

慢性阻塞性肺病水液代谢障碍研究进展

马海滨¹, 李凤森^{1,2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院呼吸科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

“肺主行水，通调水道”指肺气的宣发肃降，是人体内津液运转的重要力量。肺通调水道功能障碍，往往会导致慢性阻塞性肺部疾患(COPD)患者的水液代谢障碍，出现外周性水肿、排尿异常等症状。引起水液代谢失调的机理是相当复杂的，有资料指出与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和水通道蛋白(AQP)等密切相关。本文根据“肺通调水道”的学说，介绍了水通道蛋白COPD发生发展中的重要性，对COPD的有效防治和进一步深入研究带来了新意。

关键词

COPD, RAAS, AQP, 通调水道, 水液代谢

Research Progress of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Water and Fluid Metabolism Disorder

Haibin Ma¹, Fengsen Li^{1,2*}

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Respiratory Department, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

The lung mainly carries water, and the channel of regulating means that the promotion and descent of lung qi is the main driving force of body fluid operation. The dysfunction of the pulmonary

*通讯作者 Email: Fengsen602@163.com

channel way often causes water and fluid metabolism disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the occurrence of peripheral edema, abnormal urination and other symptoms. The mechanisms underlying the development of fluid retention are complex and have been shown to be closely related to the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and aquaporin (AQP). This paper expounds the significance of aquaporin in the occurrence and development of COPD based on the theory of "lung ventilation and channel regulation", and provides new ideas for the treatment and further study of COPD.

Keywords

COPD, RAAS, AQP, Pulmonary Ventilation Channel, Water and Fluid Metabolism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺部疾患(COPD, 以下简称慢阻肺)是指一类以持续性呼吸道咳嗽和通气受限为特点的慢性呼吸道病变, 多由长时间暴露在有害颗粒以及空气中所导致的气道及/或细支气管异物所引起, 以慢性咳嗽、咳痰和运动后喘息困难为重要表现, 其可造成病人生活品质的下降, 甚至导致死亡。世界卫生组织预计, 至二零六零年底死于慢阻肺和相关病变的人数量, 每年将达到五百四十万[1]。最新的研究结果表明[2], 中国十四岁以上儿童死亡率已超过百分之十三点七, 并估计中国病例数已近一亿。随着病情进展, 患者会出现机体的水液代谢障碍, 如外周性水肿、排尿异常等临床症状[3]。

2. 慢阻肺水液代谢障碍的认识

慢阻肺在中医理论上归属于“肺胀”、“喘证”的范围, 重要病位在肺、脾、肾三脏中, 肺、肾二脏的功能衰竭为其重要原因[4]。肺失宣降, 水液输布代谢失调, 痰浊、水饮、瘀血停聚; 气机下降, 对肺气的宣发和肃降都刺激而不利, 进而阻碍了肾阳的升发与温煦, 导致机体水液的积聚。清代王昂在《医方集解》中指出“肺为水上之源, 肾为水下之源”, 二者协助输布水液代谢。《素问水热血论》: “其末在肾, 其本在肺, 皆积水也”。《素问经脉别论》称: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 故脾气散精, 上归肺, 以通调水道, 下输膀胱”。表明慢阻肺的主要原因是因为大量水饮阻塞了肺肾之间的通调水管道。根据中国历代名医对该病的成因病机之认识, 以为该病病位在脾肾之间, 并责于脾、三焦、膀胱尿道等诸脏; 多以水饮为其主要病理原因[5]。

2.1. 肺脏对水液代谢的影响

肺脏对水液代谢得影响以“肺通调水道”为基理, 基于其宣发肃降对人体水液代谢起着疏通和调节作用的生理特性。《素问经脉别论》中, 首先指出了肺“通调水道”的功用即是以肺的宣发肃降功用为本。由于肺可以营卫阴阳之气, 正如《素问平人天气论》中所述曰: “藏真位于肺, 以行荣卫阴阳也”, 故肺既能宣发津液与精气上行向外布散, 行卫气以温分肉、开腠理, 可以有效控制呼吸与汗的分泌; 又能肃降浊气、糟粕, 下输与二便[6]。生理上, 肺主宣发气, 使水谷之精输布于周身, 而新陈代谢后的水液则通过呼吸道和出汗的方式排除体外; 肺主肃下, 使人体过剩的水液经由三焦管运送至肾及膀胱, 经蒸腾或自然气化后再以血液的方式排泄[7]。在病理上, 若外邪袭肺以及脾脏、肾上腺机能紊乱致痰湿不

运, 上干于肺, 也会导致肺主宣下失常, 而肺气通调水的功能障碍, 则水道不利, 水湿停聚。

2.2. 肾脏对水液代谢的影响

《素问逆调论》言: “肾者水脏, 主津液。”《素问上古天真论》言: “肾者主水也, 受五脏六腑之精以藏之。”肾主水是说肾脏有组织和控制身体水液新陈代谢的作用, 但人体水液的输布与排出是一种十分复杂的生物活动, 需要通过肾功能的开阖来控制, 以及通过肾功能来组织水液新陈代谢人体内脏的作用。肾气亏虚, 肾失封藏, 精气外泄, 内脏功能下降, 使水液新陈代谢紊乱[8]。

2.2.1. 肺肾的生理联系

“肺肾相应”的基础理论是来源于《黄帝内经》, 《灵枢本输》曰: “肾上连肺”。《灵枢经脉》曰: “肺手太阴之脉, 起于中焦, 下络大肠, 还循胃口, 上膈属肺。从肺系, 横出腋下, 下循膈内”, “肾气, 足少阴之脉, 其直者自肾上贯肝膈, 出入肺中, 循咽喉, 挟舌本。其支者, 自肺而出, 络心, 注胸中”, 说明肺肾二脏经脉贯通, 经气互通[9]。“肺肾相应”基础理论研究是藏象理论的核心内容。肺肾在经脉上密切联系。《灵枢本输》曰: “肾上连肺”, 《灵枢经脉》曰: “肾足少阴之脉其直者从肾上贯肝膈, 入肺中, 循喉咙, 挟舌本” [10]。肺肾在中国五行学说中属于父母关系。肺属金, 肾属水, 故金生于水。《素问阴阳应象大论》谓: “肺生皮毛, 皮毛生肾” [11]。在生理功能关联上, 肺肾联合调节水液新陈代谢。《素问经别论》曰: “饮入于胃上属于肺, 通调水路, 下输膀胱” [12]。而肺主宣肃使, 津液输布; 肾主气化, 使水液下输。而在调整呼吸系统功能层面, 肺司通气, 使风清气正传达于肾; 而肾主纳气, 将精气摄纳于潜藏。《景岳全书》曰: “(气)宣布于肺, 施泄于肾而灌溉一身” [13]。《类证治裁》谓: “肺为气之主, 肾为气之根” [14]。在阴阳家互滋方面, 脏腑气血之充旺可助生肾阳, 而肾阳乃诸阳之根本, 支持肺气, 可以暖肺阴使津液输布; 肺阴下输使肾阴补牙, 肾水为诸阴之本, 上滋下使肺阴充足。《杂症会心录》谓: “肺属太阴金体本燥, 通肾气而子母相生” [15]。

2.2.2. 肺肾的病理联系

肺肾病理上之间的关联可概括为“肺肾同源”。医学上, 脏腑的病变不但可能发生咳嗽、咳痰、哮喘等肺系疾病气宣发肃降失调的症, 甚至还可能发生水肿、尿少等泌尿系水液代谢紊乱之症, 表明若肺病日久, 长期未治或失治, 终会造成肾主水、气化发电的机能丧失。气和水液代谢失常为重要疾病过程, 与肺和肾脏功能紊乱互为因果, 造成恶性循环, 并引起疾病的进一步严重、复杂化[16]。如用各种急慢性的免疫耐受肾疗法, 不但发生水肿、恶心呕吐腹泻、少尿等水液代谢紊乱, 且多则发生哮喘、干咳等肺系病症。盖以肺乃水运输之源, 若肺失于宣肃, 或通新运河道失职, 不使水液输布于全身, 则必将干扰肾脏之自然气化机能。而由于肾脏为水之脏, 肾失气化发电之功能, 使肾脏气化不能, 水邪亦随着扩散, 上行链路则会凌心射肺, 致使肺之宣发及肃降功能, 而引致喘促。正如《素问水热穴论篇》所曰: “水病下为月付肿大腹, 上为喘呼, 不能卧着, 标本俱病, 其本在肾, 其末在肺”。肺久虚则可因母病及子, 而引起肾亏失以纳气, 具体表现为呼多纳少。肾之气化发电失司, 则子病及母, 上凌于肺, 故发喘呼, 动则尤甚[17]。

3. 慢性阻塞性肺病可引起水液代谢障碍

在临床方面 COPD 可引发水液代谢障碍, 出现外周性水肿、排尿异常等症状。有研究发现 COPD 患者可在稳定期发展体液滞留[18] [19], 或在病情加重期[20]。体液滞留可导致外周水肿、腹水和胸腔积液[21]。右心压力可以正常或升高。心输出量常常保持甚至增加[22]。引起液体滞留发展的机制是复杂的。传统的观点认为, 容量超负荷是右心衰竭的结果, 本身是由缺氧引起的肺血管收缩引起的, 可能只适用于某些患者。

3.1. RAAS 系统

更多的研究资料[23]则指出, 肾脏毛细血管萎缩是慢阻肺患者产生液体潴留的主要因素, 即肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮体系, 是调节心脏对钠重吸收率的关键。肾小球滤过率的下降, 以及向远端肾脏组织的大量钠输出都会引起肾素分泌的增加。首先肾素释放裂解血管紧张素原生成血管紧张素 I。随后, 毛细血管紧张素 I 又被毛细血管紧张素转换酶裂解为毛细血管紧张素 II。血管紧张素 II 可通过三种机制增加钠潴留。首先, 它增强了近端小管对钠的重吸收。其次, 它减少了钠的过滤负荷。第三, 可以促进肾上腺皮质产生醛固酮。醛固酮反过来通过多种机制帮助钠的重消化吸收。因此, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮体系(RAAS)的激活会导致钠潴留[24]。Seema Patel, Abdur Rauf 等学者, 经过深入研究表明肾素分泌 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)是人体的关键管理系统, 能维持血浆钠含量、动脉血压和细胞外容量[25]。Katrina M. Mirabito Colafellaa, Dominique M. Bovee 等学者认为, 肾素释放 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)在调节降压的体内稳定工作领域方面起了关键作用, 血管紧张素 II 和醛固酮是 RAAS 的两种最强大的生物活性产物, 诱导 RAAS 的所有经典作用, 包括血管收缩及钠潴留[26], 最终影响体液稳定。Farber MO, Weinberger MH 等学者[22]曾通过临床试验证明缺氧和高碳酸血症也与肾素水平升高有关。COPD 病人中出现恶化和新发液体潴留的低氧血症、高碳酸血症病人的肺动脉阻力上升和外周血管阻力下降。心脏输出量正常, 但平均动脉压力显著降低。肾脏血浆流量和肾小球滤过量减少。血浆去甲肾上腺素、肾素活性、循环加压素和心房利钠肽浓度均增加。

3.2. 高碳酸血症

根据疾病发展, COPD 患者有发生低氧血症和二氧化碳潴留的病理过程和生理特点, 二氧化碳潴留的最直接影响是产生高碳酸血症[27], 而高碳酸血症又可促进和干扰肾素 - 毛细血管紧张素 - 醛固酮循环。高碳酸血症通过对全身小动脉的直接影响来降低全身血管阻力, 从而发挥核心作用[28] [29]。血管容量增加会降低有效循环量和肾血流量(严重的低氧血症也会导致肾血流量减少) [30] [31] [32] [33]。高碳酸血症可能降低有效循环量的第二种机制是通过降低毛细血管前张力。降低的有效循环量将使毛细血管中的过滤平衡点向远端移动, 因此会增加外渗和血浆量的损失。有效循环能量的降低, 会影响交感神经系统、肾素 - 毛细血管紧张素 - 醛固酮体系以及加压素。为恢复血管内容量和组织灌注, 肾脏将通过血管收缩和钠潴留做出反应[34]。高碳酸血症还可通过加速肾脏对碳酸氢钠的重吸收来增加钠潴留。盐和水的滞留, 伴随着细胞外体积的膨胀, 可能足以增加心内压, 从而可能增加心房利钠肽的循环水平。心房利钠肽的血管舒张功能, 可进一步减少全身血液压力。二种额外的原因也会产生液体潴留: 人类生长激素, 在 COPD 病人中的显著增长, 本身也能够刺激肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统。其次, 二氧化碳可能直接或间接打开近端小管腔膜中的钠氢逆向转运蛋白。钠 - 氢逆向转运蛋白, 也称为钠 - 氢交换器, 主要负责维持钠的平衡, 并以钠的增加为代价参与呼吸性酸中毒的缓冲。有学者认为高碳酸血症的持续存在会导致血管扩张和钠和水的潴留[35]。COPD 患者出现钠水潴留意味着预后不良[36]。研究表明, COPD 相关性周围水肿的发生标志于预后不佳, 使住院时间延长, 住院死亡率增加, 并再次增大了入院危险性, 与以往研究一致[37] [38] [39]。有调查指出, AECOPD 伴周围水肿病人在五年内死亡率为约百分之六十七 [40]。AECOPD 病人的院内死亡率一般在百分之二点五至百分之三十点零, 通过分析 AECOPD 伴相关性外周肾上腺炎病人致死的风险原因, 早期确定高危病人并对其实施适当干预, 对于减少死亡率有着意义[41]。

3.3. 水通道蛋白

水通道蛋白(Aquaporin, AQP), 通常被称为“水通道”, 是一种小的完整膜蛋白, 主要介导水在各

种器官系统中的选择性跨膜转运, 包括肺、肾、中枢神经系统、心脏、皮肤、眼睛等[42] [43] [44]。跨细胞和组织的水运输是一个生理上必不可少的过程, 有助于维持体内平衡。虽然正常的跨细胞水运输可能通过跨膜脂质层的扩散或通过与其他溶质的被动扩散发生, 而水通道蛋白水通道与高透水性进行液体运输的区域密切相关[45] [46] [47]。因此, 并非给定组织或器官中的所有细胞都含有 AQP。跨细胞膜的液体运输可能由正常生理条件下的渗透梯度和/或在某些病理条件下可能发生的静水压差驱动, 如水肿[47] [48]。为了迎合这些可变的流体运输过程, 水通道蛋白在不同器官系统中显示出不同的组织和细胞分布[49]。肾小管上皮细胞的 AQP 在对水分的重吸收上起到了关键的作用, 主要是控制机体外水分的平衡, 而大支气管上皮细胞 AQP 则在肺部细胞的水液调节中起到了关键作用, 可以阻止肺水肿的发展[50]。有研究证明, COPD 病人的水液新陈代谢也和水通道蛋白相关[51]。而余保军[52]的研究也表明, AECOPD 病人肾中 AQP2 的水平增加, 因而提高了肾小集合管对水份的重吸收程度, 进而引起了外周血管水肿的产生。AQP2 广泛分布于肾部集合管主细胞中, 在调控水的新陈代谢过程中起作用, 血管加压素(VP)是其重要调控因素[53]。另有研究表明, COPD 的缺血还可造成心脏血流量的显著降低, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮体系的活动, 促进 VP 产生明显增加[54], 从而影响水液代谢。

3.4. 肺肾主水液代谢的现代医学阐释

有关研究者[55]把影响肺肾的水液代谢的物质基础因素归结为如下: 1) 由于肺通气运动影响抗利尿激素的分泌与产生, 而改变了尿量; 2) 通气深度压力的变化不仅能够通过植物神经, 同时也能够通过伴心 - 肾反射从而控制肾素释放物 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的运动, 进而控制肾部的泌尿机能活动。马吉庆[56]等的实际工作证明: a) 肺通气活动对抗利尿活性激素(ADH)产生和产生的因素都可以讨论《素问》: “人欲实肺者, 要在息气也。”发现, 正、负压通气均可导致人和哺乳动物的术后尿量降低或提高。正负压通气对动物术后尿量的主要影响是通过 ADH 进行的。b) 肺通气道深度压力的变化不仅能够透过调整植物神经, 同时还能够透过“心肺 - 肾反射”来直接影响“肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统”的活跃, 进而调整肾的泌尿功用; 肺通气道也可能透过调控肺部的组织细胞对生物活性物质(如 PGE、血管紧张素 II、ADH)的产生或灭活、或转移, 进而直接危害尿量。但是如果肺部出现某种疾病可导致支气管扩大或缩小, 使齿龈内压力改变时常伴随全身水肿、尿量下降、血浆中 Na^+ 含量减少及水液代谢失调的表现。中医脾肾理论概念作为中医的关键理论, 其现代科学内涵丰富多彩, 涉及面广泛, 在实质上基本已囊括了神经系统、内分泌、免疫、循环系统、感觉等多系多脏器的生命病理过程, 而其中神经系统 - 内分泌 - 免疫网络理论和现代的医学新概念, 则构成了其现代基本内容的重要基石。通过脾肾相应学说的指导, 增强了中药防治有关病症的作用, 同时也推动了中医理论与现代生命科学的关系。

4. 总结与展望

COPD 病人往往合并有水液代谢功能障碍, 而目前中国国内对二者的关联以及机理的研究仍较少, 但基于目前的研究成果可以考虑 COPD 相关性水液代谢功能障碍的出现是由多种原因联合诱发、多个分子生物学机理联合参加的复杂性进程, 缺血以及高碳酸血症、系统性发炎作用、氧化应激障碍等都可能与此有关。未来须深入研究与 COPD 相关性水液代谢障碍的机理, 并注重于与 COPD 相关水液代谢障碍的早期筛查与预防, 以寻找更为合理的防治方式、改善病人生活品质, 以及提高长期预后。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). <https://goldcopd.org/archived-reports>
- [2] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in

- China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [3] Farber, M.O. and Manfredi, F. (1984) Mechanisms of Hyponatremia and Edema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Significance. *Practical Cardiology*, **10**, 105-131.
- [4] 魏朝阳, 乔世举. 从肺肾相关论治慢性阻塞性肺疾病[J]. 中医临床研究, 2021, 13(28): 58-60.
- [5] 和菲, 张建伟. 从肺肾论治水腫的临床经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(6): 76-77+80.
- [6] 刘羽飞, 任晋玉, 俞捷, 宋业旭, 宋立群. 从肺论治慢性肾衰竭初探[J]. 中医药学报, 2022, 50(3): 5-8. <https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.220050>
- [7] 李海燕, 汤杰, 张谊, 等. 肺藏象若干问题的临床运用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2723-2725.
- [8] 吕笑, 王琛. 基于中医五脏理论辨治肾性水肿的研究进展[J]. 河北中医, 2021, 43(11): 1914-1917.
- [9] 吕玉宝, 莫淑明, 董竞成. 中医肺肾相关的现代研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 734-737.
- [10] 灵枢经[M]. 田代华, 刘更生, 校注. 北京: 人民军医出版社, 2011: 3-20.
- [11] 黄帝内经素问[M]. 田代华, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [12] (明)张介宾. 中医古籍名著编译丛书 景岳全书译注(二) [M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2010: 731, 904.
- [13] (清)林珮琴. 类证治裁[M]. 孔立, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 132.
- [14] (清)汪文绮. 杂症会心录[M]. 侯如艳, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 27.
- [15] 朱彦, 张伟. 从肺脾肾论治慢性阻塞性肺疾病探讨[J]. 山西中医, 2015, 31(7): 1-2.
- [16] 李大治. 关于肺肾相互关系的中医学探讨[J]. 光明中医, 2013(12): 2457-2458.
- [17] 常卫东, 李健. 浅谈肺肾交互的中医认识与治疗[C]//中国中西医结合学慢病防治与管理专业委员会成立大会暨世界中医药学会联合会老年医学专业委员会第七届学术年会——新时代推进老年慢病防治与管理论文集. 2018: 189. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2018.012196>
- [18] Farber, M.O., Roberts, L.R., Weinberger, M.H., et al. (1982) Abnormalities of Sodium and H₂O Handling in Chronic Obstructive Lung Disease. *Archives of Internal Medicine*, **142**, 1326-1330. <https://doi.org/10.1001/archinte.1982.00340200086019>
- [19] Stewart, A.G., Waterhouse, J.C., Billings, C.G., et al. (1995) Hormonal, Renal, and Autonomic Nerve Factors Involved in the Excretion of Sodium and Water during Dynamic Salt and Water Loading in Hypoxaemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, **50**, 838-845. <https://doi.org/10.1136/thx.50.8.838>
- [20] Anand, I.S., Chandrashekhar, Y., Ferrari, R., et al. (1992) Pathogenesis of Congestive State in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Studies of Body Water and Sodium, Renal Function, Hemodynamics, and Plasma Hormones during Edema and after Recovery. *Circulation*, **86**, 12-21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.12>
- [21] 张林玲, 殷俊. AECOPD 伴外周水肿患者预后及住院死亡的危险因素分析[J]. 现代医学, 2021, 49(8): 937-944.
- [22] Weitzenblum, E., Apprill, M., Oswald, M., et al. (1994) Pulmonary Hemodynamics in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease before and during an Episode of Peripheral Edema. *Chest*, **105**, 1377-1382. <https://doi.org/10.1378/chest.105.5.1377>
- [23] Macnee, W. (1988) Right Ventricular Function in Cor Pulmonale. *Cardiology*, **75**, 30-40. <https://doi.org/10.1159/000174443>
- [24] de Leeuw, P.W. and Dees, A. (2003) Fluid Homeostasis in Chronic Obstructive Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **22**, 33s-40s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00000603a>
- [25] Patel, S., Rauf, A., Khan, H. and Abu-Izneid, T. (2017) Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS): The Ubiquitous System for Homeostasis and Pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **94**, 317-325. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
- [26] Mirabito Colafella, K.M., Bovée, D.M. and Danser, A.H.J. (2019) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Therapeutic Targets. *Experimental Eye Research*, **186**, Article ID: 107680. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.05.020>
- [27] 王盛美, 揭志军. 稳定期 COPD 患者高碳酸血症治疗及预后的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(3): 522-526.
- [28] Physiology of Respiration. 2nd Edition, Year Book Medical Publishers, Chicago.
- [29] Wendling, M.G., Eckstein, J.W. and Abboud, F.M. (1967) Cardiovascular Responses to Carbon Dioxide before and after β -Adrenergic Blockade. *Journal of Applied Physiology*, **22**, 223-226. <https://doi.org/10.1152/jappl.1967.22.2.223>
- [30] Baudouin, S.V. (1997) Oedema and Cor Pulmonale Revisited. *Thorax*, **52**, 401-402. <https://doi.org/10.1136/thx.52.5.401>

- [31] Baudouin, S.V., Bott, J., Ward, A., *et al.* (1992) Short Term Effect of Oxygen on Renal Haemodynamics in Patients with Hypoxaemic Chronic Obstructive Airways Disease. *Thorax*, **47**, 550-554. <https://doi.org/10.1136/thx.47.7.550>
- [32] Howes, T.Q., Deane, C.R., Levin, G.E., *et al.* (1995) The Effects of Oxygen and Dopamine on Renal and Aortic Blood Flow in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Hypoxaemia and Hypercapnia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **151**, 378-383. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842195>
- [33] Sharkey, R.A., Mulloy, E.M. and O'Neill, S.J. (1999) The Acute Effects of Oxygen and Carbon Dioxide on Renal Vascular Resistance in Patients with an Acute Exacerbation of COPD. *Chest*, **115**, 1588-1592. <https://doi.org/10.1378/chest.115.6.1588>
- [34] Wouters, E.F. (2004) Management of Severe COPD. *The Lancet*, **364**, 883-895. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16984-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16984-5)
- [35] Laghi, F., Adiguzel, N. and Tobin, M.J. (2009) Endocrinological Derangements in COPD. *European Respiratory Journal*, **34**, 975-996. <https://doi.org/10.1183/09031936.00103708>
- [36] Renzetti, A.D., McClement, J.H. and Litt, B.D. (1966) The Veterans Administration Cooperative Study of Pulmonary Function. 3. Mortality in Relation to Respiratory Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of Medicine*, **41**, 115-129. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90009-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(66)90009-X)
- [37] Roche, N., Zureik, M., Soussan, D., *et al.* (2008) Predictors of Outcomes in COPD Exacerbation Cases Presenting to the Emergency Department. *European Respiratory Journal*, **32**, 953-961. <https://doi.org/10.1183/09031936.00129507>
- [38] Hoiseth, A.D., Omland, T., Karlsson, B.D., *et al.* (2013) Standardized Evaluation of Lung Congestion during COPD Exacerbation Better Identifies Patients at Risk of Dying. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **8**, 621-629. <https://doi.org/10.2147/COPD.S52854>
- [39] Liu, D., Peng, S.H., Zhang, J., *et al.* (2015) Prediction of Short Term Re-Exacerbation in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **10**, 1265-1273. <https://doi.org/10.2147/COPD.S83378>
- [40] 曾文斌. COPD 水肿的发生机理[J]. 国外医学呼吸系统分册, 1989, 9(1): 11-12.
- [41] Piquet, J., Chavaillon, J.-M., David, P., *et al.* (2013) High-Risk Patients Following Hospitalisation for an Acute Exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*, **42**, 946-955. <https://doi.org/10.1183/09031936.00180312>
- [42] Agre, P. (2006) The Aquaporin Water Channels. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **3**, 5-13. <https://doi.org/10.1513/pats.200510-109JH>
- [43] Verkman, A.S. (2012) Aquaporins in Clinical Medicine. *Annual Review of Medicine*, **63**, 303-316. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043010-193843>
- [44] Verkman, A.S. (2013) Aquaporins. *Current Biology*, **23**, R52-R55. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.11.025>
- [45] Agre, P., Preston, G.M., Smith, B.L., *et al.* (1993) Aquaporin CHIP: The Archetypal Molecular Water Channel. *American Journal of Physiology*, **265**, F463-F476. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1993.265.4.F463>
- [46] Benga, G., Popescu, O., Borza, V., *et al.* (1986) Water Permeability in Human Erythrocytes: Identification of Membrane Proteins Involved in Water Transport. *European Journal of Cell Biology*, **41**, 252-262.
- [47] Nielsen, S., King, L.S., Christensen, B.M. and Agre, P. (1997) Aquaporins in Complex Tissues. II. Subcellular Distribution in Respiratory and Glandular Tissues of Rat. *American Journal of Physiology*, **273**, C1549-C1561. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.5.C1549>
- [48] Mutlu, G.M. and Sznajder, J.I. (2005) Mechanisms of Pulmonary Edema Clearance. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **289**, L685-L695. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00247.2005>
- [49] Verkman, A.S. (2007) Role of Aquaporins in Lung Liquid Physiology. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **159**, 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.02.012>
- [50] 双玲, 田鹤, 阎丽菁, 等. 水通道蛋白 1 在小鼠肾小管发育中的表达[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(1): 59-62.
- [51] 石聪颖, 韦袞政, 王现, 等. 中医脏腑水液代谢功能失调与水通道蛋白 2 关系的研究概述[J]. 环球中医药, 2015, 8(2): 249-252.
- [52] 余保军, 张文武. 慢性阻塞性肺疾病急性发作期血浆 VP、尿液中 AQP2 浓度变化研究[J]. 临床研究, 2012, 19(17): 33-34.
- [53] Ward, D.T., Hammond, T.G. and Harris, H.W. (1999) Modulation of Vasopressin-Elicited Water Transport by Trafficking of Aquaporin2-Containing Vesicles. *Annual Review of Physiology*, **61**, 683-697. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.61.1.683>
- [54] Palanege, P. (1998) Renal and Hormonal Abnormalities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Thorax*,

53, 989-991. <https://doi.org/10.1136/thx.53.11.989>

- [55] 王德山, 王哲, 单德红, 等. 肺气虚证模型大鼠肾组织钠离子转运相关蛋白表达变化研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(6): 39-41.
- [56] 马吉庆, 王德山. 肺主“通调水道”的现代医学基础[J]. 辽宁中医杂志, 1984(11): 40-41.