DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.09.038

毒的动物后，病毒可能通过某种途径进入人体，在病毒与人体漫长的相互作用过程中，原本不致病的病毒可能发生了变异，使得某种组织细胞成为其容纳细胞，最后引起人类疾病。另一种假说认为：冠状病毒基因组较易发生重组，这种重组可以发生在冠状病毒的不同毒株之间，也可以发生在冠状病毒与其它病毒之间，故当两种冠状病毒或冠状病毒与其它病毒同时感染一个宿主时，基因之间可以发生重组而产生新的毒株，进而引起感染症的爆发流行。然而，值得注意的是SARS基因序列的前10 000个核苷酸与其他已知的序列几乎检测不到同源性。因此，仅凭目前的测序结果仍无法确定SARS病毒的来源，对病毒等生物进化的深入研究可能有助于阐明SARS爆发的原因。

SARS病毒的致病机制。SARS疾病是病毒的直接破坏作用还是病毒引起的免疫病理作用所致，目前还不清楚。在一些患者发生病变的肺组织中可见融合巨细胞，但用电镜并没有观察到病毒颗粒，并且免疫组化法或PCR法结果也为阴性[6]。提示有两种可能：一是由于收集标本过迟，患者通常已发病超过14~20 d，所以胞内的病毒很可能被机体的免疫系统所清除，导致检测结果阴性；二是SARS患者的呼吸系统症状可能并非由SARS病毒直接感染肺部而引起。可能是在病毒的刺激下，免疫系统产生大量的细胞因子，单独或协同病毒影响肺功能——即免疫病理作用。相信SARS病毒致病机制的阐明，将为SARS的预防和治疗开辟新的途径。

SARS病毒的靶细胞不明。SARS疾病主要出现呼吸系统临床表现，但一些患者发病后第9天可有血清谷丙转氨酶(ALT)和乳糖脱氢酶(LDH)的水平明显升高[2]，提示SARS病毒可能也在呼吸道以外的组织中复制增殖，引起相应的细胞损伤。然而究竟那种或哪些细胞是SARS病毒的靶细胞，有待进一步的研究。

目前，SARS病毒的病原学，致病机制等的研究虽然刚刚起步，但已经取得了一些令人振奋的结果，期望人类能够早日揭开SARS病毒的神秘面纱，为临床防治SARS以及其他病毒性疾病提供有力的依据，研制出特异的抗病毒疫苗或靶向药物，解除病毒性疾病引起的人类病痛。

关键词：SARS；冠状病毒；非典型性肺炎
中图法分类号：R373.1；R563.1 文献标识码：A

参考文献：

[1] Peiris J, Lai S, Poon L, *et al*. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome[J]. Lancet, 2003, 361(9366): 1319—1325.
[2] Lee N, Hui D, Wu A, *et al*. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong[J]. N Engl J Med, 2003, 14[epub ahead of print]
[3] Ksiazek T G, Erdman D, Goldsmith C S, *et al*. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome[J]. N Engl J Med, 2003, 348(20): 1947—1958
[4] Drosten C, Gunther S, Preiser W, *et al*. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome[J]. N Engl J Med, 2003, 10[epub ahead of print].
[5] Tsang K W, Ho P L, Ooi G C, *et al*. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong[J]. N Engl J Med, 2003, 11[epub ahead of pri nt].
[6] Poutanen S M, Low D E, Henry B, *et al*. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada[J]. N Engl J Med, 2003, 10[epub ahead of print].

（编辑 张 宁）

综述

文章编号：1000-5404(2003)09-0830-03

血管紧张素-(1-7)抗高血压作用的研究进展

Advances in the studies of antihypertensive action of angiotensin-(1-7)

钟 健 综述，祝之明 审校 （第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科、重庆市高血压研究所，重庆 400042）

肾素血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)在高血压的发生发展中有重要作用，以往对RAS的研究多局限于血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, AngⅡ)，认为AngⅡ既有强烈的缩血管作用，又可刺激血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖，是RAS的最终活性产物，而RAS的其它多肽，如血管紧张素-(1-7)[Angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)]缺乏收缩血管、刺激醛固酮释放和致渴作用，被认为是RAS的无活性片段。然而，近期研究表明Ang-(1-7)与AngⅡ作用相反，有扩血管和抑制VSMC增殖的作用，作为AngⅡ的内源性拮抗因子，参与RAS对血压的调节。

1 Ang-(1-7)的生成与降解

Ang-(1-7)是由天冬氨酸，精氨酸，缬氨酸，酪氨酸，异亮氨酸，组氨酸，脯氨酸组成的七肽。在体内Ang-(1-7)的生成途径有两条：①十肽AngⅠ在中性肽链内切酶(NEP)24.11、24.15和脯氨酰肽链内切酶作用下水解掉3个氨基酸残基生成Ang-(1-7)，这是Ang-(1-7)的主要生成途径；②八肽AngⅡ在羟脯酰肽链内切酶或羟脯酰羧肽酶作用下生成Ang-(1-7)。此外，AngⅠ在血管紧张素转化酶(Angiotensin-converting enzyme, ACE)和食糜酶的作用下还可生成AngⅡ，但对AngⅠ向AngⅡ或Ang-(1-7)途径转化的调控因素仍不清楚。组织和血浆Ang-(1-7)可进一步被ACE水解为血管紧张素-(1-5)[1]。

作者简介：钟 健(1975—)，女，河北省沧州市人，博士研究生，医师，主要从事高血压的发生及防治方面的研究。电话：(023)68757745
收稿日期：2002-10-27；修回日期：2003-02-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2　Ang-(1-7)受体的特点

AngⅡ通过血管紧张素 1 型(AT_1)受体发挥收缩血管和刺激 VSMC 增殖的作用。Ang-(1-7)的受体与之不同,其舒血管和抑制 VSMC 增殖作用不能被选择性 AT_1 和 AT_2 受体拮抗剂阻断,但非选择性竞争性 AngⅡ拮抗剂[Sar^1, Thr^8]-AngⅡ和特异性 Ang-(1-7)受体拮抗剂[D-Ala(7)] Ang-(1-7) 可以阻断 Ang-(1-7)促前列腺素(Prostaglandin, PG)和一氧化氮(NO)释放作用;与 Ang-(1-7)刺激 PG 和 NO 释放有所不同,Ang-(1-7)对缓激肽(BK)的协同作用不能被[Sar^1, Thr^8]-Ang Ⅱ阻断[2,3];而[Sar^1, Ile^8]-AngⅡ和[Sar^1, Thr^8]-AngⅡ可阻断 Ang-(1-7)的抗 VSMC 增殖作用[4]。

这些研究提示 Ang-(1-7)通过非 AT_1、非 AT_2 的受体发挥作用,已有报道在牛内皮细胞和犬冠状动脉内皮发现了一种与 Ang-(1-7)有高亲和力的新型血管紧张素受体[5]。最近 Michelle[6]研究发现微摩尔浓度的 Ang-(1-7)可以下调体外培养的 Hannover SD 大鼠 VSMC AT_1R。Neves[7]研究证实 Ang-(1-7)虽不影响 Charles River 实验室的大鼠 VSMC AT_1R mRNA 水平,但可以上调 WKY/Akron 大学(Akr)和 SHR/Akr 大鼠 VSMC AT_1R mRNA,而且在 WKY/Akr 该作用可被 Ang-(1-7)拮抗剂 A-779 阻断,提示 Ang-(1-7) 对大鼠 VSMC AT_1R 的调节具有遗传异质性。

3　Ang-(1-7)的主要抗高血压靶点

3.1　中枢降压作用

Ang-(1-7)对血压的中枢调节作用已在遗传性高血压模型中得到证实。Moriguchi[8]将纯化的 Ang-(1-7)抗体注入清醒的 mRen2(27)肾素转基因鼠的脑室,可引起转基因鼠血压和心率增加,且呈量效依赖关系。同时,转基因鼠延髓的 Ang-(1-7):AngⅠ比值明显低于 SD 鼠,提示脑 RAS 对维持这种单基因高血压有重要作用,脑中 Ang-(1-7)参与了对血压的中枢调节,Ang-(1-7)含量的减少可能是 mRen2(27)肾素转基因鼠血压升高的机制之一[9]。

Gironacci[10]研究还发现 Ang-(1-7)可减少大鼠下丘脑去甲肾上腺素(NE)的释放,这一作用可被下列物质阻断:① NO 合成酶抑制剂 L-N-硝基精氨酸甲酯(L-NAME)和鸟苷酸环化酶抑制剂亚甲基蓝;②选择性 AT_2 受体拮抗剂 PD123319 和特异性 Ang-(1-7)受体拮抗剂[D-Ala(7)] Ang-(1-7);③ BK B_2 受体拮抗剂。上述研究提示 Ang-(1-7)通过依赖 NO 机制,在局部激肽和 AT_2 受体参与下,减少下丘脑 NE 释放,这可能是 Ang-(1-7)对血压进行中枢调控的另一机制。

3.2　内皮依赖性舒血管作用

Ang-(1-7)对肾血管性高血压犬的降压作用[11],对猪和犬的冠状动脉环[2,12]和后肢血管床[13]舒张作用可被一氧化氮合成酶(NOS)抑制剂 L-NAME 和/或去除内皮细胞抑制,提示 Ang-(1-7)的舒血管作用有 NO 参与。Ang-(1-7)刺激血管内皮细胞生成 NO,NO 作为内源性硝基血管扩张剂,激活 VSMC 内鸟苷酸环化酶,升高环磷酸鸟苷(cGMP)浓度产生舒血管效应。

与之不同,Ang-(1-7)使 Wistar 大鼠肠系膜动脉和冠脉、小猪软膜动脉扩张,对断髓大鼠和自发性高血压大鼠(SHR)的降压作用则是由 PG 介导的,用环氧化酶抑制剂吲哚美辛可阻断 Ang-(1-7)的作用[14]。这在细胞水平得到证实,因为 Ang-(1-7)可以刺激体外培养的平滑肌细胞和血管内皮细胞释放舒血管 PGE_2 和 PGI_2,产生明显的舒血管作用[15]。

另外,内皮源性超级化因子(EDHF)是一种细胞色素 P-450 源花生四烯酸代谢物,Weintraub 研究表明 EDHF 通过磷脂酶 C 介导磷脂酶 A2(PLA_2)的激活发挥作用,由于 Ang-(1-7)可以激活 PLA_2,故推测 Ang-(1-7)也可通过 EDHF 发挥舒血管作用,这在 Ang-(1-7)对犬冠脉的舒张作用得到证实[2]。由此可以看出 Ang-(1-7)的内皮依赖性舒血管机制较复杂,在不同的种属或组织是由不同的血管活性物质介导的。

3.3　非内皮依赖性舒血管作用

有报道静脉注射 Ang-(1-7)可使 SHR 对苯肾上腺素和 AngⅡ的缩血管反应降低[16]。Tran 等对大鼠离体主动脉环的研究也证实,Ang-(1-7) 可以抑制 AngⅠ、AngⅡ、AngⅢ和 NE 对血管环的收缩作用,使其缩血管作用的量效曲线右移。去除内皮细胞后,Ang-(1-7)的上述作用仍存在,但减弱,提示非内皮依赖性机制也参与了 Ang-(1-7)的舒血管作用[17]。Chansel 观察到 Ang-(1-7)可以减少 AngⅡ引起的 VSMC 内钙离子浓度升高,推测 Ang-(1-7)的非内皮依赖性舒血管作用与抑制 VSMC 内钙信号有关[18]。

3.4　对 BK 舒血管作用的协同效应

Paula 等首次发现 Ang-(1-7)对 BK 的协同效应,即将非降压剂量的 Ang-(1-7)与 BK 一起经静脉或动脉注入清醒 Wistar 大鼠,可使 BK 的降压反应增强 2~10 倍。在 SD 大鼠、SHR、肾型高血压大鼠以及狗、猪、大鼠的离体冠脉中均发现了类似的作用。而且对 BK 的这种协同效应是 Ang-(1-7)特有的,而乙酰胆碱、硝普钠、PG 均不能增强 BK 介导的舒血管作用[19~21]。

据报道 BK 介导的舒血管反应是通过三种内皮依赖性介质起作用,即 NO,PGI_2 和 EDHF,所以上述 Ang-(1-7) 与 NO、PGI_2 及 EDHF 的联系可能与 Ang-(1-7)对 BK 的协同效应有关。Gorelik 对猪离体冠脉的研究表明,在 BK 存在下 Ang-(1-7)可能有助于 BK B_2 脱敏受体的恢复[20]。另外,Brosnihan 等发现 Ang-(1-7)可以抑制 ACE 活性,减少冠状血管环[^{125}I-[Tyr^0]-BK 的降解和 BK-(1-7)、BK-(1-5)的产生,所以通过抑制局部 ACE,减少 BK 降解可能是 Ang-(1-7) 发挥与 BK 的协同作用的另一机制[22]。

总之,Ang-(1-7)和 BK 之间存在特殊的内在联系,RAS 和激肽释放酶-激肽系统通过 Ang-(1-7)-BK/BK 受体/NO 等作为负反馈调节系统,拮抗 AngⅡ的缩血管作用,发挥降压作用。

3.5　抑制 VSMC 增殖的作用

Freeman 等报道,与 AngⅡ刺激大鼠主动脉 VSMCs 增殖相反,Ang-(1-7)抑制血清、AngⅡ和血小板源生长因子(PDGF)刺激的大鼠主动脉 VSMCs ^{3}H-TdR 掺入,并呈浓度依赖性[4]。William 研究发现,外源性 Ang-(1-7)能抑制兔主动脉球囊损伤后血管平滑肌的生长,抑制血管再狭窄的形成,这表明 Ang-(1-7)有抗血管平滑肌增殖及逆转血管重构的作用[23]。

4　降压药物对 Ang-(1-7)的影响

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和选择性 AT_1 受体拮抗

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

剂是两种主要的作用于 RAS 的降压药物。研究表明用依那普利和芦沙坦(Losartan)治疗自发性高血压大鼠(SHR),当血压降为正常时,血浆和组织中 Ang-(1-7)浓度明显升高,用 Ang-(1-7)单克隆抗体治疗或 NEP 抑制剂减少 Ang-(1-7)生成均可使血压再次回升[24]。其可能机制为:①ACEI 通过抑制 ACE,减少 Ang Ⅰ水解为 Ang Ⅱ,增高 Ang-(1-7)的主要前体物质 Ang Ⅰ,同时 ACEI 抑制 Ang-(1-7)的降解;②AT_1 受体阻滞剂升高 Ang-(1-7)的另一前体物质 Ang Ⅱ,继而升高 Ang-(1-7)水平,产生降压作用。上述工作提示 ACEI 和选择性 AT_1 受体拮抗剂的降压作用也有 Ang-(1-7)的参与。

5 Ang-(1-7)的临床意义

Ferrario 等通过对 31 名正常志愿者和 18 名未治疗的原发性高血压患者尿中 Ang-(1-7)的分析发现尿中 Ang-(1-7)的浓度与动脉压呈负相关,未治疗的原发性高血压患者尿中该多肽水平下降,表明 Ang-(1-7)减少与高血压发生有关[25]。另外,Shinichiro 等将 Ang-(1-7)(0.1~2 000 pmol/min)注入健康成人前臂动脉观察到,Ang-(1-7)虽未产生直接舒血管作用,高浓度 Ang-(1-7)使前臂血流减少,但在 100 pmol/min 时 Ang-(1-7)能显著拮抗 Ang Ⅱ的缩血管反应。

综上所述,Ang-(1-7)具有对抗 Ang Ⅱ作用,其扩张血管降压、利尿、抗平滑肌细胞生长作用与 NO、BK 等作用有关,由特殊的血管紧张素受体介导。Ang Ⅱ不仅与高血压病,而且与冠心病、左心室肥厚、冠状动脉球囊成形术后再狭窄等疾病有关,Ang-(1-7)是否也参与了这些疾病的发生有待于将来研究;随着 Ang Ⅰ向 Ang-(1-7)转化机制的阐明以及通过药物控制 Ang Ⅰ向 Ang-(1-7)而不向 Ang Ⅱ转化,将会给一些心血管疾病的药物治疗开拓新思路。

关键词:血管紧张素-(1-7);高血压;舒血管
中图法分类号:R972.4 文献标识码:A

参考文献:

[1] Chappell M C, Pirro N T, Sykes A, *et al*. Metabolism of Angiotensin-(1-7) by angiotensin converting enzyme[J]. Hypertension, 1998, 31[Part 2]: 362—367.

[2] Brosnihan K B, Li P, Ferrario C M. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinin and nitric oxide[J]. Hypertension, 1996, 27 [Part 2]: 523—528.

[3] Li P, Chappell M C, Ferrario C M, *et al*. Angiotensin-(1-7) auguments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide[J]. Hypertension, 1997, 29(1 Pt 2): 394—400.

[4] Freeman E J, Chisolm G M, Ferrario C M. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth cell growth[J]. Hypertension, 1996, 28(1): 104—108.

[5] Tallant E A, Lu X W, Weiss R B, *et al*. Bovine aortic endothelial cells contains an angiotensin-(1-7) receptor[J]. Hypertension, 1997, 29[Part 2]: 388—393.

[6] Clark M A, Diz D I, Tallant E A. Agiotensin-(1-7) downregulates the angiotensin Ⅱ type 1 receptor in vascular smooth muscle cells[J]. Hypertension, 2001, 37(4): 1141—1146.

[7] Neves L A, Santos R A, Khosla M C, *et al*. Angiotensin-(1-7) regulates the levels of angiotensin II receptor subtype AT_1 mRNA differentially in a strain-specific fashion[J]. Regul Pept, 2000, 95(1—3): 99—107.

[8] Moriguchi A, Tallant E A, Matsumura K, *et al*. Opposing action of Angiotensin-(1-7) and Angiotensin Ⅱ in the brain of transgenic hypertensive rats[J]. Hypertension, 1995, 25(6): 1260—1265.

[9] Senanayake P D, Moriguchi A, Kumagai H, *et al*. Increased expression of angiotensin peptides in the brain of transgenic hypertensive rats[J]. Peptides, 1994, 15(5): 919—926.

[10] Gironacci M M, Vatta M, Rodriguez-Fermepoin M, *et al*. Angiotensin-(1-7) reduces norepinephrine release through a nitric oxide mechanism in rat hypothalamus[J]. Hypertension, 2000, 35(6): 1248—1252.

[11] Nakamoto H, Ferrario C M, Fuller S B, *et al*. Angiotensin-(1-7) and nitric oxide interaction in renovascular hypertension[J]. Hypertension, 1995, 25[Part 2]: 796—802.

[12] Porsti I, Bara A T, Busse R, *et al*. Release of nitric oxide by angiotensin-(1-7) from porcine coronary endothelium: implications for a novel angiotensin receptor[J]. Br J Pharmacol, 1994, 111(3): 652—654.

[13] Osei S Y, Ahima R S, Minkes R K, *et al*. Differential responses to angiotensin-(1-7) in the feline mesenteric and hindquarters vascular beds [J]. Eur J Pharmacol, 1993, 234(1): 35—42.

[14] Benter I F, Ferrario C M, Morris M, *et al*. Antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) in spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Physiol, 1995, 269(1 Pt 2): H313—319.

[15] Jaiswal N, Jaiswal R K, Tallant E A, *et al*. Alterations in prostaglandin production in spontaneously hypertensive rat smooth muscle cells[J]. Hypertension, 1993, 21(6 Pt 2): 900—905.

[16] Beter I F, Diz D I, Fevrario C M, *et al*. Pressor and reflex sensitivity is altered in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin-(1-7) [J]. Hypertension, 1995, 26(6 Pt 2): 1138—1144.

[17] Tran Y L, Forster C. Angiotensin-(1-7) and the rat aorta: modulation by the endothelium[J]. J Cardiol Pharmacology. 1997, 30: 676—682.

[18] Chansel D, Vandermeersch S, Oko A, *et al*. Effects of angiotensin Ⅳ and angiotensin-(1-7) on basal and angiotensin Ⅱ-stimulated cytosolic Ca^{2+} in mesangial cells[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 414(2—3): 165—175.

[19] Paula R D, Lima C V, Khosla M C, *et al*. Angiotensin-(1-7) potentiates the hypotensive effect of bradykinin in conscious rats[J]. Hypertension, 1995, 26[Part 2]: 1154—1159.

[20] Gorelik G, Carbini L A, Scicli A G. Angiotensin-(1-7) induces bradykinin-mediated relaxation in porcine coronary artery[J]. Pharmacol Exp Therap, 1998, 286(1): 403—410.

[21] Almeida A P, Frabregas B C, Madureira M M, *et al*. Angiotensin-(1-7) potentiates the coronary vasodilatory effect of bradykinin in the isolated rat heart[J]. Braz Med Biol Res, 2000, 33(6): 709—713.

[22] Brosnihan K B, Li P, Tallant E A, *et al*. Angiotensin-(1-7): a novel vasodilator of the coronary circulation[J]. Biol Res, 1998, 31(3): 227—234.

[23] William B. Strawn C M, Ferrario E A. Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury[J]. Hypertension, 1999, 33 (Part Ⅱ): 207—211.

[24] Iyer S N, Chappell M C, Averill D B, *et al*. Vasodepressor actions of angiotensin-(1-7) unmasked during combined treatment with lisinopril and losartan[J]. Hypertension, 1998, 31(2): 699—705.

[25] Chappell M C, Diz D I, Yunis C, *et al*. Differential actions of angiotensin-(1-7) in the kidney[J]. Kidney International, 1998, 54(Suppl 68): S3—S6.

(编辑 张 宁)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net