

[文章编号] 1007-3949(2011)19-01-0039-05

• 实验研究 •

血管紧张素 (1-7)对血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 激活人脐静脉内皮细胞 p38MAPK 通路的拮抗作用

梁长清¹, 杨志明², 龚鸿裕¹, 卢万可¹, 高 然¹, 张娜娜²

(1. 深圳市宝安区人民医院急诊科, 深圳市 518101; 2 山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 血管紧张素 (1-7); 血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$; p38丝裂原活化蛋白激酶; 内皮细胞; 炎症

[摘要] 目的 探讨血管紧张素 (1-7) [Ang-(1-7)] 阻断血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 致炎作用的可能机制。方法 原代培养人脐静脉内皮细胞, 取 2~5 代用于实验。培养细胞随机分两组: iv 组: 对照组, Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 组和 Ang $\text{Ang}(\text{I})$ + 不同浓度 Ang (1-7) 组; $\text{Ang}(\text{I})$ 组: 对照组, Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 组, Ang (1-7) 组, Ang $\text{Ang}(\text{I})$ + Ang-(1-7) 组, Ang $\text{Ang}(\text{I})$ + Ang (1-7) + A-779 组, A-779 组。用免疫印迹法测定细胞 p38MAPK 磷酸化表达。培养细胞用 RT-PCR 法测定 Ang(1-7) 的特异性受体 Mas 受体的表达。结果 100 nmol/L Ang(1-7) 可以拮抗 100 nmol/L Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 诱导的人脐静脉内皮细胞 p38MAPK 磷酸化表达, 且呈剂量依赖性。随着 Ang(1-7) 剂量的增加 p38MAPK 磷酸化表达逐渐减弱, 在 1000 nmol/L Ang(1-7) 时即有明显减弱。Ang(1-7) 受体特异性拮抗剂 A-779 可显著抑制 Ang(1-7) 的此作用。结论 Ang(1-7) 呈剂量依赖性拮抗 Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 激活人脐静脉内皮细胞 p38MAPK 通路的作用。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

The Effect of Angiotensin(1-7) on Phosphorylation of p38 MAP K inases Induced by Angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$ in Human Umbilical Vein Endothelial Cells

LIANG Chang-Qing¹, YANG Zhi-Ming², GONG Hong-Yu¹, LU Wan-Ke¹, GAO Ran¹, and ZHANG Na-Na²

(1 Department of Emergency, The Shenzhen People's Hospital of Bao'an District, Shenzhen 518101, China; 2 Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[KEY WORDS] Angiotensin(1-7); Angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$; P38MAPK; Endothelial Cells; Inflammation

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of angiotensin(1-7) on inhibiting the inflammation induced by angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$. **Methods** Cultured human umbilical vein endothelial cells(HUVEC) were randomly divided into different groups, then incubated in the presence of Ang(1-7), Ang $\text{Ang}(\text{I})$ and the specific inhibitor of Ang(1-7), A-779 and so on. The phosphorylation of p38MAPK were determined by Western blot and the mRNA for the mas receptor were determined by reverse transcriptional PCR. **Results** Ang(1-7) dose-dependently inhibited the phosphorylation of p38MAPK induced by Ang $\text{Ang}(\text{I})$ in HUVECs. The expression of p38MAPK phosphorylation died down markedly at 1000 nmol/L of Ang(1-7). Pre-treatment with A-779 for 10 min in HUVEC before Ang(1-7) and Ang $\text{Ang}(\text{I})$ used, the expression of p38MAPK phosphorylation was nonsignificantly changed. **Conclusion** Ang(1-7) effectively represses the phosphorylation of p38MAPK induced by Ang $\text{Ang}(\text{I})$ in HUVEC.

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是重要的体液调节系统, 血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ (angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$) 是该系统的重要生物活性肽。研究表明, Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 可通过 AT1 受体激活 p38MAPK 通路^[1], 从而诱导多种炎症因子的表达, 促进单核细胞与内皮细胞黏附、浸润, 介导炎症反应, 参与 As 形成^[2-4]。而血管紧张素 (1-7) [angio-

tensin(1-7), Ang(1-7)] 是 RAS 的新成员, 具有利尿、降血压、抗增生等拮抗 Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 的作用^[5-12]。Ang(1-7) 能否拮抗 Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 激活内皮细胞 p38MAPK 通路, 从而可能阻断炎症反应的作用, 国内外未见相关文献报道。本实验旨在探讨 Ang(1-7) 拮抗 Ang $\text{Ang}(\text{I})$ 促炎作用的可能机制, 进一步明确 Ang(1-7) 的心血管保护作用, 为心血管疾病防治和用药提供新的

[收稿日期] 2010-09-07

[作者简介] 梁长清, 硕士, 主治医师, 主要研究方向冠心病临床与基础, Email 为 lcqt3@hotmail.com。

理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

健康新生儿脐带(山西医科大学第二医院妇产科提供);胎牛血清(杭州四季青公司);DMEM培养基(Gibco公司);血管紧张素 E (Sigma公司);血管紧张素(1-7)(AnaSpec公司产品);A-779(Alexis公司);磷酸化 p38MAPK sc-17852-R 单克隆抗体(Santa Cruz公司);p38MAPK 5F11单克隆抗体及蛋白抽提试剂盒(Cell signaling公司);HRP标记的羊抗兔 IgG及 DAB 染色试剂盒(DAKO 公司);AEC 染色试剂盒(武汉博士德公司)。

1.2 人脐静脉内皮细胞的培养和鉴定

采用酶消化法进行原代人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell HUVEC)培养,无菌取分娩 4 h健康新生儿脐带,用 PBS缓冲液冲洗干净,以 0.1% I型胶原酶 37℃消化 10 min 终止消化后收集消化液,1 kr/min 离心 8 min 弃上清液。加入 DMEM 培养基,在 5% CO₂, 37℃培养箱内培养。待细胞生长达亚融合状态时,以 0.25% 胰蛋白酶消化、传代。选择生长良好的第 2~5 代细胞用于实验。采用形态学及抗 α 因子抗体免疫荧光染色行内皮细胞鉴定。

1.3 实验分组

将生长在 25 cm² 培养瓶中无血清静止培养了 16 h 的 HUVEC,按以下分组加入不同的干预因素进行实验。

1.3.1 磷酸化 p38MAPK 测定 iv 组: 对照组为培养液不加干扰因素;④Ang E (100 nmol/L)组;④- 组(Ang E + Ang(1-7)组)分别加入 Ang(1-7) 10、100、1 000 nmol/L 和 10 000 nmol/L 后再加入 Ang E 100 nmol/L。④组: 对照组为培养液不加干扰因素;④Ang E (100 nmol/L)组;④Ang(1-7)(1 000 nmol/L)组; Ang E (100 nmol/L)+ Ang(1-7)(1 000 nmol/L)组; Ang E + Ang(1-7)+ A-779(10 μ mol/L)组; A-779(10 μ mol/L)组。

1.3.2 Mas受体测定 - 组分别加入 Ang(1-7) 0、10、100、1 000 和 10 000 nmol/L 20 分钟后用 Trizol 抽提 RNA,用 RT-PCR 法检测 mRNA。

1.4 实验方法

1.4.1 Western blotting 抽提总蛋白^[11]及核蛋白^[12]定量后,将样品变性、加样,经 10% 丙稀酰胺凝胶行不连续 SDS-PAGE 电泳,电转移至硝酸纤维素滤膜上。转膜后用封闭液室温下封闭 1 h 洗膜后

分别孵育磷酸化 p38MAPK 单克隆抗体、p38MAPK 单克隆抗体(内参照) 4℃过夜(工作浓度 1:500),及孵育相应的 HRP 标记的羊抗兔 IgG,室温 1 h。最后用 AEC 染色,待其显色完成置于图像分析系统进行图像扫描及强度分析。

1.4.2 RT-PCR 用 Trizol 抽提 RNA,将 RNA 逆转录生成的 cDNA 作为模板进行扩增。Mas 受体引物序列:上游引物 5'-GTT GAG GAA CCC ACG AAC-3';下游引物 5'-GAA AGA GCC CAC AGA AGG-3';目的产物的扩增片段为 448 bp。PCR 反应条件为:94℃变性 30 s 55℃退火 30 s 72℃延伸 30 s 循环 35 次。扩增产物用质量浓度为 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色显示,凝胶图象分析系统进行分析。

1.5 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,全部分析用 SPSS 13.5 统计软件包完成,用方差分析进行统计学处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人脐静脉内皮细胞的培养与鉴定

刚分离的人脐静脉内皮细胞呈圆形或椭圆形,多呈小团存在,4 h 后细胞开始贴壁生长,之后很快生长成为多数单层小多角型集落,3~5 天开始融合形成排列紧密的单层细胞。细胞呈鹅卵石样镶嵌排列,无重叠生长现象,细胞多呈多角形(图 1)。在倒置显微镜下,细胞呈梭形鱼贯状排列或多角形镶嵌排列;透射电镜下,部分内皮细胞中可见特征性的 Weibel-Palade 小体;抗 α 因子抗体染色阳性(图 2)。表明所分离培养的细胞为血管内皮细胞。

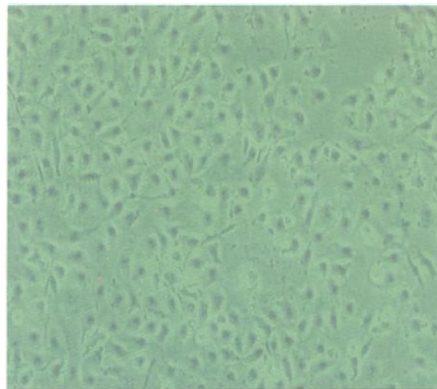


图 1 光镜下正常生长的脐静内皮细胞($\times 100$)

Figure 1 The normal shape of HUVEC in light microscope ($\times 100$)

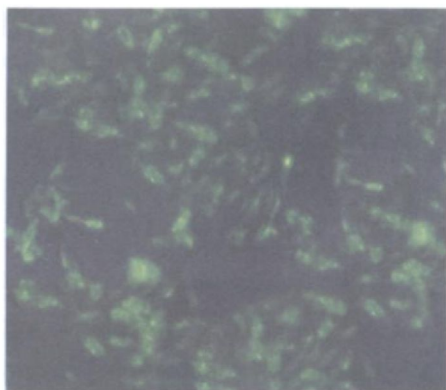


图 2 (11)因子免疫荧光染色的脐静脉内皮细胞 ($\times 200$)

Figure 2 (11) factor immunofluorescence staining of HUVEC ($\times 200$)

2.2 Ang(1-7)拮抗 AngⅡ诱导的 p38 MAPK 磷酸化作用的浓度依赖性

与对照组比较, 100 nmol/L AngⅡ显著增加 HUVEC p38MAPK 磷酸化表达; 在分别加入 10、100、1 000 nmol/L 和 10 000 nmol/L Ang(1-7)作用基础上, 加入 100 nmol/L AngⅡ作用于培养细胞, 可见 Ang(1-7)呈剂量依赖性抑制 AngⅡ的促 HUVEC p38MAPK 磷酸化表达作用, 其中 1 000 nmol/L 和 10 000 nmol/L Ang(1-7)的抑制作用最强, 与 AngⅡ组比较, p38MAPK 磷酸化表达分别减少 1.95 ± 0.07 和 2.13 ± 0.11 倍 ($P < 0.005$, $n = 6$) (图 3 和表 1) (其中 AngⅡ激活 p38MAPK 磷酸化的 EC_{50} 值为 89.50 nmol/L; Ang(1-7)抑制 p38MAPK 磷酸化的 IC_{50} 值为 201.73 nmol/L)。

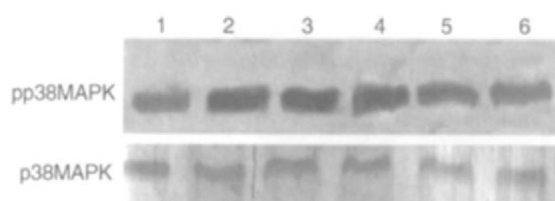


图 3 Ang(1-7)拮抗 AngⅡ诱导的 p38 MAPK 磷酸化作用的浓度依赖性 1 为对照组, 2 为 AngⅡ组, 3~6 分别为 AngⅡ+ 10、100、1000 和 10000 nmol/L Ang(1-7)组。

Figure 3 Concentration-dependent effect of angiotensin-(1-7) on phosphorylation of p38 MAPK induced by AngⅡ

2.3 Ang(1-7)对 AngⅡ诱导的 p38 MAPK 磷酸化表达的影响

与对照组比较, 100 nmol/L AngⅡ显著增加 HUVEC p38MAPK 磷酸化表达 (2.17 ± 0.18 , $P < 0.005$); 单独将 1 000 nmol/L Ang(1-7)作用于培养

细胞, 可以检测到少量的磷酸化 p38MAPK 出现, 与对照组比较差异无统计学意义。而在提前加入了 Ang(1-7) (1 000 nmol/L) 作用后再加入 AngⅡ (100 nmol/L), 则 p38MAPK 磷酸化表达较 AngⅡ组明显减少 (0.67 ± 0.09 , $P < 0.001$, $n = 6$)。同时, 与 AngⅡ组比较, Ang(1-7) + AngⅡ + A-779 组 HUVEC p38MAPK 磷酸化无明显变化 (2.21 ± 0.27 , $P > 0.05$, $n = 6$), 表明 A-779 可拮抗 Ang(1-7)的作用 (图 4 和表 2)。

表 1 Ang(1-7)拮抗 AngⅡ诱导的 p38 MAPK 磷酸化作用的浓度依赖性

Table 1 Concentration-dependent effect of angiotensin-(1-7) on phosphorylation of p38 MAPK induced by AngⅡ

分 组	浓度 (nmol/L)	n	pp38MAPK / p38MAPK
对照组	—	6	1.00 ± 0.13
AngⅡ	100	6	2.28 ± 0.22^a
AngⅡ+ Ang(1-7)	100+ 10	6	2.19 ± 0.23
AngⅡ+ Ang(1-7)	100+ 100	6	1.67 ± 0.15^b
AngⅡ+ Ang(1-7)	100+ 1000	6	1.33 ± 0.11^b
AngⅡ+ Ang(1-7)	100+ 10000	6	1.09 ± 0.07^b

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与 AngⅡ组比较。

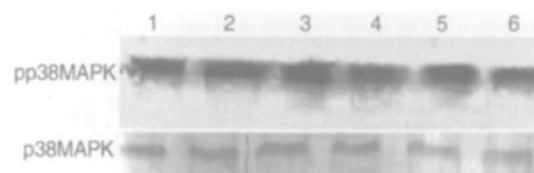


图 4 Ang(1-7)对 AngⅡ诱导的 p38 MAPK 磷酸化的影响 1 为对照组, 2 为 Ang(1-7)组, 3 为 AngⅡ组, 4 为 AngⅡ+ Ang(1-7)组, 5 为 AngⅡ+ Ang(1-7) + A-779 组, 6 为 A-779 组。

Figure 4 Effect of angiotensin-(1-7) on phosphorylation of p38 MAPK induced by AngⅡ

表 2 Ang(1-7)对 AngⅡ诱导的 p38 MAPK 磷酸化的影响

Table 2 Effect of angiotensin-(1-7) on phosphorylation of p38 MAPK induced by AngⅡ

分 组	浓度 (nmol/L)	n	pp38MAPK / p38MAPK
对照组	—	6	1.00 ± 0.08
Ang(1-7)	1000	6	1.22 ± 0.12
AngⅡ	100	6	2.17 ± 0.18^a
AngⅡ+ Ang(1-7)	100+ 1000	6	0.67 ± 0.09^b
AngⅡ+ Ang(1-7) + A-779	100+ 1000+ 10000	6	2.21 ± 0.27^a
A-779	10000	6	1.05 ± 0.11

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与 AngⅡ组比较。

2.4 人脐静脉内皮细胞表达 Mas 受体的 mRNA

运用 RT-PCR 法将 RNA 逆转录生成的 cDNA 作为模板进行扩增,检测到 HUVEC 可以表达由 Mas cDNA 编码的 mRNA,片段长度为 448 bp 提示在 HUVEC 上存在有 Ang (1-7) 的特异性受体 Mas 受体,且电泳图显示该受体的表达随 Ang (1-7) 加入量的增加而增加 (图 5)。

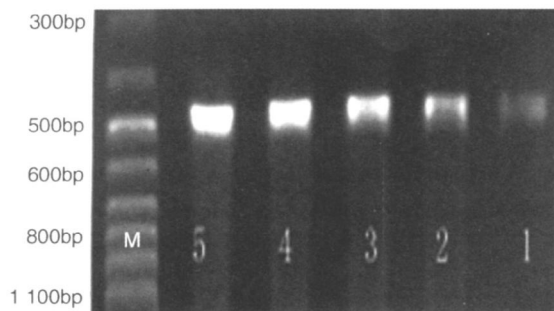


图 5 Mas 受体的 mRNA M 为 Mark, 1~5 分别为 0、10、100、1 000 nmol/L 和 10 000 nmol/L Ang (1-7) 组。

Figure 5 The mRNA of the Mas receptor

3 讨 论

细胞对外界刺激的调节反应是通过细胞内信号转导通路对信号的快速传递来实现的。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是生物体内重要的信号转导系统之一, p38 属于 MAPK 家族, 主要参与炎症反应的调控^[24]。Ang \textcircled{E} 可以激活多种细胞 (包括平滑肌细胞、肾小球系膜细胞、内皮细胞等) p38 信号通路从而介导一系列炎症反应。目前研究证明在 HUVEC Ang \textcircled{E} 主要通过 AT1 受体途径使 p38 磷酸化而激活 p38MAPK^[13-15], 这种作用可以被氯沙坦 (血管紧张素 \textcircled{E} AT1 受体拮抗剂) 阻断, 微摩尔浓度的氯沙坦可以完全阻断由 Ang \textcircled{E} 所导致的 MAPK 磷酸化作用。在 HUVEC 含有合成 Ang \textcircled{E} 所需的酶类, 而 Ang \textcircled{E} 的浓度在内皮细胞要远远高于血浆的浓度^[16]。小鼠近曲小管细胞 Ang(1-7) 可以拮抗 Ang \textcircled{E} 激活 p38MAPK 通路的作用^[17]。实验单独将 Ang \textcircled{E} 作用于培养的内皮细胞, 结果显示磷酸化 p38MAPK 明显增多, 与上述结果一致。

Ang(1-7) 是 RAS 的一个新成员, 由 Angiv 和 Ang \textcircled{E} 在内切酶作用下生成, 具有利钠利尿、降低血压、抗增生等拮抗 Ang \textcircled{E} 的作用。研究证明在 HUVEC 中含有丰富的 ACE2 而 ACE2 可以催化 Ang(1-7) 的生成。已证明在近曲小管 Ang(1-7) 的合成

经由 ACE2 途径^[18]。Ang(1-7)、ACE2 Mas 蛋白已被免疫组织化学法证明存在于小鼠近曲小管细胞, 提示 Ang(1-7) 可由旁分泌系统产生并作用于局部组织^[19]。Ang(1-7) 可使前列环素释放增多、激活 cAMP 蛋白激酶 A, 使 cAMP 产生增加, 从而抑制平滑肌细胞增殖。此外, Ang(1-7) 可以刺激小鼠近曲小管细胞产生花生四烯酸; 直接激活细胞质磷酸酯酶, 阻断 p38MAPK 的活化^[20]。本研究显示在 HUVEC Ang(1-7) 通过抑制 p38MAPK 通路的激活而减低了 Ang \textcircled{E} 刺激内皮细胞产生的炎症反应, 且呈剂量依赖性。同时, 实验观察到 Ang(1-7) 单独作用于 HUVEC 对 p38MAPK 的磷酸化阻抑作用微弱。但 Ang(1-7) 在 HUVEC 是否可以直接作用于 p38MAPK 通路, 目前研究尚少。

虽然 Ang(1-7) 对 Ang \textcircled{E} 的受体 AT1、AT2 有一定的亲和力, 但有资料显示在 HUVEC 和其他细胞表面存在有 Ang(1-7) 的特异性受体^[21]。Santos 等^[22]分离出了 Ang(1-7) 的特异性受体 G 蛋白偶联蛋白 Mas。同样, 本研究发现 HUVEC 可以表达 Mas mRNA。本实验发现 Ang(1-7) 受体拮抗剂 D-Ala⁷-Ang(1-7) 完全阻断了 Ang(1-7) 拮抗 Ang \textcircled{E} 激活 p38MAPK 通路的作用, 进一步证明了 HUVEC 上 Ang(1-7) 特异性受体的存在。最近, Silva 等^[23]在 SD 大鼠动脉上研究发现了 Ang(1-7) 受体亚型存在的证据。在牛动脉内皮细胞, 非 AT1、AT2 选择性受体拮抗剂可以竞争结合¹²⁵I 标记的 Ang(1-7)^[24]。在大鼠心肌细胞, Ang(1-7) 阻断 ERK 1/2 磷酸化作用, 而此作用在转染 Mas 受体的反义寡核苷酸后的细胞中消失。上述进一步证明了 Mas 受体是 Ang(1-7) 发挥作用的结合位点^[25]。

综上所述, 本研究揭示, 在 HUVEC 由 ACE2 催化生成的 Ang(1-7) 与其特异性受体 Mas 结合, 阻断了由 Ang \textcircled{E} 介导的 p38MAPK 磷酸化作用, 从而可能拮抗 Ang \textcircled{E} 的局部致炎作用, 减少内皮细胞的炎症反应, 发挥内源性抗动脉粥样硬化作用。

[参考文献]

- [1] Terebessy T, Masszi A, Fintha A, et al. Angiotensin \textcircled{E} activates the human renin promoter in an in vitro model: the role of c-Jun-N-terminal kinase[J]. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2184-191.
- [2] Takeuchi K. Signal transduction systems of angiotensin \textcircled{E} receptors[J]. Nippon Rinsho 1999; 57(5): 1070-077.
- [3] Tian W, Zhang Z, Cohen DM. MAPK signaling and the kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol 2000; 279(4):

F593-F604

- [4] Jians Y, Han JH. P38 MAPK signal transduction pathway [J]. Chin Bull Life Sci 1999, 11(3): 102-106
- [5] Bovy PR, Trapani AJ, Mabo EG, et al. A carboxy-terminus truncated analogue of Angiotensin- II [Angiotensin-(1-7)] provides an entry to a new class of Angiotensin- II antagonists [J]. J Med Chem, 1989, 32 (4): 520-522
- [6] Heller J, Kramer HJ. Effect of intrarenal infusion of Angiotensin-(1-7) in the dog: II. kidney blood pressure 2000 23(2): 89-94
- [7] Loot AE, Roks AM, Henning RH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats [J]. Circulation, 2002, 105, 1 548-550
- [8] Freeman EJ, Chisohn GM, Ferrario CM, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth [J]. Hypertension, 1996, 28(1): 104-108
- [9] O'connor MM, Yujovsky I, Gorzalczy S, et al. Angiotensin (1-7) inhibits the angiotensin II-enhanced norepinephrine release in cecate hypertensive rats [J]. Regul Pept, 2004, 118, 45-49
- [10] 曾武涛, 马虹, 鲁伟, 等. 血管紧张素-(1-7)在血管紧张素 II 诱导心肌细胞肥大中的作用 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28, 460-463
- [11] 曾武涛, 马虹, 王礼春, 等. 血管紧张素-(1-7)在内皮素诱导血管平滑肌细胞增殖反应中的作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3 (2): 107-109
- [12] Ferrario CM, Averill DB, Brosnahan KB, et al. Vasopressinase inhibition and Ang-(1-7) in the spontaneously hypertensive rat [J]. Kidney Int, 2002, 62, 1 349-357
- [13] Guo RW, Yang LX, Li MQ, et al. Angiotensin II induces NF- κ B activation in HUVEC via the p38 MAPK pathway [J]. Peptides, 2006, 27 (12): 3 269-275
- [14] Guo RW, Yang LX, Wang H, et al. Angiotensin II induces matrix metalloproteinase-9 expression via a nuclear factor- κ B-dependent pathway in vascular smooth muscle cells [J]. Regul Pept, 2008, 147: 37-44
- [15] 刘宏, 杨丽霞, 郭瑞威. 血管紧张素 II 通过核因子 κ B上调巨噬细胞基质金属蛋白酶诱导因子的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(8): 669-673
- [16] Sekaly MG, Arant Jr BS, Seney Jr FD. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments [J]. J Clin Invest, 1990, 86, 1 352-357
- [17] Su Z, Zimpelmann J, Bums KD. Title Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells [J]. Kidney Int, 2006, 69, 2 212-218
- [18] Li N, Zimpelmann J, Cheng K, et al. The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin-(1-7) by rat proximal tubules [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 288(2): F353-F362
- [19] Chappell MC, Modrall JG, Diz DL, et al. Novel aspects of the renal rennin-angiotensin system: Angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation [J]. Contrib Nephrol, 2004, 143, 77-89
- [20] Andreata van Leyen S, Romero MF, Khosla MC, et al. Modulation of phospholipase A2 activity and sodium transport by angiotensin-(1-7) [J]. Kidney Int, 1993, 44, 932-936
- [21] Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Baracho NC, et al. Characterization of a new angiotensin antagonist selective for angiotensin-(1-7): evidence that the actions of angiotensin-(1-7) are mediated by specific angiotensin receptors [J]. Brain Res Bull, 1994, 35, 293-298
- [22] Santos RA, Simoes Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 8 258-263
- [23] Silva DM, Vianna HR, Cortes SF, et al. Evidence for a new angiotensin-(1-7) receptor subtype in the aorta of Sprague-Dawley rats [J]. Peptides, 2007, 28 (3): 702-707
- [24] Tallant EA, Lu X, Weiss RB, et al. Bovine aortic endothelial cells contain an angiotensin-(1-7) receptor [J]. Hypertension, 1997, 29, 388-393
- [25] Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin-(1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the mas receptor [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289, H1 560-566

(此文编辑 李小玲)