

# 血管紧张素 $\text{AT}_1$ 型受体与高血压左心室重构

方明<sup>1</sup>, 彭健<sup>2</sup>

(1. 暨南大学医学院附属第三医院心内科, 2. 中山大学附属第五医院心内科; 广东省珠海市 519000)

[关键词] 血管紧张素 $\text{AT}_1$ 受体; 高血压; 左心室重构

[摘要] 左心室重构是高血压病重要的病理生理过程, 包括心肌细胞肥大和心肌间质重塑两个方面。血管紧张素 $\text{AT}_1$ 及其它激素、细胞因子等共同组成的神经-内分泌-细胞因子网络对左心室重构的形成起着调控作用。在这个过程中, 血管紧张素 $\text{AT}_1$ 型受体联系着细胞间和细胞内各种信息的传递和沟通, 成为重构形成的桥梁; 同时, 该受体的遗传背景可能引起受体功能的变化并影响左心室重构的表型, 对个体化治疗和预防有潜在意义。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

高血压左心室重构(remodeling)是心脏事件重要的独立危险因素,与心律失常、猝死、心力衰竭等密切相关。高血压病时心脏的前后负荷增加,血液动力学改变伴随神经-内分泌异常,左心室肥厚以及心腔扩大,此过程即为左心室重构。目前,神经-内分泌-细胞因子的激活在左心室重构发生发展中的作用越来越受到重视,其中对血管紧张素(ANG)及其1型受体(AT<sub>1</sub>R)蛋白的相关研究不断深入,进展显著。

## 1 正常心肌与重构心肌组织学特点和病理变化

正常心脏的组成包括心肌细胞和心肌间质。其中心肌细胞仅为细胞总数的1/3,但占心脏总体积的75%;间质仅占25%,由非心肌细胞、神经末梢、血管、淋巴、细胞外基质(ECM,包括糖蛋白和胶原蛋白)等组成,其细胞数(主要为成纤维细胞、平滑肌细胞和巨嗜细胞)约为心肌细胞的2倍。ECM维持心肌细胞、血管、淋巴管以及神经末梢的有序组合,参与力的传递整合,防止心肌纤维滑脱以及影响心肌的伸展与回缩。胶原蛋白是ECM的主要成分之一,由成纤维细胞产生和分泌,已报道的心肌胶原主要类型有iv、I、III及IV型,其中iv、III型占胶原总量的75%以上,均由三条多肽链以三螺旋结构装配而成。iv型胶原分子由两条 $\alpha$ 1链和一条 $\alpha$ 2链组成,纤维粗大,伸展性和回缩性小,抗拉强度高,决定心肌的僵硬性,主要维持压力负荷增高的左心室结构和功能的完整性;III型胶原分子由三条相同的 $\alpha$ 1链组成,纤维细小,而伸展性及回弹性大,与心肌的可扩张性关系较大。间质胶原网络的更新处于动态平衡状态,iv、III型胶原的比例与心肌的生长和功能是相适应的。

在高血压病血液动力学改变、神经-内分泌-细胞因子激活等因素的作用下发生的心脏重构,从基因表达到结构、代谢及功能都发生模式改建,包括心肌细胞的肥大和间质的重构两个主要的病理过程。心肌细胞仅在胚胎期进行分裂,在出生后不久即丧失分裂能力,故成人心肌细胞是以肥大的形式来适应负荷的增加,表现为某些原癌基因表达增加,心肌细胞表型改变,心肌细胞的体积与重量增加。心肌间质重构表现为:血管增生,交感神经元轴突增长;非心肌细胞,包括成纤维细胞、周细胞的增殖;早期III型胶原mRNA表达、蛋白质合成的增加,以及后期iv型胶原、前胶原蛋白mRNA的增加,导致iv/III型胶原比例增加,造成左心室僵硬而影响其舒张功能。

## 2 血管紧张素I—血管紧张素I型受体与高血压左心室重构的直接联系

在高血压发病和靶器官损伤过程中,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的地位举足轻重。ANG I是RAS中最为重要的效应分子。AT<sub>1</sub>R是RAS级联反应最

后作用于靶细胞的共同通路。目前所知的ANG I的血液动力学和非血液动力学作用,包括升高血压,对水电解质平衡的影响,以及高血压导致的心血管系统形态学和功能上的改变,如左心室重构、心肾纤维化、血管形态和舒缩性质的变化及内皮功能的损害等,均被证实为AT<sub>1</sub>R被ANG I激活后(即ANG I-AT<sub>1</sub>R级联反应)的主要效应<sup>[1]</sup>。

血管紧张素I(ANG I)-AT<sub>1</sub>R对左心室重构的作用是多方面的,即可分别引起左心室心肌细胞肥大和间质重塑。无论是在体内或体外细胞培养,ANG I均能直接引起幼年大鼠、成年大鼠以及人的心间质成纤维细胞的增殖,增加其表达、产生和分泌胶原蛋白,改变胶原成分的比例,特别增加iv型胶原,同时抑制其降解,引起左心室僵硬和舒张功能减退。阻断血管紧张素转换酶(angiotensin conversion enzyme, ACE)或AT<sub>1</sub>R能有效阻止甚至逆转间质的这种重塑<sup>[2,3]</sup>。值得注意的是,这种通过AT<sub>1</sub>R介导的心肌间质重塑反应与心肌细胞存在联系。最近的研究发现,心肌与间质之间的相互作用对心肌间质重塑是必需的。体外单独培养的心肌成纤维细胞在ANG I作用下未出现增殖和胶原增加,而与心肌细胞一同培养后发生了胶原增加和心肌肥厚,提示在体内,心肌与间质合成存在特殊联络,并促进后者重塑的发生<sup>[4,5]</sup>。

血管紧张素I(ANG I)引起心肌肥厚的根本变化来自心肌细胞基因的重新编码排序和收缩蛋白同工型转换。大鼠心肌细胞的肌球蛋白重链(MHC)分为 $\alpha$ -MHC和 $\beta$ -MHC两种同工型。 $\alpha$ -MHC主要存在于成年大鼠心肌中,具有较高的ATP酶活性; $\beta$ -MHC是胎儿大鼠心肌中主要的MHC,其ATP酶活性较低,收缩速度减慢。肌动蛋白(actin)分为成年型的平滑肌型 $\alpha$ -actin与胎儿型的骨架型 $\alpha$ -actin。ANG I作用下心肌早期反应基因如c-myc、c-jun、c-fos、egr-1和hsp70等表达增强,胎儿型蛋白增多,肌细胞体积增大<sup>[6,7]</sup>。给大鼠注射低剂量ANG I[200 ng/(kg·d)]后其左心室骨架型 $\alpha$ -actin mRNA、 $\beta$ -MHC mRNA均明显升高,而平滑肌型 $\alpha$ -actin、 $\alpha$ -MHC mRNA没有变化,心肌发生明显的胎儿型转化,左心室重量增加。阻断AT<sub>1</sub>R后上述反应消退,而阻断AT<sub>2</sub>R和 $\alpha$ 受体则无法阻止或逆转此效应,证实这种蛋白同工型转换继而心肌肥厚的发生是由AT<sub>1</sub>R介导的<sup>[8,9]</sup>。实验表明,ANG I可直接作用于心肌细胞和间质细胞启动重构,导致心肌肥厚和间质纤维化,同时通过引起血液动力学的改变促进重构的发生。利用转基因技术增加大鼠心脏组织局部的ANG I表达后发现,心肌局部和循环ANG I水平均升高,前者与心间质纤维化及心肌细胞肥大相关,而在后者引起的血液动力学改变(血压升高)协同作用下发生了心肌肥厚<sup>[10]</sup>。

## 3 血管紧张素I—血管紧张素I型受体介导其他细胞因子协同参与左心室重构

除了独立地诱导左心室重构的发生,ANG I还在AT<sub>1</sub>R的介导下,与其它细胞因子相互协同,通过复杂的信号级联反应共同组成庞大的神经-内分泌-细胞因子网络,对心肌重构的发生有重要意义。

### 3.1 转化生长因子 $\beta$ <sub>1</sub>

[收稿日期] 2002-05-24 [修回日期] 2002-09-17

[作者简介] 方明,男,28岁,湖北黄石市人,硕士研究生,研究方向为高血压病分子生物学诊断与治疗。彭健,男,45岁,四川内江市人,教授,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心血管病临床研究。

转化生长因子(transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )是具有纤维遗传因子和血液动力学特性的多功能细胞因子,可直接刺激基质分子的合成,抑制其降解,促进心肌肥大、心肌细胞表型改变(如 $\alpha$ -MHC转变为 $\beta$ -MHC)、传导组织表达,并且通过影响内皮素及RAS调节血压。有实验证实,TGF- $\beta_1$ 的上调与高血压左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)、血管重构、肾脏纤维化相关。TGF- $\beta_1$ 的上述作用与Ang $\textcircled{II}$ AT $_1$ R关系密切,Ang $\textcircled{II}$ 通过AT $_1$ R可上调TGF- $\beta_1$ 的表达<sup>[11]</sup>。在高血压性左心室肥厚和微蛋白尿患者中发现,血浆TGF- $\beta_1$ 明显高于健康对照组和无上靶器官损害的高血压患者,同时标志胶原合成的iv型前胶原C端前肽(PIP)及其与iv型胶原C端肽(CIIP)比值(CPIP/CIIP)均增高,提示过量的TGF- $\beta_1$ 与PIP/CIIP比例失衡相关,而促进iv、 $\textcircled{III}$ 型胶原蛋白的合成,造成左心室重构和肾的纤维化<sup>[11]</sup>。在连续服用Losartan 6个月(50 mg/d),大多数患者的血浆TGF- $\beta_1$ 降低至正常范围,PIP与PIP/CIIP比值下降,LVH和微蛋白尿出现逆转。阻断AT $_1$ R后出现上述逆转现象,提示AT $_1$ R介导了Ang $\textcircled{II}$ 对TGF- $\beta_1$ 的调控。

### 3.2 基质金属蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制因子

细胞外基质(ECM)的增加和胶原类型比的变化是左心室重构重要的改变,其中iv、 $\textcircled{III}$ 型胶原的代谢改变至关重要。在胶原代谢过程中,最为重要的蛋白酶是细胞外基质金属蛋白酶(MMPS)和金属蛋白酶抑制因子(TIMPS)。间质胶原酶(MMP-1)是Zn $^{2+}$ 、Ca $^{2+}$ 依赖性蛋白酶,其功能是使胶原三链螺旋解旋,以便其它胶原分解酶如白明胶酶A和B、MMP-2及其它非特异性蛋白水解酶等消化胶原纤维,研究发现,MMP-1能够降解约40%新生的iv、 $\textcircled{III}$ 型胶原。TIMP-1被细胞因子、生长因子、激素等激活后在大多数结缔组织细胞中均能合成和分泌,它能降解所有类型的MMPS。MMPS/TIMPS的平衡与器官纤维化密切相关。有实验证实,高血压患者MMP-1降低,而TIMP-1是增加的<sup>[12]</sup>。Nerea等<sup>[13]</sup>发现,经过Losartan处理后的自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)左心室重量指数接近正常血压大鼠(WKY),但明显低于未经Losartan干预的自发性高血压大鼠;同时标志胶原含量的胶原容积分数(CVF)在自发性高血压大鼠明显升高,细胞内TIMP-1 mRNA增加,表达增强,胶原酶活性增加,PIP含量上升,而经过Losartan处理14周后的自发性高血压大鼠的CVF、PIP及MMP-1活性等均降低到正常血压大鼠水平,尽管TIMP-1 mRNA水平高于正常血压大鼠,但未达到统计学意义。该实验表明,自发性高血压大鼠心肌胶原代谢的总趋势为合成增加,且自我更新率加快。并且有理由认为,Ang $\textcircled{II}$ AT $_1$ R在该过程中能够促进TIMP的表达,减少胶原蛋白的降解,同时增加其合成,促进左心室重构的发生。

### 3.3 整合素 $\alpha_3\beta_3$

整合素是由 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚基以非共价键结合形成的异二聚体,属于跨膜受体分子超家族,介导细胞与细胞及细胞与细胞外基质之间的粘附反应和信号转导。在心脏重塑中,整合素 $\alpha_3\beta_3$ 介导心肌成纤维细胞与间质的相互作用,对间质蛋白的合成、增生、胶原的收缩和细胞的运动均有重要意义。Kristof

等<sup>[14]</sup>用流式细胞仪和原位杂交的方法研究了经Ang $\textcircled{II}$ 、TGF- $\beta_1$ 和血小板源生长因子处理的新生大鼠心肌成纤维细胞,发现 $\alpha_3\beta_3$ 的 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚基mRNA的表达明显增加;同时Ang $\textcircled{II}$ 引起的心肌成纤维细胞的趋化作用依赖 $\alpha_3\beta_3$ ,在 $\alpha_3\beta_3$ 特异性抗体存在的条件下该趋化作用消失,提示 $\alpha_3\beta_3$ 影响Ang $\textcircled{II}$ 作用下的成纤维细胞的运动和迁移。在特异性AT $_1$ R阻断剂Losartan存在的情况下,Ang $\textcircled{II}$ 引起的 $\alpha_3\beta_3$ 过度表达以及成纤维细胞的运动和迁移现象消失,而AT $_2$ R阻断剂PD 123319则不起作用,证实该效应通过AT $_1$ R传递产生。

### 3.4 其它

血管紧张素 $\textcircled{II}$ (Ang $\textcircled{II}$ )还是内皮素1(ET-1)、醛固酮(ALD)、心房肽(ANP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1、IL-6)等激素及细胞因子的刺激因子。通过Ang $\textcircled{II}$ AT $_1$ R级联反应,左心室局部和血浆中这些活性物质的表达增加,其中ET-1、ALD、TNF- $\alpha$ 、IL-1及IL-6等能够直接引起成纤维细胞增殖和心肌肥厚。值得注意的是,ANP主要在胚胎期及新生期的左心室表达,出生后其表达迅速减少,成年后的左心室基本不表达,而主要在心房表达,故ANP代表的是胎儿型左心室心肌蛋白<sup>[15]</sup>。在Ang $\textcircled{II}$ 等致左心室重构因素的作用下,心室肌ANP的表达增强可抑制RAS活性、减少ALD的生成、降低交感活性,从而控制左心室肥厚,维持心脏形态结构与功能的平衡;而严重的重构导致心衰时则产生ANP抵抗。

## 4 血管紧张素 $\textcircled{II}$ 型受体遗传背景造成的差异

随着分子生物学的深入发展,RAS中关键酶(如ACE)及受体蛋白(AT $_1$ R)的遗传背景在高血压病左心室重构中日益受到重视。大量的遗传流行病学资料结合临床和实验室结果揭示,不同的遗传学背景对高血压的发病和靶器官损伤(如左心室重构等)造成重要影响,并且可能为治疗药物的选择提供借鉴。例如ACE插入/缺失型基因(I/D)被证实与高血压左心室重构密切相关,DD型者更倾向发生左心室肥厚<sup>[16]</sup>。近年来AT $_1$ R 1166位A/C多态性与心血管病的关系倍受瞩目。人类基因组中的AT $_1$ R基因位于3号染色体长臂21~25区,转录一段包含5个外显子、长47 kb的前mRNA,其中第五外显子上具有AT $_1$ R的开放阅读框架,编码一段分子质量为41 060的359个氨基酸序列,即AT $_1$ R $^{171}$ 。Bornerdeaux等<sup>[18]</sup>在1994年报道了AT $_1$ R基因多态性与高血压病的相关性。人类AT $_1$ R基因存在5个多态性位点:T 573-C, A 1062-G, A 1166-C, G 1517-T, A 1878-G,均不引起氨基酸序列变化,且只有位于3'端非翻译区的5'末端的A 1166-C多态性存在突变频率差异。Takami等<sup>[19]</sup>发现正常人的左心室壁厚、室间隔厚度、左心室重量指数与AT $_1$ R 1166 C等位基因呈正相关。来自莫斯科的一项研究则发现,该C等位基因是高血压患者左心室肥厚的危险因素<sup>[20]</sup>。另外,扩张性心肌病<sup>[21]</sup>和肥厚性心肌病<sup>[22]</sup>的左心室肥厚与该等位基因也存在相关性。不过,研究的结论亦不尽一致,也有人认为此多态性与左心室重构无关<sup>[23]</sup>。结论多样化的原因可能与研究对象的种族差异、遗传异质性等有关。最近瑞典的一项旨在研

究药物逆转左心室重构与基因型关系的报道指出,与 $\beta_1$ 受体阻滞剂对照,AT<sub>1</sub>R阻断剂能明显减少高血压AT<sub>1</sub>R 1166 AC基因型患者的左心室重量<sup>[24]</sup>,从而为采用以基因型为指导,筛选高血压左心室重构的个体化治疗提供了重要思路和例证。

对于AT<sub>1</sub>R 1166 C等位基因引起的不同病因下左心室重构的原因也在探索中。Judith等<sup>[25]</sup>研究发现,携带C等位基因者AT<sub>1</sub>R能对Ang<sup>Ⓜ</sup>产生更强的血管收缩反应,并且对AT<sub>1</sub>R阻断剂更为敏感。Van Geel等<sup>[26]</sup>发现,携带C等位基因患者血管收缩程度明显高于AA型,提示C等位基因可能提高血管对Ang<sup>Ⓜ</sup>的反应。Kurland等<sup>[27]</sup>调查了高血压患者基因多态性同内皮源性血管舒缩间的关系,发现携带AT<sub>1</sub>R 1166 C等位基因的患者血管舒张和收缩功能均降低。这些研究为目前发现的AT<sub>1</sub>R多态性的不同表现形式提供了一定的理论依据。但遗传背景对受体功能影响的细节仍有待进一步研究。

## 5 展望

血管紧张素<sup>Ⓜ</sup>(Ang<sup>Ⓜ</sup>)对于心血管系统不仅是血管活性物质,同时作为生长因子活跃在神经-内分泌-细胞因子系统中,调控着心脏的重构。广泛分布在心脏和血管中的AT<sub>1</sub>R是Ang<sup>Ⓜ</sup>发挥其作用的重要桥梁,它介导了Ang<sup>Ⓜ</sup>与细胞内部之间的信息传递,同时承担着细胞与细胞之间、细胞与其它细胞因子、细胞外基质的相互联络和沟通,这种综合的网络造成心脏形态结构和功能的改变。左心室重构的改良与逆转是目前治疗的重要课题,大量的证据表明AT<sub>1</sub>R在重构中的主导地位,因此有效阻断该受体应该成为今后研究的主要方向。同时,AT<sub>1</sub>R遗传背景的不同造成了不同的表型,其原因与机制目前尚未明了,针对这方面的研究工作对高血压左心室重构的个体化干预和预防具有潜在重要的临床意义和学术价值。

### [参考资料]

- [1] Bryan Williams. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Cardiol*, 2001, **87** (suppl): 10C-17C
- [2] Shokei Kim, Yumei Zhan, Yasukatsu Izumi, et al. Cardiovascular effects of combination of perindopril, candesartan, and amlodipine in hypertensive rats. *Hypertension*, 2000, **35**: 769-774
- [3] Shokei Kim, Minoru Yoshiyama, Yasukatsu Izumi, et al. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. *Circulation*, 2001, **103**: 148-154
- [4] Taiji Matsusaka, Hideyuki Katori, Tadashi Inagami, et al. Communication between myocytes and fibroblasts in cardiac remodeling in angiotensin chimeric mice. *J Clin Invest*, 1999, **103**: 1451-458
- [5] Manas Pathak, Sagartirtha Sarkar, Elangovan Vellaichamy, et al. Role of myocytes in myocardial collagen production. *Hypertension*, 2001, **37**: 833-840
- [6] Kazuhide Ogino, Bolin Cai, Anguo Gu, et al. Factors contributing to pressure overload-induced immediate early gene expression in adult rat hearts in vivo. *Am J Physiol*, 1999, **277** (1): H380-H387
- [7] Shokei Kim, Hiroshi Iwao. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin<sup>Ⓜ</sup>-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacological Reviews*, 2000, **52** (1): 11-34
- [8] Shokei Kim, Kensuke Ohta, Akinori Hamaguchi, et al. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> induces cardiac phenotypic modulation and remodeling in vivo in rats. *Hypertension*, 1995, **25**: 1252-259
- [9] Yu Liu, Annarosa Leri, Baosheng Li, et al. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> stimulation in vitro induces hypertrophy of normal and postinfarcted ventricular myocytes. *Circulation Research*, 1998, **82**: 1145-159
- [10] Jorge P, van Kats, Danielle Methot, et al. Use of a biological peptide pump to study chronic peptide hormone action in transgenic mice: direct and indirect effects of angiotensin<sup>Ⓜ</sup> on the heart. *J Biol Chem*, 2001, **276** (47): 44012-017
- [11] Concepci>n Laviades, Nerea Varo, Javier D>ez. Transforming growth factor<sup>β</sup> in hypertensives with cardiorenal damage. *Hypertension*, 2000, **36**: 517-522
- [12] Concepci>n Laviades, Nerea Varo, Javier Fernandez, et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type iv in essential hypertension. *Circulation*, 1998, **98**: 535-540
- [13] Nerea Varo, Iraburu MJ, Marta Varela, et al. Chronic AT<sub>1</sub> blockade stimulates extracellular collagen type iv degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2000, **35**: 1197-202
- [14] Kristof Graf, Michael Neuss, Philipp Stawowy, et al. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> and  $\alpha_v\beta_3$  integrin expression in rat neonatal cardiac fibroblasts. *Hypertension*, 2000, **35**: 978-984
- [15] Masciotra S, Picard S, Deschepper CF. Cosegregation analysis in genetic crosses suggests a protective role for atrial natriuretic factor against ventricular hypertrophy. *Circulation Research*, 1999, **84**: 1453-458
- [16] Myerson SG, Montgomery HE, Martin Whittingham, et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene insertion/Deletion polymorphism. *Circulation*, 2001, **103**: 226-230
- [17] Katsuya T, Higaki J, Ogihara T. Gene loci and polymorphisms of angiotensin<sup>Ⓜ</sup> receptor. *Nippon Rinsho*, 1999, **57** (5): 1020-027
- [18] Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> type I receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*, 1994, **24**: 63-69
- [19] Takami S, Katsuya T, Rakugi H, et al. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> type I receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens*, 1998, **11**: 316-321
- [20] Chistiakov DA, Kobalova ZD, Tereshchenko SN, et al. Polymorphism of vascular angiotensin<sup>Ⓜ</sup> receptor gene and cardiovascular disorders. *Ter Arkh*, 2000, **72** (4): 27
- [21] Tiret L, Mallet C, Poirier O, et al. Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 29-35
- [22] Osterop, A.P.R.M, Kofflard, et al. AT<sub>1</sub> receptor A/C 1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension*, 1998, **32**: 825-830
- [23] Ji-Guang Wang, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *European Journal of Pharmacology*, 2000, **410**: 289-302
- [24] Lisa Kurland, Hkan Melhus, Julia Karlsson, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin<sup>Ⓜ</sup> type I receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens*, 2002, **20**: 657-663
- [25] Judith A, Kerri Thai, et al. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> type iv receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin<sup>Ⓜ</sup>. *Kidney International*, 1999, **56**: 2173-180
- [26] Van Geel, Pinto PP, Voors YM, et al. Angiotensin<sup>Ⓜ</sup> type I receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin<sup>Ⓜ</sup> in human arteries. *Hypertension*, 2000, **35**: 717-721
- [27] Kurland L, Melhus H, Sarabi M, et al. Polymorphisms in the renin-angiotensin system and endothelium-dependent vasodilation in normotensive subjects. *Clin Physiol*, 2001, **21** (3): 343-349

(此文编辑 文玉珊)