

• 文献综述 •

血管紧张素 II 与冠心病

陶雪飞 孟繁魁

(辽宁中医学院研究生 2001 级 沈阳 110032)

关键词:血管紧张素 II;冠心病;综述

中图分类号:R 541.4

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2003)06-0067-03

肾素血管紧张素系统(RAS)是调节血压、体液容量和电解质平衡十分重要的系统。肾素是由肾小球旁器产生,血管紧张素(Ang)原由肝细胞产生,可转化为血管紧张素 I(Ang I),继而转化为血管紧张素 II(Ang II)。血管紧张素转化酶(ACE),即肽基二肽水解酶,是一种膜结合糖蛋白,能使十肽的 Ang I 肽链 C 末端的组氨酸和亮氨酸残基水解,形成具有生物活性的血管加压素,即八肽的 Ang II。ACE 由肺及血管的内皮细胞产生,不仅循环中存在 Ang II,而且在不同器官中也存在局部 RAS,通过自分泌、和 / 或旁分泌在局部发挥作用。RAS 的主要活性肽产物是 Ang II。熟知的血管紧张素转化酶抑制剂已广泛应用于高血压和充血性心力衰竭的治疗中,本文就 Ang II 与冠心病形成及相关治疗的研究情况进行综述。

1 Ang II 和 Ang 受体

1.1 Ang II 是重要的生物活性肽,它通过受体介导途径,产生如收缩血管、增强心肌收缩力、刺激醛固酮分泌、儿茶酚胺释放等目前已经广为人知的生物学效应。同时 Ang II 在动脉粥样硬化形成的病理上扮演重要角色。

1.2 Ang II 主要通过激活特异性受体而发挥生物学效应。根据该受体在细胞中的位置可分为细胞膜、细胞核及染色体受体两大类^[1],其中细胞膜表面的 Ang II 受体是 Ang II 功能的主要介导者。1994 年国际药理联盟(IUPHAR, the International Union of Pharmacology) Ang 受体命名委员会通过了 Ang 受体最新命名原则:(1) Ang 受体缩写采用 AT;(2) AT 受体亚型则在 AT 下方位以 1、2、3 等,被 LOSARTAN 或同类拮抗的受体为 AT₁,被 PD₁₂₃₁₇₇ 或同类拮抗的受体为 AT₂;(3) AT₁ 或 AT₂ 受体进一步再分,则用 A、B、C 表示^[2]。已知 AT₁ 受体有两个亚型:AT_{1A} 数量占 AT₁ 受体的 90%,对 Losartan 有很高亲和力。AT_{1B} 对 PD₁₂₃₁₇₇ 的亲和力比对 Losartan 高,但与 AT₂ 受体截然不同。AT₁ 受体主要分布在血管、肾上腺、心、肝、脑、肾等组织和器官。在成熟组织中,似乎所有已知的 Ang II 作用都是通过 AT₁ 受体所介导的。这些作用包括:刺激心肌组织的细胞生长及正性变时变力效应,刺激血管平滑肌细胞分裂增殖、收缩血管平滑肌,刺激交感神经增加神经递质的释放,刺激血管加压素及醛固酮分泌、释放、控制摄水及尿钠排泄^[3]。多数组织似以 AT₁ 受体为主,肾上腺和脑垂体前叶则不然^[4,5]。AT₂ 受体主要存在于胚胎组织,成人的脑组织、肾上腺髓质,子宫和卵巢也可见到,其功能至今尚未弄清,可能与肾小管的重吸收功能、饮水行为的调节以及组织修复有关,可能还参与脑血流的自动调节,介导内

皮细胞合成一氧化氮等。最近的研究表明 AT₂ 受体具有抗细胞增殖作用和调节细胞凋亡(Apoptosis)的过程^[6]。

2 Ang II 在冠心病中的作用

2.1 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化机制至今未完全阐明,很可能是多种因素共同作用之结果。现最主要的学说有 3 个:损伤反映学说、血栓形成与血小板聚积学说和脂质浸润学说。Ang II 在这些学说中均扮演一定的角色。其中 Ang II 在 LDL 氧化修饰的过程中起重要作用,动脉壁的内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞均可以在氧自由基介导下经细胞内脂氧化酶作用使 LDL 发生氧化修饰。过渡金属离子 Cu²⁺ 和 Fe²⁺ 同样可以在氧自由基介导下,使脂蛋白卵磷脂分子中不饱和脂肪酸(PUFA)产生脂过氧基而诱导 LDL 的氧化修饰。LDL 经氧化修饰后,氧化修饰低密度脂蛋白(OX-LDL)通过细胞毒性使内皮细胞损伤、脱落;损害内皮依赖性舒张功能;促使多种内皮粘附因子(如 P-选择素、血管细胞粘附分子-1)表达,产生各种细胞因子如单核细胞趋化因子-1、单核细胞集落刺激因子等,使单核细胞聚集、巨噬细胞形成、促进血栓形成等,具有很强的致动脉粥样硬化作用^[7,8]。高血压患者压力超负荷使血管机械性伸长,以至局部 Ang II 产生和释放异常增加。以正常血压者对照研究表明,高血压患者的 LDL 更容易被氧化修饰^[9,10]。进一步研究证明,高血压患者抗 OX-LDL IgG 抗体比率显著高于正常对照,体外实验研究表明 Ang II 可以促进巨噬细胞介导的 LDL 的氧化修饰,使氧化中间产物共轭二烯等显著增加。Ang II 还可通过 I 型受体途径激活 NADPH 氧化酶,引起动脉血管中氧自由基的产生和增加。同时 Ang II 本身也可结合并修饰 LDL。Ang II 同 LDL 的结合呈剂量依赖性^[11]。Ang II 还可以促进血管壁细胞对 OX-LDL 的摄取,细胞摄取 OX-LDL 主要通过受体途径,巨噬细胞大量表达 SR,介导 OX-LDL 的入胞,它存在于细胞表面,可以使巨噬细胞无反馈地摄取 OX-LDL,从而转变为泡沫细胞,进而形成 AS。另外,Ang II 作用于血管内皮细胞和单核细胞,以整合素 β₃ 亚族成员之一 αvβ₃ 主要中介,增加其粘附作用,以影响血管壁的结构和功能,其致 AS 的具体机理有待于进一步研究。

2.2 心肌梗死 心肌梗死(MI)是冠心病的严重并发症。Yang 等人^[12]在大鼠离体心脏的缺血再灌注动物模型中利用放射自显影技术显示,缺血再灌注后的心脏其 AT₁ 表达上调。在大鼠 MI 模型中,AT₁ 和 AT₂ 均上调,AT₁ 拮抗剂 Valsartan 仅能抑制 Na⁺-H⁺ 交换器的 mRNA 和蛋白,而 AT₂ 拮抗剂 PD₁₂₃₃₁₉ 能抑制 Na⁺-HCO₃³⁺ 交接器的 mRNA 和蛋白,

但对 $\text{Na}^+\text{-H}^{[14]}$ 无效。从而说明在 MI 后, Ang II 受体通过调节这两种转换器的活性控制心肌组织的 pH 值, 以改善 MI 后心功能不全。MI 后心室重构可能导致心室壁舒缩功能受限, 发生室壁瘤及附壁血栓, 心脏纤维母细胞的生长在 MI 后心室重构中起着重要作用, 而 Ang II 对于新生大鼠心脏纤维母细胞有促分裂作用。Staufenberger 等^[15]通过测定正常大鼠心脏、MI 后梗死区、非梗死区纤维母细胞 AT_1 mRNA 的表达得出结果, Ang II 提高了三者的蛋白表达, 还提高了正常心脏和非梗死区纤维母细胞的细胞数目, 另外, Ang II 能使正常的心脏和梗死区的纤维母细胞肥大, 故 Ang II、 AT_1 参与了 MI 后心室重构。

在 AMI 发生的相关性研究中, 对于肾素-RAS 基因多态性与其关系存在不同的研究结果。日本的病例对照研究显示, 在 AMI 患者中, AT_1 基因 1166C 和 AT_2 基因子 3123A 的等位序列明显高于对照组, 该增高趋势在较年轻患者中更明显, 在年长者和年轻患者之间, 冠心病的其它危险因素无太大差异。而 Seeds^[16]、Kee 等^[17]研究不支持 ACE-DD 和 1166 与 AMI 的发生存在相关性。现在对于冠心病的基因治疗尚未进行。

3 Ang 转换酶抑制剂 (ACEI) 和 AT 受体阻滞剂 (ARB)

目前 ACEI 广泛应用治疗高血压和充血性心衰, 对于冠心病的干预研究也在大量试验中。ACEI 的抗 AS 为多方面作用结果: 降血压, 抗平滑肌细胞增强, 抗血小板凝聚, 减少 PAI-1 的产生, 抗 LDL 的化学修饰等。

ACEI 有显著的抗 LDL 氧化修饰作用, 高血压患者服用 Captopril (50~100mg) 或 Enalapril (5~20mg) 后, 其血浆 LDL 在 Cu^{2+} 诱导下产生的氧化下降了 30%~40%^[18]。ACEI 作用于遗传性高脂血症兔及 apoE (E°) 基因缺陷小鼠, 可得出血浆 LDL 对抗 Cu^{2+} 氧化修饰的能力显著上升, LDL 迟滞期延长, 主动脉平均粥样硬化下降等结果^[19,20]。

AT_1 阻滞剂 ARB 现已在动物试验中得出同上相似的结论。尽管有几个试验正在进行, 但是 ACEI 和 ARB 在高血压或二级预防上的长期比较还没有结论。

同时由于二者作用机理不同, 有人将两药联合起来进行抗 LDL 氧化修饰和抗 AS 的药物研究。低剂量的 Losartan 和 Fosinopril 合用对 E° 小鼠血浆 LDL 氧化修饰和减少主动脉粥样斑块面积有协同作用。在抗 AS 方面, 除了对 RAS 的影响外, ACEI 还可以通过缓激肽系统引起 NO 产生增加, Losartan 则通过抑制 Ang II 和 AT_1 结合, 造成 Ang II 与 AT_2 作用增加, AT_2 可能具有抗增殖的作用。这些都加强了协同效率。低剂量 ACEI、 AT_1 阻滞剂几乎无降血压作用, 但仍具有抗 LDL 氧化修饰和减少主动脉粥样斑块形成作用, 而胍苯哒嗪虽然能显著降低血压, 却不能减轻动脉粥样硬化的形成。血小板表面有 Ang II 受体, ACEI 能显著抑制人体内的血小板聚集^[21]。

ACEI 对急性和陈旧性心肌梗死作用的临床随机对照研究涉及 120 000 多名患者, 分析证实 ACEI 治疗降低 30 d 死亡率 7%, 在高危人群中益处巨大, 如 Killip II 到 III 级 (轻度至中度 CHF), 心率 >100 次/min, 前壁 MI 和糖尿病^[22]。

Mankad^[23]等还探讨了 ACEI 和 AT_1 联合应用对 MI 后心室重构的影响, 以羊的模型为对象, 联合用药 8 周后左室舒张末和收缩末容积降到最小, 而射血分数等血动力参数均有改善, 提示二者联用能有效减弱 MI 后在心室重构。

综上所述, Ang II 在 AS 形成中起着重要作用, 而 ACEI 和 ARB 在预防动脉粥样硬化的形成及 MI 的二级预防中的临床应用有广阔的前景。

参考文献

- [1]张茜.血管紧张素 II 受体与血管平滑肌细胞的增大、肥大[J].高血压杂志, 1997, 5(1): 65~67
- [2]刘秀.血管紧张素受体及其信号传导[J].生理学进展, 1997, 28(1): 64~66
- [3]Ardailon R. Angiotensin II receptors [J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10 (Suppl 1): S30~S39.
- [4]Murphy TJ, Taheuchik, Alexander RW. Molecular cloning of AT_1 Angiotensin receptors[J]. Am J Hypertens, 1992, 5: S236~S242
- [5]Llorens-Corters C, Greenberg B, Huang H, et al. Tissue expression and regulation of type II Angiotensin II receptor subtypes by Quantitative Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Analysis[J]. Hypertens, 1994, 24: 538~548
- [6]Chung O, Csikos T, Unger T. Angiotensin II receptor pharmacology and AT_2 receptor[J]. Nippon Rinsho, 1998, 56(7): 1 912~1 918
- [7]刘乃丰. 低密度脂蛋白在动脉粥样硬化中的作用[J]. 心血管生理杂志. 1994, 10 (1): 104~106
- [8]徐雅琴, 张钧华, 唐朝枢. 氧化低密度脂蛋白和血管内皮损伤[J]. 心血管病学进展, 2000, 21 (1): 26~29
- [9]Keidar S, Kaplqn M, Sharpira C, et al. LDL isolated from patients with essential hypertension exhibit increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophage: a possible role angiotensin II [J]. Atherosclerosis, 1994, 107: 71~84
- [10]Hamet P, Moreau P, Dam TV, et al. The time window of apoptosis: a new componen in the therapeutic strategy for cardiovascular remodeling[J]. J Hypertens, (suppl) 1996, 14(5): S65~S70
- [11]Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension[J]. N Engl J Med, 1991, 324(16): 1 098~1 104
- [12]Keidar S. Angiotensin II injection into mice imcreases the uptake of oxidized LDL by macrophages a possible fole angitension II [J]. Atherosclerosis, 1994, 107: 71~84
- [13]Yang BC, Phillips MI, Ambuehl PEJ, et al. Increase in angiotensin II type I receptor expressin immediately after ischemia-reperfusion in isolated rat hearts[J]. Circulation, 1997, 9(6): 922~966
- [14]Samdmamm S, Yu M, Kaschina E, et al. Differential effects of angiotensin AT_1 and AT_2 receptors on the expression, translation and function of the $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger and $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ symporter in the rat heart after myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 37 (8): 2 154~2 165
- [15]Staufenberger S, Jacobs M, Brandstatter K, et al. Angiotensin I type I receptor regulation and differential trophic effects on rat cardiac myofibroblasts after acute myocardial infarction [J]. J Cell Physiol, 2001, 187(3): 326~335
- [16]Steeds RP, Wardle A, Smith PD, et al. Analysis of postulated inter

干眼症治疗研究进展

罗兴中

(江西省人民医院眼科 南昌 330006)

关键词:干眼症;治疗;综述

中图分类号: R777.34

文献标识号: A

文献编号: 1671-4040(2003)06-0069-02

自 LEONE (1574 年)、Steensen (1662 年) 和 Rose-maller (1797 年) 分别发现了泪道和眶睑部泪腺后,人们一直相信泪液由泪腺产生而由泪道排出。在此前后,又相继发现了结膜的浆液腺、粘液腺和睑的脂质腺。但近 100 余年来,学术界一直习惯于认为泪器由泪腺[包括眶、睑部泪腺(主泪腺)和结膜浆液腺(副泪腺)]及泪道组成。粘液腺和脂质腺一直排除在泪器之外,从而完全排除了基础泪腺。实际上,基础泪腺分泌的基础泪液是泪液的主要组成部分,较之反射泪腺更切合泪液对干眼的生理和病理需要。70 年代张汗承、周祖嫌^[1]极力主张泪液应包括浆液、粘液和脂质,泪腺应包括基础泪腺。泪腺组成应该是:(1)基础泪腺:①浆液腺,包括 Krause 腺和 Wolfring 腺等;②粘液腺,包括杯状细胞、Henle 腺、Mans 腺等;③脂质腺,包括睑板腺、Molle 腺、Zeis 腺。(2)反射泪腺:即眶睑部泪腺。

泪液在结膜囊内,通过眼睑的瞬目和泪河的泪流散布于眼表面,在睑裂部形成由粘液层、浆液层和脂质层组成的泪膜。浆液层最厚,几乎占全泪膜的厚度的 99%以上,而粘液层最薄,<0.5%,厚约 0.04mm。它牢固地吸附于上皮,而且起着泪膜形成和稳定的关键作用,因此曾一度被视为角膜的一部分^[2]。

三层泪膜中,任何一层过薄或分泌量不足均将引起泪膜不稳定或泪膜不能形成而发生干眼。临床上常将干眼分为泪液水样液不足(浆液性泪液不足,ATD)及脂质性泪液不足(LTD)。前者重视,后者重视不够。实际上,脂质性泪液不足可加速浆液层蒸发,泪膜渗透压增高,引起蒸发性干眼。睑炎、睑板腺病、眼粘液不足、瞬目异常、睑裂或睑球表面不一致,以及其他眼表或泪腺疾病,也是蒸发性干眼的原因^[3-4]。



action between the angiotensin II sub-type I receptor gene All66C Polymorphism and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene on risk of myocardial infarction [J].Atherosclerosis,2001,154(1): 123~128

[17]Kee F, Morrison C, Poirier O, et al. Angiotensin II type I receptor and ACE polymorphisms and risk of myocardial infarction in men and women [J].Eur J Clin Invest,2000,30(12):1 076-1 082.

[18]Mankad S, d'Amato TA,Reichek N, et al .Combined angiotensin II receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition further attenuates postinfarction left ventricular remodeling [J].Circulation ,2001,103(23): 2 845~2 850.

[19]Napoli C. Beneficial effects of ACE-inhibition with fosinopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J].Gen Pharmacol,1999,33 (6):

干眼症是由多种原因引起的泪液缺乏或无泪。其主要原因^[5-8]:(1)泪腺先天性缺乏或发育不良;(2)外伤、手术或感染,严重破坏反射泪腺或其腺管;(3)结膜广泛瘢痕,如沙眼、烧伤、化学性腐蚀伤或幅射;(4)白喉、眼类天疱、天疱疮等疾病广泛破坏睑结膜的基础泪腺及反射泪腺而导致重症干眼症;(5)药物过敏所致的基础泪腺和反射泪腺出现不可逆的破坏;(6)可能与自家免疫有关。

干眼的检查方法近几年来已达 60 种以上^[9],目前简单的诊断标准:主观症状如眼干燥感、烧灼不适感、严重者分泌物增多、羞明而无流泪、感情受刺激时泪液不增加;Chirmer 氏试验,滤纸浸润湿小于 10mm;加上泪膜破裂时间(BUT)小于 5S 可作出干眼的诊断,或 BUT 小于 10S,虎红染色阳性,亦可作出干眼症的诊断。

对于轻、中度的干眼症治疗,目前国内外主要采用以下几种方法:

1 病因治疗

如为全身病引起的泪液分泌不足,可针对病因分别给予甲状腺片、己烯雌酚、睾丸素等。对脂质性泪液不足可清洁眼睑并热敷。

2 补充泪液

人工泪液点眼仍为主要的治疗方法。根据人工泪液滴眼后保持眼表湿润时间长短,将人工泪液划分为 5 代^[10]:(1)首代人工泪液(1908 年)。Cantoner 报道的盐水、硼酸水、Locke 液等,眼表湿润时间仅保持 3~10min。(2)第 2 代人工泪液。Swan (1944 年)采用甲基纤维素及其后的纤维素醚类,眼表湿润时间只延长 0.5~1min。(3)Krishna (1964 年)用聚乙烯醇,属第 3 代人工泪液。但眼表湿润时间也只能维持 0.5h。

467~477

[20]Hayek T, Attias J, Coleman R, et al .The angiotensin-converting enzyme inhibitor ,fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan , inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis E deficient mice[J].Cardiovasc Res,1999,44: 579~587

[21]Keidar S, Oiknine J, Leiba A, et al. Fosinopril reduces ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients [J].J Cardiovasc Pharmacol , 1996,17: 183~186

[22]O'keefe JH, Wetzel M, Moe RR , et al.JACC,2001,37(1): 1~8

[23] Mankad S, d'Amato TA, Reichek N, et al .Combined angiotensin II receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition further attenuates postinfarction left ventricular remodeling [J].Circulation,2001,103(23): 2 845~2 850

(收稿日期: 2003 - 08 - 20)