

# 人尾加压素 $\text{U}^{127}$ 的心血管效应及其应用

涂晓文 综述, 刘映峰, 李志樑 审校

(广州第一军医大学珠江医院心血管内科, 广东省广州市 510282)

[关键词] 内科学; 人尾加压素 $\text{U}^{127}$ 的心血管效应; 综述; 内皮细胞; 血管平滑肌; 心肌成纤维细胞

[摘要] 人尾加压素 $\text{U}^{127}$ 是生长素样环状结构11肽, 1998年首次人体中克隆出来。人心肌细胞、冠状动脉粥样硬化斑块及脂质沉积的平滑肌和巨噬细胞中含有丰富的尾加压素 $\text{U}^{127}$ , 其受体GPR14主要分布在脊髓、丘脑、黑质及心肌、血管平滑肌、动脉的内皮细胞及部分静脉的内皮细胞。人尾加压素 $\text{U}^{127}$ 可促进血管平滑肌细胞及心肌成纤维细胞分裂、增殖, 导致心肌肥大。人尾加压素 $\text{U}^{127}$ 不但能致血管强烈收缩及痉挛, 而且可引起一些小动脉内皮依赖性扩张。小剂量人尾加压素 $\text{U}^{127}$ 可降低外周阻力, 增加心输出量, 升高冠状动脉灌注压; 大剂量则增加外周阻力, 降低心输出量, 抑制心肌收缩, 增高血压, 降低冠状动脉灌注压, 产生心肌缺血。急性心肌梗死、稳定型心绞痛、原发性高血压、糖尿病及小儿先天性心脏病患者血浆尾加压素 $\text{U}^{127}$ 含量明显降低。因此, 尾加压素 $\text{U}^{127}$ 及其受体作为治疗靶点可能用于一些心血管疾病的防治。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

尾加压素 $\text{U}^{127}$  (urotensin  $\text{U}^{127}$ ) 最早是从鱼尾部下垂体提取的一种生长抑素样结构的多肽, 后来证实从软体动物到哺乳动物的神经系统中均有存在。Ames发现人心血管组织中富含 $\text{U}^{127}$ 及其特异性受体。大量的离体实验证实 $\text{U}^{127}$ 具有强烈的收缩血管及心脏抑制和促进内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌纤维细胞增殖等心血管效应。因此,  $\text{U}^{127}$ 可能与心血管的稳态调节以及在心血管病的发生发展中具有意义。本文就 $\text{U}^{127}$ 在心血管系统中的效应做一综述。

## 1 结构、受体及其分布

人 $\text{U}^{127}$ 由11个氨基酸组成, C末端半胱氨酸-苯丙氨酸-色氨酸-赖氨酸-胱氨酸为环状保守序列, 是其功能的最小活性中心<sup>[1,2]</sup>。人类 $\text{U}^{127}$ 的产生主要在脊髓和延髓的运动神经元<sup>[3]</sup>, 肾组织亦可能是其生成的部位<sup>[4]</sup>。应用免疫扩散法观察到人心肌细胞、冠状动脉粥样硬化斑块及脂质沉积的平滑肌和巨噬细胞中含有丰富的 $\text{U}^{127}$ <sup>[3]</sup>。充血性心力衰竭时, 可见 $\text{U}^{127}$ 在心肌细胞、血管平滑肌细胞、炎症细胞及心脏血管内皮细胞中表达<sup>[5]</sup>。血浆 $\text{U}^{127}$ 水平受局部压力、血浆渗透压及缺氧、损伤等多种因素影响<sup>[6,7]</sup>。

GPR14是一种孤立的G蛋白偶联受体, 转染了亚克隆GPR14受体的HEK-293细胞及COS-7细胞, 能同人 $\text{U}^{127}$ 进行特异性高亲和结合, 诱导 $\text{Ca}^{2+}$ 内流<sup>[3,8]</sup>, 说明GPR14是 $\text{U}^{127}$ 受体。研究发现, GPR14 mRNA在心脏及胰腺中较丰富, 在心肌、脊髓运动神经元、膀胱肌、肾组织、冠状动脉及脐静脉

的内皮细胞、冠状动脉及主动脉的平滑肌细胞、丘脑、上枕回及黑质中均有表达, 而静脉内皮及平滑肌细胞中未见表达<sup>[3]</sup>。 $\text{U}^{127}$ 的受体后作用通过腺苷酸环化酶、磷脂酶C、磷脂酶A2来发挥, 钙参与了此过程<sup>[9,10]</sup>。

## 2 心血管效应

### 2.1 离体实验

2.1.1 对血管平滑肌细胞和心肌成纤维细胞的作用 人 $\text{U}^{127}$ 能促进培养的血管平滑肌细胞和心肌成纤维细胞增殖, 导致心肌肥大。采用 $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶掺入法观察到人 $\text{U}^{127}$ 能使培养的血管平滑肌及心肌细胞的 $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶掺入量明显增加, 5-羟色胺、轻度氧化修饰低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 可增强其作用<sup>[11-13]</sup>。其促丝裂机理是通过激活RhoA/Rho激酶依赖的细胞内信息转导途径来实现, 可被钙通道拮抗剂、蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 阻滞剂、钙调素激酶 (CaM-PK) 阻滞剂及丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 阻滞剂所阻断<sup>[14]</sup>。

Zou等<sup>[15]</sup>用人 $\text{U}^{127}$ 培养新生大鼠心肌细胞, 发现 $\text{U}^{127}$ 呈剂量依赖性激活细胞外信息调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), 9 min活性达高峰, 并使其它蛋白表达增高, 导致心肌肥大, 心肌纤维增生。细胞增殖是许多疾病的病理过程, 心肌纤维细胞及血管平滑肌细胞的增殖在心肌肥大、高血压、动脉粥样硬化、血管损伤性疾病及心肌血管重塑和冠状动脉成形术后再狭窄中起重要作用。因此,  $\text{U}^{127}$ 可能对上述病理过程有影响。

2.1.2 对血管的效应 人 $\text{U}^{127}$ 具有强烈的缩血管作用, 不同的种属、部位及病理生理状态可呈现程度不一的反应。人 $\text{U}^{127}$ 亦能内皮依赖性扩张一些小动脉。但也有一些实验证实人 $\text{U}^{127}$ 对一些血管无收缩反应, 主要是皮下小动静脉。大部分实验都证实 $\text{U}^{127}$ 具有强烈的收缩血管和致血管痉挛的作用, 对动脉的作用强于静脉, 收缩强度大于去甲肾上腺素、

[收稿日期] 2002-08-29 [修回日期] 2003-04-02

[作者简介] 涂晓文, 男, 1968年出生, 江西省南昌市人, 硕士研究生, 主治医师。主要研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail: Tuxw1968@163.com。刘映峰, 男, 1962年出生, 山西省吕梁县人, 教授, 硕士生研究导师, 主要研究方向为冠心病及心血管介入。李志樑, 男, 1958年出生, 福建省常汀县人, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病基础与临床。

血管紧张素及内皮素,为内皮素的 16 倍,是迄今为止发现的最强的缩血管物质<sup>[3]</sup>,多呈浓度依赖性。人 U<sup>①</sup>对大鼠胸主动脉<sup>[3,16]</sup>、肺动脉<sup>[17]</sup>、冠状动脉<sup>[18]</sup>、颈动脉<sup>[19]</sup>等大多数动脉均有收缩作用,对人的内乳动脉、冠状动脉、桡动脉、肺动脉、隐静脉和脐静脉也有收缩效应<sup>[16,17]</sup>。其对血管的收缩作用由 PKC、磷脂酶 C、酪氨酸激酶、柔-激酶(Rho-kinase)相关途径介导,可被钙通道拮抗剂、磷脂酶 C 阻滞剂、PKC 阻滞剂、酪氨酸激酶阻滞剂及柔-激酶阻滞剂阻断;其致血管痉挛作用由 PKC、磷脂酶 C 介导,可被钙通道拮抗剂、磷脂酶 C 阻滞剂及 PKC 阻滞剂阻断。人 U<sup>①</sup>对血管的作用部分可被生长抑素类似物质及生长抑素受体拮抗剂削弱<sup>[20]</sup>。

人 U<sup>①</sup>对不同种属和部位血管作用存在差异,这种差异与其受体 GPR 14 分布有关。Douglas 等<sup>[19]</sup>研究发现,人 U<sup>①</sup>对大鼠的主动脉和颈动脉的收缩作用最强,对小鼠的主动脉无明显收缩作用,对狗的冠状动脉有选择性致痉挛作用,对猴则具有广泛的血管收缩作用。Ames 等<sup>[3]</sup>发现人 U<sup>①</sup>对大鼠的血管收缩作用仅见于胸主动脉,对腹主动脉、股动脉及肾动脉无收缩作用,但能引起非人灵长类动物血管广泛收缩,包括弹性和肌性血管。Camarda 等<sup>[21]</sup>研究发现,人 U<sup>①</sup>对大鼠、豚鼠、兔、猪及人的大血管有收缩作用,大鼠主动脉对人 U<sup>①</sup>高敏感,其收缩反应缓慢增强,逐渐消退。在一些实验中,人 U<sup>①</sup>对一些小动脉有舒张效应,呈内皮依赖性。人 U<sup>①</sup>能松弛由甲氧胺引起收缩的大鼠小动脉<sup>[18]</sup>。在大鼠灌流心脏模型上,人 U<sup>①</sup>引起冠状动脉在一过性的收缩后表现持续的血管舒张<sup>[21]</sup>,能被环氧化酶及一氧化氮合酶抑制剂所抑制。人 U<sup>①</sup>能松弛由 30 mol KCl 引起的猪冠状动脉的收缩反应<sup>[22]</sup>。Stirrat 等<sup>[23]</sup>研究发现,人 U<sup>①</sup>对人的肌性肺小动脉及腹部阻力动脉有较强的舒张效应,其强度相当于肾上腺髓质素,强于硝普钠及乙酰胆碱。

在另外一些实验中,人 U<sup>①</sup>对人体一些小血管无效应。Maguire 等<sup>[16]</sup>证实近 30% 的人冠状动脉、内乳动脉对任何浓度 U<sup>①</sup>无反应。其他研究也证实人隐静脉、皮下小静脉、皮下小动脉及内乳动脉对人 U<sup>①</sup>无舒缩反应<sup>[24,25]</sup>。产生这样结果的原因尚不清楚,可能是这些血管所含的受体较少或者缺乏所致。

用球囊损伤大鼠主动脉后,其 U<sup>①</sup>密度增加,对 U<sup>①</sup>反应明显增强<sup>[26]</sup>。各种病理生理状态下人 U<sup>①</sup>的血管作用目前尚不完全清楚。

**2.1.3 对人心肌的效应** Russell 等<sup>[27]</sup>研究离体心肌对人 U<sup>①</sup>的反应发现,人 U<sup>①</sup>能增强心房、心室的肌小梁收缩力,产生节律异常的收缩明显小于内皮素 1。

## 2.2 在体实验

在体实验显示,人 U<sup>①</sup>能引起动物或人的全身或局部的血流动力学改变,与剂量相关。小剂量时降低外周阻力,增加心输出量,升高冠状动脉灌注压(coronary perfusion pressure, CPP)、对血压影响较小;大剂量时增加外周阻力,降低心输出量,抑制心肌收缩,增高血压,降低 CPP,产生心肌缺血;人 U<sup>①</sup>对心率的影响不明确,心率变化可能继发于血流动力学的变化。

Gray 等<sup>[28]</sup>用人 U<sup>①</sup>从主动脉倒灌离体大鼠心脏,研究其对 CPP 的影响,结果发现浓度小于  $10^{-7}$  mol 时,CPP 呈剂量相关性增高,加入一氧化氮合酶及环氧化酶抑制剂可显著增加最大收缩反应,抑制血管扩张;大于  $10^{-7}$  mol 时,CPP 则降至基础水平。因此,内皮细胞功能影响人 U<sup>①</sup>对冠状动脉的舒缩,与体外实验一致。Gardiner 等<sup>[29]</sup>给清醒 Sprague-Dawley 大鼠静脉注射人 U<sup>①</sup> 30 pmol/kg 时出现一过性血管扩张,300 ~ 3 000 pmol/kg 时出现剂量依赖性的肠系膜及后肢血管强烈的收缩和心动过速。给猴人 U<sup>①</sup>产生的效应呈剂量依赖性,最终达到严重的心脏抑制和致命的循环衰竭。300 pmol/kg 人 U<sup>①</sup>可使其外周阻力增加 300%,伴严重的心肌收缩功能抑制,但不伴高血压。给灵长类动物注射人 U<sup>①</sup> 剂量小于 30 pmol/kg 时,心输出量轻度增高而局部血管阻力降低,动脉血压影响不大;剂量大于 30 pmol/kg 时,心输出量及搏出量均呈剂量依赖性降低,外周血管阻力增加,心肌收缩显著减弱,心率轻度变慢,动脉血压轻中度降低,外周血流量降低,心室舒张末压增高,心电图呈典型缺血性 ST-T 改变<sup>[3]</sup>。

Bohm 等<sup>[30]</sup>给 9 名健康自愿者肱动脉滴注人 U<sup>①</sup> (0.1~300 pmol/min),采用静脉阻塞体积描记法测前臂血流量,1 pmol/min 时即可记录到阻抗增高,前臂血流量呈剂量依赖性降低,300 pmol/min 时前臂血流量下降  $31\% \pm 4\%$ ,半小时后前臂血流量恢复正常。也有实验发现人 U<sup>①</sup>对人体无任何影响。Wilkinson 等<sup>[31]</sup>给 11 名健康自愿者动脉内注射人 U<sup>①</sup> (0.001~300 pmol/min) 后,血浆 U<sup>①</sup>水平增高后前臂血流量、局部静脉直径、血压、心率及心电图均无改变,血管内皮功能抑制后亦未发现血管活性反应。因此,是否是机体对一定剂量的人 U<sup>①</sup>能够通过反射产生拮抗物质而使其作用消失尚有待研究。

## 3 临床研究

国内学者采用放射免疫法测定心血管疾病患者血浆 U<sup>①</sup>含量,发现急性心肌梗死、稳定型心绞痛、原发性高血压、糖尿病及小儿先天性心脏病患者血浆 U<sup>①</sup>含量明显降低<sup>[32-34]</sup>,急性心肌梗死及稳定型心绞痛患者降低幅度明显大于高血压病和糖尿病患者,而冠状动脉成形术后三天内均比术前增高<sup>[35]</sup>,提示人 U<sup>①</sup>可能参与了上述疾病的病理生理过程及冠状动脉成形术后再狭窄的过程,降低幅度的不同说明 U<sup>①</sup>在上述疾病中的作用强弱及机制不同。U<sup>①</sup>降低的原因可能是机体通过中枢神经系统反射产生的内源性保护性反应。虽然 U<sup>①</sup>在上述疾病时明显降低,但在一些病理状态时,如缺氧、血管球囊损伤后<sup>[26,36]</sup>其受体密度增高,作用增强,说明 U<sup>①</sup>在上述病理过程中仍可能是损伤因子。

## 4 应用展望

作为人体内最强的缩血管物质,人 U<sup>①</sup>病理生理意义尚不完全清楚。人 U<sup>①</sup>受体在心肌、冠状动脉内皮细胞、冠状动脉及主动脉的平滑肌细胞中有表达,说明其参与了心肌、冠状动脉的生理活动;人冠状动脉粥样硬化斑块及脂质沉积

的平滑肌和巨噬细胞中含丰富的U<sup>②</sup>。运用人U<sup>②</sup>后可见心肌缺血性改变,提示其在冠心病、动脉粥样硬化的病理生理过程中可能具有重要意义;人U<sup>②</sup>具有促进心肌及血管平滑肌细胞增殖和心肌肥大的作用,说明其可能参与了心脏血管的重构及心肌代偿、肥大和衰竭的过程;人U<sup>②</sup>对血流动力学也有重要影响;缺血性心脏病、原发性高血压、糖尿病及小儿先天性心脏病患者血浆U<sup>②</sup>水平均较正常人降低,说明U<sup>②</sup>参与了上述疾病的病理过程。因此,人U<sup>②</sup> GPR 14 可以考虑作为治疗的靶点。人U<sup>②</sup>及其受体作为治疗目标可能用于以下心血管异常: ①血管异常收缩性疾病; ②心肌功能障碍; ③心脏血管重构防治; ④冠心病及经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的预防等。目前有些学者已经在进行这方面的基础工作,但尚无用于防治的体内实验。

# 参考文献

- [1] Conlon JM, Yano K, Waugh D, Hazon N. Distribution and molecular forms of urotensin <sup>②</sup> and its role in cardiovascular regulation in vertebrates. *J Exp Zool*, 1996, **275** (2-3): 226-238
- [2] Coulouarn Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, et al. Cloning of cDNA encoding the urotensin <sup>②</sup> precursor in frog and human reveals expression of urotensin <sup>②</sup> gene in motoneurons of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (26): 15 803-808
- [3] Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin <sup>②</sup> is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR 14. *Nature*, 1999, **401** (6750): 282-286
- [4] Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, et al. Co-expression of urotensin <sup>②</sup> and its receptor (GPR 14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens*, 2001, **19** (12): 2 185-190
- [5] Douglas SA, Tayara I, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin U<sup>②</sup>. *Lancet*, 2002, **359** (9322): 1 990-997
- [6] Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, Bohme C, Heinze D, Ott F, et al. Flow-induced pressure differentially regulates endothelin 1, urotensin <sup>②</sup> adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **289** (1): 245-251
- [7] Bond H, Winter MJ, Warne JM, McCrohan CR, Balment RJ. Plasma concentrations of arginine vasotocin and urotensin <sup>②</sup> are reduced following transfer of the euryhaline flounder (*Platichthys flesus*) from seawater to fresh water. *Gen Comp Endocrinol*, 2002, **125** (1): 113-120
- [8] Liu Q, Pong SS, Zeng Z, Zhang Q, Howard AD, Williams DL Jr, et al. Identification of urotensin <sup>②</sup> as the endogenous ligand for the orphan G-protein coupled receptor GPR 14. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **226** (1): 174-178
- [9] Opgaard OS, Nothacker H, Ehler FJ, Krause DN. Human urotensin <sup>②</sup> mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates. *Eur J Pharmacol*, 2000, **406** (2): 265-271
- [10] Gupta OP, Hanke W. Regulation of interrenal secretion in the axolotl, *Ambystoma mexicanum*. *Exp Clin Endocrinol*, 1994, **102** (4): 299-306
- [11] Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin <sup>②</sup> with serotonin on vascular smooth muscle cell proliferation. *J Hypertens*, 2001, **19** (12): 2 191-196
- [12] Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin <sup>②</sup> with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 2001, **104** (1): 16-18
- [13] 张勇刚, 陈亚红, 马春艳, 齐永芬, 庞永正, 杨军, 等. 尾加压素<sup>②</sup>的促丝裂作用. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (1): 14-16
- [14] Sauzeau V, Le Mellionec E, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin <sup>②</sup> induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-Kinase. *Circulation Research*, 2001, **88** (11): 1 102-104
- [15] Zou Y, Nagai R, Yamazaki T. Urotensin <sup>②</sup> induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. *FEBS Lett*, 2001, **508** (1): 57-60
- [16] Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin <sup>②</sup> receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol*, 2000, **131** (3): 441-446
- [17] Maclean MR, Alexander, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al. Contractile responses to human urotensin <sup>②</sup> in rat and human pulmonary arteries; effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol*, 2000, **130** (2): 201-204
- [18] Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin <sup>②</sup> is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Eur J Pharmacol*, 2000, **130** (8): 1 865-870
- [19] Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, et al. Differential vasoconstrictor activity of human urotensin <sup>②</sup> in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol*, 2000, **131** (7): 1 262-1274
- [20] Rossowski WJ, Cheng BL, Taylor JE, Datta R, Coy DH. Human urotensin <sup>②</sup> induced aorta ring contractions are mediated by protein kinase C, tyrosine kinases and Rho-kinase: inhibition by somatostatin receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*, 2002, **438** (3): 159-170
- [21] Camarda V, Rizzi A, Calo G, Gendron G, Perron SI, Kostenis E, et al. Effects of human urotensin <sup>②</sup> in isolated vessels of various species; comparison with other vasoactive agents. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2002, **365** (2): 141-149
- [22] Katano Y, Isshikawa A, Aita T, Ogaki T, Horie T. Vasodilator effect of urotensin <sup>②</sup> one of the most potent vasoconstricting factors, on rat coronary arteries. *Eur J Pharmacol*, 2000, **402** (1-2): R5-7
- [23] Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin <sup>②</sup> in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **280** (2): H925-928
- [24] Paysant J, Rupin A, Simonet S, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Comparison of the contractile responses of human coronary bypass grafts and monkey arteries to human urotensin <sup>②</sup>. *Fundam Clin Pharmacol*, 2001, **15** (4): 227-231
- [25] Hillier C, Berry C, Petrie MC, O'Dwyer PJ, Hamilton C, Brown A, et al. Effects of urotensin <sup>②</sup> in human arteries and veins of varying caliber. *Circulation*, 2001, **103** (10): 1 378-381
- [26] 夏春芳, 徐少平, 张勇刚, 杨军, 霍勇, 庞永正, 等. 大鼠主动脉粥样硬化形成后尾加压素<sup>②</sup>受体的变化. *中国病理生理学杂志*, 2001, **17** (7): 593-597
- [27] Russell FD, Molenaar P, O'Brien DM. Cardiostimulant effects of urotensin in human heart in vitro. *Br J Pharmacol*, 2001, **132** (1): 5-9
- [28] Gray CA, Jones MR, Sharif I. Human urotensin <sup>②</sup> increases coronary perfusion pressure in the isolated rat heart: potentiation by nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibition. *Life Sci*, 2001, **69** (2): 175-80
- [29] Gardiner SM, March JE, Kemp PA, Davenport AP, Bennett T. Depressor and regionally-selective vasodilator effects of human and rat urotensin <sup>②</sup> in conscious rats. *Br J Pharmacol*, 2001, **132** (8): 1 625-629
- [30] Bohm F, Pernow J. Urotensin <sup>②</sup> evokes potent vasoconstriction in humans in vivo. *Br J Pharmacol*, 2002, **135** (1): 25-27
- [31] Wilkinson IB, Affolter JT, de Haas SL, Pellegrini MP, Boyd J, Winter MJ, et al. High plasma concentrations of human urotensin <sup>②</sup> do not alter local or systemic hemodynamics in man. *Cardiovasc Res*, 2002, **53** (2): 341-347
- [32] 史力斌, 丁文惠, 杨俊娟, 唐朝枢. 缺血性心脏病患者血浆尾加压素<sup>②</sup>水平的变化及意义. *中华内科杂志*, 2001, **40** (9): 634-635
- [33] 曹军, 张勇刚, 杜军保, 齐永芬, 石彦荣, 庞永正, 等. 血浆尾加压素<sup>②</sup>含量在几种疾病中的变化. *放射免疫学杂志*, 2001, **14** (4): 195-197
- [34] 范瑾, 杜军保, 唐朝枢, 陈霞, 曹军, 吴晔. 先天性心脏病患儿血浆尾加压素<sup>②</sup>的变化及其临床意义. *中国实用儿科杂志*, 2002, **17** (2): 103
- [35] 杨俊娟, 林文华, 张勇刚, 霍勇, 高炜, 洪涛, 等. 冠状动脉粥样硬化及其介入治疗后血浆尾加压素<sup>②</sup>水平变化的研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, **3** (6): 373-375
- [36] Zhang Y, Li J, Cao J, Chen J, Yang J, Zhang Z, et al. Effect of chronic hypoxia on contents of urotensin <sup>②</sup> and its functional receptors in rat myocardium. *Heart Vessels*, 2002, **16** (2): 64-68

(此文编辑 文玉珊)