

·综述·

肾素-血管紧张素系统在儿童膀胱尿道功能障碍中的作用研究进展



全文二维码 开放科学码

苏佳鸿¹ 综述 李守林² 审校

【摘要】 膀胱尿道功能障碍临床表现各异,部分患者治疗效果不佳(尤其是神经源性膀胱患者),后期可引起各种严重的并发症,甚至可引起致死性肾功能衰竭。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)尤其是局部RAS在炎症及器官重塑等方面的作用已被证实,相关研究表明,RAS抑制剂(包括ACEI和ARBs)和新近发现的拮抗轴ACE2-Ang(1-7)-Mas轴具有改善下尿路功能和组织保护等功能。本文主要就ACE-Ang II-AT1轴和ACE2-Ang(1-7)-Mas轴在膀胱尿道功能障碍及其相关并发症的作用进行综述,探讨泌尿系统局部RAS作为儿童膀胱尿道功能障碍及其相关并发症药物治疗新靶点的可行性。

【关键词】 肾素-血管紧张素系统/生理学;膀胱疾病/病因学;尿道疾病/病因学

【中图分类号】 R726.9 R694 R695

Role and treatment advances of renin-angiotensin system in children with vesicourethral dysfunction.

Su Jiahong¹, Li Shoulin². 1. Shenzhen Pediatric Clinical College of Shantou University, Shenzhen 518038, China; 2. Department of Urology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, China. Corresponding author: Li Shoulin, Email: lishoulin@126.com

【Abstract】 The clinical symptoms of vesicourethral dysfunction vary greatly in children. Sometimes the treatments are ineffective. Thus, various severe complications and even fatal kidney failure appears. The role of renin-angiotensin system (RAS), especially local RAS, has been well-known in inflammation and organ remodeling. RAS inhibitors (including ACEI & ARBs) and ACE2-Ang(1-7)-Mas axis, a newly discovered antagonistic axis, have the functions of relieving lower urinary tract symptoms and offering tissue protection. For exploring the possibility of local renin-angiotensin system in urinary tract as a new target for drug therapy of vesicourethral dysfunction and its related complications in children, this review focused upon the role of ACE-Ang II-AT1/ACE2-ang(1-7)-Mas axis in vesicourethral dysfunction as well as its complications.

【Key words】 Renin-Angiotensin System/PH; Urinary Bladder Diseases/ET; Urethral Diseases/ET

膀胱尿道功能障碍临床表现各异,部分患儿治疗效果不佳,尤其是神经源性膀胱患儿,后期可引起各种严重的并发症,甚至可引起致死性肾功能衰竭。本综述旨在探讨泌尿系统局部肾素-血管紧张素系统作为儿童膀胱尿道功能障碍及其相关并发症药物治疗新靶点的可能性。

一、肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin sys-

tem, RAS)概述

RAS包括经典的ACE-Ang II-AT1轴和新发现的ACE2-Ang(1-7)-Mas轴,其中ACE-Ang II-AT1轴在调节血压、水电解质平衡乃至器官重塑等方面发挥作用,而ACE2-Ang(1-7)-Mas轴的作用尚不明确,主流观点认为其可能拮抗血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)在疾病中的负面作用。

(一)ACE-Ang II-AT1轴

Ang II是ACE-Ang II-AT1轴的关键生物活性肽,作用于血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)和血管紧张素II 2型受体(angiotensin II Type 2 receptor, AT2R)两种受体亚型。其中,AT1R介导Ang II的绝大部分生理作用,除了体液调节作用外,Ang II还可以通过局部的

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.03.014

基金项目:深圳市医疗卫生三名工程(编号:SZSM201612013);深圳市卫生计生系统科研项目(编号:SZXJ2018045);国家自然科学基金联合基金项目重点支持项目(编号:U1904208)

作者单位:1. 汕头大学深圳儿科临床学院(广东省深圳市, 518038); 2. 深圳市儿童医院泌尿外科(广东省深圳市, 518026)

通信作者:李守林, Email: lishoulin@126.com

RAS 调节多种器官系统的细胞生长和功能,在炎症、器官重塑、肿瘤增殖和转移等方面也发挥重要作用,而 AT2R 介导的功能尚不明确^[1]。

(二) ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴

RAS 生物活性终产物种类繁多,尤其是 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的发现为干预心血管及非心血管疾病带来了许多新的可能性^[1]。1988 年, Santos 等^[2]首次在狗的脑干组织发现血管紧张素(1-7) [Angiotensin(1-7), Ang(1-7)], 并验证其由 Ang I 降解得到,但 Ang(1-7)沿着绕过血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的不同路线。2000 年, Tipnis 等^[3]首次报道了血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)将 Ang II 转化为 Ang(1-7)的能力,并确定它是 Ang(1-7)形成过程中的关键酶。而在当时, Ang(1-7)一般被认为是 Ang I 和 Ang II 的降解产物,是否具备生物活性尚存在争议。直到 2003 年, Santos 等^[4]证实 G 蛋白偶联受体 Mas 是 Ang(1-7)的特异性受体,再加上之后 Mas 的拮抗剂 A-779 及其激动剂 AVE0991 被发现,关于 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴相关研究越来越多,才得出相对统一的结论,即 Ang(1-7)具有与 Ang II 功能相反的保护作用^[4-7]。此外, RAS 抑制剂的部分临床益处可能由 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴介导。有报道称, ACEI 和 ARBs 的应用导致血浆 Ang(1-7)的表达增加,其作用也可部分被 Mas 拮抗剂 A-779 阻断或减弱^[8,9]。

二、儿童膀胱尿道功能障碍性疾病的概述

正常的膀胱尿道功能是在膀胱和尿道括约肌正常发育的前提下,由神经系统控制得以实现的。儿童一般在 5 岁左右达到正常的排尿控制,然而 17%~22% 的儿童 5 岁以后仍存在排尿功能异常,即膀胱尿道功能障碍,或称下尿路功能障碍(lower urinary tract dysfunction, LUTD)^[10]。其临床表现各异,国际儿童尿控协会将其分为:膀胱过度活动(overactive bladder, OAB)、排尿延迟、膀胱活动不足、日间排尿频率异常、阴道反流、膀胱颈功能障碍和 Giggly 尿失禁^[11]。目前针对 LUTD 的治疗主要包括原发病治疗、保守治疗、手术治疗等。部分患者治疗效果不佳(尤其是神经源性膀胱患者),后期由于膀胱内压持续增高合并长期上/下尿路感染(urinary tract infection, UTI),可导致膀胱壁纤维化、反流性肾病(reflux nephropathy, RN)和梗阻性肾病(obstructive nephropathy, ON)等严重并发症,甚至引起致死性肾功能衰竭^[11,12]。难治性 LUTD 仍是一

个国际难题,目前可供选择的药物较少,泌尿系统局部 RAS 或许有望成为膀胱尿道功能障碍药物治疗的新靶点。

三、RAS 与儿童膀胱尿道功能障碍性疾病

(一) RAS 参与完成膀胱尿道正常生理功能

正常的膀胱尿道生理功能是排尿动作顺利完成的基础,局部 RAS 在维持尿道张力和调节逼尿肌收缩两方面可能起着重要作用。Phull 等^[13]阐述了局部 RAS 在尿道括约肌中存在的两大证据,一是局部血管紧张素及其前体的存在,二是局部 Ang II 受体的存在及其生物活性表达。在功能上, Ang II 引起尿道平滑肌收缩,并直接引起近端尿道闭合压升高。动物实验表明,神经源性或肌源性所致的大鼠尿道括约肌功能障碍,可使用 Ang II 帮助暂时恢复其尿道张力,而特异性阻断 AT1R 可使尿道括约肌松弛而降低尿道张力^[13]。

膀胱局部也存在 RAS,且 RAS 可对膀胱平滑肌细胞收缩活动进行调节。已有文献报道在动物以及人类的膀胱组织中发现了 Ang II 受体^[14,15]。Weaver 等^[16]发现膀胱组织内存在 ACE,并将 Ang I 转化为 Ang II。Ang II 又通过旁分泌或自分泌的方式与邻近平滑肌细胞的 AT1R 和 AT2R 相结合,而引起膀胱平滑肌收缩,其中 AT1R 在 Ang II 诱导的逼尿肌收缩中起主导作用,而 AT2R 可能发挥抑制作用^[13,17-19]。

(二) RAS 与下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)

1. ACE-Ang II-AT1R 轴上调导致 LUTS 的发生:局部 Ang II 通过结合 AT1R,部分参与到 LUTD 的发病中,引起各种 LUTS^[15,18]。有报道称,膀胱上皮和逼尿肌中的 AT1R 上调与大鼠膀胱出口部分梗阻(partial bladder outlet obstruction, pBOO)模型 OAB 的发生有关^[14]。另外,膀胱局部 AT1R 的上调还被认为与年龄增长所致储尿期和排尿期症状有关,一方面其可能通过激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路增加 Connexin 43 表达,进而导致 OAB;另一方面,其可能通过增加 I 型胶原表达导致膀胱排空障碍和膀胱活动不足^[14,19]。越来越多文献显示 ACEI 和 ARBs 具有改善膀胱功能的作用。动物研究表明,替米沙坦和络沙坦可抑制膀胱组织 AT1R 的上调,从而改善 OAB^[14,20]。Aikawa 等^[17]发现坎地沙坦可提高梗阻膀胱的排尿效率,延长排尿间隔时间并增加排尿量,显著减少膀胱残余尿量。ACEI 和

ARBs 还可改善人类膀胱的功能,Hideaki 等^[21]发现接受 ARBs 治疗的男性高血压患者国际前列腺症状评分明显低于接受其他降压药物治疗的高血压患者;Christopher 等^[22]通过调查发现,ACEI 或 ARBs 可降低男性急迫性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)的发生率。

RAS 抑制剂通过降低尿道阻力,有助于改善尿道过度收缩相关 LUTS,但同时也有可能引起或加重 SUI。研究表明,使用氯沙坦可抑制去卵巢大鼠尿道组织 ACE 及 AT1R、AT2R 等表达的上调,从而缓解尿道过度收缩相关 LUTS^[13,23]。而服用 ACEI/ARBs 可导致人群(尤其是女性群体)SUI 发生率的提高,这可能与尿道张力降低相关,另一方面,服用 ACEI 的患者中有 5%~35% 会发生咳嗽,引起腹腔压力增高,也可能导致或加重 SUI^[22,24]。

2. AT2R 及其他活性肽对下尿路症状的影响:AT2R 在生理和病理条件下对膀胱和尿道平滑肌的调节作用尚不清楚。有研究表明,AT1R 和 AT2R 在调节逼尿肌收缩过程中可能发挥拮抗作用。Mori^[25]报道了 AT2R 在 OAB 大鼠逼尿肌中表达增加,Petya 等^[26]发现 AT2R 阻滞剂 PD 123319 显著增加了由 Ang II 引起的逼尿肌收缩反应强度和速度,这均提示膀胱功能障碍中 AT1R 和 AT2R 可能存在拮抗性上调,AT2R 可能通过激活 NO 途径抑制 AT1R 介导的逼尿肌收缩^[19,25,26]。但是,也有报道称 AT2R 抑制剂 PD123319 会显著降低大鼠的尿道阻力^[13]。此外,由 Ang II 酶解形成的人血管紧张素活性肽,如血管紧张素 III、IV 以及 Ang(1-7)等对 AT2R 表现出更强的选择性,作为 AT2R 的内源性配体,这些证据有助于探讨 AT2R 或局部形成的 Ang II 代谢物在膀胱尿道功能改善方面的作用^[27]。

(三)RAS 与膀胱纤维化

长期存在的 LUTD(如逼尿肌收缩无力、尿道括约肌痉挛)可引起膀胱残余尿量增多、膀胱内压增高等表现,而膀胱内压持续增高被认为是进一步导致膀胱结构和功能破坏的诱因,可引起膀胱平滑肌细胞肥大、结缔组织增生和神经支配减少等病理改变,最终导致膀胱纤维化^[28]。

1. ACE-Ang II-AT1 轴:ACE-Ang II-AT1 轴参与膀胱纤维化的发生、发展局部 Ang II 发挥营养因子的作用,促进膀胱平滑肌细胞生长和胶原生成^[29]。类似于在其他器官重塑中的作用,AT1R 的激活在膀胱纤维化过程中扮演重要角色,其不仅增加了人肝素结合性表皮生长因子(human prohepa-

rin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)的表达,还通过激活 ERK1/2 信号通路增加 Connexin43 的表达,最终引起平滑肌细胞肥大和 I 型胶原沉积等纤维化表现^[19,29,30]。这表明,AT1R 可能是药物治疗膀胱、纤维化的靶点。有文献报道,坎地沙坦可明显降低 BOO 大鼠膀胱组织中 HB-EGF、转化因子-β1(Transfer Growth Factor-β1, TGF-β1)和 NADPH 氧化酶 1(NADPH Oxidase 1, NOX1)等纤维化相关细胞因子的 mRNA 表达水平;卡托普利、氯沙坦和替米沙坦等也可有效减轻 pBOO 动物膀胱纤维化程度^[17,20,29]。然而,早期也有报道称,卡托普利和氯沙坦对 2~4 周 pBOO 大鼠模型的结构没有明显改善,这可能与模型建立时间较短、梗阻膀胱尚且未发生明显纤维化相关^[31,32]。

2. AT2R 及 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴:AT2R 的激活可抑制细胞增殖相关信号通路,有利于维持膀胱内稳态,其中最常见的是对丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的抑制^[33]。此外,AT2R 还可能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ),通过促进脂联素(adiponectin, APN)的分泌达到抑制膀胱重塑的目的^[19,34]。研究表明,第二代 ARBs(如替米沙坦)也可直接激活 PPARγ,这也可能是其抗膀胱重塑的另一途径^[35]。

ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴在膀胱纤维化方面的研究尚缺乏,但已有大量研究报告了 Ang(1-7)在不同脏器中发挥抗纤维化和抗增殖作用,该作用由 Mas 介导,并被 Mas 拮抗剂 A-779 阻断^[36-39]。Ang(1-7)的作用主要通过下调纤维化相关信号通路的分子表达来实现^[39]。TGF-β1 是目前公认最重要的促纤维化细胞因子,研究表明,Ang(1-7)的使用可以明显降低心肌细胞、肝组织和肺组织中 TGF-β1 的表达水平,显著缓解纤维化,而用 A-779 阻断 Mas 可增加组织中 TGF-β1 的水平^[36,38,40]。除了阻断 TGF-β1 的合成外,ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴还可阻断由 Ang II、内皮素和其他促纤维化分子介导的促纤维化事件。例如,Ang(1-7)通过促进前列环素的释放来激活 cAMP 依赖性蛋白激酶,或者通过抑制 MAPK/ERK 信号通路,从而抑制血管平滑肌细胞生长^[41,42]。

(四)RAS 与肾脏损伤

膀胱排空不完全和膀胱内高压长期存在,可引起膀胱输尿管反流(vesicoureteral reflux, VUR)和肾积水,造成肾脏损伤,主要分为两种类型。

实验性单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUO) 模型常被用于模拟 ON, 其很好地阐述了梗阻后肾脏局部 RAS 的变化^[43]。ACE-Ang II-AT1R 轴在梗阻侧肾脏中往往被过度激活, 梗阻导致足细胞损伤, 从而增加了肾内 Ang II 水平, 而 Ang II 反过来又促进了肾脏损伤, 形成恶性循环^[44]。AT1R 是参与 Ang II 介导梗阻性肾损伤的主要受体。从血流动力学看, Ang II (尤其是肾内 Ang II) 通过 AT1R 直接收缩肾小动脉, 从而导致肾血流量 (Renal Blood Flow, RBF) 和肾小球滤过率 (Glomerular Filtration Rate, GFR) 下降, 诱导肾组织氧化应激、细胞凋亡和炎症反应, 促进肾脏损伤^[45]。另外, RAS 还影响 UUO 同侧肾脏前列腺素、心房钠尿肽、一氧化氮、腺苷等主要血管扩张因子以及内皮素、加压素等主要血管收缩因子的分泌, 从而加重肾脏损伤^[46]。从分子层面看, 肾内 Ang II 可促进多种促炎、促增殖和促纤维化细胞因子的表达。例如, Ang II 通过与 AT1R 结合增加了肾脏中核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和 TGF- β 1 的表达, 还引起单核细胞等炎症细胞的浸润, 最终引起肾间质纤维化^[46-48]。AT1R 还可激活 caspase-3 级联反应, 诱导梗阻侧肾脏细胞凋亡^[49]。此外, 血小板衍生因子、胰岛素样生长因子和人血管内皮细胞粘附分子 1 等致损伤因子的表达也会随着 AT1R 的激活而增加^[46]。

Ito 等^[50]发现单纯解除梗阻并不能终止肾脏损害, RAS 抑制剂的使用可有效延缓梗阻后进展性肾功能丧失。ACEI 和 ARBs 可以降低肾内 Ang II 浓度, 恢复梗阻侧肾脏的 RBF 和 GFR, 抑制炎症和纤维化相关细胞因子的表达, 从而减轻炎症细胞浸润及肾脏纤维化^[47,48,51]。此外, ARBs 还可逆转 UUO 侧肾脏 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和水通道蛋白-2 的下调, 解除内源性 AT1R 激活所致的集合管泌 H^+ 功能抑制^[51,52]。

关于 AT2R 在 ON 的作用尚存在争议。有学者认为, AT2R 激活可减轻梗阻后肾间质胶原纤维的积累。Chow 等^[54]发现 AT2R 基因敲除 UUO 小鼠的肾间质纤维化更严重。但是, Esteban 等^[47]发现 AT2R 在 UUO 大鼠肾脏中的表达上调, 只有同时阻断 AT1R 和 AT2R 才能抑制 UUO 侧肾脏中巨噬细胞的浸润, 作者认为 AT2R 参与 UUO 引起的肾脏损伤, 至少在炎症细胞募集方面发挥重要作用。

ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴可能在 ON 中发挥保护

作用。已有研究表明, Ang(1-7) 可降低 UUO 同侧的肾血管阻力并提高其 RBF, 并通过下调 AT1R 的表达来抑制肾脏 TGF- β 1/Smad 信号通路, 进而减轻炎症细胞浸润、细胞凋亡、纤维化等损伤, 而使用 Mas 受体拮抗剂 A-779 治疗则会加重 UUO 侧肾脏损伤及纤维化程度^[55-57]。另外, 肾脏 ACE2 升高也可降低 NF- κ B 和 TGF- β 1/Smad 信号通路表达^[58,59]。然而, Esteban 和 Zimmerman 等^[57,60]发现外源性高剂量 Ang(1-7) 治疗进一步加重了 Mas 基因敲除小鼠 UUO 侧肾脏的炎症反应和纤维化, Zimmerman 等^[60]还发现 Mas 拮抗剂 A-779 加重正常小鼠 UUO 梗阻侧肾脏损伤, 故其认为 Ang(1-7) 的功能可能存在剂量依赖性, 内源性 (低剂量) Ang(1-7) 对 UUO 的肾脏损伤有保护作用, 外源性高剂量 Ang(1-7) 则可加重肾脏损伤, 这表明 Ang(1-7) 在肾脏局部可能同时存在 Mas 以外的受体。

长期存在的 VUR 和 UTI 可导致 RN, 部分患者最终演进为终末期肾病。如何尽早确定 RN 的发生是小儿泌尿外科医生最关心的问题, 血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA) 与进行性肾脏损害密切相关, 可作为判断 VUR 患者 (特别是低级别 VUR 患者) 是否需要接受外科治疗及疗效评价的可靠指标, PRA 水平升高提示 VUR 存在复发的可能^[61]。作为治疗 RN 合并高血压和 (或) 蛋白尿患者的首选药物, RAS 抑制剂可有效控制血压并减少尿蛋白^[62]。除此之外, ACEI 还可以降低 PRA 水平并提高 RN 肾脏的 GFR 及分肾功能。关于肾脏局部 RAS 与 RN 的研究目前较为缺乏, 有报道称, AT1R 以及 AT2R 在人 RN 肾脏中的表达增加, 但其与 RN 的关系仍有待进一步研究。

综上所述, ACE-Ang II-AT1R 轴在膀胱尿道功能障碍及其引起的膀胱和肾脏损害作用已得到证实, AT1R 有望成为儿童膀胱尿道疾病及相关脏器并发症药物治疗的新靶点, 大部分观点认为 ACEI、ARBs 通过拮抗 AT1R 的作用改善下尿路功能并对膀胱和肾脏起保护作用, 关于 AT2R 和 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴在膀胱尿道功能障碍相关病理变化尤其是膀胱重塑的具体作用还需要进一步研究。

参考文献

- 1 Passos-Silva DG, Brandan E, Santos RA. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease [J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36 (5): 310-320. DOI: 10.1016/j.tips.

2015. 03. 001.
- 2 Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brain-stem[J]. *Hypertension*, 1988, 11(2 Pt 2): 153-157. DOI: 10.1161/01.hyp.11.2_pt_2.i153.
 - 3 Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43): 33238-33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200.
 - 4 Santos RA, Simoes E Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor mas[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14): 8258-8263. DOI: 10.1073/pnas.1432869100.
 - 5 Britto RR, Santos RA, Fagundes-Moura CR, et al. Role of angiotensin-(1-7) in the modulation of the baroreflex in renovascular hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 1997, 30(3 Pt 2): 549-556. DOI: 10.1161/01.hyp.30.3.549.
 - 6 Ebermann L, Spillmann F, Sidiropoulos M, et al. The angiotensin-(1-7) receptor agonist ave0991 is cardioprotective in diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590(1-3): 276-280. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.05.024.
 - 7 Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ace2/angiotensin-(1-7)/mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on angiotensin-(1-7)[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505-553. DOI: 10.1152/physrev.00023.2016.
 - 8 Patel VB, Lezutekong JN, Chen X, et al. Recombinant human ace2 and the angiotensin 1-7 axis as potential new therapies for heart failure[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(7): 943-946. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.012.
 - 9 Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, et al. Telmisartan acts through the modulation of ace-2/ang 1-7/mas receptor in rats with dilated cardiomyopathy induced by experimental autoimmune myocarditis[J]. *Life Sci*, 2012, 90(7-8): 289-300. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.11.018.
 - 10 Sureshkumar P, Jones M, Cumming R, et al. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence[J]. *J Urol*, 2009, 181(2): 808-815. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.044.
 - 11 Fuentes M, Magalhães J, Barroso U Jr. Diagnosis and management of bladder dysfunction in neurologically normal children[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 298. DOI: 10.3389/fped.2019.00298.
 - 12 Stein R, Bogaert G, Dogan HS, et al. Eau/espú guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part i diagnostics and conservative treatment[J]. *Neurol Urodyn*, 2020, 39(1): 45-57. DOI: 10.1002/nau.24211.
 - 13 Phull H, Salkini M, Escobar C, et al. The role of angiotensin ii in stress urinary incontinence: A rat model[J]. *Neurol Urodyn*, 2007, 26(1): 81-88, 89. DOI: 10.1002/nau.20339.
 - 14 Cho ST, Park EY, Kim JC. Effect of angiotensin ii receptor antagonist telmisartan on detrusor overactivity in rats with bladder outlet obstruction[J]. *Urology*, 2012, 80(5): 1163.e1-e7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.05.002.
 - 15 Lam DS, Dias LS, Moore KH, et al. Angiotensin ii in child urinary bladder: Functional and autoradiographic studies[J]. *BJU Int*, 2000, 86(4): 494-501. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00771.x.
 - 16 Weaver-Osterholtz D, Reams G, De Vergel CF, et al. The bladder angiotensin system in female rats: Response to infusions of angiotensin i and the angiotensin converting enzyme inhibitor enalaprilat[J]. *J Urol*, 2001, 165(5): 1735-1738.
 - 17 Aikawa K, Sakai T, Ishibashi K, et al. Involvement of angiotensin ii type 1 receptor on pathological remodeling and dysfunction in obstructed bladder[J]. *Int J Urol*, 2012, 19(5): 457-464. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.02965.x.
 - 18 Tanabe N, Ueno A, Tsujimoto G. Angiotensin ii receptors in the rat urinary bladder smooth muscle: Type 1 subtype receptors mediate contractile responses[J]. *J Urol*, 1993, 150(3): 1056-1059. DOI: 10.1080/13813455.2018.1555669.
 - 19 Mori K, Noguchi M, Tobu S, et al. Age-related changes in bladder function with altered angiotensin ii receptor mechanisms in rats[J]. *Neurol Urodyn*, 2016, 35(8): 908-913. DOI: 10.1002/nau.22849.
 - 20 Comiter C, Phull HS. Angiotensin ii type 1 (at-1) receptor inhibition partially prevents the urodynamic and detrusor changes associated with bladder outlet obstruction: A mouse model[J]. *BJU Int*, 2012, 109(12): 1841-1846. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2011.10580.x.
 - 21 Ito H, Taga M, Tsuchiyama K, et al. Ipss is lower in hypertensive patients treated with angiotensin-ii receptor blocker: Posthoc analyses of a lower urinary tract symptoms population[J]. *Neurol Urodyn*, 2013, 32(1): 70-74. DOI: 10.1002/nau.22267.
 - 22 Elliott CS, Comiter CV. The effect of angiotensin inhibition on urinary incontinence: Data from the national health and nutrition examination survey (2001-2008)[J]. *Neurol Urodyn*, 2014, 33(8): 1178-1181. DOI: 10.1002/nau.22480.
 - 23 Ramos-Filho AC, A Faria J, Calmasini FB, et al. The renin-angiotensin system plays a major role in voiding dysfunction

- of ovariectomized rats [J]. *Life Sci*, 2013, 93 (22) : 820 – 829. DOI:10.1016/j.lfs.2013.09.008.
- 24 Casanova JE. Incontinence after use of enalapril [J]. *J Urol*, 1990, 143 (6) : 1237 – 1238. DOI:10.1016/s0022-5347(17)40240-0.
- 25 Hadzhibozheva P, Tolekova A, Kalfin R, et al. Analysis of angiotensin ii-induced rat urinary bladder contractions in the presence of angiotensin ii receptors blockers [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 127(1) : 1–5. DOI:10.1080/13813455.2018.1555669.
- 26 Kristek F, Malekova M, Ondrias K, et al. Blood pressure-independent hypotrophy of the heart, kidneys and conduit arteries after 7-nitroindazole administration to wistar rats from the prenatal period to adulthood [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2013, 64(1) : 35–39.
- 27 Bosnyak S, Jones ES, Christopoulos A, et al. Relative affinity of angiotensin peptides and novel ligands at at1 and at2 receptors [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121 (7) : 297–303. DOI:10.1042/CS20110036.
- 28 Fusco F, Creta M, De Nunzio C, et al. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: A systematic review of morphological and molecular evidences in humans [J]. *BMC Urology*, 2018, 18(1) : 15. DOI:10.1186/s12894-018-0329-4.
- 29 Yamada S, Takeuchi C, Oyunzul L, et al. Bladder angiotensin-ii receptors: Characterization and alteration in bladder outlet obstruction [J]. *Eur Urol*, 2009, 55 (2) : 482 – 489. DOI:10.1016/j.eururo.2008.03.015.
- 30 Park JM, Borer JG, Freeman MR, et al. Stretch activates heparin-binding egf-like growth factor expression in bladder smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275 (5) : C1247–C1254. DOI:10.1152/ajpcell.1998.275.5.C1247.
- 31 Palmer LS, Lee C, Decker RS, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin ii receptor antagonism on obstructed rat bladder [J]. *J Urol*, 1997, 158 (3 Pt 2) : 1100 – 1104. DOI:10.1097/00005392-199709000-00105.
- 32 Persson K, Pandita RK, Waldeck K, et al. Angiotensin ii and bladder obstruction in the rat: Influence on hypertrophic growth and contractility [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271 (5 Pt 2) : R1186 – R1192. DOI:10.1152/ajpregu.1996.271.5.R1186.
- 33 Bedecs K, Elbaz N, Sutren M, et al. Angiotensin ii type 2 receptors mediate inhibition of mitogen-activated protein kinase cascade and functional activation of shp-1 tyrosine phosphatase [J]. *Biochem J*, 1997, 325 (Pt 2) : 449 – 454. DOI:10.1042/bj3250449.
- 34 Kaschina E, Lauer D, Schmerler P, et al. At2 receptors targeting cardiac protection post-myocardial infarction [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16 (7) : 441. DOI:10.1007/s11906-014-0441-0.
- 35 Maejima Y, Okada H, Haraguchi G, et al. Telmisartan, a unique arb, improves left ventricular remodeling of infarcted heart by activating ppar gamma [J]. *Lab Invest*, 2011, 91 (6) : 932–944. DOI:10.1038/labinvest.2011.45.
- 36 Pereira RM, Dos Santos RA, Teixeira MM, et al. The renin-angiotensin system in a rat model of hepatic fibrosis: Evidence for a protective role of angiotensin-(1-7) [J]. *J Hepatol* 2007, 46(4) : 674 – 681. DOI:10.1016/j.jhep.2006.10.018.
- 37 Simões E Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ace2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107 : 154–162. DOI:10.1016/j.phrs.2016.03.018.
- 38 Cao Y, Liu Y, Shang J, et al. Ang-(1-7) treatment attenuates lipopolysaccharide-induced early pulmonary fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2019, 99 (12) : 1770 – 1783. DOI:10.1038/s41374-019-0289-7.
- 39 Simões E Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, et al. Ace2, angiotensin-(1-7) and mas receptor axis in inflammation and fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169 (3) : 477–492. DOI:10.1111/bph.12159.
- 40 Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, et al. Prevention of angiotensin ii-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7) [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2) : H736 – H742. DOI:10.1152/ajpheart.00937.2006.
- 41 Tallant EA, Clark MA. Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7) [J]. *Hypertension*, 2003, 42 (4) : 574 – 579. DOI:10.1161/01.HYP.0000090322.55782.30.
- 42 Zhang F, Ren X, Zhao M, et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin ii-induced proliferation, migration and inflammation in vsmcs through inactivation of ros-mediated pi3k/akt and mapk/erk signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 34621. DOI:10.1038/srep34621.
- 43 Martínez-Klimova E, Aparicio-Trejo OE, Tapia E, et al. Unilateral ureteral obstruction as a model to investigate fibrosis-attenuating treatments [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(4) : 141. DOI:10.3390/biom9040141.
- 44 Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283 (5) : F861–F875. DOI:10.1152/ajprenal.00362.2001.
- 45 Felsen D, Schulsinger D, Gross SS, et al. Renal hemodynamic and ureteral pressure changes in response to ureteral obstruction: The role of nitric oxide [J]. *J Urol*, 2003, 169(1) :

- 373-376. DOI:10.1097/01.ju.0000039820.60560.74.
- 46 Hassanshahi J, Maleki M, Nematbakhsh M. Renin-angiotensin system and unilateral ureteral obstruction [J]. *Physiol Pharmacol*, 2018, 21.
- 47 Esteban V, Lorenzo O, Rupérez M, et al. Angiotensin ii, via at1 and at2 receptors and nf-kappab pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (6) : 1514-1529. DOI: 10.1097/01.asn.0000130564.75008.f5.
- 48 Burns WC, Velkoska E, Dean R, et al. Angiotensin ii mediates epithelial-to-mesenchymal transformation in tubular cells by ang 1-7/mas-1-dependent pathways [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299 (3) : F585 - F593. DOI: 10.1152/ajprenal.00538.2009.
- 49 Bhaskaran M, Reddy K, Radhakrishnan N, et al. Angiotensin ii induces apoptosis in renal proximal tubular cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284 (5) : F955 - F965. DOI:10.1152/ajprenal.00246.2002.
- 50 Ito K, Chen J, El Chaar M, et al. Renal damage progresses despite improvement of renal function after relief of unilateral ureteral obstruction in adult rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287 (6) : F1283 - F1293. DOI:10.1152/ajprenal.00441.2003.
- 51 Topcu SO, Pedersen M, Nørregaard R, et al. Candesartan prevents long-term impairment of renal function in response to neonatal partial unilateral ureteral obstruction [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292 (2) : F736 - F748. DOI: 10.1152/ajprenal.00441.2003.
- 52 Gheitasi I, Moosavi SM. Combination therapy with losartan and α -tocopherol in acute ureteral obstruction-induced renal excretory dysfunction and acidification defect [J]. *Iran J Med Sci*, 2014, 39(4) : 357-366.
- 53 Zhong J, Guo D, Chen CB, et al. Prevention of angiotensin ii-mediated renal oxidative stress, inflammation, and fibrosis by angiotensin-converting enzyme 2 [J]. *Hypertension*, 2011, 57(2) : 314-322. DOI:10.1161/HYPERTENSIONA-HA.110.164244.
- 54 Chow BS, Kocan M, Bosnyak S, et al. Relaxin requires the angiotensin ii type 2 receptor to abrogate renal interstitial fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(1) : 75-85. DOI:10.1038/ki.2013.518.
- 55 Hassanshahi J, Nematbakhsh M. The role of mas receptor on renal hemodynamic responses to angiotensin 1-7 in both irreversible and reversible unilateral ureteral obstruction rats [J]. *Adv Biomed Res*, 2018, 7; 12. DOI:10.4103/abr.abr_176_17.
- 56 Kim CS, Kim IJ, Bae EH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates kidney injury due to obstructive nephropathy in rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (11) : e0142664. DOI:10.1371/journal.pone.0142664.
- 57 Zimmerman DL, Zimpelmann J, Xiao F, et al. The effect of angiotensin-(1-7) in mouse unilateral ureteral obstruction [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3) : 729-740. DOI:10.1016/j.ajpath.2014.11.013.
- 58 Chappel MC, Ferrario CM. Ace and ace2: Their role to balance the expression of angiotensin ii and angiotensin-(1-7) [J]. *Kidney Int*, 2006, 70 (1) : 8 - 10. DOI: 10.1038/sj.ki.5000321.
- 59 Liu Z, Huang XR, Chen HY, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 enhances tgf- β /smad-mediated renal fibrosis and nf-kb-driven renal inflammation in a mouse model of obstructive nephropathy [J]. *Lab Invest*, 2012, 92(5) : 650-661. DOI:10.1038/labinvest.2012.2.
- 60 Esteban V, Heringer-Walther S, Sterner-Kock A, et al. Angiotensin-(1-7) and the g protein-coupled receptor mas are key players in renal inflammation [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (4) : e5406. DOI:10.1371/journal.pone.0005406.
- 61 Verma A, Panda SS, Bajpai M. Role of endoscopic treatment of vesico-ureteric reflux in downgrading renin angiotensin system activation [J]. *J Pediatr Urol*, 2014, 10 (2) : 386 - 390. DOI:10.1016/j.jpuro.2013.10.015.
- 62 Mattoo TK. Medical management of vesicoureteral reflux-quiz within the article. Don't overlook placebos [J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(8) : 1113 - 1120. DOI:10.1007/s00467-007-0485-3.

(收稿日期:2020-03-24)

本文引用格式:苏佳鸿,李守林.肾素-血管紧张素系统在儿童膀胱尿道功能障碍中的作用研究进展[J].临床小儿外科杂志,2021,20(3):273-279. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.03.014.

Citing this article as: Su JH, Li SL. Role and treatment advances of renin-angiotensin system in children with vesicourethral dysfunction [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(3) : 273 - 279. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.03.014.