

• 综 述 •

胰腺组织肾素-血管紧张素系统及其作用

方福生 综述 李春霖 审校

【关键词】 肾素-血管紧张素系统; 2型糖尿病; 胰腺

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】A

【文章编号】 1671-5403(2010)06-0558-04

肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)在调节机体血压、血容量和水电解质平衡方面起着重要的作用。近年研究发现,许多组织器官都存在局部RAS,包括心、肺、肝、肾、脂肪、肾上腺和胰腺等;局部RAS以自分泌、旁分泌和胞内分泌等方式在细胞水平起调节作用。在胰腺,局部RAS存在于腺泡细胞、导管细胞和胰岛细胞,激活后可导致胰腺血流减少、胰酶分泌增加、胰岛素生物合成减少,影响胰腺的外分泌和内分泌功能;胰岛组织RAS在2型糖尿病的发生发展过程中起一定的作用。本文就胰腺组织RAS的生理功能及其在2型糖尿病发病过程中的作用进行综述。

1 胰腺组织RAS的存在

许多研究提示胰腺组织存在完整的RAS。Chappell等^[1]发现狗的胰腺表达血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)及其mRNA、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)及其高亲和力的结合位点,最先提出胰腺组织存在局部RAS;并证实AngⅡ的结合位点位于胰腺的胰岛细胞、腺泡细胞、导管细胞和脉管系统。Ghiani等^[2]发现大鼠胰腺的胰岛A细胞、D细胞和外分泌细胞有AngⅡ的结合位点。Leung等^[3]证实小鼠和大鼠的胰腺均表达AngⅡ受体AT1和AT2;小鼠胰腺的腺泡细胞、导管细胞和血管内皮细胞表达AngⅡ;大鼠胰腺表达AGT、肾素和AngⅡ受体的mRNA^[4];特别是研究发现大鼠胰腺腺泡AR42J细胞表达RAS的所有组分,包括肾素、AGT、血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)和AngⅡ受体(AT1a、AT1b、AT2)的mRNA,此外AR42J细胞也能表达ACE-2的mRNA,这是目前已知的第一个表达RAS所有组分的细胞^[5]。在人类胰腺,1999年Tahmasebi等^[6]用尸检获得的胰腺证实胰岛β细胞和血管内皮细胞表达AT1R和肾素;Lam等^[7]发现人类胰腺的胰岛

细胞表达AGT、导管细胞表达AT1R; Ramracheya等^[8]应用非糖尿病器官捐献者的胰腺研究发现人类胰腺表达AGT、ACE和AT1R的mRNA。其他学者也应用免疫组化、Western blot、PCR、放射自显影等方法在动物和人类胰腺的不同细胞发现RAS主要组分的表达^[9]。

2 胰腺组织RAS的调节

组织RAS的表达受多种因素的调节,如激素、离子和应激等,不同组织器官的调节因素各不相同,糖毒性和脂毒性可激活肾脏RAS;超重、肥胖与心血管系统RAS的激活有关。在胰腺,多种生理和病理生理因素都能调节局部RAS的活性,但调节机制仍不清楚。目前认为糖毒性、脂毒性、超重、肥胖与胰岛RAS的激活密切相关^[10],特别是糖尿病也可激活胰岛RAS,长期慢性高血糖使胰腺局部AngⅡ水平明显升高;胰岛素抵抗导致胰岛素原、胰岛素、胰淀素分泌增加,这些胰岛β细胞分泌的激素都可激活胰岛RAS^[11]。Chu等^[12]应用糖尿病小鼠模型研究发现,胰岛β细胞AT1R、AT2R和ACE的mRNA表达明显增加,RAS激活对胰岛素的生物合成和分泌起抑制作用。Ko等^[13]发现在高血糖状态下大鼠胰腺AGT、ACE、AT1R的mRNA表达增加;Lupi等^[14]应用非糖尿病器官捐献者的胰腺进行研究在人类也得到相似的结果。组织缺氧、胰腺炎、胰岛移植、胰腺癌等也可激活胰腺局部RAS^[9]。慢性组织缺氧时,大鼠胰腺RAS主要组分包括AGT及其mRNA和受体AT1b表达增加,缺氧时RAS激活使胰腺血管收缩,血流减少致组织缺血,严重时可导致组织炎症和损伤;此外急性胰腺炎、胰岛移植后、胰腺内分泌肿瘤的胰腺RAS主要组分表达明显增加。因此,在多种生理和病理生理状态下胰腺RAS均可被激活,提示胰腺组织RAS可能有重要的生理和病理生理作用。

作者单位:100853 北京市,中国人民解放军总医院南楼内分泌科

通讯作者:李春霖, Tel:010-66876345, E-mail: lcl301@yahoo. com. cn

3 胰腺组织 RAS 的生理作用

胰腺组织 RAS 在调节胰腺组织结构和功能方面有重要的作用。Ang II 受体分布在整个胰腺组织,以腺泡细胞密度最高;机体多数脏器以表达 AT1R 为主,但胰腺主要表达 AT2 受体(>80%)^[6]。Ang II 和 AT1R 结合导致组织增生,和 AT2R 结合后激活酪氨酸磷酸酶产生抗组织增生作用;虽然 AT1R 较少,但研究发现 Ang II 和受体结合后促进组织增生,提示胰腺 RAS 的作用可能主要受 AT1R 调节^[9]。通过 Ang II 受体,胰腺 RAS 可调节胰酶、胰液和胰岛素的分泌,影响胰腺的外分泌和内分泌功能。

在外分泌胰腺,组织 RAS 调节导管细胞和腺泡细胞的分泌功能。在胰腺导管细胞,Ang II 和 AT1R 结合调节阴离子的分泌,以 Ca^{2+} 和 cAMP 作为信号转导分子。在囊性纤维化的人类胰腺导管细胞,Ang II 通过增加细胞内钙离子浓度激活 Cl^- 通道,调节导管细胞 HCO_3^- 的分泌;Fink 等^[15]在离体狗胰腺导管上皮细胞和囊性纤维化的胰腺导管细胞研究也得到相似的结果。在胰腺腺泡细胞,RAS 通过 AT1R 从三个方面发挥作用^[9]:(1)抑制胰腺的微循环,导致腺泡细胞炎症和损伤。Ang II 可收缩血管,剂量依赖性的减少大鼠整个胰腺的血流。(2)促进胰酶的释放。Tsang 等^[16]发现应用外源性 Ang II 可剂量依赖性地刺激大鼠离体胰腺腺泡细胞胰酶,如淀粉酶、脂肪酶的分泌。(3)促进 NAD(P)H 氧化酶的表达,导致活性氧(反应性氧化物,reactive oxygen species,ROS)产生增加^[9,17]。ROS 可直接使胰腺腺泡产生氧化性损伤,也可激活 NF- κ B,使胰腺出现炎症性反应,最终引起腺泡细胞炎症和损伤^[9]。因此,胰腺 RAS 有调节胰腺导管细胞分泌碳酸氢钠和腺泡细胞分泌胰酶的作用。

在内分泌胰腺,胰岛 RAS 通过影响葡萄糖刺激的胰岛素分泌调节糖代谢。在胰岛 β 细胞,Ang II 结合 AT1R 从三个方面起作用^[9]:(1)抑制胰岛的血流灌注。Ang II 使胰腺血流特别是胰岛血流明显减少,导致葡萄糖刺激的第一相胰岛素分泌减少^[5,16],损害葡萄糖刺激的胰岛素分泌和葡萄糖耐量,致 β 细胞功能紊乱。(2)抑制胰岛素的生物合成和分泌。在小鼠离体胰岛实验显示,当血糖浓度较低时,如 5.6 mmol/L,Ang II 对葡萄糖刺激的胰岛素分泌没有影响^[18];当血糖浓度较高时,如 16.7 mmol/L,分别给予不同剂量的 Ang II (0.1, 1, 10, 100 nmol/L),可剂量依赖性地减少葡萄糖刺激的胰岛素分泌;当给

予 Ang II 100 nmol/L 时,葡萄糖刺激的胰岛素分泌完全停止。在离体胰岛进行的这一实验,提示 Ang II 抑制胰岛素分泌除与减少胰岛血流灌注有关外,可能与影响胰岛素的生物合成有关^[19]。人体试验显示,研究静脉输入 Ang II 对胰岛素分泌的影响,发现在大剂量[5.0 ng/(kg·min)]影响血压时,Ang II 明显抑制基础性和脉冲性胰岛素分泌;在小剂量[1.0 ng/(kg·min)]不影响血压时,胰岛素分泌受抑制,但胰岛素分泌的节律不受影响;与对照组未应用 Ang II 相比,应用 Ang II 后葡萄糖刺激的胰岛素分泌明显减少^[20]。(3)激活 NAD(P)H 氧化酶系统,产生 ROS。ROS 导致慢性氧化应激,引起细胞凋亡、纤维化,导致 β 细胞功能紊乱^[9,17];另外解偶联蛋白 2(uncoupling proteins 2,UCP2)表达增加,促进 ROS 的产生,影响葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[9,21]。胰岛 RAS 激活还可作用于胰岛 δ 细胞影响生长抑素的分泌,调节糖代谢;在小鼠胰岛 δ 细胞,Ang II 结合 AT2R 剂量依赖性的刺激生长抑素的分泌^[22],进而抑制胰岛素和胰高血糖素的分泌。因此,胰岛 RAS 激活导致胰岛血流灌注减少、胰岛素生物合成和分泌减少、ROS 合成增加,诱发或加重 β 细胞功能紊乱。

4 胰岛 RAS 与 2 型糖尿病的发生发展

2 型糖尿病的发病机制相当复杂,研究表明胰岛组织 RAS 在 2 型糖尿病的发生发展过程中可能有一定的作用。目前认为^[10,11]胰岛 RAS 激活在 2 型糖尿病发病过程中的作用机制是:在肥胖、高血糖、高血脂等刺激下,胰岛 RAS 被激活,Ang II 水平增加抑制胰岛血流灌注、抑制胰岛素的生物合成和分泌、激活 NAD(P)H 氧化酶并产生 ROS,致 β 细胞功能紊乱;细胞内 ROS 聚集导致慢性氧化应激,引起 β 细胞凋亡、纤维化、胰岛淀粉样变和抗氧化剂消耗;进而导致 β 细胞数量减少、胰岛组织结构破坏和胰岛素分泌减少。氧化应激还可导致胰岛素抵抗,最终出现血糖升高、糖尿病。

在胰岛细胞 RAS 激活的作用机制中,氧化应激对 2 型糖尿病发生发展起重要作用。高血糖是促 ROS 产生较强的物质,在糖尿病前期或糖尿病阶段,高血糖导致胰岛细胞产生 ROS 已知有 6 条途径^[23]:甘油醛氧化途径;蛋白激酶 C 激活途径;糖化蛋白终产物途径;山梨醇代谢途径;氨基己糖代谢途径;线粒体氧化磷酸化途径。目前认为 RAS 介导的 ROS 产生也是重要的途径^[21]。NAD(P)H 氧化酶激活是 ROS 产生的主要原因,UCP2 是 ROS 产生重要的调节因素,在肥胖、高血糖等状态下 UCP2

表达明显增多^[17,21]。RAS被激活后,NAD(P)H氧化酶活性增加,UCP2表达增多,促进ROS产生,因此AT1R-NAD(P)H氧化酶-UCP2途径可能是ROS产生的一条新的重要途径。生理浓度的ROS有助于维持细胞平衡,但细胞内ROS长期大量聚集可导致慢性氧化应激;胰岛是体内抗氧化剂水平最低的组织之一, β 细胞处理氧化应激的能力有限,容易受到氧化应激的影响^[11,23]。胰岛 β 细胞RAS激活,ROS水平明显升高,抗氧化剂大量消耗,长期慢性氧化应激引起细胞内蛋白、核酸和脂质破坏,胰岛素的基因表达受损,细胞结构损伤、功能紊乱,最终胰岛细胞凋亡^[11]。

目前许多基础和临床研究应用RAS阻断剂保护胰岛 β 细胞,预防2型糖尿病的发生。Chu等^[21]应用AT1R拮抗剂治疗db/db小鼠8周,减轻RAS激活引起的NAD(P)H氧化酶活性增加和氧化应激,减少UCP2表达,改善胰岛素分泌和细胞凋亡。Habibi等^[17]应用肾素拮抗剂治疗胰岛素抵抗的Ren2大鼠,使Ang II水平、NAD(P)H氧化酶活性和氧化应激恢复正常,改善胰岛素抵抗和异常的胰腺结构,保护 β 细胞功能。Tikellis等^[24]应用ACEI或ARB长期治疗ZDF大鼠,改善RAS激活导致的胰岛纤维化、 β 细胞凋亡和氧化应激。大型临床试验^[18]如心脏预防评价研究(HOPE)、氯沙坦干预减少高血压终点研究(LIFE)、卡托普利预防研究(CAPP)等都是应用RAS阻断剂的研究,结果均显示RAS阻断剂减少2型糖尿病的发生。至于RAS阻断剂预防2型糖尿病发生的机制,这些临床研究均认为与其改善外周组织的胰岛素敏感性,促进葡萄糖的摄取和利用有关,但随着对胰腺组织RAS研究的深入,目前认为还与其抑制胰腺组织RAS的激活,从而增加胰岛血流灌注、恢复胰岛素的生物合成和分泌、改善胰岛 β 细胞的结构和功能有关^[18,25]。

5 结论

胰腺组织的外分泌和内分泌细胞均表达RAS。胰腺RAS受各种生理和病理生理因素调节,对胰腺的结构和功能有重要作用。胰岛组织RAS激活可影响胰岛血流灌注、抑制胰岛素的生物合成和分泌,导致 β 细胞功能紊乱,与2型糖尿病发生发展密切相关,应用RAS阻断剂可减少2型糖尿病的发生。深入研究胰腺RAS对胰岛细胞结构和功能的影响及其机制,可能为糖尿病的预防和治疗提供新的思路。

万方数据

【参考文献】

- [1] Chappell MC, Millsted A, Diz DI, *et al.* Evidence for an intrinsic angiotensin system in the canine pancreas[J]. *J Hypertens*, 1991, 9(8): 751-759.
- [2] Ghiani BU, Masini MA. Angiotensin II binding sites in the rat pancreas and their modulation after sodium loading and depletion[J]. *Comp Biochem Physiol A Physiol*, 1995, 111(3): 439-444.
- [3] Leung PS, Chan HC, Fu LX, *et al.* Localization of angiotensin II receptor subtypes AT1 and AT2 in the pancreas of rodents[J]. *J Endocrinol*, 1997, 153(2): 269-274.
- [4] Leung PS, Chan WP, Wong TP, *et al.* Expression and localization of the renin-angiotensin system in the rat pancreas[J]. *J Endocrinol*, 1999, 160(1): 13-19.
- [5] Leung PS, Chappell MC. A local pancreatic renin-angiotensin system; endocrine and exocrine roles[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(6): 838-846.
- [6] Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER, *et al.* The tissue renin-angiotensin system in human pancreas[J]. *J Endocrinol*, 1999, 161(2): 317-322.
- [7] Lam KY, Leung PS. Regulation and expression of a renin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumours[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(4): 567-572.
- [8] Ramracheya RD, Muller DS, Wu Y, *et al.* Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(2): 321-331.
- [9] Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas [J]. *J Physiol*, 2007, 580 (Pt1): 31-37.
- [10] Leung PS. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system; novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(2): 110-116.
- [11] Hayden MR, Sowers JR. Isletopathy in type 2 diabetes mellitus; implications of islet RAS, islet fibrosis, islet amyloid, remodeling, and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7): 891-910.
- [12] Chu KY, Lau T, Carlsson PO, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor blockade improves beta-cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(2): 367-374.
- [13] Ko SH, Hong OK, Kim JW, *et al.* High glucose increases extracellular matrix production in pancreatic satellite cells by activating the renin-angiotensin system[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 98(2): 343-355.
- [14] Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, *et al.* The direct effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenoprilat and enalaprilat, on isolated human pancreatic islets[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154 (2): 355-361.

- [15] Fink AS, Wang Y, Mendez T, *et al.* Angiotensin II evokes calcium-mediated signaling events in isolated dog pancreatic epithelial cells[J]. *Pancreas*, 2002, 25(3): 290-295.
- [16] Tsang SW, Cheng CH, Leung PS. The role of the pancreatic renin-angiotensin system in acinar digestive enzyme secretion and in acute pancreatitis[J]. *Regul Pept*, 2004, 119(3): 213-219.
- [17] Habibi J, Whaley-Connell A, Hayden MR, *et al.* Renin inhibition attenuates insulin resistance, oxidative stress, and pancreatic remodeling in the transgenic Ren2 rat[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(11): 5643-5653.
- [18] Leung PS, Carlsson PO. Pancreatic islet renin angiotensin system: its novel roles in islet function and in diabetes mellitus[J]. *Pancreas*, 2005, 30(4): 293-298.
- [19] Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(2): 240-248.
- [20] Fliser D, Schaefer F, Schmid D, *et al.* Angiotensin II affects basal, pulsatile, and glucose-stimulated insulin secretion in humans[J]. *Hypertension*, 1997, 30(5): 1156-1161.
- [21] Chu KY, Leung PS. Angiotensin II type 1 receptor antagonism mediates uncoupling protein 2-driven oxidative stress and ameliorates pancreatic islet beta-cell function in young type 2 diabetic mice[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7): 869-878.
- [22] Wong PF, Lee SS, Cheung WT. Immunohistochemical colocalization of type II angiotensin receptors with somatostatin in rat pancreas[J]. *Regul Pept*, 2004, 117(3): 195-205.
- [23] Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(41): 42351-42354.
- [24] Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, *et al.* Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat[J]. *Diabetes*, 2004, 53(4): 989-997.
- [25] Leung PS. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system: novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(2): 110-116.

(收稿日期:2009-07-16; 修回日期:2010-02-22)

(上接第 557 页)

- [19] Liu YJ, Yan PS, Li J, *et al.* Expression and significance of CD44s, CD44v6, and nm23 mRNA in human cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(42): 6601-6606.
- [20] Wu MH, Hong TM, Cheng HW, *et al.* Galectin-1-mediated tumor invasion and metastasis, up-regulated matrix metalloproteinase expression, and reorganized actin cytoskeletons[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(3): 311-318.
- [21] Chetty C, Bhoopathi P, Rao JS, *et al.* Inhibition of matrix metalloproteinase-2 enhances radiosensitivity by abrogating radiation-induced FoxM1-mediated G₂/M arrest in A549 lung cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 124(10): 2468-2477.
- [22] Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(4): 777-794.
- [23] Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, *et al.* Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis [J]. *Science*, 2008, 319(5860): 195-198.
- [24] Thomson S, Petti F, Sujka-Kwok I, *et al.* Kinase switching in mesenchymal-like non-small cell lung cancer lines contributes to EGFR inhibitor resistance through pathway redundancy[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(8): 843-854.
- [25] Kim S, Takahashi H, Lin WW, *et al.* Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis [J]. *Nature*, 2009, 457(7225): 102-106.
- [26] Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, *et al.* LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis[J]. *Nature*, 2007, 448(7155): 807-810.
- [27] Smith PW, Liu Y, Siefert SA, *et al.* Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) suppresses metastasis and correlates with improved patient survival in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2009, 276(2): 196-203.
- [28] Bulk E, Hascher A, Liersch R, *et al.* Adjuvant therapy with small hairpin RNA interference prevents non-small cell lung cancer metastasis development in mice[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 1896-1904.
- [29] Bulk E, Sargin B, Krug U, *et al.* S100A2 induces metastasis in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1): 22-29.
- [30] Helfman DM, Kim EJ, Lukanidin E, *et al.* The metastasis associated protein S100A4: role in tumour progression and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(11): 1955-1958.

(收稿日期:2009-06-04; 修回日期:2010-02-16)