径生成:(1)Ang I 经中性肽链内切酶或脯氨酰肽链内切酶的作用生成。(2)Ang II 在 ACE2 的作用下生成。(3) Ang-(1-9)在 ACE 或中性肽链内切酶的作用下生成。

Ang-(1-7)与 Ang II 具有相反的生理功能,如舒张血管、抗组织纤维化、抗平滑肌细胞增殖、抗血栓形成等^[2-5]。这些研究结果表明,ACE2 有拮抗 ACE 的作用并可减少 Ang II 的生成,从而起到调节血压,保护心、肾等器官的作用。ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴在机体局部表达量的变化与高血压病、糖尿病肾病、心肌梗死后心肌病变等的发生密切相关。

2 ACE2 对糖代谢的调节

近年研究发现,ACE2 通过多种途径参与或影

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2014.01.015

基金项目:广东省自然科学基金博士启动项目(S2012040007106);广东省医学科研基金(B2013252);广东省大学生创新实验项目(1212112014)

作者单位:510282 广州,南方医科大学第二临床医学院(任翔);510282 广州,南方医科大学珠江医院内分泌科(孙嘉),中西医结合肾病中心(王明)

通信作者:王明,Email:wming1999@163.com

响糖代谢。Fang 和 Yang^[6]研究发现,胰腺内分泌组织和外分泌组织均有 ACE2 的表达,且在内分泌组织,ACE2 与胰岛素和生长抑素的表达区域高度一致,提示 ACE2 在血糖平衡调节中可能具有重要作用。对 ACE2 基因敲除小鼠和野生型小鼠分别进行普通饮食和长期高脂饮食,分别检测各组小鼠胰岛功能和胰腺免疫组织化学染色等,发现高脂饮食的 ACE2 基因敲除小鼠除葡萄糖曲线下面积外,胰岛素曲线下面积、微血管密度、血管内皮生长因子相对含量均比普通饮食小鼠低^[7]。提示 ACE2 在一定条件下可以通过损害胰岛微循环而加速胰岛功能恶化进而调节糖代谢。ACE2 调节糖代谢的机制尚未完全明确,但其对糖代谢的影响为糖代谢异常相关疾病的机制研究提供了一定的方向。

3 ACE2 对 DN 发病机制的影响

DN 的发生及发展是多因素综合作用的结果,其中肾血流动力学异常及氧化应激起关键的作用。研究发现 ACE 与 ACE2 表达失调是糖尿病大鼠肾损伤发生、发展的原因之一。在大鼠 DN 损伤的初期,ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴的激活占优势;大鼠肾损伤较为严重时,ACE-Ang II-血管紧张素 II 1 型受体轴的作用占优势。提示 ACE2 在早期肾脏病变的发病过程中通过降解 Ang II 发挥积极的保护作用^[8]。

3.1 ACE2 对微循环的影响 RAS 的过度激活在慢性肾脏疾病的发病过程中扮演着十分重要的角色。目前认为,ACE2 可通过直接对抗 ACE 与 Ang II,促进 Ang-(1-7)的生成、改善胰岛素抵抗、增加一氧化氮的释放等机制发挥舒张血管、降低血压的作用,在维持血压稳定的同时有利于保护肾脏的正常功能。Jarajapu 等^[9]对同龄、同性别的糖尿病伴与不伴微血管并发症患者的研究发现,后者的外周血 ACE2/Mas mRNA 表达水平更高,表明 ACE2 对微血管损伤具有保护效应。此外,研究还发现 CD34⁺的内皮祖细胞,在 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 通路激活的条件下能够增殖、分化为成熟内皮细胞,参与血管新生和内皮再生,一定程度上可改善糖尿病诱导的 CD34⁺内皮祖细胞功能障碍以及促进受损内皮功能的恢复。说明 ACE2 通过对微循环的保护影响着 DN 的发生、发展。

3.2 ACE2 对氧化应激的影响 糖代谢异常可促进 DN 的发生,主要机制包括:多元醇代谢通路的激活、蛋白激酶 C 的激活、活性氧簇的产生等。ACE2 可通

过减轻肾脏的氧化应激从而对肾脏起到保护作用。Song 等^[5]研究 ACE2 对血管平滑肌细胞的影响发现,ACE2 除了对 Ang II 介导的血管平滑肌细胞增殖有抑制效应外,还具有对抗 Ang II 诱导的氧化应激损伤。Zhong 等^[10]通过研究 ACE2 基因敲除小鼠和野生型小鼠发现,前者 Ang II 水平升高并且肾氧化应激损伤加剧。表明 ACE2 对 Ang II 诱导的氧化应激损伤尤其是肾脏的氧化应激损伤具有保护作用。

3.3 ACE2 对肾组织本身的影响 近年研究发现 ACE2 也通过多条途径参与肾脏微小结构及其功能的改变。Shiota 等^[11]利用链脲佐菌素诱导 ACE2 基因敲除小鼠和野生型小鼠发生糖尿病,分别在第 4 周和第 18 周检测它们的尿液,发现 ACE2 基因敲除小鼠较野生型小鼠的蛋白尿出现早、进展快;利用 PAS 染色等检测发现,ACE2 基因敲除小鼠的肾小管间质损害更为严重。可见 ACE2 对肾小球和肾间质具有保护作用。另外,Harris^[12]及 Nadarajah 等^[13]发现,足细胞的 ACE2 表达对 DN 的肾损伤具有明显地保护作用,运用转基因方法设计出足细胞 ACE2 高表达组与野生型小鼠作为对照,分别诱导糖尿病发病,检测各组小鼠的尿白蛋白水平以及对其进行肾组织活检发现,转基因组小鼠尿白蛋白水平明显低于野生对照组,肾小球 ACE2 的表达量及活性均高于野生对照组,肾小球及系膜区面积亦不如野生对照组增生明显,这些结果均表明,足细胞高表达 ACE2 对糖尿病肾损伤具有保护效应。相关研究还发现,糖尿病大鼠肾组织 ACE2 表达减少,并逐渐出现足细胞数量的减少,进而引起肾损伤^[14]。

肾间质纤维化是 DN 及各种慢性肾脏疾病进展到终末期肾病的共同病理基础,肾小管上皮间充质转分化(EMT)是肾间质纤维化发生和发展的重要因素之一。研究发现,高糖状态下,肾小管上皮细胞 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 通路出现下调,参与高糖引起的 EMT,Ang-(1-7)可通过抑制高糖引起的细胞外信号调节激酶和 p38 的磷酸化,抑制高糖引起的 EMT 和细胞外基质的合成^[15]。但通过研究 Ang II 和 Ang-(1-7)受体的拮抗和激动效应对 EMT 的不同影响时发现,重组 ACE2 能诱导 EMT^[16]。此外,Ang-(1-7)可诱导肾小管表达 α -平滑肌肌动蛋白以及基质蛋白,可能参与了 EMT 的病理过程。以上研究表明,Ang II 与 ACE2 及 Ang-(1-7)对 EMT 的作用不是简单地两条信号通路的拮抗,需要进一步研究。

4 ACE2 在 DN 诊断及治疗中的意义

4.1 ACE2 对 DN 诊断的意义 与 ACE 相比, ACE2 的分布具有组织特异性, 主要分布在肾、心血管内皮、肺等。多项研究发现, 慢性肾脏疾病尤其是 DN 时尿液中不仅可检测到 ACE2 而且其含量增加十分明显。Wysocki 等^[17]在慢性肾脏疾病患者尿液中检测到了 ACE2, 尿液 ACE2 或许是 DN 患者 Ang II 代谢活性增加的一个潜在的生物学指标。Mizuiiri 等^[18]研究 190 例慢性肾脏疾病患者发现, DN 患者尿液中 ACE2 水平与不伴有 DN 的患者相比较高。Xiao 等^[19]发现患有糖尿病的肾移植患者尿 ACE2 排泄也增多, 并推测其可能的机制为 ACE2 从肾小管上皮的脱落增加。这些研究都提示检测尿液中 ACE2 的含量对于 DN 的诊断具有潜在的价值。

4.2 ACE2 对 DN 治疗的意义 由于 ACE2 是 Ang II 的一个重要负性调节因子, 在 DN 的发病过程中起重要作用, 且 ACE2 能拮抗 Ang II 介导的肾脏氧化应激、炎症反应及纤维化, ACE2 可能为 DN 的治疗提供一个新思路。

通过上调 ACE2 的表达以及补充 ACE2 的相关物质在 DN 的治疗中具有积极意义。Oudit 等^[20]通过给 1 型糖尿病模型 Akita 小鼠补充重组人 ACE2, 发现其可减轻糖尿病带来的肾损伤, 同时还具有降低血压及 NADPH 氧化酶活性的作用。Zhong 等^[10]给予小鼠重组人 ACE2 后发现, ACE2 对 Ang II 诱导产生的高血压、肾氧化应激损伤、肾小管间质纤维化具有保护作用。利用腺病毒为载体向链脲佐菌素诱导的 Wistar 糖尿病大鼠转染 ACE2 基因, 发现其可减轻肾小球系膜细胞的增殖, 降低氧化应激水平和血压, 并具有抗纤维化的作用^[21]。ACE2 不仅不受 ACE 抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂的阻断, 而且厄贝沙坦可上调肾组织 ACE2 的表达, 增加足细胞密度, 发挥降压之外的肾脏保护作用, 且呈现剂量依赖性^[14]。替米沙坦也能通过上调 ACE2 的表达来降低血压、改善糖代谢, 对肾脏具有保护作用^[22]。此外, 长期的 Ang-(1-7) 治疗对 Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF) 大鼠具有肾脏保护效应, 表现为收缩压下降、氧化应激水平降低、炎症标志物减少^[23]。同时, ACE2 激动剂如 xanthenone 等通过改善 ACE2 的作用, 改善血管内皮细胞功能, 减少活性氧簇的产生等来发挥相应的治疗效应^[24]。

综上所述, ACE2 及其介导的信号通路可能与多种

组织器官的功能相关, 在某些疾病的发生、发展过程中具有防御作用。对 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 尤其是 ACE2 的研究不仅可以阐明或补充某些疾病的发病机制, 更有可能为其治疗提供新的方法和策略。因此, 对于 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 与 ACE-Ang II-Ang II 1 型受体通路之间的关系、ACE2 对器官的保护以及在疾病发生过程中的作用、ACE2 信号通路的药理效应等仍需要更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin-angiotensin system in health and disease[J]. *Int J Pept*, 2012, 2012:256-294.
- [2] Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(7):533-536.
- [3] Ferreira AJ, Shenoy V, Qi Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases[J]. *Exp Physiol*, 2011, 96(3):287-294.
- [4] Fraga-Silva RA, Sorg BS, Wankhede M, et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity[J]. *Mol Med*, 2010, 16(5-6):210-215.
- [5] Song B, Jin H, Yu X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates oxidative stress and VSMC proliferation via the JAK2/STAT3/SOCS3 and profilin-1/MAPK signaling pathways[J]. *Regul Pept*, 2013, 185:44-51.
- [6] Fang HJ, Yang JK. Tissue-specific pattern of angiotensin-converting enzyme 2 expression in rat pancreas[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(2):558-569.
- [7] Yuan L, Wang Y, Lu C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency aggravates glucose intolerance via impairment of islet microvascular density in mice with high-fat diet[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013:405284.
- [8] 王珊珊, 马畅, 张伟, 等. 血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 在糖尿病大鼠肾损伤中的作用及机制分析[J]. *食品科学*, 2013, 34(9):287-291.
- [9] Jarajapu YP, Bhatwadekar AD, Caballero S, et al. Activation of the ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4):1258-1269.
- [10] Zhong J, Guo D, Chen CB, et al. Prevention of angiotensin II-mediated renal oxidative stress, inflammation, and fibrosis by angiotensin-converting enzyme 2[J]. *Hypertension*, 2011, 57(2):314-322.
- [11] Shiota A, Yamamoto K, Ohishi M, et al. Loss of ACE2 accelerates time-dependent glomerular and tubulointerstitial damage in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Hypertens Res*, 2010,

- 33(4):298-307.
- [12] Harris RC. Podocyte ACE2 protects against diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(3):255-256.
- [13] Nadarajah R, Milagres R, Dilauro M, et al. Podocyte-specific overexpression of human angiotensin-converting enzyme 2 attenuates diabetic nephropathy in mice [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(3):292-303.
- [14] 陈欢, 沈洁, 李章芳, 等. ACE2 对糖尿病大鼠肾小球足细胞的影响及厄贝沙坦干预作用的研究 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013, 33(2):76-80.
- [15] Zhou L, Xue H, Wang Z, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates high glucose-induced proximal tubular epithelial-to-mesenchymal transition via inhibiting ERK1/2 and p38 phosphorylation [J]. *Life Sci*, 2012, 90(11-12):454-462.
- [16] Burns WC, Velkoska E, Dean R, et al. Angiotensin II mediates epithelial-to-mesenchymal transformation in tubular cells by ANG 1-7/MAS-1-dependent pathways [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(3):F585-F593.
- [17] Wysocki J, Garcia-Halpin L, Ye M, et al. Regulation of urinary ACE2 in diabetic mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(4):F600-F611.
- [18] Mizuiri S, Aoki T, Hemmi H, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in patients with CKD [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(6):567-572.
- [19] Xiao F, Hiremath S, Knoll G, et al. Increased urinary angiotensin-converting enzyme 2 in renal transplant patients with diabetes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37649.
- [20] Oudit GY, Liu GC, Zhong J, et al. Human recombinant ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2010, 59(2):529-538.
- [21] Liu CX, Hu Q, Wang Y, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition [J]. *Mol Med*, 2011, 17(1-2):59-69.
- [22] 李永勤, 吴娟娟, 高登峰, 等. 替米沙坦对高血压并糖尿病患者血管紧张素转换酶 2 mRNA 表达的影响. *中华内科杂志*, 2013, 52(1):26-29.
- [23] Giani JF, Burghi V, Veiras LC, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates diabetic nephropathy in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(12):F1606-F1615.
- [24] Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, Murca TM, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation improves endothelial function [J]. *Hypertension*, 2013, 61(6):1233-1238.

(收稿日期:2013-09-01)

· 消息 ·

庆贺《国际内分泌代谢杂志》入选北京大学图书馆 《中文核心期刊要目总览》

据《中文核心期刊要目总览》(2011年版)编委会通知,《国际内分泌代谢杂志》被确定为医药卫生类的核心期刊,并被编入《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)。此次重新研制筛选中文核心期刊,是运用科学方法对刊物在一定时期内所刊载论文质量和水平的一次综合评价,采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标。编委会依据文献计量学的原理和方法,经过对相关文献的检索、计算和分析,力求使研制方法更加科学合理,采用了中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心、上海图书馆、中国人民大学书报资料中心等单位编制的文献数据库作为统计工具,经过严格的筛选,并请学科专家鉴定,从我国正在出版的 14400 种中文期刊中确定了 1980 种期刊为核心期刊。能够入选核心期刊,显示了本刊在国内医药卫生类期刊中的学术地位,也是各位编委、专家、医生、作者、读者热情关心、大力支持的结果。

希望在我们的共同努力下,把《国际内分泌代谢杂志》办成国内、外一流的学术刊物。为我国内分泌专业的学术发展贡献力量。

本刊编辑部