

ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴与中枢神经系统疾病关系研究进展

梁贺 蔺建文 莫名 谢露霜 杜世伟 刘毅

【摘要】 肾素-血管紧张素系统(RAS)具有维持心血管稳态、水电解质平衡的作用,这一过程中血管紧张素转化酶 II (ACE2)及其作用轴血管紧张素 1-7[Ang-(1-7)]和 Mas 受体(MasR)共同组成的 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴广泛参与中枢神经系统疾病的病理生理学过程。本文总结 RAS 结构与功能以及 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴在缺血性卒中、认知功能障碍、焦虑状态、神经系统变性疾病发病机制中的作用进展,以期提高研究人员和临床医师对 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴的认识,为药物研发提供新靶点。

【关键词】 中枢神经系统疾病; 肾素-血管紧张素系统; 肽基二肽酶 A; 综述

Research progress on the relationship between ACE2 - Ang - (1 - 7) - MasR axis and central nervous system diseases

LIANG He¹, LIN Jian-wen¹, MO Ming¹, XIE Lu-shuang², DU Shi-wei³, LIU Yi¹

¹Department of Neurology, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, Liaoning, China

²School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China

³Department of Neurosurgery, South China Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518111, Guangdong, China

Corresponding author: LIU Yi (Email: letaliu@bjmu.edu.cn)

【Abstract】 Renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in maintaining cardiovascular homeostasis, water and electrolyte balance in the body, and angiotensin converting enzyme II (ACE2) and its axis of action angiotensin-(1-7) [Ang-(1-7)] and Mas receptor (MasR) composed of Ang-(1-7) and MasR axis can play an important role in this process, it can widely participate in the pathophysiological process of central nervous system diseases. Based on the structure and function of RAS, this study plans to sort out the latest relevant research results on the role of ACE2-Ang-(1-7)-MasR axis in ischemic stroke, cognitive dysfunction, anxiety state and neurodegenerative disease, improve the understanding of researchers and clinicians, and provide ideas for the development of new targets for central nervous system disease drugs in the future.

【Key words】 Central nervous system diseases; Renin-angiotensin system; Peptidyl-dipeptidase A; Review

This study was supported by Liaoning Revitalization Talents Program (No. XLYC1807083), and Dalian Science Innovation Project of Liaoning Province (No. 2021JJ13SN64).

Conflicts of interest: none declared

肾素-血管紧张素系统(RAS)在机体中主要发

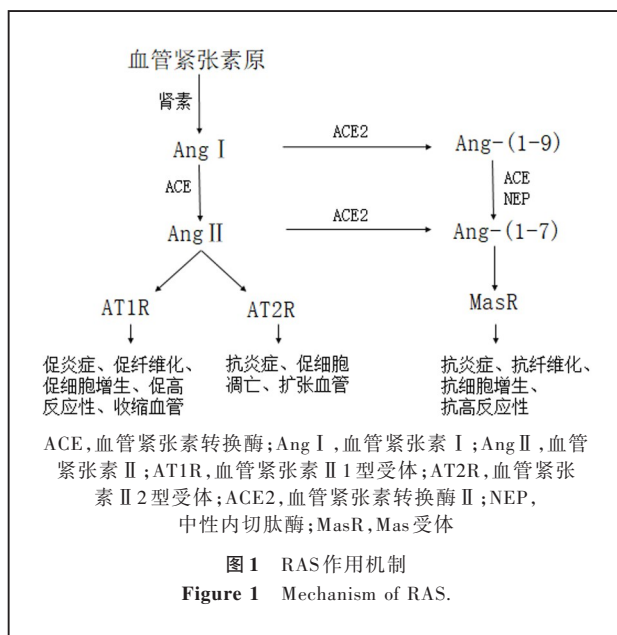
挥维持心血管稳态、水电解质平衡作用。研究显示,RAS作用过程中,关键酶血管紧张素转化酶 II (ACE2)及其作用轴血管紧张素 1-7[Ang-(1-7)]和 Mas 受体(MasR)组成的 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴广泛参与中枢神经系统疾病的病理生理学过程,成为目前研究热点和关键点,特别是自 2019 年发现 ACE2 是新型冠状病毒肺炎(COVID-19)关键致病分子后^[1],ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴在中枢神经系统疾病中的作用受到广泛关注。本文总结 RAS 结构

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.08.014

基金项目:辽宁省兴辽英才计划项目(项目编号: XLYC1807083);辽宁省大连市科技创新基金资助项目(项目编号: 2021JJ13SN64)

作者单位:116033 辽宁省大连市中心医院神经内科[梁贺(现在吉林医药学院附属医院神经内科,邮政编码:132013),蔺建文,莫名,刘毅];610075 成都中医药大学基础医学院(谢露霜);518111 深圳大学附属华南医院神经外科(杜世伟)

通讯作者:刘毅,Email:letaliu@bjmu.edu.cn



与功能,并在此基础上探究 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴在中枢神经系统疾病发病机制中的作用,以期提高研究人员和临床医师的认识,为挖掘药物研发新靶点提供思路。

一、RAS 结构与功能

RAS 系肾素、血管紧张素原、血管紧张素转换酶(ACE)和血管紧张素(Ang)等构成的水电解质调节系统,主要通过 ACE-Ang II-血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)、ACE-Ang II-血管紧张素 II 2 型受体(AT2R)和 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 共 3 个轴发挥作用(图 1)。血管紧张素原在肾素作用下生成 Ang I,继而被 ACE 裂解为具有生物活性的 Ang II,Ang II 是 Ang 家族重要成员,主要通过其受体——AT1R 和 AT2R 发挥作用,AT1R 具有促炎症反应、促纤维化、促细胞增生、促高反应性和收缩血管作用,AT2R 则与之相反,具有抗炎症反应、促细胞凋亡和扩张血管等作用;Ang II 进而被 ACE2 裂解生成 Ang-(1-7),Ang-(1-7)主要表达于小脑皮质、海马、下丘脑、延髓、杏仁核,参与多种中枢神经系统功能调节^[2],并且通过与 MasR 结合发挥抗炎症反应、抗纤维化、抗细胞增生、抗高反应性和收缩血管的作用。此外,亦有少部分 Ang I 被 ACE2 裂解为 Ang-(1-9),后者进一步被 ACE 或者中性内切肽酶(NEP)裂解生成 Ang-(1-7)。

上述作用过程中 ACE2 的裂解作用不容忽视。ACE2 与 ACE 是同系物,二者催化结构域的同源性达 42%^[3]。ACE2 系由 805 个氨基酸组成的 I 型跨

膜蛋白,由细胞外氨基末端(N-端)结构域、跨膜结构和短的细胞内羧基末端(C-端)结构域组成,主要包括 N-端 PD 区(peptidase domain)和 C-端 CLD 区(collectrin-like domain)。ACE2 主要分布于心脏、肾脏、小肠和肺泡等器官和组织中,亦可见于大脑皮质和海马等部位。ACE2 对 Ang I 的亲合力较弱,对 Ang II 裂解作用较强,提示 ACE2 主要通过使 Ang II 失活并同时形成 Ang-(1-7)拮抗肽,从而达到抑制 ACE-Ang II-AT1R 轴作用的目的^[3]。

二、ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴与中枢神经系统疾病

1. 缺血性卒中 缺血性卒中是中枢神经系统常见病,具有较高病死率和病残率,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)如卡托普利、赖诺普利、依那普利以及血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)如坎地沙坦、缬沙坦等均可显著降低缺血性卒中发生率,表明 RAS 与缺血性卒中的发生密切相关^[4]。长期高血压可造成血管重塑、脑血流自动调节(CA)能力减弱和脑血管炎症反应等病理改变,以及脑组织供氧、供能无法满足需要,最终失代偿导致脑组织慢性缺氧和神经细胞损伤^[5],该过程中 ACE-Ang II-AT1R 轴过度活化,发挥促炎症反应、促纤维化、促细胞增生、促高反应性、收缩血管等作用;缺血性卒中发生后,缺血灶 Ang-(1-7)蛋白水平明显升高,并伴随 ACE2 和 MasR 表达上调;基于 Ang-(1-7)对局部脑缺血的神经保护作用,提示 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴参与缺血性卒中后的神经保护^[6-7]。动物实验显示,ACE2 基因过表达的缺血性卒中模型小鼠梗死灶体积更小,神经功能评分更高;外源性增加 Ang-(1-7)蛋白或 ACE2 激活剂,可增强 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴抗炎症反应、促细胞凋亡和扩张血管等作用,从而缩小梗死灶体积并改善神经功能缺损症状^[8];且不影响血压或脑血流量(CBF)^[9]。究其原因,可能是由于 ACE2 通过裂解 Ang II,减少 Ang II 与 AT1R 结合,抑制 ACE-Ang II-AT1R 轴作用,从而明显改善缺血性卒中症状。

2. 认知功能障碍 RAS 作为调节血管收缩与舒张以及组织器官灌注的重要系统,通过多种途径调节认知功能,如 Ang II 主要参与神经血管损伤和认知损害过程,故 RAS 在认知功能障碍的发病机制中具有重要作用。(1)脑卒中后认知功能障碍(PSCI):脑卒中后认知功能障碍发病率为 20%~80%,并有相当一部分患者发病 3 个月内发生脑卒中后痴呆

(PSD)^[10]。发生机制尚未明确,可能与脑卒中致血管性认知损害(VCI)和阿尔茨海默病(AD)等相关。认知功能下降与脑血流量下降有关,脑缺血事件可以导致认知功能障碍。AT1R 阻断剂如氯沙坦、缬沙坦可改善脑血流量,降低脑缺血对血-脑屏障、神经细胞的损伤,从而改善认知功能^[11];Ang-(1-7)可通过升高神经细胞内一氧化氮合酶(NOS)水平,减少神经元丢失,抑制海马星形胶质细胞增生,从而改善认知功能^[12]。(2)阿尔茨海默病:阿尔茨海默病是年龄相关性神经系统变性疾病,其特征为进行性记忆力减退和认知功能障碍,神经生物学标志物为 β -淀粉样蛋白(A β)和 tau 蛋白过磷酸化形成的神经原纤维缠结(NFTs)^[13]。除 A β 和 tau 蛋白外,脑组织固有免疫细胞介导的神经炎症反应也是发病机制之一^[14]。研究显示,ACE-Ang II-AT1R 轴参与阿尔茨海默病的发病机制^[15]:作为中枢神经系统参与认知记忆的重要核团,海马神经元 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)与其配体结合可导致钙离子内流,引发下游信号转导和生物学效应,从而参与认知损害过程;海马、下丘脑等多部位有 Ang II 及其受体与 NMDAR 的共存;Ang II 还可诱导 tau 蛋白磷酸化,促进 A β 生成,从而加速疾病进展。然而,在阿尔茨海默病小鼠模型中观察到 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴对认知功能障碍的改善作用:ACE2 促进 A β_{43} 转化为 A β_{42} ,从而具有抑制神经毒性作用^[16-17];Ang-(1-7)可以改善阿尔茨海默病样病理改变小鼠脑组织海马突触损害,减少 tau 蛋白过磷酸化,降低 A β 寡聚体和 A β_{42} 、A β_{40} 水平,进而改善认知功能^[12];而 MasR 阻断剂可以拮抗 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴的上述作用^[18]。表明 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴可能通过抑制 ACE-Ang II-AT1R 轴作用以改善认知功能障碍,从而为认知功能障碍的预防与治疗提供新的药物靶点,但其作用机制尚待深入研究。

3. 焦虑状态 焦虑状态作为神经心理疾病,与中枢神经系统疾病共病的概率较高,与大脑前额叶、杏仁核、海马以及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴等神经回路激活密切相关。Ang II 及其受体 AT1R 和 AT2R 广泛地分布于中枢神经系统压力反应区域,并且 ACE-Ang II-AT1R 轴还可以激活 HPA 轴,因此其过度激活与压力相关性焦虑综合征相关^[19];ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴则对 ACE-Ang II-AT1R 轴具有抑制作用^[20],可以缓解焦虑状态,其中,ACE2 可以抑制下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素

(CRH)和垂体 POMC 基因表达,激活 MasR 可促进杏仁核 γ -氨基丁酸(GABA)释放^[21],此外,过表达 ACE2 或 Ang-(1-7)^[22-23]均具有缓解焦虑作用。提示 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴可调节焦虑状态,有望成为抗焦虑药物研究的新靶点。

4. 神经系统变性疾病 神经系统变性疾病是一组病因不明的慢性进行性中枢和周围神经系统疾病,表现为神经元进行性变性、坏死,主要包括多发性硬化(MS)、帕金森病(PD)等。(1)多发性硬化:是一组慢性进行性神经系统变性疾病,以脱髓鞘和突触病变为特征。研究显示,多发性硬化患者脑脊液 ACE2 水平显著降低^[24],提示 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴活性减弱与多发性硬化的发生相关。目前相关研究证据较少,尚待进一步探索。(2)帕金森病:是以黑质致密部多巴胺能神经元及其他含色素神经元变性、坏死为主要特征的神经系统变性疾病,典型病理改变为神经元胞质内 α -突触核蛋白(α -Syn)、泛素、热休克蛋白(HSP)等组成的嗜酸性包涵体,即路易小体(LB)^[25]。研究显示,ACE-Ang II-AT1R 轴通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,生成大量活性氧(ROS),进而损伤多巴胺能神经元;而细胞内 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴通过调节线粒体和胞核内超氧化物酶水平以改善帕金森病神经功能,提示 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴通过拮抗 ACE-Ang II-AT1R 轴作用而发挥神经保护作用^[26]。此外,Ang-(1-7)还可以通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)信号转导通路,促进多巴胺生成;并通过抑制 AT1R-p38 丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)炎症反应途径和小胶质细胞替代激活型(M2 型)状态,抑制神经炎症反应,减少多巴胺能神经元凋亡^[27]。ACEI 类药物培哚普利可增强左旋多巴疗效,可能与其增强 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴作用有关。由此可见,ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴在神经系统变性疾病中发挥重要作用。但迄今尚无临床试验揭示 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴为靶点的潜在神经保护作用机制,将成为未来临床探索的新方向。

作为最经典的内环境稳态调节系统,RAS 调节水电解质平衡及内环境稳态的功能早已为人所熟知;随着研究进程的不断深入,其在神经保护、改善认知功能以及扩张血管等方面的作用也相继被发现。ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴不仅可以拮抗

ACE-Ang II -AT1R 轴发挥抗炎反应、促细胞凋亡和扩张血管等作用,还可通过其他途径影响中枢神经系统疾病发病及进展。由于目前的动物实验对 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴作用机制尚未完全解析,亟待今后更多基础与临床研究予以探讨和证实。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181:271-280.e8.
- [2] Gironacci MM, Vicario A, Cerezo G, Silva MG. The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: a translational approach[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132:1021-1038.
- [3] Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44:1323-1329.
- [4] Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Dementia after stroke: the Framingham Study[J]. *Stroke*, 2004, 35:1264-1268.
- [5] Saavedra JM. Beneficial effects of Angiotensin II receptor blockers in brain disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 91-103.
- [6] Wright JW, Harding JW. The brain renin-angiotensin system: a diversity of functions and implications for CNS diseases[J]. *Pflugers Arch*, 2013, 465:133-151.
- [7] Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40:344-352.
- [8] Andone S, Bajko Z, Motataianu A, Maier S, Barcutean L, Balasa R. Neuroprotection in stroke - focus on the renin-angiotensin system: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:3876.
- [9] Bennion DM, Jones CH, Donnangelo LL, Graham JT, Isenberg JD, Dang AN, Rodriguez V, Sinisterra RDM, Sousa FB, Santos RAS, Sumners C. Neuroprotection by post-stroke administration of an oral formulation of angiotensin-(1-7) in ischaemic stroke[J]. *Exp Physiol*, 2018, 103:916-923.
- [10] Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, Jansen BP, Kappelle LJ, de Haan EH. Restrictions of the mini-mental state examination in acute stroke[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2005, 20:623-629.
- [11] Sun XY, Li LJ, Dong QX, Zhu J, Huang YR, Hou SJ, Yu XL, Liu RT. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18:131.
- [12] Fouda AY, Fagan SC, Ergul A. Brain vasculature and cognition[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39:593-602.
- [13] Feng Y, Xia H, Cai Y, Halabi CM, Becker LK, Santos RA, Speth RC, Sigmund CD, Lazartigues E. Brain-selective overexpression of human Angiotensin-converting enzyme type 2 attenuates neurogenic hypertension[J]. *Circ Res*, 2010, 106:373-382.
- [14] Weng S, Lai QL, Wang J, Zhuang L, Cheng L, Mo Y, Liu L, Zhao Z, Zhang Y, Qiao S. The role of exosomes as mediators of neuroinflammation in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 899944.
- [15] Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease: friend or foe[J]? *Trends Neurosci*, 2009, 32:619-628.
- [16] Evans CE, Miners JS, Piva G, Willis CL, Heard DM, Kidd EJ, Good MA, Kehoe PG. ACE2 activation protects against cognitive decline and reduces amyloid pathology in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139:485-502.
- [17] Liu S, Ando F, Fujita Y, Liu J, Maeda T, Shen X, Kikuchi K, Matsumoto A, Yokomori M, Tanabe-Fujimura C, Shimokata H, Michikawa M, Komano H, Zou K. A clinical dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and heterozygous ACE deletion exacerbate Alzheimer's disease pathology in mice[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294:9760-9770.
- [18] Kamel AS, Abdelkader NF, Abd El-Rahman SS, Emara M, Zaki HF, Khattab MM. Stimulation of ACE2/ANG(1-7)/Mas axis by diminazene ameliorates Alzheimer's disease in the D-galactose-ovariectomized rat model: role of PI3K/Akt pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55:8188-8202.
- [19] Bali A, Jaggi AS. Angiotensin as stress mediator: role of its receptor and interrelationships among other stress mediators and receptors[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 76:49-57.
- [20] Costa-Ferreira W, Morais-Silva G, Gomes-de-Souza L, Marin MT, Crestani CC. The AT1 receptor antagonist losartan does not affect depressive-like state and memory impairment evoked by chronic stressors in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:705.
- [21] Wang L, de Kloet AD, Pati D, Hiller H, Smith JA, Pioquinto DJ, Ludin JA, Oh SP, Katovich MJ, Frazier CJ, Raizada MK, Krause EG. Increasing brain angiotensin converting enzyme 2 activity decreases anxiety-like behavior in male mice by activating central Mas receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105:114-123.
- [22] Kangussu LM, Almeida-Santos AF, Moreira FA, Fontes MAP, Santos RAS, Aguiar DC, Campagnole-Santos MJ. Reduced anxiety-like behavior in transgenic rats with chronically overproduction of angiotensin-(1-7): role of the Mas receptor[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 331:193-198.
- [23] Seligowski AV, Duffy LA, Merker JB, Michopoulos V, Gillespie CF, Marvar PJ, Stein MB, Ressler KJ. The renin-angiotensin system in PTSD: a replication and extension[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46:750-755.
- [24] Nakagawa P, Sigmund CD. How is the brain renin-angiotensin system regulated[J]? *Hypertension*, 2017, 70:10-18.
- [25] Sunanda T, Ray B, Mahalakshmi AM, Bhat A, Rashan L, Rungratanawanich W, Song BJ, Essa MM, Sakharkar MK, Chidambaram SB. Mitochondria-endoplasmic reticulum crosstalk in Parkinson's disease: the role of brain renin angiotensin system components[J]. *Biomolecules*, 2021, 11:1669.
- [26] Gao Q, Chen R, Wu L, Huang Q, Wang XX, Tian YY, Zhang YD. Angiotensin-(1-7) reduces α -synuclein aggregation by enhancing autophagic activity in Parkinson's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17:1138-1145.
- [27] Kim GJ, Mo H, Liu H, Wu Z, Chen S, Zheng J, Zhao X, Nucum D, Shortland J, Peng L, Elepano M, Tang B, Olson S, Paras N, Li H, Renslo AR, Arkin MR, Huang B, Lu B, Sirota M, Guo S. A zebrafish screen reveals Renin-angiotensin system inhibitors as neuroprotective via mitochondrial restoration in dopamine neurons[J]. *Elife*, 2021, 10:e69795.

(收稿日期:2022-07-29)

(本文编辑:袁云)