

· 综 述 ·

晚期糖基化终末产物受体在心血管疾病中的研究概况

庄 微 综述, 刘挺松 审校

〔摘要〕 晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的特异性受体。RAGE 与 AGEs 结合可启动一系列受体后信号转导途径,导致多种细胞因子与生长因子的合成与释放,引起血流动力学、血液流变学异常、细胞基质异常增生、血管内皮损伤等病理变化,参与大血管并发症的发生、发展过程。本文就 RAGE 在心血管疾病中的研究进展进行综述。

〔关键词〕 晚期糖基化终末产物受体;心血管疾病;动脉粥样硬化;心肌缺血再灌注损伤

〔中图分类号〕 R54 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.021

晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的特异性受体。RAGE 是一种信号传导受体,在体内广泛分布,为细胞表面分子免疫球蛋白超家族成员之一。研究显示,RAGE 在动脉粥样硬化、糖尿病、风湿免疫疾病、肿瘤和肝纤维化等疾病的病理生物学中起着重要作用^[1-3]。RAGE 和 AGEs 结合介导的一系列复杂的分子信号转导及调控机制已被证明是大血管并发症发生发展的重要机制,近来人们越来越关注 RAGE 在心血管疾病领域的作用。本文就近几年 RAGE 在心血管疾病中的研究进展进行综述。

1 RAGE 概述

自从 1992 年 Neeper 等^[4]首次在牛肺内皮细胞中发现 RAGE 以来,关于 RAGE 的研究越来越多。研究发现 RAGE 是位于细胞表面分子免疫球蛋白的新成员之一,RAGE 和其配体在细胞表面结合,激活细胞内多种信号转导机制。RAGE 在结构上包括胞外域、跨膜域和胞内域 3 个部分。胞外域是一种免疫球蛋白样结构,含有 1 个 V 型区和 2 个 C 型区,V 型区对配体的结合非常重要。跨膜域包含 1 个短胞质片段和 1 个疏水跨膜区。胞内域较小,但富含在内的大量电荷能使多种细胞内信号分子与其结合,参与细胞内信号转导。正常情况下 RAGE 在机体表达很低,但在血管损伤、炎症等病理条件或应激状态下,RAGE 表达增强。在冠状动脉粥样硬化病变部位 RAGE 与 AGEs 结合,介导 RAGE 与其配

体作用,引起冠状动脉病变局部氧化应激水平增加^[5],细胞因子、黏附分子表达增强,核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活,导致不稳定斑块的形成和发展^[6]。

2 RAGE 与动脉粥样硬化

炎症反应在动脉粥样硬化的形成和发展中发挥着重要作用,炎症反应通过诱发粥样硬化斑块的破裂以及随后的血栓形成,导致心血管事件发生。RAGE 可在包括内皮细胞在内的多种细胞中表达,众多研究显示 RAGE 通过与 AGEs 结合,改变细胞内信号转导,介导炎症反应,诱发动脉粥样硬化。RAGE 在血管病变部位增强表达,在血管损伤后新生内膜形成过程中发挥关键作用。Wendt 等^[7]已发现 RAGE 及其配体相互反应参与了糖尿病所致动脉粥样硬化的发生。Cipollone 等^[8]发现在颈动脉内膜切除术所获取的颈动脉斑块中,糖尿病患者较非糖尿病患者 RAGE 的表达显著增多,同时 NF- κ B 激活,基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9 表达增强,平滑肌细胞凋亡和巨噬细胞浸润增多。由此推断 RAGE 过表达可能加重炎症反应,导致动脉粥样硬化斑块的不稳定,增加斑块破裂风险。

3 RAGE 与急性心肌梗死

RAGE 基因启动区存在 -374T/A 多态性,可能与急性心肌梗死密切相关。Falcone 等^[9]研究发现 -374T/A RAGE 多态性对非糖尿病患者合并冠心病发生心血管事件起到保护作用。Boiocchi 等^[10]研究显示,AT 和 TT 型基因型者比 AA 型基因型者发生第一次心肌梗死的年龄小,基因型为 A-和 AA 者急性心肌梗死的患病率明显降低。目前众多研究

已证实炎症反应在心肌梗死时缺血再灌注损伤中起着关键作用^[11-12]。心肌梗死时 RAGE 与 AGEs 结合,通过 NF- κ B 促使炎性介质肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 升高,加重心肌损伤^[13]。Theroux 等^[14]研究证实非 ST 段抬高型心肌梗死患者血中炎性因子明显升高,TNF- α 显著升高。Cai 等^[15]研究发现血清 RAGE 配体 S100B 和 S100P 水平与肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I 显著相关,其水平高低与心肌梗死范围呈正相关,且急性冠脉综合征组 S100B、S100P 水平较稳定型心绞痛组和对照组显著升高。由此推断,RAGE 水平高低与心肌梗死严重程度呈正相关,可作为心肌梗死诊断的一个血清标志物。

4 RAGE 与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤与氧化应激、代谢、离子通道等多个方面相关。RAGE 在缺血心肌中高表达,推测其可能参与了心肌缺血再灌注损伤的发生机制。Andrassy 等^[16]对小鼠心肌缺血再灌注损伤模型进行实验,发现实验小鼠血中高迁移率蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1) 表达明显升高, HMGB1 与 RAGE 有较高的亲和力,两者结合后促进巨噬细胞活化,介导炎症反应,参与心肌缺血再灌注损伤的早期发生机制。Shang 等^[17]发现在心肌细胞缺氧再供氧过程中,RAGE-/-小鼠的心肌细胞糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 磷酸化增加,乳酸脱氢酶 (LDH) 释放减少,c-Jun-氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 激活下降,提示 RAGE 可能通过 GSK-3 β 的去磷酸化和 JNK 的激活参与缺氧再供氧心肌细胞的损伤过程。

5 RAGE 与主动脉瓣钙化狭窄

主动脉瓣钙化狭窄以往认为是因血液中钙盐沉积在主动脉瓣瓣膜表面,被动形成钙结节的退行性病理改变。近期研究显示主动脉瓣钙化狭窄是一个主动调节过程,在炎症反应、内皮损伤、脂质沉积、基质重构、血管新生等方面,与动脉粥样硬化的病理过程有许多相似之处,这些病理过程导致瓣膜间质细胞向成骨样细胞分化,最终使主动脉瓣钙化狭窄。与动脉粥样硬化斑块一致,在主动脉瓣钙化处也发现大量羧甲基赖氨酸 (carboxymethyllysine, CML) 沉积,而 CML 是最重要的 RAGE 配体,以此推断 RAGE 可能参与主动脉瓣钙化狭窄的形成过程。流行病学研究也证实主动脉瓣钙化狭窄的危险因素与

动脉粥样硬化的危险因素有许多相同之处。综上所述,RAGE 及其配体与主动脉瓣钙化狭窄的病理过程密切相关,但其具体机制有待进一步研究探讨。

6 RAGE 抑制剂的研究

RAGE 在心血管疾病的发生、发展中发挥着重要作用,随着对其机制的深入研究,有效阻断 RAGE 有可能成为心血管疾病防治的新靶点。对 RAGE 干预的主要目的是直接减少 RAGE 及阻断 RAGE 与其配体 AGEs 的结合,理论上可对心血管疾病起到预防或治疗作用。目前研究发现的阻断 RAGE-AGEs 通路的物质主要有以下几类:

6.1 可溶性 RAGE (sRAGE) sRAGE 是构成 RAGE 细胞外部分的游离受体,sRAGE 缺乏跨膜域及胞内域,因此不能激活信号传导通路,但它能与 RAGE 竞争性结合配体 AGEs,阻断 RAGE 与配体的相互作用,达到治疗目的。有研究显示糖尿病小鼠经腹腔注射 sRAGE 后,有效阻止了 RAGE 与 AGEs 的相互作用,蛋白尿明显减少,肾小球硬化及动脉粥样硬化减轻^[18]。sRAGE 易于生产纯化,允许腹腔内给药,不会引起免疫反应,因此 sRAGE 是目前研究最多且效果较明显的 RAGE 抑制剂。

6.2 抗 RAGE 抗体 抗 RAGE 抗体与细胞膜上的 RAGE 胞外域结合,可封闭 RAGE,阻断 RAGE 与配体结合引起的生物学效应。Juranek 等^[19]发现接受外源性 AGEs 修饰的白蛋白处理小鼠,其坐骨神经中炎症因子 IL-6 的转录水平和 NF- κ B p65 的表达都上调,而接受抗 RAGE 抗体处理者其两者的上调均被阻断,改善了糖尿病的神经病变。抗 RAGE 抗体特异性强,亲和力大,抑制 RAGE 效果显著,在重组单克隆技术迅速发展的前景下,抗 RAGE 抗体有着较好的应用前景。

6.3 氨基胍 氨基胍是亲核的胍类化合物,是最早发现的 AGEs 抑制剂,它主要通过抑制 AGEs,阻断 RAGE 与 AGEs 的相互作用。小鼠实验发现氨基胍可改善糖尿病血管病变,但临床实验表明长期应用氨基胍可抑制甲状腺对碘的摄入,还可能抑制过氧化氢酶活性导致机体缺过氧化氢酶血症,此外还可能对消化系统功能紊乱、贫血等不良作用。氨基胍因其毒副作用目前仍无法应用于临床。

6.4 RAGE 的反义核酸和核酶技术 在 mRNA 水平利用 RAGE 的反义核酸和核酶技术阻断 RAGE 表达,已证实能抑制 RAGE 介导的信号通路。目前 RAGE 的反义核酸和核酶技术仍处于实验室研究阶段,反义核酸的毒性、体内的稳定性及细胞内转运等

环节还有待进一步深入研究。

6.5 小分子 RAGE 抑制剂 目前研究的小分子 RAGE 抑制剂主要有低分子量肝素 (low-molecular weight heparin, LMWH)、PF-04494700、FPS-ZM1 等。LMWH 常用于预防深静脉血栓等疾病^[20], Yamamoto 等^[21]发现 LMWH 可与 RAGE 结合而抑制 RAGE 活化。PF-04494700 是一种生物合成的可服用小分子 RAGE 抑制剂, 体外实验证实 PF-04494700 可抑制 sRAGE 与 RAGE 配体的结合。FPS-ZM1 是近期报道的小分子 RAGE 抑制剂, FPS-ZM1 能与 RAGE 的 V 区特异性结合, 抑制 β 淀粉样肽 (A β) 与 RAGE 的相互作用。目前关于小分子 RAGE 抑制剂的研究才刚刚起步, 但为今后 RAGE 抑制剂的研究提供了新思路和新方向。

7 展 望

当前国内外对 RAGE 的研究越来越多, 尽管人们逐渐认识到 RAGE 在心血管疾病中的重要作用, 并取得了很大进展, 但这些新发现同时产生了很多新问题, 比如, RAGE 是以何种形式介导细胞内信号转导启动免疫应答的, RAGE 介导的心血管疾病具体的机制是什么, 这些都需更多的研究加以阐明。虽然对 RAGE 的研究在动物模型上有了显著效果, 但在临床试验中是否也同样积极有效有待进一步证实。这些问题亟待我们一一解决, 进一步探究 RAGE 在心血管疾病中的作用, 或许会为心血管疾病的诊治开启一个新的方向。

【参考文献】

- [1] Santilli F, Vazzana N, Bucciarelli LG, et al. Soluble forms of RAGE in human diseases: clinical and therapeutical implications[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(8): 940-952.
- [2] 张 奎, 薛耀明, 高 方, 等. 晚期糖基化终产物与其受体相互作用对人结肠癌细胞 SW-480 增殖的影响[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(9): 924-927.
- [3] 陈婷婷, 夏金荣. 晚期糖基化终产物受体特异性小干扰 RNA 对致纤维化细胞因子生成的抑制作用[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(5): 465-468.
- [4] Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(21): 14998-5004.
- [5] Tam XH, Shiu SW, Leng L, et al. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in type 2 diabetes[J]. *Clin Sci*, 2011, 120(2): 81-89.
- [6] Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,

2005, 25(5): 1032-1037.

- [7] Wendt T, Harja E, Bucciarelli L, et al. RAGE modulates vascular inflammation and atherosclerosis in a murine model of type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185(1): 70-76.
- [8] Cipollone F, Lezzi A, Fazia M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control[J]. *Circulation*, 2003, 108(9): 1070-1077.
- [9] Falcone C, Geroldi D, Buzzi MP, et al. The-374T/A RAGE polymorphism protects against future cardiac events in nondiabetic patients with coronary artery disease[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(3): 320-325.
- [10] Boicocchi C, Bozzini S, Buzzi MP, et al. Age of onset of myocardial infarction is promoter polymorphism of the RAGE gene implicated[J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14(1): 67-73.
- [11] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11): 1121-1135.
- [12] Kitano K, Usui S, Ootsuji H, et al. Rho-kinase activation in leukocytes plays a pivotal role in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): 922-942.
- [13] McNair ED, Wells CR, Mabood Qureshi A, et al. Modulation of high sensitivity C-reactive protein by soluble receptor for advanced glycation end products[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 341(1/2): 135-138.
- [14] Theroux P, Armstrong PW, Mahaffey KW, et al. Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation of pexelizumab, a C5 inhibitor: a sub-study of the COMMA trial[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(9): 1964-1970.
- [15] Cai XY, LU L, Wang YN, et al. Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia-reperfusion injury[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 536-542.
- [16] Andrassy M, Volz HC, Lgwe JC, et al. High mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart[J]. *Circulation*, 2008, 117(25): 3216-3226.
- [17] Shang L, Ananthakrishnan R, Li Q, et al. RAGE modulates hypoxia/reoxygenation injury in adult murine cardiomyocytes via JNK and GSK-3 β signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): 10092-10096.
- [18] Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K. Kinetics, role and therapeutic implications of endogenous soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetes[J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(10): 1138-1143.
- [19] Juranek JK, Kothary P, Mehra A, et al. Increased expression of the receptor for advanced glycation end-products in human peripheral neuropathies[J]. *Brain Behav*, 2013, 3(6): 701-709.
- [20] 潘 涛, 张 均, 范国峰, 等. 低分子肝素预防脑出血后静脉血栓的安全性研究[J]. *东南国防医药*, 2012, 14(6): 517-519
- [21] Yamamoto Y, Yamamoto H. Controlling the receptor for advanced glycation end-products to conquer diabetic vascular complications[J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3(2): 107-114.

(收稿日期: 2014-07013; 修回日期: 2014-8-26)

(本文编辑: 张仲书)