

- [3] 劳可柳. 氧氟沙星联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗重症肺炎 55 例效果分析[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(4): 336 - 339.
- [4] 王福娟, 韩 娟. ICU 重症肺炎机械通气患者的护理干预及施行价值研究[J]. 中国实用医药, 2018, 13(11): 164 - 165.
- [5] 窦 萍. 预见性护理在老年重症肺炎患者中的应用效果[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(51): 36, 40.
- [6] 徐文银. 责任制整体护理在老年重症肺炎患者护理中的应用评价[J]. 中国医药指南, 2017, 15(24): 211 - 212.
- [7] 王淑萍. 预见性护理干预对减少老年重症肺炎患者并发症的效果[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(24): 5.
- [8] 韩书香, 许丹阳, 刘博宇. 重症肺炎患者机械通气的护理目标管理应用研究[J]. 中国保健营养, 2017, 27(4): 398 - 399.
- [9] 王 颖, 郭晓贝, 鲁志卉, 等. 基于目标管理理念的护理不良事件规范化管理[J]. 护理学杂志, 2020, 35(2): 1 - 4.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(2): 127 - 133.
- [11] 曹玉萍. 护理目标管理在重症肺炎患者机械通气中的应用效果[J]. 中国现代医生, 2017, 55(26): 158 - 160.
- [12] 王 娟. 综合性护理干预在重症肺炎急性呼吸窘迫综合征机械通气治疗中的应用[J]. 河南医学研究, 2017, 26(15): 2847 - 2848.
- [13] 叶兴娟. 重症肺炎患者机械通气的护理与疗效观察[J]. 中国

医药指南, 2016, 14(12): 279 - 280.

- [14] 胡 燕. 目标导向早期康复对机械通气患者 ICU 获得性衰弱影响的研究[D]. 南昌: 南昌大学(医学院), 2020.
- [15] 申文娟, 易兴科, 张 凯, 等. 早期目标导向镇静用于慢性阻塞性肺疾病急性加重机械通气患者的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 520 - 524.
- [16] 罗红敏. 机械通气策略及目标温度管理对心脏停搏患者机械通气的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(12): 1177.
- [17] 刘海燕. 基于目标策略的针对性护理干预在重症肺炎患者中的应用[J]. 河南医学研究, 2019, 28(15): 2845 - 2847.
- [18] 李苗苗, 翁 芳, 常 娟. 目标策略的针对性护理干预在重症肺炎患者中的应用观察[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(13): 128.
- [19] 鹿红静. 循证护理对 ICU 机械通气患者的影响[J]. 中国民康医学, 2020, 32(12): 170 - 171.
- [20] 徐云霞, 邹玉婷. 循证护理在重症机械通气患者中的效果观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(27): 3994 - 3995.
- [收稿日期 2020 - 10 - 30][本文编辑 韦 颖 韦所苏]

本文引用格式

冯金玲, 何冰清, 郑惠文. 目标导向循证护理在重症肺炎机械通气呼吸管理中的应用效果观察[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7): 713 - 716.

新进展综述

血管紧张素 II 2 型受体的发现 发展与临床应用的 研究进展

武梓萌, 罗毅泮, 李 倩(综述), 张剑锋(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81960343); 广西科技计划项目(编号: AB17195002); 广西自然科学基金项目(编号: 2017GXNSFAA198249); 贵港市科学研究与技术开发计划项目(编号: 1903006)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第二附属医院急诊科

作者简介: 武梓萌(1995 -), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 急性中毒与急性肾损伤疾病的基础与临床研究. E-mail: 18245280117@126.com

通讯作者: 张剑锋(1974 -), 男, 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 急性中毒、急性肺损伤及急性肾损伤的基础与临床研究. E-mail: zhangjianfeng930@163.com

【摘要】 血管紧张素 II 2 型受体(AT2R)是一个尚未完全被揭示的肾素-血管紧张素系统(RAS)受体, 近年来, 学者们越来越重视该受体在临床的应用潜力。同时该受体也是新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的关键损伤因素之一。该文就 AT2R 的发现、发展与临床应用进行综述, 为临床适应证提供思路。

【关键词】 血管紧张素 II 2 型受体; 新型冠状病毒肺炎; 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素 II 1 型受体

【中图分类号】 R 331 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674 - 3806(2021)07 - 0716 - 06

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2021.07.19

Advances in discovery, development and clinical application of angiotensin II type-2 receptor WU Zi-meng, LUO Yi-feng, LI Qian, et al. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Angiotensin II type-2 receptor(AT2R) is a renin-angiotensin system(RAS) receptor that has not been fully revealed. In recent years, scholars have paid more and more attention to the potential of AT2R in clinical application. At the same time, AT2R is also one of the key damage factors of coronavirus disease 2019(COVID-19). In this paper, the advances in discovery, development and clinical application of AT2R are reviewed to provide ideas for clinical indications.

[Key words] Angiotensin II type-2 receptor(AT2R); Coronavirus disease 2019(COVID-19); Renin-angiotensin system(RAS); Angiotensin II type-1 receptor(AT1R)

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是人的重要调节系统,它的调节功能主要通过血管紧张素Ⅱ1型受体(angiotensinⅡ type-1 receptor, AT1R)来实现。长期以来,AT1R作为一个成功的临床治疗靶点使数以亿计的患者受益。血管紧张素Ⅱ2型受体(angiotensinⅡ type-2 receptor, AT2R)是一个尚未完全被揭示的RAS受体。学者们一直在探索AT2R的组成、功能、细胞信号通路,但目前为止关于AT2R的一些功能仍充满了争议。随着越来越多的研究揭开AT2R的功能,其作为临床治疗靶点的潜力得到展现,AT2R能否如同AT1R在临床上发挥巨大的治疗应用价值,尽管目前AT2R距离临床应用还有许多问题尚待解决,近期世界范围内暴发新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)则让学者将注意力集中到了AT2R,并推动相关临床试验。本文就关于AT2R的发现、发展与临床应用作一综述。

1 AT2R 的发现

自从19世纪30年代研究者发现血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ, AngⅡ)以来,学者们认为RAS主要通过AngⅡ激活AT1R发挥各种作用,很长一段时间没有注意到AT2R的存在。于是学者们研发了一些抑制RAS的药物,包括至今仍广泛使用的抑制AngⅡ生成的药物血管紧张素酶抑制剂,以及抑制AT1R效应的血管紧张素受体拮抗剂。在研发血管紧张素酶抑制剂的过程中,由杜邦公司开发的氯沙坦(DuP 753)应运而生,能与血管和其他组织中的AT1R特异结合。同时在研发的过程中,三家制药公司诺华、杜邦和辉瑞分别发现他们各自开发的CGP-42112A、EXP655、PD123177和PD123319能与子宫和肾上腺中的另一个血管紧张素受体结合并发挥效应,后来这个受体被证明是AT2R^[1]。因为RAS涉及高血压等疾病,在临床的医疗价值巨大,AT1R已经被证明是一个成功的治疗靶点,AT2R或许是

一个能与AT1R媲美的受体,可能也将造福许多患者。于是学者们对AT2R进行更深入的研究,但收效甚微。最早在1993年,有研究^[2-3]通过克隆AT2R的cDNA来证明该受体的存在。后有学者^[4-5]通过对小鼠AT2R基因敲除实验并对其表型验证,从基因层面上证实了AT2R存在及其表型,以上研究说明AT2R不是因药物刺激后才出现的一种“现象”,而是确实存在的一个尚未被阐述的RAS受体。虽然AT2R的具体功能还需进一步研究,关于AT2R的功能猜测、争议、讨论就接踵而来。在人体其他的调节系统中不同的受体可能功能相近或相反,如多巴胺系统、肾上腺素系统,这也让该受体的期望出现两极分化。

2 AT2R 的早期研究

1995年,有研究发现过表达AT2R可使大鼠颈动脉内膜增生模型的颈动脉内膜细胞生成减少,该研究在体外将AT2R转染入平滑肌细胞,发现细胞增殖下降,并抑制细胞内丝裂原活化蛋白激酶的活性^[6]。同年另一研究选择性激动AT2R后抑制了原发性高血压大鼠微血管内皮细胞的增殖^[7]。这两项研究首次发现了AT2R的第一个被明确的生物学功能——抗增殖。对AT2R的研究在神经领域产生了一些出乎意料的结果:AT2R具有神经保护和神经分化作用,可调节交感神经兴奋性,可能改善认知功能。有学者使用仅含有AT2R不含AT1R的未分化NG108-15细胞(小鼠神经母细胞瘤细胞与大鼠胶质瘤细胞之融合细胞),加入AngⅡ激动AT2R后发现T型Ca²⁺通道电流降低,考虑到Ca²⁺超载是脑损伤的重要因素,可以认为AT2R发挥着神经保护作用^[8],但又不仅限于此。有研究^[9]使用了只含AT2R不含AT1R未分化状态的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞,结果发现刺激AT2R诱导了肾上腺嗜铬细胞瘤细胞生长停滞与促进细胞分化。也有研究观察到了AT2R突变后的小鼠表现出神经行为缺失^[10],并发现

了激动 AT₂R 可抑制 Ang II-AT₁R 介导的中枢兴奋效应,如抑制抗利尿激素释放,该学者认为 AT₂R 存在直接抗中枢兴奋作用,并可抑制 AT₁R 诱导的交感兴奋作用^[11]。综合起来,这些研究阐述了 AT₂R 在神经系统的作用,说明了该受体的信号通路和效应是有别于 AT₁R。AT₂R 诱导神经分化和抑制神经兴奋的作用奠定了 AT₂R 在神经治疗方面的基础并被后续的实验研究支撑。随着越来越多的 AT₂R 功能及其在人体组织中的定位被发掘,对 RAS 的两个受体(AT₂R 和 AT₁R)的区分越来越清楚。AT₂R 在胎儿组织中高表达,而在成年人的多数正常组织中低表达,该受体的表达在缺血性损伤、创伤性损伤、动脉粥样硬化病变中显著上调^[1,12-16]。AT₂R 和 AT₁R 只有 33%~34% 的同源性,都可归属于有 7 次跨膜结构受体的家族,通常能与 G 蛋白结合。它们的信号通路有很明显的区别,AT₂R 参与一个与 AT₁R 不同的复杂细胞内信号通路网络,参与调节不同的生理功能如抗增殖^[6]、抗炎^[17]、细胞分化^[18]、抗纤维化^[19]、神经保护、神经分化^[20]、钠尿^[21]、诱导凋亡^[22]。以上不同的研究表明,AT₂R 的作用与 AT₁R 不仅是在组织分布中有区别,它们的许多效应是相反或独有的,但它们共同组成了 RAS 的两个方面,并处于生理性平衡状态。

3 AT₂R 的激动剂、抑制剂的研究

AT₂R 的表达受激动剂浓度的调节^[23],这使其成为临床治疗靶点的可能性增加。在 AT₂R 激动剂面世之前,学者采用抑制 AT₁R 的办法间接激动 AT₂R,使没有和 AT₁R 结合的 Ang II 与 AT₂R 结合产生激动该受体的作用。这一研究模型在许多类似的研究中得到应用,既在不同条件下阻断 AT₁R 后研究 AT₂R 被 Ang II 激动影响,并加入 AT₂R 抑制剂后再次检测。这些类似的研究在当时的技术条件下证实了 AT₂R 的生理效应,例如厄贝沙坦阻断 AT₁R 后产生对梗死区域和神经功能的保护作用,侧脑室注射 AT₂R 拮抗剂 PD123177 阻断脑内 AT₂R 可消除该作用^[15]。RAS 兴奋引起的高血压,在使用拮抗 AT₁R 的前提下,Ang II 激动 AT₂R 可上调缓激肽-一氧化氮信号通路的表达,形成类似血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)使缓激肽表达增强的作用^[24],故 AT₂R 被认为可以逆向调节 AT₁R 表达上调诱导的血管收缩作用^[25]。AT₂R 的功能无疑让它拥有广阔的临床应用前景,但这个模型忽略了 Ang II 可能激动其他潜在的受体引起相关的生理效应,就如起初没有发现 AT₂R 一

样,实验设计不够严谨,于是研究领域对 AT₂R 特异性激动剂的需求越来越高。随后首个高度选择性具有口服活性的 AT₂R 激动剂 VP01(compound 21)的研发成功,不仅揭开 AT₂R 信号通路和功能未知的一面,并打破了 AT₂R 从实验室走到临床的壁垒,可应用在特定情况。学者们首先将 VP01 应用在高血压治疗方面,但相关实验结果表明,直接刺激 AT₂R 后的抗高血压作用很弱,很大程度依赖于前期血管的收缩程度^[26]。学者们尝试开发和使用新的 AT₂R 激动剂,并探索它们潜在的临床应用指征和开展相关临床试验,见表 1。

4 AT₂R 的临床试验进展

研究表明中枢 AT₂R 的激活可以影响心血管调节。选择性激活脑 AT₂R 可使正常动物血压适度降低,而在神经源性高血压的啮齿动物模型中,随着压力感受性反射功能的恢复,其降压效果更为明显。研究表明,AT₂R 基因敲除小鼠对 Ang II 的升压反应性增强,增加了高血压的易感性。随后有学者将 AT₂R 激动剂 VP01 注入正常血压大鼠的脑室,发现其可以引起血压适度降低并抑制交感神经活动^[27]。在疾病条件下,脑室注射 VP01 的心血管作用更为明显,实验结果显示,在心力衰竭大鼠中,VP01 通过改善的压力反射敏感性来抑制交感神经流出;在自发性高血压大鼠中,VP01 通过交感神经抑制降低血压,并通过一种非依赖性机制提高自发性压力反射敏感性^[28]。这些研究可以表明,当被激活时,心血管控制中心内或附近的 AT₂R 可以降低血压。但到目前为止,尚未有临床试验进展报告。关于中枢 AT₂R 和血压控制的研究仅仅停留在表面上,这些位点对潜在降压机制的重要性还需进一步深入的探索。近年来,许多学者对 AT₂R 激动剂进行了一系列的实验研究以探索他们潜在临床适应证,其中包括了在临床尚未有特异性治疗方法的疾病[马凡综合征(Marfan syndrome, MFS)和特发性肺纤维化];另外还有备受瞩目的适应证——COVID-19。MFS 是一种常染色体显性遗传性结缔组织疾病,由纤维蛋白 1 的突变引起,该突变导致主动脉壁的神经功能障碍和转化生长因子-β 的过度表达等。研究^[29]表明,向按标准治疗 MFS 患者中添加氯沙坦可降低主动脉扩张的速度,但不能阻断其进展。而有研究^[30]表明,氯沙坦的这种保护作用需要激动 AT₂R 方才生效,这说明 AT₂R 信号通路的抗增殖作用可能在 MFS 相关心血管疾病中起保护作用,意味着 AT₂R 激动剂可以单独或与氯沙坦联用可能会进一步减少

或消除 MFS 中主动脉根部扩张的进程。特发性肺纤维化是一种进行性发展且致命的疾病,其特征是肺间质纤维化。特发性肺纤维化患者的中位生存期仅为自诊断之日起大约 3 年,临床上可用的疗法对患者病死率没有明确的影响^[31]。AT2R 激动剂具有减轻各种器官急性和慢性组织纤维化的潜力,如表 1 中,抗纤维化是 AT2R 激动剂的指征之一,在临床试验中进展较快。在动物研究中^[32],VP02 可以抑制纤维化相关炎性细胞因子的产生,减少血管生成,抑制胶原蛋白在肺中的沉积,减少肺组织的病理变化以及减少氧化应激和炎症。在临床上则显示 VP02 可减轻与特发性肺纤维化相关的持续性干咳,这可以改善此类患者的生活质量^[32]。VP01 自 2009 年进入临床前试验以来,目前已经进入了 II 期临床试验并于 2019 年 12 月开始招募全身性硬化症相关肺纤维化患者进行临床试验,该研究旨在观察 VP01 能否缓解该类患者出现的血管收缩,并阐明 AT2R 在改善患病血管的血流动力学中的作用,这种作用可能使该类患者以及肺纤维化患者受益。VP01 在英国获批直接针对 COVID-19 进行 II 期临床研究^[33-35]。结果显示,SARS-CoV-2 利用血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 进入细胞并使 ACE2 失活,可导致 Ang II 代谢降低并在局部浓度升高,Ang II

浓度升高则诱导肺泡通透性增加并上调对下游分子如 AT1R 的激动效应,产生炎症。AT2R 可由 ACE2/血管紧张素(1-7)/MASR 轴的活化诱导激活,并有研究表明,血管紧张素(1-7)可以激活 AT2R 拮抗 AT1R 介导的效应^[36],故 SARS-CoV-2 可导致 AT2R 表达下降,下调其抗炎效应,而 AT1R 却在局部升高的 Ang II 激动下表达升高并促进炎症因子的表达,这些效应将导致局部 RAS 的炎症与抗炎效应产生失衡,诱发急性肺损伤。VP01 可绕开病毒攻击的 ACE2 直接激动 AT2R 起抗炎效应,平衡 RAS 从而减轻急性炎症。可能是由于 SARS-CoV-2 的广泛影响和现实需求,VP01 直接进行了针对 COVID-19 的 II 期临床研究。极少有 AT2R 激动剂 MP-157 的公开信息,只在 Mitsubishi Tanabe Pharma 公司的官网中提到 2014 年处于 I 期临床试验。EMA401 是比较早期使用的 AT2R 抑制剂,该抑制剂第一个 II 期临床试验在 2014 年就已经发表^[36],研究结果支持了 EMA401 在带状疱疹神经痛患者中的疗效和安全性。该研究是一项简单 II a 期研究,尚需要 II b 期和 III 期验证性试验进行进一步的论证,但在 2015 年诺华公司接手了该药的研发后,至今为止尚无更多的信息透露出来。部分 AT2R 激动剂及抑制剂的研发进展见表 1。

表 1 部分 AT2R 激动剂及抑制剂的研发进展

名 称	类型	公司	适应证	研发进展
VP01 (compound 21)	激动剂	Vicore Pharma	特发性肺纤维化	2019 年 II 期临床试验已批准
			全身性硬化症的肺纤维化	2019 年 II 期临床试验
			COVID-19	2020 年 II 期临床试验
VP02 (IMID)	激动剂	Vicore Pharma	特发性肺纤维化	临床前实验
MP-157	激动剂	Mitsubishi Tanabe Pharma	高血压	2014 年 I 期临床试验
EMA401	抑制剂	Spinifex Pharmaceuticals	神经源性痛	2015 年 II 期临床试验

注:以上数据来源于各公司官网公开信息

5 结语

目前,AT2R 要成为临床上应用的药物靶点还有许多问题尚未解决,仍需进一步研究。近期 SARS-CoV-2 的大流行以及 COVID-19 则让学者看到 AT2R 另外方面的应用价值,加速了它的临床试验。AT2R 和 AT1R 是 RAS 的两个方面,它们在各自特定的条件下发挥不同的效应,单纯考虑一个受体的效应可能会忽略 RAS 对另一个受体的作用。未来的治疗目标应当把 AT2R 和 AT1R 作为一个整体去思考它们的收益与风险。

参考文献

[1] de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors[J]. Pharmacol Rev, 2000,52(3):415-472.

[2] Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, et al. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors[J]. J Biol Chem, 1993,268(33):24539-24542.

[3] Dasgupta C, Zhang L. Angiotensin II receptors and drug discovery in cardiovascular disease[J]. Drug Discov Today, 2011,16(1-2):22-34.

[4] de Kloet AD, Wang L, Ludin JA, et al. Reporter mouse strain pro-

- vides a novel look at angiotensin type-2 receptor distribution in the central nervous system[J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(2):891–912.
- [5] Katsuya T, Horiuchi M, Minami S, et al. Genomic organization and polymorphism of human angiotensin II type 2 receptor; no evidence for its gene mutation in two families of human premature ovarian failure syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1997, 127(2):221–228.
 - [6] Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, et al. The angiotensin II type 2(AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor; gain-of-function study using gene transfer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(23):10663–10667.
 - [7] Stoll M, Steckelings UM, Paul M, et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(2):651–657.
 - [8] Buisson B, Laflamme L, Bottari SP, et al. A G protein is involved in the angiotensin AT2 receptor inhibition of the T-type calcium current in non-differentiated NG108-15 cells[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(4):1670–1674.
 - [9] Summers C, Horiuchi M, Widdop RE, et al. Protective arms of the renin-angiotensin-system in neurological disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(8):580–588.
 - [10] Matavelli LC, Siragy HM. AT2 receptor activities and pathophysiological implications[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(3):226–232.
 - [11] Gao L, Zucker IH. AT2 receptor signaling and sympathetic regulation[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(2):124–130.
 - [12] Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling; physiological and pathological effects in the cardiovascular system[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1):C82–C97.
 - [13] Benoit C, Gu Y, Zhang Y, et al. Contractility of placental vascular smooth muscle cells in response to stimuli produced by the placenta; roles of ACE vs. non-ACE and AT1 vs. AT2 in placental vessel cells[J]. *Placenta*, 2008, 29(6):503–509.
 - [14] Pavel J, Tang H, Brimijoin S, et al. Expression and transport of angiotensin II AT1 receptors in spinal cord, dorsal root ganglia and sciatic nerve of the rat[J]. *Brain Res*, 2008, 1246:111–122.
 - [15] Li J, Culman J, Hörtnagl H, et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury[J]. *FASEB J*, 2005, 19(6):617–619.
 - [16] Sales VL, Sukhova GK, Lopez-Illasaca MA, et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in murine atherosclerotic lesions and modulates lesion evolution[J]. *Circulation*, 2005, 112(21):3328–3336.
 - [17] Rompe F, Artuc M, Hallberg A, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid and inhibition of nuclear factor κ B[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4):924–931.
 - [18] Qin Q, Wang J, Yan Y, et al. Angiotensin II induces the differentiation of mouse epicardial progenitor cells into vascular smooth muscle-like cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(4):696–701.
 - [19] Szczepanska-Sadowska E, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(3):19.
 - [20] Reinecke K, Lucius R, Reinecke A, et al. Angiotensin II accelerates functional recovery in the rat sciatic nerve in vivo; role of the AT2 receptor and the transcription factor NF- κ B[J]. *FASEB J*, 2003, 17(14):2094–2096.
 - [21] Kemp BA, Howell NL, Gildea JJ, et al. AT₂ receptor activation induces natriuresis and lowers blood pressure[J]. *Circ Res*, 2014, 115(3):388–399.
 - [22] Montezano AC, Nguyen Dinh Cat A, Rios FJ, et al. Angiotensin II and vascular injury[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(6):431.
 - [23] Miura S, Karnik SS, Saku K. Constitutively active homo-oligomeric angiotensin II type 2 receptor induces cell signaling independent of receptor conformation and ligand stimulation[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(18):18237–18244.
 - [24] Yayama K, Okamoto H. Angiotensin II-induced vasodilation via type 2 receptor; role of bradykinin and nitric oxide[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(2):312–318.
 - [25] 杨剑, 任红梅, 陈彩宇, 等. AT2受体通过NO途径降低肾脏近曲小管AT1受体表达[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(3):217–220.
 - [26] Steckelings UM, Rompe F, Kaschina E, et al. The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11(1):67–73.
 - [27] Gao J, Zhang H, Le KD, et al. Activation of central angiotensin type 2 receptors suppresses norepinephrine excretion and blood pressure in conscious rats[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(6):724–730.
 - [28] Brouwers S, Smolders I, Wainford RD, et al. Hypotensive and sympathoinhibitory responses to selective central AT2 receptor stimulation in spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(1):81–92.
 - [29] Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome; a randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(45):3491–3500.
 - [30] Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism[J]. *Science*, 2011, 332(6027):361–365.
 - [31] 林花, 杨清. 特发性肺纤维化患者血清激活素A水平及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(12):2129–2130.
 - [32] Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: molecular mechanisms and potential treatment approaches[J]. *Respir Investig*, 2020, 58(5):320–335.
 - [33] Bradding P, Richardson M, Hinks TSC, et al. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma—implications for COVID-19[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1):208–211.
 - [34] Bos JM, Hebl VB, Oberg AL, et al. Marked up-regulation of ACE2 in hearts of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: implications for SARS-CoV-2-mediated COVID-19[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(7):1354–1368.

[35] Tsioufis C, Dimitriadis K, Tousoulis D. The interplay of hypertension, ACE-2 and SARS-CoV-2: emerging data as the “Ariadne’s thread” for the “labyrinth” of COVID-19[J]. Hellenic J Cardiol, 2020,61(1):31–33.

[36] Walters PE, Gaspari TA, Widdop RE. Angiotensin-(1-7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats[J]. Hypertension, 2005,45(5):960–966.

[收稿日期 2020-07-10][本文编辑 韦 颖 韦所苏]

本文引用格式

武梓萌,罗毅洋,李 倩,等. 血管紧张素 II 2 型受体的发现 发展与临床应用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(7):716–721.

新进展综述

Metrnl 与心肌缺血再灌注损伤的研究进展

米永程(综述), 黄照河(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81860797)

作者单位: 533000 广西,右江民族医学院研究生学院(米永程); 533000 广西,右江民族医学院附属医院心血管内科(黄照河)
作者简介: 米永程(1996-),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:冠心病的基础与临床研究。E-mail:2808784576@qq.com
通讯作者: 黄照河(1974-),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:冠心病的基础与临床研究。E-mail:bshuangzhao-he@163.com

[摘要] 镍纹样蛋白(Metrnl)作为一种新的脂肪因子,在人体内广泛分布。心肌缺血后的血运重建引起的心肌缺血再灌注损伤(MIRI)严重影响急性心肌梗死(AMI)患者的治疗预后,而 Metrnl 与 MIRI 的改善有着密切关系。该文就 Metrnl 与 MIRI 关系的研究进展作一综述。

[关键词] 镍纹样蛋白; 心肌缺血再灌注损伤; 内质网应激

[中图分类号] R 541 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2021)07-0721-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.20

Research progress of Metrnl and myocardial ischemia-reperfusion injury MI Yong-cheng, HUANG Zhao-he. Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] Meteorin-like protein(Metrnl), as a new adipokine, is widely distributed in human body. Myocardial ischemia-reperfusion injury(MIRI) caused by revascularization after myocardial ischemia seriously affects the prognosis of patients with acute myocardial infarction(AMI), and Metrnl is closely related to the improvement of MIRI. This paper reviews the research progress of the relationship between Metrnl and MIRI.

[Key words] Meteorin-like protein(Metrnl); Myocardial ischemia-reperfusion injury(MIRI); Endoplasmic reticulum stress(ERS)

随着心血管疾病发病率逐年上升,人民群众的生命健康受到心血管疾病的严重威胁,心血管疾病的预防及有效治疗成为我们面临的重大挑战^[1]。随着溶栓治疗、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术等血运重建治疗的推广,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的治疗效果较前有了重大提升。然而血运重建的有效性受到恶性心律失常、梗死面积增加和持续性收缩功能障碍等严重并发症的限制,这些并发症与心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)密切相关^[2-3]。因此,探索 MIRI 的发病机制及寻找相关防治措施成为当前迫切需要解决的难点。

1 镍纹样蛋白(meteorin-like protein, Metrnl)的结构与功能

1.1 Metrnl 的结构 Metrnl 又称白细胞介素-41(interleukin-41, IL-41),是一种新型的脂肪因子,其与神经营养因子 Metrnl 有 40% 的序列同源性。Metrnl 主要在白色脂肪组织、骨骼肌及人体屏障组织中分