

· 综 述 ·

肾素-血管紧张素系统在胎儿宫内生长迟缓发生中的作用机制及防治靶标研究进展

张皓南¹, 肖 浩^{1,3}, 陈雅文², 敖 英^{2,3}, 汪 晖^{2,3}(武汉大学 1. 中南医院关节与运动医学科, 2. 基础医学院药理学系, 湖北 武汉 430071;
3. 发育源性疾病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430071)

摘要: 成人疾病具有胎儿起源, 且与孕期不良环境导致的胎儿宫内生长迟缓(IUGR)有关。肾素-血管紧张素系统(RAS)作为机体重要的内分泌系统, 在胎儿多器官发育及其功能稳态调节中起着至关重要的作用。研究发现, IUGR 胎儿的多器官局部 RAS 功能存在明显改变。结合国内外最新临床和动物研究进展, 本文综述 RAS 功能异常介导 IUGR 胎儿多器官(如胎盘、肾、心血管和骨)发育不良, 阐明 IUGR 胎儿多器官 RAS 成分改变的表观遗传调控机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等, 并提出血管紧张素转换酶、血管紧张素 II 受体为 IUGR 胎儿成年后疾病易感的早期防治靶标。本综述为阐明多器官局部 RAS 功能改变在 IUGR 发生中的重要作用及揭示 IUGR 相关胎源性疾病的早期防治靶标提供了理论和实验依据。

关键词: 肾素-血管紧张素系统; 宫内生长迟缓; 胎儿; 发育毒性

中图分类号: R394.1

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2023)03-0207-10

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.03.007

近年来, 多国学者开展了大量的孕期不良环境、胎儿出生体重与成年慢性疾病之间的相关性研究, 提出人类疾病起源的新概念——“健康与疾病的发育起源(developmental origins of health and disease, DOHaD)”学说。越来越多的研究发现成人疾病具有胎儿起源, 且多与孕期不良环境导致的宫内生长迟缓(intrauterine growth restriction, IUGR)有关。IUGR 是指宫内发育时期胚胎(胎儿)的正常生长态势受到阻滞, 应有的生长潜能削弱, 影响其特定的组织结构与功能发育。IUGR 主要表现为多器官功能发育障碍、生长迟缓及低出生体重, 是最常见的发育毒性表现。IUGR 的发生不仅与母体健康因素和外源环境因素变化有关, 还与围产期发生的其他不良事件(如早产、脑瘫)有关, 还可增加子代出生后的多疾病易感性, 包括代谢性疾病、神经精神疾病、生殖系统及免疫系统相关疾病等^[1-2]。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)作为人体重要的内分泌系统, 除在循环系统中调节人体血压、水分和电解质及维持机体内环境稳态外, 还参与多器官(如胎盘、肾和心)生长、发育

及其功能稳态调节^[3]。大量临床研究和动物实验发现, 孕期糖皮质激素暴露、低蛋白饮食和烟雾暴露等一系列孕期不良环境所致的 IUGR 胎儿多器官局部 RAS 功能发生改变。这种改变一方面通过血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)与 Ang II 1 型受体(Ang II receptor 1, AT1R)和 AT2R 结合发挥作用, 另一方面也通过自分泌和旁分泌途径调节细胞增殖、分化和凋亡等过程。本综述为阐明胎儿 RAS 在 IUGR 发生中的重要作用、探寻 IUGR 相关胎源性疾病的早期防治靶标提供理论, 同时明确胎儿 RAS 改变在胎源性疾病发生中的重要地位。

1 肾素-血管紧张素系统的组成及在发育中的作用

已知 RAS 是一种系统性激素级联反应, 主要由肾素、Ang II、血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、ACE2、AT1R、AT2R 和 Mas 受体(Mas receptor, MasR)等组成。研究发现, 循环 RAS 可介导钠的重吸收、血管收缩、醛固酮的产生和加压素的分泌, 而多器官局部 RAS 在胎儿多器官生长、发育及其功能稳态调节中也起着至关重要的作用(图 1)。

在人类和其他哺乳动物中, 血管紧张素原

基金项目: 国家自然科学基金(82104301)

作者简介: 张皓南, 硕士研究生, 主要从事骨发育毒性研究。

通讯作者: 肖 浩, E-mail: zn004339@whu.edu.cn

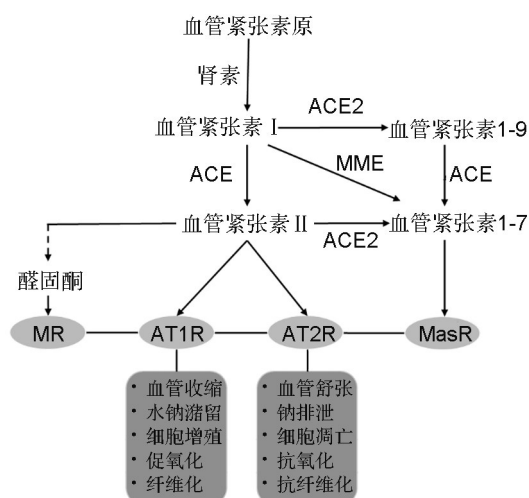


图1 肾素-血管紧张素系统的组成及作用。ACE2: 血管紧张素转换酶2; MME: 膜金属内肽酶; MR: 盐皮质激素受体; AT1R: 血管紧张素 II 1 型受体; AT2R: 血管紧张素 II 2 型受体; MasR: Mas 受体。

(angiotensinogen, AGT)、肾素和 ACE 分别由肝、肾和肺产生和分泌。在全身血压低、血容量不足、钠缺乏和交感神经刺激情况下,肝分泌的 AGT 释放入血,在肾素作用下水解为 10 肽 Ang I,再经肺循环 ACE 作用水解为 8 肽 Ang II。Ang II 作用于 AT1R 和 AT2R,最终导致血管收缩、钠潴留增加、交感神经系统活动增强和醛固酮释放,从而构成“循环 RAS”。研究还发现了 RAS 的一些新成员,如 ACE2 等^[4]。ACE2 的主要生理作用是分解 Ang II 产生 Ang(1-7),是对抗 Ang II 作用最强的舒血管活性物质之一,其扩血管效应是通过诱导一氧化氮、前列腺素和内皮超极化因子释放等途径实现^[5]。同时,几乎所有 RAS 成分都可在大脑、血管、肾和心等组织器官中产生,并构成独立于循环 RAS 的多器官“局部 RAS”。局部 RAS 除了能在正常心血管功能和电解质液体稳态中发挥重要作用外,也可调控各器官发生过程中增殖和分化过程^[6]。RAS 作用途径可分为经典通路和非经典通路。经典通路通过 ACE-Ang II-ATR 轴发挥作用,非经典通路则通过 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴发挥作用^[3,7]。在绝大多数物种的个体发育过程中,经典通路中的 AT1R 和 AT2R 均起重要作用。其中,AT1R 在胎儿发育晚期开始表达、出生后逐渐增长并趋于稳定,而 AT2R 在胎儿和新生儿中表达较高并在成年后逐渐降低。AT1R 不仅可通过激活多个经典信号通路来介导 Ang II 血管收缩作用,还能促进细胞增殖^[8];而 AT2R 则可平衡 Ang II 对 AT1R 的激活作用,介导血管舒张,抑制细胞增殖,促细胞分化,并诱导细胞凋亡的发生^[8-9]。

2 多器官局部 RAS 与 IUGR 胎儿发育

孕期不良环境可导致 IUGR 发生及其成年疾病易感性。其中,烟草烟雾暴露被认为是首要环境危险因素,也是可避免诱因之一。孕妇主动或被动吸烟使胎儿暴露于烟草烟雾中,而烟草烟雾可扰乱机体氧化和抗氧化系统之间的平衡,对胎儿发育产生负面影响而导致 IUGR^[10-11]。同时,本实验室前期系列研究表明,孕期外源物(如咖啡因、尼古丁、乙醇和地塞米松)暴露是导致 IUGR 发生的重要危险因素^[12-15]。诸多研究表明,RAS 作为调节器官生长、发育的内分泌系统,其异常改变可导致 IUGR 胎儿多器官发育异常,包括胎盘、肾、心脏和血管、骨及其他器官。因此,需明确胎儿 RAS 在 IUGR 发生中的作用。

2.1 胎盘发育

已证实 RAS 各组分广泛分布于胎盘中并在发育早期持续高表达^[16]。研究表明,Ang II 可促进蜕膜细胞分化并增加子宫内膜细胞通透性,使滋养层细胞易侵入母体子宫内膜^[17]。AT1R 位于胎盘绒毛外滋养层细胞,Ang II 通过 AT1R 刺激滋养层细胞增殖活性,一方面通过促进转化生长因子 β 表达而抑制滋养细胞侵袭,另一方面通过调节血管内皮生长因子表达而促进胎盘早期血管生成^[16,18]。ACE2 位于胎盘合体滋养层细胞上,通过调节 Ang(1-7)释放进入母体循环系统,促进母体血管扩张。综上,RAS 在胎盘滋养层细胞的增殖、侵袭及血管生成中起重要作用^[19]。

研究表明,妊娠胎盘 Ang II 水平增加,一方面通过负反馈抑制 AT1R 表达,另一方面通过抑制 ACE2/Ang(1-7)通路,引起胎盘血管收缩和灌注减少,胎盘发育不良,最终导致 IUGR 的发生^[20]。孕期地塞米松暴露和蛋白质限制所致的 IUGR 大鼠胎盘中也发现了类似的现象^[21-22]。研究发现,孕妇暴露于颗粒物会诱导 IUGR 发生^[11]。这些颗粒物可以激活母体下丘脑-垂体-肾上腺轴,引起胎盘炎症和氧化应激,而 RAS 改变在其中发挥重要作用^[23]。孕期咖啡因暴露的子代大鼠胎盘 RAS 被激活,母体血浆 Ang II 水平升高,胎盘 AT1R 和 AT2R 表达增加,进而促凋亡因子 P53 和 Bax 表达增加而抗凋亡因子 Bcl-2 表达降低,导致胎盘结构异常,IUGR 发生率明显升高^[24]。产前低氧已被证实可致胎盘 RAS 改变及 IUGR 发生,这可能与胎盘分泌的 miR-199b, miR-27a 和 miR-429 表达下调,促进 AGT 和 ACE 表达而激活胎盘 RAS 有关,最终导致胎盘功能不

全^[25]。综上提示,IUGR 个体胎盘 RAS 激活介导胎盘发育不良。

2.2 肾发育

已知妊娠早期 RAS 的所有成分在肾已广泛表达。在形态发育方面,AT2R 促进肾皮质和髓质、集合系统及肾血管系统的形态发生^[8,26];在功能发育方面,AT1R 被证实起主导作用,而 AT2R 在影响生命早期肾功能方面的作用尚未得到证实^[8,27]。

IUGR 胎儿肾 RAS 被激活,可导致促凋亡因子 P53 和 Bax 蛋白表达增加而抗凋亡因子 Bcl-2 蛋白表达降低,从而诱导细胞凋亡,最终导致肾功能异常^[28]。孕期蛋白质限制、盐分限制等不良环境可导致 IUGR 的发生,肾 Ang II 水平升高,肾小球敏感性增加,进而增加子代成年后肾疾病发生风险^[29-31]。本实验室在孕期乙醇暴露的 IUGR 大鼠模型上发现,胎肾 ACE 表达和 Ang II 水平增加,同时 AT2R, ACE2 和 MasR 表达降低,磷脂酰肌醇 3 激酶和细胞外信号调节蛋白激酶作为胶质细胞源性神经营养因子/c-ret 酪氨酸激酶受体信号通路中促进细胞增殖并抑制细胞凋亡的成分被广泛抑制,表现为肾小球硬化和间质纤维化,最终导致 IUGR 子代肾发育不良。这与乙醇通过胎盘屏障进入胎鼠血液,通过抑制 AT2R 启动子区 H3K27ac 水平,导致肾 AT2R 的低表达,并协同抑制 ACE2-Ang (1-7)-MasR 轴表达有关^[32]。与之相似,孕期地塞米松暴露所致 IUGR 胎大鼠肾 AT2R 启动子区 H3K9ac 水平下降,这一现象从宫内延续到出生后,通过神经体液机制加重肾损害而诱发肾小球硬化^[33]。孕期地塞米松暴露与产后高脂饮食可协同激活肾 RAS,增加 AGT,ACE 和 AT1R 表达,最终导致儿童程序性高血压的发生^[34]。此外,AT1R 和 AT2R 作为调控细胞增殖与分化重要成分,在 IUGR 子代肾中也被明显抑制^[30,35]。综上,IUGR 胎肾局部 RAS 改变可导致肾发育不良,进而导致成年肾疾病易感。

2.3 心脏和血管发育

在妊娠晚期和出生后早期,AT2R 在胎儿心脏瓣膜和血管壁层均高度表达并在之后显著降低,而 AT1R 的表达则没有明显变化,表明在胎儿发育的不同阶段,AT1R 和 AT2R 有着不同的生理意义^[8]。RAS 的多个组分(如 AT1R,AT2R 和 MasR)已被证实可以影响细胞增殖和凋亡,但各组分的特定作用及机制尚未阐明^[8,26-27]。

孕期糖皮质激素暴露可导致 IUGR 胎儿血浆 Ang II/Ang (1-7) 比例失衡,从而增加心血管疾病风险^[36]。在动物模型中,产前缺氧可以诱导 IUGR

大鼠血管 AT1R 的 CpG 位点低甲基化,促进 AT1R 转录,进而增加血管对 Ang II 敏感性,导致产后子代血管过度收缩和发育不良^[37]。孕期尼古丁暴露、高脂饮食的 IUGR 大鼠模型中,雄性后代主动脉 AT1R/AT2R 比率上调,且伴随着相关基因 CpG 位点甲基化改变,进而诱导血管功能障碍及发生成年期高血压表型^[38-39]。此外,孕期不良环境(如盐分限制、倍他米松暴露和蛋白限制)导致的 IUGR 胎儿中,冠状动脉、颈动脉和左心室等组织 Ang II 水平及 ACE 和 AT1R 亚型表达均有不同程度增加,心肌和血管表现为不同程度的代谢异常,如心肌细胞增大、血管纤维化等,进而导致成年高血压发生^[29,31,40]。综上,IUGR 胎儿心血管局部 RAS 改变可导致其发育异常,进而增加成年后心血管疾病易感。

2.4 骨发育

骨 RAS 在胎儿生长发育过程中代谢旺盛。Ang II/AT1R 通过激活丝裂原活化蛋白激酶、调节破骨细胞吸收与成骨细胞形成之间的平衡,在维持骨量和骨完整性中起重要作用^[41]。Ang II/AT1R 也可调节骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化及骨的骨化。因此,骨局部 RAS 在介导胎儿骨发育过程起重要作用。

本实验室研究表明,孕期多种外源物暴露导致的 IUGR 胎鼠模型中,ACE 启动子区表观遗传修饰异常可激活骨局部 RAS,抑制成骨细胞分化,最终导致骨发育不良。其中,地塞米松、尼古丁可通过直接作用导致 ACE 启动子区组蛋白乙酰化水平增加,致 IUGR 雄性子代峰值骨量降低^[13,42]。而孕期咖啡因摄入诱导宫内母源性糖皮质激素过暴露,后者通过激活骨糖皮质激素受体及人 CCAAT 增强子结合蛋白 α 表达,诱导 ACE 启动子区低甲基化而导致 RAS 激活,导致 IUGR 胎大鼠骨发育不良、出生后骨量减少及成年后代骨质疏松症易感^[43]。综上,IUGR 胎儿骨局部 RAS 的激活与 ACE 启动子区多种表观遗传修饰异常有关,进而导致骨发育不良,成年后骨质疏松易感。

2.5 其他器官发育

大量研究表明,IUGR 胎儿其他器官也存在着器官局部 RAS 改变,且与表观遗传学修饰有关。表观遗传修饰在胎源性宫内编程机制中发挥重要作用,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA。在 IUGR 胎儿多器官(如血管、脑、肺、胰腺)中,我们发现 RAS 多种成分发生改变,并伴随着表观遗传改变,导致多器官发育不良,成年

后出现多疾病易感不良结局。表 1 列举并总结了 IUGR 胎儿多器官 RAS 成分改变、发生机制及不良结局。

3 RAS 作为 IUGR 胎儿成年后疾病易感的早期防治靶标

在成人疾病中,RAS 异常是心血管、肾、肝和骨相关疾病发生的重要危险因素之一^[52-55],其作用机制主要是 Ang II 介导的级联反应,一方面作用于血管平滑肌细胞来负责血管收缩和钠稳态,一方面通过炎症发生、细胞因子产生和细胞增殖在代谢性疾病中起作用。而在胎源性疾病中,RAS 一方面通过激活多种信号通路调控胎儿多器官发育,一方面通过表观遗传修饰,使 RAS 这一内分泌代谢编程从宫内延续到出生后,影响胎儿出生后早期甚至成年后疾病的发展。RAS 作为潜在宫内编程机制广泛参与了 IUGR 胎儿多器官发育,并通过表观遗传修饰

使其从宫内延续到出生后,导致子代多器官发育不良及成年后多疾病易感(图 2)。因此,基于 RAS 早期干预很可能逆转或部分逆转宫内编程过程,即通过所谓的重编程达到早期预防疾病发生目的。

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)卡托普利(captopril)是第一种正式成功干预 RAS 并用于治疗的药物,于 1981 年被美国 FDA 批准用于治疗高血压^[56]。之后几十年,越来越多研究表明,ACEI 可用于治疗和预防心血管疾病和糖尿病肾病发生^[57-58]。此外,近年来研究发现,ACEI 还可用于预防癌症和痴呆的发生^[59-60]。而其在胎源性疾病中的应用却鲜有报道。RAS 的异常激活与高血压和肾疾病的发生密切相关,而这些疾病都可能起源于胚胎期及出生后早期^[61-62]。因此,基于 RAS 的干预对胎源性高血压和肾疾病的早期防治研究就显得尤为重要。目前,在诸多动物模型中,已经报道了几种针对 RAS 重编程的干预措施。如,母体热量限制及高蔗糖饮

表 1 宫内生长迟缓胎儿肾素-血管紧张素系统(RAS)成分改变及对各器官影响

器官	物种	RAS 成分改变	发生机制	不良结局	参考文献
胎盘	小鼠	AGT 和 ACE ↑	miR-199b,miR-27a 和 miR-429 表达 ↓	先兆子痫	[25]
肾	大鼠	Ang II 和 ACE ↑;AT2R 和 ACE2-Ang(1-7)-MasR ↓	AT2R 启动子区 H3K27ac ↓	肾小球硬化	[32]
血管	大鼠	Ang II 和 AT1R ↑	AT1aR 启动子区 CpG 位点低甲基化	血管发育不良	[37]
		AT1R ↑ 和 AT2R ↓	AT1aR、AT2R 启动子区 CpG 位点甲基化改变	成年高血压	[39]
骨	大鼠	Ang II 和 ACE ↑,AT2R ↓	ACE 启动子区 H3K27ac ↑	低峰值骨量	[42]
		ACE ↑,AT1R 和 AT2R ↓	ACE 启动子区低甲基化	骨质疏松症易感	[43]
脑	人	Ang(1-7) ↓	未见报道	交感/副交感神经受损	[40]
	绵羊	AGT 和 AT1R ↑	未见报道	高血压易感	[44]
	大鼠	ACE 和 AT1R ↑	ACE 启动子区 H3K27ac ↑	颞叶部分性癫痫	[45]
肺	小鼠	肾素和 ACE2 ↑,ACE ↓	mmu-miR-27b 表达 ↓	肺动脉高压	[46]
胰腺	大鼠	AT2R ↓	AT2R 启动子区 H3K27ac ↓	β 细胞功能障碍和葡萄糖耐受	[47]
		ACE2-Ang(1-7)-MasR ↓	ACE2 启动子区 H3K9ac、H3K14ac 和 H3K27ac ↓	β 细胞发育和功能缺陷	[48]
	小鼠	AGT,ACE 和 AT2R ↑	未见报道	2 型糖尿病	[49]
肝	大鼠	ACE2-Ang(1-7)-MasR ↓	miR-122 表达 ↓	非酒精性脂肪肝易感	[50]
肾上腺	大鼠	AT1bR ↑	AT1bR 启动子区 CpG 位点低甲基化	高血压易感	[51]

AGT: 血管紧张素原; Ang: 血管紧张素; ↑: 上调; ↓: 下调。

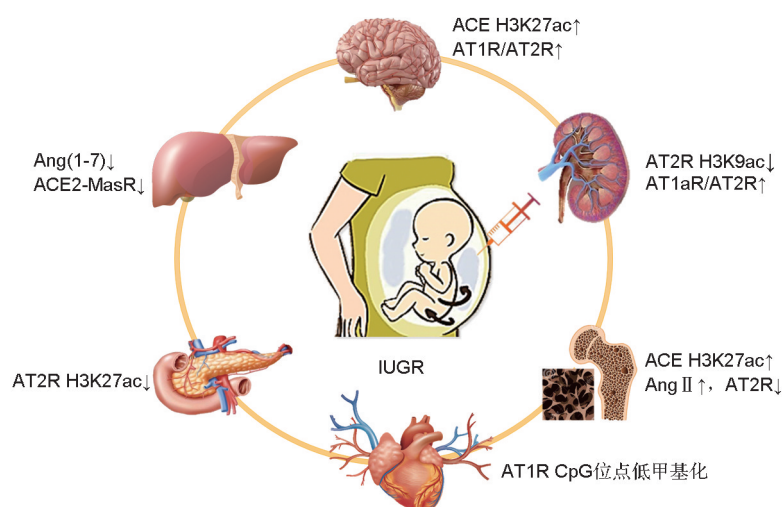


图2 肾素-血管紧张素系统介导宫内发育迟缓子代多器官损伤。

食所致的子代 IUGR 模型中,在产后早期给予肾素抑制剂——阿利克仑(aliskiren)可以显著降低 AGT mRNA 水平并增加 ACE2 和 MasR 表达,进而预防子代高血压发生^[63-64]。母体蛋白质限制的 IUGR 大鼠模型中,在子代断奶后给予 ACEI 可显著预防高血压的发生^[65]。同时有研究表明,ACEI 还可以降低尿液中 AGT 和 Ang II 水平,预防蛋白尿的发生^[66]。Ang II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)是另一类常用的抗高血压药物。研究表明,ARB 可显著改善 IUGR 雌性子代妊娠期间子宫动脉功能障碍,潜在预防了第二代高血压的发生^[67]。近年来,除了 RAS 经典通路,非经典通路—ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴的激活也被认为具有治疗高血压和肾疾病潜力^[68-69]。因此,未来需深入研究 RAS 非经典通路中用于靶向治疗的基因以及最佳治疗时间窗,并进一步阐明其在胎源性高血压和肾疾病中的重编程作用。

ACEI 也被用于治疗骨质疏松症、骨关节炎和骨折等^[55],但其在胎源性骨疾病的研究却少有报道。本实验室前期研究表明,孕期地塞米松暴露可以激活骨局部 RAS,诱导雄性后代大鼠出现低峰值骨量^[42];随后在整体实验上,通过向雄性后代大鼠骨髓内注射慢病毒传递的 ACE siRNA(LV-ACE siRNA),可减轻其骨局部 RAS 激活状态,挽救其骨量峰值积累受损,从而潜在预防胎源性骨质疏松症的发生^[70]。该研究表明,ACE 可以作为孕期地塞米松暴露诱导雄性成年后代大鼠低峰值骨量的潜在治疗靶点。提示 RAS 干预在胎源性疾病中的治疗潜力,未来应进一步研究 RAS 重编程在其他器官(如肝、肾上腺、脑和胰腺)中的作用,并筛选有效的

治疗靶标,提供有效的预防性治疗策略,为胎源性疾病的防治提供重要的参考依据。

4 结语

综上,本文总结了 RAS 在胎儿生长发育中的作用及其 IUGR 发生机制,并从临床研究和动物实验两方面提出 IUGR 胎儿 RAS 可通过经典通路和非经典通路介导胎儿多器官发育,其中 ACE-Ang II-ATR 经典通路被认为是介导 IUGR 胎儿多器官发育的负向调控机制,它的激活将导致 IUGR 胎儿多器官损伤,而 ACE2-Ang(1-7)-MasR 非经典通路作为 RAS 保护通路,可抵消经典通路带来的负面影响,而其抑制也会导致胎儿多器官发育异常。经典通路和非经典通路此消彼长,最终对机体全身产生潜在的、远期的影响。尽管人们对于经典通路在个体发育中的作用有了初步认识,但对于非经典通路作用及机制还待探究。需要指出的是,IUGR 是胎源性疾病发生的重要诱因,但 RAS 异常并非只在 IUGR 胎儿中存在。IUGR 作为众多不良妊娠结局之一其比例相对较高,因此本文选择 IUGR 胎儿这一对象系统地总结和综述 RAS 在其中的作用。未来应积极探索 RAS 在胎源性疾病中的作用,以探寻早期防治靶标和开发早期防治技术。

参考文献:

- [1] Darendeliler F. IUGR: genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management [J/OL]. *Best Pract Res Clin*

- Endocrinol Metab*, 2019, 33(3): 101260 (2019-01-22) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709755/>. DOI: 10.1016/j.beem.2019.01.001.
- [2] Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, *et al*. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study [J/OL]. *BMJ*, 2013, 346: f108 (2019-01-24) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349424/>. DOI: 10.1136/bmj.f108.
- [3] Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, *et al*. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(5): h958-h970.
- [4] Santos RAS, Ferreira AJ, Verano-Braga T, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system [J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(2): r1-r17.
- [5] Lambert DW, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2 and new insights into the renin-angiotensin system [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4): 781-786.
- [6] Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression [J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(2): 363-382.
- [7] Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 21-38.
- [8] Vinturache AE, Smith FG. Angiotensin type 1 and type 2 receptors during ontogeny: cardiovascular and renal effects [J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 63(3): 145-154.
- [9] Mao C, Shi L, Li N, *et al*. Development of local Ras in cardiovascular/body fluid regulatory systems and hypertension in fetal origins [M]// De Luca LA Jr, Menani JV, Johnson AK, ed. *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration*. Boca Raton (FL): CRC Press / Taylor & Francis; 2014: 1-77.
- [10] Lawder R, Whyte B, Wood R, *et al*. Impact of maternal smoking on early childhood health: a retrospective cohort linked dataset analysis of 697 003 children born in Scotland 1997–2009 [J / OL]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e023213 (2019-03-23) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898797/>. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023213.
- [11] Johnson NM, Hoffmann AR, Behlen JC, *et al*. Air pollution and children's health-a review of adverse effects associated with prenatal exposure from fine to ultrafine particulate matter [J/OL]. *Environ Health Prev Med*, 2021, 26(1): 72 (2021-07-14) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253165/>. DOI: 10.1186/s12199-021-00995-5.
- [12] Chen G, Zhang Q, Ai C, *et al*. Serum metabolic profile characteristics of offspring rats before and after birth caused by prenatal caffeine exposure [J/OL]. *Toxicology*, 2019, 427: 152302 (2019-09-27) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568846/>. DOI: 10.1016/j.tox.2019.152302.
- [13] Xiao H, Wen Y, Pan Z, *et al*. Nicotine exposure during pregnancy programs osteopenia in male offspring rats via $\alpha 4\beta 2$ -nAChR-p300-ACE pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12972-12982.
- [14] Wu Z, Pan Z, Wen Y, *et al*. Egr1/p300/ACE signal mediates postnatal osteopenia in female rat offspring induced by prenatal ethanol exposure [J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 111083 (2019-12-31) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887396/>. DOI: 10.1016/j.fct.2019.111083.
- [15] Dong W, Xu D, Hu Z, *et al*. Low-functional programming of the CREB/BDNF/TrkB pathway mediates cognitive impairment in male offspring after prenatal dexamethasone exposure [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 283: 1-12.
- [16] Pringle KG, Tadros MA, Callister RJ, *et al*. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: roles in trophoblast invasion and angiogenesis? [J]. *Placenta*, 2011, 32(12): 956-962.
- [17] Squires PM, Kennedy TG. Evidence for a role for a uterine renin-angiotensin system in decidualization in rats [J]. *J Reprod Fertil*, 1992, 95(3): 791-802.
- [18] Lumbers ER. The physiological roles of the renin-angiotensin aldosterone system and vasopressin in human pregnancy [M] //Kovacs CS, Deal CL. *Maternal-Fetal And Neonatal Endocrinology*. Australia: University of Newcastle, 2020: 129-145.
- [19] Yart L, Roset Bahmanyar E, Cohen M, *et al*. Role of the uteroplacental renin-angiotensin system in placental development and function, and its implication in the preeclampsia pathogenesis [J/OL]. *Biomedicine*, 2021, 9(10): 1332 (2021-09-27) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680449/>. DOI: 10.3390/biomedicine9101332.
- [20] Delforce SJ, Lumbers ER, Ellery SJ, *et al*. Dysregulation of the placental renin-angiotensin system in human fetal growth restriction [J]. *Reproduction*, 2019, 158(3): 237-245.

- [21] Ghadhanfar E, Alsalem A, Al-Kandari S, *et al*. Expression of concern to: the role of ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas1 receptor axis in glucocorticoid-induced intrauterine growth restriction [J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 53 (2020-05-27) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450887/>. DOI: 10.1186/s12958-020-00609-9.
- [22] Gao H, Yallampalli U, Yallampalli C. Maternal protein restriction reduces expression of angiotensin I-converting enzyme 2 in rat placental labyrinth zone in late pregnancy [J/OL]. *Biol Reprod*, 2012, 86(2): 31 (2011-10-21) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011389/>. DOI: 10.1095/biolreprod.111.094607.
- [23] Morales-Rubio RA, Alvarado-Cruz I, Manzano-León N, *et al*. In utero exposure to ultrafine particles promotes placental stress-induced programming of renin-angiotensin system-related elements in the offspring results in altered blood pressure in adult mice [J/OL]. *Part Fibre Toxicol*, 2019, 16(1): 7 (2019-01-30) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691489/>. DOI: 10.1186/s12989-019-0289-1.
- [24] Huang J, Zhou S, Ping J, *et al*. Role of p53-dependent placental apoptosis in the reproductive and developmental toxicities of caffeine in rodents [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(4): 357-363.
- [25] Goyal R, Lister R, Leitzke A, *et al*. Antenatal maternal hypoxic stress: adaptations of the placental renin-angiotensin system in the mouse [J]. *Placenta*, 2011, 32(2): 134-139.
- [26] Chow BS, Allen TJ. Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) in renal and cardiovascular disease [J]. *Clin Sci*, 2016, 130(15): 1307-1326.
- [27] Peluso AA, Santos RA, Unger T, *et al*. The angiotensin type 2 receptor and the kidney[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(1): 36-42.
- [28] Wang YP, Chen X, Zhang ZK, *et al*. Increased renal apoptosis and reduced renin-angiotensin system in fetal growth restriction [J/OL]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016, 17(3): 1470320316654810 (2016-08-19) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534427/>. DOI: 10.1177/1470320316654810.
- [29] Nuyt AM. Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models [J]. *Clin Sci*, 2008, 114(1): 1-17.
- [30] Alwasel SH, Kaleem I, Sahajpal V, *et al*. Maternal protein restriction reduces angiotensin II AT1 and AT2 receptor expression in the fetal rat kidney [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33(4): 251-259.
- [31] Sakuyama H, Katoh M, Wakabayashi H, *et al*. Influence of gestational salt restriction in fetal growth and in development of diseases in adulthood [J/OL]. *J Biomed Sci*, 2016, 23: 12 (2016-01-21) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787358/>. DOI: 10.1186/s12929-016-0233-8.
- [32] Zhu Y, Zuo N, Li B, *et al*. The expressional disorder of the renal RAS mediates nephrotic syndrome of male rat offspring induced by prenatal ethanol exposure [J]. *Toxicology*, 2018, 400-401: 9-19.
- [33] Li B, Zhu Y, Chen H, *et al*. Decreased H3K9ac level of AT2R mediates the developmental origin of glomerulosclerosis induced by prenatal dexamethasone exposure in male offspring rats [J]. *Toxicology*, 2019, 411: 32-42.
- [34] Hsu CN, Lin YJ, Yu HR, *et al*. Protection of male rat offspring against hypertension programmed by prenatal dexamethasone administration and postnatal high-fat diet with the NRF2 activator dimethyl fumarate during pregnancy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3957 (2019-08-17) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416234/>. DOI: 10.3390/ijms201-63957.
- [35] Deluque AL, De Almeida LF, Francescato HDC, *et al*. Effect of calcitriol on the renal microvasculature differentiation disturbances induced by AT1 blockade during nephrogenesis in rats [J / OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 23 (2020-03-03) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118008/>. DOI: 10.3389/fmed.2020.00023.
- [36] South AM, Nixon PA, Chappell MC, *et al*. Antenatal corticosteroids and the renin-angiotensin-aldosterone system in adolescents born preterm [J]. *Pediatr Res*, 2017, 81(1): 88-93.
- [37] Xu T, Fan X, Zhao M, *et al*. DNA methylation-reprogrammed Ang II (angiotensin II) type 1 receptor-early growth response gene 1-protein kinase C ϵ axis underlies vascular hypercontractility in antenatal hypoxic offspring [J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 491-506.
- [38] Xiao D, Dasgupta C, Li Y, *et al*. Perinatal nicotine exposure increases angiotensin II receptor-mediated vascular contractility in adult offspring [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108161 (2014-09-29) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265052/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0108161.
- [39] Chen F, Cao K, Zhang H, *et al*. Maternal high-fat diet

- increases vascular contractility in adult offspring in a sex-dependent manner [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44 (1): 36-46.
- [40] South AM, Shaltout HA, Washburn LK, *et al.* Fetal programming and the angiotensin-(1-7) axis: a review of the experimental and clinical data [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(1): 55-74.
- [41] Nakai K, Kawato T, Morita T, *et al.* Angiotensin II induces the production of MMP-3 and MMP-13 through the MAPK signaling pathways via the AT₁ receptor in osteoblasts [J]. *Biochimie*, 2013, 95(4): 922-933.
- [42] Xiao H, Wen Y, Pan Z, *et al.* Increased H3K27ac level of ACE mediates the intergenerational effect of low peak bone mass induced by prenatal dexamethasone exposure in male offspring rats [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 638 (2018-05-31) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844424/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0701-z.
- [43] Wen Y, Shangguan Y, Pan Z, *et al.* Activation of local bone RAS by maternal excessive glucocorticoid participated in the fetal programming of adult osteopenia induced by prenatal caffeine exposure [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 363: 1-10.
- [44] Mao C, Shi L, Xu F, *et al.* Development of fetal brain renin-angiotensin system and hypertension programmed in fetal origins [J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 87(4): 252-263.
- [45] Hu S, Yi Y, Jiang T, *et al.* Intrauterine RAS programming alteration-mediated susceptibility and heritability of temporal lobe epilepsy in male offspring rats induced by prenatal dexamethasone exposure [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(9): 3201-3215.
- [46] Goyal R, Leitzke A, Goyal D, *et al.* Antenatal maternal hypoxic stress: adaptations in fetal lung renin-angiotensin system [J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(2): 180-189.
- [47] Kou H, Gui S, Dai Y, *et al.* Epigenetic repression of AT₂ receptor is involved in β -cell dysfunction and glucose intolerance of adult female offspring rats exposed to dexamethasone prenatally [J/OL]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 404: 115187 (2020-08-14) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791177/>. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115187.
- [48] Dai Y, Kou H, Gui S, *et al.* Prenatal dexamethasone exposure induced pancreatic β -cell dysfunction and glucose intolerance of male offspring rats: role of the epigenetic repression of ACE2 [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2022, 826: 154095 (2022-02-28) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35219660/>. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.154095.
- [49] Goyal R, Wong C, Van Wickle J, *et al.* Antenatal maternal protein deprivation: sexually dimorphic programming of the pancreatic renin-angiotensin system [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2013, 14(2): 137-145.
- [50] Liu H, He B, Hu W, *et al.* Prenatal dexamethasone exposure induces nonalcoholic fatty liver disease in male rat offspring via the miR-122 / YY1 / ACE2-MAS1 pathway [J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 185: 114420 (2021-01-16) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460628/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114420.
- [51] Bogdarina I, Haase A, Langley-Evans S, *et al.* Glucocorticoid effects on the programming of AT_{1b} angiotensin receptor gene methylation and expression in the rat [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9237. (2010-02-16) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20169056/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0009237.
- [52] Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(2a): 3A-9A; discussion 10A.
- [53] Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, *et al.* Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 566-578.
- [54] Grace JA, Herath CB, Mak KY, *et al.* Update on new aspects of the renin-angiotensin system in liver disease: clinical implications and new therapeutic options [J]. *Clin Sci*, 2012, 123(4): 225-239.
- [55] Zhao J, Yang H, Chen B, *et al.* The skeletal renin-angiotensin system: a potential therapeutic target for the treatment of osteoarticular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 258-263.
- [56] Bakhle YS. How ACE inhibitors transformed the renin-angiotensin system [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(12): 2657-2665.
- [57] Borghi C, Omboni S, Novo S, *et al.* Efficacy and safety of zofenopril versus ramipril in the treatment of myocardial infarction and heart failure: a review of the published and unpublished data of the randomized double-blind Smile-4 study [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(5): 604-618.
- [58] Ruggenenti P. Dual renin-angiotensin system blockade for nephroprotection [J]. *Nephron*, 2017, 13 (Suppl 1): S43-S45.
- [59] Xu J, Fan J, Wu F, *et al.* The ACE2/angiotensin-(1-

- 7)/Mas receptor axis: pleiotropic roles in cancer [J/OL]. *Front Physiol*, 2017, 8: 276 (2017-05-24) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533754/>. DOI: 10.3389/fphys.2017.00276.
- [60] Wharton W, Goldstein FC, Tansey MG, *et al.* Rationale and design of the mechanistic potential of anti-hypertensives in preclinical Alzheimer's (heart) trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(2): 815-824.
- [61] Chong E, Yosypiv IV. Developmental programming of hypertension and kidney disease [J/OL]. *Int J Nephrol*, 2012, 2012: 760580 (2012-11-28) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251800/>. DOI: 10.1155/2012/760580.
- [62] Tain YL, Hsu CN. Developmental origins of chronic kidney disease: should we focus on early life? [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 381 (2017-02-11) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208659/>. DOI: 10.3390/ijms18020381.
- [63] Hsu CN, Lee CT, Huang LT, *et al.* Aliskiren in early postnatal life prevents hypertension and reduces asymmetric dimethylarginine in offspring exposed to maternal caloric restriction [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(3): 506-513.
- [64] Hsu CN, Wu KL, Lee WC, *et al.* Aliskiren administration during early postnatal life sex-specifically alleviates hypertension programmed by maternal high fructose consumption [J/OL]. *Front Physiol*, 2016, 7: 299 (2016-07-12) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27462279/>. DOI: 10.3389/fphys.2016.00299.
- [65] Manning J, Vehaskari VM. Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288(1): R80-R84.
- [66] Mansuri A, Elmaghrabi A, Legan SK, *et al.* Transient exposure of enalapril normalizes prenatal programming of hypertension and urinary angiotensinogen excretion [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0146183 (2015-12-31) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719973/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0146183.
- [67] Saito T, Musha Y, Miyakawa M, *et al.* Angiotensin II receptor antagonist reduces subsequent uterine arterial dysfunction in pregnant offspring of protein-restricted rat dams [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(3): 483-489.
- [68] Te Riet L, Van Esch JH, Roks AJ, *et al.* Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations [J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 960-975.
- [69] Bessa ASM, Jesus EF, Nunes ADC, *et al.* Stimulation of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis in hypertensive pregnant rats attenuates cardiovascular dysfunction in adult male offspring [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(12): 1883-1893.
- [70] Xiao H, Wen Y, Wu Z, *et al.* Lentivirus-delivered ACE siRNA rescues the impaired peak bone mass accumulation caused by prenatal dexamethasone exposure in male offspring rats [J/OL]. *Bone*, 2020, 141: 115578 (2020-08-11) [2022-12-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791331/>. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115578.

Research progress in mechanisms and prevention targets of renin angiotensin system in intrauterine growth restriction

ZHANG Hao-nan¹, XIAO Hao^{1,3}, CHEN Ya-wen², AO Ying^{2,3}, WANG Hui^{2,3}

(1. Department of Joint and Sports Medicine, Zhongnan Hospital, 2. Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 3 Hubei Provincial Key Laboratory of Developmentally Originated Disease, Wuhan 430071, China)

Abstract: Adult diseases are fetal of origin and related to fetal intrauterine growth restriction (IUGR) caused by adverse environments during pregnancy. As an important endocrine system, the renin angiotensin system (RAS) plays a vital role in fetal multiple-organ development and functional homeostasis regulation. It has been found that the local RAS function of multiple organs in the IUGR fetus has been significantly changed, but its mechanism and prevention targets have not been systematically reviewed. Combined with the latest clinical and animal research progress at home and abroad, this reviewed outlines how RAS dysfunction mediates multiple organ dysplasia (such as placenta, kidney,

cardiovascular, bone) in the IUGR fetus, elucidated the epigenetic regulation mechanism of RAS composition changes in multiple organs of the IUGR fetus (such as DNA methylation, histone modification, non-coding RNA), and proposes angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptors as early prevention targets for disease susceptibility of the IUGR fetus in adulthood. This article is expected to help clarify the important role of local RAS function changes in multiple organs in the occurrence of IUGR and reveal the early prevention and treatment targets of fetal diseases in IUGR.

Key words: renin angiotensin system; intrauterine growth restriction; fetus; developmental toxicity

Foundation item: National Natural Science Foundation of China(82104301)

Corresponding author: XIAO Hao, E-mail: zn004339@whu.edu.cn

(收稿日期: 2022-11-01 接受日期: 2023-02-01)

(本文编辑: 乔虹)

《中国药理学与毒理学杂志》对图表的要求

1. 论文中的病理照片、电泳图及化学结构式图等要求以“插入”→“图片”方式插入 word 文档,不要使用复制粘贴。病理照片必须加标尺,并以箭头指示典型病变位置。除照片外,其他图尽量不用彩色。

2. 统计的数据图表(包括线图和柱图等)一般通过“插入”→“图表”方式插入 word 文档,双击该图即可直接进入此图的作图软件,看到作图数据。

3. 双栏图大小:宽与高的比为 3:2,宽≤7.5 cm;通栏图大小为:宽≤15 cm;横、纵坐标字体为 Arial,字号为 8 或 9 磅。

4. 论著中的图表(包括图表题和图表注)全部使用英文,要求图表自明。图表注内容包括分组设计、药物浓度、给药顺序、作用时间、指标测试时间、各种缩写的解释说明、对观察内容必要的描述和统计方法等。

5. 线图图例依次使用 ○ ● △ ▲ □ ■ 等,柱图按组别顺序依次用空心、左斜线、右斜线和网格线填充。图例字体用 Arial,字号为 6 磅。

6. 论著中的数据统计图表,应该首先进行一级比较,如模型组与正常对照组比较,结果用“*”表示;各给药组与模型组比较,为二级比较,用“#”表示;待测药各组组间比较或者与阳性对照组比较,为三级比较,用“△”表示。统计学分析结果分 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 两个水平给出即可。

7. 综述中的图表全部使用中文。