

·综述与讲座·

## ACE2 基因, 高血压防治新策略

何 敏<sup>1</sup>, 于汇民<sup>2</sup>, 黄宪章<sup>1</sup>

(1. 广东省中医院检验科, 广州 510120; 2. 广东省人民医院、广东省医学科学院、广东省心血管病研究所心内科, 广州 510080)

[摘要] 血管紧张素转换酶 2 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统新成员, 主要通过调节血管紧张素 水平参与血压调控。血管紧张素转换酶 2 表达或活性异常不仅参与高血压病的发生、发展过程, 还与肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂的降压疗效相关, 因而成为高血压防治的新靶标。本文将综合阐述血管紧张素转换酶 2 参与血压调控的机制, 并且分析以该支路为靶标的高血压药物治疗策略。

[关键词] 血管紧张素 ; 高血压; 心血管疾病

[中图分类号] R544.1 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2014.05.020

### Angiotensin-Converting Enzyme 2, A Promising Therapeutic Target for Prevention of Hypertension

HE Min<sup>1</sup>, YU Hui-min<sup>2</sup>, HUANG Xian-zhang<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Diagnosis, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2. Department of Cardiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a new component of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which functions as a key enzyme in modulating blood pressure through metabolizing angiotensin (Ang ). The abnormal expression or catalytic activity of ACE2 may not only contribute to the development of hypertension, but also correlate with the curative effects of RAAS inhibitors. Based on these observations, ACE2 may be considered as a novel therapeutic tool for the treatment of cardiovascular diseases. This review summarizes the regulatory mechanism of ACE2, and discusses its therapeutic role for the prevention of hypertension.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme-2; hypertension; cardiovascular disease

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在维持人体血压稳态和电解质平衡中发挥着非常重要的作

用。近年来血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme, ACE2)、Ang-(1-7) 及其受体 Mas 等新成员地发现使人们对这一系统的认识进一步深化, 成为关注的焦点。作为 RAAS 家族新的调控因子, 越来越多的证据显示 ACE2 介导的 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 通路, 与经典的 ACE-Ang -AT1R 通路相互拮抗, 维持 RAAS 的平衡。ACE2 被认为是高血压及心血管疾病防治新靶点研究中一个新的候选基因<sup>[1]</sup>。本文旨在阐述 ACE2 参与调控血压的机制, 并且分析以该基因为靶标的高血压药物

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81273599); 广州中医药大学优秀青年基金资助项目(2013KT1479)

[作者简介] 何敏(1982-), 女, 湖南娄底人, 博士研究生, 研究方向为分子诊断学。E-mail: hannah-hemin@sohu.com

治疗策略。

## 1 ACE2 基因的结构特征和分布

2000年,Donoghue和Tipnis两个研究团队先后克隆出人类ACE的一种同源物,命名为ACE2<sup>[2]</sup>。对ACE2的基因序列分析显示,该基因定位于人染色体Xp22位点,基因全长约39.98 kb。ACE2蛋白包含805个氨基酸,包含一个N-末端的信号肽区、一个含保守序列HEXXH的锌结合区和一个C-末端跨膜区。

与ACE在各种组织中广泛性表达模式不同,ACE2的表达具有器官特异性,在心脏、肾脏和睾丸等组织内的表达水平最高,在胃肠道系统、循环系统尤其是淋巴细胞内也有中度表达。此外,除了膜结合ACE2以外,在心衰患者血浆中也检测到可溶性ACE2,这是由于ACE2胞外结构域被去整合素金属蛋白酶水解并脱落进入血液<sup>[3]</sup>。

## 2 ACE2 基因的功能

作为RAAS家族的新成员,ACE2的发现使得人们对RAAS有了全新的认识。目前认为ACE2是RAAS家族中一种独特的反向调节成员,在生理状态及高血压、慢性心力衰竭、糖尿病等病理生理过程中与ACE互相拮抗。

虽然ACE2与ACE在结构上相似,但两者功能迥异。到目前为止已经鉴定出至少11种ACE2底物,其中催化Ang<sup>1-7</sup>转化为Ang-(1-7)被认为是ACE2最重要的功能,其水解Ang<sup>1-7</sup>时的催化活性较水解Ang<sup>1-7</sup>时高400倍,是目前所知与Ang<sup>1-7</sup>亲和力最高的酶。其转化水解产物Ang-(1-7)能对抗Ang<sup>1-7</sup>对心血管的不利作用,如通过Mas受体介导内皮型一氧化氮合成酶活化,以及促进缓激肽及前列腺素释放等途径发挥其扩血管、抗氧化、抑制血管增殖和重塑等作用。同时Ang-(1-7)也是一种ACE抑制剂,通过抑制ACE而减少Ang<sup>1-7</sup>的生成,并能结合AT1受体竞争性地抑制Ang<sup>1-7</sup>与AT1受体的相互作用,从而发挥扩血管、降血压的功效。作为一种单羧基肽酶,ACE2还能竞争性地作用于ACE的底物Ang<sup>1-7</sup>,使之降解为无活性的Ang-(1-9),最终均生成Ang-(1-7)来对抗ACE及其产物Ang<sup>1-7</sup>的作用,在血压稳态及心血管功能调节中起着关键作用<sup>[4]</sup>。

除了Ang<sup>1-7</sup>和Ang<sup>1-7</sup>以外,ACE2也能水解小分子肽apelin-13和apelin-36,缓激肽类似物-去精

氨酸9缓激肽(des-Arg 9-bradykinin)、神经降压肽(neurotensin)和脑啡肽(enkephalin)等<sup>[5]</sup>。这些肽类物质在局部组织损伤、炎症和血管舒张等方面发挥着重要作用。总的说来,ACE2不仅可以通过经典的RAAS途径,而且可以通过对相关活性肽的调控而实现对心血管系统的调节。

## 3 ACE2 基因与血压调控

### 3.1 ACE2 表达水平与血压调控的关系

ACE2和ACE共定位于人和动物心血管系统的多种组织中,共同调节局部RAAS的生理活性。在多个高血压大鼠模型中均发现,肾脏内ACE2的mRNA与蛋白水平较对照组大鼠低,并且与血压呈负相关;在临床高血压肾病患者中发现,ACE2的表达水平降低伴有ACE表达水平升高,提示ACE表达增高合并ACE2表达降低有可能增加高血压的风险<sup>[6]</sup>。ACE2与高血压的因果关系及其生物学作用,进一步在动物模型中得到了证实。在Crackower等人构建的ACE2基因敲除小鼠中,虽然血压并没有明显的升高,但是血浆和组织中的Ang<sup>1-7</sup>水平显著升高,Ang<sup>1-7</sup>的慢性持续增高有可能是导致血压增高、心脏和肾功能受损的共同基础。ACE2、ACE双基因敲除小鼠逆转了ACE2单基因敲除小鼠表型,不表现出心脏缺陷,心脏功能和血压均恢复正常,这种模型更进一步提示ACE与ACE2的功能相互拮抗<sup>[7]</sup>。此外,Curley等人证实在ACE2基因敲除小鼠模型中,Ang<sup>1-7</sup>能够更加有效地诱导高血压。这与缺失ACE2基因,导致血浆中Ang<sup>1-7</sup>升高有关<sup>[8]</sup>。

### 3.2 ACE2 基因单核苷酸多态性与高血压的关系

与RAAS家族中的其它成员(如ACE和CYP11B2基因等)类似,ACE2基因序列也具有高度多态性,已经证明其多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与发病率之间存在相关性<sup>[9]</sup>。在中国人群中,ACE2基因G8790A位点与代谢综合征和原发性高血压相关,且存在性别差异,携带G等位基因的男性和仅携带G等位基因的女性发生原发性高血压的危险性增加,这可能与ACE2基因定位于X染色体相关。另有研究显示rs2106809和rs6632677与中国汉族男性肥厚型心肌病患者的左心室肥厚程度呈正相关<sup>[10]</sup>。此外,另一项爱尔兰的多中心研究发现rs2285666 SNP的A等位基因与女性心血管疾病死亡的风险呈正相关<sup>[11]</sup>。ACE2基因多态性与心血

管疾病的关系正受到越来越多的重视。

### 3.3 ACE2 基因与 RAAS 阻断剂降压疗效的关系

血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 以及 Ang 受体特异性阻断剂是治疗高血压和心力衰竭的常用药物。ACE2 还与 RAAS 阻断剂的降压疗效相关<sup>[12]</sup>。研究报道 AT1R 受体拮抗剂奥美沙坦和氯沙坦在提高血浆 Ang 和 Ang(1-7) 的同时, 也增加了心肌 ACE2 mRNA 的表达和活性。AT1 受体阻滞剂替米沙坦可上调 ACE2 基因的表达进而减少主动脉中膜厚度, 提示 ACE2 能介导替米沙坦逆转高血压大鼠血管重塑的作用<sup>[13]</sup>。雷米普利可防止糖尿病肾病大鼠肾脏中 ACE2 蛋白表达的减少<sup>[14]</sup>; 另有研究表明 ACE2 基因表达减少或缺乏会降低 Ang(1-7) 水平, 进而减弱 ACEI 的降压作用和肾脏保护作用<sup>[15]</sup>。

此外, 有多个研究表明 ACE2 基因多态性与降压药物的疗效有关。樊晓寒等的研究表明 ACE2 的 rs2106809 与高血压相关且与 ACEI 的降压疗效相关<sup>[10]</sup>; 张曹进等发现 ACE2 第三内含子的一个 SNP (rs2285666) 与厄贝沙坦改善高血压患者左心室重构及功能相关<sup>[16]</sup>。这使人们对 ACE2 在生理或病理中的重要作用得到进一步认识, 也为 ACE2 作为干预靶点应用于临床提供了更多的依据。

## 4 ACE2 是高血压防治新的靶点

ACE2 表达或活性异常可能参与高血压病的发生、发展过程, 那么通过各种方法促进 ACE2 生成、上调 ACE2 生物活性及抑制 ACE2 降解可能是干预高血压及心血管纤维化的一种新途径<sup>[17]</sup>。在肺动脉高血压模型鼠中, ACE2 病毒载体不仅能够有效降低血压, 还能减缓血管的纤维化, 改变 Ang 2 型受体与 1 型受体的比例, 并下调炎症因子的产生<sup>[18]</sup>。山东大学张运课题组报道 ACE2 还能靶向血管内皮细胞, 降低血管壁细胞的应激和炎症反应, 抑制平滑肌的增生, 缓解动脉粥样硬化的过程<sup>[19]</sup>。

近年来, 重组 ACE2 (rACE2) 和 ACE2 激动剂 (Xanthone, XNT) 等的发现为高血压心血管纤维化防治思路开拓了新的亮点<sup>[20]</sup>。Wysocki 等通过埋置渗透性微泵给小鼠每天输注 rACE2 (1 mg/kg), 使血浆中 ACE2 表达增加、Ang 含量降低, 高血压小鼠体内血压下降的同时伴有心血管损害明显减轻。钟久昌等新近报道 rACE2 能够通过 ERK 1/2 和蛋白激酶 3 等通路抑制 Ang 导致的肾纤维化,

并且减少氧自由基和 MCP-1、IL-1 及 CCL5 等促炎症因子生成<sup>[21]</sup>。

XNT 是一种小分子化合物, 与 ACE2 特异性结合后一方面改变其构型, 使其更易与底物结合; 另一方面能够使其活性增加到 1.8 倍<sup>[22]</sup>。这与基因转染引起的 ACE2 mRNA 增加的程度相当, 也达到了心血管治疗中使用 ACEI 后 ACE2 升高的水平。在随后的研究中, 证实了 XNT 能够呈剂量依赖性地下调血压, 并且逆转原发性高血压大鼠心脏、血管和肾脏的纤维化进程。在糖尿病大鼠模型中, XNT 也可以缓解疾病对心脏造成的损害。这些研究提示通过外源性增加 ACE2 表达和/或活性可能是改善心血管与肾脏组织损伤, 发挥高血压靶器官保护的新途径。

## 5 小结与展望

继 ACE 被发现半个世纪以来, ACE2 的发现使得 RAAS 系统更加丰富。作为 ACE 的反式调控因子, ACE2 基因一方面通过水解 Ang 和 Ang 减少了具有收缩血管效应的血管紧张素肽类含量, 另一方面生成 Ang-(1-7) 等舒血管物质, 在调节血压平衡过程中起到关键作用。然而, 现阶段关于 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴的研究还处于起步阶段, 研究结果大都来源于动物模型, 在人体内 ACE2 调节血压的作用机制还有待进一步的阐述。ACE2 在体内分布广泛且底物较多, 人为升高 ACE2 基因表达或者上调其活性是否会产生不良反应, 还有待进一步的证实。此外, 虽有报道表明以 ACE2 为靶标的治疗有降压作用, 但这些新研发的药物是否比传统的降血压药物更有效, 能否与传统的 RAAS 阻断剂产生协同作用还未明确, 要将其应用于临床尚有待时日。尽管如此, 毫无疑问的是 ACE2 在心脏和肾脏血管的舒缩过程中发挥了重要的平衡作用, 影响着高血压的发生发展, 这给高血压及相关疾病的防治提供了新的治疗靶点, 带来了新的希望。

### [参 考 文 献]

- [1] Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(1):62-68.
- [2] Varagic J, Ahmad S, Nagata S, et al. ACE2: Angiotensin / angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(3):420.

- [3] Epelman S, Tang WH, Chen SY, et al. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: Insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(9):750-754.
- [4] Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 14838-14843.
- [5] Battle D, Wysocki J, Soler MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: Enhancing the degradation of angiotensin as a potential therapy for diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(6):520-528.
- [6] Wakahara S, Konoshita T, Mizuno S, et al. Synergistic expression of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in human renal tissue and confounding effects of hypertension on the ACE to ACE2 ratio [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(5):2453-2457.
- [7] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function [J]. *Nature*, 2002, 417(6891):822-828.
- [8] Gurley SB, Allred A, Le TH, et al. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(8):2218-2225.
- [9] Lu N, Yang Y, Wang Y, et al. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: An updated meta-analysis involving 11,051 subjects [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6):6581-6589.
- [10] Fan X, Wang Y, Sun K, et al. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(2):187-196.
- [11] Vangjeli C, Dicker P, Tregouet DA, et al. A polymorphism in ACE2 is associated with a lower risk for fatal cardiovascular events in females: The MORGAM project [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(4):504-509.
- [12] Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease [J]. *J Pathol*, 2007, 212(1):1-11.
- [13] Zhong JC, Ye JY, Jin HY, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression [J]. *Regul Pept*, 2011, 166(1-3):90-97.
- [14] Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy [J]. *Hypertension*, 2003, 41(3):392-397.
- [15] Wysocki J, Gonzalez-Pacheco FR, Battle D. Angiotensin-converting enzyme 2: Possible role in hypertension and kidney disease [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2008, 10(1):70-77.
- [16] 张曹进, 陈富荣, 单志新, 等. 血管紧张素转换酶 2 基因型与厄贝沙坦改善高血压患者左室重构及功能的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16(12):1105-1110.
- [17] Fraga-Silva RA, Ferreira AJ, Dos Santos RA. Opportunities for targeting the angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor pathway in hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(1):31-38.
- [18] Sriramula S, Cardinale JP, Lazartigues E, et al. ACE2 overexpression in the paraventricular nucleus attenuates angiotensin II-induced hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(3):401-408.
- [19] 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):15886-15891.
- [20] Shenoy V, Qi Y, Katovich MJ, et al. ACE2, a promising therapeutic target for pulmonary hypertension [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(2):150-155.
- [21] 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.
- [22] Murca TM, Moraes PL, Capurro CA, et al. Oral administration of an angiotensin-converting enzyme 2 activator ameliorates diabetes-induced cardiac dysfunction [J]. *Regul Pept*, 2012, 177(1-3):107-115.

[收稿日期] 2013-11-22