

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.024

综 述

赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的保护作用研究进展

陆宇综述 李红兵,田兴发审校

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2023]重点 001)

作者单位:550002 贵州贵阳,贵阳市第一人民医院全科

通信作者:李红兵,E-mail:344108392@qq.com



【摘 要】 脓毒症心肌损伤(SIMI)是脓症患者既常见又严重的并发症之一,显著影响患者的生存率和预后。赖诺普利为一种血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),近年来因其在心血管疾病中的保护作用而受到广泛的关注。现有研究表明,赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的作用如减少心肌炎性反应、降低氧化应激、抵抗细胞凋亡及改善心肌能量代谢等方面表现突出。然而,尽管已有多项研究探讨了赖诺普利的作用机制,仍存在研究结果不一致、作用尚未完全明确等问题。文章旨在综述赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的保护作用,并探讨其在临床应用中的潜在价值及未来研究方向,从而为下一步临床研究提供重要的参考。

【关键词】 脓毒症心肌损伤;赖诺普利;血管紧张素转换酶抑制剂;保护作用

【中图分类号】 R631 【文献标识码】 A

Research progression on the protective effect of lisinopril in sepsis induced myocardial injury Lu Yu, Li Hongbing, Tian Xingfa. General Department of the First People's Hospital of Guiyang, Guizhou, Guiyang 550002, China

Funding program: Guizhou Science and Technology Plan Project (Qiankehejichu-ZK [2023] Key 001)

Corresponding author: Li Hongbing, E-mail:344108392@qq.com

【Abstract】 Septic myocardial injury (SIMI) is one of the common and serious complications in sepsis patients, significantly affecting their survival rate and prognosis. In recent years, lisinopril has received widespread attention for its protective effects in cardiovascular disease as an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI). Existing studies have shown that the application of lisinopril in sepsis induced myocardial injury plays an important role in reducing myocardial inflammation, lowering oxidative stress, resisting cell apoptosis, and improving myocardial energy metabolism. However, despite multiple studies exploring the mechanism of action of lisinopril, there are still issues such as inconsistent research results and unclear effects. The article aims to review the protective effects of lisinopril in sepsis induced myocardial injury, and explore its potential value and future research directions in clinical applications, providing important references for further clinical research.

【Key words】 Septicemia induced myocardial injury; Lisinopril; Angiotensin converting enzyme inhibitors; Protective function

脓毒症是一种由感染引发的全身性炎症反应综合征,而脓毒症心肌损伤是脓症患者常见的并发症之一,此类患者的病死率会显著增加^[1],临床表现为心率加快和心排量降低,严重时甚至可导致心源性休克,严重威胁患者的生命安全^[2-3]。脓毒症心肌损伤的病理机制较为复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、能量代谢障碍等多个方面^[4]。研究显示,脓症患者体内的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等水平显著升高,同时氧化应激反应也增强,这进一步加重了心肌损伤^[5]。因此,寻找能够有效降低炎症反应和氧化应激的治疗策略显得尤为重要。近年来,赖诺普利作为一种常用的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物,在心血管保护方面的作用广受关注。研究表明,赖诺普利能够通过减轻心肌细胞的氧化应激和炎症反应,改善心功能,并降低心肌细胞的凋亡

率,从而发挥其心脏的保护作用^[3,6]。赖诺普利也可能通过调节心肌细胞内的能量代谢,来改善心脏对氧的需求和利用,从而进一步保护心肌功能^[7]。同时也能抑制血管紧张素 II 的生成,以实现降压效果,且有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种心血管保护作用^[8]。文章将近年来各种相关机制研究进行详细综述,以期临床治疗提供新的思路。

1 赖诺普利的药理作用

1.1 抑制血管紧张素 II 生成 赖诺普利可通过竞争性抑制血管紧张素转换酶(ACE),进而阻断血管紧张素 I (Ang I) 向血管紧张素 II (Ang II) 的转化过程。赖诺普利凭借其分子结构中含有的与 ACE 活性中心互补的羧基和脯氨酸结构,能与 ACE 含锌离子的催化中心特异性结合,其中羧基与 Zn^{2+} 形成稳定配位键,脯氨酸结构与 ACE 的疏水口袋结合,因结合力强于

Ang I 与 ACE 的结合力而竞争性占据活性位点,导致 ACE 空间构象改变,无法再识别和结合 Ang I,从而有效抑制 ACE 的催化功能,阻断 Ang I 向 Ang II 的转化,抑制体内 Ang II 的生成,最终引发血管平滑肌舒张、外周血管阻力降低,醛固酮分泌减少、水钠潴留减轻、血容量下降,以及抑制 Ang II 对心肌和血管壁的增殖刺激,延缓心肌肥厚和血管重构等一系列连锁反应,发挥降低血压、改善心功能的作用^[9-10]。研究表明,在实验性动物模型中,赖诺普利的使用显著降低了血浆中的 Ang II 水平,进而改善了肾脏和心脏的功能,在脓毒症的背景下,Ang II 的过度生成与心脏功能不全密切相关,抑制 Ang II 的生成可以显著降低心肌损伤的程度^[11-12]。研究表明,Ang II 可通过激活其类型 I 受体(AT₁R)引发心肌细胞凋亡和炎症因子的释放,导致心肌损伤和功能障碍^[13]。赖诺普利通过减少 Ang II 的生成,不仅降低了血压,还减轻了心肌的炎症反应和氧化损伤,从而改善心脏功能和病理状态^[14]。因此,赖诺普利通过抑制 Ang II 的生成,不仅在治疗高血压方面有效,也为脓毒症引起的心肌损伤的防治提供了新的思路和策略。

1.2 提高缓激肽水平 缓激肽是一种由肽酶生成的生物活性肽,具有强效的血管舒张作用和抗炎特性。当赖诺普利发挥作用时,缓激肽的降解被抑制,导致其在体内浓度升高,进而发挥生物活性^[15]。缓激肽在心肌细胞中通过其 B2 受体激活一系列信号通路,促进一氧化氮(NO)和前列腺素的产生,导致平滑肌细胞松弛,从而扩张血管,降低血压,这些物质共同作用于心血管系统,改善心脏功能并减少氧化应激^[16-17]。因此,赖诺普利通过提高缓激肽的水平,不仅抑制炎症反应,还可通过改善心肌细胞的环境,进一步增强心肌的保护作用。研究显示,缓激肽能够降低心肌细胞的凋亡率,并促进细胞存活,这对脓毒症引起的心肌损伤具有重要的临床意义^[18]。因为脓毒症常伴随低血压和循环衰竭,缓激肽的增加可以改善心肌灌注,确保心肌细胞获得足够的氧气和营养物质^[19]。其次,缓激肽在抗炎方面的作用也极为重要。缓激肽能够调节细胞因子的产生,进一步抑制炎症反应,帮助心肌细胞恢复正常的生理功能^[20]。最后,缓激肽能够通过增强抗氧化酶的活性,减少活性氧(ROS)的产生,保护心肌细胞免受氧化损伤。这一作用不仅保护心肌细胞的结构和功能,还促进心肌细胞的修复和再生,进一步提高心脏的耐受性和功能^[21-22]。

2 赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的保护作用

2.1 抗炎作用 在脓毒症状态下,Ang II 会大量激活心肌细胞及血管内皮细胞表面的 AT₁ 受体,使受体构象改变同时启动胞内信号传导,激活核因子- κ B(NF- κ B)通路——NF- κ B 从胞质中与抑制蛋白解离后转入细胞核,结合促炎基因启动子区域,诱导 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的转录与释放,这些因子会刺激心肌细胞发生炎性水肿、促进中性粒细胞黏附浸润,加剧心肌损伤,而赖诺普利对 Ang II 生成的阻断可直接切断这一促炎链条,减少促炎因子对心肌组织的攻击,这一机制在多项研究中得到了验证^[23-24]。此外,在多项动物研究中显示,给予赖诺普利的脓毒症模型大鼠,其心肌组织中的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著低于未接受治疗的对照组。这些结果表明,赖诺普利通过抑制

炎症反应,减轻心肌损伤程度,从而改善脓毒症患者的预后^[25]。同时,脓毒症常引发交感神经过度兴奋,导致儿茶酚胺如去甲肾上腺素、肾上腺素等大量释放,儿茶酚胺可通过激活心肌 β 受体增强 NF- κ B 通路活性,放大炎症反应,而赖诺普利也能通过减少 Ang II 生成,间接抑制交感神经的过度激活,降低儿茶酚胺的释放量,削弱其对心肌炎性反应的放大效应^[26]。

2.2 抗氧化作用 赖诺普利为一种抗高血压药物,近年来的研究显示其在抗氧化方面也具有显著作用。赖诺普利可通过抑制血管紧张素转换酶减少 Ang II 的生成,而 Ang II 是引发氧化应激的重要因素之一。Ang II 可与血管平滑肌细胞、心肌细胞等组织中的 AT₁ 受体结合,激活 NADPH 氧化酶,尤其是 NOX2 和 NOX4 亚型,该酶能催化 NADPH 生成超氧阴离子(O₂⁻)。超氧阴离子可进一步与一氧化氮(NO)反应生成过氧亚硝酸盐(ONOO⁻),这两种物质即表现为 ROS,会攻击细胞膜脂质、蛋白质及 DNA,造成细胞氧化损伤^[14]。总之,赖诺普利通过减少 Ang II 的生成抑制 NADPH 氧化酶,从而有效降低心肌细胞内的 ROS 水平,减轻心脏组织的氧化损伤^[27]。此外,赖诺普利也能够提高抗氧化酶的活性,特别是超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。这些抗氧化酶在清除体内的 ROS 方面发挥着重要作用,能有效减少氧化应激引起的细胞损伤^[28]。Ang II 作为交感神经兴奋的强效驱动因子,可作用于延髓头端腹外侧区的 AT₁ 受体,增强交感神经传出冲动,同时刺激交感神经末梢释放去甲肾上腺素并通过抑制突触前膜的去甲肾上腺素转运体抑制其再摄取。赖诺普利抑制 ACE 减少 Ang II 后,中枢及外周交感神经的激活信号被削弱,交感神经兴奋程度降低,肾上腺髓质及神经末梢释放的儿茶酚胺量显著减少,从源头减少 β 受体激活引发的 ROS 生成^[29]。因此,赖诺普利的抗氧化作用不仅支持其在临床应用中的有效性,也为其在脓毒症心肌损伤中的潜在保护机制提供了理论依据。

2.3 抗凋亡作用 赖诺普利对线粒体凋亡通路的抑制尤为显著。首先通过抑制血管紧张素转换酶减少 Ang II 的产生,从而阻断 Ang II 介导的促凋亡信号。在脓毒症状态下,Ang II 与心肌细胞表面的 AT₁ 受体结合后,会激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等促凋亡通路:p38 MAPK 被磷酸化激活后转入细胞核,促进促凋亡蛋白 Bax 的基因转录与表达,同时抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的合成;JNK 则通过磷酸化转录因子 c-Jun,增强 Bax 启动子的活性,进一步上调 Bax 水平^[30-31]。Bax 蛋白会插入线粒体膜形成通道,导致线粒体膜电位下降,促使线粒体释放细胞色素 C 至胞质,细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)及 caspase-9 结合形成凋亡小体,激活 caspase-9,进而启动 caspase 级联反应如激活 caspase-3,最终导致心肌细胞凋亡。赖诺普利减少 Ang II 生成后,上述通路激活被抑制,Bax/Bcl-2 的比例维持平衡,线粒体结构与功能稳定,进而阻断凋亡程序的启动。具体而言,赖诺普利能够调节线粒体内膜的电位,从而改善线粒体的功能,减少细胞凋亡的发生,同时降低由这些受体激活的凋亡信号,从而进一步保护心肌细胞免受凋亡的影响。此外,Bax/Bcl-2 平衡也有助于维持细胞存活,抑制心肌细胞的凋亡,从而增强了心肌

细胞对恶劣环境的耐受性^[32]。通过对这些关键蛋白的调节,赖诺普利不仅改善了心肌细胞的生存环境,还为临床治疗脓毒症相关的心肌损伤开辟了新的途径。

2.4 改善能量代谢 赖诺普利在脓毒症心肌损伤中通过多方面作用改善能量代谢。首先,在保护线粒体功能方面,脓毒症发生时大量生成的 Ang II 与心肌细胞 AT₁ 受体结合,会激活钙调磷酸酶等信号分子,导致线粒体钙超载,引发线粒体肿胀、嵴结构断裂,破坏氧化磷酸化场所;同时抑制呼吸链复合体 I、III 的活性,减少电子传递效率,使 ATP 生成减少。赖诺普利通过抑制 ACE 减少 Ang II 生成,阻断 AT₁ 受体介导的信号通路,减轻线粒体钙超载,维持线粒体膜的完整性及嵴结构的有序排列,同时增强呼吸链复合体 I、IV 的活性,促进电子顺畅传递及氧化磷酸化过程,增加 ATP 的合成量,为心肌细胞提供充足能量^[33]。同时,由于心脏的能量代谢受到严重干扰,线粒体功能异常导致 ATP 生成减少,这直接影响了心肌的收缩功能和整体心脏功能^[34]。在调节代谢底物方面,脓毒症过度激活的交感神经及炎症反应因子会促使心肌细胞优先利用脂肪酸供能,导致脂肪酸氧化酶如肉碱棕榈酰转移酶 I 活性异常升高,而葡萄糖转运体 (GLUT4) 表达下调,葡萄糖摄取和利用减少,造成代谢底物失衡^[35]。赖诺普利升高的缓激肽与 B₂ 受体结合后,激活 PI3K/Akt 通路,促使 GLUT4 从胞质转运至细胞膜,增强心肌细胞对葡萄糖的摄取^[36]。通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 的过度激活,降低肉碱棕榈酰转移酶 I 等脂肪酸氧化关键酶的活性,减少脂肪酸氧化的过度增强,使葡萄糖和脂肪酸代谢恢复平衡,改善脂肪酸和葡萄糖在心肌细胞中的利用率,为能量生成提供更多底物,进一步提高心肌的能量供应和功能^[37]。最后,在改善微循环方面,脓毒症引发的炎症反应和氧化应激会损伤心肌血管内皮细胞,导致血管收缩、微血栓形成及心肌血流灌注不足,同时代谢产物如乳酸堆积,进一步加重能量代谢障碍^[38]。

3 赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的临床应用前景

赖诺普利具有价格低廉、使用方便和良好安全性的特点,这使其在临床推广中具备显著优势。其使用的便利性体现在口服给药方式及相对较少的不良反应,使得患者能够更好地遵循长期治疗方案。此外,赖诺普利在母乳中的转移量极低,对于母乳喂养的婴儿几乎没有显著的临床风险,这为其在妊娠期和哺乳期女性的使用提供了更为充足的临床依据^[39]。其不良反应相对较少且易于管理,使其在不同患者群体中适应性强,特别是在处理脓毒症及相关心肌损伤时成为理想选择。在脓毒症患者中,赖诺普利能够通过降低心脏负担和减轻炎症反应来改善心脏功能,从而降低病死率^[40]。因此,赖诺普利的推广应用不仅能有效提高患者的生存率,也为医疗体系带来了经济效益。综上所述,赖诺普利因其多重优势,适合在临床中广泛推广,尤其是在急性和慢性心血管疾病的管理中。除了主要的降压作用,赖诺普利还具有多重保护作用,使其在脓毒症心肌损伤的治疗中可能优于其他单一靶点药物。研究表明,赖诺普利通过抑制血管紧张素 II 的生成,减轻心脏负担,同时促进血管扩张,改善心脏的血供和氧合状态,这对于脓症患者尤为

重要^[40]。此外,赖诺普利还展现出抗炎和抗氧化特性,进一步保护心肌细胞免受损伤。这些多重作用机制使赖诺普利成为治疗脓毒症相关心肌损伤的潜在优选药物。赖诺普利在心脏保护方面的多重作用与其对神经内分泌系统的影响密切相关,通过调节交感神经和肾上腺素的释放,赖诺普利能够有效降低心脏的应激反应,这对于改善脓毒症患者的整体预后至关重要^[41]。与其他单一靶点药物相比,赖诺普利的多靶点作用不仅为治疗提供了更广泛的可能性,也为临床医生在制订个体化治疗方案时提供了更多选择。因此,赖诺普利的多重保护作用使其在脓毒症心肌损伤的治疗中显现出优越性,成为值得在临床推广的药物。

4 结论与展望

赖诺普利作为一种常用的血管紧张素转化酶抑制剂,在脓毒症心肌损伤中显示出巨大的应用价值。但目前对其最佳剂量、给药时机和疗程的研究仍显不足。赖诺普利的剂量通常依据患者的基础情况及肾功能而定,但在脓症患者中,由于复杂的生理变化,确定一个既能有效降低心肌损伤,又不会引起不良反应的最佳剂量仍需系统的临床试验验证。例如,研究表明赖诺普利的剂量与其心脏保护作用之间可能存在非线性关系^[42]。因此,未来研究应集中在根据患者具体病情制订个性化的剂量方案上。同时,给药时机也对赖诺普利的疗效具有重要影响。在脓毒症早期阶段,心肌损伤的机制可能与炎症反应及氧化应激密切相关,因此早期介入可能显著改善预后。在脓毒症心肌损伤的治疗中,单一药物的应用往往难以取得理想效果。因此,探索赖诺普利与其他药物的联合应用,以期提高疗效,成为未来研究的重要方向。例如,已有研究表明,赖诺普利与抗生素联合使用能够减轻脓症患者的心肌损伤,并改善心功能。这种联合用药策略不仅能够通过降低血压和改善心脏负担来保护心肌,还可能通过协同作用增强抗炎效果。此外,考虑到脓症患者常伴随多种并发症,特别是心血管疾病和糖尿病,结合其他治疗如 β -adrenergic 拮抗剂或 SGLT2 抑制剂可能进一步增强心脏保护效果。未来的研究应重点关注联合用药的安全性和耐受性,特别是在脓症这一脆弱患者群体中。通过大规模的随机对照试验,评估不同药物联合使用的效果及其潜在的药物相互作用,将为临床治疗提供更为坚实的证据支持。因此,关于赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的研究方向,未来应深入探讨最佳剂量、给药时机、疗程及联合用药策略,以期临床提供更为科学和有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Yang W, Cao Y, Li J, et al. Pathogenesis and treatment strategies of sepsis-induced myocardial injury: Modern and traditional medical perspectives[J]. International Journal of Biological Sciences, 2025, 21(8):3478-3504. DOI:10.7150/ijbs.111288.
- [2] Xie Y, Zhang J, Jin W, et al. Role of thrombospondin-1 in sepsis-induced myocardial injury [J]. Spandidos Publications, 2021, 24(6):869. DOI:10.3892/mmr.2021.12509.
- [3] Qian W, Han C, Xie S, et al. Prediction model of death risk in patients with sepsis and screening of biomarkers for prognosis of patients with myocardial injury[J]. Heliyon, 2024, 10(5):9. DOI:10.1016/

- j.heliyon.2024.e27209.
- [4] Li Y, Zhao Y, Qiu C, et al. Role of eotaxin-1/CCL11 in sepsis-induced myocardial injury in elderly patients[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(5):4463-4473. DOI:10.18632/aging.102896.
- [5] Wang X, Tian Q, Li M, et al. METTL5 triggers the ferroptosis of cardiomyocytes in sepsis-induced myocardial injury[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2025, 237: 1-10. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.05.392.
- [6] Xu LJ, Yang Y, Yuan LF, et al. SP1-stimulated miR-208a-5p aggravates sepsis-induced myocardial injury via targeting XIAP[J]. Experimental Cell Research, 2024, 435(1): 10. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113905.
- [7] Zhao J, Wu L, Zhang R, et al. Clostridium butyricum attenuates LPS-induced myocardial injury in septic mice by modulating CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg[J]. Immunobiology, 2025, 230(1):152857. DOI:10.1016/j.imbio.2024.152857.
- [8] Huang G, Yang W, Zhao X, et al. The expression of MALAT1, plasma brain natriuretic peptide, and Tei index in sepsis-induced myocardial injury[J]. Cardiothorac Surg, 2025, 20(1): 16. DOI: 10.1186/s13019-024-03274-w.
- [9] Guimaraes PB, Alvarenga EC, Siqueira PD, et al. Angiotensin II binding to angiotensin I-converting enzyme triggers calcium signaling[J]. Hypertension, 2011, 57(5):965-975. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167171.
- [10] Okuno K, Torimoto K, Sparks M, et al. Angiotensin II type 1A receptor expressed in smooth muscle cells is required for hypertensive vascular remodeling in mice infused with angiotensin II[J]. Physiology, 2023, 38(S1):3. DOI:10.1152/physiol.2023.38.S1.5732032.
- [11] Mao X, Tretter V, Zhu Y, et al. Combined angiotensin-converting enzyme and aminopeptidase inhibition for treatment of experimental ventilator-induced lung injury in mice[J]. Front Physiol, 2023, 14: 1109452. DOI:10.3389/fphys.2023.1109452.
- [12] Wu C, Chen Y, Zhou P, et al. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 plays a protective role in mice with sepsis-induced cardiac dysfunction through multiple signaling pathways dependent on converting angiotensin II to angiotensin 1-7[J]. Ann Transl Med, 2023, 11(1): 13. DOI:10.21037/atm-22-6016.
- [13] Garcia B, Ter Schiphorst B, Su F, et al. Alterations in the renin-angiotensin system in experimental septic shock[J]. Crit Care Explor, 2024, 6(10): e1163. DOI:10.1097/CCE.0000000000001163.
- [14] Leisman DE, Privratsky JR, Lehman JR, et al. Angiotensin II enhances bacterial clearance via myeloid signaling in a murine sepsis model[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(34): e2211370119. DOI:10.1073/pnas.2211370119.
- [15] Sravanthi MV, Suma Kumaran S, Sharma N, et al. ACE inhibitor induced visceral angioedema: An elusive diagnosis[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(11):236391. DOI:10.1136/bcr-2020-236391.
- [16] Rex DAB, Deepak K, Vaid N, et al. A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network[J]. J Cell Commun Signal, 2022, 16(2):301-310. DOI:10.1007/s12079-021-00652-0.
- [17] Ajibade TO, Awodele OA, Tijani MO, et al. L-arginine and lisinopril supplementation protects against sodium fluoride-induced nephrotoxicity and hypertension by suppressing mineralocorticoid receptor and angiotensin-converting enzyme 3 activity[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023, 30(9):23263-23275. DOI:10.1007/s11356-022-23784-1.
- [18] Harper A, Chapel M, Hodgson G, et al. GYY4137, a hydrogen sulfide donor, protects against endothelial dysfunction in porcine coronary arteries exposed to myeloperoxidase and hypochlorous acid[J]. Vasc Pharmacol, 2023, 152(10): 107199. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107199.
- [19] Grabie YY, Ahmed A, Acharya S, et al. Exemestane-everolimus-induced angioedema in a woman with metastatic breast cancer: A case report and review[J]. Cureus, 2023, 15(11): e48628. DOI: 10.7759/cureus.48628.
- [20] Munawar A, Zaman F, Ishaq MW, et al. Comparative study to characterise the pharmaceutical potential of synthesised snake venom bradykinin-potentiating peptides in vivo[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(42):6422-6432. DOI:10.2174/0929867329666220203153051.
- [21] Zhang Y, Chen Z, Guo J, et al. Factor XII and prekallikrein promote microvascular inflammation and psoriasis in mice[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(19):3760-3778. DOI:10.1111/bph.16428.
- [22] Sampson CS, Schwarz E. Delayed-onset angioedema following a snakebite in a patient on ACE inhibitors: A case report[J]. Clin Pract Cases Emerg Med, 2023, 7(3): 178-181. DOI: 10.5811/cpcem.1463.
- [23] Olivares-Silva F, De Gregorio N, Espitia-Corredor J, et al. Resolvin-D1 attenuation of angiotensin II-induced cardiac inflammation in mice is associated with prevention of cardiac remodeling and hypertension[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(12): 166241. DOI:10.1016/j.bbadis.2021.166241.
- [24] Jugdutt BI, Jelani A, Palaniyappan A, et al. Aging-related early changes in markers of ventricular and matrix remodeling after reperfusion ST-segment elevation myocardial infarction in the canine model: Effect of early therapy with an angiotensin II type 1 receptor blocker[J]. Circulation, 2010, 122(4):341-351. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948190.
- [25] Arab HH, Abd El-Aal SA, Ashour AM, et al. Targeting inflammation and redox perturbations by lisinopril mitigates Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: Role of JAK-2/STAT-3/RANKL axis, MMPs, and VEGF[J]. Inflammopharmacology, 2022, 30(5):1909-1926. DOI:10.1007/s10787-022-00998-w.
- [26] Lezama-Martinez D, Hernandez-Campos ME, Flores-Monroy J, et al. Time-dependent effects of individual and combined treatments with nebulivol, lisinopril, and valsartan on blood pressure and vascular reactivity to angiotensin II and norepinephrine[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2021, 26(5): 490-499. DOI: 10.1177/10742484211001861.
- [27] Al Suleimani YM, Ali BH, Ali H, et al. The salutary effects of diminazene, lisinopril or valsartan on cisplatin-induced acute kidney injury in rats: A comparative study[J]. Physiol Res, 2024, 73(2): 227-237. DOI:10.33549/physiolres.935210.
- [28] Noguchi Y, Murayama A, Esaki H, et al. Angioedema caused by drugs that prevent the degradation of vasoactive peptides: A pharma-

- covigilance database study[J]. J Clin Med, 2021, 10(23):5507. DOI:10.3390/jcm10235507.
- [29] Pontes RB, Girardi AC, Nishi EE, et al. Crosstalk between the renal sympathetic nerve and intrarenal angiotensin II modulates proximal tubular sodium reabsorption[J]. Exp Physiol, 2015, 100(5):502-506. DOI:10.1113/EP085075.
- [30] Bonnet F, Cao Z, Cooper ME. Apoptosis and angiotensin II: Yet another renal regulatory system[J]. Exp Nephrol, 2001, 9(5):295-300. DOI:10.1159/000052624.
- [31] He J, Xu Y, Yang L, et al. Regulation of inward rectifier potassium current ionic channel remodeling by AT1 -Calcineurin-NFAT signaling pathway in stretch-induced hypertrophic atrial myocytes[J]. Cell Biol Int, 2018, 42(9):1149-1159. DOI:10.1002/cbin.10983.
- [32] Kang SH, Hwang IH, Son E, et al. Allergen-removed rhus verniciflua extract induces ovarian cancer cell death via JNK activation[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(8):1719-1735. DOI:10.1142/S0192415X16500968.
- [33] Satoh S, Tanaka H, Ueda Y, et al. Transient receptor potential (TRP) protein 7 acts as a G protein-activated Ca^{2+} channel mediating angiotensin II-induced myocardial apoptosis[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 294(1-2):205-215. DOI:10.1007/s11010-006-9261-0.
- [34] Kuroshima T, Kawaguchi S, Okada M. Current perspectives of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9):4710. DOI:10.3390/ijms25094710.
- [35] Ferreira MR, Camberos Mdel C, Seleniscig D, et al. Changes in hepatic lipogenic and oxidative enzymes and glucose homeostasis induced by an acetyl-L-carnitine and nicotinamide treatment in dyslipidaemic insulin-resistant rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(3):205-211. DOI:10.1111/1440-1681.12050.
- [36] Rex DAB, Deepak K, Vaid N, et al. A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network[J]. J Cell Commun Signal, 2022, 16(2):301-310. DOI:10.1007/s12079-021-00652-0.
- [37] Vecchie D, Wolter JM, Perry J, et al. The impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on metabolic rate in drosophila melanogaster[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18):10103. DOI:10.3390/ijms251810103.
- [38] Orhan C, Gencoglu H, Tuzcu M, et al. Maca could improve endurance capacity possibly by increasing mitochondrial biogenesis pathways and antioxidant response in exercised rats[J]. J Food Biochem, 2022, 46(7):e14159. DOI:10.1111/jfbc.14159.
- [39] Ajuwon OR, Adeleke TA, Ajiboye BO, et al. Fermented rooibos tea (aspalathus linearis) ameliorates sodium fluoride-induced cardiorenal toxicity, oxidative stress, and inflammation via modulation of NF- κ B/I κ B/I κ KB signaling pathway in Wistar rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2024, 24(3):240-257. DOI:10.1007/s12012-024-09826-9.
- [40] Chen T, Ye L, Zhu J, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 attenuates myocardial and mitochondrial injury in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. J Infect Dis, 2024, 229(4):1178-1188. DOI:10.1093/infdis/jiad365.
- [41] Kanning JP, Abtahi S, Schnier C, et al. Prescribed drug use and aneurysmal subarachnoid hemorrhage incidence: A drug-wide association study[J]. Neurology, 2024, 102(12):e209479. DOI:10.1212/WNL.0000000000209479.
- [42] Chugh J, Dai J, Datta P, et al. Investigating the transfer of lisinopril into human milk: A quantitative analysis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2025, 85(1):84-87. DOI:10.1097/FJC.0000000000001642.

(收稿日期:2025-07-06)

(上接 1275 页)

- [31] 夏宇,考吾沙尔·巴合提江. 应用宏基因组二代测序技术分析慢性阻塞性肺疾病患者合并下呼吸道感染的 BALF 中微生物群落分布和载量[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2024, 23(6):414-422. DOI:10.7507/1671-6205.202312059.
- [32] 程长昆,姜长舟. 宏基因组二代测序在下呼吸道感染患者支气管肺泡灌洗液中的病原学诊断价值[J]. 安徽医学, 2024, 45(3):326-330. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.013.
- [33] 董建,李真真,刘紫霄. 支气管肺泡灌洗液病原体宏基因组二代测序在下呼吸道感染诊断中的应用价值[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(20):54-59. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2024.20.012.
- [34] 陆思芬,周永召,王刚,等. 基于宏基因组二代测序技术的 840 例疑似肺部感染患者下呼吸道微生物特征分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(6):403-411. DOI:10.7507/1671-6205.202112019.
- [35] 谢栓栓,李譔,李萍,等. 宏基因组二代测序技术对感染性疾病患者的诊断价值及其临床应用[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(9):641-646. DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20191003-01366.
- [36] Deng Z, Li C, Wang Y, et al. Targeted next-generation sequencing for pulmonary infection diagnosis in patients unsuitable for bronchoalveolar lavage[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10:1321515. DOI:10.3389/fmed.2023.1321515.
- [37] Qin L, Liang M, Song J, et al. Utilizing targeted next-generation sequencing for rapid, accurate, and cost-effective pathogen detection in lower respiratory tract infections[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18:329-340. DOI:10.2147/IDR.S494558.
- [38] Sun W, Zheng L, Kang L, et al. Comparative analysis of metagenomic and targeted next-generation sequencing for pathogens diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid specimens[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1451440. DOI:10.3389/fcimb.2024.1451440.
- [39] Dai X, Xu K, Tong Y, et al. Application of targeted next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid for the detection of pathogens in pulmonary infections[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18:511-522. DOI:10.2147/IDR.S499265.
- [40] Yang J, Wang Y, Yang L, et al. Laboratory validation of targeted next-generation sequencing assay for pathogen detection in lower respiratory infection[J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(7):e0175124. DOI:10.1128/spectrum.01751-24.

(收稿日期:2025-05-29)