

## 血管紧张素-(1-7)对野百合碱所致肺动脉高压的影响

陈丽星<sup>1</sup>, 廖新学<sup>1</sup>, 孙金华<sup>2</sup>, 马虹<sup>\*1</sup>, 李怡<sup>1</sup>, 谭真<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院内科//心血管研究所, 广东 广州 510080; 2. 云南省妇幼保健院, 云南 昆明 650051)

**摘要:**【目的】探讨血管紧张素-(1-7)[Ang-(1-7)]对野百合碱(MCT)诱导的肺动脉高压的作用及相关机制。【方法】雄性 Sprague-Dawley 大鼠 80 只随机分为: 正常对照组(control)、MCT 组、MCT + Ang-(1-7)组、control + Ang-(1-7)组。MCT 组和 MCT + Ang-(1-7)组颈静脉注射 MCT 60 mg/kg, 24 h 后经微泵持续泵入生理盐水或 Ang-(1-7) (24  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ )。control 和 control + Ang-(1-7)组颈部注射生理盐水, 24 h 后经微泵泵入生理盐水或 Ang-(1-7) (24  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ )。治疗 4 周后测定大鼠的右室收缩压(RVSP)和右心室肥厚指数(RVHI), 测定肺小动脉管壁厚度(WT)占动脉外径(ED)的百分比(WT%)及管壁面积(WA)占血管总面积的百分比(WA%)。通过放射免疫方法检测血浆及肺组织中血管紧张素 II (Ang II) 浓度。Western blot 分析肺组织中细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)磷酸化水平。【结果】与 control 组相比, MCT 组 RVSP、RVHI、WT%、WA%、肺组织 Ang II 浓度、ERK1/2 磷酸化水平显著升高 ( $P < 0.01$ ); MCT + Ang-(1-7) 组与 MCT 组相比, RVSP、RVHI、WT%、WA%、ERK1/2 磷酸化水平均明显降低 ( $P < 0.01$ ); control 组、control + Ang-(1-7)组、MCT + Ang-(1-7)组三组间 RVSP、RVHI、WT%、WA%、ERK1/2 磷酸化水平差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。【结论】在 MCT 诱导的肺动脉高压模型中, Ang-(1-7)可能通过降低 ERK1/2 磷酸化水平, 抑制肺血管的重构, 预防肺动脉高压的发生。

**关键词:** 血管紧张素-(1-7); 野百合碱; 肺动脉高压; 重构

中图分类号: R543.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)03-0264-05

### Effect of Angiotensin-(1-7) on Pulmonary Arterial Hypertension Induced by Monocrotaline

CHEN Li-xing<sup>1</sup>, LIAO Xin-xue<sup>1</sup>, SUN Jin-hua<sup>2</sup>, MA Hong<sup>\*1</sup>, LI Yi<sup>1</sup>, TAN Zhen<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University//Cardiovascular Research Institute of SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080; 2. The Maternal and Child Health Hospital of Yunnan Province, Kunming 650051, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the effect and mechanism of Ang-(1-7) on pulmonary arterial hypertension induced by MCT. 【Methods】 Eighty Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups: control group, MCT group, MCT + Ang-(1-7) group, and control + Ang-(1-7) group. Twenty-four hours after injection of MCT, the rats in MCT + Ang-(1-7) group and MCT group were allocated to intravenous infusion of either Ang-(1-7) (24  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) or saline by osmotic minipumps. Twenty-four hours after injection of saline, rats in control + Ang-(1-7) group and control group were allocated to intravenous infusion of either Ang-(1-7) (24  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) or saline by osmotic minipumps. After 4 weeks of treatment, right ventricular systolic pressure (RVSP) and right ventricular hypertrophy index (RVHI) were measured. Percentage of wall thickness (WT%) and percentage of wall area (WA%) of pulmonary arterioles were evaluated. Angiotensin II (Ang II) concentration in plasma and lung were measured by radioimmunoassay. ERK1/2 activation was analyzed by Western blotting. 【Results】 After four weeks, these parameters of RVSP, RVHI, WT%, WA%, pulmonary Ang II concentration and the level of phosphorylation of ERK1/2 in MCT group were significantly increased compared with control group ( $P < 0.01$ ). The parameters of RVSP, RVHI, WT%, WA%, and the level of phosphorylation of ERK1/2 in MCT + Ang-(1-7) group were significantly decreased compared with MCT group ( $P < 0.01$ ). There were no significant difference concerned RVSP, RVHI, WT%, WA%, and the level of phosphorylation of ERK1/2 among control group, MCT + Ang-(1-7) group, and control + Ang-(1-7) group ( $P > 0.05$ ). 【Conclusion】 Down-regulation of the level of phosphorylation of ERK1/2, Ang-(1-7) can inhibit pulmonary vascular remodeling and prevent the development of pulmonary arterial hypertension.

**Key words:** angiotensin-(1-7); monocrotaline; pulmonary arterial hypertension; remodeling

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(3):264-268]

收稿日期: 2008-12-12

基金项目: 广东省自然科学基金(04300348)

作者简介: 陈丽星, 博士; \* 通讯作者, 马虹, 教授, 博士生导师, E-mail: shallycao@163.net

野百合碱(Monocrotaline, MCT)是从植物中提取的生物碱,它本身无活性,经代谢生成有活性的吡咯野百合碱后攻击肺的血管床,使血管内皮细胞受损、血管平滑肌细胞迁移、增殖,肺血管重构,导致肺动脉压升高和右心衰竭<sup>[1]</sup>。颈部注射野百合碱诱导的肺动脉高压模型由于较好的模拟了肺动脉高压形成的病理过程,因而被广泛用于肺动脉高压有关机制的研究<sup>[2]</sup>。目前研究发现,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)可降低肺动脉压,抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖<sup>[2-3]</sup>。ACEI 和 ARB 可明显增加血浆中 Ang-(1-7)水平<sup>[4]</sup>,提示 Ang-(1-7)在 ACEI 和 ARB 的生物学作用中有重要地位。本课题组研究发现,Ang-(1-7)可抑制体外培养的血管平滑肌细胞增生,可减轻压力负荷增高所致的心肌肥厚程度,可减轻心肌梗死后心室重塑<sup>[5-6]</sup>。但直接给予外源性的 Ang-(1-7)是否可降低肺动脉压,抑制肺血管平滑肌细胞的增殖,目前国内外尚未见相关报道。我们通过建立野百合碱诱导的肺动脉高压模型,外源性给予 Ang-(1-7),研究 Ang-(1-7)对肺动脉压力及肺血管重构有何影响,并探讨其可能的机制,为肺动脉高压的治疗提供新的思路。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

1.1.1 动 物 本实验室所用 Sprague-Dawley (SD)大鼠(SPF级)由中山大学实验动物中心提供,在该中心饲养(SPF级),恒温(22±2)℃、恒湿(55±5)%,人工光照明暗各12h。

1.1.2 试剂和仪器 Ang-(1-7)购于美国 Bachem 公司;2ML4型微泵购于美国 Alzet 公司;MCT 购于美国 Sigma 公司;兔源性抗 p-ERK1/2 多克隆抗体及抗 t-ERK1/2 多克隆抗体购于美国 Cell Signaling 公司;Ang II 放射免疫试剂盒购于北方免疫试剂研究所;Western blot 检测试剂盒购于中国武汉博士德生物工程有限公司;PE-50 聚氯乙烯导管来自中山大学辅助循环实验室。

### 1.2 方 法

1.2.1 实验动物分组设计及肺动脉高压模型的建立 雄性 SD 大鼠 80 只,质量 280~320 g,随机均分为 4 组:control、MCT 组、MCT + Ang-(1-7)组和 control + Ang-(1-7)组。先把 MCT 溶于适量

1 mol/L 盐酸中,然后以 0.1 mol/L 氢氧化钠调节 pH 至 7.3,最后用生理盐水配置成浓度为 20 mg/mL 的溶液。MCT 组和 MCT + Ang-(1-7)组:一次性颈部皮下注射 MCT 60 mg/kg,在 MCT 注射后第 2 天,MCT + Ang-(1-7)组将 Ang-(1-7)溶于 2 mL 生理盐水后放入 2ML4 型渗透性微泵内,埋置颈部皮下,经左侧颈静脉插管持续给药,剂量为 24 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup><sup>[7]</sup>共 4 周;MCT 组经微泵给予 2 mL 生理盐水共 4 周。control 和 control + Ang-(1-7)组给予 1 mL 生理盐水颈部皮下注射,第 2 天经微泵分别给予 2 mL 的生理盐水和剂量为 24 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup><sup>[7]</sup>的 Ang-(1-7)共 4 周。

1.2.2 右心室收缩压的测定 4 周后,用 10%的水合氯醛按 3 mL/kg 浓度腹腔内注射将动物麻醉,暴露并游离右颈外静脉,将 PE-50 聚氯乙烯导管从右颈外静脉插入。插入 1~2 cm 可到达上腔静脉,2~3 cm 可到达右心房,4 cm 左右可到达右心室,导管连接生物信号采集系统,根据压力曲线波形变化判断导管位置。记录右心室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP),以此来反映肺动脉收缩压。

1.2.3 右心室肥厚指数的测定 取出心脏,沿房室沟剪去左、右心房及大血管根部,沿室间隔将心室剪为右心室游离壁和左心室加室间隔两部分并称量,计算两者质量的比值,右心室肥厚指数(right ventricle hypertrophy index, RVHI)=右心室游离壁(RV)/左心室+室间隔(LV+S)<sup>[8]</sup>。

1.2.4 组织标本的制备及指标的观察 测定右室压后,处死动物,将右下肺浸入 40 g/L 多聚甲醛溶液固定,常规石蜡切片,HE 染色,随机选管径在 50~100 μm 肺小动脉各 10 根,运用 Imagepro Plus 图像分析软件测定管壁厚度(wall thickness, WT)、管径(external diameter, ED)、管腔面积(luminal area, LA)、管总面积(Total area, TA)。计算肺小动脉管壁厚度占管径的百分比 WT%(WT%=2·WT/ED·100)及管壁面积(wall area, WA)占血管总面积的百分比 WA%[WA%=(TA-LA)/TA·100]<sup>[8]</sup>。将 WT%和 WA%作为肺血管重构的指标。

1.2.5 血浆及肺组织中 Ang II 浓度测定 处死大鼠前从动脉取血 2 mL,注入预先加有抑肽酶的抗凝管中,摇匀,将低温离心机调至 4℃,以 1 000 r/min(r=6 cm)离心 15 min,分离血浆置于-20℃

冰箱保存待测血浆 Ang II 浓度。取肺组织 100 mg 加入生理盐水 1 mL, 低温匀浆, 匀浆液中加入抑肽酶, 煮沸 10 min, 3 000 r/min ( $r = 6$  cm) 离心, 取上清液置于  $-20$  °C 冰箱保存待测。Ang II 浓度测定采用放射免疫方法检测, 严格按试剂盒说明书操作。

1.2.6 Western blot 检测肺组织 p-ERK1/2 及 t-ERK1/2 蛋白的表达 ①肺组织蛋白的提取: 取同一部位肺组织, 剪碎后加入蛋白裂解液, 冰浴条件下进行组织匀浆, 在  $4$  °C 条件下以 3 000 r/min ( $r = 6$  cm) 离心 10 min, 弃除沉淀, 用考马斯亮蓝法进行蛋白定量。②转印迹及杂交: 取 20  $\mu$ g 蛋白加入上样缓冲液, 煮沸 3 min 后进行 SDS-PAGE 电泳, 转 PVDF 膜, 分别与抗 p-ERK1/2 (1:2 500) 和 t-ERK1/2 抗体 (1:2 000)  $4$  °C 孵育过夜。③显迹: 反复洗膜后, 将膜与 IgG 抗体 (1:2 000) 室温孵育 1 h, 用二氨基联苯胺 (DAB) 显色, 用 Image

图像分析软件分析 t-ERK1/2 和 p-ERK1/2 各条带的灰度值。以 t-ERK1/2 作为参照, p-ERK1/2 和 t-ERK1/2 两者的比值代表 ERK1/2 的活化程度或 ERK1/2 的磷酸化水平。

1.2.7 统计学方法 各组指标以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用 SPSS 11.0 软件进行统计学处理, 采用单因素方差分析判定差异显著性。

## 2 结 果

### 2.1 右室收缩压及右室肥厚指数的变化

与 control 相比, MCT 组的 RVSP 及 RVHI 明显升高 ( $P < 0.01$ ), 说明肺动脉高压模型建立成功。与 MCT 组相比, MCT + Ang-(1-7) 组 RVSP、RVHI 均明显降低 ( $P < 0.01$ )。Control 组、MCT + Ang-(1-7) 组、control + Ang-(1-7) 组 3 组间 RVSP、RVHI 无明显差异 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 各组大鼠的 RVSP、RVHI、肺血管重构、血浆及肺组织 Ang II 浓度

Table 1 RVSP, RVHI, degree of arterial remodeling, plasma and pulmonary AngII concentrations in each group

Group	RVSP(mmHg)	RVHI(%)	WT(%)	WA(%)	(n = 20, $\bar{x} \pm s$ )	
					Plasma Ang II (pg/mL)	Lung Ang II (pg/mL)
Control	17.7 $\pm$ 1.8	28.4 $\pm$ 2.7	4.51 $\pm$ 2.65	48.28 $\pm$ 3.76	1 467 $\pm$ 35	323 $\pm$ 39
MCT	33.1 $\pm$ 1.8 <sup>1)</sup>	38.2 $\pm$ 3.9 <sup>1)</sup>	58.06 $\pm$ 4.72 <sup>1)</sup>	74.40 $\pm$ 3.61	1 508 $\pm$ 41	521 $\pm$ 44 <sup>1)</sup>
MCT+Ang-(1-7)	20.2 $\pm$ 2.2 <sup>2)</sup>	29.3 $\pm$ 2.6 <sup>2)</sup>	39.56 $\pm$ 3.96 <sup>2)</sup>	52.68 $\pm$ 3.96 <sup>2)</sup>	1 489 $\pm$ 24	493 $\pm$ 34 <sup>1)</sup>
Control+Ang-(1-7)	16.3 $\pm$ 2.3 <sup>2)</sup>	27.3 $\pm$ 3.0 <sup>2)</sup>	31.17 $\pm$ 3.21 <sup>2)</sup>	45.21 $\pm$ 2.88 <sup>2)</sup>	1 431 $\pm$ 39	307 $\pm$ 40 <sup>2)</sup>

RVSP: right ventricular systolic pressure; RVHI: right ventricle hypertrophy index; 1) compared with control group; 2) compared with MCT group,  $P < 0.01$

### 2.2 肺小动脉形态学观察

Control 组大鼠肺血管内皮细胞连续性较好, 管壁厚薄一致 (图 1A); MCT 组大鼠肺小动脉内皮细胞肿胀、变性、坏死和脱落; 血管中膜平滑肌细胞明显增生, 管壁增厚, 管腔变小, 伴有管壁炎性细胞浸润 (图 1B)。MCT + Ang-(1-7) 组与 MCT 组相比可明显抑制血管平滑肌细胞增生, 抑制管壁增厚及管腔变小以及炎性细胞的浸润 (图 1C)。control + Ang-(1-7) 组, 与 control 组相比管壁增厚及管腔变小无明显变化 (图 1D)。

### 2.3 Ang-(1-7) 对肺血管重构的影响

MCT 组肺动脉管壁厚度占管径的百分比 (WT%) 和肺动脉管壁面积占血管总面积的百分比 (WA%) 明显高于 control 组 ( $P < 0.01$ ), MCT + Ang-(1-7) 组 WT% 和 WA% 明显低于 MCT 组 ( $P <$

0.01)。Control 组、control + Ang-(1-7) 组、MCT + Ang-(1-7) 组 3 组间 WT%、WA% 无明显差异 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

### 2.4 Ang-(1-7) 对血浆及肺组织 Ang II 浓度的影响

MCT 组肺组织 Ang II 浓度高于 control 组、control + Ang-(1-7) 组 ( $P < 0.01$ ), MCT 组肺组织 Ang II 浓度与 MCT + Ang-(1-7) 组无明显差异 ( $P > 0.05$ )。血浆 Ang II 浓度 4 组之间无明显差异 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

### 2.5 Ang-(1-7) 对肺组织 p-ERK1/2 及 t-ERK1/2 蛋白表达的影响

Western blot 显示, 大鼠肺组织同时表达 ERK1/2 蛋白的两种同型体, 即 ERK1 和 ERK2, 分子量分别为 44 ku 和 42 ku。MCT 组 ERK1/2 磷酸

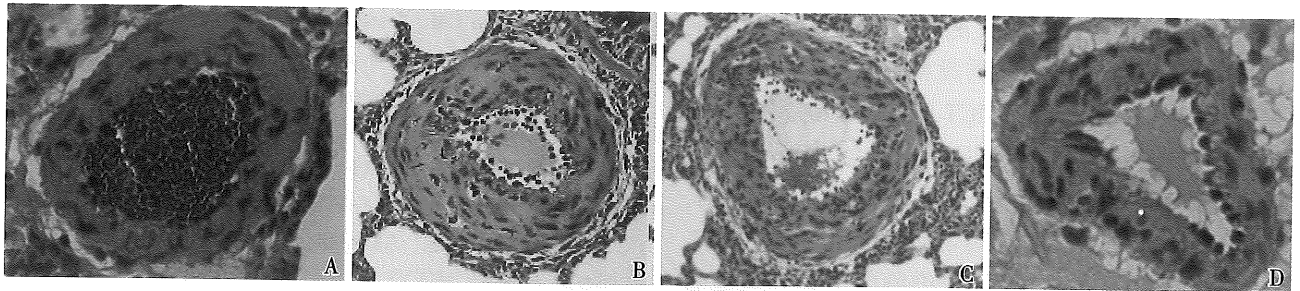


图 1 各组大鼠肺小动脉形态学观察  
Fig.1 Morphometric Evaluation in each group

A: control group; B: MCT group; C: MCT+Ang-(1-7) group; D: control+Ang-(1-7); ×400

化水平明显高于 control 组 ( $P < 0.01$ ), MCT + Ang-(1-7) 组 ERK1/2 磷酸化水平明显低于 MCT 组 ( $P < 0.01$ ), control 组、control + Ang-(1-7) 组、MCT + Ang-(1-7) 组 3 组间 ERK1/2 磷酸化水平无明显差异 ( $P > 0.05$ , 图 2)。

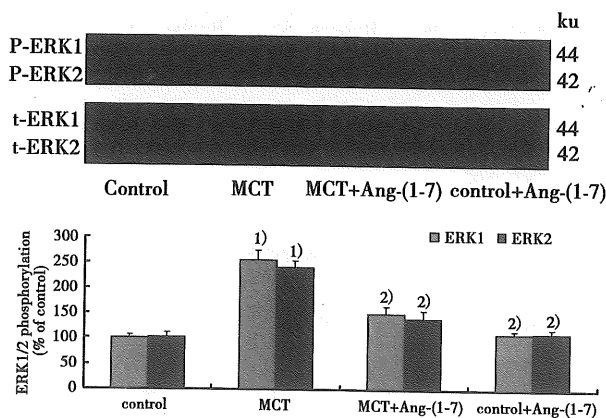


图 2 Ang-(1-7)对肺组织 ERK1/2 磷酸化水平的影响  
Fig.2 Effect of Ang-(1-7) on the level of phosphorylation of ERK1/2

1) compared with control group; 2) compared with MCT group,  $P < 0.01$

### 3 讨论

我们在研究中发现,野百合碱注射 4 周后,右室收缩压和右心室肥厚指数明显升高,肺动脉管壁厚度占管径的百分比(WT%)和肺动脉管壁面积占血管总面积的百分比(WA%)显著高于正常对照组,肺小动脉出现明显的重构。成功建立了大鼠肺动脉高压模型。Ang II 是促进人类肺动脉血管平滑肌细胞增殖的因素之一。我们的实验中肺动脉高压大鼠与正常大鼠相比,肺组织 Ang II 浓度明显升高,而血浆 Ang II 浓度增高不明显,说明局部组织 RAS 激活在血管重构中起了重要作用。

Ang-(1-7)是 RAS 的新成员,它与其特异的 G 蛋白偶联受体 Mas 相结合,构成 Ang-(1-7)-Mas 轴,产生扩血管及抗增殖的生物学效应,对抗 Ang II 的作用<sup>[9]</sup>。Ang-(1-7)由 Ang I (在中性内肽酶作用下)和 Ang II (在脯氨酰羧肽酶作用下)降解产生。最近的研究证实: Ang I 和 Ang II 可在 ACE2 作用下生成 Ang-(1-7)<sup>[10]</sup>。心脏和血管是 Ang-(1-7)形成和发挥生物学作用的靶器官。研究证实,Ang-(1-7)可扩张犬和猪的冠状动脉,犬的脑动脉,兔的入球小动脉,大鼠的主动脉,正常血压和高血压大鼠的肠系膜动脉等<sup>[11]</sup>。但在人的前臂血管却发现了相冲突的结果。可见不同的物种和血管床中,Ang-(1-7)生物学作用可能存在差异。在野百合碱诱导的肺动脉高压模型中,Ang-(1-7)能否抑制肺动脉高压的发生及肺血管重构,目前尚无文献报道。由于 Ang-(1-7)在体内的半衰期很短(约 9 s),根据渗透压的原理,微渗泵可将泵内的药物以恒定的速度释放出,因此我们采用微渗泵通过静脉持续输注的方式给药。关于 Ang-(1-7)剂量的选择,我们采用了国内外文献中所使用的剂量  $24 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ <sup>[7]</sup>。正常的大鼠给予外源性泵入 Ang-(1-7) 4 周后,右室收缩压和右心室肥厚指数与正常对照组相比无明显的变化。野百合碱注射后,外源性泵入 Ang-(1-7)治疗 4 周,与野百合碱组比较右室收缩压和右心室肥厚指数明显升高可显著降低,表明 Ang-(1-7)可预防野百合碱诱导的肺动脉高压的发生。

Ang-(1-7)可以抑制由胎牛血清、血小板源性生长因子、Ang II 诱导的血管平滑肌细胞的增殖<sup>[12]</sup>,Ang-(1-7)可以抑制大鼠颈动脉球囊损伤导致的内膜增生以及大鼠腹主动脉支架植入后的内膜增生和再狭窄<sup>[13]</sup>。在我们的实验中,Ang-(1-7)对正常的大鼠肺血管无明显影响。WT%和 WA%

与正常对照组相比无明显的变化。野百合碱注射后给予 Ang-(1-7) 则可明显抑制肺血管的重构, WT%和 WA%明显低于 MCT 组。MAPKs 家族成员所主导的信号通路是将细胞外生物信号转入核内, 在细胞生长、增殖、分化的调节中起重要作用, 其中以 ERK1/2 与细胞的增殖反应最为密切<sup>[14]</sup>。ERK1/2 受到多种生长因子、细胞因子和一些血管活性物质刺激后, 通过磷酸化 202 位苏氨酸和 204 位酪氨酸, 转化为其活性形式, 即 P-ERK1/2。P-ERK1/2 再从细胞浆转位进入细胞核内, 激活多种早期转录调节基因, 启动和促进细胞增殖相关蛋白质基因的转录和表达, 引起细胞增殖、促进蛋白质和胶原的合成等<sup>[15]</sup>。Gallagher 和 Tallant<sup>[16]</sup>证实 Ang-(1-7) 可以通过抑制 ERK1/2 这条信号通路而抑制肺癌细胞的生长。Ang-(1-7) 可以通过下调 ERK1/2 的磷酸化水平抑制胎牛血清、血小板源性生长因子、Ang II 诱导的血管平滑肌细胞的增殖<sup>[12]</sup>。我们的实验中野百合碱组肺小动脉出现明显的重构, 同时肺组织 ERK1/2 蛋白磷酸化水平明显上调。野百合碱注射后给予 Ang-(1-7), 使肺组织 ERK1/2 蛋白磷酸化水平下降, 提示下调 ERK1/2 的磷酸化水平与抑制肺血管重构密切相关。Ang-(1-7) 抑制了 ERK1/2 的磷酸化, 导致 p-ERK1/2 入核减少, 使其下游细胞增殖的因子表达减少, 从而抑制血管平滑肌细胞的增殖。肺动脉高压的治疗目前是仍然是临床上的难点, 在 MCT 诱导的肺动脉高压模型中, 我们发现 Ang-(1-7) 可能通过降低 ERK1/2 磷酸化水平, 抑制肺血管的重构, 预防肺动脉高压的发生。希望能为肺动脉高压治疗提供新的思路。

#### 参考文献:

- [1] Ghodsi F, Will JA. Changes in pulmonary structure and function induced by monocrotaline intoxication [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1981, 240(5):H149-H155.
- [2] Shinichi K, Yi-Jen L, Paul C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor preserves p21 and endothelial nitric oxide synthase expression in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Circulation*, 2001, 104(9):945-950.
- [3] 高修仁, 彭龙云, 麦炜颐, 等. 高血压大鼠心肌中 MMP-2 的蛋白表达及其 RAS 阻断后的变化 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2003, 24(1):30-34.
- [4] Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of enin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5):2189-2196.
- [5] 曾武涛, 马虹, 鲁伟, 等. 血管紧张素-(1-7)在血管紧张素 II 诱导心肌细胞肥大中的作用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(6):460-463.
- [6] 何建桂, 黄艺仪, 马虹, 等. 血管紧张素-(1-7)对心肌肥厚的影响及其与细胞外信号调节酶的关系 [J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(9):1713-1716.
- [7] Loot AE, Roks AJ, Henning RH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats [J]. *Circulation*, 2002, 105(5):1548-1550.
- [8] Kohtaro A, Hiroaki S, Keiko M, et al. Long-Term treatment with a rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats [J]. *Circulation Research*, 2004, 20(6):385-393.
- [9] Walkyria OS, Robson AS, Raphael FS, et al. Angiotensin-(1-7) through receptor mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via akt-dependent pathways [J]. *Hypertension*, 2007, 49(6):185-192.
- [10] Santos RA, Ferreira AJ, Pinheiro SV, et al. Angiotensin-(1-7) and its receptor as a potential targets for new cardiovascular drugs [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005, 14(6):1019-1031.
- [11] Ren Y, Garvin JL, Carretero OA. Vasodilator action of angiotensin-(1-7) on isolated rabbit afferent arterioles [J]. *Hypertension*, 2002, 39(5):799-802.
- [12] Tallant EA, Clark MA. Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7) [J]. *Hypertension*, 2003, 42(6):574-579.
- [13] Bas L, Wiek H, van G, et al. Angiotensin-(1-7) Attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat [J]. *Hypertension*, 2005, 45(7):138-141.
- [14] Yu PJ, Ferrari G, Pirelli L, et al. Vascular injury and modulation of MAPKs: A targeted approach to therapy of restenosis [J]. *Cellular Signalling*, 2007, 19(7):1359-1371.
- [15] Scott T, Eblen E, Jill K, et al. Rac-PAK signaling stimulates extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation by regulating formation of MEK1-ERK complexes [J]. *Mol Cell Bio*, 2002, 22(17):6023-6033.
- [16] Gallagher PE, Tallant EA. Inhibition of human lung cancer cell growth by angiotensin-(1-7) [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(11):2045-2052.

(编辑 孙慧兰)