

[文章编号] 1007-3949(2007)15-03-0165-04

• 实验研究 •

尾加压素 U^{\oplus} 促进大鼠主动脉合成和分泌内皮素 1 的机制研究张勇刚¹, 魏睿宏², 张 辉³, 李玉光¹, 卜定方⁴, 庞永正⁴, 唐朝枢⁴

(汕头大学医学院 1. 附属第一医院心内科; 2. 附属第二医院内科, 广东省汕头市 515041;

3. 河北工程大学附属医院内科, 河北省邯郸市 056029; 4. 北京大学第一医院心血管病研究所, 北京市 100034)

[关键词] 内科学; 尾加压素 U^{\oplus} ; 内皮素 1; 信号转导; 大鼠; 血管; 放射免疫分析[摘要] 目的 研究尾加压素 U^{\oplus} 刺激大鼠主动脉组织产生和分泌内皮素 1 的作用及其细胞内信号机制。方法

将大鼠主动脉组织薄片和不同浓度尾加压素 U^{\oplus} ($10^{-10} \sim 10^{-7}$ mol/L) 共孵育 3 h 或 6 h, 采用放射免疫法测定组织和孵育液中内皮素 1 含量; 向孵育液中加入不同阻断剂, 观察对尾加压素 U^{\oplus} 诱导内皮素 1 合成效应的影响, 初步探讨尾加压素 U^{\oplus} 作用的细胞内机制。结果 尾加压素 U^{\oplus} 明显刺激内皮素 1 的分泌(孵育液含量)和产生(孵育液和组织内皮素 1 含量总和), 呈现时间和浓度依赖性($10^{-10} \sim 10^{-7}$ mol/L)。孵育 3 h 后, 尾加压素 U^{\oplus} (10^{-8} mol/L) 组内皮素 1 分泌量较对照组高 1.46 倍 ($P < 0.01$), 产生总量较对照组高 87.9% ($P < 0.01$); 孵育 6 h 后, 尾加压素 U^{\oplus} 刺激组(浓度分别为 10^{-10} 、 10^{-9} 、 10^{-8} mol/L 和 10^{-7} mol/L) 内皮素 1 分泌量分别较对照组增加 59.2%、108.0%、159.6% 和 178.0%, 产生总量分别较对照组增加 40.6%、68.4%、103.1% 和 105.7% ($P < 0.01$)。尾加压素 U^{\oplus} 促进内皮素 1 产生的作用能分别被 Ca^{2+} 通道阻断剂尼卡地平、蛋白激酶 C 阻断剂 H_7 、丝裂素活化蛋白激酶抑制剂 PD_{98059} 、mRNA 抑制剂放线菌素 D 以及蛋白合成抑制剂环磷酰胺所抑制, 其中对内皮素 1 分泌作用的抑制率分别为 34.1%、24.5%、32.2%、32.1% 和 27.6% ($P < 0.01$), 对内皮素 1 产生总量的抑制率分别为 33.5%、31.5%、25.8%、28.0% 和 36.8% ($P < 0.01$)。结论 尾加压素 U^{\oplus} 能够促进主动脉组织合成和分泌内皮素 1, 该作用可通过 Ca^{2+} 通道、蛋白激酶 C 以及丝裂素活化蛋白激酶途径来实现, 并提示尾加压素 U^{\oplus} 的缩血管等效应有可能通过促进内皮素 1 的产生来实现。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Stimulating Endothelin-1 Synthesis and Secretion of Rat Aorta by Rat Urotensin U^{\oplus} ZHANG Yong-Gang¹, WEI Rui-Hong², ZHANG Hui³, LI Yu-Guang¹, BU Ding-Fang⁴, PANG Yong-Zheng⁴, and TANG Chao-Shu⁴

(1. Department of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital, 2. Department of Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital, Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041; 3. The Affiliated Hospital, Medical School of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056029; 4. Institute of Cardiovascular Research, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[KEY WORDS] Urotensin U^{\oplus} ; Endothelin 1; Signal Transduction; Rat; Vessel; Radioimmunoassay

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect and signal transduction pathway of Urotensin U^{\oplus} (U^{\oplus}) on endothelin 1 (ET-1) production in cultured aortic tissues of rat. **Methods** Aortic slices were incubated with different concentration of U^{\oplus} ($10^{-10} \sim 10^{-7}$ mol/L) for 3 or 6 h. ET-1 both in medium and tissues were measured with radioimmunoassay. Different inhibitors were added to the medium to study the role of different signal transduction pathways in the stimulating effect of U^{\oplus} on production of ET-1. **Results** The study showed that U^{\oplus} significantly stimulated ET-1 secretion (ET-1 in medium) and production (ET-1 both in medium and tissues) from rat aortic tissues, in a time and concentration dependent manner. After incubation for 3 h, ET-1 secretion and production were increased by 146% and 87.9% respectively in 10^{-8} mol/L of U^{\oplus} group than the control group. After incubation for 6h, ET-1 secretion was increased by 59.2%, 108%, 159.6% and 178.0% in U^{\oplus} (10^{-10} , 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} mol/L) group respectively. And ET-1 production was increased by 40.6%, 68.4%, 103.1% and 105.7% in $10^{-10} \sim 10^{-7}$ mol/L of U^{\oplus} group respectively. Furthermore, the effect of U^{\oplus} (10^{-8} mol/L) were inhibited by 34.1%, 24.5%, 32.2%, 32.1% and 27.6% ($P < 0.01$) in secretion and by 33.5%, 31.5%, 25.8%, 28.0% and 36.8% ($P < 0.01$) in production when incubated with nicardipine, H_7 , PD_{98059} , actinomycin D and cyclophosphamide respectively, which are inhibitors of calcium channel, PKC, MAPK, mRNA production and protein synthesis respectively. **Conclusion** U^{\oplus} could stimulate ET-1 synthesis and secretion in rat aortic tissues, and this effect might be mediated by Ca^{2+} , PKC, and MAPK signal transduction pathway. It was also proposed that U^{\oplus} might play vasoconstrictive actions partly through ET-1 production.

[收稿日期] 2006-11-27 [修回日期] 2007-03-01

[基金项目] 国家自然科学基金(30470730); 中国博士后基金(2003033439); 河北省卫生厅医学科学研究重点课题(2K010)。

[作者简介] 张勇刚, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 课题负责人, 研究方向为心血管发病机制研究, 联系电话为 0754-8258290-3337, E-mail 为 zhangyg8686@hotmail.com。李玉光, 硕士, 教授, 博士研究生导师, 博士后合作教授, 研究方向为冠心病发病机制研究, 联系电话为 0754-8900410, E-mail 为 stydfy@pub.shantou.gd.cn。唐朝枢, 硕士, 教授, 博士研究生导师, 汕头大学医学院博士后合作教授, 研究方向为心血管发病机制研究, 联系电话为 010-66551036, E-mail 为 tangchaoshu@263.net.cn。

尾加压素 (urotensin U) 是一种强烈的缩血管活性肽,最早从鱼的尾部下垂体 (urophysis) 中分离出来^[1,2]。现已证明 U 能够强烈收缩动物大、中动脉血管,作用较内皮素 1 (endothelin-1) 强 10 余倍以上^[2]。U 及其受体 GPR14 (现称 urotensin receptor, UT) 广泛存在于心血管系统^[2], 参与心血管稳态调节以及高血压、再狭窄、心力衰竭等心血管疾病的发病过程^[3-8]。作者前期研究发现 U 能够促进平滑肌细胞内皮素 1 mRNA 表达^[9], 然而对于 U 促进内皮素 1 产生的细胞内机制尚不清楚。为此, 本实验在体外孵育的大鼠主动脉薄片组织上, 研究了 U 刺激血管内皮素 1 产生和释放的作用, 并初步探讨了 U 促进内皮素 1 产生的细胞内机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

雄性 Wistar 大鼠, 体重 180~200 g, 由北京大学医学部实验动物中心提供。大鼠 U (pEHG-TAPECFWKYCI) 为美国 Phoenix Pharmac Inc 产品, 大鼠内皮素 1 放射性免疫测定试剂盒为北京市福瑞生物工程公司产品。尼卡地平 (Nicardipine)、H₇、PD₉₈₀₅₉、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、放线菌素 D (actinomycin D) 为 Sigma 公司产品, 余为市售分析纯。

1.2 大鼠主动脉薄片孵育

大鼠断头处死, 速取胸主动脉, 去除周围脂肪组织, 称重后剪成约 0.5 mm 厚薄片, 分置于 4 °C 的 Krebs-Henseleit (KH) 液中, 根据实验设计加入不同处理因素后, 于 37 °C, 95% O₂, 5% CO₂ 条件下振荡孵育 3~6 h, 血管孵育方法参照文献^[10] 进行。

1.3 实验设计和分组

1.3.1 不同孵育时间对尾加压素 U 刺激内皮素 1 产生的影响 实验分为 3 h 对照组、3 h U 刺激组、6 h 对照组和 6 h U 刺激组 4 组, 对照组孵育液中不加任何处理因素。U 浓度为 10⁻⁸ mol/L, 按时间分别孵育 3 h 或 6 h。

1.3.2 不同浓度尾加压素 U 对内皮素 1 产生的影响 实验分为 5 组, 第 1 组为对照组, 孵育液中不加任何处理因素; 2~5 组为不同浓度 U 刺激组 (U 浓度分别为 10⁻¹⁰、10⁻⁹、10⁻⁸ 和 10⁻⁷ mol/L), 分别孵育 6 h。

1.3.3 不同细胞内信号转导阻断剂对尾加压素 U 刺激内皮素产生效应的影响 在组织和 U (10⁻⁸ mol/L) 共孵育时, 分别加入 Ca²⁺ 通道阻断剂尼卡地平、蛋白激酶 C (PKC) 拮抗剂 H₇、丝裂素活化

蛋白激酶 (MAPK) 拮抗剂 PD₉₈₀₅₉、mRNA 合成抑制剂放线菌素 D 以及蛋白合成抑制剂环磷酰胺, 以探讨 U 刺激内皮素 1 产生和分泌的细胞内信号机制。分为 7 组: 对照组: 不加任何处理因素; ④U 组: 只加 U 浓度为 10⁻⁸ mol/L, 下同; ④U+ 尼卡地平 (10⁻⁵ mol/L) 组; U+ H₇ (10⁻⁶ mol/L) 组; U+ PD₉₈₀₅₉ (10⁻⁵ mol/L) 组。U+ 放线菌素 D (10⁻⁵ mol/L)。⑧U+ 环磷酰胺 (10⁻⁵ mol/L), 分别孵育 6 h。

1.4 放射免疫法测组织和孵育液中内皮素 1 含量

孵育结束后, 收集孵育液和组织, 冻存于 -70 °C。将组织块加入 1 mol/L 醋酸, 煮沸 10 min, 匀浆后离心 (17 kr/min, 4 °C), 弃去沉淀, 收集上清待测。组织和孵育液中内皮素 1 含量测定采用放射免疫法, 参照文献^[11] 进行。实验结果以孵育液中的内皮素 1 含量作为内皮素 1 分泌量指标, 以孵育液和组织内皮素 1 含量总和作为内皮素 1 产生总量指标, 以每毫克湿重组织产生内皮素 1 的量作为基本单位 (ng/g)。

1.5 统计学处理

所得实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析, 组间比较采用 Student-Newmar-Keuls 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 孵育不同时间尾加压素 U 对内皮素 1 产生和分泌的影响

大鼠主动脉组织和含 U (10⁻⁸ mol/L) 孵育液共孵育 3 h 和 6 h 后, 内皮素 1 产生和分泌量呈现时间依赖性增加。孵育 3 h 后, U (10⁻⁸ mol/L) 组分泌量较对照组高 1.46 倍, 产生总量较对照组高 87.9% (P 均 < 0.01); 和 U (10⁻⁸ mol/L) 共孵育 6 h 后, 内皮素 1 分泌量较对照组增加 159.6% ($P < 0.01$), 产生总量增加 103.1% ($P < 0.01$, 表 1)。

2.2 不同浓度尾加压素 U 对内皮素 1 产生和分泌的影响

大鼠主动脉组织与含不同浓度 U 的孵育液共孵育 6 h 后, U 以浓度依赖方式刺激内皮素 1 产生和分泌。10⁻¹⁰、10⁻⁹、10⁻⁸ 和 10⁻⁷ mol/L U 组内皮素 1 分泌量分别较对照组增加 59.2%、108.0%、159.6% 和 178.0% (均为 $P < 0.01$)。同时, 产生总量分别较对照增加 40.6%、68.4%、103.1% 和 105.7% (均为 $P < 0.01$, 表 2)。

表 1. 孵育不同时间尾加压素 U^{127} 对内皮素 1 产生和分泌的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$, ng/g)

| 分 组 | 分泌量 | 组织含量 | 产生总量 |
|---------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 3 h 对照组 | 1.83 \pm 0.20 | 2.64 \pm 0.25 | 4.47 \pm 0.50 |
| 3 h 刺激组 | 4.50 \pm 0.68 ^a | 3.90 \pm 0.26 ^a | 8.40 \pm 0.70 ^a |
| 6 h 对照组 | 2.50 \pm 0.24 | 3.26 \pm 0.29 | 5.76 \pm 0.40 |
| 6 h 刺激组 | 6.49 \pm 0.42 ^b | 5.20 \pm 0.30 ^b | 11.70 \pm 1.0 ^b |

a 为 $P < 0.01$, 与 3 h 刺激组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 6 h 对照组比较。

表 2. 不同浓度尾加压素 U^{127} 对大鼠主动脉内皮素 1 产生和分泌的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$, ng/g)

| 分 组 | 分泌量 | 组织含量 | 产生总量 |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 2.50 \pm 0.24 | 3.26 \pm 0.29 | 5.76 \pm 0.40 |
| U^{127} 10^{-10} mol/L | 3.98 \pm 0.40 ^a | 4.10 \pm 0.40 ^a | 8.10 \pm 0.90 ^a |
| U^{127} 10^{-9} mol/L | 5.20 \pm 0.60 ^a | 4.49 \pm 0.50 ^a | 9.70 \pm 0.80 ^a |
| U^{127} 10^{-8} mol/L | 6.50 \pm 0.40 ^a | 5.80 \pm 0.30 ^a | 11.70 \pm 1.0 ^a |
| U^{127} 10^{-7} mol/L | 6.95 \pm 0.70 ^a | 4.90 \pm 1.79 ^a | 11.85 \pm 1.0 ^a |

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 细胞内信号因子对尾加压素 U^{127} 促进内皮素 1 产生作用的影响

大鼠主动脉组织与 10^{-8} mol/L U^{127} 共孵育 6 h, 同时加入细胞内不同信号转导阻断剂, 结果发现, U^{127} 促进内皮素 1 产生的作用能被尼卡地平、 H_7 、 PD_{98059} 、放线菌素 D 以及环磷酰胺所抑制, 其中对组织内皮素 1 分泌作用的阻断率分别为 34.1%、24.5%、32.2%、32.1% 和 27.6% ($P < 0.01$), 对内皮素 1 产生总量的抑制率分别为 33.5%、31.5%、25.8%、28.0% 和 36.8% ($P < 0.01$, 表 3)。

表 3. 细胞内不同信号阻断剂对尾加压素 U^{127} 促进内皮素 1 产生作用的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$, ng/g)

| 分 组 | 分泌量 | 组织含量 | 产生总量 |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 2.50 \pm 0.24 | 3.26 \pm 0.29 | 5.76 \pm 0.40 |
| U^{127} | 6.49 \pm 0.42 ^a | 5.20 \pm 0.30 ^a | 11.70 \pm 1.0 ^a |
| U^{127} + Nicar | 4.28 \pm 1.89 ^b | 3.50 \pm 0.39 ^b | 7.78 \pm 0.89 ^b |
| U^{127} + H_7 | 4.90 \pm 0.30 ^b | 3.11 \pm 0.30 ^b | 8.01 \pm 1.10 ^b |
| U^{127} + PD | 4.40 \pm 0.30 ^b | 4.28 \pm 0.41 ^b | 8.68 \pm 0.60 ^b |
| U^{127} + ACT | 4.41 \pm 0.50 ^b | 4.02 \pm 0.30 ^b | 8.42 \pm 0.97 ^b |
| U^{127} + CYC | 4.70 \pm 0.40 ^b | 3.20 \pm 0.50 ^b | 7.40 \pm 0.65 ^b |

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 U^{127} 组比较。Nicar: 尼卡地平; PD: PD_{98059} ; ACT: 放线菌素 D; CYC: 环磷酰胺。

3 讨论

尾加压素 U^{127} 是继内皮素 1 之后发现的又一新的

缩血管活性肽, 二者都可以介导血管平滑肌收缩和内皮依赖性血管扩张作用, 促进血管细胞增殖和心肌细胞肥大、调节血管、心肌和肾功能, 收缩气道和肠道平滑肌, 在心血管、肾脏以及肿瘤等疾病发生发展中发挥重要作用^[2, 3]。然而, 两者作用又有不同之处。在哺乳类, U^{127} 的作用具有明显的种属差异性和血管组织部位差异性, 同一血管不同部位受体表达程度不同。 U^{127} 缩血管的最大程度低于内皮素 1, U^{127} 与内皮素 1 既能收缩静脉又能收缩动脉的作用不尽相同, U^{127} 主要作用于动脉血管, 对大、中动脉发挥收缩效应, 而对小血管主要发挥舒张效应^[2]。作者前期研究发现, U^{127} 能够激活血管 NOS 系统, 促进血管组织产生和分泌 NO^{10} , 促进血管外膜精氨酸转运^[12]。 U^{127} 作用的多样性提示, U^{127} 和它的血管活性物质之间呈现十分复杂的网络调节, 共同完成血管的调节过程。前期研究发现 U^{127} 能够促进血管平滑肌细胞产生和分泌内皮素 1, 有报道 U^{127} 促进心肌细胞 $c\text{-fos}$ 和内皮素 1 mRNA 表达^[13]。然而 U^{127} 和内皮素 1 之间相互作用的细胞内机制尚未阐明。

本工作在体外孵育的主动脉组织上, 发现 U^{127} 能够以时间和浓度依赖的方式促进内皮素 1 产生及分泌。 U^{127} 促进内皮素 1 产生及分泌的作用能够被 Ca^{2+} 阻断剂尼卡地平、蛋白激酶 C 阻断剂 H_7 、MAPK 阻断剂 PD_{98059} 所阻断, 并能够被 DNA 交联剂、蛋白抑制剂环磷酰胺和 mRNA 抑制剂放线菌素 D 所抑制, 提示 U^{127} 能够促进主动脉直接合成和分泌内皮素 1, 该作用可能通过 PKC 以及 MAP 途径来实现, 并有 Ca^{2+} 的参与。

Ca^{2+} 、蛋白激酶 C、丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 是调节许多生物活性的重要信号因子。本研究组曾首次报道 U^{127} 能够促进血管平滑肌细胞等细胞增殖^[14], 并通过钙离子、蛋白激酶 C、钙调素依赖的蛋白激酶以及 MAPK 来实现^[15]。Matsusaka 报道 U^{127} 能够以浓度依赖方式促进人类主动脉平滑肌细胞迁移, 该作用依赖 ERK 激活来实现^[16]。 U^{127} 还可通过激活 PKC 途径, 协同 Ang^{127} 收缩内皮剥脱后大鼠主动脉的作用^[17]。Djordjevic 发现 U^{127} 上调肺动脉平滑肌细胞 NADPH 氧化酶同时激活 MAPK^[18]。Watanabe 等^[19] 报道 U^{127} 通过相应受体和 G 蛋白以及 $c\text{-Src}/\text{PKC}/\text{MEK}$ 和 ROCK 途径, 上调巨噬细胞调 ACAT-1 活性, 促使向泡沫细胞转化。 U^{127} 还能够通过激活 MAPKp42/44, 促进人类脐静脉金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 和胶原 I 的表达^[20]。本工作发现 U^{127} 促进 ET 产生和分泌的机制和上述部分报道有相近之处, 但详细机制仍有待于

进一步研究。

内皮素 1 是一种强烈的缩血管活性肽, 在调节血管张力、促进血管平滑肌细胞增殖以及表型转化、参与血管重塑和血管钙化等过程中发挥重要作用^[21], 生理情况下, 血管组织分泌内皮素 1 的作用受到抑制因子和刺激因子的精细调节。血流剪切力、血管活性因子如血栓素、儿茶酚胺、血管紧张素 ① 、生长因子等多种细胞因子和自由基等均能够增加内皮素 1 的分泌, 维生素 D3 加尼古丁诱导大鼠血管钙化同时, 内皮素表达明显上调^[22], 而 NO、cGMP、心房利钠利尿肽和前列环素等则抑制内皮素 1 的产生^[23]。本工作发现 U ① 通过 Ca^{2+} 、蛋白激酶 C 和 MAPK 通路促进大鼠主动脉组织产生、分泌内皮素 1, 表明 U ① 是一种新的促进 ET 分泌的活性因子, 并可通过自分泌和旁分泌方式来实现与其它生物活性因子之间的调节过程。鉴于 U ① 和内皮素 1 均有强烈的缩血管作用, 本工作提示 U ① 有可能通过内皮素 1 的产生来实现缩血管效应。由于生物活性因子之间的相互调控是机体维持自稳态的重要物质基础, 因此对于 U ① 和内皮素 1 之间的作用及其机制以及对心血管稳态调节和心血管发病中的意义, 值得重视和进一步研究。

[参考文献]

- [1] Coulouam Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, et al. Cloning of the cDNA encoding the urotensin ① precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin ① gene in motoneurons of the spinal cord [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (26): 15 803-808.
- [2] Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin ① is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14 [J]. *Nature*, 1999, **401** (6 750): 282-286.
- [3] Watanabe T, Kanome T, Miyazaki A, Katagiri T. Human urotensin ① as a link between hypertension and coronary artery disease [J]. *Hypertens Res*, 2006, **29** (6): 375-387.
- [4] Rakowski E, Hassan GS, Dhanak D, Ohlstein EH, Douglas SA, Giaid A. A role for urotensin ① in restenosis following balloon angioplasty: use of a selective UT receptor blocker [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, **39** (5): 785-791.
- [5] Boussette N, Pottinger J, Ramli W, Ohlstein EH, Dhanak D, Douglas SA, et al. Urotensin ① receptor blockade with SB-611812 attenuates cardiac remodeling in experimental ischemic heart disease [J]. *Peptides*, 2006, **27** (11): 2 919-926.
- [6] Gruson D, Rousseau MF, Ahn SA, van Linden F, Ketelslegers JM. Circulating urotensin ① levels in moderate to severe congestive heart failure: its relations with myocardial function and well established neurohormonal markers [J]. *Peptides*, 2006, **27** (6): 1 527-531.
- [7] Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin ① is raised in hypertension [J]. *J Hypertens*, 2004, **22** (7): 1 341-344.
- [8] Bohm F, Pernow J. Urotensin ① evokes potent vasoconstriction in humans in vivo [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, **135** (1): 25-27.
- [9] 齐永芬, 卜定方, 牛大地, 石彦荣, 张勇刚, 张正浩, 等. 尾加压素 ① 促进血管平滑肌细胞内皮素生成[J]. *科学通报*, 2002, **47** (4): 289-292.
- [10] 姜志胜, 张勇刚, 齐永芬, 许松, 徐少平, 庞永正, 等. 尾加压素 ① 对大鼠主动脉一氧化氮合酶/一氧化氮系统的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2001, **33** (2): 147-149.
- [11] Zhang YG, Li JX, Cao J, Chen JJ, Yang J, Zhang ZK, et al. Effect of chronic hypoxia on contents of urotensin ① and its functional receptors in rat myocardium [J]. *Heart Vessels*, 2002, **16** (2): 64-68.
- [12] Lin L, Ding WH, Jiang W, Zhang YG, Qi YF, Yuan WJ, et al. Urotensin ① activates L-arginine/nitric oxide pathway in isolated rat aortic adventitia [J]. *Peptides*, 2004, **25** (11): 1 977-984.
- [13] 袁俊俊, 潘秀颖, 李玲, 吴国宏. 尾加压素 ① 可促进培养的新生大鼠心肌细胞总蛋白增加, 细胞活力增强, 增加培养心肌细胞 c-fos 和内皮素 1 mRNA 的表达[J]. *心脏杂志*, 2003, **15** (1): 95.
- [14] 张勇刚, 陈亚红, 马春艳, 齐永芬, 庞永正, 杨军, 等. 尾加压素 ① 的促丝裂作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (1): 14-16.
- [15] 张勇刚, 齐永芬, 夏春芳, 庞永正, 杨军, 张肇康, 等. 尾加压素 ① 对血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2001, **17** (2): 155-157.
- [16] Matsusaka S, Wakabayashi I. Enhancement of vascular smooth muscle cell migration by urotensin ① [J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2006, **373** (5): 381-386.
- [17] Wang YX, Ding YJ, Zhu YZ, Shi Y, Yao T, Zhu YC. Role of PKC in the novel synergistic action of urotensin ① and angiotensin ① and in urotensin ① induced vasoconstriction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, **292** (1): H348-359.
- [18] Djordjevic T, BelAiba RS, Bonello S, Pfeilschifter J, Hess J, Gorlach A. Human urotensin ① is a novel activator of NADPH oxidase in human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (3): 519-525.
- [19] Watanabe T, Suguro T, Kanome T, Sakamoto Y, Kodate S, Hagiwara T, et al. Human urotensin ① accelerates foam cell formation in human monocyte-derived macrophages [J]. *Hypertension*, 2005, **46** (4): 738-744.
- [20] Wang H, Mehta JL, Chen K, Zhang X, Li D. Human urotensin ① modulates collagen synthesis and the expression of MMP-1 in human endothelial cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, **44** (5): 577-581.
- [21] 胡涛, 贾国良, 王海昌, 郭文怡, 李震, 曹燕杰, 王晓燕. 内皮素对大鼠主动脉血管平滑肌细胞骨桥蛋白表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (6): 737-740.
- [22] 吴胜英, 张宝红, 蒋宏峰, 潘春水, 庞永正, 唐朝枢, 齐永芬. 血管钙化对血管组织内皮素表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (4): 277-282.
- [23] Marasciulo FL, Montagnani M, Potenza MA. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function [J]. *Curr Med Chem*, 2006, **13** (14): 1 655-665.

(此文编辑 李小玲)