

肾素-血管紧张素系统对肺纤维化形成的调节

宫丽崑,任进*

(中国科学院上海生命科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室,上海 201203)

摘要:局部肾素-血管紧张素系统(RAS)参与调节细胞生长、细胞凋亡、多种炎症介质的表达和纤维化形成。肺局部组织RAS过度活化参与了肺纤维化的形成过程。RAS抑制可以通过多种分子机制抑制肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的凋亡,抑制炎症级联反应和细胞外基质沉积,而使肺纤维化病变减轻。对局部RAS作用多样性的深入研究,将有利于阐明其在肺纤维化和其他纤维化疾病发病中的作用,为抗纤维化药物的发现提供新靶点和新思路。

关键词:肾素-血管紧张素系统;肺纤维化

中图分类号:R363

文献标识码:A

文章编号:1000-3002(2005)05-0396-05

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)一直被认为是正常机体调节水盐代谢和维持内环境恒定的重要系统。血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)是RAS的主要活性物质,通过调节血压、醛固酮释放和重吸收钠而调节机体的血液动力学。近年来的临床和实验研究发现,多种组织中存在局部RAS^[1],且细胞间隙和血管腔内AngⅡ的产生和(或)降解是分离的,并且由不同的酶机制介导,具有广泛的生物学属性。局部RAS可以激活细胞,调节许多参与细胞生长、凋亡、纤维化形成和炎症反应的介质的表达。大量的研究表明,局部增高的组织RAS物质参与多种疾病的发生,如高血压、心血管疾病(如心肌梗死和动脉硬化症)、肾脏疾病、糖尿病和肺损伤。与AngⅡ有关的细胞事件与细胞凋亡和炎症反应密切相关,且在肺纤维化过程中AngⅡ在肺组织的含量显著增高,提示其在肺纤维化病变中起重要作用。本文将讨论RAS是如何参与肺纤维化过程的调节及可能机制。

1 肾素-血管紧张素系统与细胞凋亡

细胞凋亡是细胞死亡的一种机制,它在正常组织形成和发育过程中及组织病变过程中起重要作用。许多研究支持肺泡上皮细胞凋亡在肺纤维化形成中起重要作用的观点。在肺纤维化病人活检组织中,可以检测到肺泡上皮细胞的凋亡,且大多数凋亡上皮细胞与高度活化的肌成纤维细胞和胶

原沉积同时存在^[2]。

1.1 肾素-血管紧张素系统与肺泡上皮细胞凋亡

早期研究发现,肺纤维化病人的肺成纤维细胞培养上清可以诱导肺泡上皮细胞凋亡,而正常肺组织的成纤维细胞培养上清则促进肺泡上皮细胞的增殖^[3]。进一步的研究显示,这种诱导肺泡上皮细胞凋亡的物质是血管紧张素的肽段^[4]。与之相一致的是,在体外AngⅡ可以诱导肺泡上皮细胞凋亡,其对肺泡上皮细胞系A549和大鼠原代肺泡上皮细胞的IC₅₀分别为50和10 nmol·L⁻¹。同时,5 μmol·L⁻¹血管紧张素原(angiotensinogen, ANGEN)与等浓度的AngⅡ所导致的人和大鼠肺泡上皮细胞凋亡的程度相当^[5]。

肺泡上皮细胞的凋亡可能与AngⅡ的自分泌合成并与血管紧张素Ⅱ的1型受体(AngⅡ type I receptor, AT₁)结合有关。重组人Fas配体、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α和博来霉素(bleomycin, BLM)可以诱导的肺泡上皮细胞凋亡,且均与ANGEN的mRNA大量表达有关^[6-8]。无论诱导因素如何,抑制RAS均可以阻断肺泡上皮细胞凋亡。应用血管紧张素转换酶(angiotensin-converting-enzyme, ACE)抑制剂卡托普利、AT₁拮抗剂氯沙坦,或敲除C57BL/6J小鼠AT₁基因,可以抑制BLM引起的肺泡上皮细胞凋亡和纤维化^[9,10]。而且,RAS抑制可以改善BLM诱导的实验性肺纤维化。国内有学者报道,大鼠口服氯沙坦10 mg·kg⁻¹可以明显减轻气管滴注BLM-A5(5 mg·kg⁻¹)引起的肺炎和纤维化病变^[11]。另有报道,氯沙坦(20 mg·kg⁻¹)和依那普利(1 mg·kg⁻¹)可以显著抑制BLM(1.5 U·kg⁻¹)引起的肺损伤和纤维化^[12]。从造模前2 d开始在饮水中给予10 mg·kg⁻¹坎地沙坦^[13],或500 mg·L⁻¹卡托普利^[9],也可以明显改善BLM引起的肺损伤和纤维化。

1.2 血管紧张素Ⅱ对肺血管内皮细胞的作用

肺血管内皮细胞参与多种肺内生物活性物质的代谢与灭活,同时还直接参与并分泌许多因子调节细胞外基质合成和降解。肺血管内皮表面的ACE是AngⅠ活化成AngⅡ的关键酶。研究提示,ACE还参与肺局部RAS的活化。在BLM和γ射线引起肺损伤大鼠的支气管肺泡灌洗液中,ACE的活性明显升高,进一步的研究显示,BLM引起大鼠肺损伤的模型中,肺组织AngⅡ在造模后d3就开始明显升高,但该研究并未观察到BLM处理的大鼠肺组织匀浆ACE活性的增高^[12]。体外实验表明,BLM可以通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和早期生长反应元件(early growth response, EGR)1途径上调牛肺动脉内皮细胞ACE的基因表达。

血管内皮细胞同时有AT₁和AT₂受体的表达。在体外

收稿日期:2004-12-14 接受日期:2005-04-08

作者简介:宫丽崑(1972-),女,辽宁省沈阳市人,副研究员,博士,主要从事药物毒理学和抗纤维化药物研究。

*联系作者 E-mail: jren@mail.shenc.ac.cn Tel & Fax: (021)

50806031

Ang II 可以诱导人脐静脉血管内皮细胞凋亡,并通过 AT_2 受体介导。体外,应用 AT_2 受体激动剂 CGP42112A ($5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 Ang II ($5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 均可以诱导人脐静脉血管内皮细胞凋亡。研究显示, Ang II 诱导的内皮细胞凋亡是半胱天冬酶 (caspase 3) 依赖性的^[14], Ang II 还可能通过上调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酯酶 (mitogen-activated protein kinase phosphatase, MKP)-3 mRNA 水平介导内皮细胞凋亡^[15]。NO 对 Ang II 诱导的内皮细胞凋亡有保护作用^[14], 提示 Ang II 和 NO 的平衡在调节内皮细胞功能中可能起作用。临床研究显示, 长期应用 ACE 抑制剂明显改善冠心病、脂质代谢障碍、高血压和 IgA 肾炎病人的内皮细胞功能障碍。但也有相反的报道, 如 ACE 抑制剂对血管内皮细胞无保护作用。卡托普利和依那普利降低人脐静脉血管内皮细胞的抗氧化能力, 细胞毒性实验显示, $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 卡托普利对血管内皮细胞有细胞毒作用, 且不能拮抗依那普利诱导的血管内皮细胞凋亡^[16]。

另外, 血管内皮细胞与炎症反应密切相关, 炎症细胞必须通过与血管内皮细胞的一系列作用才能跨膜移行到血管外发挥作用。

2 肾素-血管紧张素系统与炎症

炎症反应是有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应。机体的炎症反应包含两个方面: 炎症损伤和修复。在致炎因子刺激后, 炎症反应开始进入复杂的一系列细胞反应事件, 包括血管改变 (血流/血管直径、血管通透性增加)、白细胞浸润 (粘附/移行、趋化) 和吞噬作用及组织修复。在某些情况下, 炎症损伤持续并引起纤维化, 多数肺纤维化病人的组织中可以观察到炎症与纤维化并存, 提示炎症反应参与了肺纤维化的形成。

2.1 肾素-血管紧张素系统参与血管改变

渗出是由于局部血管通透性增高和白细胞主动游出所致, 是炎症反应初期的最重要事件。微循环血管通透性的维护主要依赖于内皮细胞的完整性和它们的结合情况。Ang II 可以独立于血液动力学的改变而在局部影响血管内皮的通透性。Ang II 可能通过诱导前列腺素 (prostaglandins, PGs) 和血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的产生使血管通透性增加^[17,18]。PGs, 如 PGE_2 , PGI_2 , 和白三烯 (leukotrien, LT) C_4 传统上被认为是重要的血管通透性调节物质。PGs 参与调节 Ang II 相关的肺泡毛细血管膜的扩散能力或微血管的通透性。在大鼠, AT_1 拮抗剂洛沙坦可以预防血栓素 (thromboxane, TX) A_2 /PGs 受体介导的血管通透性增高^[19]。而 ACE 抑制剂可以使肺部血管舒张和微血管体积增大, 这种作用可以被环氧合酶抑制剂所阻断^[20]。另外, ACE 抑制剂可以改善慢性心力衰竭病人的肺部气体扩散, 而 PGs 抑制剂阿司匹林则可以中和这种作用^[21]。

VEGF 是内皮细胞的强丝裂原之一, 在调节肿瘤和正常胚胎发育的血管新生中有重要作用, 并可以使血管通透性增加。Ang II 诱导的 VEGF 可能通过增加血管的通透性而参与发病。研究表明, Ang II 诱导 VEGF 在血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和心脏内皮细胞表达。而 VEGF

可以引起肺动脉血管内皮细胞骨架变化而使内皮细胞通透性增加, 允许台盼蓝标记的白蛋白通过, 但并不介导白细胞的跨膜迁移^[22]。Ang II 诱导细胞骨架分子的酪氨酸磷酸化并伴随 Ras, Raf-1 和 MAPK 的激活, 这个信号事件还激发细胞骨架的重新排列, 引起细胞收缩。细胞间连接蛋白酪氨酸磷酸化的增高, 可能在 Ang II 介导的伴随细胞通透性增高的重排有关^[23]。近来的研究表明, VEGF 具有很强的增加人脐静脉内皮细胞 ACE 活性的功能^[24], 提示 RAS 与 VEGF 之间有协同关系。

VEGF 在 BLM 诱导的肺纤维化过程中被显著上调, 且早期的研究发现, 肺纤维化过程中血管新生异常。在表达 VEGF 164 的转基因新生小鼠肺组织 VEGF 水平明显增高, 存活率降低。电镜观察显示, 肺泡毛细血管异常, 局部血管内皮不连续。在转基因新生小鼠出生后 2 周内肺部出现出血、肺泡重建、肺泡巨噬细胞含铁血黄素沉着和炎症反应^[25]。抑制促进血管新生的细胞因子的表达可以显著减轻模型动物肺纤维化, 提示与 VEGF 调节血管新生有关的生物学作用可能会影响肺纤维化的形成过程。

2.2 肾素-血管紧张素系统对炎症细胞浸润的作用

白细胞由血管腔向间质的渗出是炎症反应的重要特征和关键步骤。白细胞的渗出过程极其复杂, 经过附壁 (包括捕获、滚动)、粘着、游出和趋化作用等阶段到达炎症灶。Ang II 可以通过多种分子途径引起细胞反应, 包括钙动员、自由基产生和核转录因子如活化蛋白 (activating protein, AP)-1 和核因子 (nuclear factor, NF)- κ B 的活化, 从而参与炎症级联反应。

2.2.1 肾素-血管紧张素系统对炎症细胞粘附作用的影响

内皮细胞的激活是炎细胞粘附和致损伤的决定因素。白细胞在小静脉的粘附和游走主要取决于白细胞和内皮细胞间不同受体连续的连接。循环中的白细胞捕获, 由内皮细胞激活表达的选择蛋白及存在炎细胞表面的相应配体介导, P 选择蛋白是该过程的重要分子, L 和 E 选择蛋白也参与其中。接下来的滚动和粘着过程, 则主要由整合蛋白和免疫球蛋白超家族中的细胞间粘附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM)、血管细胞粘附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) 的相互作用决定。

Ang II 可以诱导人脐静脉内皮细胞 E 和 P 选择蛋白的表达增高, 并呈浓度依赖关系。进一步研究表明, Ang II ($0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 诱导内皮细胞 P 选择蛋白的表达是通过 AT_1 和超氧阴离子生成介导的。该诱导作用可以被 AT_1 抑制剂氯沙坦 ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 阻断, 而 AT_2 抑制剂 PD12319 ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 则无此作用^[26]。另外, 体外实验证实, Ang II ($0.01 \sim 1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可以直接促进血管内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达, 并受 AT_1 /MAPK, NF- κ B 和氧化还原通路调节^[27]。体内研究显示, Ang II ($1 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可以增加中性粒细胞和单核细胞在肠系膜微动脉和微静脉的附壁, P 选择蛋白、E 选择蛋白、 β_2 整合蛋白、 α_4 整合蛋白、ICAM-1 和 VCAM-1 参与 Ang II 诱导的这些反应^[28], 提示 Ang II 在白细胞附壁过程中可能是一个关键因子。

2.2.2 肾素-血管紧张素系统对炎症细胞趋化作用的影响

趋化作用是白细胞移行的“向导”, 白细胞在附壁后逆趋

化因子的浓度梯度移行至组织。Ang II 可以诱导牛和人血管内皮细胞产生中性粒细胞趋化因子,影响中性粒细胞聚集,该作用可以被 Ang II 拮抗剂沙拉新(saralasin)所阻断^[29]。在 VSMC, Ang II 通过 AT₁ 刺激单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP)-1 表达^[30]。另外, Ang II 还通过 AT₂ 诱导其他趋化因子,如 RANTES 在血管内皮细胞合成^[31]。抗 MCP-1 的基因治疗可以抑制 BLM 诱导的小鼠肺纤维化^[32],且 AT₁ 拮抗剂氯沙坦也可以通过降低肺组织 MCP-1 的表达抑制肺纤维化^[11],说明 MCP-1 在 Ang II 介导的炎症损伤和肺纤维化病变过程中有着重要作用。临床和实验研究数据提示,他汀类药物可以调节趋化因子的表达,改善 Ang II 诱导的器官损伤。在 VSMC 和单核细胞,阿托伐他汀可以减少 Ang II 和 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化和 MCP-1 表达,而 Rho 在 Ang II 诱导 MCP-1 产生中起关键作用^[33]。进一步研究显示, Rho 蛋白超家族参与 Ang II 相关的信号转导,用特异的 Rho 激酶抑制剂可以防止 Ang II 引起的心肌肥厚和血管壁增厚,并可能与其干预内皮细胞还原型辅酶 II (NADPH) 氧化还原系统,抑制 Ang II 诱导超氧阴离子的产生有关^[34]。

2.2.3 血管紧张素对免疫细胞的其他作用

研究揭示, Ang II 还参与巨噬细胞和树突状细胞的分化^[35]。由单核细胞向巨噬细胞的组织分化,与 RAS 的激活和细胞 AT₂ 的重新表达有关^[36],说明 RAS 对免疫细胞的作用应不仅仅限于它对炎性细胞趋化和细胞粘附的影响。这方面的作用值得深入研究。

2.3 肾素-血管紧张素系统与组织修复

组织修复包含再生和被结缔组织替代二个不同的过程。而后一种结局也就是纤维化。

成纤维细胞表达 AT₁ 和 AT₂, 其表形与 Ang II 的产生有关。BLM 诱导的大鼠肺纤维化中肺成纤维细胞的 AT₁ 受体表达上调^[13]。Ang II 激活 AT₁ 受体促进肺成纤维细胞的有丝分裂,并使成纤维细胞活化。Ang II 的非特异性受体拮抗剂和 AT₁ 拮抗剂可以抑制 Ang II 诱导的肺成纤维细胞的分裂增殖和前胶原的产生,而 AT₂ 拮抗剂 PD12319 则无此作用^[12,37]。

转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 是 Ang II 介导成纤维细胞基质合成和细胞肥大的最重要因子之一。在培养细胞, Ang II 通过诱导血小板衍化生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor, PAI)-1 和 TGF- β 等细胞因子引起细胞外基质蛋白的表达与合成^[38]。Ang II 增加 TGF- β 的基因和蛋白产物。应用 TGF- β 的中性抗体可以抑制 TGF- β 的活性,并可以抑制 Ang II 诱导前胶原产生的作用^[12],提示 Ang II 的促纤维增殖作用与其促进 TGF- β 的自分泌、增加 TGF- β 活性或有关受体的调节有关。TGF- β 本身可以通过细胞内一系列的信号通路,包括 Smad2 和 Smad3 调节细胞外基质的基因表达^[39]。Smad3 基因敲除小鼠随年龄增大,可以看到肺泡腔扩大,并与肺部自发表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 和 MMP-12 有关^[40]。在 BLM 诱导的肺纤维化的实验研究显示,增高的 TGF- β 与局部增高的 Ang II 有关,增加的细胞外基质蛋白可以被 AT₁ 拮抗剂(氯沙坦、坎地沙坦)和 ACE 抑制剂(雷米普利)抑制^[41]。

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF), 一个前纤维生长因子,可能是 TGF- β 促纤维活性的重要下游调节因子,参与纤维化疾病的发生^[42]。它也是 Ang II 诱导纤维化的调节因子之一。肺纤维化时,肺组织 CTGF 明显上调,部分参与成纤维细胞过度增殖和细胞外基质沉积。在血管和肾脏, Ang II 增加 CTGF mRNA 的表达和产物^[43,44]。CTGF 可以被 TGF- β 非常显著上调。在正常和肺纤维化病人分离的成纤维细胞中, TGF- β 明显上调 CTGF 表达,而辛伐他汀可以通过 Rho 信号通路抑制 TGF- β 上调的 CTGF^[45]。其他体内实验证据显示, ACE 抑制剂和 AT₁ 拮抗剂的应用,可以抑制辐射、BLM 诱导的肺成纤维细胞增生和纤维化,进一步说明了 RAS 在纤维化疾病进程中的作用。

肌成纤维细胞的一个关键的生物学标志是 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA) 的表达。在正常肺组织,肌成纤维细胞在相邻的上皮和基膜之间伸展。在肺纤维化情况下,肺内肌成纤维细胞的数量增多。肺纤维化的组织中存在大量的 α -SMA 阳性肌成纤维细胞,并与细胞外基质沉着共存^[2]。由肺纤维化病人分离的成纤维细胞更多的表现为典型的肌成纤维细胞的特性, α -SMA 阳性细胞比例显著高于正常肺组织分离的成纤维细胞。在肺纤维化动物模型也观察到类似的结果^[46]。肌成纤维细胞可以自分泌血管紧张素的肽段诱导肺泡上皮细胞凋亡而参与肺纤维化进程^[4]。在肺纤维化模型中, TGF- β 和 MCP-1 等多种细胞因子的高表达也与肌成纤维细胞的大量增殖有关,可见肌成纤维细胞还与炎症细胞相互作用,扩大炎症反应而促进纤维化^[47],在肺纤维化中扮演重要角色。

3 结语

综上所述,肺循环和肺局部组织的 RAS 过度活化参与了肺纤维化的形成过程。激活的肺组织 RAS 可以通过多种信号途径诱导肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的凋亡,还参与血管改变和肺部炎症级联反应,并在修复过程中增加成纤维样细胞活性,促进细胞外基质沉积等,由此促进了肺纤维化病变的形成。应用 ACE 抑制剂和 AT₁ 拮抗剂抑制 RAS 可以减轻多种诱导因素引起的实验性肺纤维化,进一步支持了这一观点。然而,一篇回顾性临床研究报道显示, ACE 抑制剂的应用并未增加肺纤维化病人的生存率^[48]。由于该研究的样本量较小,尚不能就此判定 ACE 抑制剂的应用对肺纤维化无治疗作用。由于局部 RAS 的生物活性物质和作用具有多样性,而肺脏是 RAS 的重要器官,在探讨肺纤维化等疾病的发病机制研究中,有必要深入研究肺局部 RAS 的调节作用,这将为抗纤维化药物的发现提供新思路。

4 参考文献:

- [1] Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, Wei CC, Palmer R, Hageman GR, *et al.* Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart. Evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces[J]. *J Clin Invest*, 1997, **100**(2):253-258.
- [2] Uhal BD, Joshi I, Hughes WF, Ramos C, Pardo A, Selman M.

- Alveolar epithelial cell death adjacent to underlying myofibroblasts in advanced fibrotic human lung[J]. *Am J Physiol*, 1998, **275**(6 Pt 1):L1192 - L1199.
- [3] Panos RJ, Rubin JS, Csaky KG, Aaronson SA, Mason RJ. Keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor/scatter factor are heparin-binding growth factors for alveolar type II cells in fibroblast-conditioned medium[J]. *J Clin Invest*, 1993, **92**(2):969 - 977.
- [4] Wang R, Ramos C, Joshi I, Zagariya A, Pardo A, Selman M, et al. Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides[J]. *Am J Physiol*, 1999, **277**(6 Pt 1):L1158 - L1164.
- [5] Wang R, Zagariya A, Ibarra-Sunga O, Gidea C, Ang E, Deshmukh S, et al. Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells[J]. *Am J Physiol*, 1999, **276**(5 Pt 1):L885 - L889.
- [6] Papp M, Li X, Zhuang J, Wang R, Uhal BD. Angiotensin receptor subtype AT₁ mediates alveolar epithelial cell apoptosis in response to ANG II [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, **282**(4):L713 - L718.
- [7] Wang R, Zagariya A, Ang E, Ibarra-Sunga O, Uhal BD. Fas-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires ANG II generation and receptor interaction[J]. *Am J Physiol*, 1999, **277**(6 Pt 1):L1245 - L1250.
- [8] Wang R, Alam G, Zagariya A, Gidea C, Pinillos H, Lalude O, et al. Apoptosis of lung epithelial cells in response to TNF-alpha requires angiotensin II generation *de novo* [J]. *J Cell Physiol*, 2000, **185**(2):253 - 259.
- [9] Wang R, Ibarra-Sunga O, Verlinski L, Pick R, Uhal BD. Abrogation of bleomycin-induced epithelial apoptosis and lung fibrosis by captopril or by a caspase inhibitor[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, **279**(1):L143 - L151.
- [10] Li X, Rayford H, Uhal BD. Essential roles for angiotensin receptor AT_{1a} in bleomycin-induced apoptosis and lung fibrosis in mice[J]. *Am J Pathol*, 2003, **163**(6):2523 - 2530.
- [11] Fang X, Zhu Y, Hu X, Liu Y. Losartan in the rat model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis and its impact on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 and basic fibroblast growth factor[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis* (中华结核和呼吸杂志), 2002, **25**(5):268 - 272.
- [12] Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, Howell DC, Bottoms SE, Unger T, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, **286**(1):L156 - L164.
- [13] Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, Chiba H, Abe S. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist[J]. *Thorax*, 2004, **59**(1):31 - 38.
- [14] Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, Haendeler J, Zeiher AM. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells. Protective effect of nitric oxide[J]. *Circ Res*, 1997, **81**(6):970 - 976.
- [15] Rossig L, Hermann C, Haendeler J, Assmus B, Zeiher AM, Dimmeler S. Angiotensin II-induced upregulation of MAP kinase phosphatase-3 mRNA levels mediates endothelial cell apoptosis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2002, **97**(1):1 - 8.
- [16] Mailloux A, Deslandes B, Vaubourdolle M, Baudin B. Captopril and enalaprilat decrease antioxidant defences in human endothelial cells and are unable to protect against apoptosis[J]. *Cell Biol Int*, 2003, **27**(10):825 - 830.
- [17] Reddy HK, Sigusch H, Zhou G, Tyagi SC, Janicki JS, Weber KT. Coronary vascular hyperpermeability and angiotensin II [J]. *J Lab Clin Med*, 1995, **126**(3):307 - 315.
- [18] Gimbrone MA Jr, Alexander RW. Angiotensin II stimulation of prostaglandin production in cultured human vascular endothelium[J]. *Science*, 1975, **189**(4198):219 - 220.
- [19] Valentin JP, Jover B, Maffre M, Bertolino F, Bessac AM, John GW. Losartan prevents thromboxane A₂/prostanoid (TP) receptor mediated increase in microvascular permeability in the rat[J]. *Am J Hypertens*, 1997, **10**(9 Pt 1):1058 - 1063.
- [20] Swartz SL, Williams GH. Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins[J]. *Am J Cardiol*, 1982, **49**(6):1405 - 1409.
- [21] Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, Contini M, Agostoni P. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin [J]. *Circulation*, 1997, **95**(7):1930 - 1936.
- [22] Cullen VC, Mackarel AJ, Hislip SJ, O'Connor CM, Keenan AK. Investigation of vascular endothelial growth factor effects on pulmonary endothelial monolayer permeability and neutrophil transmigration[J]. *Gen Pharmacol*, 2000, **35**(3):149 - 157.
- [23] Collares-Buzato CB, Jepson MA, Simmons NL, Hirst BH. Increased tyrosine phosphorylation causes redistribution of adherens junction and tight junction proteins and perturbs paracellular barrier function in MDCK epithelia[J]. *Eur J Cell Biol*, 1998, **76**(2):85 - 92.
- [24] Le Cras TD, Spitzmiller RE, Albertine KH, Greenberg JM, Whittsett JA, Akeson AL. VEGF causes pulmonary hemorrhage, hemosiderosis, and air space enlargement in neonatal mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, **287**(1):L134 - L142.
- [25] Saijonmaa O, Nyman T, Kosonen R, Fyhrquist F. Upregulation of angiotensin-converting enzyme by vascular endothelial growth factor [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **280**(2):H885 - H891.
- [26] Tayeh MA, Scicli AG. Angiotensin II and bradykinin regulate the expression of P-selectin on the surface of endothelial cells in culture[J]. *Proc Assoc Am Physicians*, 1998, **110**(5):412 - 421.
- [27] Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 *via* nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**(3):645 - 651.
- [28] Alvarez A, Cerda-Nicolas M, Naim Abu Nabah Y, Mata M, Issekutz AC, Panes J, et al. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II [J]. *Blood*, 2004, **104**(2):402 - 408.
- [29] Farber HW, Center DM, Rounds S, Danilov SM. Components of the angiotensin system cause release of a neutrophil chemoattractant from cultured bovine and human endothelial cells[J]. *Eur Heart J*, 1990, **11**(Suppl B):100 - 107.
- [30] Chen XL, Tummala PE, Ollbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 1998, **83**(9):952 - 959.

- [31] Wolf G, Ziyadeh FN, Thaiss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U, *et al.* Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor[J]. *J Clin Invest*, 1997, **100**(5):1047 – 1058.
- [32] Inoshima I, Kuwano K, Hamada N, Hagimoto N, Yoshimi M, Maeyama T, *et al.* Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary fibrosis in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, **286**(5):L1038 – L1044.
- [33] Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, Tunon J, Diaz C, Hernandez G, *et al.* Atorvastatin reduces NF-kappaB activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells[J]. *Atherosclerosis*, 1999, **147**(2):253 – 261.
- [34] Higashi M, Shimokawa H, Hattori T, Hiroki J, Mukai Y, Morikawa K, *et al.* Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced cardiovascular hypertrophy in rats *in vivo*: effect on endothelial NAD(P)H oxidase system[J]. *Circ Res*, 2003, **93**(8):767 – 775.
- [35] Lapteva N, Ide K, Nieda M, Ando Y, Hatta-Ohashi Y, Minami M, *et al.* Activation and suppression of renin-angiotensin system in human dendritic cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **296**(1):194 – 200.
- [36] Okamura A, Rakugi H, Ohishi M, Yanagitani Y, Takiuchi S, Moriguchi K, *et al.* Upregulation of renin-angiotensin system during differentiation of monocytes to macrophages[J]. *J Hypertens*, 1999, **17**(4):537 – 545.
- [37] Marshall RP, McNulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts *via* activation of the type 1 receptor[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**(6):1999 – 2004.
- [38] Koibuchi Y, Lee WS, Gibbons GH, Pratt RE. Role of transforming growth factor-beta 1 in the cellular growth response to angiotensin II[J]. *Hypertension*, 1993, **21**(6 Pt 2):1046 – 1050.
- [39] Zhao Y, Geverd DA. Regulation of Smad3 expression in bleomycin-induced pulmonary fibrosis: a negative feedback loop of TGF-beta signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **294**(2):319 – 323.
- [40] Bonniaud P, Kolb M, Galt T, Robertson J, Robbins C, Stampfli M, *et al.* Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF-beta-mediated pulmonary fibrosis[J]. *J Immunol*, 2004, **173**(3):2099 – 2108.
- [41] Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, Chiba H, Abe S. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist[J]. *Thorax*, 2004, **59**(1):31 – 38.
- [42] Leask A, Abraham DJ. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology [J]. *Biochem Cell Biol*, 2003, **81**(6):355 – 363.
- [43] Ruperez M, Lorenzo O, Blanco-Colio LM, Esteban V, Egido J, Ruiz-Ortega M. Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II-induced fibrosis [J]. *Circulation*, 2003, **108**(12):1499 – 1505.
- [44] Ruperez M, Ruiz-Ortega M, Esteban V, Lorenzo O, Mezzano S, Plaza JJ, *et al.* Angiotensin II increases connective tissue growth factor in the kidney[J]. *Am J Pathol*, 2003, **163**(5):1937 – 1947.
- [45] Watts KL, Spiteri MA. Connective tissue growth factor expression and induction by transforming growth factor beta is abrogated by simvastatin *via* a Rho signalling mechanism[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, **287**(6):L1323 – L1332.
- [46] Zhang HY, Gharraee-Kermani M, Zhang K, Karmiol S, Phan SH. Lung fibroblast alpha-smooth muscle actin expression and contractile phenotype in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 1996, **148**(2):527 – 537.
- [47] Phan SH, Zhang K, Zhang HY, Gharraee-Kermani M. The myofibroblast as an inflammatory cell in pulmonary fibrosis [J]. *Curr Top Pathol*, 1999, **93**:173 – 182.
- [48] Nadrous HF, Ryu JH, Douglas WW, Decker PA, Olson EJ. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on survival in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2004, **126**(2):438 – 446.

Modulation of pulmonary fibrosis by renin-angiotensin system

GONG Li-Kun, REN Jin*

(State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: Local renin-angiotensin system (RAS) components are recognized as regulators of cell growth, cell apoptosis, expression of inflammatory mediators and fibrogenesis. Activation of a local RAS within the lung could influence the pathogenesis of pulmonary fibrosis *via* a number of mechanisms. RAS inhibition can reduce cell apoptosis of alveolar epithelial cells and endothelial cells, interfere with the inflammation cascade, and decrease fi-

broblast activity during tissue repair process. Better understanding of the multiple actions of local RAS may aid to develop new pharmacologic agents for pulmonary fibrosis and other fibrotic disorders.

Key words: renin-angiotensin system; pulmonary fibrosis

* Corresponding author.