

# 血管紧张素 $\text{ET}_2$ 型受体研究进展

廖端芳<sup>1</sup>, 关永源

(中山医科大学药理学教研室, 广东省广州市 510089; 1. 南华大学药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 血管紧张素  $\text{ET}_2$  受体

[摘要] 血管紧张素  $\text{ET}_2$  型受体是 80 年代末发现的血管紧张素  $\text{ET}$  受体新成员, 主要分布于胚胎及新生儿期组织中, 对胚胎期组织、器官的发育和分化起重要调节作用。血管紧张素  $\text{ET}_2$  型受体表达在出生后迅速下降, 成年后基本消失, 但在细胞出现过度增殖或肥大时上调, 介导抑制细胞增殖、肥大和诱导凋亡的作用, 显示出与 AT-1 受体相反的功能, 可能为机体一种内源保护机制。

[中图分类号] R962

[文献标识码] A

肾素-血管紧张素系统(RAS)是调控机体内环境稳定的重要的体液调节系统, 该系统主要通过血管紧张素的作用而产生各种生物效应。在血管紧张素家族中, 血管紧张素  $\text{ET}$  (Angiotensin  $\text{ET}$ , Ang  $\text{ET}$ ) 是 RAS 的主要的活性肽, 目前所知的 RAS 的生物效应几乎均通过 Ang  $\text{ET}$  与相应的 AT 受体作用而介导, 按国际药理学联合会受体命名委员会的推荐, Ang  $\text{ET}$  受体可以分为 AT-1、AT-2、AT-3、AT-4 四种亚型<sup>[1,2]</sup>: AT-1 受体能被氯沙坦(Losartan)选择性抑制; AT-2 受体能被 PD123177 及其同类物特异性阻断; AT-3 受体与 Ang  $\text{ET}$  拮抗剂 Saralasin 有很高亲和力, 以一氧化氮依赖方式升高 cGMP 水平; AT-4 受体可特异地与 Ang IV 结合, 增加肾皮质和脑血流量。其中以 AT-1 研究最充分, 对 AT-3 和 AT-4 研究最少。对 AT-2 受体的研究, 早在 20 世纪 80 年代末期已经开始, 但远落后于 AT-1 受体。然而, 近年不少研究结果显示 AT-2 受体可介导蛋白酪氨酸磷酸酯酶(PTP)激活、介导 Ang  $\text{ET}$  对 cGMP 和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)的调节, 具有扩张血管、抗增殖和诱导凋亡的功能, 从而引起了人们对 AT-2 受体的很大兴趣。本文就 AT-2 受体研究进展作一综述。

## 1 血管紧张素 $\text{ET}_2$ 型受体的结构特点

小鼠、大鼠和人类的 AT-2 受体均已克隆<sup>[3,4]</sup>。以小鼠为例, 其 AT-2 受体基因定位于 X 染色体, 含有 3 个外显子及 2 个内含子, 第 1 和第 2 个外显子较短, 分别含 91 bp 和 60 bp, 第 3 个外显子较长, 编码区在第 3 个外显子上。AT-2 受体的 cDNA 含 2 871 个核苷酸, 编码由 363 个氨基酸组成的受体蛋白, 其蛋白分子质量为 41 303 Da, 含 5 个 N-糖基化位点、5 个磷酸化位点和 14 个半胱氨酸残基。AT-2 受体基因含有两

个转录起始点, 间隔 16 bp。AT-2 受体基因在其启动子区域中存在一些顺式 DNA 调节元件: 如 C/EBP、NF- $\kappa$ B、IL-6、GRE、AP-1 及 PEA3 等<sup>[5]</sup>。人的 AT-2 基因亦定位于 X 染色体, 同样含有 3 个外显子和 2 个内含子, 其开放可读框由 1 089 bp 组成, 可编码由 363 个氨基酸组成 AT-2 受体蛋白, 分子质量为 41 156 Da<sup>[4]</sup>, 人类与大鼠、小鼠 AT-2 受体分别有 92.6% 和 92.0% 的同源性, 而 AT-1 和 AT-2 受体之间的同源性却较低, 如小鼠 AT-1 和 AT-2 受体之间的同源性只有 32%。和 AT-1 受体一样, AT-2 受体也有 7 个跨膜区, 属于 G 蛋白偶联受体超家族成员<sup>[6]</sup>。其 7 个跨膜区分别在胞内、外形成 3 个环状结构, 其胞外第 2 环上的 Arg182, 第三环中的 Asp297 被认为是 Ang  $\text{ET}$  与 AT-2 受体结合的位点所在, 而胞内第 2 个环中 N 端存在一个 Asp141-Arg142-Tyr143 高保守序列, 在其它 G 蛋白偶联受体中, 此序列是与 G 蛋白接合的关键位点。Hayashida W 等<sup>[7]</sup>报道: AT-2 受体胞内第 3 个环状结构在 AT-2 受体介导的信号传递过程中起着十分重要的作用。此外, AT-2 受体也存在 AT-2A 和 AT-2B 两种受体亚型, 前者对 GTP 类似物  $\nu$ S-GTP 敏感, 后者则否。

## 2 血管紧张素 $\text{ET}_2$ 型受体的分布与表达调控

血管紧张素  $\text{ET}_2$  型(AT-2)受体主要分布在胚胎及新生儿期组织中。在胚胎未分化间质细胞、胎儿脑结构及动脉等处大量分布 AT-2 受体, 出生后含量迅速下降。在幼年大鼠的脑, AT-2 受体主要集中在感觉、运动和学习等区域, 成年后上述部位的 AT-2 受体基本消失。在培养的新生 WKY 大鼠心肌细胞, AT 受体主要为 AT-2, AT-1 很少, 随着培养时间的延长, 心肌细胞的 AT-2 受体逐渐减少, AT-1 受体逐渐增多。3 天后便以 AT-1 受体为主。在成人, AT-2 分布仅局限于脑的某些特定区域、内皮细胞、肾上腺髓质、子宫、卵巢等一些特定部位, 且密度较低。AT-2 受体分布也存在种属和组织差异性。

血管紧张素  $\text{ET}_2$  型(AT-2)受体基因表达的调控, 目前所知尚少。已有研究结果表明: 细胞因子、生长因子及一些血

[作者简介] 廖端芳, 1959 年 5 月生, 湖南沅江市人, 博士研究生; 关永源, 男, 1946 年 1 月出生, 广东省新会市人, 教授, 博士研究生导师, 国务院学位委员会药理学评议组成员, 中国药理学通报常务编委, 中国药理学会心血管药理专业委员会常务委员, Tel: 020-87331857。

管活性物质如去甲肾上腺素、Ang Ⅱ等参与了对 AT-2 受体基因的表达调控。文献[8]报道:血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF-BB)、表皮生长因子(epithelium growth factor, EGF)及内皮素等均可使大鼠血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)中 AT-2 受体表达减少;在 PC12W 细胞,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)亦可下调其 AT-2 受体表达<sup>[9]</sup>;而在 R3T3 细胞系,碱性成纤维细胞生长因子(base fibroblast growth factor, bFGF)则可使处于生长融合、相对静止状态的 R3T3 细胞中 AT-2 受体表达降低<sup>[10]</sup>。Ang Ⅱ既可激活 AT-2 受体也能上调 AT-2 受体的表达,其调控机制涉及多个信号传导途径。Kazuhisa 等<sup>[11]</sup>认为:Ang Ⅱ通过激活 AT-1,激活蛋白激酶 C(PKC)-Ca<sup>2+</sup> 通路或磷酸肌醇-3 激酶(PI3K),从而使细胞内 c-fos、c-jun 等表达增高,而后者再与 AT-2 受体基因启动子中的顺式调节元件(如 AP-1)等结合,从而诱导 AT-2 受体基因转录;但 Shibata K 等<sup>[12]</sup>研究认为:Ang Ⅱ诱导 AT-2 受体表达上调主要通过 AT-2 受体本身,并由丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(PP2A)介导,PKC、Ca<sup>2+</sup> 载体 ionophore 及酪氨酸磷酸酶并未参与 AT-2 受体调控,但 PKC 等介导 AT-2 受体磷酸化<sup>[13]</sup>。有趣的是,在心力衰竭、心肌梗死、创伤愈合、血管损伤性内膜增生过程中,AT-2 受体再次高表达或上调,引起了科学家们的广泛注意。

### 3 血管紧张素 Ⅱ型受体的功能

血管紧张素 Ⅱ(Ang Ⅱ)作为体内重要的血管活性物质之一,在调控平滑肌收缩、醛固酮和加压素释放、肾小管钠重吸收、中枢和外周交感激活、血管肥厚等方面均起着十分重要的作用。但以往研究亦认为 Ang Ⅱ的作用几乎均通过 AT-1 受体介导。随着近年来 AT-2 受体的成功克隆,一些特异的能大量表达 AT-2 受体的细胞系如 PC12/PC12W、A3T3 等的建立,以及 AT-2 受体转基因技术和基因敲除技术的应用,对 AT-2 受体功能的研究取得了可喜的进展,主要包括以下几个方面:

#### 3.1 促进器官发育和细胞分化

早期研究发现,AT-2 受体主要大量分布于胚胎及新生儿期中,随后 AT-2 受体 mRNA 表达便迅速下降,这意味着 AT-2 受体主要在胚胎期组织、器官的发育和/或分化中的调控中起着重要作用,其生理意义尚不清楚。Hutchinson HG 等<sup>[14]</sup>人采用定量 RT-PCR 技术证实:在大鼠血管发育过程中,早在妊娠期的第 14 天(gestational day 14, G14)就可检测到 AT-1 mRNA 表达,此后表达持续增长,至胚胎发育期的第 16 天(embryonic day 16, E16)达最高峰,并维持在一个相近的水平,一直到出生以后。与 AT-1 表达不同的是,一直到 E16 方可检测到 AT-2 受体的 mRNA 表达,从 E19 至出生第一天,AT-2 受体表达达最高峰,随后迅速下降。与之相对应,Yamada H<sup>[15]</sup>等在采用野生型及 AT-2 受体基因缺失突变型小鼠研究血管发育过程中发现:在血管发育早期便存在  $\alpha$ -actin 表达,并一直维持在一个较恒定水平, $\alpha$ -actin 水平在野生型和突变型小鼠之间无明显差别。而 actin 结合蛋白 calponin 的表达仅在血管分化的晚期方可检测到,且野生型小鼠

calponin 基因表达明显高于 AT-2 受体基因突变型小鼠。出生后 2~4 周,AT-2 受体缺失型小鼠仅有低水平 Calponin 表达。上述现象说明 AT-2 受体介导了 VSMC 的分化。此外,Meffert S 等<sup>[16]</sup>亦报道,激活 AT-2 受体能促进 PC12W 细胞分化、并参与调节微管成分和多聚  $\beta$ -管蛋白的表达。而 AT-2 受体缺失型小鼠的血管分化显著延迟。

#### 3.2 抑制细胞增殖

已知 AT-2 受体另一重要功能是介导内源性激动剂抑制 DNA 合成和抑制细胞增殖,其对细胞增殖的作用已被很多实验室利用不同类型的细胞模型、采用不同的方法从多方面加以证实。Sabri A 等<sup>[17]</sup>报道:Ang Ⅱ通过 AT-2 受体诱导 VSMC 产生肥大性增生。Cook<sup>[18]</sup>研究发现,随着胚胎发育至 E19 左右时,大鼠胚胎体内 AT-2 受体表达处于较高水平,而此时胚胎内细胞 DNA 合成却较前明显减少,事先给予 AT-2 受体选择性阻断剂可使 DNA 合成明显增加。Nakajima 等<sup>[19]</sup>报道 AT-2 受体激动后能抑制 VSMC 增殖,并且发现血管损伤时,增生内膜处 AT-2 受体表达增加。若预先通过转基因技术给受球囊损伤的血管壁导入 AT-2 受体,则可显著抑制损伤后血管内膜增生。Akishita M<sup>[20]</sup>在 AT-2 受体剔除小鼠模型上验证了这一结果,发现小鼠左股动脉损伤后 2 周,其新生内膜区比野生型小鼠新生内膜区明显增大。说明血管损伤导致的 AT-2 受体增加对新生内膜形成有抑制作用。此外,很多学者用 NIE-115 细胞(成神经细胞瘤系)、PC12W 细胞(大鼠嗜铬细胞瘤系细胞)、R3T3 细胞(小鼠成纤维细胞系)、冠状动脉内皮细胞、心肌细胞等不同类型细胞研究发现,激动 AT-2 受体将使上述细胞增殖受抑。关于 AT-2 受体介导细胞增殖抑制作用的信号传递机制报道较多,但由于研究对象不同,争议也较大。比较一致的看法是 AT-2 受体激动后激活了 PTP,进而导致丝裂原活化蛋白激酶磷酸酯酶-1(MKP-1)活性增高,后者是 ERK1/2 活性的抑制剂,通过下调 ERK1/2 活性发挥抑制细胞增殖的作用<sup>[21,22]</sup>。Hayashida W 等<sup>[7]</sup>报道 AT-2 受体通过其第 3 个环状结构中的多肽区域(3-LP)PTX 敏感的 Gi 蛋白作用使 PTP 活性增高。

与上述报告不同的是: Buisson 等<sup>[23]</sup>报道激活 AT-2 受体可通过一种尚不确定的机制(可能通过激活蛋白质酪氨酸激酶)引起 T 型钙通道关闭;Kang J 等<sup>[24,25]</sup>则认为 AT-2 受体激活后通过 PTX 敏感的 Gi 蛋白引起细胞膜上延迟整流钾离子通道开放,进而进一步激活丝氨酸/苏氨酸磷酸酯酶(PP2A)发挥效应;而 Mukayama<sup>[6]</sup>的研究显示 AT-2 受体激活后,细胞内 IP<sub>3</sub> 及钙离子浓度并未增高,cAMP、cGMP 含量及 PTP 酶活性无改变。并指出 AT-2 受体与其它传统的 G 蛋白偶联受体不一样,与 AT-2 受体胞内第三个环状区域中存在一个高度保守的基序(motif)有关。

#### 3.3 促进细胞凋亡

在探讨 AT-2 受体功能的过程中,人们发现在个体发育过程中,AT-2 受体消长规律与卵泡闭锁发生存在一定相关性。胚胎期 AT-2 受体主要分布在卵巢,出生后 AT-2 受体水平很快降低,此时约 99.9% 的卵细胞都发生卵泡闭锁,而卵泡闭锁正是体内细胞凋亡的一个典型代表,提示 AT-2 受体

可能介导细胞凋亡<sup>[26]</sup>。此后, AT-2 受体的这一作用分别在 VSMC、内皮细胞、PC12W、R3T3 及心肌细胞上均得以证实。AT-2 受体介导细胞凋亡的机制尚不清楚, 有研究表明可能与激活 MKP-1、抑制 ERK1/2 或 MAPK 活性、使 BC-2 脱磷酸化有关<sup>[27]</sup>。

### 3.4 对心血管系统的影响<sup>[28]</sup>

1995 年, Ishiki T<sup>[29]</sup> 和 Hein L<sup>[30]</sup> 等成功制备了小鼠缺 AT-2 受体基因动物模型, 发现 AT-2 受体基因缺失小鼠的基础血压明显高于正常小鼠, 并对 Ang Ⅱ 的升压作用敏感。采用血管紧张素转化酶抑制剂阻断内源性 Ang Ⅱ 合成后, AT-2 受体基因缺失小鼠对外源性 Ang Ⅱ 的升压反应明显增强。同时, 还观察到 AT-2 受体基因缺失小鼠体温降低、活动减少、摄水量降低。提示 AT-2 受体和 AT-1 受体是 Ang Ⅱ 实现对机体血压进行有效调节的一对平衡受体。AT-2 受体介导 Ang Ⅱ 的降压作用可能与其介导 NO 或/和缓激肽通路、促进 cGMP 释放有关<sup>[31, 32]</sup>。国内刘建平等<sup>[33]</sup> 将重组 AT-2 受体基因导入 VSMC, 发现 VSMC 的增殖和迁移受到明显抑制。

在过去的 10 年中, 不少学者发现在心肌肥厚、心肌梗死、机械牵张和主动脉缩窄导致心肌细胞肥大时, 都有不同程度的 AT-2/AT-1 比率失调。Lee Y<sup>[34]</sup> 和 Kijima K<sup>[35]</sup> 分别采用自发性高血压大鼠、犬等心肌肥厚模型, 观察到肥大的心肌细胞 AT-1 和 AT-2 受体 mRNA 及蛋白质表达均增加, 但 AT-2/AT-1 比率下降。然而一旦由心肌肥厚阶段进入心衰阶段, AT-2 受体明显上调。Haywood GA 报道进行性心衰病人, 其心肌区 AT-1 受体下调, 而间质区 AT-2 受体上调。并认为 AT-2 受体上调是心脏重构时间质纤维化所致, 对心脏起代偿性保护作用<sup>[36]</sup>。

## 4 结束语

综上所述, AT-2 受体从另一个侧面介导参与机体对细胞分化、增殖和凋亡的调节, 是机体保持内环境稳定的一个重要平衡机制。AT-2 受体在血管发育、血管舒缩、血管重构、心肌肥厚、心肌重构方面的作用, 对高血压、心衰、动脉粥样硬化及其再狭窄的发生发展具有广泛影响。需要指出的是, 目前对 AT-2 受体的功能、表达调控、信号传递机制等方面的研究仍处于起步阶段, 尚有大量的问题值得进一步研究, 特别是个体出生后 AT-2 受体表达减少及在某些病理状态下 AT-2 受体再度表达或上调的意义和调控机制。随着研究的进一步深入, 对 AT-2 受体的认识势必更加全面, 必将给高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化及其再狭窄的防治提供新的思路。

### 参考文献

[1] Timmermans PB, Wang PC, Chiu AT, et al. Angiotensin Ⅱ receptors and angiotensin receptor antagonism [J]. *Pharmacol Rev*, 1993, **45**: 205-251

[2] Csikos T, Chung O, Unger T, et al. Receptors and their classification: focus on angiotensin Ⅱ and the AT-2 receptor [J]. *J Hum Hypertens* 1998; **12**: 311-318

[3] Toshihiro I, Tadashi I. Expression, genomic organization, and transcription of the mouse angiotensin Ⅱ type 2 receptor gene [J]. *Circ Res*, 1995, **76**: 693-700

[4] Tsuzuki S, Ichiki T, Nakakubo H, et al. Molecular cloning and expression of the gene encoding human angiotensin Ⅱ type 2 receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, **200**: 1449-454

[5] Toshihiro I, Tadashi I. Transcriptional regulation of the mouse angiotensin Ⅱ type 2 receptor gene [J]. *Hypertension*, 1995, **25** (part 2): 720-725

[6] Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, et al. Expression cloning of type 2 angiotensin Ⅱ receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors [J]. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 24539-542

[7] Hayashida W, Horiuchi M, Dlan VJ, et al. Intracellular third loop domain of Angiotensin Ⅱ type-2 receptor, role in mediating signal transduction and cellular function [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 21985-992

[8] Kambayashi Y, Bardhan S, Inagami T. Peptide growth factors markedly decrease the ligand binding of angiotensin Ⅱ type 2 receptor in rat cultured vascular smooth cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **194**: 478-482

[9] Leung KH, Roscoe WA, Smith RD, et al. Characterization of biochemical response of angiotensin (AT-2) binding site in the rat pheochromocytoma. PC12W Cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 1992, **227**: 63-70

[10] Ichiki T, Kambayashi Y, Inagami T, et al. Multiple growth factors modulate mRNA expression of angiotensin Ⅱ type 2 receptor in R3T3 cells [J]. *Circ Res*, 1995, **77**: 1070-076

[11] Kazuhisa K, Hiroaki M, Satoshi M, et al. Regulation of angiotensin Ⅱ type 2 receptor gene by the protein Kinase C-Calcium pathway [J]. *Hypertension*, 1996, **27** (part 2): 529-534

[12] Shibata K, Makino I, Shibaguchi H, et al. Up-regulation of angiotensin Ⅱ type 2 receptor mRNA by angiotensin Ⅱ type 2 receptor in rat cortical cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **239**: 633-637

[13] Olivares-Reyes JA, Jayadev S, Hunyady L, et al. Homologous and heterologous phosphorylation of the AT (2) angiotensin receptor by protein kinase C [J]. *Mol Pharmacol*, 2000, **58** (5): 1156-161

[14] Hutchinsion HG, Hein L, Fujinaga M, et al. Modelation of vascular development and injury by angiotensin Ⅱ [J]. *Cardiol Res*, 1999, **41**: 689-700

[15] Yamada H, Akishita M, Masaaki I, et al. AT-2 receptor and vascular smooth muscle cell differentiation in vascular development [J]. *Hypertension*, 1999, **33**: 1414-419

[16] Meffert S, Stoll M, Steckelings WM, et al. The angiotensin Ⅱ AT-2 receptor inhibits proliferation and promotes differentiation in PC12W cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1996, **122**: 59-67

[17] Sabri A, Levy BI, Poitevin P, et al. Differential Roles of AT-1 and AT-2 receptor subtypes in vascular trophic and phenotypic changes in response to stimulation with angiotensin Ⅱ [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, **17**: 257-264

[18] Cook CL, Weiser MC, Schwartz PE, et al. Developmentally timed expression of an embryonic growth phenotype in VSMCs [J]. *Circ Res*, 1994, **74**: 189-196

- [19] Nakajima M. The Angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor antagonizes the growth effects of the AT-1 receptor: gain-of-function study using in vivo gene transfer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**: 10 663– 667
- [20] Akishita M, et al. Accentuated vascular proliferation and altered remodeling after injury in mice lacking angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor [J]. *Circulation*, 1997, **96** (S): 1– 3 062
- [21] Stroth U, Blume A, Mielke K, et al. Angiotensin AT(2) receptor stimulates ERK1 and ERK2 in quiescent but inhibits ERK in NGF-stimulated PC12W cells [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000, **78** (1-2): 175– 180
- [22] Bedecs K, et al. Angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor mediate inhibition of MAPK cascade and functional activation of SHP-1 tyrosine phosphatase [J]. *Biochem J*, 1997, **325**: 449– 454
- [23] Buisson B, Laflamme L, Boffari SP, et al. A G-protein is involved in the Angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor inhibition of the T-type calcium current in nondifferentiated NG1108-15 cells [J]. *J Biol Chem*, 1995, **270**: 1 670– 674
- [24] Kang J, Summers C, Posner P. Angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor-modulated changes in potassium currents in cultured neurons [J]. *Am J Physiol*, 1993, **265**: c607– 616
- [25] Dimitropoulou C, White RE, Fuchs L, et al. Angiotensin  $\text{ET}_2$  relaxes microvessels via the AT(2) receptor and  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  (BK(Ca)) channels [J]. *Hypertension*, 2001, **37** (2): 301– 307
- [26] Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. Angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor mediates programmed cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 156– 160
- [27] Horiuchi M, et al. Angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor dephosphorylates Bcl-2 by activating MAPK phosphatase 1 and induce apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 19 022– 026
- [28] Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor in cardiovascular and renal diseases [J]. *Circ Res*, 1998, **83**: 1 182– 191
- [29] Ishiki T, Labosky PA, Shiota C, et al. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor [J]. *Nature*, 1995, **377**: 748
- [30] Hein L, Barsh GS, Pratt RE, et al. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin  $\text{ET}_2$  receptor in mice [J]. *Nature*, 1995, **377**: 744– 748
- [31] Siragy HM, Carey RM. The subtype 2 (AT-2) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats [J]. *J Clin Invest*, 1995, **95**: 1 394– 397
- [32] Gohlke P, Pees C, Unger T. AT-2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinase-dependent mechanism [J]. *Hypertension*, 1998, **31**: 349– 355
- [33] 刘建平, 何国祥, 景涛, 等. 血管紧张素  $\text{ET}_2$  型受体转染表达对血管平滑肌细胞增殖及迁移的影响 [J]. *高血压杂志*, 2001, **9** (2): 127– 133
- [34] Lee YA, Liang CS, Lee MA, et al. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 11 035– 040
- [35] Kijima K, Matsubara H, Murasawa S, et al. Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin  $\text{ET}_2$  receptors in neonatal rat cardiac myocytes [J]. *Circ Res*, 1996, **79**: 887– 897
- [36] Haywood GA, Gullestad L, Katsuya T, et al. AT-1 and AT-2 angiotensin receptor gene expression in human heart failure [J]. *Circulation*, 1997, **95**: 1 201– 206

(此文 2001-02-13 收到, 2001-09-10 修回)

(此文编辑 胡必利)