

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2006)14-10-0862-05

阿托伐他汀对自发性高血压大鼠去外膜颈动脉
内膜增生的影响

王安才, 曹 衡, 汪俊元, 曹晓霞, 李 俊, 吴 明

(皖南医学院弋矶山医院心内科, 安徽省芜湖市 241001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 阿托伐他汀抗去外膜颈动脉内膜增生; 逆转录聚合酶链反应; 自发性高血压; 阿托伐他汀; 内膜增生; 血管紧张素转化酶 2

[摘要] 目的 研究阿托伐他汀对自发性高血压大鼠颈动脉外膜去除后血管内膜增生的影响。方法 24 只 13 周龄雄性自发性高血压大鼠去除右侧颈动脉外膜后, 随机分为自发性高血压组、阿托伐他汀组和缬沙坦组, 每组 8 只; 8 只同周龄雄性 WKY 大鼠作为正常对照组。机械和化学法去除大鼠右侧颈动脉外膜, 左侧作假手术对照。4 周后, 放射免疫法测定血浆及双侧颈动脉血管紧张素 Ⅱ浓度, 取双侧颈动脉制成光镜标本, 病理图像分析系统测定颈动脉管腔横截面积、内弹力层围绕面积、外弹力层围绕面积, 评价内膜和中膜增生程度。逆转录聚合酶链反应检测颈动脉血管紧张素转化酶 2 mRNA 表达, 免疫组织化学法检测血管紧张素转换酶 2 蛋白表达。结果 自发性高血压大鼠对照组去外膜侧和外膜完整侧血管内膜增生较正常对照组明显 ($P < 0.01$), 中膜面积显著增大 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 去外膜侧内膜增生较外膜完整侧显著 ($P < 0.05$); 阿托伐他汀组较自发性高血压组内膜增生显著降低 ($P < 0.01$)。与外膜完整侧比较, 去外膜侧颈动脉血管紧张素 Ⅱ浓度显著增高 ($P < 0.01$), 血管紧张素转化酶 2 mRNA 和蛋白表达明显减弱 ($P < 0.01$); 与自发性高血压组比较, 阿托伐他汀组颈动脉血管紧张素 Ⅱ浓度显著降低 ($P < 0.01$), 血浆血管紧张素 Ⅱ浓度、血管紧张素转化酶 2 mRNA 和蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$)。结论 阿托伐他汀可显著抑制自发性高血压大鼠颈动脉去外膜后血管内膜增生, 其机制可能是通过上调血管局部血管紧张素转化酶 2 而实现的。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Atorvastatin on Intimal Hyperplasia of Carotid Artery After Adventitia Removal in Spontaneously Hypertensive Rats

WANG An-Cai, CAO Heng, WANG Jun-Yuan, CAO Xiao-Xia, LI Jun, and WU Ming

(Department of Cardiology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

[KEY WORDS] Spontaneously Hypertension; Atorvastatin; Intimal Hyperplasia; Angiotensin Converting Enzyme 2; Carotid Artery; Adventitia

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of atorvastatin on intimal hyperplasia of carotid artery after adventitia removal in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** Thirteen-week-old male SHR ($n = 24$) removed right carotid artery adventitia were randomized into three groups ($n = 8$, each): SHR group, atorvastatin group and valsartan group. 8 age-matched male Wistar-Kyoto rats were selected as the normal control group (WKY group). Plasma and carotid artery angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) levels were measured by radioimmunoassay. Lumen cross section area (LA), intraelastic layer area (IELA) and extraelastic layer area (EELA) were measured by computed video processing, and the ratio of (IELA-LA)/(EELA-IELA) was calculated. The expression of angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) protein was determined by immunohistochemistry method. The expression of ACE-2 mRNA was evaluated by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with adventitia integrity, the intimal hyperplasia in adventitia removal was exacerbated significantly ($P < 0.01$), and it was markedly inhibited both in atorvastatin and valsartan group (all $P < 0.01$). Carotid artery Ang Ⅱ level in adventitia removal was significantly higher than that in adventitia integrity ($P < 0.01$), while the expression of ACE-2 mRNA and protein in adventitia removal was markedly lower than that in adventitia integrity ($P < 0.01$). Compared with SHR group, carotid artery Ang Ⅱ level in atorvastatin group were reduced significantly ($P < 0.01$), whereas plasma Ang Ⅱ level, the expression of ACE-2 mRNA and protein were increased markedly (all $P < 0.01$). **Conclusions** Intimal hyperplasia in carotid artery after adventitia removal in SHR is markedly reversed by atorvastatin, which may be related to local ACE-2 up-regulation.

[收稿日期] 2006-06-29

[修回日期] 2006-10-08

[基金项目] 皖南医学院博士基金(20040551)资助

[作者简介] 王安才, 博士研究生, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压病的预防和治疗, E-mail 为 yjswac@sina.com。
曹衡, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心脏电生理和心律失常机制, E-mail 为 caoheng@medmail.com.cn。汪俊元, 硕士研究生, 医师, 主要从事冠心病研究和介入工作。

近年的研究表明,血管外膜对血管具有重要调节作用,其细胞的活化和增殖参与了心血管疾病时血管重塑的过程^[1];血管成形术后外膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,肌成纤维细胞向内膜和中膜移行参与新生内膜形成^[2]。临床研究证明他汀类药物可以减少冠心病事件的发生,稳定和逆转动脉粥样硬化斑块。本室前期工作提示阿托伐他汀可显著改善自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的心室重塑^[3,4],但对血管重塑特别是去外膜后血管重塑的影响如何,尚未见报道。本研究去除 SHR 一侧颈动脉外膜,以探讨去外膜在血管内膜增生中的作用和阿托伐他汀在治疗中新的作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物与分组

24 只 SHR, 13 周龄、雄性,体重 272 ± 20 g,购自中科院上海实验动物中心。手术后随机分为三组(每组 8 只):SHR 组、阿托伐他汀组[$30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]和缬沙坦组[$20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]。同周龄雄性 Wistar-Kyoto 大鼠 8 只作为正常血压对照组。

1.2 主要试剂与仪器

血管紧张素 I 放射免疫药盒(北京北方生物技术研究所),生物素化山羊抗兔 IgG、链霉亲和素一生物素一过氧化物酶复合物(SABC)和抗原修复液(武汉博士德生物工程公司),DAB 显色试剂盒、血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme-2, ACE-2)及 β -actin 引物(天津灏洋生物制品科技有限责任公司),维多利亚蓝、丽春红 S(国药集团化学试剂有限公司),逆转录酶 MMLV、RNasin(Promega 公司),Taq 酶(上海申能博彩生物技术有限公司),dNTP(上海生工生物工程技术有限公司),DEPC(Sigma 公司)。其余试剂为分析纯。

1.3 去血管外膜模型制作

SHR 禁食 12 h 后称重,戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,平置固定于动物手术台上,去毛,逐层切开颈部组织,仔细分离出双侧颈总动脉,用含有胶原酶的磷酸缓冲液(PBS 液)浸泡右侧颈动脉(去外膜侧) 15 min,在体视显微镜下用刀片仔细去除外膜,长约 2 cm,同样长度的右侧颈动脉(外膜完整侧)行假手术处理作为自体对照,即以相同力度及时间牵拉血管,但不去除外膜,最后逐层缝合皮肤。

1.4 颈动脉标本制备

分离双侧颈动脉,分别以丝线结扎其近远心端

并将其离断:各剪取约 5 mm,冰生理盐水中漂洗净残血,滤纸吸干后,准确称取颈动脉 0.05 g 按重量体积比 1:99 加 0.86% 冰生理盐水,制成 1% 的颈动脉组织匀浆。制备匀浆全过程在 4°C 条件下进行,并在 15 min 内完成, 4°C 冰箱静置 1 h 后以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液迅速冷冻保存,用于血管紧张素 I (angiotensin I , Ang I)浓度测定。④各剪取约 5 mm,DEPC 水中漂洗净残血,放入经 DEPC 处理并高压灭菌的离心管中,再用液氮保存,用于检测 ACE-2 mRNA;⑤余动脉段以 4% 多聚甲醛固定 24 h 后进行梯度酒精脱水,再行石蜡包埋后切片,作免疫组织化学、弹力纤维和胶原纤维双染色用。

1.5 血样采集

腹主动脉取血 5 mL,置入预冷的含抑肽酶及 EDTA 的抗凝管内混匀, 4°C 静置 2 h 后,以 3 000 r/min 低温离心 10 min(4°C 条件下),分离血浆用于 Ang I 浓度测定。

1.6 血浆和颈动脉血管紧张素 I 浓度测定

放射免疫法测定血浆和颈动脉 Ang I 含量,操作步骤严格按试剂盒(灵敏度 10 ng/L ,批间变异系数 $< 15\%$,批内变异系数 $< 10\%$)说明进行。

1.7 颈动脉形态学指标

双侧颈动脉标本经石蜡包埋常规切片后,作显示弹力纤维及胶原纤维的双重组合染色,可清楚显示内外弹力层,内外弹力层之间为中膜。数码显微镜将图像传输至微机,病理图像管理系统测定颈动脉管腔横截面积(lumen cross section area, LA)、内弹力层围绕面积(intraelastic layer area, IELA)、外弹力层围绕面积(extrelastic layer area, EELA),并计算内膜增生面积和中膜面积及其比值。

1.8 逆转录聚合酶链反应检测颈动脉血管紧张素转化酶 2 mRNA 表达

ACE-2 上游引物 5'-ATGAAGAGTATGTG-GTCCTG,下游引物 5'-GAAAGGGAGTAGTCAAAGGG,扩增片段 307 bp, β -actin 上游引物 5'-CCCAGAG-CAAGAGAGGCATCC,下游引物 5'-ACATCTGCTG-GAAGGTGGAC,扩增片段 894 bp。扩增体系 50 μL ,扩增条件 94°C 预变性 3 min, 94°C 变性 40 s $\rightarrow$ 62°C 退火 40 s $\rightarrow$ 72°C 延伸 40 s, 32 个循环后 72°C 延伸 8 min;扩增产物经 1.5% 琼脂糖电泳,紫外凝胶成像系统分析光密度值,以待测基因与内参照光密度比值作为 mRNA 相对表达量。

1.9 免疫组织化学检测颈动脉平滑肌细胞血管紧张素转化酶 2 蛋白表达

切片常规脱蜡缩水,双蒸水冲洗, 0.01 mol/L 枸

柠檬酸盐缓冲液处理后,加正常山羊血清封闭液,37℃ 20 min。加适度稀释的一抗 ACE-2,4℃过夜,加生物素化山羊抗兔的二抗,37℃ 20 min,加 SABC,37℃ 20 min,DAB 显色。血管细胞胞质内出现黄至棕黄色颗粒或匀质样结构为阳性。半定量分析运用显微计算机图像分析系统对动脉 ACE-2 蛋白染色进行灰度值分析。

1.10 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,多均数间两两比较采用 SNK-q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 SPSS12.0 统计软件。

表 1. 阿托伐他汀对去外膜血管内膜增生和中膜面积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$, mm^2)

分 组	内膜增生		中膜面积	
	外膜完整侧	去外膜侧	外膜完整侧	去外膜侧
正常对照组	0.55 ± 0.08	0.91 ± 0.09	0.016 ± 0.0052	0.019 ± 0.0035
SHR 组	1.29 ± 0.09 ^b	1.62 ± 0.42 ^c	0.024 ± 0.0074 ^a	0.025 ± 0.0054 ^b
阿托伐他汀组	0.84 ± 0.11 ^d	1.06 ± 0.14 ^d	0.021 ± 0.0064	0.023 ± 0.0046
缬沙坦组	0.73 ± 0.15 ^d	1.05 ± 0.13 ^d	0.020 ± 0.0054	0.021 ± 0.0035

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.01$, 与外膜完整侧比较; d 为 $P < 0.01$, 与 SHR 组比较。

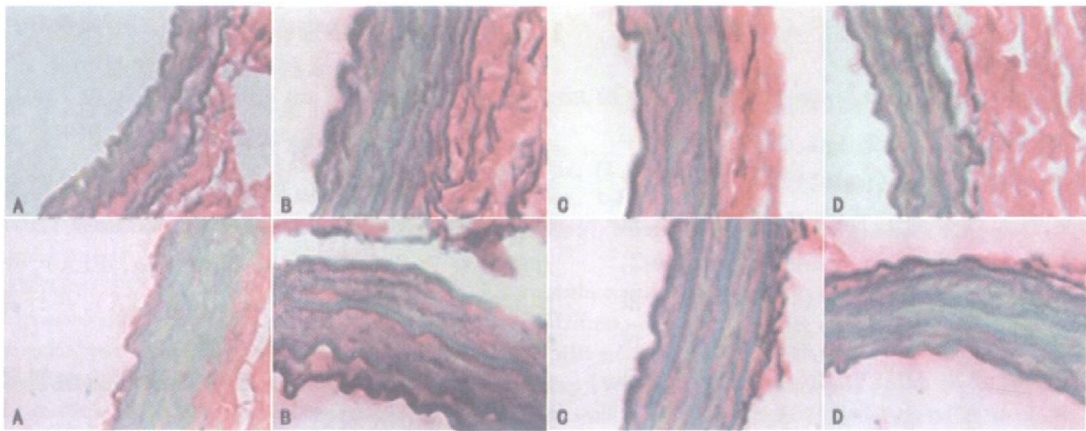


图 1. 颈动脉壁免疫组织化学染色 (×200) 左为外膜完整侧, 右为去外膜侧; A 为正常对照组, B 为自发性高血压组, C 为阿托伐他汀组, D 为缬沙坦组。

2.2 阿托伐他汀对去外膜后血浆和颈动脉血管紧张素Ⅱ浓度的影响

与正常对照组相比,SHR 组血浆及双侧颈动脉 AngⅡ浓度均明显升高 ($P < 0.01$); 与外膜完整侧相比,SHR 组去外膜侧颈动脉 AngⅡ浓度明显增高 ($P < 0.01$); 与 SHR 组相比,阿托伐他汀组和缬沙坦组血浆 AngⅡ浓度明显增高 ($P < 0.01$), 双侧颈动脉 AngⅡ浓度明显降低(均 $P < 0.01$; 表 2)。

2 结果

2.1 阿托伐他汀对去外膜后颈动脉内膜增生和中膜面积的影响

SHR 组双侧内膜增生程度较正常对照组明显上升 ($P < 0.01$), 去外膜侧内膜增生程度较外膜完整侧显著增高 ($P < 0.05$), 阿托伐他汀组和缬沙坦组双侧内膜增生较 SHR 组明显减少 (P 均 < 0.01)。SHR 组两侧颈动脉中膜面积较正常对照组增高 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$; 表 1 和图 1)。

表 2. 阿托伐他汀对血浆和颈动脉血管紧张素Ⅱ浓度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$, ng/L)

分 组	血 浆	外膜完整侧	去外膜侧
正常对照组	208.29 ± 62.26	21.84 ± 8.81	68.33 ± 12.88
SHR 组	442.67 ± 102.88 ^a	65.41 ± 8.91 ^a	92.46 ± 11.67 ^{ab}
阿托伐他汀组	649.48 ± 127.44 ^c	39.84 ± 12.94 ^c	57.34 ± 10.26 ^c
缬沙坦组	930.86 ± 135.84 ^c	27.17 ± 9.78 ^c	45.05 ± 8.45 ^c

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与外膜完整侧比较; c 为 $P < 0.01$, 与 SHR 组比较。

2.3 阿托伐他汀对去外膜后颈动脉血管紧张素转换酶 2 蛋白和 mRNA 表达的影响

SHR 组 ACE-2 蛋白和 mRNA 表达在双侧血管均显著低于正常对照组 ($P < 0.01$), 去外膜侧较外膜

完整侧显著减少 ($P < 0.01$); 阿托伐他汀组和缬沙坦组双侧血管较 SHR 组明显升高 ($P < 0.01$), 缬沙坦组作用较阿托伐他汀组更显著 ($P < 0.01$), 见表 3 及图 2 和 3。

表 3. 阿托伐他汀对颈动脉血管紧张素转化酶 2 蛋白和 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

分 组	蛋白		mRNA	
	外膜完整侧	去外膜侧	外膜完整侧	去外膜侧
正常对照组	146.75 $\pm$ 10.21	166.63 $\pm$ 6.80	2.82 $\pm$ 0.37	2.29 $\pm$ 0.39
SHR 组	195.63 $\pm$ 8.42 ^a	218.38 $\pm$ 5.99 ^{ab}	1.46 $\pm$ 0.22 ^a	0.66 $\pm$ 0.10 ^{ab}
阿托伐他汀组	170.25 $\pm$ 8.15 ^c	188.25 $\pm$ 9.94 ^c	2.08 $\pm$ 0.18 ^c	1.53 $\pm$ 0.21 ^c
缬沙坦组	160.13 $\pm$ 9.39 ^{cd}	176.13 $\pm$ 6.10 ^{cd}	2.45 $\pm$ 0.21 ^{cd}	1.95 $\pm$ 0.25 ^{cd}

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与外膜完整侧比较; c 为 $P < 0.01$, 与 SHR 组比较; d 为 $P < 0.01$, 与阿托伐他汀组比较。



图 2. 颈动脉血管紧张素转化酶 2 mRNA 的表达

左为外膜完整侧, 右为去外膜侧; 1 为正常对照组, 2 为自发性高血压组, 3 为阿托伐他汀组, 4 为缬沙坦组, M 为 marker。

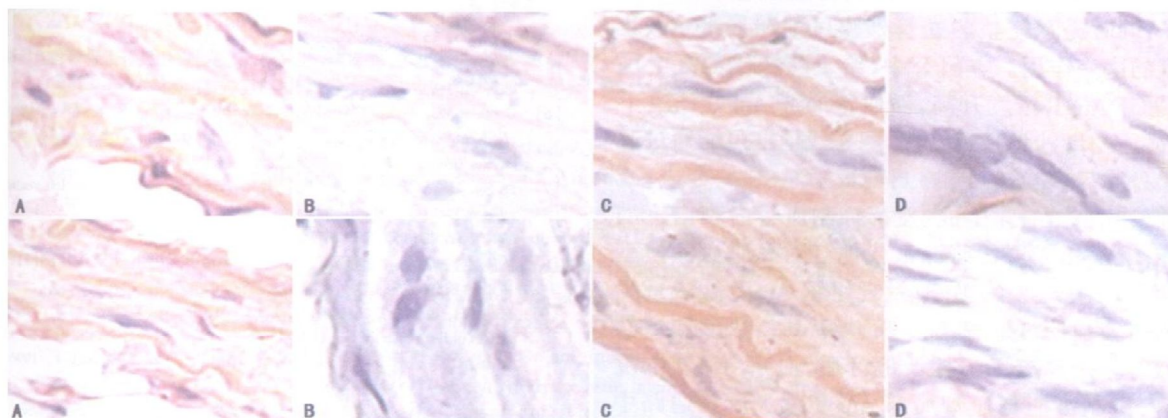


图 3. 去外膜颈动脉血管紧张素转化酶 2 蛋白的免疫组织化学染色 ($\times 200$)

上为外膜完整侧, 下为去外膜侧; A 为正常对照组, B 为自发性高血压组, C 为阿托伐他汀组, D 为缬沙坦组。

3 讨论

对于高血压发展过程中血管重塑的机制, 既往的研究多集中在高血压时血管内膜的损伤、炎症反应和血管平滑肌细胞的活化这些方面, 而较少涉及血管外膜的作用。现越来越多的实验证实血管外膜在血管的功能、修复及血管重塑过程中起到极为重

要的作用^[1,2]。本研究去除 SHR 一侧颈动脉的血管外膜, 观察到 SHR 外膜完整侧和去外膜侧的内膜增生均较正常对照组明显, 而且 SHR 去外膜侧又较外膜完整侧明显, 表明去除血管外膜可加剧血管的内膜增生, 同时表明血管外膜对血管内膜有保护作用。这与牟华明等^[5]在研究兔血管外膜对血管重塑及收缩功能的影响时发现的结果相一致。本研究同时还

观察到去血管外膜对中膜面积影响不大,提示去外膜后血管管腔面积的减少主要来自内膜增生,同时也提示外膜有维持血管正常功能和影响血管重塑的作用,而这一作用可能与血管外膜交感神经末梢、滋养血管切断和血管生物物理特性改变有关^[6]。

阿托伐他汀是人工合成的第三代他汀类药物,它主要通过抑制肝内胆固醇合成关键性限速酶—三羟甲基—三甲基—戊二酰辅酶A还原酶,在竞争性抑制胆固醇合成的同时,抑制了甲羟戊酸及其生物物的形成,因而具有多效性。研究表明他汀类药物有改善心血管重塑的作用^[3,7,8]。本研究给予阿托伐他汀干预后,外膜完整侧和去外膜侧的内膜增生均得到明显改善,效果接近缙沙坦组,表明阿托伐他汀可抑制或逆转去外膜后血管内膜的增生,改善血管重塑。这一结果拓宽了他汀类药物调脂功能以外改善血管重塑的范围。

肾素—血管紧张素系统是目前调节高血压发生、发展的一个重要系统,Ang Ⅱ是其主要效应分子之一,其可通过多种途径促进高血压性血管重塑。本研究结果发现,SHR 组不但循环 Ang Ⅱ浓度明显升高,血管局部 Ang Ⅱ浓度亦明显增多,其中去外膜侧又较外膜完整侧升高明显,而且与内膜增生加剧相一致,提示 Ang Ⅱ可能是促去外膜血管内膜增生因子,同时提示完整的血管外膜可削弱局部 Ang Ⅱ浓度的这一作用。本研究中,给予阿托伐他汀干预后,循环 Ang Ⅱ浓度升高,而血管局部 Ang Ⅱ浓度下降,效应与缙沙坦相近,提示阿托伐他汀可能通过改善去外膜后内皮功能,抑制内皮对 ACE 的合成,减少血管局部 Ang Ⅱ生成,发挥抑制血管内膜增生的作用。Mitani 等^[9]曾研究氟伐他汀对高脂血症模型家兔主动脉 ACE 的影响,发现组织 Ang Ⅱ合成减少是由于氟伐他汀能显著降低组织 ACE 浓度和活性所致。本研究应用阿托伐他汀后,血浆 Ang Ⅱ浓度上升,机制可能与血管局部 Ang Ⅱ减少后其通路中醛固酮生成减少,负反馈作用减弱有关。

近年发现的 ACE-2 是肾素—血管紧张素系统的新成员,具有舒血管作用,拮抗具有缩血管作用的 Ang Ⅱ发挥调节血压和抑制血管平滑肌增殖的作用,从而改善血管重塑^[10]。Boehm 等^[11]报道,在敲除 ACE-2 的小鼠体内 Ang Ⅱ水平上升,提示 ACE-2 可对抗 ACE 的作用,削弱 Ang Ⅱ所介导的促进心肌

细胞增殖及纤维化等不良作用。本研究中,SHR 组在外膜完整侧和去外膜侧显著低于正常对照组,去外膜侧又较外膜完整侧明显减少。提示 SHR 血管外膜去除后 ACE-2 进一步减少,其代谢产物相应减少,抑制血管平滑肌增殖作用减弱,与局部升高的 Ang Ⅱ发挥协同作用,共同导致去外膜后血管内膜增生加剧。同时也提示正常外膜可能有抑制局部 ACE-2 蛋白和 mRNA 降低的作用,其具体机制尚不清楚。本研究中,阿托伐他汀提高双侧颈动脉 ACE-2 蛋白和 mRNA 的表达,提示阿托伐他汀可从转录和翻译水平调节 ACE-2 表达。ACE-2 表达上调,一方面使 Ang Ⅱ降解增加而减少 Ang Ⅱ的不利效应,另一方面使 Ang-(1-7)生成增加而发挥拮抗 Ang Ⅱ的有益作用^[12],从而改善血管重塑。至于阿托伐他汀如何上调 ACE-2 的表达,有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Patel S, Shi Y, Niculescu R, Chung EH, Martin JL, Zalewski A. Characteristics of coronary smooth muscle cells and adventitial fibroblasts[J]. *Circulation*, 2000, **101** (5): 524-532
- [2] Li G, Chen SJ, Oparil S, Chen YE, Thompson JA. Direct in vivo evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblasts after balloon injury of rat carotid arteries[J]. *Circulation*, 2000, **101** (12): 1362-365
- [3] 王安才,成蓓,谢晓竟,徐浩. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠心室重构的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, **9** (8): 880-884
- [4] 王安才,成蓓,谢晓竟,徐浩. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠血压和心肌血管紧张素Ⅱ型和2型受体表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (6): 40-44
- [5] 牟华明,祝之明,王海燕,王利娟. 兔血管外膜对血管重构及收缩功能影响的初步观察[J]. *生理学报*, 2003, **55** (3): 290-295
- [6] Gonzalez MC, Arribas SM, Molero F, Fernandez-Alfonso MS. Effect of removal of adventitia on vascular smooth muscle contraction and relaxation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **280** (6): H2876-881
- [7] Su SF, Hsiao CL, Chu CW, Lee TM. Effects of pravastatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2000, **86** (5): 514-518
- [8] 王安才,成蓓. 他汀类药物的抗高血压和改善心室重构作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (6): 737-739
- [9] Mitani H, Bandoh T, Ishikawa J, Kimura M, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effects of fluvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on the increase in vascular ACE activity in cholesterol-fed rabbits[J]. *Br J Pharmacol*, 1996, **119** (6): 1269
- [10] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J]. *Nature*, 2002, **417** (6891): 822-828
- [11] Boehm M, Nabel EG. Angiotensin converting enzyme 2: a new cardiac regulator[J]. *N Engl J Med*, 2002, **347** (22): 1795-797
- [12] Bruell LM, Johnston CL, Tikellis C, Cooper ME. ACE 2, a new regulator of the renin-angiotensin system[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, **15** (4): 166-169

(此文编辑 文玉珊)