

肾素-血管紧张素系统在年龄相关性黄斑变性中的研究

骆挺, 彭惠

作者单位: (400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 骆挺, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 彭惠, 女, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. 493784434@qq.com

收稿日期: 2015-02-04 修回日期: 2015-05-13

Research of renin-angiotensin system in age-related macular degeneration

Ting Luo, Hui Peng

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Hui Peng. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. 493784434@qq.com

Received: 2015-02-04 Accepted: 2015-05-13

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic progressive macular disease that occurs mostly in people over the age of 50, which is the main eye disease that causes loss of vision in the elderly in developed countries. Along with coming of aging population in our country, the incidence of AMD is increasing, but its pathogenesis is still unclear, the latest research shows that eye tissues are with independent synthetic renin-angiotensin system (RAS) capabilities, besides numbers of studies have shown that the RAS in early and late AMD were directly involved in the disease development and played an important role in the pathogenesis, this paper gives a brief review of research progress on mechanism of RAS in AMD.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; renin-angiotensin system; angiotensin II; pathogenesis

Citation: Luo T, Peng H. Research of renin-angiotensin system in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(6):997-999

摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种常见于 50 岁以上人群的慢性进行性退化的黄斑疾病, 是发达国家老年人视力丧失的主要原因。在我国随着人口老龄化的到来, 该病的发病率也逐年上升, 但其发病机制尚不明确。最新研究表明, 眼局部具有独立形成肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的能力, 并且多项研究表明 RAS 在 AMD 的早期和晚期均

直接参与了疾病的发生发展, 在 AMD 的发病过程中起到了重要作用, 本文就关于 RAS 在 AMD 中的作用机制做一简要综述。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素 II; 发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.6.15

引用: 骆挺, 彭惠. 肾素-血管紧张素系统在年龄相关性黄斑变性中的研究. *国际眼科杂志* 2015;15(6):997-999

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是老年人视力丧失的一大主要原因, 其发病机制目前尚不清楚, 目前认为是遗传因素、年龄、代谢障碍、慢性光损伤、炎症、心血管疾病等多种因素长期共同作用的结果。近年来随着心血管疾病的发病率逐渐上升, RAS 系统的相关研究成为热点, 并且已经证实眼局部存在相对独立的 RAS 系统, 为我们研究其在眼部的致病作用提供了契机, 了解其在 AMD 中的作用机制对于预防和指导治疗 AMD 可能具有重要意义。

1 年龄相关性黄斑变性

AMD 是一种严重影响中心视力的常见视网膜变性疾病, 发病确切机制不明, 目前认为其可能与视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 的代谢功能衰退有关。AMD 分为干性和湿性两类, 干性 AMD 表现为黄斑区玻璃膜疣形成、RPE 及脉络膜毛细血管萎缩; 湿性 AMD 则主要表现为脉络膜新生血管进入 RPE 下, 从而引起一系列的渗出、出血和瘢痕形成。目前对于干性 AMD 尚无有效治疗方法, 湿性 AMD 主要治疗方法为抗 VEGF 药物玻璃体内注射, 此外还有激光光凝、光动力疗法、经瞳孔温热疗法等, 根据患者具体情况可有不同选择, 但仍有相当部分人群不能得到有效救治。

2 RAS 的构成及其作用

RAS 是人体内重要的体液调节系统, 当循环血量减少或肾疾病导致肾血流量减少时, 肾小球旁器的球旁细胞分泌肾素入血, 使血中由肝生成的血管紧张素原经肾素途径生成血管紧张素 I (Ag I), 后者又经一系列不同酶的水解, 生成许多不同肽段, 构成血管紧张素家族, 其成员包括 Ag I 和血管紧张素 II (Ag II)、血管紧张素 III (Ag III) 等。目前以 Ag II 的生物学效应最为重要, 研究最为广泛, 以往认为 Ag II 主要作用为引起交感神经兴奋、血管收缩、醛固酮的释放, 同时通过调节肾脏的功能来达到控制血压的目的。近年来 Ag II 被证实直接或间接地参与到了促进细胞凋亡、肥大、新生血管形成、炎症以及纤维化等病理过程, 且这些作用主要是经过激动血管紧张素受体 II 的 1 型受体 (AT1R) 所产生的^[1-4]。

3 RAS 在眼部组织的独立性

从1977年 Igc 等^[5]首先发现视网膜及睫状体中存在RAS活动以来, Savaskan 等相继在人及动物眼睛的脉络膜、玻璃体、虹膜、前房等部位发现了参与RAS的各种介质成分, 这些部位RAS介质的发现为其生物学效应提供了分子基础^[6-9]。然而眼内这些RAS介质如肾素、Ag II的来源却一直备受争议。Milenkovic 等^[10]在动物实验中证实了RPE具有分泌肾素的能力, 并且在RPE的基底膜发现了AT1R的存在, 而在对人眼研究中, Wagner 等^[11]发现肾素mRNA只存在于视网膜色素上皮层、脉络膜和视网膜, 而不存在于前部葡萄膜和巩膜。利用反转录多聚酶链反应技术检测发现, 在肾素mRNA阳性表达的组织中, 血管紧张素原和血管紧张素转化酶两种基因的表达也呈阳性, 从而在基因水平证实了眼组织具有独立合成RAS的能力。同时 Cunha-Vaz 等^[12,13]证实了血管紧张素原、Ag I 和 Ag II是不能直接透过血-眼屏障的, 这也从侧面证实了眼内局部Ag II的生成。

4 RAS 在眼部黄斑变性发病中的致病作用

4.1 RAS 在干性AMD中的致病作用 干性AMD又称萎缩型AMD, 其主要的病理改变为因年龄的增长, RPE功能逐渐减退导致不能消化的代谢产物越来越多堆积在RPE与Bruch膜之间, 形成大量的玻璃膜疣, 从而引起RPE-Bruch膜-脉络膜毛细血管复合体变性, 导致黄斑区和后极部视网膜脉络膜发生萎缩。Anderson 等^[14]通过电子显微镜观察到AMD患者眼睛中RPE基底侧的一些代谢产物可以穿过RPE基底膜沉积到Bruch膜的内外胶原层, 其确切机制尚不明确, 不过研究普遍认为其与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的代谢有关, RPE处ECM的更新代谢又主要取决于基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和结构蛋白的合成。

4.1.1 基质金属蛋白酶 MMPs是一大类能降解各种细胞外基质成分的蛋白水解酶, 其通过降解基底膜的各种组成成分如胶原蛋白、层黏连蛋白等在肿瘤侵袭转移过程中起到重要作用, 而在人眼中已经证实, RPE能够合成MMPs, 尤其是MMP-2和MMP-14^[15], 其中MMP-2是RPE合成最丰富和最有显著意义的MMP酶, 其对RPE基底膜和Bruch膜的细胞外基质蛋白的降解起重要作用。研究发现Ag II在人体RPE内通过与AT1R结合, 使p38丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化, 增加MMP-2的活性和MMP-14的表达, 促进RPE基底膜的降解, 使基底层沉着迁移, 玻璃膜疣形成, 而抑制MAPK通路则会使MMPs的上调消失^[16]。

4.1.2 胶原蛋白 作为RPE基底膜和Bruch膜的重要组成部分, 胶原蛋白IV也受到Ag II的影响, 研究发现胶原蛋白IV在100nmol/L浓度的Ag II作用下会发生降解, 在这个过程中AT1R和AT2R起到协同作用。不同于胶原蛋白IV, 另外一基底膜主要组成成分层黏连蛋白在Ag II刺激时并未发生改变^[15]。另外, 随着越来越多研究表明在人视网膜RPE处存在肾素原受体(prorenin receptor, PRR)的表达, 肾素原和肾素原受体在AMD的作用被进一步发现, 既往肾素原仅被看作是肾素的前体, 并未发现其生物活性。近年研究发现, 肾素原也具有一定的生物学功能, Alcazar 等^[17]通过肾素原刺激PRR后可以观察到胶原蛋白I明显增加, 而其他ECM成分如胶原蛋白IV和层黏连蛋白等并未有所改变, 并认为增加的胶原蛋白I有助于沉

积物的形成或者使ECM增厚, 使RPE处的营养代谢产物排出受阻, 最终导致AMD的形成。

4.2 RAS 在湿性AMD中的致病作用 湿性AMD的主要病理改变为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成, 其通过Bruch膜缺损处进入视网膜色素上皮下和视网膜神经上皮间隙, 引起渗出、出血、机化、瘢痕形成, 通常病情进展迅速, 导致中心视力丧失, 短期内可导致视力明显下降。Nagai 等^[18]在AMD患者离体的新生血管膜及激光诱导的小鼠内均可观察到血管内皮上Ag II, AT1R和AT2R的表达, 并且在激光诱导的AMD小鼠CNV模型中, CNV的容量可被AT1R阻滞剂替米沙坦显著抑制, 使用替米沙坦可以观察到眼内单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、黏附分子、IL-6、血管内皮生长因子(VEGF)、VEGF受体VEGFR-1和VEGFR-2表达减少, 以上细胞因子间接促进新生血管的形成, 尤其是VEGF, 其被认为是目前最强的新生血管生长因子, 是各种新生血管性视网膜病变的核心作用因子, 各种致病因子都是通过VEGF促进新生血管形成的, 这表明AT1R介导的炎症反应在CNV的形成过程中具有重要作用, 而使用AT2R阻滞剂并不能观察到这种现象^[19]。另外 Otani 等^[20]研究发现, Ag II可以通过增加VEGFR-2的表达来间接促进血管内皮细胞的有丝分裂, 从而导致CNV的形成, 更有趣的是Nagai 等^[21]发现阻断AT1R后会选择性抑制病理性的CNV形成, 而对生理性的CNV不起作用。不仅如此, 在激光诱导形成的CNV模型中, 有研究显示同样观察到在使用血管紧张素酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、肾素受体阻滞剂(PRRB)后其病灶有明显缩小, 并且AT1R敲除的小鼠对激光诱导形成CNV有一定抵抗作用。缺氧可以刺激VEGF的表达从而促进CNV的形成, 而在这个过程中主要与缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的调节密切相关, 有些反应尽管带有适应代偿性质, 但也常给机体带来病理性损害。Richard 等^[22]已经在血管平滑肌细胞内发现Ag II具有增加HIF-1表达的能力, 甚至这种能力远高于缺氧状态下所引起的改变, 而Sheridan 等^[23]在人脉络膜毛细血管膜内同样发现HIF-1的存在, 当它与VEGF编码基因结合后可以促进RPE内VEGF的表达^[24,25], 从而导致CNV的形成。此外, 脉络膜最内的毛细血管层是脉络膜循环的功能性营养单位^[26], 其主要由连续排列的内皮细胞、位于毛细血管外周的周细胞以及包绕内皮细胞和周细胞的基底膜组成, 而Ag II具有促进周细胞的收缩作用^[27], 使血管管径变小, 局部血流量减少, 缺氧加重, VEGF的表达增加。同时既往研究发现血管生成素(Ang)家族和它们的受体Tie2在CNV的形成过程中具有重要作用, Otani 等^[28]发现在牛视网膜内皮细胞培养液中加入Ag II可以通过与AT1R结合经由PKC和MAPK信号通路选择性促进Ag II而非Ag I的表达增加, Ag II表达增加可竞争性地与Tie2受体结合后阻断Ang I抗血管内皮细胞凋亡的作用, 促进CNV的形成, 并且在鼠角膜新生血管模型中也可看到这种改变。

5 展望

伴随着全球逐步迈入人口老龄化, AMD的发病率不断上升, AMD的治疗相对单一局限, 进一步探索阐明AMD发病机制及开发AMD有效治疗药物变得尤为重要, 而随着高血压人群的不断增多, RAS作为其研究热点之一为我们提供了契机。大量研究表明RAS的激活对AMD

的发生发展起到重要作用,而作为 RAS 阻滞剂的 ACEI, ARB 和 PRRB 已经在治疗心血管疾病方面发挥了重要作用,而在眼内的研究表明它们具有阻碍玻璃膜疣和新生血管形成等作用,相信随着研究的进一步深入,将为我们治疗 AMD 提供一条新的选择途径。

参考文献

- 1 Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med* 2010; 2(7):247-257
- 2 Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME, et al. Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 36(6):1099-1104
- 3 Stegbauer J, Coffman TM. New insights into angiotensin receptor actions: from blood pressure to aging. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(1):84-88
- 4 Willis LM, El-Remessy AB, Somanath PR, et al. Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120(8):307-319
- 5 Igit R, Robinson CJ, Milosevic Z, et al. Activity of renin and angiotensin I converting enzyme in retina and ciliary body (author's transl). *Lijec Vjesn* 1977; 99(8):482-484
- 6 Wheeler-Schilling TH, Kohler K, Sautter M, et al. Angiotensin II receptor subtype gene expression and cellular localization in the retina and non-neuronal ocular tissues of the rat. *Eur J Neurosci* 1999; 11(10):3387-3394
- 7 Savaskan E, Löffler KU, Meier F, et al. Immunohistochemical localization of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in human ocular tissues. *Ophthalmic Res* 2004; 36(6):312-320
- 8 Senanayake Pd, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(7):3301-3311
- 9 Striker GE, Praddaude F, Alcazar O, et al. Regulation of angiotensin II receptors and extracellular matrix turnover in human retinal pigment epithelium: role of angiotensin II. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(6):1633-1646
- 10 Milenkovic VM, Brockmann M, Meyer C, et al. Regulation of the renin expression in the retinal pigment epithelium by systemic stimuli. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(2):396-403
- 11 Wagner J, Jan Danser AH, Derckx FH, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(10):159-163
- 12 Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol* 1979; 23(5):279-296
- 13 Danser AH, Derckx FH, Admiraal PJ, et al. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(3):1008-1018
- 14 Anderson DR, Davis EB. Glaucoma, capillaries and pericytes.

Preliminary evidence that carbon dioxide relaxes pericyte contractile tone. *Ophthalmologica* 1996; 210(5):280-284

- 15 Striker GE, Praddaude F, Alcazar O, et al. Regulation of angiotensin II receptors and extracellular matrix turnover in human retinal pigment epithelium: role of angiotensin II. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(6):1633-1646
- 16 Pons M, Cousins SW, Alcazar O, et al. Angiotensin II-induced MMP-2 activity and MMP-14 and basigin protein expression are mediated via the angiotensin II receptor type 1-mitogen-activated protein kinase 1 pathway in retinal pigment epithelium: implications for age-related macular degeneration. *Am J Pathol* 2011; 178(6):2665-2681
- 17 Alcazar O, Cousins SW, Striker GE, et al. (Pro)renin receptor is expressed in human retinal pigment epithelium and participates in extracellular matrix remodeling. *Exp Eye Res* 2009; 89(5):638-647
- 18 Nagai N, Oike Y, Izumi-Nagai K, et al. Angiotensin II type 1 receptor-mediated inflammation is required for choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(10):2252-2259
- 19 Ishibashi T, Hata Y, Yoshikawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 35(3):159-167
- 20 Otani A, Takagi H, Suzuma K, et al. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ Res* 1998; 82(5):619-628
- 21 Nagai N, Noda K, Urano T, et al. Selective suppression of pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization by blocking the angiotensin II type 1 receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(3):1078-1084
- 22 Richard DE, Berra E, Pouyssegur J. Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1alpha in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2000; 275(35):26765-26771
- 23 Sheridan CM, Pate S, Hiscott P, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in human choroidal neovascular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 47(10):1361-1367
- 24 Martin G, Schlunck G, Hansen LL, et al. Differential expression of angioregulatory factors in normal and CNV-derived human retinal pigment epithelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 42(4):321-326
- 25 Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006; 83(3):473-483
- 26 张承芬. 眼底病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2010:15
- 27 Kawamura H, Kobayashi M, Qing Li, et al. Effects of angiotensin II on the pericyte-containing microvasculature of the rat retina. *J Physiol* 2004; 561(Pt 3):671-683
- 28 Otani A, Takagi H, Oh H, et al. Angiotensin II induces expression of the Tie2 receptor ligand, angiopoietin-2, in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes* 2001; 50(4):867-875