

肾素 - 血管紧张素系统对慢性阻塞性肺疾病发展的影响

曹 森¹, 米洵宇¹, 潘均钧¹, 向 志^{2*}, 罗雪梅¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湖南医药学院总医院呼吸与危重症科, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年12月22日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月24日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病是危害人类健康的常见病, 反复发作的症状及进行性下降的肺功能大大降低了患者的生活质量。目前对COPD的治疗主要以缓解症状, 减少急性发作为主, 但难以延缓肺功能的减退, 导致COPD的死亡率仍居高不下。近期研究发现肾素 - 血管紧张素系统(Ras)在肺组织局部高度表达, 与多种肺疾病密切相关, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素-1型受体拮抗剂(ARB)的使用可减轻COPD的炎症反应, 减少肺损伤, 改善肺功能。因此, 本文就RAS对COPD发展的影响做一综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 血管紧张素转化酶 - 血管紧张素II-1型受体轴, 血管紧张素转化酶2-血管紧张素(1-7)-MasR轴

The Impact of the Renin-Angiotensin System on the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Sen Cao¹, Xunyu Mi¹, Junjun Pan¹, Zhi Xiang^{2*}, Xuemei Luo¹

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

Received: Dec. 22nd, 2024; accepted: Jan. 15th, 2025; published: Jan. 24th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 曹森, 米洵宇, 潘均钧, 向志, 罗雪梅. 肾素-血管紧张素系统对慢性阻塞性肺疾病发展的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1396-1403. DOI: 10.12677/acm.2025.151187

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease that endangers human health. The recurrent symptoms and the progressively declining lung function have greatly reduced the quality of life of patients. At present, the treatment of COPD mainly focuses on relieving symptoms and reducing acute exacerbations, but it is difficult to delay the decline of lung function, resulting in the still high mortality rate of COPD. Recent studies have found that the renin-angiotensin system (RAS) is highly expressed in local lung tissues and is closely related to a variety of lung diseases. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin type-1 receptor antagonists (ARB) can alleviate the inflammatory response of COPD, reduce lung injury and improve lung function. Therefore, this article reviews the impact of RAS on the development of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ACE-AngII-AT1R Axis, ACE2-Ang-(1-7)-MasR Axis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾素-血管紧张素系统(RAS)是一种存在于体液中的内分泌系统,可通过自分泌、旁分泌等多种方式发挥调节水、电解质及血压平衡等作用。随着研究的不断深入,发现 RAS 还存在于心血管、肝、脑、肾、肺等组织,并通过血管紧张素转化酶(ACE)-血管紧张素 II (Ang2)-1 型受体(AT1R)经典途径和血管紧张素转化酶 2 (ACE2)-血管紧张素(1-7)-Ang(1-7)-Mas 受体(MasR)非经典途径两大核心功能轴发挥主要生理功能[1]。ACE、ACE2 是 RAS 两大功能轴上的关键酶,在肺组织中高度表达,使肺存在独立 RAS,并维持肺组织的生理平衡。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以气道、肺实质和肺血管慢性炎症反应为核心病理改变的疾病,其发病与过度炎症反应、氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶平衡机制紊乱、自主神经功能失调等密切相关。COPD 患者肺组织内巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞数量均增加,激活的炎症细胞释放多种炎症介质,促进炎症反应及破坏肺组织,导致细胞凋亡,气道结构重塑、管腔狭窄、肺功能持续下降[2],且炎症反应、氧化应激、免疫调节异常、蛋白酶-抗蛋白酶失衡各因素之间相互影响[3]。目前研究发现,肺局部 RAS 通过 ACE-AngII-AT1R 轴和 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴调节炎症反应、氧化应激等,进而影响 COPD 的发展。

2. RAS 概述

RAS 主要通过 ACE-AngII-AT1R 和 ACE2-Ang(1-7)-MasR 两条核心轴发挥生理作用,它们相互拮抗,参与维持机体内环境稳态。肾素原蛋白在肾脏中被神经内分泌转换酶 1 或组织蛋白酶 B 水解活化,经一系列水解反应形成由 340 个氨基酸组成的活性蛋白,即肾素[4]。其通过作用于亮氨酸和缬氨酸之间的结合部位,将肝脏分泌的 α -2 球蛋白,即血管紧张素原水解为血管紧张素 I (AngI)。血管紧张素转换酶(ACE)是一种存在于循环血浆中的酶,在肺毛细血管中高度表达。在 ACE-AngII-AT1 途径中,AngI 在 ACE 的作用下进一步生成 AngII,AngII 是 RAS 最重要的活性物质,主要与 AT1R 结合发挥促凝固

酮合成及释放、调节水钠平衡、调节血管张力、促进血管形成、介导炎症产生及细胞生殖分化等重要生理作用。ACE2 是 ACE 唯一的同源酶,对 ACEI 不敏感,其同样在肺组织内高度表达,ACE2 与 AngI 结合启动 ACE2-Ang(1-7)-MasR 合成途径,将 AngI 水解成 Ang-(1-7)[5]。Ang-(1-7)通过与 MasR 结合发挥抗增殖、抗纤维化和抗炎等作用。一般认为,ACE2 可降低 AngII,升高 Ang-(1-7),可使心肺获益[6]。伴随研究的深入,陆续发现了 RAS 系统的其他最终产物包括 Ang-(1-9)、Ang-(1-5)、AngII、AngIII、AngIV 等。RAS 系统的这些成分中 AngII 和 Ang-(1-7)最为重要,两者失衡可导致肺组织稳态异常,与 COPD 病情发展密切相关。

3. COPD 导致 RAS 异常激活

RAS 主要由两条核心轴相互作用,从而维持正常生理状态,当其动态平衡被打破后,就将引起一系列病理变化。RAS 的激活受多方面影响。向永红等人通过对比慢性间断低氧组大鼠和常氧组大鼠的血清发现,缺氧状态下大鼠肺组织 AngII 升高,Ang-(1-7)降低,肾小动脉 ACE 和 ACE2 表达水平异常,提示存在 RAS 异常激活[7]。Carlos P Vio 等人通过研究暴露于常压缺氧 2 周后的雄性大鼠同样发现,缺氧大鼠 RAS 异常激活,并进一步推测出这可能与缺氧导致局灶性肾损伤有关[8]。COPD 典型的肺实质病变表现为小叶中央型肺气肿,涉及呼吸性细支气管的扩张和破坏,同时外周气道阻塞、肺实质破坏和肺血管异常等降低肺气体交换能力,常伴有低氧血症,低氧致使肺内高表达的 ACE、ACE2 水平异常,ACE-AngII-AT1R 轴与 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴失衡,RAS 异常激活,进而通过影响炎症反应、氧化应激、细胞增殖与凋亡、气道重塑等方面参与 COPD 发展。

4. RAS 对 COPD 的影响

4.1. ACE-AngII-AT1R 轴促进 COPD 发展

4.1.1. 促进炎症反应、氧化应激

ACE 是 ACE-AngII-AT1R 轴启动的关键酶,在肺组织内高表达。研究发现慢性缺氧可导致 RAS 异常激活,ACE 表达活跃,其活性及含量明显增加,AngII 合成增多[9]。AngII 不仅能活化受体型的酪氨酸激酶,而且能够激活血小板,诱导血栓烷 A₂ (TXA₂)表达,促进炎症因子释放,并损伤靶组织,同时还能诱导中性粒细胞等炎症细胞的聚集,进而调控黏附因子、趋化因子、细胞因子等多种炎症介质表达,延长组织的损伤时间[10][11]。除此之外,大量合成的 AngII 可进一步激活前列腺素和血管内皮因子,从而加重炎症反应,加重组织损伤;同时,诱导活性氧簇生成巨噬细胞和核因子,增加炎症因子的释放,进一步放大炎症反应,最终造成脏器损伤[12]。孙会志等通过观察脓毒症患者 AngII 水平发现,脓毒症并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清 AngII 水平异常升高,且和炎症因子正相关,这可能提示肺的损伤程度[13]。杨逢永等也发现脂多糖(LPS)制备脓毒症模型大鼠血浆中 AngII 水平升高,肺实质出现明显损伤,肺泡结构严重受损,肺泡壁显著水肿,并伴有大量炎症细胞浸润,当下调 AngII 表达时,肺组织损伤明显减轻[14]。RAS 对炎症反应和氧化应激的作用在 COPD 中也得以证实。在香烟烟雾(CS)诱导的 COPD 模型中,AT2R 激动剂 C21 拮抗 AT1R 的生理效应,抑制 CS 诱导的支气管肺泡灌洗液(BAL)中炎症细胞、促炎因子、氧化损伤标志物的增加,同时抑制 BAL 中性粒细胞弹性蛋白酶活性的增加,减少肺实质的破坏及肺气肿的发生,改善肺功能[15]。总而言之,AngII 通过激活 AT1R 使多种细胞间黏附因子、炎症因子、趋化因子表达增高等,介导 COPD 氧化应激及炎症反应,加重肺组织破坏。

4.1.2. 促进细胞凋亡、肺纤维化及气道重构

细胞凋亡是正常的生理过程,多个基因通过依赖 P53 基因和不依赖 P53 基因两条信号转导路径控制

[16]。目前发现 AngII 可以通过激活 AT1R 诱导内皮细胞凋亡, 且该过程受 P53 基因的调控[17]。ACE 的肽段通过 Fas 途径介导也参与肺泡上皮细胞凋亡[18]。AngII 与 AT1R 结合还能刺激肺成纤维细胞的生长和增殖, 促进合成前胶原纤维, 并在肺中沉积, 进而促进肺纤维化及气道重构[19]。在 COPD 患者中, 细支气管周围明显纤维化区域的 AT1R 与 AT2R 的比例增加了五到六倍, 这与用力呼气容积所表达的肺功能下降密切相关, 支持 AngII 通过 AT1R 诱导支气管收缩[20]。借此推断高水平 AT1R 使肺毛细血管收缩, 促进周围肺组织纤维化, 进而加快肺功能的下降。因此, 降低血浆中 AngII 水平或阻断 AngII 与 AT1R 结合均可减少肺损伤, 改善肺功能。

4.2. ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴延缓 COPD 发展

4.2.1. 抑制炎症反应、氧化应激

研究表明, ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴对心、肺和肾损伤具有保护作用, ACE2 分解代谢产物可抵消血管紧张素 II 对心肺系统的损害[21]。ACE2 是 ACE 的同系物, 在肺组织内广泛表达, 对 ACEI 不敏感, 可将 AngI 或 AngII 水解成 Ang-(1-7), Ang-(1-7)通过与 MasR 结合发挥抗炎、抗氧化应激等作用保护肺组织。田雪等人通过观察复制 COPD 大鼠模型发现存在 ACE2 基因缺陷的大鼠, 肺组织内大量炎细胞浸润, 炎症因子表达增加, 说明 ACE2 抑制 COPD 的炎症反应, 保护肺组织。同时通过研究香烟诱导 COPD 模型大鼠进一步发现, ACE2 的过表达通过减轻氧化应激、抑制 NF-KB 和 p38-MAPK 信号通路从而减轻香烟所致慢阻肺大鼠的炎症反应[22]。通过促进 ACE2 表达可达到抑制炎症反应和氧化应激的作用。ACE2 激动剂醋酸二米那嗪(DIZE)联合高氧治疗可显著提高肺 ACE2 表达, 降低 Ang II/Ang-(1-7)比值, 也可抑制 NF-KB 通路, 同时激活 Nrf2/HO-1/NQO1 通路发挥抑制炎症反应和氧化应激作用[23]。

4.2.2. 抑制细胞凋亡、肺纤维化及气道重构

AngII 可诱导肺上皮细胞凋亡, 而凋亡的上皮细胞又正向激活 AngII 自分泌, 这种 Ang 介导的凋亡可以被 ACEI 阻滞, 也能被 ACE2 的酶促作用所抑制[24]。ACE2 的下游代谢物通过抑制 AngII 的作用, 不仅抗细胞凋亡, 还可延缓肺纤维化。ACE 在矽肺发生发展中的重要影响已被证实。Xuemin Gao 等人发现, 抗纤维化肽乙酰-丝氨酰-天冬氨酰-赖氨酰-脯氨酸(Ac-SDKP)可被 ACE 降解, RAS 的调节肽 Ang-(1-7)可与 Ac-SDKP 相互作用, 发挥抗纤维化效应。转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的活化是最直接的促进肺纤维化因素[25]。Min Shao 等人通过研究证实 Ang-(1-7)可直接抑制 TGF- β 1 诱导的 Smad2 和 Smad3 磷酸化, 抑制 TGF- β 1-Smad 信号转导下游靶基因 ZEB1、ZEB2、TWIST 和 SNAIL1 的表达, 这也是 Ang-(1-7)抗纤维化的机制之一[26]。ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴通过抗细胞凋亡、延缓肺纤维化等参与气道重构, 保护肺功能, 而长期低氧的 COPD 患者机体 ACE2 的表达下降, 这削弱了 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴对肺的保护作用[9]。

4.3. ACE-AngII-AT1R 轴与 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴局部失衡影响 COPD 发展

一般认为, ACE-ATII-AT1R 轴与 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴之间存在平衡, Ang II 的上调导致血管收缩, 肥大, 增殖, 炎症和纤维化, 所有这些因素都有助于心肺疾病的发展[6]。相反, Ang-(1-7)的刺激可抑制 Ang II 的作用, 限制增殖并维持肺血管细胞稳态, 有介导对心脏和肺部的宝贵作用[21]。最近的数据表明, ACE2 在肺功能中显示出保护作用, 并且针对这种酶的治疗方法可能有效改善肺损伤[27]。低氧、感染等各种因素损伤肺组织时, 两轴的平稳被打破, Ang-(1-7)表达的减弱及 AngII 的高表达均加重肺损伤, 促进疾病发展。COPD 患者长期低氧及反复感染均引起 RAS 异常激活, ACE 表达增加促进下游 AngII 生成, AT1R 过度表达, 并抑制 ACE2 表达, 最终导致炎症反应进一步发展, 肺损伤加重。

5. ACEI 在 COPD 治疗中的价值

ACEI 抑制 ACE 导致 AngII 水平下降,可延缓 COPD 进展。Vickram Tejawani 通过一项多中心前瞻性观察性研究,纳入超过 10,000 人,并历经 5 年随访,证实 ACEI 的使用与肺气肿进展和肺功能下降减缓有关[28]。COPD 作为以慢气道炎症为特征的疾病,多种炎性细胞及其分泌的细胞因子和炎性介质无疑促进了 COPD 的发生,其调控机制与 PI3K-AktNF-KB 信号传导通路密切相关[29]。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是一类普遍存在于体内各类细胞的脂类激酶,它能使细胞膜上磷脂酰肌醇发生磷酸化,激活核转录因子 KB(NF-KB),PI3K-NF-KB 信号传导途径的激活可上调多种炎症因子,并导致气道重构,NF-KB 同样可被 AngII 激活并调节[30]。有国外研究表明,AngII 通过激活不仅促进白细胞介素(ILs)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子的释放,更能诱导 NADPH 氧化酶(NOX)等氧化应激相关基因的表达,导致 ROS 水平的升高,脂质过氧化、蛋白质氧化等,直接损害细胞结构和功能[31]。因此,抑制 AngII 水平不仅能减轻炎症反应,还能减少细胞氧化应激。通过对比研究发现,COPD 大鼠 PI3K 的表达较空白对照组显著上调,而使用培哌普利干预后,COPD 大鼠 PI3K 的表达得到下调;还发现培哌普利干预组慢阻肺大鼠的呼吸功能(包括每分钟呼气量(VE)、最大呼气流量(PEFR)和 0.3 s 用力呼气容积(FEV_{0.3}))、症状体征及肺组织病理改变也较模型组得到明显的改善,据此推测 COPD 大鼠呼吸功能的改善可能与培哌普利下调肺组织中 PI3K 的表达水平有关[32]。

使用其他 ACEI 类药物也得到相似结论。贝那普利治疗的 COPD 模型大鼠肺功能同样得到明显的改善,同时发现贝那普利能够下调 COPD 大鼠肺组织血清中 IL-8、TNF- α 的水平,提示贝那普利既能改善大鼠肺组织内的炎症状态,也能改善大鼠全身的炎症状态,据此推测 COPD 大鼠的呼吸功能的获益可能与贝那普利减轻大鼠体内的炎症状态有关[33]。但并非所有 COPD 患者使用 ACEI 都能获益,治疗是否有效可能和 ACE 基因多态性相关。Kanazawa 使用卡托普利治疗 COPD 患者,发现 I/I 基因型的 COPD 患者更有可能从中获益[34]。因此,ACEI 治疗 COPD 的有效性需进一步证实。

6. ARB 在 COPD 治疗中的价值

COPD 病变主要累及肺实质、肺血管及气道。COPD 由于长期气流活动受限,容易合并低氧血症及高碳酸血症。缺血缺氧、酸中毒引起 AngII 的大量分泌与释放,加重了肺损伤[10][11]。张萍等人通过观察氯沙坦对反复烟熏联合气管内滴入脂多糖(LPS)复制 COPD 大鼠模型的效应,表明氯沙坦对吸烟引起的 COPD 小鼠肺损伤具有显著的保护作用。LPS 复制 COPD 大鼠模型组肺泡断裂,大量炎症细胞浸润,炎症因子显著升高,而氯沙坦干预组肺泡结构完整,炎症细胞浸润减轻,炎症细胞分泌及促炎因子 IL-1 β 、IFN- γ 、IL-6、MMP-9 分泌减少,抗炎因子 IL-4、IL-10 及 TIMP-1 分泌增多,进而抑制 COPD 炎症反应,此过程可能与氯沙坦阻断 JAK2/STAT3 信号通路有关[33]。ARB 同样可通过抑制 PI3K-NF-KB 信号传导途径来减少炎症因子的产生,减轻炎症反应[30]。ARB 通过拮抗 AT1R 的作用,保护肺组织,且相较于 ACEI 类药物,ARB 类药物并不抑制体内的激肽酶,很少导致干咳,可能更适用于 COPD 患者。

7. 展望

COPD 作为全球重要的公共卫生问题之一,是一种严重危害人类健康的常见病和多发病,其患病率和死亡率较高,全球 40 岁及以上人群中 COPD 患病率达到 9%~10%,死因顺位处于第 3 位[35]。全球各地区关于慢阻肺患病率的报道各不相同,但总体上均处于上升趋势。1990 年至 2017 年,全球慢阻肺患病率的相对增幅为 5.9% [36]。1965~1995 年间,美国慢阻肺患病率上升 16.3%。现阶段我国慢阻肺的患病率也有逐年上升的趋势,最近的两项研究均显示,2014 年至 2015 年期间,我国 40 岁及以上人群的慢阻

肺患病率 13.6% [37], 显著高于 2002~2004 年的 8.2%水平[38]。随着发展中国家吸烟率的升高, 高收入国家老龄化加剧, 慢阻肺的发病率预计在未来 40 年内持续上升, 到 2060 年每年可能有超过 540 万人死于慢阻肺和相关疾病。

目前, COPD 治疗的主要药物包括: β_2 受体激动剂、抗胆碱药、茶碱类、糖皮质激素、祛痰剂等, 虽然这些药物可以缓解症状和改善预后, 但 COPD 的死亡率仍居高不下。目前研究已然证实了 RAS 异常表达影响 COPD 的进展, ACEI 与 ARB 类药物均可减轻炎症反应, 减少肺组织损伤、延缓肺气肿进展及肺功能下降。更有研究发现使用 ACEI 和 ARB 的 COPD 患者的死亡率也有所降低[39]。然而, ACEI 与 ARB 治疗 COPD 的作用机理仍不明确, 目前暂归结于两方面: 一是主要通过抑制 ACE-ATII-AT1R 轴, 促进 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴表达, 直接发挥抗炎、抗氧化应激等作用延缓 COPD 进展, 保护肺组织; 另一方面则如 Rizwan Qaisar 研究所述, 可降低血浆 CAF22 水平及修复神经肌肉接头, 保护高血压合并 COPD 患者的骨骼肌功能[40], 通过减少 COPD 并发症、改善骨骼肌、心血管等器官组织的功能, 间接保护肺组织。大量临床研究显示 COPD 患者易合并心血管疾病, 也证实了 ACEI 与 ARB 药物针对此类患者有效, 但对于无明显并发症的人群, 暂无较多研究数据证明其有效性。因此, ACEI、ARB 对 COPD 的疗效需进一步研究论证, 其有望成为治疗 COPD 的又一良方, 且目前临床上针对 RAS 的药物主要以抑制 ACE-AngII-AT1R 轴相关成分水平为主, 通过激活 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴同样能达到目的, 这也为新的靶向药物研发提供了思路。

参考文献

- [1] Chen, L.N. and Yang, X.H. (2013) Local Renin-Angiotensin System Disequilibrium and Acute Lung Injury. *Progress in physiology*, **44**, 133-137.
- [2] 张连霞, 赵慧霞, 于世杰, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病病人中炎症因子、25-羟维生素 D3 水平变化及急性发作的相关危险因素[J]. 实用老年医学, 2020, 34(3): 250-253.
- [3] 曹校校, 傅安安, 陈荣, 等. 血清高敏 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 联合肺功能检测在诊断慢性阻塞性肺疾病中的应用价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(3): 346-348, 351.
- [4] Bouhnik, J., Galen, F.X., Menard, J., Corvol, P., Seyer, R., Fehrentz, J.A., et al. (1987) Production and Characterization of Human Renin Antibodies with Region-Oriented Synthetic Peptides. *Journal of Biological Chemistry*, **262**, 2913-2918. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)61594-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)61594-7)
- [5] Mirabito Colafella, K.M., Bovée, D.M. and Danser, A.H.J. (2019) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Therapeutic Targets. *Experimental Eye Research*, **186**, Article 107680. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.05.020>
- [6] Cole-Jeffrey, C.T., Liu, M., Katovich, M.J., Raizada, M.K. and Shenoy, V. (2015) ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **66**, 540-550. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000307>
- [7] 向永红. 慢性间断性低氧大鼠氧化应激状态与 RAS 相关性研究及 NAC 干预作用[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [8] Vio, C.P., Salas, D., Cespedes, C., Diaz-Elizondo, J., Mendez, N., Alcayaga, J., et al. (2018) Imbalance in Renal Vasoactive Enzymes Induced by Mild Hypoxia: Angiotensin-Converting Enzyme Increases While Neutral Endopeptidase Decreases. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 1791. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01791>
- [9] Zhang, R., Wu, Y., Zhao, M., Liu, C., Zhou, L., Shen, S., et al. (2009) Role of HIF-1 α in the Regulation ACE and ACE2 Expression in Hypoxic Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **297**, L631-L640. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90415.2008>
- [10] Winklewski, P.J., Radkowski, M. and Demkow, U. (2016) Neuroinflammatory Mechanisms of Hypertension: Potential Therapeutic Implications. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **25**, 410-416. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000250>
- [11] 叶剑滨, 林锦乐, 张文武. 血管紧张素 II 及其受体与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(3): 310-312.
- [12] Hong, S., Jung, H.I., Ahn, T.S., Kim, H., Lee, K., Baek, M., et al. (2017) Expressions and Clinical Significances of

- Angiotensin-1, Angiotensin-2, and Tie-2 Receptor in Patients with Colorectal Cancer. *Annals of Coloproctology*, **33**, 9-15. <https://doi.org/10.3393/ac.2017.33.1.9>
- [13] 孙会志, 孙海英, 李亚平. 脓毒症并发 ARDS 患者血清 sTM、suPAR、Ang-2 水平与炎症因子及预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1075-1079.
- [14] 杨逢永, 房东东, 张柄涵, 等. 盐酸戊乙奎醚调控血管生成素 2/血管内皮钙黏蛋白(Ang2/VE-Cadherin)通路减轻脂多糖诱导的大鼠肺损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(8): 708-713.
- [15] Mei, D., Tan, W.S.D., Liao, W., Heng, C.K.M. and Wong, W.S.F. (2020) Activation of Angiotensin II Type-2 Receptor Protects against Cigarette Smoke-Induced COPD. *Pharmacological Research*, **161**, Article 105223. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105223>
- [16] Sionov, R.V. and Haupt, Y. (1999) The Cellular Response to P53: The Decision between Life and Death. *Oncogene*, **18**, 6145-6157. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203130>
- [17] 张建初, 熊先智, 辛建保, 等. P53 蛋白调节血管紧张素 II 诱导的内皮细胞凋亡[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2002, 31(3): 280-283.
- [18] Wang, R., Ibarra-Sunga, O., Verlinski, L., Pick, R. and Uhal, B.D. (2000) Abrogation of Bleomycin-Induced Epithelial Apoptosis and Lung Fibrosis by Captopril or by a Caspase Inhibitor. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **279**, L143-L151. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.279.1.1143>
- [19] Marshall, R.P., Gohlke, P., Chambers, R.C., Howell, D.C., Bottoms, S.E., Unger, T., et al. (2004) Angiotensin II and the Fibroproliferative Response to Acute Lung Injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **286**, L156-L164. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00313.2002>
- [20] Bullock, G.R., Steyaert, I., Bilbe, G., Carey, R.M., Kips, J., De Paepe, B., et al. (2001) Distribution of Type-1 and Type-2 Angiotensin Receptors in the Normal Human Lung and in Lungs from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Histochemistry and Cell Biology*, **115**, 117-124. <https://doi.org/10.1007/s004180000235>
- [21] Shenoy, V., Ferreira, A.J., Qi, Y., Fraga-Silva, R.A., Díez-Freire, C., Dooies, A., et al. (2010) The Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiogenesis-(1-7)/Mas Axis Confers Cardiopulmonary Protection against Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **182**, 1065-1072. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1840oc>
- [22] Xue, T., Wei, N., Xin, Z. and Qingyu, X. (2014) Angiotensin-Converting Enzyme-2 Overexpression Attenuates Inflammation in Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inhalation Toxicology*, **26**, 14-22. <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.850563>
- [23] Fang, Y., Gao, F. and Liu, Z. (2019) Angiotensin-Converting Enzyme 2 Attenuates Inflammatory Response and Oxidative Stress in Hyperoxic Lung Injury by Regulating NF- κ B and Nrf2 Pathways. *QJM: An International Journal of Medicine*, **112**, 914-924. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz206>
- [24] Gopallawa, I. and Uhal, B.D. (2014) Molecular and Cellular Mechanisms of the Inhibitory Effects of ACE-2/ANG1-7/Mas Axis on Lung Injury. *Current Topics in Pharmacology*, **18**, 71-80.
- [25] Gao, X., Xu, H., Zhang, B., Tao, T., Liu, Y., Xu, D., et al. (2019) Interaction of N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline with the Angiotensin-Converting Enzyme 2-Angiotensin-(1-7)-Mas Axis Attenuates Pulmonary Fibrosis in Silicotic Rats. *Experimental Physiology*, **104**, 1562-1574. <https://doi.org/10.1113/ep087515>
- [26] Shao, M., Wen, Z., Yang, H., Zhang, C., Xiong, J., Guan, X., et al. (2019) Exogenous Angiotensin (1-7) Directly Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transformation Induced by Transforming Growth Factor- β 1 in Alveolar Epithelial Cells. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article 109193. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109193>
- [27] Liu, X., Yang, N., Tang, J., Liu, S., Luo, D., Duan, Q., et al. (2014) Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 by the Neuraminidase Protein of Influenza A (H1N1) Virus. *Virus Research*, **185**, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.03.010>
- [28] Tejwani, V., Fawzy, A., Putcha, N., Castaldi, P.J., Cho, M.H., Pratte, K.A., et al. (2021) Emphysema Progression and Lung Function Decline among Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockade Users in the COPD Gene Cohort. *Chest*, **160**, 1245-1254. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.007>
- [29] Song, G., Ouyang, G. and Bao, S. (2005) The Activation of Akt/PKB Signaling Pathway and Cell Survival. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **9**, 59-71. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00337.x>
- [30] Del Fiorentino, A., Cianchetti, S., Celi, A., Dell'Omo, G. and Pedrinelli, R. (2009) The Effect of Angiotensin Receptor Blockers on C-Reactive Protein and Other Circulating Inflammatory Indices in Man. *Vascular Health and Risk Management*, **5**, 233-242. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s4800>
- [31] Zahradka, P., Werner, J.P., Buhay, S., Litchie, B., Helwer, G. and Thomas, S. (2002) NF- κ B Activation Is Essential for Angiotensin II-Dependent Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **34**, 1609-1621. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2111>

- [32] 王均鹏, 包明威. 培哚普利对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织 PI3K 及肺功能的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 260-263.
- [33] 张萍, 邢琳琳, 阮昕, 等. 血管紧张素 II 受体拮抗剂对慢性阻塞性肺疾病大鼠炎症反应的抑制作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(14): 3474-3476.
- [34] Kanazawa, H., Hirata, K. and Yoshikawa, J. (2003) Effects of Captopril Administration on Pulmonary Haemodynamics and Tissue Oxygenation during Exercise in ACE Gene Subtypes in Patients with COPD: A Preliminary Study. *Thorax*, **58**, 629-631. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.7.629>
- [35] 查震球. 慢性阻塞性肺疾病流行病学研究进展[J]. 安徽预防医学杂志, 2022, 28(3): 171-176.
- [36] Zhou, M., Wang, H., Zeng, X., Yin, P., Zhu, J., Chen, W., *et al.* (2019) Mortality, Morbidity, and Risk Factors in China and Its Provinces, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **394**, 1145-1158. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30427-1)
- [37] Wang, C., Xu, J., Yang, L., Xu, Y., Zhang, X., Bai, C., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (The China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30841-9)
- [38] Fang, L., Gao, P., Bao, H., Tang, X., Wang, B., Feng, Y., *et al.* (2018) Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: A Nationwide Prevalence Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 421-430. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30103-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30103-6)
- [39] Paulin, P., Maritano Furcada, J., Ungaro, C.M., Bendelman, G., Waisman, G.D., Castro, H.M., *et al.* (2017) Effect of Angiotensin 2 Receptor Blockers on Chronic Obstructive Lung Disease Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.03.007>
- [40] Qaisar, R., Kamli, H., Karim, A., Muhammad, T., Ahmad, F. and Shaikh, A. (2023) Angiotensin Receptor Blockers Restore Skeletal Muscle in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archives of Medical Research*, **54**, Article 102890. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102890>