

• 综述 •

肝组织肾素-血管紧张素-醛固酮系统与肝纤维化的关系

张 敏 吴万春

摘要:慢性肝损伤过程中常伴有肝组织局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,RAAS 激活后产生的局部组织血管紧张素-Ⅱ(Ang Ⅱ)和醛固酮是促进肝纤维化形成的两大重要因素,在肝纤维化的治疗中有效的阻止 RAAS 系统可以改善预后。

关键词:肝纤维化;局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统;血管紧张素-Ⅱ;醛固酮

Research progress of relationship between a local RAAS and liver fibrosis ZHANG Min, WU Wan-chun. Department of Gastroenterology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu(241001), China

Abstract: The activation of local renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS) is a pathological change appearing in the occurrence and development of various kinds of chronic liver diseases. The change of angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) and aldosterone in liver tissue can affect the process of liver fibrosis. In the treatment of liver fibrosis, to prevent the activation of RAAS system effectively can improve the prognosis.

Keywords: Liver fibrosis; Local renin-angiotensin-aldosterone system; Angiotensin; Aldosterone

肝纤维化是肝损伤后的修复过程,损伤的肝组织内的肌纤维母细胞(HM)为形成大量胶原并沉积于局部的元凶。HM 主要由 HSC 转化而来,部分静止型 HSC 主要为维生素 A 的贮存场所,可产生少量 ECM。肝损伤后造成肝细胞凋亡,凋亡小体激活 Kupffer 细胞产生的转化生长因子 β 等细胞因子可介导 HSC 转化成 HM 细胞。因此,去除肝损害病因,保护肝细胞,促使 HM 凋亡,阻断其形成胶原纤维的信号通路,促使胶原纤维降解均可成为抗肝纤维化治疗的靶分子。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)为近二十多年来临床运用最为成功的科研成果,传统的观念认为:RAAS 是一个循环的内分泌系统,近年陆续研究发现,完整的 RAAS 生化链广泛存在于心、脑、血管、肺和肝脏等肾外组织。且与脏器纤维化密切相关,本综述主要探讨 RAAS 与肝纤维化的关系。

1 肝脏内 RAAS 的分布

活化的肝星状细胞存在局部的 RAAS。肝星状细胞可以合成血管紧张素原,然后分解构成血管紧张素Ⅰ,血管紧张素Ⅰ经过进一步转化成为活性的血管紧张素(Ang Ⅱ)。张晶等^[1]采用放射免疫法检测到活化的大鼠肝星状细胞中存在肾素、Ang Ⅱ 和醛固酮,PCR 法可检测到肾素和血管紧张素转换酶 mRNA。进一步研究发现,大鼠肝星状细胞能够表达 RAAS 的全部成分,并合成该系统的主要活性物质—Ang Ⅱ,Ang Ⅱ 是 RAAS 中最为重要的生物活

性物质,在肝星状细胞激活过程中逐渐升高。Ang Ⅱ 还能够正反馈调节肝星状细胞表达 RAAS。Bataller 等^[2]发现,在活化的人类肝星状细胞中,肾素和血管紧张素转换酶都呈高表达,在胞浆内可以检测到 Ang Ⅱ,细胞表面存在 AT1R,表明在活化的人类肝星状细胞存在 RAAS 并合成 Ang Ⅱ。近年来,Ikura 等^[3]研究发现,在肝硬化患者的血管平滑肌细胞、激活的星型细胞和肝实质细胞中均有 AT1R 的表达。AT1R 阳性的血管和肌成纤维细胞在纤维间隔和硬化灶中显著增多,但是,与正常对照组相比,硬化肝脏中总的 AT1R 表达却减少。AT1R 阳性血管的增加与门脉高压的程度有关。ACE 在硬化肝脏中的表达增多。提示在硬化肝脏中 AT1R 的表达转移并集中于血管和肌成纤维细胞。同时,醛固酮也已被证实是胶原合成和有丝分裂的强烈刺激之一,研究者通过研究发现,肝组织中肝星状细胞能够合成醛固酮,而且,肝组织中存在醛固酮发挥作用的前提,即醛固酮受体和 11 β 羟类固醇。

2 RAAS 参与肝纤维化的发生

2.1 细胞水平研究

魏红山^[4]等将不同浓度的 Ang Ⅱ 加入体外培养的大鼠肝星状细胞,结果发现,Ang Ⅱ 可以剂量依赖性地促进肝星状细胞合成胶原。汪余勤等^[5]也证实,Ang Ⅱ 可促进肝星状细胞核酸、蛋白质和胶原的合成,并推测 Ang Ⅱ 可能是通过与肝星状细胞膜上的 AT1R 结合后,激活一系列信号转导途径,使转化生长因子 β 1(TGF- β 1)和血小板源生长因子表达增加,从而刺激肝星状细胞合成胶原增加。近来亦

作者单位:241001 安徽,皖南医学院弋矶山医院消化科

有报道,Ang II能促进肝星状细胞合成Ⅲ型胶原蛋白,以及促进Ⅲ型胶原 mRNA 的表达水平,提示 Ang II 可促进肝星状细胞合成胶原增加,同时,在门静脉高压症发病机制中具有重要作用。

Rombouts 等^[6]用不同浓度的 ALD 作用于培养的肝星状细胞以特异性免疫沉淀、磷显像法检测 I、Ⅲ、Ⅳ型前胶原及层黏蛋白、纤维联结素,结果发现 I、Ⅳ型前胶原合成明显增加。坎利酸内酯是螺内酯在体内的活性代谢产物,Caligiuri 等^[7]通过研究发现:坎利酸内酯作为一种醛固酮拮抗剂,可以剂量依赖方式减少 TGF- β 、PDGF 诱导的人肝星状细胞的增殖、活化,减少 I、Ⅳ型前胶原及纤维连接素的合成。

2.2 动物水平研究

为观察 RAAS 在肝纤维化发生过程中的作用,Julie 等^[8]将血管紧张素转化酶抑制剂卡托普应用于肝纤维化大鼠的治疗,结果显示:肝纤维化明显减轻,I 型胶原及 TGF- β 1 mRNA 表达也明显减低。Yoshiji 等^[9]发现 AT1RA (Candesartan) 可减轻大鼠肝纤维化,降低肝纤维化血清标志物和 TGF- β 1 mRNA 等表达水平。国内也有报道,AT1RA 能明显抑制四氯化碳诱导的肝硬化大鼠 I 型胶原蛋白的合成及其 mRNA 的表达,并减轻肝纤维化的发展。Xishan 等^[10]证明了肝纤维化形成时醛固酮合成酶基因(CYP11B2 mRNA)在 HSC 中表达增强,安体舒通对早期肝纤维化具有抑制作用。Zhang 等^[11]用复合因素复制大鼠肝纤维化模型,造模的同时给予螺内酯治疗,结果发现螺内酯可以使 I、Ⅲ型胶原增生程度明显减轻,证实螺内酯对肝纤维化有一定的预防作用,由此推测,阻断 RAAS 系统可以有有效的防治肝纤维化。

2.3 临床研究

RAAS 在临床作用中进展显著,Ang II 在慢性肝脏疾病的各个阶段都发挥重要作用,Yokohama 与 Hirose 等^[12-13]报道:ARB 对临床脂肪肝的患者具有明显的治疗作用。Warner 与 Ueki 等^[14-15]报道:ACEI 可以有效逆转肝纤维化中的多项指标,国外一些实验及临床证实阻断 Ang II 可以有效降低门静脉压力,是肝硬化门静脉高压治疗的有效手段^[16-17]。还有研究表明^[18],肝硬化患者血浆 Ang II 水平显著升高,并与 Child-Pugh 分级密切相关,C 级患者明显高于 A、B 级,表明肝硬化患者血浆 Ang II 水平与肝脏的受损程度密切相关,以上研究都表明,阻断 Ang II 的药物在慢性肝脏疾病的防治中是一个非常具有前途的药物。应用血管紧张素转换酶抑制剂治疗可使肝纤维化减轻,目前正在进行扩大

临床试验,由于本药为治疗高血压药物,不良反应较小,可能前景较好^[19]。

但目前,临床实验中结果不尽一致,为进一步阐明 RAAS 在肝纤维化发生中的作用,研究者们又进行了基因多态性的相关研究。Sookoian^[20]研究发现,在 AT1R 受体拮抗剂 losartan 治疗后,genotype AA 患者与 AC/CC genotype 患者比较,前者肝静脉压力梯度明显降低,提示 AT1R(A1166C)多态性与 losartan 治疗肝硬化门脉高压症的疗效之间密切相关。Coto 等^[21]研究了 ACE(I/D)基因多态性与酒精性肝硬化食管静脉曲张的相关性,结果发现,携带 ACE-I 等位基因(ID、II 基因型)的患者易并发食管静脉曲张。国内亦有发现,ACE 基因多态性与失代偿性肝硬化并发肝肾综合征的发生率有关,II 基因型可能为失代偿性肝硬化易并发肝肾综合征的遗传方面因素,在失代偿性肝硬化并发肝肾综合征患者中,II 基因型个体的肾功能衰竭程度重于 ID 型及 DD 型。由此表明,不同的个体及临床表型对药物的反应不尽一致。因此,如何选择适当的患者,预测患者的反应,准确判断药物的最佳适应证,还有待于进一步的研究。

3 RAAS 对肝纤维化的调控机制

生理情况下,心脏、肝脏等组织 RAAS 系统表达量相对较低,病理状态下,组织 RAAS 的激活在各脏器功能变化中发挥着重要的作用,巨噬细胞攻击受损脏器的同时,其本身携带很高活性的 ACE,也加重 Ang II 在脏器间质组织的聚集,有关 Ang II 促进间质成纤维细胞增殖和胶原合成机制的研究,已成为心、肝、肾等脏器纤维化研究的热点之一,研究表明:Ang II 可能是通过蛋白激酶 C(PKC)途径及其下游的酪氨酸蛋白激酶途径,诱导细胞产生 c-fos 和 c-jun,并结合成 AP1 复合物,在 TGF- β 1 基因 5'端启动子中具有 AP1 特定结合的序列^[29]。AP1 属于一种具有亮氨酸拉链结构的反式作用因子,结合后就可启动和促进 TGF- β 1 基因的转录,从而激活 HSC。HSC 作为肝纤维化时 ECM 的主要来源,其合成、分泌 I 型胶原数量对肝纤维化的发展存在重要影响;而另一方面,I 型胶原等 ECM 成分又会进一步促进更多的 HSC 激活,从而形成正反馈环路^[22]。

RAAS 中另一重要刺激因子醛固酮通过与胞浆中高亲和力的盐皮质激素受体(MR)结合,形成醛固酮 MR 复合物,并迅速向核内聚集,识别并结合靶基因上专一的 DNA 顺序,即激素调节元件(HRE),发挥转录调节因子的作用,诱导靶基因转录、翻译,最后产生醛固酮诱导蛋白(AIPS),从而启

动胶原 I、Ⅲ合成所必需的 mRNA 转录,最终对脏器纤维化的进程造成影响^[23]。研究表明,心脏、肝脏的纤维化和血管平滑肌细胞肥大等病理过程中均有组织醛固酮的参与。它可以作用于成纤维细胞,使胶原 I、Ⅲ合成增加,亦可通过增加内皮素的产生造成内皮细胞损伤。同时,醛固酮可以使肾小球系膜细胞 ACE mRNA 的表达量增加,若加入醛固酮受体拮抗剂,ACE mRNA 的表达量明显减低。目前认为,醛固酮对 ACE mRNA 表达的这种正反馈的机制是加重脏器纤维化的一个重要原因。醛固酮 MR 复合物可与心肌中 Ang II 受体基因启动子部分的 HRE 结合,促进基因表达,使 Ang II 受体上调,最终增强 Ang II 促心肌纤维化的作用。醛固酮还可以与 Ang II 协同作用,使血管平滑肌细胞和内皮细胞纤溶酶激活抑制剂 1(PAI-1)表达增加,抑制纤溶酶的产生,造成体内细胞外基质(ECM)堆积。此外,醛固酮可以通过增加 TGF- β 等细胞因子的表达而加重间质纤维化的改变。同时,激活核转录因子 AP-1、NF- κ B,尤其是 AP-1。而 AP-1、NF- κ B 能促进 ECM 的基因转录、翻译。

4 展望

综上所述,体内和体外研究均表明,RAAS 在肝纤维化的形成过程中发挥了重要作用,但 RAAS 调节 HSC 活化和肝纤维化的具体临床应用尚有待进一步研究。相信随着研究的不断深入,将为肝纤维化的治疗提供新的策略和途径。

参考文献

- 张晶, 宗春华, 李定国, 等. 肝星状细胞存在局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统及其自反馈调节作用. 中华消化杂志, 2003, 23: 38-40.
- Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. Gastroenterology, 2003, 125: 117-125.
- Ikura Y, Ohsawa M, Shirai N, et al. Expression of angiotensin II type 1 receptor in human cirrhotic livers: Its relation to fibrosis and portal hypertension. Hepatol Res, 2005, 32: 107-116.
- 魏红山, 李定国, 陆汉明, 等. 血管紧张素 II 对肝星状细胞增殖及胶原合成影响. 中华肝脏病杂志, 2001, 9: 133.
- 汪余勤, 李定国, 魏红山, 等. 血管紧张素 II 刺激肝星状细胞核酸、蛋白质及胶原合成. 中华消化杂志, 2002, 22: 279-281.
- Rombouts K, Niki T, Wielant A, et al. Effect of aldosterone on collagen steady state levels in primary and subcultured rat hepatic stellate cells. J Hepatol, 2001, 34: 230-238.
- Caligiuri A, De Franco RM, Romanelli RG, et al. Antifibrogenic effects of canrenone, an antialdosteronic drug on human hepatic stellate cells. Gastroenterology, 2003, 124: 504-520.
- Julie R, Montenegro A, Goissis G, et al. Captopril reduces collagen and mast cell and eosinophil accumulation in pig serum-induced rat liver fibrosis. Gastroenterol, 2001, 36: 655-670.
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. Hepatology, 2001, 34: 745-750.
- Xishan Y, Xu L, Pingsheng W, et al. CYP11B2 expression in rat liver and the effect of spironolactone on hepatic fibrogenesis. Hormone Research, 2000, 33: 288-293.
- Zhang YT, Chang XM, Li X, et al. Effective of spironolactone on the expression of I / Ⅲ collagen proteins in rat hepatic fibrosis. World Chin J Digestol, 2001, 9: 1120-1124.
- Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol, 2006, 12: 322-326.
- Hirose A, Ono M, Saibara T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 2007, 45: 1375-1381.
- Warner FJ, Lubel JS, McCaughan GW, et al. Liver fibrosis; a balance of ACEs? Clin Sci (Lond), 2007, 113: 109-118.
- Ueki M, Koda M, Yamamoto S, et al. Preventive and therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on hepatic fibrosis induced by bile duct ligation in rats. J Gastroenterol, 2006, 41: 996-1004.
- Wagatsuma Y, Naritaka Y, Shimakawa T, et al. Clinical usefulness of the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with portal hypertensive gastropathy. Hepatogastroenterology, 2006, 53: 171-174.
- Debernardi-Venon W, Martini S, Biasi F, et al. AT1 receptor antagonist Candesartan in selected cirrhotic patients: effect on portal pressure and liver fibrosis markers. J Hepatol, 2007, 46: 1026-1033.
- Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. Hepatology, 1999, 29: 334-339.
- Friedman SL, Rockey DC, Bissell DM. Hepatic fibrosis 2006; report of the Third AASLD single Topic Conference. Hepatology, 2007, 45: 242-249.
- Sookoian S, Castano G, Garcia SI, et al. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 636-642.
- Coto E, Rodrigo L, Alvarez R, et al. Variation at the angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase genes is associated with the risk of esophageal varices among patients with alcoholic cirrhosis. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 38: 833-839.
- Si HF, Li J, Lu XW, et al. Suppressive effects of leflunomide on leptin-induced collagen I production involved in hepatic stellate cell proliferation. Exp Biol Med(Maywood), 2007, 232: 427-436.
- Stefen G, Nicholas O, Ingeborg A, et al. Concerted effects of aldosterone and radicals on the expression of plasmin activator inhibitor 1 in the cultured rats mesangial cells. Intern Med, 2001, 40: 573-581.

(收稿日期:2008-07-03)

(本文编辑:周骏)