

肾素-血管紧张素系统在骨生物学活性中的研究进展

张岩 邓红文

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)01-0064-03

摘要: 经典肾素-血管紧张素系统(RAS)中各组分表达于骨组织,并对骨骼的生长、发育、代谢发挥着重要的调控作用。本文综述了RAS主要活性物质的骨生物学活性以及与骨质疏松症关系的研究进展。

关键词: 血管紧张素; 血管紧张素转化酶; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨质疏松

Research progression of the bone biological activity of renin-angiotensin system ZHANG Yan, DENG Hongwen. Center of System Biomedical Sciences, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract The components in the classic renin-angiotensin system are expressed in bone tissue and play important roles in regulating the growth, development and metabolism of bones. In the present review we summarized the current progression on the bone biological activity of the main active components in RAS and their relations with osteoporosis.

Key words Angiotensin; Angiotensin-converting enzymes; Osteoblast; Osteoclast; Osteoporosis

肾素的发现报道于一百多年前。如今,人们不仅定义了肾素-血管紧张素系统(RAS),对RAS的概念也在不断的深化。其中,RAS概念的重要变化之一来自于局部RAS的发现。RAS不仅仅局限于内分泌循环系统,它还存在于多种局部组织器官中,包括心脏、血管、肾、肾上腺、胰腺、中枢神经系统、生殖系统、脂肪组织。组织RAS的基因转录和表达,并不依赖于血循环中的肾素、血管紧张素转化酶及血管紧张素原,而是一个自我调控的独立系统。近年研究发现,RAS各组分不仅存在于骨组织,而且对骨骼的生长、发育、代谢发挥着重要的调控作用。本文综述了RAS主要活性物质的骨生物学活性以及与骨质疏松症关系的研究进展。

1 RAS系统各组分及其体内分布

在循环系统中,主要的RAS组分包括肾素(renin)、血管紧张素原(AGT)、血管紧张素I(AngI)

和血管紧张素II(AngII)。AGT不断地由肝脏释放入血,肾素由肾小球入球动脉的球旁细胞分泌,分解AGT生成10肽物质AngI。位于血管和肺部的内皮细胞上的血管紧张素转化酶(ACE)分解AngI的C末端两个氨基酸,生成含8肽的AngII。AngII进而通过与其I型受体(AT1)和II型受体(AT2)结合发挥其体内生物活性^[1]。除了以上经典的RAS途径外,各组织中都能局部生成AGT和renin,或者从血循环中摄取。大部分的组织细胞中都表达ACE和肾素前体受体(PRR),PRR与肾素前体(PR)结合,能够诱导AngII的局部生成^[2],而AngII是RAS中主要的活性物质。总的来看,胞外AngII的合成主要是ACE依赖性和PR依赖性。

2 血管紧张素II及其拮抗剂与骨代谢

对来源于新生大鼠颅盖骨的成骨细胞研究发现,AngII下调成骨细胞骨钙素mRNA水平,并抑制碱性磷酸酶的活性,von Kossa染色结果表明,AngII(1×10^{-7} M)显著减少矿化结节数及矿化总面积,降低细胞内及间质层的钙含量,说明AngII抑制成骨细胞的分化以及矿化能力^[3]。然而,AngII对成

作者单位: 200093 上海,上海理工大学系统生物医学工程重点实验室

通讯作者: 张岩, Email: medicineyan@yahoo.com.cn

骨细胞的作用还存在一定争议。Hinum^[4]的研究表明, AngII提高新生大鼠颅脑成骨细胞中 DNA 的合成速率, 并且成剂量依赖性, 而这种作用能够被 AT1受体拮抗剂 DuP753所抑制, 提示 AngII能够促进成骨细胞的增殖。AngII对成骨细胞的双向调节作用可能与其两个受体 AT1、AT2各自所介导的不同的生理功能密切相关。

AT1受体在成骨细胞, 如 MC3T3-E1 和体外原代培养新生大鼠颅脑细胞^[46], 以及破骨细胞中^[7]均有表达。近年来, 临床上使用低强度脉冲超声 (LIPUS) 促进骨愈合和融合。当 LIPUS 作用于不同成熟阶段的成骨细胞几个小时后, 发现成熟成骨细胞的 RANKL、MCP-1 和 MIP-1 β 的 mRNA 水平升高, 并伴随有 AT1 受体的基因和蛋白表达上调。AT1受体拮抗剂阻断 LIPUS 对趋化因子和细胞因子的调节, 表明 AT1受体在成骨细胞感受机械应力从而调节骨代谢的过程中发挥着重要作用^[6]。在 AT1受体敲除的小鼠实验中发现, 高血压合并去卵巢对其胫骨近端松质骨的结构参数、TRAP 染色、尿液 DPD 含量都没有明显改变, 却能够明显诱导野生型小鼠骨质疏松症的发生^[7], 充分说明 AT1受体介导了 AngII 诱导骨质疏松症的形成。

最近, 两组日本学者于 2009 年发表的研究成果表明, AT2受体在骨代谢调控中同样发挥着重要作用^[8-9]。研究显示, 小鼠喂服 AT2受体拮抗剂 (PD123319) 2周后, 能够显著提高骨小梁数目 ($P < 0.05$), 减小骨小梁间隙 ($P < 0.05$); 提高成骨参数 BFR/MAR、MS/BS, 减小破骨参数 N.Oc/BS、Oc.S/BS, 组织培养结果表明, PD123319抑制由 AngII 引起的破骨细胞数增加; 与野生型小鼠比较, AT2基因敲除小鼠的股骨远端松质骨的三维立体结构及其相应骨特性参数得到明显改善 ($P < 0.01$); 在 AT2受体敲除的成骨细胞与骨髓细胞共培养体系中, 显著抑制 AngII 促进成熟破骨细胞形成的作用。

研究表明, AT1受体和 AT2受体介导的生理功能通常能够互相制约, 并存在显著的功能性交互作用。自发性高血压小鼠喂服 AT1受体拮抗剂络沙坦后, 其骨质疏松症的程度明显加重, 若给予 ACE 抑制剂, 抑制 AngII 的生成, 就能够明显改善骨质疏松状况; 在对体外 AT1受体敲除的成骨细胞与骨髓细胞共培养体系中, 与对照组比较, 明显提高 AngII 诱导破骨细胞形成的作用^[9]。以上结果表明, AT2受体对 AT1受体的生理功能存在潜在的抑制作用。因此, 在研究 AngII 对骨代谢的调控作用时, 要充分

考虑到 AT1受体和 AT2受体可能存在的功能性交互影响。

临床研究表明, 绝经后骨质疏松症与骨组织 TGF- β 1表达水平下降显著相关。血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 能够显著降低血清及各组织中 TGF- β 1表达水平^[10], 基于此, Gulcan^[11]提出绝经后妇女在使用 ARB 治疗高血压的同时, 可能存在诱导绝经后骨质疏松症的危险。但中国学者最近通过动物实验证明^[12], 给去卵巢大鼠喂服 ARB 替米沙坦 (5 mg/kg) 或缬沙坦 (10 mg/kg) 3个月后, 明显降低血清中 TGF- β 1含量 ($P < 0.05$), 但不改变骨组织中 TGF- β 1水平, 也没有加重去卵巢大鼠的骨丢失, 研究结果为 ARB 类药物的临床使用对骨骼系统的安全性提供了科学的实验依据。但是, 目前尚缺乏有效的临床实验数据揭示 ARB 的使用与骨质疏松症发生的相关性。

AngII 是否可能通过直接作用于破骨细胞调节其骨吸收活性? 研究表明, 当破骨细胞与新生大鼠颅脑细胞或 MC3T3-E1 细胞共培养时, AngII (作用浓度 $> 10^{-7}$ M) 引起骨吸收的程度与 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的作用一致^[4]; 兔骨髓来源的单核细胞系统中同时含有成骨细胞和破骨细胞, AngII (1×10^{-6} M) 能够诱导此系统中的破骨细胞分化, 其作用强度与 Vitamin D_3 (1×10^{-8} M) 的作用类似, AngII 的作用可被其 I 型受体拮抗剂奥美沙坦所阻断^[7]; 然而, 大鼠破骨细胞培养系统经 AngII 处理后, 未能观察到 TRAP 阳性多核细胞数目增加^[7]。通过以上实验结果, 我们认为 AngII 对单独培养的破骨细胞的生成、分化以及破骨细胞介导的骨吸收不产生任何作用, 成骨细胞在 AngII 诱导破骨细胞产生骨吸收的过程中起着重要调控作用。这主要表现在, AngII 可通过 ERK 信号通路诱导成骨细胞表达、分泌 RANKL, 并促进其与表达于破骨前体细胞表面的 RANK 结合, 同时, 体内外实验证实 AngII 还能够提高成骨细胞分泌血管内皮生长因子 (VEGF), 从而促进破骨细胞的成熟、分化^[9]。

3 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 与骨代谢

绝经后妇女由于体内雌激素水平显著降低, 常伴有不同程度的骨量丢失, 从而发生骨质疏松。据调查, 大约有 50% 的高血压患者是绝经后妇女, 在服用 ACEI 治疗高血压的同时, 需要考虑其是否会对骨代谢产生影响。因此, 研究 ACEI 类药物对骨代谢的作用具有重要的临床意义。

在一项对 50 例更年期妇女的 Cohort 研究中^[13], 与非高血压人群相比, 高血压患者服用福辛普利 1 年后, 可抑制椎骨和股骨颈骨量的生理性降低。另外一项在对 3887 例中国老年人 (65 岁) 开展的横断面研究中^[14], 考察了 ACEI 的使用与骨密度 (BMD) 的相关性, 发现服用 ACEI 后, 女性股骨颈 BMD 明显提高 ($P = 0.035$), 男性股骨颈 ($P = 0.017$)、腰椎 ($P < 0.001$)、髌骨 ($P = 0.021$) 的 BMD 也显著提高, 表明 ACEI 在治疗高血压的同时, 对骨质疏松症也具有潜在治疗作用。然而, ACEI 对骨质的保护作用未能在动物实验中得到证实。去卵巢大鼠及手术对照组大鼠服用莫西普利 (10 mg/kg) 14 及 56 d 后, 药物处理组对松质骨部位没有明显作用。莫西普利与雌二醇合用时, 并不增强或减弱雌二醇防治去卵巢大鼠骨量丢失的作用^[15]。给自发性高血压去卵巢大鼠口服莫西普利 (10 mg/kg), 处理 1 周后, 血压明显下降。然而, 经药物处理 8 周后, 对胫骨样本进行骨特性分析后, 发现莫西普利对胫骨近端松质骨和中段皮质骨的成骨参数和破骨参数都没有显著作用^[16]。

与以上研究结果相反, 一项对 2111 例日本老年人 (47~95 岁) 开展的关于服用 ACEI 对 BMD 影响的长期跟踪调查显示^[17], 在对年龄、性别、饮酒、体重变化等因素校正后, 发现服用 ACEI 人群比对照组每年 BMD 下降 0.61%。总体来看, 关于 ACEI 对骨量影响的实验数据还很不全面, 需要更多的临床数据加以完善以及基础实验数据作以验证。但是, 目前的研究结果足以提示我们, 在临床选择抗高血压药物时, 需要对 ACEI 类药物对骨代谢的影响引起足够重视。

4 展望

AngII 的代谢物 Ang (1-7) 可通过其自身受体 Mas 发挥生物活性; 血管紧张素多肽代谢酶 ACE 的同源体 ACE2 其作用底物可以是 AngI 和 AngII; 肾素受体功能的研究及肾素活性抑制剂 Aliskiren 的应用, 增加了 RAS 抑制剂的选择范围^[18]。对 RAS 新的成员、新的受体、新的调节物的系统深入研究, 将进一步拓展 RAS 的生理功能, 明晰其在相关疾病发生、发展中的病理机制, 为以 RAS 作为疾病治疗靶点的药物研制提供病理生理基础。

【参考文献】

- [1] Yusuf D, Henning RH, van Gilst WH, et al. Angiotensin-(1-7): Pharmacological properties and pharmacotherapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol* 2008; 585(2-3): 303-312.
- [2] Kumar R, Boin MA. Diversity of pathways for intracellular angiotensin II synthesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(1): 33-39.
- [3] Hagihara H, Hiiuma Y, Inoue A, et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *J Endocrinol* 1998; 156(3): 543-550.
- [4] Hiiuma Y, Inoue A, Hirose S, et al. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230(1): 176-178.
- [5] Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption *in vitro*. *J Endocrinol* 1997; 152(1): 5-10.
- [6] Bandow K, Nishikawa Y, Ohnishi T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) induces RANKL, MCP-1, and MIP-1beta expression in osteoblasts through the angiotensin II type 1 receptor. *J Cell Physiol* 2007; 211(2): 392-398.
- [7] Shimizu H, Nakagami H, Osako M, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J* 2008; 22(7): 2465-2475.
- [8] Izu Y, Mizoguchi F, Kawanata A, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass. *J Biol Chem* 2009; 284(8): 4857-4864.
- [9] Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. *J Bone Miner Res* 2009; 24(2): 241-250.
- [10] Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Blockade of renin-angiotensin system in antifibrotic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(Suppl 1): S93-95.
- [11] Gulcan E, Gulcan A, Tokar S, et al. Are there any effects of angiotensin II receptor blockers on postmenopausal osteoporosis? *Med Hypotheses* 2008; 70(3): 701-702.
- [12] Li YQ, Ji H, Shen Y, et al. Chronic treatment with angiotensin AT1 receptor antagonists reduced serum but not bone TGF-beta1 levels in ovariectomized rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87(1): 51-55.
- [13] Garcia-Testa A, Monzó A, Rabanque G, et al. Evolution of the bone mass of hypertensive menopausal women in treatment with fosinopril. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(18): 692-694.
- [14] Lynn H, Kwok T, Wong SY, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 2006; 38(4): 584-588.
- [15] Stimpel M, Jee WS, Ma Y, et al. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis: effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril, 17beta-estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats. *J Hypertens* 1995; 13(12 Pt 2): 1852-1856.
- [16] Ma YF, Stimpel M, Liang H, et al. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of moexipril and hydrochlorothiazide on osteopenia in spontaneously hypertensive ovariectomized rats. *J Endocrinol* 1997; 154(3): 467-474.
- [17] Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and benzodiazepine intake on bone loss in older Japanese. *Hiroshima J Med Sci* 2008; 57(1): 17-25.
- [18] Ribeiro-Oliveira A Jr, Nogueira A, Pereira RM, et al. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(4): 787-803.

(收稿日期: 2009-09-09)