

# Association between Autoantibodies against Angiotensin II Type 1 Receptor and Pre-Eclampsia (Review)\*

Guiling Ma<sup>1</sup>, Yanfang Li<sup>2</sup>, Lin Zhang<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>Heart Centre, Capital Medical University, Chao-Yang Hospital, Beijing

<sup>2</sup>Gynaecology and Obstetrics Department, Capital Medical University, Chao-Yang Hospital, Beijing

Email: #linzhangpeking@hotmail.com

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2012; revised: Jan. 10<sup>th</sup>, 2013; accepted: Jan. 24<sup>th</sup>, 2013

**Abstract:** Pre-eclampsia is a serious hypertensive disorder of pregnancy that affects 3% - 5% of pregnancies, and remains the leading cause of maternal and neonatal mortalities and morbidities in the world. It is a multisystemic disease with the common features of hypertension and proteinuria. In serious cases, termination of pregnancy is the only available option to prevent further deterioration of the fetus and mother. At present, the factors triggering, and the underlying mechanisms, responsible for the pathogenesis of pre-eclampsia remain unknown. Recently, numerous studies have shown that pre-eclamptic women possess autoantibody against angiotensin II type 1 receptor, which bound to and activated the receptor provoking biological responses relevant to the pathogenesis of pre-eclampsia. The current paper is to review the most recent development.

**Keywords:** Pre-Eclampsia; Angiotensin II Type 1 Receptor; Autoantibody

## 血管紧张素 II 1 型受体自身抗体与子痫前期\*

马桂伶<sup>1</sup>, 李艳芳<sup>2</sup>, 张 麟<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心, 北京

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院妇产科, 北京

Email: #linzhangpeking@hotmail.com

收稿日期: 2012 年 12 月 28 日; 修回日期: 2013 年 1 月 10 日; 录用日期: 2013 年 1 月 24 日

**摘要:** 子痫前期以高血压、蛋白尿为特征, 并伴有全身脏器的损害。其发病率为 3%~5%, 是母婴发病率及死亡率较高的主要原因。重症患者只有及时终止妊娠才可阻止孕妇和胎儿情况的进一步恶化。目前子痫前期的发病机制尚未研究清楚。近来, 多项研究证实子痫前期孕妇血清中存在抗血管紧张素 II 1 型受体自身抗体, 通过专一识别细胞外第二环功能表位肽段发挥作用。本文旨在综述这些最新进展。

**关键词:** 子痫前期; 血管紧张素 II 1 型受体; 自身抗体

### 1. 引言

子痫前期是妊娠期特发的全身性疾病, 多在妊娠 20 周以后出现, 临床表现以高血压、蛋白尿为特征, 并伴有全身脏器的损害。流行病学调查结果显示, 子痫前期的发病率为 3%~5%, 是母婴发病率及死亡

率较高的主要原因<sup>[1]</sup>。子痫前期对孕产妇的影响主要表现为胎盘早剥、肺水肿、凝血功能障碍、脑出血、急性肾功能衰竭、HELLP 综合征、产后出血及产后血循环衰竭等并发症, 严重者可致死亡; 对胎儿多是由于胎盘供血不足, 胎盘功能减退导致胎儿窘迫、胎儿发育迟缓、死胎、死产或新生儿死亡。近年来国内外关于子痫前期的发病机制。展开了大量的基础和临床

\*资助信息: 国家自然科学基金(30971236), 北京市自然科学基金(7102058)。

#通讯作者。

研究,但其发病机制尚不清楚。多项研究表明血管紧张素 II(Ang II)1 型受体自身抗体(AT1-AA)与子痫前期关系十分密切,现进行如下综述。

## 2. AT1-AA 在子痫前期患者中的发现

20 世纪 90 年代早期, Hanssens<sup>[2]</sup>和 Haller<sup>[3,4]</sup>等先后发现并证实,子痫前期患者血液中存在一种作用类似于 Ang II 的循环因子,可激活 AT1 受体。随着 G 蛋白偶联受体家族中几种主要受体(肾上腺素能  $\beta_1$ 、 $\alpha_1$  受体和乙酰胆碱能 M2 受体)自身抗体在心血管病患者中先后被发现,1999 年,Wallukat 等<sup>[5]</sup>首次证实子痫前期患者血清中类 Ang II 的循环因子是 AT1-AA,通过专一识别 AT1 受体细胞外第二环功能表位肽段(165~191)来发挥作用。此后国内外开展了大量探讨 AT1-AA 在子痫前期发病机制的研究。

## 3. AT1-AA 在子痫前期中的发病机制

### 3.1. AT1-AA 促进血管平滑肌细胞和胎盘滋养细胞产生活性氧

Hubel 等<sup>[6]</sup>发现子痫前期患者胎盘组织中活性氧表达明显增加,提示氧化应激反应可能参与子痫前期的发病。Dechend 等<sup>[7]</sup>也发现与正常妊娠孕妇相比,子痫前期患者胎盘组织原位活性氧的产生明显增加,可能与 AT1-AA 和 Ang II 上调血管平滑肌细胞和滋养细胞 NADPH 氧化酶 p22、p47 和 p67 的 mRNA 表达及蛋白磷酸化有关,且这种作用可以被选择性 AT1 受体阻滞剂氯沙坦所抑制。应用反义寡核苷酸抑制 P22 蛋白磷酸化,可以抑制 AT1-AA 和 Ang II 诱导活性氧的产生;在 p47 基因敲除小鼠体内注入 Ang II 和 AT1-AA,活性氧的产生明显降低,提示 NADPH 氧化酶是产生活性氧的重要的来源。此外,AT1-AA 激活下游 NF- $\kappa$ B,使其显著上调。NF- $\kappa$ B 是一个多功能核转录因子,激活后可促进多种炎症介质的基因转录,进而通过炎症反应,增加活性氧。

### 3.2. AT1-AA 促进血管平滑肌细胞表达组织因子

Estellés 等<sup>[8]</sup>发现子痫前期患者胎盘中组织因子及其 mRNA 表达明显升高,提示组织因子可能参与子痫前期的发病。Dechend 等<sup>[9]</sup>发现从子痫前期患者血清中提取的 IgG 特异的与血管平滑肌细胞 AT1 受体结

合,先后激活 ERK 1/2 和 AP-1,增加组织因子的表达,且该效应可以被选择性 AT1 受体阻滞剂氯沙坦所阻断,而正常孕妇血清中 IgG 对平滑肌无上述反应。组织因子不仅仅是启动凝血机制重要途径,还在胚胎形成、血管发育、细胞粘附和迁移中有独特的功能,进一步证实 AT1-AA 可能在子痫前期发生发展中发挥着一定的作用。

### 3.3. AT1-AA 与纤溶酶原激活物抑制物-1

Xia 等<sup>[10]</sup>发现 Ang II 激活 AT1 受体后通过钙调磷酸酶途径上调纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的表达,而过渡表达的 PAI-1 通过降低滋养细胞侵袭力而影响胎盘形成,首次将 AT1-AA 与纤溶系统联系起来,其中滋养细胞的侵袭力降低是子痫前期的典型特征。此后研究结果显示 AT1-AA 也通过激活 AT1 受体-钙调磷酸酶-活化 T 细胞的核因子途径增加 PAI-1 的产生和分泌,降低滋养细胞侵袭力,该效应可以被氯沙坦和 AT1 受体细胞外第二环 7 肽氨基酸(A-F-H-Y-E-S-Q)所阻断<sup>[11]</sup>。Bobst 等<sup>[12]</sup>将从重度子痫前期患者体内分离的 IgG 作用于系膜细胞,发现 AT1 受体激活后可增加系膜细胞分泌 PAI-1,显著高于从血压正常孕妇血清中提取的 IgG 组。AT1-AA 可能通过增加 PAI-1 的产生和分泌,降低滋养细胞的侵袭力,影响胎盘形成参与子痫前期的发病。

### 3.4. AT1-AA 与可溶性血管内皮生长因子受体

可溶性血管内皮生长因子受体(sFlt-1)是血管内皮生长因子(VEGF)和胎盘生长因子(PLGF)的拮抗剂。早在 1997 年 Ahmed 等<sup>[13]</sup>发现内源性 sFlt-1 升高可以降低母体蜕膜中 VEGF 水平,拮抗其血管生成作用,可能是发生子痫前期的因素。此后多项试验证实 sFlt-1 由细胞滋养层产生,胎盘组织在缺氧条件下明显增加 sFlt-1 的产生和分泌,子痫前期患者胎盘组织中 sFlt-1 mRNA 的表达以及血清中 sFlt-1 均明显升高<sup>[14-19]</sup>,其中重度子痫前期患者血清中总 sFlt-1 约为正常妊娠者的 5 倍<sup>[10]</sup>,且其升高程度与子痫前期的严重程度呈正相关<sup>[20]</sup>。进一步研究发现在出现子痫前期临床表现 5 周前,可检测到血清 sFlt-1 升高<sup>[21,22]</sup>。子痫前期患者过度表达的 sFlt-1 通过降低血清中 VEGF 和 PLGF 水平,削弱其血管扩张作用而影响血管生成,从而促进血压升高。

Zhou 等<sup>[23]</sup>发现在孕鼠体内注入 Ang II 能明显升高血清 sFlt-1 的水平, 体外实验发现 Ang II 诱导的 sFlt-1 分泌能抑制内皮细胞迁移。此后 Zhou 等<sup>[24]</sup>将从子痫前期患者和正常孕妇血清中提取的 IgG 分别注入妊娠 13 天孕鼠体内, 5 天后注入从子痫前期患者血清中提取的 IgG 的孕鼠出现血压升高、蛋白尿形成等子痫前期表现, 血清 sFlt-1 明显增高, 且这种效应特异的被氯沙坦和与 AT1 受体胞外第二环功能表位肽相结合的 7 肽氨基酸所拮抗。进一步研究发现子痫前期患者血清中分离的 AT1-AA 激活滋养细胞 AT1 受体 - 钙调磷酸酶 - 活化 T 细胞核因子途径诱导 sFlt-1 的产生和分泌, 从而抑制内皮细胞迁移和血管生成, 参与子痫前期的发病。

### 3.5. AT1-AA 与 TNF- $\alpha$

最近, Irani 等<sup>[25]</sup>发现子痫前期血清中 TNF- $\alpha$  与 AT1-AA 的生物活性密切相关, 他们将 AT1-AA 注入孕鼠体内, 检测血清中 sFlt-1 和 TNF- $\alpha$  均明显增加, 但同时注入 AT1-AA 和 TNF- $\alpha$  的中和抗体, 可明显降低孕鼠出现子痫前期时的血压、蛋白尿和 sFlt-1 水平。因此推论 AT1-AA 通过 AT1 受体诱导 TNF- $\alpha$  的产生, 过渡表达的 TNF- $\alpha$  进一步使 sFlt-1 的产生和分泌增加, 从而抑制血管生成, 加快胎盘绒毛细胞的凋亡, 最终导致胎盘形成不良。

## 4. 总结与展望

免疫机制一直是子痫前期的研究热点。近 10 多年来随着 AT1-AA 在子痫前期患者中的发现, 国内外对此展开了深入的系列性研究。目前已经从氧化应激、凝血系统、纤溶系统、血管生成、胎盘形成等多个方面证实 AT1-AA 参与子痫前期的发病, 在探究子痫前期的发病机制方面有了突破性的进展, 为进一步研究指出了新的方向。

## 参考文献 (References)

- [1] J. A. Hutcheon, S. Lisonkova and K. S. Joseph. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2011, 25(4): 391-403.
- [2] M. Hanssens, M. J. Keirse, B. Spitz and F. A. Van Assche. Measurement of individual plasma Angiotensins in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991, 73(3): 489-494.
- [3] H. Haller, E. M. Ziegler, V. Homuth, J. Eiehhom, Z. Nagy and F. C. Luft. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. *Hypertension*, 1997, 29(1 pt 2): 291-296.
- [4] H. Haller, A. Hempel, V. Homuth, A. Mandelkow, C. Maaseh, M. Drab, et al. Endothelial cell permeability and protein kinase C in preeclampsia. *Lancet*, 1998, 351(9107): 945-949.
- [5] G. Wallukat, V. Homuth, T. Fisher, C. Lindsehau, P. B. Horstkam, A. Jupner, et al. Patients with Preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the Angiotensin AT1 receptor. *Journal of Clinical Investigation*, 1999, 103(7): 945-952.
- [6] C. A. Hubel. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1999, 222(3): 222-235.
- [7] R. Dechend, C. Viedt, D. N. Muller, B. Ugele, J. Theuer, A. Fiebeler, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation*, 2003, 107(12): 1632-1639.
- [8] A. Estellés, J. Gilabert, S. Grancha, K. Yamamoto, T. Thinnis, F. España, et al. Abnormal expression of type 1 plasminogen activator inhibitor and tissue factor in severe preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1998, 79(3): 500-508.
- [9] R. Dechend, V. Homuth, G. Wallukat, J. Kleuzer, J. K. Park, J. Theuer, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patient cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation*, 2000, 101(20): 2382-2387.
- [10] Y. Xia, H. Y. Wen and R. E. Kellems. Angiotensin II inhibits human trophoblast invasion through AT1 receptor activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(27): 24601-24608.
- [11] Y. Xia, H. Wen, S. Bobst, M. C. Day and R. E. Kellems. Maternal autoantibodies from Preeclamptic patients activate Angiotensin receptors on human trophoblast cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2003, 10(2): 82-93.
- [12] S. M. Bobst, M. C. Day, L. C. Gilstrap, Y. Xia and R. E. Kellems. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate Angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion. *American Journal of Hypertension*, 2005, 18(3): 330-336.
- [13] A. Ahmed. Heparin-binding angiogenic growth factors in pregnancy. *Trophoblast Research*, 1997, 10: 215-258.
- [14] T. Nagamatsu, T. Fujii, M. Kusumi, L. Zou, T. Yamashita, Y. Osuga, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: An implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*, 2004, 145(11): 4838-4845.
- [15] S. Ahmad, A. Ahmed. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circulation Research*, 2004, 95(9): 884-891.
- [16] Y. Zhou, M. McMaster, K. Woo, M. Janatpour, J. Perry, T. Karpanen, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *American Journal of Pathology*, 2002, 160(4): 1405-1423.
- [17] G. C. McKeeman, J. E. Ardill, C. M. Caldwell, A. J. Hunter and N. McClure. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004, 191(4): 1240-1246.
- [18] E. D. Dimitrakova, J. D. Dimitrakov, S. A. Karumanchi, B. K. Pehlivanov, N. P. Milchev and D. I. Dimitrakov. Placental soluble fms-like tyrosine-kinase-1 (sFlt-1) in pregnant women with preeclampsia. *Folia Medica (Plovdiv)*, 2004, 46(1): 19-21.
- [19] S. E. Maynard, J. Y. Min, J. Merchan, K. H. Lim, J. Li, S. Mondal, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 111(5): 649-658.
- [20] R. J. Levine, R. Thadhani, C. Qian, C. Lam, K. H. Lim, K. F. Yu, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia.

- Journal of the American Medical Association, 2005, 293(1): 77-85.
- [21] R. J. Levine, S. E. Maynard, C. Qian and K. H. Lim. Circulating Angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(7): 672-683.
- [22] K. Koga, Y. Osuga, O. Yoshino, Y. Hirota, X. Ruimeng, T. Hirata, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88(5): 2348-2351.
- [23] C. C. Zhou, S. Ahmad, T. Mi, L. Xia, S. Abbasi, P. W. Hewett, et al. Angiotensin II Induces soluble fms-like tyrosine kinase-1 release via calcineurin signaling pathway in pregnancy. *Circulation Research*, 2007, 100(1): 88-95.
- [24] C. C. Zhou, Y. Zhang, R. A. Irani, H. Zhang, T. Mi, E. J. Popek, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice. *Nature Medicine*, 2008, 14(8): 855-862.
- [25] R. A. Irani, Y. Zhang, C. C. Zhou, S. C. Blackwell, M. J. Hicks, S. M. Ramin, et al. Autoantibody-mediated angiotensin receptor activation contributes to preeclampsia through tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1246-1253.