

RAS抑制剂的骨生物学作用研究进展

沙南南^{1,2} 李晓莉³ 王拥军^{1,2,4} 张岩^{1,2*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032
2. 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032
3. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093
4. 上海中医药大学康复医学院, 上海 201203

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 08-1117-04

摘要: 近来研究显示, 骨组织、骨细胞存在肾素-血管紧张素系统(RAS)组分。功能性研究发现骨骼 RAS 参与了骨质疏松症的发生、发展, 充分揭示了骨骼 RAS 在骨代谢中的重要作用。本文综述了血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂对骨代谢的改善作用与不利影响。本文有助于更好地理解组织 RAS 在调控骨健康中的生物学作用, 为临床应用 RAS 抑制剂治疗高血压或糖尿病并发症患者的用药具有指导意义。

关键词: 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素 II; 血管紧张素转化酶抑制剂; 血管紧张素受体拮抗剂; 骨质疏松

Research progress on the bone biological effects of RAS inhibitors

SHA Nannan^{1,2}, LI Xiaoli³, WANG Yongjun^{1,2,4}, ZHANG Yan^{1,2*}

1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032
2. Spine Disease Research Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032
3. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093
4. School of Rehabilitation Science, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203

Corresponding author: ZHANG Yan, E-mail: medicineyan@aliyun.com

Abstract: Recent studies have revealed the existence of renin-angiotensin system (RAS) components in bone tissue and bone cells. Functional studies demonstrated the involvement of skeletal RAS in the occurrence and development of osteoporosis, suggesting the important roles of skeletal RAS on bone metabolism. In this review we summarized the beneficial and detrimental effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on bone metabolism. The information from this review will be valuable for the better understanding of the biological effects of local RAS on bone health, as well as provide clinical guidance when the RAS inhibitors are prescribed for patients with hypertension or diabetic complications.

Key words: Renin angiotensin system; Angiotensin II; Angiotensin converting enzyme inhibitors; Angiotensin receptor blockers; Osteoporosis

肾素-血管紧张素系统(RAS)常被所熟知的是其对人体水、电解质、体液平衡等的重要调控作用, 与血压密切相关。因此, RAS 抑制剂是临床常用的一类抗高血压药物, 主要包括血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)。近来发现, RAS 组分肾素(Renin)、血管紧张素原(AGT)、ACE、血管紧张素 II(Ang II)、血管

紧张素 II 的 1 型受体(AT1R)、2 型受体(AT2R)等组分存在于局部组织, 如骨骼、心脏、血管、肾、中枢、脂肪等^[1]。体内、体外研究显示, 小鼠长骨、椎骨的松质骨部位、原代培养的骨细胞都表达有 RAS 组分^[1,2], 相关药理学研究也在不断揭示 RAS 在骨代谢调控中的生物学作用^[3,4]。本文综述了 RAS 抑制剂对骨代谢尤其是骨质疏松症作用的研究进展。

1 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)

骨质疏松症、高血压、糖尿病是多发于老年人的主要慢性病, 并且, 高血压、糖尿病也是骨质疏松症

基金项目: 国家中医临床研究基地项目-龙医创新团队(LYCX-01); 上海市自然科学基金(17ZR1430800)

* 通讯作者: 张岩, Email: medicineyan@aliyun.com

的高风险因素。由于 ACEI 通常用于治疗高血压、心力衰竭以及糖尿病并发症,如糖尿病肾病^[3,4],因此,非常有必要研究这些药物是否对骨代谢平衡有一定的干预作用。

前期临床研究表明,ACEI 干预能够增加骨密度、减少骨折风险^[5,6]。相对于未使用 ACEI 药物福辛普利治疗的绝经期高血压女性,使用该药物治疗后,能够有效抑制生理性的骨量减少^[7]。英国实施的一个大型病例对照研究显示,骨折风险的减少与 ACEI 的长期使用有关^[5],另在包含 134 例低至中度高血压和恒定的骨密度的患者中所进行的开放性、前瞻性研究,发现使用 ACEI 药物喹那普利治疗,能够提高血浆钙和 25-羟基维生素 D 水平^[8]。具有 ACE DD 基因型的人群体内血管紧张素 II 水平较高,但喹那普利的应用,可以显著提高 ACE DD 基因型女性腰椎的骨密度(BMD)^[8]。来自香港的研究小组进行了两个大规模队列研究,发现在香港居住的老年男性,ACEI 使用者比未使用者的髌关节、股骨颈和腰椎有更高的 BMD。同样,女性 ACEI 使用者股骨颈的 BMD 也比非使用者显著提高^[9]。因此,以上临床数据提示,ACEI 的使用具有一定的骨保护作用。

然而,最近的一些临床试验数据,与以上结果存在一定矛盾。证据表明,ACEI 的使用不能改变骨折的发生率和骨折风险^[10],甚至导致骨损失的进一步增强^[4,11]。来自我国香港的相同研究组也提出,连续使用 ACEI 的女性患者,其髌关节和股骨颈的骨流失增多^[12]。美国开展的针对男性的大样本研究结果也支持这一理论,ACEI 的使用和骨损失的增加是正相关的^[4]。此外,日本所进行的另一项前瞻性研究显示,ACEI 的使用和日本老年人股骨颈的骨损失增加有关^[11]。

同临床研究结果相似,目前关于 ACEI 的骨生物学作用,体内动物实验的结果也不尽一致。ACEI 药物依那普利(10~20 mg/kg, i. g.)对去卵巢大鼠^[13]或自发性高血压去卵巢大鼠^[14]没有任何骨保护作用;同样,依那普利在推荐的治疗高血压剂量下(0.4 mg/kg, i. p),也没有引起雌性 Wistar 大鼠骨密度或者股骨形态学参数的显著变化^[15]。另一个 ACEI 药物莫西普利,当单独给予 10 mg/kg 的口服剂量,对去卵巢大鼠或假手术组大鼠的松质骨部位无明显影响,但它也并不妨碍 17 β -雌二醇的骨保护作用^[16]。尽管依那普利能够有效改善自发性高血压小鼠骨质疏松症^[17],卡托普利(1.5 mg/kg)增加

去卵巢大鼠腰椎(L₄)骨小梁面积、增加 L₅ 的断裂应力和弹性模量等生物力学性能^[18],然而,我们最近的研究结果表明,卡托普利(10 mg/kg, i. g)显著提高 1 型糖尿病小鼠血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP 5b)水平,并有降低松质骨 BMD、损伤胫骨近端、股骨远端松质骨微结构的趋势^[3]。同样,使用培哚普利(3 mg/(kg·d), i. g)干预 10 周,能显著降低动物股骨远端干骺端 BMD^[19]。

Ang II 对骨组织能够产生显著不利影响,而 ACE 是产生 Ang II 的主要代谢酶,这似乎与 ACEI 类药物不能改善甚至加快人和动物的骨损失存在明显地矛盾。由于 ACE 水平的微量变化影响缓激肽的能力远强于对 Ang II 产生水平的影响,换句话说,相对小的 ACE 水平改变更多的是影响缓激肽系统^[20],而已有研究显示,缓激肽可刺激骨吸收,降低成骨功能,减少骨密度^[12]。另一个可能的原因,虽然短期 ACEI 治疗与 Ang II 水平降低有关,但是,一些证据表明长期的 ACEI 干预会导致 Ang II 朝向基线水平回升的现象,即所谓的“血管紧张素转化酶逃逸现象”^[12]。这种整合反馈机制还没有得到充分的证明,需要进行更多的研究去阐明。总之,ACEI 干预对骨健康存在潜在的风险,当进行降压治疗、糖尿病并发症治疗时,特别是对伴有骨量减少、骨质疏松症的绝经后女性,应用 ACEI 类药物需要警惕其对骨代谢的影响^[16]。

2 血管紧张素受体拮抗剂(ARB)

ARB 类药物与 ACEI 药物的临床适应症较为一致。在美国,通常当患者对 ACEI 药物耐受性较差时,会选择使用 ARB 药物,因此,使用 ARB 药物干预的人群较少^[4],而关于 ARB 与骨密度相关性、与骨折风险相关性的临床研究报道较少^[10]。从已有的临床和动物研究结果分析来看,ARB 对骨功能的影响存在一定的不确定性。

加拿大安大略省进行的一项采用倾向性评分匹配的回顾性队列研究,探讨高血压老年患者经 ARB 或 ACEI 干预后的骨质疏松性骨折风险,发现 ARB 与 ACEI 对髌部以及其它骨质疏松性骨折部位的影响没有显著差异^[21]。另一项对参保并诊断为高血压的人群进行的大型队列研究表明,当采用 ARB 单一药物干预,其对骨折发生的相对风险随着用药进程具有较好的改善作用^[10]。然而,一项来自 6 个不同地区的针对社区老人开展的大样本研究表明,ARB 的使用对老年人骨损失没有任何显著影响^[4]。

动物实验结果也显示,ARB对骨代谢的影响存在一定的矛盾。使用替米沙坦、奥美沙坦、或氯沙坦治疗后,能减少去卵巢小鼠的骨损失^[13],减缓去卵巢大鼠骨密度的减少^[22],还能增加去卵巢大鼠股骨的骨强度、骨量和骨小梁的连接密度^[23,24]。此外,替米沙坦通过维持PPAR γ 丝氨酸112位点磷酸化,有效阻断噻唑烷二酮的抑成骨活性,从而,抑制噻唑烷二酮诱导的骨损失^[25],而且,替米沙坦还能够促进小鼠模型的骨折愈合^[26]。然而,一些研究报道显示,ARB对正常雌性大鼠^[15]、2型糖尿病小鼠^[25]、去卵巢大鼠^[27]或者去睾丸大鼠^[28]的骨特性没有明显作用。更为重要的是,研究发现ARB在某些动物模型上,可以导致动物骨损失的增多^[17,29]。给转基因高血压小鼠以氯沙坦干预,导致小鼠低骨量表型的恶化^[17]。我们的前期研究发现,1型糖尿病小鼠经氯沙坦干预后,由于代偿性地激活骨组织RAS,主要表现为骨组织肾素、Ang II表达上调,因此,有增加骨量丢失和骨小梁微结构恶化的趋势^[29]。

3 展望

由于ACEI类药物、ARB类药物都会引起负反馈性的肾素表达上调,因此,两类药物都不能完全阻断RAS级联^[30]。肾素表达增加能够加速Ang I的转换,并最终使Ang II生成增加,这在很大程度上限制了RAS抑制剂的疗效^[31]。同时,肾素还能够通过与(前)肾素受体结合,引起Ang II非依赖性地组织损伤^[32]。最近的体内研究显示,肾素抑制剂有效保护去卵巢小鼠骨小梁^[33]和腰椎^[34]的损伤。因此,有必要进一步探索与单一的RAS抑制剂干预相比,是否ARB或ACEI与肾素抑制剂联合使用,如阿利吉仑,对组织损伤(如骨质疏松症)会产生更好的治疗效果。

如本文所述,组织RAS在骨代谢的调控中起着关键作用。然而,在过去的10年里,一些研究提出另一支RAS臂的存在,即ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴^[35]。对ACE同源异构酶ACE2的发现,揭开了关键性活性肽Ang-(1-7)的存在及其酶合成途径。Ang-(1-7)除了对已知的心血管、肾脏的作用外,发现其对多种不同的器官组织有广泛的病理生理作用^[36]。这个七肽物质通过与区别于AT1R、AT2R的G蛋白-偶联受体Mas结合发挥作用^[37]。研究显示,ACE2/Ang-(1-7)/Mas轴能够抵消ACE/Ang II/AT1轴产生的大部分组织损伤作用,尤其是在病理条件下^[38],例如心脏功能障碍、高血压、降压感受性

反射功能障碍、内皮功能障碍、生殖功能下降、血栓生成增加等^[36]。因此,在维持、调控骨代谢平衡过程中,RAS双轴系统的网络对话、交互作用有待进一步研究,这也将有助于更好地理解骨代谢疾病的分子致病机制。

【参 考 文 献】

- [1] 潘海,张岩. RAS抑制剂对心血管、胰岛及骨骼的保护作用. 基础医学与临床, 2014, 34(9):1277-1280.
Pan H, Zhang Y. Protective role of RAS inhibitors in cardiovascular, pancreas islet and bone tissue. Basic & Clinical Medicine, 2014, 34(9):1277-1280. (in Chinese)
- [2] 刘金鑫,张方怡,张岩. 血管紧张素II调控骨代谢的研究进展. 中国药理学通报, 2015, 31(4):458-461.
Liu JX, Zhang FY, Zhang Y. Research progress on the regulation of angiotensin II on bone metabolism. Chinese Pharmacological Bulletin, 2015, 31(4):458-461. (in Chinese)
- [3] Diao TY, Pan H, Gu SS, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, captopril, on bone of mice with streptozotocin-induced type 1 diabetes. J Bone Miner Metab, 2014;32:261-270.
- [4] Kwok T, Leung J, Zhang YF, et al. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men? Osteoporos Int, 2012;23:2159-2167.
- [5] Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA, 2004, 292:1326-1332.
- [6] 张岩,邓红文. 肾素-血管紧张素系统在骨生物学活性中的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(1):64-66.
Zhang Y, Deng HW. Research progression of the bone biological activity of renin-angiotensin system. Chin J Osteoporos, 2010, 16(1):64-66. (in Chinese)
- [7] García-Testal A, Monzó A, Rabanaque G, et al. Evolution of the bone mass of hypertense menopausal women in treatment with fosinopril. Med Clin (Barc), 2006, 127: 692-694.
- [8] Pérez-Castrillón JL, Silva J, Justo I, et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. Am J Hypertens, 2003, 16:453-459.
- [9] 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, 38:584-588.
- [10] Solomon DH, Mogun H, Garneau K, et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. J Bone Miner Res, 2011, 26:1561-1567.
- [11] 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, 57:17-25.
- [12] Zhang YF, Qin L, Leung PC, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor use on bone loss in elderly Chinese. J Bone Miner Metab, 2012, 30:666-673.
- [13] Kang KY, Kang Y, Kim M, et al. The effects of antihypertensive

- drugs on bone mineral density in ovariectomized mice. *J Korean Med Sci*, 2013, 28:1139-1144.
- [14] 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, 154:467-474.
- [15] Broulik PD, Tesar V, Zima T, et al. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of enalapril and AT1 receptor antagonist losartan in female rats. *Physiol Res*, 2001, 50:353-358.
- [16] 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, 13:1852-1856.
- [17] Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. *J Bone Miner Res*, 2009, 24:241-250.
- [18] Liu YY, Yao WM, Wu T, et al. Captopril improves osteopenia in ovariectomized rats and promotes bone formation in osteoblasts. *J Bone Miner Metab*, 2011, 29:149-158.
- [19] Garcia P, Schwenzer S, Slotta JE, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation - role of a local renin-angiotensin system. *Br J Pharmacol*, 2010, 159:1672-1680.
- [20] Kakoki M, Sullivan KA, Backus C, et al. Lack of both bradykinin B1 and B2 receptors enhances nephropathy, neuropathy, and bone mineral loss in Akita diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107:10190-10195.
- [21] Butt DA, Mamdani M, Gomes T, et al. Risk of osteoporotic fractures with angiotensin II receptor blockers versus angiotensin converting-enzyme inhibitors in hypertensive community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res*, 2014, 29:2483-2488.
- [22] Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J*, 2008, 22:2465-2475.
- [23] Donmez BO, Ozdemir S, Sarikanat M, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker on osteoporotic rat femurs. *Pharmacol Rep*, 2012, 64:878-888.
- [24] Rajkumar DS, Faitelson AV, Gudyrev OS. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. *J Osteoporos*, 2013, 2013:325693.
- [25] Kolli V, Stechschulte LA, Dowling AR, et al. Partial agonist, telmisartan, maintains PPAR γ serine 112 phosphorylation, and does not affect osteoblast differentiation and bone mass. *PLoS One*, 2014, 9:e96323.
- [26] Zhao X, Wang JX, Feng YF, et al. Systemic treatment with telmisartan improves femur fracture healing in mice. *PLoS One*, 2014, 9:e92085.
- [27] 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, 87:51-55.
- [28] Zhang YF, Qin L, Kwok TC, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan on bone deterioration in orchietomized male hypertensive and normotensive rats. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126:2661-2665.
- [29] Zhang Y, Diao TY, Gu SS, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on bones in mice with type 1 diabetes induced by streptozotocin. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 15: 218-227.
- [30] Koid SS, Ziogas J, Campbell DJ. Aliskiren reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by a bradykinin B2 receptor- and angiotensin AT2 receptor-mediated mechanism. *Hypertension*, 2014, 63:768-773.
- [31] Zhang Z, Zhang Y, Ning G, et al. Combination therapy with AT1 receptor blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 15896-15901.
- [32] Hayakawa Y, Aoyama T, Yokoyama C, et al. High salt intake damages the heart through activation of cardiac (pro) renin receptors even at an early stage of hypertension. *PLoS One*, 2015, 10:e0120453.
- [33] Zhang Y, Wang L, Song Y, et al. Renin inhibitor aliskiren exerts beneficial effect on trabecular bone by regulating skeletal renin-angiotensin system and kallikrein-kinin system in ovariectomized mice. *Osteoporos Int*, 2016, 27:1083-1092.
- [34] Zhang FY, Yang FJ, Yang JL, et al. Renin inhibition improves ovariectomy-induced osteoporosis of lumbar vertebra in mice. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37:1994-1997.
- [35] Passos-Silva DG, Verano-Braga T, Santos RA. Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124:443-456.
- [36] Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol*, 2013, 216: R1-R17.
- [37] Horiuchi M, Iwanami J, Mogi M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123:193-203.
- [40] Wong TP, Ho KY, Ng EK, et al. Upregulation of ACE2-ANG-(1-7)-Mas axis in jejunal enterocytes of type 1 diabetic rats; implications for glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303:E669-E681.

(收稿日期:2016-09-26;修回日期:2016-11-08)