

· 论著 ·

血管紧张素转换酶-2 在压力超负荷大鼠心肌中的表达及替米沙坦干预的实验研究

王立军 马虹 廖新学 何建桂 张文武 田方 蔡乙明 顾海波 郝艳华
胡雪松 邹红梅 周秋玲

【摘要】 目的 探讨血管紧张素转换酶-2(ACE2)在压力超负荷大鼠心肌中的表达,以及替米沙坦对其表达的影响。方法 将 8 周龄雄性 SD 大鼠 60 只随机分为假手术组、模型组和替米沙坦低、高剂量治疗组。制备腹主动脉缩窄动物模型。替米沙坦高、低剂量组大鼠术前 1 d 开始分别给予替米沙坦 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 管饲,假手术组和模型组则饲以等量生理盐水,每日 1 次,持续 3 周。3 周后留取血浆和心肌组织标本,以放射免疫法检测血浆和心肌血管紧张素 II (Ang II) 浓度;以逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测心肌中 ACE2 和 ACE 的 mRNA 表达;以蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测其蛋白表达。结果 与假手术组比较,模型组血浆及心肌中 Ang II 浓度明显增高[血浆 $(495.1 \pm 55.6) \text{ ng/L}$ 比 $(269.2 \pm 39.5) \text{ ng/L}$, 心肌 $(103.6 \pm 23.7) \text{ ng/g}$ 比 $(49.5 \pm 13.5) \text{ ng/g}$, P 均 < 0.01],用替米沙坦干预可升高其水平(P 均 < 0.05),高剂量组显著高于低剂量组[血浆 $(702.2 \pm 40.6) \text{ ng/L}$ 比 $(612.6 \pm 35.5) \text{ ng/L}$, 心肌 $(211.5 \pm 21.5) \text{ ng/g}$ 比 $(189.6 \pm 43.6) \text{ ng/g}$, P 均 < 0.05]。模型组心肌 ACE2 蛋白及基因表达均增加(蛋白 1.16 ± 0.06 比 0.79 ± 0.04 , 基因 0.54 ± 0.08 比 0.41 ± 0.04 , P 均 < 0.05)。与模型组比较,替米沙坦干预使心肌 ACE2 表达增加,呈剂量依赖性,其中低、高剂量组 ACE2 蛋白表达分别增高 1.0 倍、1.6 倍,基因表达分别增高 1.3 倍、1.6 倍(P 均 < 0.05)。模型组 ACE 蛋白及基因表达显著增加(蛋白 2.10 ± 1.07 比 1.02 ± 0.05 , 基因 1.93 ± 0.09 比 0.26 ± 0.09 , P 均 < 0.01),替米沙坦对其表达无显著影响(P 均 > 0.05)。结论 腹主动脉缩窄可显著上调心肌 ACE 和 ACE2 的蛋白及基因表达;替米沙坦可能通过上调其水平来发挥治疗作用。

【关键词】 血管紧张素转换酶-2; 替米沙坦; 肾素-血管紧张素系统; 高血压; 主动脉缩窄

An experimental study of expression of angiotensin converting enzyme 2 in myocardium and effect of telmisartan treatment in pressure-overloaded rats WANG Li-jun*, MA Hong, LIAO Xin-xue, HE Jian-gui, ZHANG Wen-wu, TIAN Fang, CAI Yi-ming, GU Hai-bo, HAO Yan-hua, HU Xue-song, ZOU Hong-mei, ZHOU Qiu-ling. * Department of Cardiology, The Affiliated Baoan Hospital of Nanfang Medical University, Shenzhen 518101, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To study the effect of hypertension and telmisartan treatment on the protein and gene expression of cardiac angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in pressure-overloaded rats. **Methods** Coarctation of suprarenal abdominal aorta was reproduced in 8 week-old male Sprague-Dawley (SD) rats and then randomized into 4 groups, including a sham group ($n=15$), a suprarenal aortic coarctation group (model group, $n=12$), a suprarenal aortic coarctation with low-dose Telmisartan treatment group (low-dose group, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=11$) and a suprarenal aortic coarctation with high-dose Telmisartan treatment group (high-dose group, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=13$). Telmisartan or equivalent amount of normal saline was gavaged 24 hours before the operation and once every day afterwards for 3 weeks. At the end of 3 weeks, the concentrations of angiotensin (Ang II) in plasma and myocardium were measured by radioimmunoassay. Changes in both protein quantity and gene expressions of both ACE2 and ACE were determined by Western blotting analysis and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) technique, respectively. **Results** Suprarenal abdominal aortic coarctation induced a significant increase in the plasma and myocardium Ang II concentration [plasma: $(495.1 \pm 55.6) \text{ ng/L}$ vs. $(269.2 \pm 39.5) \text{ ng/L}$, myocardium: $(103.6 \pm 23.7) \text{ ng/g}$ vs. $(49.5 \pm 13.5) \text{ ng/g}$, both $P < 0.01$] and expressions of gene and protein of ACE ($P < 0.01$) and ACE2 ($P < 0.05$). Telmisartan further increased the concentration of Ang II in plasma and myocardium in a dose-dependent manner [plasma: $(702.2 \pm 40.6) \text{ ng/L}$ vs. $(612.6 \pm 35.5) \text{ ng/L}$, myocardium $(211.5 \pm 21.5) \text{ ng/g}$ vs. $(189.6 \pm 43.6) \text{ ng/g}$, both $P < 0.05$], and induced a dose-dependent increase in both protein and gene expression of ACE2 (protein 1.16 ± 0.06 vs. 0.79 ± 0.04 , gene 0.54 ± 0.08 vs. 0.41 ± 0.04 , both $P < 0.05$). Expression of ACE2 protein in low-dose and high-dose groups was increased by 1.0 and 1.58 folds respectively, and gene was increased by 1.3 and 1.6 folds (all $P < 0.05$). The expression of ACE protein and gene in model group increased significantly (protein: 2.10 ± 1.07 vs. 1.02 ± 0.05 , gene: 1.93 ± 0.09 vs. 0.26 ± 0.09 , both $P < 0.01$). Telmisartan had no significant effect on ACE gene and protein expressions (both $P > 0.05$). **Conclusion** Suprarenal abdominal aortic coarctation induced a significant increases of ACE and ACE2 gene and protein expressions. Telmisartan induces a dose-dependent increases of

cardiac ACE2 gene and protein expression, which may be the mechanism of its therapeutic effects.

【Key words】 angiotensin-converting enzyme 2; telmisartan; renin-angiotensin system; hypertension; suprarenal aortic coarctation

2000 年,两个独立的研究小组几乎在同一时间内报告了他们新发现的一种血管紧张素转换酶(ACE),分别被命名为 ACE2^[1]和 ACEH^[2],现在一般称之为 ACE2。初步研究表明,ACE2 有拮抗 ACE 的作用,是继血管紧张素-(1-7)[Ang-(1-7)]之后发现的肾素-血管紧张素系统(RAS)的又一新成员^[3]。Ang-(1-7)不仅具有扩张血管、利钠利尿、降低血压、抗炎、抗增生、纤溶调节的作用,还具有保护血管内皮、保护心脏功能、促进伤口愈合等作用^[4-7],而体内 Ang-(1-7)主要来自 ACE2 对 Ang II 的水解^[4],故深入研究 ACE2 表达的调控,对心血管疾病的防治具有重要意义。

替米沙坦(telmisartan)为一种新型、长效的 I 型 Ang II 受体(AT1)阻断剂(ARB),不仅能有效降低血压,还具有抗炎症、抗血栓等非降压作用。ARB 在阻断 AT1 的同时,可使血浆 Ang-(1-7)水平升高约 5~25 倍^[4],其有关机制尚不清楚。我们新近完成的研究表明,替米沙坦呈剂量(浓度)和时间依赖性显著上调人血管内皮细胞 ACE2 的蛋白及基因表达^[8]。但 ARB 能否上调压力超负荷大鼠心肌 ACE2 的表达,目前尚无一致结论。为此,我们采用大鼠腹主动脉缩窄模型,从分子生物学角度观察替米沙坦对压力超负荷大鼠心肌 ACE2 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂:替米沙坦由德国 Boehringer 公司提供;山羊抗大鼠 ACE2 单克隆抗体(单抗,一抗)购于美国 R&D 公司;辣根过氧化物酶标记的兔抗山羊多克隆抗体 IgG(多抗)和山羊抗大鼠 ACE 单抗购于美国 Santa Cruz 公司;Ang II 放射免疫试剂盒购自中国同位素公司北方免疫试剂研究所,其检测灵敏度为 10 ng/L,批内变异系数 < 5%,批间变

基金项目:广东省自然科学基金项目(5001676);国家教育部博士点基金项目(20020558064);深圳市医学重点学科建设专项基金资助项目(2005-25-C13,2005-25-C9);深圳市科技计划项目(2004040173,200702011);深圳市卫生局科技计划项目(200641);深圳市宝安区科技计划项目(2005098,2006014)

作者单位:518101 广东深圳,南方医科大学附属宝安医院(王立军,张文武,田方,顾海波,郝艳华,邹红梅,周秋玲);510080 广州中山大学附属第一医院心内科(马虹,廖新学,何建桂,蔡乙明);518101 广东深圳,广东医学院附属福田医院(胡雪松)

作者简介:王立军(1963-),男(汉族),山东省人,医学博士,硕士生导师,主任医师,Email:wanglj63@163.com。

异系数 < 10%。

1.2 腹主动脉缩窄动物模型的制备及分组:8 周龄雄性 SD 大鼠 60 只,体重 250~300 g,由中山大学实验动物中心提供。参考 Jouannot 等^[9]介绍的方法行腹主动脉缩窄术,致动脉狭窄约 70%。假手术组只切开,不缩窄腹主动脉。按随机数字表法将大鼠分为 4 组:假手术组、腹主动脉缩窄组(模型组)、替米沙坦低剂量(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗组和替米沙坦高剂量(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗组,每组 15 只。各组最后进入实验的大鼠分别有 15、12、13 和 11 只。术前 1 d 替米沙坦组以替米沙坦 1 ml 后管饲,假手术组及模型组则饲以等量生理盐水,持续 3 周。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血浆及心肌 Ang II 浓度测定:在心脏停跳前由右心室取血 2 ml,注入含有抑肽酶的抗凝管中摇匀,4℃下 2 500×g 离心 15 min,分离血浆置于 -20℃冰箱保存待测。取左心室游离壁心肌,称重后放入煮沸的醋酸中(1 mol/L),20 min 后取出,研磨 1 min,3 000×g 离心 15 min,上清液置于聚乙烯管中 -20℃保存待测。血浆及心肌 Ang II 浓度测定均采用放射免疫法,严格按试剂盒说明书操作。

1.3.2 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测心肌 ACE2 和 ACE 的 mRNA 表达:①取左室游离壁组织约 100 mg,用 TRIzol 提取总 RNA, -70℃保存备用。②cDNA 的 PCR 扩增:将 RNA 逆转录生成的 cDNA 作为模板进行扩增。ACE2 引物序列:上游 5'-CATTGGAGCAAGTGTGGATCTT-3',下游 5'-GAGCTAATGCATGCCATTCTCA-3',目的产物扩增片段为 298 bp。ACE 引物序列:上游 5'-CCGAAATACGTGGAACATCAA-3',下游 5'-CAGAGTCCCCTGCATCTACA-3',目的产物扩增片段为 243 bp。β-肌动蛋白(β-actin)引物序列:上游 5'-GGACTCCTATGTGGGTGACGAGG-3',下游 5'-GGGAGAGCATAGCCCTCGTAGAT-3',目的产物扩增片段为 866 bp。PCR 反应条件:94℃变性 50 s,55℃退火 50 s,72℃延伸 1 min。循环 32 次,最后延伸 10 min。PCR 产物定量:取 5 μl 扩增产物用于琼脂糖凝胶电泳,用凝胶图像分析仪扫描并分析各条带,并测定其吸光度(A)值,以恒量表达的 β-actin mRNA 为内参照进行校正。

1.3.3 蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测心肌 ACE2 和 ACE 的蛋白表达:取左心室游离壁组织,用 1 ml RIPA (radio immunoprecipitation assay)裂解液进行匀浆,离心取上清液,以考马斯亮蓝法进行蛋白质定量。取 30 μg 蛋白质加 5×十二烷基硫酸钠(SDS)缓冲液,加热使蛋白质变性,然后进行电泳分离、转膜、封闭,然后加入按 1:500 稀释的一抗(山羊抗大鼠 ACE2 单抗或山羊抗大鼠 ACE 单抗)培育过夜,用吐温(Tween)20 的 Tris 缓冲液(TBST)洗 3 次;加入按 1:1 000 稀释的二抗(辣根过氧化物酶标记兔抗山羊 IgG)培育 1 h, TBST 洗 3 次,用化学发光法检测。结果用凝胶图像分析系统对胶片扫描,各组间进行半定量分析和比较。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 10.0 统计软件,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较用方差齐性检验和单因素方差分析(one-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

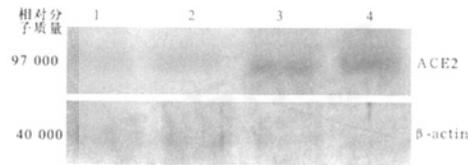
2 结果

2.1 替米沙坦对血浆和心肌 Ang II 水平的影响(表 1):与假手术组比较,模型组血浆、心肌 Ang II 浓度分别升高约 109.3%、83.9% (P 均 < 0.01);与模型组比较,替米沙坦低剂量组血浆、心肌 Ang II 浓度分别升高约 83.0%、23.7%,高剂量组升高约 104.2%、41.8% (P 均 < 0.05),且高、低剂量组间差异也有统计学意义 ($P < 0.05$)。

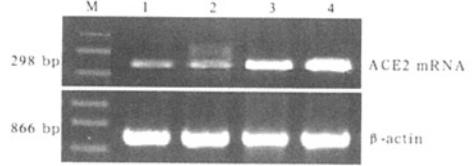
2.2 替米沙坦对心肌 ACE2 蛋白表达的影响(表 1, 图 1):基础状态下大鼠心肌组织即有一定量的 ACE2 蛋白表达;模型组 ACE2 蛋白表达较假手术组明显增加 ($P < 0.05$);替米沙坦治疗组 ACE2 蛋白表达显著增加,并呈剂量依赖性,高、低剂量组较假手术组分别增加约 2.8 倍、1.9 倍,较模型组分别增加约 1.6 倍、1.0 倍 (P 均 < 0.01),高、低剂量组间比较差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 替米沙坦对心肌 ACE2 mRNA 表达的影响(表 1, 图 2):基础状态下大鼠心肌组织即有一定量的 ACE2 mRNA 表达;模型组 ACE2 mRNA 表达

较假手术组明显增加 ($P < 0.05$);替米沙坦治疗组 ACE2 mRNA 表达显著增加,并呈剂量依赖性,高、低剂量组较假手术组分别增加约 2.4 倍、2.0 倍,较模型组增加约 1.6 倍、1.3 倍 (P 均 < 0.01),高、低剂量组间比较差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。

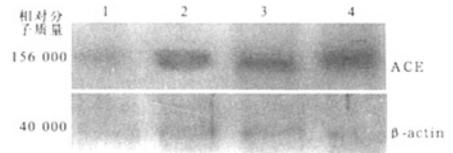


1~4 依次为假手术组、模型组和替米沙坦低、高剂量组
图 1 替米沙坦对压力超负荷大鼠心肌 ACE2 蛋白表达的影响



1~4 依次为假手术组、模型组和替米沙坦低、高剂量组
图 2 替米沙坦对压力超负荷大鼠心肌 ACE2 mRNA 表达的影响

2.4 替米沙坦对心肌 ACE 蛋白表达的影响(表 1, 图 3):基础状态下大鼠心肌组织有一定量 ACE 蛋白表达;模型组 ACE 蛋白表达较假手术组显著增加 ($P < 0.01$);与模型组比较,高、低剂量的替米沙坦对 ACE 蛋白表达均无显著影响 (P 均 > 0.05)。



1~4 依次为假手术组、模型组和替米沙坦低、高剂量组
图 3 替米沙坦对压力超负荷大鼠心肌 ACE 蛋白表达的影响

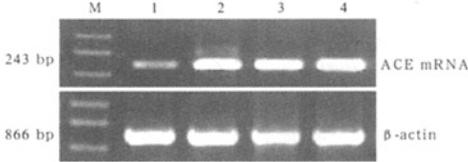
2.5 替米沙坦对心肌 ACE mRNA 表达的影响(表 1, 图 4):在基础状态下,大鼠心肌组织即有一定量的 ACE mRNA 表达;模型组 ACE mRNA 表达

表 1 替米沙坦对压力超负荷大鼠血浆和心肌 Ang II、心肌 ACE2 和 ACE 蛋白及 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	Ang II (ng/g)		ACE2 表达(A 值)		ACE 表达(A 值)	
		血浆	心肌	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA
假手术组	15	269.2±39.5	49.5±13.5	0.79±0.04	0.41±0.04	1.02±0.05	0.26±0.09
模型组	12	495.1±55.6 ^b	103.6±23.7 ^b	1.16±0.06 ^a	0.54±0.08 ^a	2.10±0.07 ^b	1.93±0.09 ^b
替米沙坦低剂量组	13	612.6±35.5 ^{bc}	189.6±43.6 ^{bc}	2.32±0.09 ^{bd}	1.23±0.05 ^{bd}	2.20±0.11 ^b	1.89±0.08 ^b
替米沙坦高剂量组	11	702.2±40.6 ^{bce}	211.5±21.5 ^{bce}	2.99±0.08 ^{bde}	1.39±0.06 ^{bde}	2.21±0.08 ^b	1.94±0.08 ^b

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与模型组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与替米沙坦低剂量组比较,^e $P < 0.05$

较假手术组显著增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较,高、低剂量的替米沙坦对 ACE 蛋白表达均无显著影响 (P 均 > 0.05)。



1~4 依次为假手术组、模型组和替米沙坦低、高剂量组

图 4 替米沙坦对压力超负荷大鼠心肌 ACE mRNA 表达的影响

3 讨论

ACE 和 ACE2 是血管紧张素合成主要的限速酶,是 RAS 的枢纽。虽然 ACE2 与 ACE 的同源性达 42%,但其生物学作用却大不相同^[1-2]。目前认为,ACE2 主要拮抗 ACE,是 RAS 的负调节物。传统的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对 ACE2 无抑制作用^[3]。本研究发现:①腹主动脉缩窄使血浆及心肌中 Ang II 浓度均明显增高,替米沙坦使之进一步升高;②替米沙坦显著上调腹主动脉缩窄大鼠心肌 ACE2 的蛋白及基因表达,并呈剂量依赖性,在 ACE 的蛋白及基因表达无显著影响。我们认为 ACE2 表达增强是为了“弥补”RAS 负性调节轴的不足,可在某种程度上减轻 Ang II 的损害。作为两种相互拮抗的物质,ACE2 和 ACE 之间可能存在目前尚不为人知的相互调节机制。

新近研究表明,ARB 在降低血压的同时,可抑制心肌梗死患者的心室重构^[10]。动物实验研究表明,ARB 可抑制心肌梗死大鼠的心肌肥厚和纤维化^[11-12],并使心肌 ACE2 基因表达增加^[11,13],但不同的 ARB 在上调 ACE2 表达方面存在差异^[11],这些研究结果之间亦存在矛盾。我们以往的研究发现,替米沙坦呈剂量(浓度)和时间依赖性显著上调人血管内皮细胞 ACE2 蛋白和基因表达,此作用独立于其对血管紧张素受体的阻断作用^[8]。本研究从基因和蛋白水平又证实替米沙坦可上调压力超负荷大鼠心肌 ACE2 的表达,并呈剂量依赖性,在阐明 ARB 的作用机制方面有一定价值。

ACE2 表达上调,除直接降低 Ang II 水平外,还可与 ACE 竞争同一底物 Ang I,间接减少 Ang II 的生成,并“利用”ACE,生成对 Ang II 起拮抗作用的 Ang-(1-7),Ang-(1-7)在被 ACE 水解的同时,对 ACE 有抑制作用^[14],从而直接或间接抑制由 RAS 激活引起的氧化应激、促增生、缩血管等不利作用,

故 ACE2 在一定范围内表达上调,对心血管系统起保护作用,而 ACE2 表达低下与扩张型心肌病、心功能不全的发病有关。Crackower 等^[15]将小鼠的 ACE2 基因敲除,6 个月龄时,超声心动图发现左心室室壁运动显著减弱,室壁变薄,左心室舒张末期容积增大,心肌、肾脏及血浆 Ang II 水平升高 2 倍。ACE 和 ACE2 基因双敲除小鼠在 6 个月龄时与野生型比较,其心功能及血压无异常。自发性高血压(SHR)大鼠心肌转染 ACE2 基因后,血压明显下降,心肌肥厚和纤维化显著减轻,心功能改善^[16];ACE2 是 SHR 的候选基因之一^[17]。心力衰竭时,人类心肌组织 ACE2 表达上调,伴 Ang-(1-7)生成增加^[18];未治疗 SHR 患者尿中 Ang-(1-7)排泄率显著低于正常人,其尿中浓度与血压成反比^[19];正常妊娠时,肾脏中 Ang-(1-7)水平增加,尿中 Ang-(1-7)排泄率也明显增加;先兆子痫患者血压升高,尿中 Ang-(1-7)排泄率显著低于正常妊娠者^[20]。故认为人类高血压的发生可能与 ACE2 表达下调有关。本研究证实替米沙坦可显著上调压力超负荷大鼠心肌 ACE2 表达,可能是 ARB 的治疗作用之一。

ARB 升高组织和血浆 Ang-(1-7)水平的具体机制至今仍未完全阐明。替米沙坦上调压力超负荷大鼠心肌和人血管内皮细胞 ACE2 的表达,为 ARB 升高 Ang-(1-7)水平的机制提供了实验依据。ARB 一方面上调 ACE2 表达,另一方面在阻断 AT1 受体的同时使组织和血浆中 Ang II 水平升高,为 ACE2 提供更多底物,使组织和循环中 Ang-(1-7)水平显著升高;Ang-(1-7)又在受体和信号转导水平抑制 Ang I 作用,加强 ARB 对 AT1 受体的阻断效应。

最近的研究发现^[21-22],替米沙坦除有降低血压作用外,还可降低糖尿病发生率,改善胰岛素抵抗;通过干扰血栓素 A₂ 信号转导而抑制血小板活化;通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)抑制炎症反应;通过活化蛋白激酶 B 使一氧化氮产生及释放增加,防止内皮细胞凋亡。本研究结果表明,替米沙坦对 ACE2 的上调独立于对 Ang II 受体的阻断作用,其确切机制有待于进一步探讨。

参考文献

[1] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9[J]. *Circ Res*, 2000, 87(5): E1-9.

[2] Tipnis S R, Hooper N M, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43): 33238-33243.

[3] 王立军,马虹. 血管紧张素转换酶 2 研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(9):1858-1863.

[4] Trask A J, Ferrario C M. Angiotensin-(1-7): pharmacology and new perspectives in cardiovascular treatments[J]. Cardiovasc Drug Rev, 2007, 25(2):162-174.

[5] 王立军,何建桂,马虹,等. 血管紧张素-(1-7)对腹主动脉缩窄大鼠心肌肥厚和纤维化的影响[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(5):481-487.

[6] 王立军,马虹,蔡乙明,等. 血管紧张素-(1-7)对氧化低密度脂蛋白诱导人血管内皮细胞纤溶功能异常的调节[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(6):633-637.

[7] 何建桂,黄艺仪,马虹,等. 血管紧张素-(1-7)对压力负荷增高大鼠心肌胶原网络重塑的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(9):523-526.

[8] 王立军,马虹,廖新学,等. 替米沙坦对人血管内皮细胞血管紧张素转换酶-2 表达的调节作用研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(4):224-228.

[9] Jouannot P, Hatt P Y. Rat myocardial mechanics during pressure-induced hypertrophy development and reversal[J]. Am J Physiol, 1975, 229(2):355-364.

[10] 黄彦生,孙俊华,李学枝. 伊贝沙坦对急性心肌梗死后左室功能及重塑的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(8):476-478.

[11] Ishiyama Y, Gallagher P E, Averill D B, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors [J]. Hypertension, 2004, 43(5):970-976.

[12] 孙静,张世殊,毛用敏,等. 西拉普利和缬沙坦对大鼠心肌梗死后心肌间质成分水平的干预研究[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(4):244-245.

[13] Ferrario C M, Jessup J, Chappell M C, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 [J]. Circulation, 2005, 111(20):2605-2610.

[14] Deddish P A, Marcic B, Jackman H L, et al. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and keto-ACE [J]. Hypertension, 1998, 31(4):912-917.

[15] Crackower M A, Sarao R, Oudit G Y, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J]. Nature, 2002, 417(6891):822-828.

[16] Diez-Freire C, Vázquez J, Correa de Adjouanian M F, et al. ACE2 gene transfer attenuates hypertension-linked pathophysiological changes in the SHR [J]. Physiol Genomics, 2006, 27(1):12-19.

[17] Raizada M K, Ferreira A J. ACE2: a new target for cardiovascular disease therapeutics [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50(2):112-119.

[18] Zisman L S, Meixell G E, Bristow M R, et al. Angiotensin-(1-7) formation in the intact human heart: in vivo dependence on angiotensin II as substrate [J]. Circulation, 2003, 108(14):1679-1681.

[19] Ferrario C M, Martell N, Yunis C, et al. Characterization of angiotensin-(1-7) in the urine of normal and essential hypertensive subjects [J]. Am J Hypertens, 1998, 11(2):137-146.

[20] Merrill D C, Karoly M, Chen K, et al. Angiotensin-(1-7) in normal and preeclamptic pregnancy [J]. Endocrine, 2002, 18(3):239-245.

[21] Morawietz H. Beyond blood pressure: endothelial protection against hypercholesterolemia by angiotensin II type-1 receptor blockade [J]. Hypertension, 2005, 45(2):185-186.

[22] Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity [J]. Circulation, 2004, 109(17):2054-2057.

(收稿日期:2007-10-10 修回日期:2007-11-30)
(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志第四届编委会名单

总编辑:王今达

副总编辑:黄志强(中国工程院院士) 盛志勇(中国工程院院士) 王士雯(中国工程院院士)
王正国(中国工程院院士) 曹尔澄 陈士奎 王宝恩 沈中阳 沈洪 付小兵
姚咏明 李宗浩 雪琳 李银平(常务)

代理总编辑:沈中阳

编辑部主任:李银平

编辑委员:(按姓氏笔划为序)

- Ake Grenvik M(美国) John C. Marshall(加拿大) John R. Hewson(加拿大)
Norma J. Shoemaker(美国) 大卫·彼达(美国) 于汉力 马 遂 方 楨 火树华
王 左 王 辰 王佩显 王佩燕 王其芳 王家良 王鲁宁 任新生 刘大为 匡调元
朱元珏 吴 仪 吴惠愚 张 宏 张人华 张文智 张淑文 李天德 李忠诚 李春盛
杨国栋 杨涵铭 杨瑞和 邱明才 邱海波 陈文彬 陈树勋 陈德昌 周宝桐 周荣斌
林洪远 金丽娟 侯 灿 郝希山(中国工程院院士) 钟南山(中国工程院院士) 俞森洋
胡 森 费 舟 贺石林 席修明 郭 仓 郭大任 高长青 崔玉芳 黄邦汉 黄体钢
黄敬孚 景炳文 蔡映云 樊寻梅 黎占良

专业组委员:(按姓氏笔划为序)

- 马朋林 王凤楼 王学谦 王家泰 任 群 刘克强 孙根义 乔佑杰 张 蓼
张久山 张宪文 张望云 杜 斌 杨士琨 陈乃生 陈宝元 罗 涛 金鸿宾
秦英智 钱绍诚 高企贤 翟德佩 黎宝莲 黎檀实