

肾素-血管紧张素系统基因多态性与高血压肾损害相关性的研究进展

黄帅 徐瑞

【摘要】 肾素-血管紧张素系统(RAS)是人体内重要的体液调节系统。RAS既存在于循环系统中,也存在于血管壁、心脏、中枢、肾脏和肾上腺等组织中,共同参与对靶器官的调节。该系统与高血压合并肾损害疾病有着密不可分的关系。本文主要从RAS与高血压关系、RAS中多种受体及多种受体基因多态性与高血压及高血压合并肾损害的关系等方面,对RAS研究状况进行简要综述,以期以后高血压及高血压合并肾损害的防治依据提供参考。

【关键词】 肾素-血管紧张素系统; 高血压; 多态性, 单核苷酸; 肾损害

Advance of the relationship between RAS gene polymorphisms and hypertensive renal damage HUANG Shuai, XU Rui. Department of Cardiology, Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250014, China

Corresponding author: XU Rui, Email: xuruicn@hotmail.com

【Abstract】 RAS is an important body fluid regulation system. Joining participation in the regulation of target organs, RAS exists in circulation system or in the vessel wall, heart, center, kidney and adrenal glands, which is associated with hypertension and hypertensive renal disease damage closely. Recent relevant references and information were summarized, and further analyzed and reviewed in this paper. Research conditions of RAS was summarized briefly, which generally included relationship between RAS and hypertension, relationship between a variety of receptors or receptor gene polymorphism and hypertension or hypertensive renal damage, in hope that related research could be references for the prevention of hypertension and hypertensive kidney damage.

【Key words】 Renin-angiotensin system; Hypertension; Polymorphism, single nucleotide; Renal damage

高血压(hypertension, HTN)是一种以动脉血压持续偏高为主要表现的慢性疾病,常伴有脂肪和糖代谢紊乱以及心、脑、肾和视网膜等器官组织的不良重塑,致残、致死率高,而肾脏是高血压损害的主要靶器官之一。原发性高血压引起的肾脏病理改变主要表现为良性小动脉肾硬化症,肾小动脉玻璃样变、纤维素样坏死、胶原形成、管壁纤维化,导致管壁增厚和管腔狭窄,造成肾小球和肾小管缺血性病变,直至肾小球硬化和肾间质纤维化。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)不仅是一个循环内分泌系统,而且可能是一个全身分布的局部分泌系统,RAAS在人类高血压形成中起着关键的作用。目前研究较多的是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS),它的过度激活是高血压和其他心血管疾病发展的重要决定因素,并因此成为高血压治疗的重要靶点。其中血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)与血管

紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、在这一系统中起重要作用。

一、RAS与高血压关系

肾素是由肾小球入球动脉的球旁细胞合成和分泌的一种酸性蛋白酶,经过肾静脉进入血液循环^[1]。在肾素作用下血管紧张素经肾素途径生成血管紧张素I(angiotensin I, Ang I),后者经一系列不同酶的水解,生成许多不同肽段,构成血管紧张素家族,其成员包括:Ang I(1-10)、Ang II(1-8)、Ang III(2-8)、Ang IV(3-8)、Ang 1-9、Ang 1-7、Ang 2-7、Ang 3-7等,而Ang II的作用最重要,不仅具有收缩血管的作用,也可通过氧化激活和炎症反应诱导高血压的发生^[2]。近年研究表明RAS在调节纤溶平衡方面起着重要作用,Ang II可使纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)表达增加,促进血栓的形成^[3]。高血压患者心脏局部产生的Ang II对肥大心肌间质胶原代谢和纤维化具有重要作用,同时,高血压引起心肌肥大,心室重构等改变是通过AT₁受体(angiotensin II receptor 1, AT₁R)介导的^[4]。符春晖等^[5]采用病例-对研究设计,运用免疫方法测定立位、卧位血浆肾素活性(Plasma renin activity, PRA),醛固酮(Aldosterone, ALD)浓度及Ang II浓度。结果表明,RAS与原发高血压病的发病关系密切,血浆PRA水平、Ang II及ALD浓度有望成为原发性高血压病分

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.112

基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2010YY062);山东省医药卫生科技发展计划(2013WS0130);山东省卫生厅青年科技基金项目(JW50)

作者单位:250014 济南,山东大学附属千佛山医院心内二科(黄帅、徐瑞);山东省中医药大学[黄帅(硕士研究生)]

通讯作者:徐瑞, Email: xuruicn@hotmail.com

级的有效指标。研究还发现不同年龄的原发性高血压病患者 RAS 系统的整体活性状态不同, 其功能随年龄增加而减低, 可能原因为随年龄增加, 交感神经紧张性及体内代谢水平降低, 肾小球旁细胞合成和分泌功能减弱, 肾素分泌量也随之减少, 从而导致血浆 Ang II 及 ALD 水平降低^[6]。

二、RAS 与高血压合并肾损害关系

(一) RAS 对高血压合并肾损害的作用机制

有关高血压合并肾损害后 Ang II、AT₁R 与 ACE2 表达的报道较少, 但是, 肾脏疾病的进展与局部 RAS 密切相关。高血压合并肾损害, Ang II 使肾小球毛细血管血压增高, 引起肾小球通透性增加, 过多的蛋白从肾小球滤过, 近曲小管细胞通过胞饮作用将其吸收后可引起肾小管损害, 间质炎症及纤维化, 以至肾单位功能丧失^[7]。AT₁R 被 Ang II 激活后, 通过偶联的 G_{q/11} 和 G_{i/o} 激活磷脂酶 C (Phospholipase C, PLC) 并升高胞质 Ca²⁺ 浓度, 进而激活一系列细胞反应。激活的受体亦能抑制腺苷酸环化酶或激活一些酪氨酸激酶, 可引起血管收缩, 醛固酮合成和分泌, 增加血管升压素分泌, 肾血流减少, 抑制肾素分泌, 肾小管重吸收钠增加, 引起肾脏损害^[8]。在相关研究中可以推测, 肾脏 ACE2 的表达下降将导致肾小管局部 Ang II 水平升高, 引起肾间质纤维增生等后续效应, 在高血压肾病的发展过程中起着重要的作用^[9]。

周毅等^[10]采用放射免疫法及反转录-聚合酶链反应 (Polymerase chain reaction, RT-PCR) 技术, 检测双肾动脉狭窄时大鼠血浆和肾脏的 Ang II 含量和 AT₁R mRNA 的表达。结果: 缺血性肾损害时大鼠血浆及肾脏 Ang II 水平及 AT₁R mRNA 的表达均高于对照组。这就表明在双肾动脉狭窄缺血性肾损害时存在 Ang II 及其 AT₁R 的异常, 它们可参与肾脏损害作用。其机制可能为依赖于 Ang II 的作用, 细胞内 ATP 下降, Ca²⁺ 增加, 磷脂酶及血管活性物质被激活, 从而造成肾脏血流动力学改变而导致缺血、缺氧性损伤。吴延庆等^[11]采用放射免疫法及聚丙烯酰胺凝胶电泳 (Western blotting) 法研究发现在一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO) 缺乏性高血压肾损害中大鼠肾脏组织的 Ang II 水平及 AT₁R mRNA 的表达均高于对照组。结果表明: 在 NO 缺乏性缺血性肾损害时存在 Ang II 及其 AT₁R 蛋白表达的明显上调, 它们可参与肾脏损害的过程。赵林双等^[12]以合成的 AT₁R 和 α₁ 受体自身抗体 (α₁R) 多肽片段为抗原, 应用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 技术, 检测患者血清中抗 G 蛋白偶联型 AT₁R 和 α₁R 受体自身抗体及尿白蛋白。研究结果表明: 血清抗 G 蛋白偶联型 AT₁R 和 α₁R 受体自身抗体可能与高血压合并肾损害有关, AT₁R 和 α₁R 受体自身抗体阳性率与尿微量白蛋白排出的严重程度有关。AT₁R 和 α₁R 受体自身抗体在高血压合并肾损害发病中起了重要作用, 其根本原因可能为两者是对高血压合并肾损害患者长期过度刺激作用造成的。这就提示说, 对于高血压合并肾损害患者临床可长期给予 AT₁R 和 α₁R 受体阻滞剂治疗, 可减少受体过度刺激的作用, 封闭受体, 对肾脏具有重要的保护作用。

(二) RAS 基因多态性与高血压合并肾损害关系

原发性高血压 (Essential hypertension, EH) 为多基因多因

素疾病, 候选基因方法已被用于 EH 相关基因研究, 其中较为重要的是编码 RAS 的基因。而在 RAS 基因组中人类的血管紧张素原 (AGT) 基因多态性考虑与 EH 的发病风险相关。AGT 基因编码一种糖蛋白, 是丝氨酸蛋白酶抑制剂基因超家族的一员, 为单拷贝基因, 定位于人染色体 1q42~43 区间, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成, 是全长约 12 kb 的基因组序列。费丽娟等^[13]采用 SNPstream 技术和聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (Restriction fragment length polymorphism, RFLP-PCR) 技术检测 AGT 基因 tagSNP 多态性, 研究发现 AGT M235T 位点多态性可能是原发性高血压的危险因素之一, AGT 基因 rs3789678 和 rs2493132 两个位点的多态性可能与原发性高血压的发病风险相关, 并且 rs3789678、rs2478523、rs7536290 这 3 个 tagSNP 与体重指数 (Body Mass Index, BMI) 存在着交互作用。寇学俊^[14]研究发现血管紧张素 II-2 型受体 1675A/G (AT₂R 1675A/G) 基因多态性与盐敏感性高血压具有相关性。在盐敏感性高血压患者家系中, AT₂R A1675 等位基因频率增高, 说明 1675A 等位基因可能是盐敏感性高血压的一个基因标志。同时, 在相关性研究中还发现 AT₂R 1675A/G 基因多态性对钙拮抗剂 (硝苯地平控释片) 降压幅度及疗效无明显影响^[15]。

ACE 水平是由遗传决定的, ACE 基因在其 16 内含子由于存在或丢失一个 287 bp rDNA 片段而有插入 (Insertion, I)、缺失 (Deletion, D) 多态性, 而且这种多态性是影响循环 ACE 水平的主要因素。Roberto 等^[16]研究发现, ACE 基因的 D 等位基因是高血压靶器官损害的独立危险因素。陈慧等^[17]在 ACE 基因多态性是 EH 的致病基因, 还是 EH 性肾损害的危险因素的一系列研究中发现, ACE 基因多态性与 EH 发生关系不大, 但 D 等位基因可能增加 EH 性肾损害的危险, 存在 ACE D 等位基因的 EH 患者在平均收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 升高和高血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 情况下更易造成包括肾脏在内的靶器官损害。吴寿岭^[18]对中国汉族的 ACE 基因 I/D 多态性和 AT₁R 基因 A1166C 多态性进行了研究, 发现 ACE DD 基因型和 D 等位基因分布频率随年龄的增长有逐渐下降的趋势, AT₁R AC+CC 基因型和 C 等位基也呈现相同的趋势; DD 基因型和 AC+CC 基因型可能是人群中早期死亡危险增加的一个预测因素; 在其他危险因素存在的前提下 ACE 基因和 AT₁R 基因的联合基因型 DD+AC 基因型的人群患高血压的危险性明显增加, 但单一基因的作用是微效的, 研究还发现在高血压的发病机制中, 环境可能为最主要的因素。

三、问题与展望

RAS 与 EH 及高血压合并肾损害的疾病有着密切的关系。肾血管性高血压是由于单侧或双侧肾动脉的主干或分支狭窄病变所引起。目前已有许多证据说明局部组织自分泌产生的 RAS 在肾脏组织的损伤中起更重要的作用^[19]。目前对其研究虽然有所深入, 已经涉及基因水平, 但是, 对它的病理过程仍认识不足。RAS 基因多态性与疾病的关系还没有解释得很清楚, 大部分停留在可能的范围之内。很多研究中仅涉及其中一种基因多态性或者多种基因的一个亚型, 而心血管疾病是多基因疾病, 仅监测一个基因多态性或者多种基因一个亚型可能是不完全

的。同时, 高血压的发生与环境影响的关系是相当之大的, 大部分的实验研究中这是不可规避的因素。

参 考 文 献

- [1] Cheng C, Zheng Z, Shi C, et al. Advanced glycation end-products reduce podocyte adhesion by activating the renin-angiotensin system and increasing integrin-linked kinase. *Exp Ther Med*, 2013, 6: 1494-1498.
- [2] Cavka A, Cosic A, Grizelj I, et al. Effects of AT₁ Receptor Blockade on Plasma Thromboxane A₂ (TXA₂) Level and Skin Microcirculation in Young Healthy Women on Low Salt Diet. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37: 432-442.
- [3] Singh P, Fletcher TW, Li Y, et al. Serotonin uptake rates in platelets from angiotensin II-induced hypertensive mice. *Health (Irvine Calif)*, 2013, 5: 31-39.
- [4] Yasuno S, Kuwahara K, Kinoshita H, et al. Angiotensin II type 1a receptor signalling directly contributes to the increased arrhythmogenicity in cardiac hypertrophy. *Br J Pharmacol*, 2013, 170: 1384-1395.
- [5] 符春晖, 严华, 陆永光, 等. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与原发性高血压病的关系. *现代生物医学进展*, 2012, 12: 948-957.
- [6] 符春晖, 严华, 陆永光, 等. 原发性高血压病患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的影响因素. *中华使用诊断与治疗杂志*, 2010, 25: 633-635.
- [7] Ali MA, Adem A, Amir N, et al. Effects of dehydration and blockade of angiotensin II AT₁ receptor on stress hormones and anti-oxidants in the one-humped camel. *BMC Vet Res*, 2013, 9: 232.
- [8] Wakui H, Dejima T, Tamura K, et al. Activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein exerts an inhibitory effect on vascular hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II-mediated hypertension. *Cardiovasc Res*, 2013, 100: 511-519.
- [9] Liu W, Zhou X, Yu F, et al. Arg972 Insulin receptor substrate-1 is associated with decreased serum angiotensin-converting enzyme 2 levels in acute myocardial infarction patients: *in vivo* and *in vitro* evidence. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 151.
- [10] 周毅, 欧阳辉. 肾内血管紧张素系统在高血压性肾损害中的作用. *中国病理生理杂志*, 2001, 17: 752-754.
- [11] 吴延庆, 邹斌, 程晓曙, 等. 肾内血管紧张素系统在NO缺乏性高血压肾损害的作用. *岭南心血管病杂志*, 2003, 9: 434-436.
- [12] 赵林双, 向光大, 廖玉华, 等. 高血压合并肾损害患者血管紧张素 II 1型受体和 A₁ 受体自身抗体与尿白蛋白. *中国高血压杂志*, 2007, 15: 831-834.
- [13] 费丽娟. 血管紧张素原基因多态性与原发性高血压的关联研究. 浙江: 宁波大学, 2012.
- [14] 寇学俊. 盐敏感性高血压家系血管紧张素 II -2 型受体 A1675G 基因多态性研究. 济南: 济南大学, 2012.
- [15] Vázquez J, Correa de Adjouian MF, Summers C, et al. Selective silencing of angiotensin receptor subtype 1a (AT₁R) by RNA interference. *Hypertension*, 2005, 45: 115-119.
- [16] Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney International*, 2000, 57: 561-569.
- [17] 陈慧, 白玉茹, 汪师贞, 等. 血管紧张素转换酶 D 等位基因与高血压性肾损害的探讨. *福建医药杂志*, 2000, 22: 135-138.
- [18] 吴寿岭. 血管紧张素转换酶基因多态性血管紧张素 II 受体-1 基因多态性与原发性高血压关系的研究. 石家庄: 河北医科大学, 2003.
- [19] Shahid SM, Fatima SN, Mahboob T. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene expression in experimentally induced liver cirrhosis in rats. *Pak J Pharm Sci*, 2013, 26: 853-857.

(收稿日期: 2013-12-26)

(本文编辑: 张岚)

黄帅, 徐瑞. 肾素-血管紧张素系统基因多态性与高血压肾损害相关性的研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (24): 11578-11580.

中 华 临 床 医 生 杂 志