

李晶铃, 阴赅宏. 内毒素血症对大鼠肾功能及肾素-血管紧张素系统的影响分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 72-77.

Li JL, Yin CH. Effects of endotoxemia on renal function and the renin-angiotensin system in rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 72-77.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 011

内毒素血症对大鼠肾功能及肾素-血管紧张素系统的影响分析

李晶铃¹, 阴赅宏^{2*}

(1.清华大学医院内科,北京 100086;2.北京妇产医院,北京 100026)

【摘要】 目的 探讨内毒素血症大鼠不同阶段肾功能和肾素-血管紧张素(RAS)系统的变化,为完善其病理机制提供数据支持。**方法** 将90只大鼠随机分为9组:对照组($n=10$)和模型组的8个时间点(注射后2、4、8、12、24、48、72、168 h组, $n=10$)。模型组采用腹腔注射LPS的方式制备脓毒症模型,对照组注射等体积的无热源水。对照组于注射后8 h,模型组于各个时间点取心脏血,测定循环内毒素、一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、一氧化氮合酶(NOS)、肾素(PRA)、血管紧张素转换酶(ACE)、血管紧张素(Ang)、血肌酐和尿素氮水平。取肾组织,测定血管紧张素1型受体(AT1R)和2型受体(AT2R)的蛋白表达。**结果** 在LPS注射后,模型组循环内毒素、ET、NO、NOS、PRA、ACE II、Ang I、Ang II、血肌酐、尿素氮,肾组织AT1R和AT2R表达均有不同程度的升高,其中肾脏系数、血清内毒素、血肌酐、尿素氮、肾组织AT1R和AT2R表达在注射后2~168 h的水平高于对照组,血清内皮素、NOS、Ang II在注射2~48 h高于对照组,NO在注射4~48 h高于对照组,ACE在2~24 h高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 内毒素血症所致肾损伤中可能有RAS的参与。

【关键词】 内毒素血症;肾素-血管紧张素系统;肾;氧化应激损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0072-06

Effects of endotoxemia on renal function and the renin-angiotensin system in rats

LI Jingling¹, YIN Chenghong^{2*}

(1. Department of Medicine, Tsinghua University Hospital, Beijing 100086, China.
2. Beijing Maternity Hospital, Beijing 100026)

【Abstract】 Objective To investigate the changes in renal functions and the renin-angiotensin system (RAS) at different stages in endotoxemia rats, to provide data to support its pathological mechanism. **Methods** Ninety rats were randomly divided into nine groups: the control group ($n=10$) and the model group at eight timepoints (2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 and 168 h, $n=10$). Rats in the model group were prepared for the sepsis model by a tail vein injection of lipopolysaccharides, while those in the control group were injected with an equal volume of pyrogen-free water. Samples were collected from the animals in the control group at 8 h after injection and from animals in the model group at each timepoint. The circulating endotoxin, nitric oxide (NO), endothelin (ET), nitric oxide synthase (NOS), angiotensin

[基金项目] 北京市自然科学基金(7032017)。

[作者简介] 李晶铃(1979—),女,主治医师,硕士,研究方向:内科病房的疾病管理与并发症防控。E-mail: pandia4153z@163.com

[通信作者] 阴赅宏(1965—),男,教授,主任医师,研究方向:优生优育的临床与基础研究。E-mail: waijjwaijjwaijj@163.com

converting enzyme (ACE), angiotensin (Ang), renin-angiotensin (PRA), serum creatinine and blood urea nitrogen levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, the protein expression of AngII type 1 receptor (AT1R) and Ang II type 2 receptor (AT2R) in the kidney was measured using Western blot assay. **Results** After lipopolysaccharide injection, the circulating endotoxin, endothelin, NO, NOS, ACE, Ang II, serum creatinine, blood urea nitrogen, AT1R and AT2R levels were all increased in the model group. The kidney coefficient, serum endotoxin, serum creatinine, blood urea nitrogen and kidney AT1R and AT2R were higher in the model group than in the control group at 2~168 h after injection. In addition, the serum levels of endothelin, NOS and Ang II were higher in the model group than in the control group at 2~48 h after injection and the NO level in the model group was higher than that in the control group at 4~48 h after injection. Moreover, the ACE level in the model group was higher than that in the control group at 2~24 h after injection. All differences were significant ($P<0.05$). **Conclusions** RAS may be involved in kidney injury caused by endotoxemia.

【Keywords】 endotoxemia; renin-angiotensin system; kidney; oxidative stress damage

多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 是严重感染、创伤、大手术等原发病发生后, 机体同时或序贯发生两个及以上器官或系统功能障碍的临床综合征, 病情凶险, 病死率高, 是 ICU 首位致死原因^[1-2]。在 MODS 的病理进程中, 各个器官和系统的损伤具有一定的规律性, 其中肾首当其冲, 往往先于其他器官出现功能异常^[3-5], 而心血管和神经系统则通常为疾病的终末期表现。作为体内最大的代谢器官, 肝是清除内毒素的主要工作站, 也是内毒素攻击的首要对象之一^[6-7]。肾素-血管紧张素系统 (RAS) 广泛存在于心、肝、肾、脑、肺等机体主器官中, 前期研究发现, 在这些器官受到损伤时, 肾素-血管紧张素系统 (RAS) 会激活, 表现为血管紧张素转换酶 (ACE)、血管紧张素 II (Ang II) 及其受体 AT1R、AT2R 表达升高。本研究重点分析内毒素血症大鼠疾病发展的不同阶段, 肾功能以及肾中 RAS 的变化。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康清洁级 (SPF) 雄性 Wistar 大鼠 90 只, 6~8 周龄, 体重 250~270 g, 购自中国医学科学院实验动物中心 [SCXK (京) 2017-003], 饲养于友谊医院动物实验室 [SYXK (京) 2018-0025], 本研究严格遵守 3R 原则, 获得了友谊医院动物实验管理与动物福利伦理委员会的伦理审批 (CMU2016080135)。

1.2 主要试剂与仪器

NO 化学法试剂盒 (批号 201912046)、内皮素 (ET, 批号 202006157)、一氧化氮合酶 (NOS, 批号 202006151) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 血管紧张素转换酶 (ACE, 批号 20200715) 试剂盒购自海军总医院; 血管紧张素 II (Ang II, 批号

20200314) 试剂盒购自北京市福瑞生物工程公司; AT1R、AT2R 及内参引物 (批号 M12046, M12052) 购自美国 Santa Cruz 公司; 脂多糖 (LPS, 批号 20200715) 购自德国 Sigma 公司。智能放免测量仪 (SN-6958 型, 上海原子能研究所日环仪器厂); 内毒素测定仪 (BET-72 型, 上海精密仪器仪表有限公司); 小型垂直电泳与电转印装置 (美国 Bio-Rad 公司); 高速低温离心机 (3K-18 型, 德国 Sigma 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 模型制备与取样方法

所有大鼠, 适应性饲养 1 周, 剔除体重过小或过大者, 剩余 90 只。剩余大鼠随机分为 2 组, 对照组 10 只和模型组 80 只, 模型组腹腔注射 10 mg/kg LPS, 对照组注射等体积无热源水。分别于注射 2、4、8、12、24、48、72、168 h 随机选取 10 只, 1% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 取心脏血, 室温静置 2 h, 离心取血清, 离心重力 2184 r/min, -20℃ 存储, 备用。之后摘取肺、肾、肝及心脏, 生理盐水冲洗干净血液, 分两份, 一份放入 4% 多聚甲醛液中固定备用, 一份放入冷冻管中, 于液氮中保存备用。

1.3.2 血清学指标检测

采用内毒素测定仪测定内毒素水平; 采用硝酸还原酶法测定一氧化氮 (NO) 水平; 智能放射免疫测量仪和 ELISA 试剂盒测定内皮素 (ET)、RAS 标志物血管紧张素转换酶 (ACE II)、肾素 (PRA)、血管紧张素 II (Ang II) 水平, 比色法测定一氧化氮合酶 (NOS) 水平, 全自动生化仪测定肾功能指标血肌酐、尿素氮水平。

1.3.3 HE 染色实验观察肾病理后特征

取对照组和模型组 LPS 注射 24 h 的多聚甲醛固定的肾组织, 采用常规石蜡包埋的方法制备病理切片, 切片厚度 5~7 μm, 留作 HE 染色实验, 1 周内检

测。主要步骤:二甲苯脱蜡,即将病理切片浸泡于二甲苯中 10 min,反复操作两次。梯度乙醇水化,依次采用无水乙醇、95%乙醇、85%乙醇、75%乙醇、蒸馏水浸泡 1~3 min。苏木素染色 10 min,流水冲洗干净染液,加入 1%的盐酸乙醇分化 3 s,流水冲洗,返蓝染色液返蓝。苏木素复染后,梯度乙醇脱水,75%乙醇、85%乙醇、95%乙醇依次浸泡 3~5 min,无水乙醇浸泡 2 次,每次 10 min。二甲苯透明,中性树胶封片,电子显微镜下观察肾小管和肾小球结构。

1.3.4 免疫蛋白印迹实验(Western blot)检测肾组织 AT1R 和 AT2R 的蛋白表达

液氮保存的肾组织,冰上自然解冻,采用蛋白质提取试剂盒提取蛋白质,BCA 法定量蛋白浓度,并采用 $5 \times$ buffer 缓冲液配置为 $1 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的溶液,采用 Western blot 测定 RAS 标志物 AT1R 和 AT2R 的表达水平。组装 Western blot 的电泳槽,配置浓缩胶、分离胶和电泳液,预备 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳。在点样前,先以 40 V 电泳 30 min,以排除胶体内的杂质,然后点样,每孔点样 $10 \mu\text{L}$,60 V 电泳 30 min 通过浓缩胶,80 V 电泳 60 min 通过分离胶。经电泳后,蛋白质按照分子量大小自分离胶中分离开来,形成蛋白条带,将此条带转印至羟甲基纤维素(NC)膜,转印条件,80 V $\times$ 60 min。转印成功后,将 NC 膜封入 5%的脱脂牛奶,37℃ 震荡摇匀 90 min,封闭非特异性条带。PBST 液清洗 3 次,每次 5 min,一抗孵育,AT1R、AT2R 的一抗浓度均为 1:2000,内参 GAPDH 的浓度为 1:2500,4℃ 震荡摇匀过夜。PBST 液清洗 3 次,每次 5 min,二抗孵育,浓度均为 1:2500,37℃ 震荡摇匀 60 min。滴加 ECL 发光液,暗室显影。采用影像分析软件 Image J 分析灰度值,目的蛋白表达量 = 目的条带灰度值/内参条带灰度值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件分析数据,本组均为计量资料,符合正态分布,方差齐,以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差分析有统计学差异者进一步采用 LSD-*t* 检验分析两组间差异。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 内毒素和氧化应激标志物

模型组大鼠循环 LPS 在注射后迅速升高,2 h 达峰,168 h 降至正常水平,中间时间段均高于对照组($P < 0.05$)。内皮素、NO 与 NOS 在注射后逐渐升

高,12 h 达峰,NO 在 4~48 h 高于对照组,内皮素和 NOS 在 2~48 h 高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 肾病理

对照组大鼠的肾小管排列整齐,基本无炎性细胞浸润;肾小球形态完整,基底膜清晰。模型组大鼠肾小管结构萎缩,排列紊乱,可见大量红色的炎性细胞浸润;肾小球体积增大,基底膜不清,可见弥漫性系膜增生和红色的炎性细胞浸润,偶见新月体形成。见图 2。

2.3 肾脏指数和肾功能

模型组大鼠肾脏系数在 LPS 注射后逐渐升高,在 8~12 h 达峰,在 2~168 h 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);模型组血肌酐和尿素氮在 LPS 注射后逐渐升高,在 8~12 h 达峰,2~168 h 之间的水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。

2.4 血清 RAS 标志物

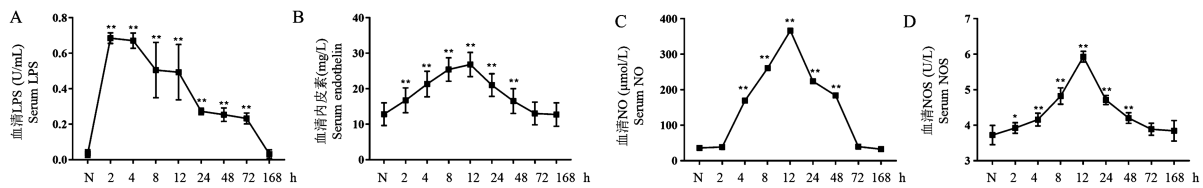
模型组大鼠循环 PRA 在注射后迅速升高,2 h 达峰,48 h 降至正常水平,中间时间段均高于对照组($P < 0.05$)。ACE 和 Ang II 在注射后逐渐升高,8 h 达峰,ACE 在 2~24 h 高于对照组,Ang II 在 2~48 h 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 4。

2.5 肾组织 AT1R 和 AT2R 的表达

对照组大鼠各个时间点肾 AT1R 和 AT2R 表达水平较为一致,无明显波动。模型组大鼠 AT1R 和 AT2R 在 LPS 注射后逐渐升高,肾组织 AT1R 和 AT2R 在 8 h 达到高峰,2~168 h 之间的水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 5。

3 讨论

RAS 是人体内重要的体液调节系统,对人体的免疫、内分泌和代谢功能均有调节作用,在循环系统中的作用报道较多,其主要活性分子 Ang II 广泛分布于血管平滑肌细胞,可促进血管内皮细胞增殖、血管收缩和局部炎性反应^[8]。国内学者孙天孚^[9]检测颅内动脉瘤患者血液、脑脊液、动脉瘤壁上的 RAS 相关蛋白 ACE、Ang II、AT1R 的表达水平,证实颅内动脉瘤循环和脑组织的 RAS 均被激活,且其相关蛋白的表达水平与炎性因子呈正相关性。在脑梗死、慢性肾病及高血压疾病中,也有循环 RAS 被激活的相关报道^[10]。随着病理研究的深



注:N:对照组;2:模型组注射 LPS 2 h 时;4:模型组注射 LPS 4 h 时;8:模型组注射 LPS 8 h 时;12:模型组注射 LPS 12 h 时;24:模型组注射 LPS 24 h 时;48:模型组注射 LPS 48 h 时;72:模型组注射 LPS 72 h 时;168:模型组注射 LPS 168 h 时。与对照组相比, **P*<0.05, ***P*<0.01。

图 1 各组大鼠内毒素和氧化应激标志物水平变化

Note. N, Control group. 2, LPS was injected into the model group for 2 h. 4, LPS was injected into the model group for 4 h. 8, LPS was injected into the model group for 8 h. 12, LPS was injected into the model group for 12 h. 24, LPS was injected into the model group for 24 h. 48, LPS was injected into the model group for 48 h. 72, LPS was injected into the model group for 72 h. 168, LPS was injected into the model group for 168 h. Compared with the control group, **P*<0.05, ***P*<0.01.

Figure 1 Level changes of endotoxin and oxidative stress biomarkers between groups

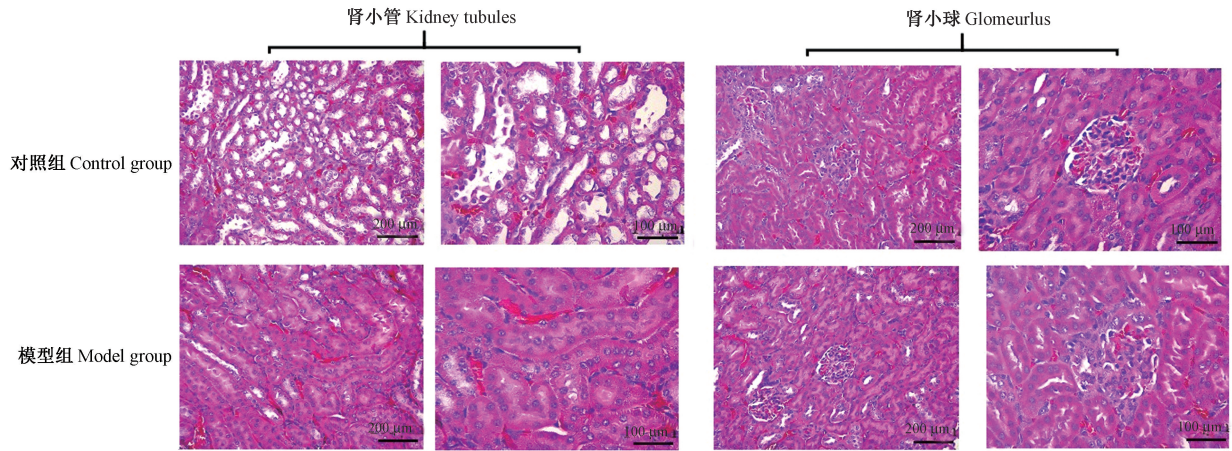
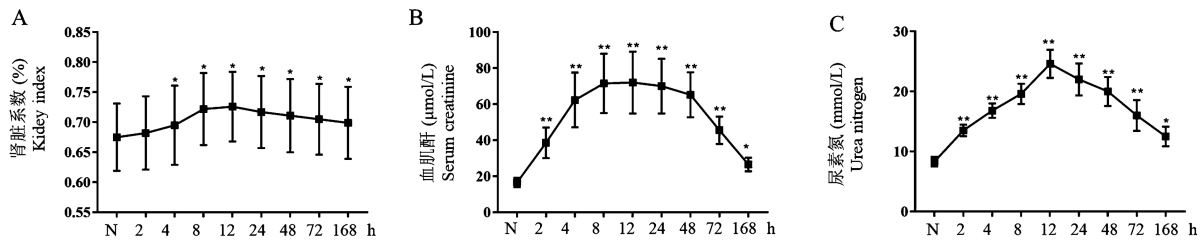


图 2 对照组与模型组大鼠肾病理特征比较

Figure 2 Comparison of renal pathological features between control group and model group

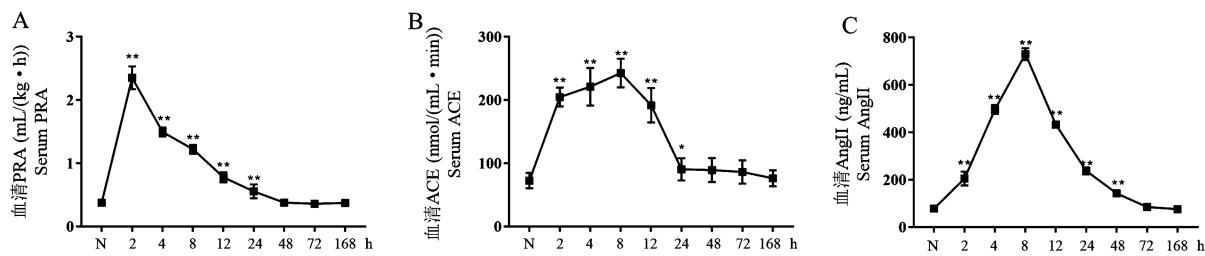


注:N:对照组;2:模型组注射 LPS 2 h 时;4:模型组注射 LPS 4 h 时;8:模型组注射 LPS 8 h 时;12:模型组注射 LPS 12 h 时;24:模型组注射 LPS 24 h 时;48:模型组注射 LPS 48 h 时;72:模型组注射 LPS 72 h 时;168:模型组注射 LPS 168 h 时。与对照组相比, **P*<0.05, ***P*<0.01。

图 3 各组大鼠肾系数和肾功能指标水平变化

Note. N, Control group. 2, LPS was injected into the model group for 2 h. 4, LPS was injected into the model group for 4 h. 8, LPS was injected into the model group for 8 h. 12, LPS was injected into the model group for 12 h. 24, LPS was injected into the model group for 24 h. 48, LPS was injected into the model group for 48 h. 72, LPS was injected into the model group for 72 h. 168, LPS was injected into the model group for 168 h. Compared with the control group, **P*<0.05, ***P*<0.01.

Figure 3 Level changes of renal coefficient and renal function index between groups

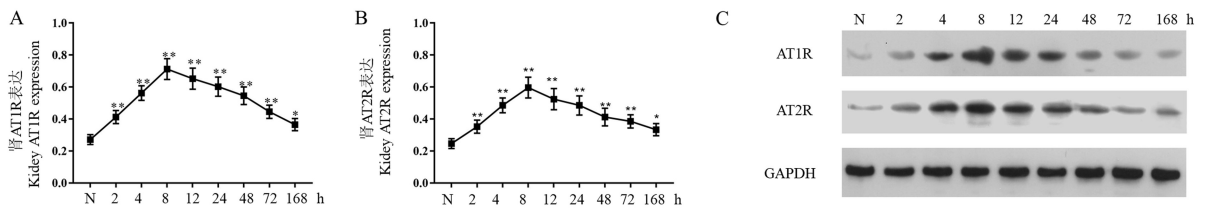


注:N:对照组;2:模型组注射 LPS 2 h 时;4:模型组注射 LPS 4 h 时;8:模型组注射 LPS 8 h 时;12:模型组注射 LPS 12 h 时;24:模型组注射 LPS 24 h 时;48:模型组注射 LPS 48 h 时;72:模型组注射 LPS 72 h 时;168:模型组注射 LPS 168 h 时。与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 4 各组大鼠血清 RAS 标志物水平变化

Note. N, Control group. 2, LPS was injected into the model group for 2 h. 4, LPS was injected into the model group for 4 h. 8, LPS was injected into the model group for 8 h. 12, LPS was injected into the model group for 12 h. 24, LPS was injected into the model group for 24 h. 48, LPS was injected into the model group for 48 h. 72, LPS was injected into the model group for 72 h. 168, LPS was injected into the model group for 168 h. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 4 Changes of serum RAS markers of rats between groups



注:N:对照组;2:模型组注射 LPS 2 h 时;4:模型组注射 LPS 4 h 时;8:模型组注射 LPS 8 h 时;12:模型组注射 LPS 12 h 时;24:模型组注射 LPS 24 h 时;48:模型组注射 LPS 48 h 时;72:模型组注射 LPS 72 h 时;168:模型组注射 LPS 168 h 时。与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 5 各组大鼠肾 AT1R 和 AT2R 的表达变化

Note. N, Control group. 2, LPS was injected into the model group for 2 h. 4, LPS was injected into the model group for 4 h. 8, LPS was injected into the model group for 8 h. 12, LPS was injected into the model group for 12 h. 24, LPS was injected into the model group for 24 h. 48, LPS was injected into the model group for 48 h. 72, LPS was injected into the model group for 72 h. 168, LPS was injected into the model group for 168 h. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 5 Changes of AT1R and AT2R expression in the kidneys between groups

入进展,研究者们发现 RAS 广泛分布于机体的各个器官,并参与了各种原因导致的器官损伤,其中肾、心脏和脑最先受到重视。现有研究已证实高血压所致肾损伤、原发性肾、糖尿病肾病及免疫相关肾病中均存在 RAS 过度激活^[11-12],RAS 抑制剂和拮抗剂也已用于临床,在改善高血压所致肾功能损伤方面取得了积极作用^[13-14]。学者 Yang 等^[15]对比分析了 119 例合并心血管病变患者和 241 例无心血管病变患者的血液透析资料,发现合并心血管病者循环 ACE/ACE2 比值明显升高,暗示着心血管系统病变可加重全身 RAS 功能异常。后有学者指出心脏内部存在局部 RAS,其功能变化可预测慢性心力衰竭患者的预后^[16]。

内毒素血症是一种以 MODS 为主要病理表现的危重病,发病过程累及多个器官与系统,本研究

重点考察肾中 RAS 的变化。研究采用直接注射内毒素 LPS 的方式制备内毒素血症大鼠模型,注射后,大鼠循环系统内毒素水平可在 LPS 注射后 2 h 即可达到峰值,并持续保持在一个较高的水平,这与其他学者的既往报道结果基本一致。随后内皮素和氧化应激标志物 NO、NOS 水平也相继升高,在 12 h 达到高峰。氧化应激损伤以及内皮功能异常是内毒素血症引发血管和器官损害的重要机制,这几项指标跟随内毒素波动而波动是内毒素血症模型制备成功的侧面反映。

本研究发现在注射 LPS 以后肾脏系数、血肌酐和尿胆素逐渐升高,肾功能各个指标达到峰值的时间相差不大,均为 8~12 h,说明肾功能也受到了较大损害。大鼠血清 ACE II、PRA、Ang II 也在 LPS 注射后 12 h 内达到峰值,这说明 RAS 的发生与内毒素

血症所致的肾与肝损伤可能是同时发生的。为分析内毒素血症发病过程中肾 RAS 的变化,本研究对肾组织的 AT1R 和 AT2R 表达水平也做了检测。AT1R 和 AT2R 是 Ang II 的重要受体,Ang II 为 RAS 的两大主要活性分子之一,这一分子主要通过与其受体 AT1R 和 AT2R 结合而发挥作用。研究表明,AT1R 被激活可诱导炎症反应、细胞外基质合成和细胞增殖,参与炎症浸润、氧化应激损伤、组织器官纤维化损伤、肿瘤微血管生成和肿瘤细胞迁移等病理行为^[17-18]。AT2R 被激活可调节血管压力、内分泌与代谢功能^[19-20]。在内毒素血症中,AT1R 和 AT2R 共同参与了器官损伤机制。本研究结果显示,肾组织的 AT1R 和 AT2R 表达变化在 LPS 注射后 8 h 达到高峰,说明内毒素血症所致肾损伤中可能有 RAS 的参与。

综上所述,本研究分析了内毒素血症大鼠模型发病的不同时间点肾损伤及局部 RAS 的变化,发现肾损伤过程中伴随着组织 AT1R 和 AT2R 的表达异常,认为内毒素血症所致肾损伤中可能有 RAS 的参与。

参考文献:

- [1] Vallejos A, Olivares P, Gatica S, et al. Endotoxemia-induced endothelial fibrosis inhibition improves hypotension, tachycardia, multiple organ dysfunction syndrome, cytokine response, oxidative stress, and survival [J]. Lab Invest, 2019, 99(8): 1173-1192.
- [2] 刘正泉, 赵自刚. 防治内毒素休克凝血功能紊乱的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 146-150.
- [3] 余弘吉, 杨爱东, 李小茜, 等. 宣肺方对内毒素诱导大鼠急性肺损伤 mTOR/S6K1 信号通路的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(4): 431-436.
- [4] 杜艳伟, 付双, 白金萍, 等. 人参二醇组皂苷对内毒素诱导急性肾损伤小鼠肾 UT-A2 和 UT-A3 表达的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(12): 90-95.
- [5] 冯莉芳, 王鲁文, 张海月, 等. 拮抗 Toll 样受体 4 的表达对内毒素血症小鼠肾损伤的保护作用 [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2): 204-208.
- [6] 向丽, 王沛明, 王平, 等. 大黄-黄芩配伍对内毒素血症模型大鼠肝炎症损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 105-108.
- [7] 丁仁彦, 肇冬梅, 胡紫薇, 等. 普通肝素通过抑制炎症反应和细胞凋亡缓解内毒素血症小鼠肝损伤 [J]. 解剖科学进

- 展, 2017, 23(5): 502-505.
- [8] Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, et al. Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation? [J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(2): 367-380.
- [9] 孙天孚. RAS-炎症系统在颅内动脉瘤发生发展中的作用研究和 meta 分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [10] Farag E, Sessler DI, Ebrahim Z, et al. The renin angiotensin system and the brain: New developments [J]. J Clin Neurosci, 2017, 46: 1-8.
- [11] Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease [J]. World J Nephrol, 2015, 4(1): 74-82.
- [12] Wang Z, Wang S, Zhao J, et al. Naringenin ameliorates renovascular hypertensive renal damage by normalizing the balance of renin-angiotensin system components in rats [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(5): 644-653.
- [13] 王丽妍, 刘文虎. 血管紧张素转换酶抑制剂联合血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗慢性肾疾病的利弊 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(9): 880-883.
- [14] 刘菁, 曾筱茜, 程一鸣, 等. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂相关联合用药策略的降压疗效及肾保护作用 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(5): 470-473.
- [15] Yang CW, Lu LC, Chang CC, et al. Imbalanced plasma ACE and ACE2 level in the uremic patients with cardiovascular diseases and its change during a single hemodialysis session [J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 719-728.
- [16] Binder C, Poglitsch M, Agibetov A, et al. Angs (Angiotensins) of the alternative renin-angiotensin system predict outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. Hypertension, 2019, 74(2): 285-294.
- [17] Zhang Y, Wang Y, Zhou D, et al. Angiotensin deteriorates advanced atherosclerosis by promoting MerTK cleavage and impairing efferocytosis through AT₁R/ROS/p38MAPK/ADAM17 pathway [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 317(4): C776-C787.
- [18] 帅波, 陈升浩, 沈霖, 等. 肾素-血管紧张素系统双轴对股骨头缺血性坏死的影响 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(29): 4-8, 24, 197.
- [19] Zhao Y, Zhu Q, Sun S, et al. Renal transplantation increases angiotensin II receptor-mediated vascular contractility associated with changes of epigenetic mechanisms [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(4): 2375-2388.
- [20] Liu M, Jing D, Wang Y, et al. Overexpression of angiotensin II type 2 receptor promotes apoptosis and impairs insulin secretion in rat insulinoma cells [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 400(1-2): 233-244.

[收稿日期] 2020-12-16