

AVE0991 改善大鼠心肌梗死后心室重塑和心功能

曾武涛¹, 陈伟燕², 冷秀玉¹, 孙秀婷¹, 李翠玲³, 戴 刚⁴, 邓森林⁵, 吴淑云⁵, 李华龙⁵, 李劭昊⁵
(中山大学附属第一医院 1. 心血管医学部心内科, 3. 超声科, 4. 心血管医学部辅助循环实验室, 广东省广州市 510080;
2. 广州医学院第二附属医院 ICU, 广东省广州市 510260; 5. 中山大学北校区中山医学院, 广东省广州市 510080)

[关键词] 血管紧张素; AVE0991; 心肌梗死; 心室重塑; 心功能

[摘要] 目的 观察血管紧张素(1-7) [angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)] 的非肽类似物 AVE0991 对大鼠心肌梗死后心室重塑和心功能的影响。方法 40 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠随机分成假手术组、模型组、AVE0991 组和 AVE0991 + A-779 组, 分别施予假手术或冠状动脉左前降支结扎术, 术后 4 周在超声下检测左心室短轴缩短率(LVFS)、射血分数(LVEF)等心功能指标以及心脏结构指标, 并取心脏分别行 Masson 和 HE 染色, 测量心脏梗死面积及心肌细胞直径。结果 术后 4 周, 心脏超声提示心肌梗死大鼠的收缩期和舒张期左心室内径(LVDs 和 LVDd)较假手术组明显增大, 室间隔明显变薄, AVE0991 可在一定程度上减轻室间隔的变薄, 而 LVDs 和 LVDd 在模型组、AVE0991 组和 AVE0991 + A-779 组之间差异无显著性。心肌梗死大鼠 LVFS 及 LVEF 较假手术组均明显下降, 而 AVE0991 与模型组比较, LVFS ($P < 0.05$) 及 LVEF ($P < 0.05$) 均有明显改善。左心室质量指数(LVMI)在模型组、AVE0991 组和 AVE0991 + A-779 组中明显增加, 较假手术组差异有显著性, 经 AVE0991 治疗后, LVMI 较模型组有减轻($P < 0.01$)。HE 染色显示, AVE0991 组较模型组能明显减少心肌梗死后大鼠心肌细胞的直径($P < 0.05$)。Masson 染色显示, AVE0991 组大鼠心肌梗死面积较模型组略有下降($P < 0.01$)。而 AVE0991 以上的保护作用均可被 Ang-(1-7) 特异性受体抑制剂 A-779 抵消。结论 AVE0991 能减轻大鼠急性心肌梗死后诱导的心室重塑, 改善心功能, 其作用可能通过 Ang-(1-7) 的 Mas 受体起作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

AVE0991 Attenuates Ventricular Remodeling and Protects Cardiac Function in Rats After Myocardial Infarction

ZENG Wu-Tao¹, CHEN Wei-Yan², LENG Xiu-Yu¹, SUN Xiu-Ting¹, LI Cui-Ling³, DAI Gang⁴, DENG Shen-Lin⁵, WU Shu-Yun⁵, LI Hua-Long⁵, and LI Jie-Hao⁵

(1. Division of Cardiology, Cardiovascular Medical Department, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; 3. Doppler Ultrasonic Department, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 4. The Key Lab on Assisted Circulation, the Ministry of Health, Guangzhou 510080, China; 5. North Campus of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[KEY WORDS] Angiotensin; AVE0991; Myocardial Infarction; Ventricular Remodeling; Cardiac Function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the beneficial effects of nonpeptide angiotensin-(1-7) [Ang-(1-7)] analogue AVE0991 on ventricular remodeling and cardiac dysfunction in rats induced by myocardial infarction (MI). **Methods**

Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham operation group, control group, AVE0991 group and AVE0991 + A-779 group. MI was induced by left coronary artery ligation. After 4 weeks of treatment, transthoracic echocardiography (TTE) was used to evaluate cardiac function. The left ventricle wet weight was recorded, normalized for body weight. Left ventricle serial sections were dyed with Masson or hematoxylin-eosin (HE) stain to quantify the

[收稿日期] 2010-10-11

[基金项目] 广东省科技计划项目(2005B10401020 和 2009B080701013); 中山大学青年教师培育项目(10ykpy113)资助

[作者简介] 曾武涛, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心脏疾病的介入治疗, 联系电话为 020-87755766-8164, E-mail 为 meirer@21cn.com。陈伟燕, 硕士, 医师, 研究方向为心血管疾病的诊治, E-mail 为 sam11124@163.com。通讯作者冷秀玉, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病的诊治, 联系电话为 020-87755766-8836, E-mail 为 zwtxy@tom.com。

infarct size and diameter measurement of cardiomyocytes. **Results** Four weeks after MI, rats with MI demonstrated significantly increase in the left ventricular end-diastolic (LVDd) and end-systolic dimension (LVDs) and decrease in interventricular septum end-systolic (IVSs) and end-diastolic thickness (IVSd), left ventricular fractional shorting (LVFS) and left ventricular ejection fraction (LVEF). AVE0991 treatment attenuated the decrease in LVFS ($25.5\% \pm 7.3\%$ vs $18.4\% \pm 3.3\%$, $P < 0.05$) and LVEF ($44.8\% \pm 7.6\%$ vs $32.7\% \pm 6.5\%$, $P < 0.05$) compared to control group.

AVE0991 also reduced MI-induced hypertrophy as quantified by myocyte diameter measurements (vs control group, $17.6 \pm 2.4 \mu\text{m}$ vs $22.9 \pm 3.9 \mu\text{m}$, $P < 0.05$). In addition, left ventricular mass index (LVMI) (2.54 ± 0.25 vs 2.93 ± 0.34 , $P < 0.01$) and infarct size ($42.6\% \pm 3.6\%$ vs $50.9\% \pm 4.4\%$, $P < 0.01$) were slightly reduced in AVE0991 group compared to control group. In addition, the specific antagonist for Ang-(1-7), [D-Ala7]-Ang-(1-7) (A-779), showed a tendency to diminish the protective effects of AVE0991. **Conclusion** AVE0991 could attenuate ventricular remodeling and improve cardiac function induced by acute myocardial infarction in rats, its effects may play a role through the specific Mas receptor for Ang-(1-7).

血管紧张素(1-7) [angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)]是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中主要致病因子血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)的内源性拮抗因子,具有抗增殖、抑制纤维化、舒张血管等心血管保护作用^[1-3]。Ang-(1-7)所展现的独特的心血管保护作用越来越受到关注,但Ang-(1-7)作为一个肽类物质,难以通过口服起作用,大大限制了其应用。AVE0991是新近合成的、可供口服的Ang-(1-7)非肽类似物,研究表明AVE0991在体外与Ang-(1-7)作用于相同的受体Mas,可通过口服激活且不被蛋白水解酶水解破坏,解决了Ang-(1-7)作为口服药物难以起作用的难题,为进一步研究Ang-(1-7)的作用以及将来作为临床药物治疗提供了极大的有利条件^[4]。本研究拟在大鼠急性心肌梗死模型上探讨AVE0991对心肌梗死后左心室重塑及心功能的影响,以期临床防治急性心肌梗死后心室重塑,改善心功能提供新的理论和方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

取40只雄性SD大鼠,8周龄,体重220~260 g(由中山大学动物实验中心提供),随机分成4组,每组10只:(1)假手术组,不给予冠状动脉结扎及任何处理;(2)模型组,施予冠状动脉结扎,术后以PEG-400 0.5 mL/d灌胃4周;(3)AVE0991组,施予冠状动脉结扎,术后每天以AVE0991 1 mg/kg^[5]溶于PEG-400 0.5 mL中灌胃4周;(4)AVE0991 + A-779组,施予冠状动脉结扎,术后以AVE0991 1 mg/kg溶于PEG-400 0.5 mL中灌胃4周,并以A-779 576 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 经微泵持续颈静脉注入。目前关于AVE0991的相关药效学及药代动力学资料基本

缺乏,本文对AVE0991的剂量选取基于目前国际上发表的相关文章所用的有效剂量,同时在AVE0991发明专利中(Heitsch H, Wiemer G. Patent number: WO2000/68226-A1)报道,AVE0991在1~20 mg/kg的剂量范围内为其常用剂量范围。

1.2 大鼠急性心肌梗死模型的制作

术前称重,并测量尾动脉血压。参照文献[6]的手术方式,用3%戊巴比妥钠(0.1 mL/100 g)行腹腔麻醉后,把大鼠仰卧位固定于手术台上,气管插管,成功后接小动物呼吸机,按1~1.5 mL/100 g的潮气量,70~80次/分的频率给予呼气末持续正压通气,呼吸为2:1,压力在5~15 cm H₂O之间。连接BL-420生理记录仪同步记录大鼠心率及心电图变化。心前区备皮,常规消毒铺巾,在第4、第5肋间做切口,逐层分离胸壁,暴露心脏,小心撕开心包,用小棉球轻轻推开心底脂肪垫及左心耳,暴露动脉圆锥及左心耳根部间的左冠状静脉及其“爪”形分支,以静脉为结扎位置标志,用7-0眼科带线缝合针沿左心耳的下缘中部进针,进针深度应穿过心肌1 mm左右,穿过左冠状静脉底部,从肺动脉圆锥的左侧出针,结扎冠状动脉左前降支,以左心室前壁紫绀变白及同步心电图示S-T段抬高为结扎成功标志。假手术组仅在前降支留置一松结,不结扎。清除胸腔积血,抽出积气,缝合切口。完成上述手术后,在无菌条件下,AVE0991 + A-779组大鼠在颈部分离出颈静脉,结扎远心端,在中间作一小切口,将渗透压微型泵导管与颈静脉近心端连接,导管的另一端与渗透压微泵相连,用4号手术缝线固定,然后将渗透压微泵埋于附近皮下,缝合皮肤。所有动物均分笼饲养,标准饮食。术后肌肉注射青霉素G钠20万u/只,连续3天。

1.3 超声心动图评价心脏结构及功能

在给药4周后,测量尾动脉血压,按1.1中所述方法麻醉大鼠,运用二维超声机检测大鼠心脏功能,

同步记录心率。首先将探头放在胸骨左缘 3~4 肋间,并指向 9、10 点钟方向显示左心长轴断面,测量左心室舒张期末内径(LVDd)和收缩末内径(LVDs),收缩期末及舒张期末室间隔厚度(IVSs, IVSd),左心室后壁收缩期及舒张期末厚度(PWs, PWd),左心室缩短分数(LVFS)和左心室射血分数(LVEF)等参数。

1.4 左心室质量指数测定

完成心功能测定后经静脉注入 10% KCl 注射液 2~3 mL,使心脏于舒张期末停止跳动。迅速打开胸腔,取出心脏置于冰生理盐水中,冲洗干净,沿室间隔剪去右心室,滤纸吸干后用电子天平称取左心室(包括室间隔)重量,并与体重相除,计算左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI) (mg/g)。

1.5 梗死面积及心肌细胞直径测定

沿长轴中点垂直横切将左心室一分为二,心尖部分用石蜡包埋,在其断面切取厚度为 10 μm 的横截切面,分别行 Masson 和 HE 染色,制成病理切片。然后,以显微镜微机彩色图像处理系统测量 Masson 染色切片的左心室截面外周长、内周长及疤痕组织弧长,用下列公式计算出梗死面积:梗死面积(%) = 疤痕弧长/[(外周长 + 内周长) / 2] × 100 %。在 HE 染色切片上使用测微计测量左心室游离壁心肌细胞横径,每张切片随机测量 20 个心肌细胞,取其均值。

1.6 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 SPSS 11.0 软件进

行统计分析,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

在术后 4 周内,40 只大鼠中有 5 只死亡,其中 4 只大鼠(模型组 2 只、AVE0991 组和 AVE0991 + A-779 组各 1 只)于 3 天内出现呼吸急促、四肢水肿、发绀并死亡,解剖发现明显肺淤血,考虑死亡原因为心力衰竭;1 只可能死于恶性心律失常。最终获得统计资料的各组大鼠数目分别为:假手术组 10 只、模型组 8 只、AVE0991 组 9 只和 AVE0991 + A-779 组 8 只。

2.1 AVE0991 对心脏结构及功能的影响

与假手术组比较,心肌梗死大鼠 LVDs 和 LVDd 均升高,模型组、AVE0991 组和 AVE0991 + A-779 组之间差异无显著性。模型组大鼠室间隔较假手术组明显变薄($P < 0.05$),AVE0991 组室间隔厚度较假手术组也略有降低,但两组间差异无显著性。PW 在 4 组间差异无显著性。心肌梗死后大鼠 LVFS、LVEF 均降低,AVE0991 组与假手术组比较,上述指标两组间差异也存在显著性($P < 0.05$),但 LVFS、LVEF 下降幅度明显低于模型组($P < 0.05$)。AVE0991 + A-779 组大鼠 LVFS 和 LVEF 与模型组比较,差异无显著性(表 1, Table1)。

表 1. 大鼠心肌梗死后 4 周心脏结构及功能超声指标

Table 1. Effects of AVE0991 on cardiac structure and function 4 weeks after myocardial infarction

指 标	假手术组	模型组	AVE0991 组	AVE0991 + A-779 组
LVDd (mm)	6.83 ± 1.08 ^a	8.72 ± 0.87 ^b	8.70 ± 1.07 ^b	8.57 ± 0.82 ^b
LVDs (mm)	4.35 ± 0.68 ^a	7.14 ± 0.94 ^b	6.53 ± 1.26 ^b	6.91 ± 0.61 ^b
IVSd (mm)	1.31 ± 0.23 ^a	0.94 ± 0.13 ^b	1.23 ± 0.21 ^a	0.91 ± 0.25 ^b
IVSs (mm)	1.99 ± 0.34 ^a	1.32 ± 0.15 ^b	1.83 ± 0.46 ^a	1.44 ± 0.23 ^b
PWd (mm)	1.24 ± 0.31	1.22 ± 0.16	1.16 ± 0.25	1.25 ± 0.20
PWs (mm)	2.05 ± 0.67	2.00 ± 0.31	1.84 ± 0.47	1.63 ± 0.23
LVEF	76.1% ± 4.6% ^a	32.7% ± 6.5% ^b	44.8% ± 7.6% ^{ab}	34.5% ± 4.8% ^b
LVFS	36.6% ± 3.5% ^a	18.4% ± 3.3% ^b	25.5% ± 7.3% ^{ab}	19.3% ± 2.6% ^b

a 为 $P < 0.05$,与模型组比较;b 为 $P < 0.05$,与假手术组比较。

2.2 AVE0991 对左心室质量指数及梗死面积的影响

心肌梗死后大鼠的 LVBW、LVMI 均明显增高,但 AVE0991 治疗后使心肌梗死大鼠 LVBW、LVMI 较模型组明显下降;而 AVE0991 联合 A-779 治疗仅

能部分降低大鼠心肌梗死后 LVBW 和 LVMI,但与模型组比较差异有显著性。同时,AVE0991 组与模型组梗死面积相比,有轻度下降,而 AVE0991 联合 A-779 治疗的心肌梗死大鼠与模型组相比,梗死面

积差异无显著性(表2, Table2)。

表2. AVE0991 对左心室肥厚及梗死面积的影响

Table 2. Effects of AVE0991 on left ventricle hypertrophy and infarct size

分 组	<i>n</i>	体重(g)	左心室重量(mg)	LVMI (mg/g)	梗死面积(%)
假手术组	10	261 ± 7	633 ± 50 ^a	2.43 ± 0.22 ^a	—
模型组	8	269 ± 7	788 ± 83	2.93 ± 0.34	50.9% ± 4.4%
AVE0991 组	9	264 ± 8	670 ± 48 ^a	2.54 ± 0.25 ^a	42.6% ± 3.6% ^a
AVE0991 + A-779 组	8	260 ± 8	725 ± 46 ^a	2.78 ± 0.25 ^a	48.7% ± 4.0%

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较。

2.3 AVE0991 对大鼠心肌梗死后非梗死区心肌细胞直径的影响

模型组大鼠非梗死区的心肌细胞直径较假手术组明显增大($P < 0.01$), AVE0991 治疗4周, 与模

型组比较明显减轻了大鼠非梗死区心肌细胞的直径($P < 0.05$), 而此作用被 A-779 完全阻断(与模型组比较, $P > 0.05$; 图1和表3, Figure 1 and Table 3)。

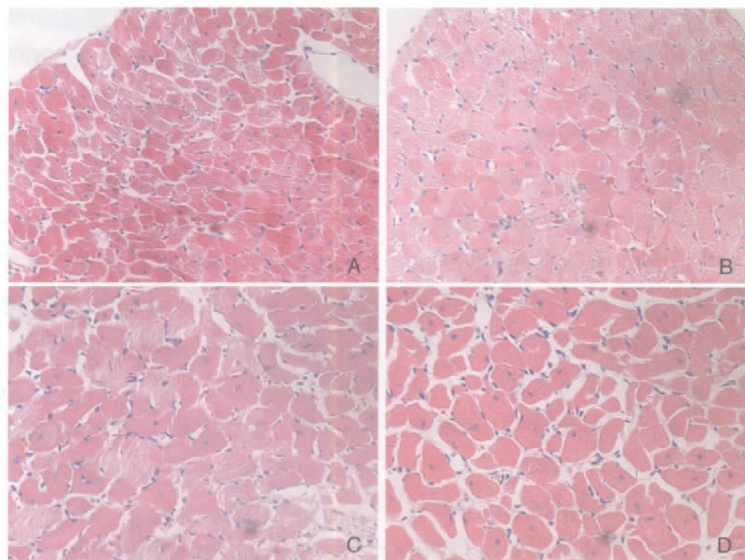


图1. 大鼠心肌梗死后4周左心室游离壁心肌横切面石蜡切片 HE 染色显示心肌细胞直径(40 ×) A 为假手术组, B 为模型组, C 为 AVE0991 组, D 为 AVE0991 + A-779 组大鼠。

Figure 1. Quantitative analysis of diameter of spared myocytes in the left ventricle after MI and 4 weeks of treatment (original magnification 40 ×)

表3. AVE0991 对大鼠心肌梗死后非梗死区心肌细胞直径的影响

Table 3. Effects of AVE0991 on myocardial diameter of spared myocytes in the left ventricle after MI in rats

分 组	<i>n</i>	细胞直径(μm)
假手术组	10	13.4 ± 3.0 ^b
模型组	8	22.1 ± 3.9 ^a
AVE0991 组	9	17.6 ± 2.4 ^{ab}
AVE0991 + A-779 组	8	20.8 ± 3.7 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较。

3 讨 论

心肌梗死后伴随的一系列病理生理变化, 如梗死部位的疤痕修复、心肌细胞肥厚、心肌间质纤维化等是一个持续的过程, 最终导致心功能的恶化、恶性心律失常的出现和死亡的发生。目前的研究已证实, RAS 在这一病理过程中担当着重要角色。尤其是心脏局部产生的 Ang II, 通过血管紧张素受体引起心肌细胞生长、成纤维细胞增殖、细胞外蛋白表达、基质沉积等, 导致了心肌肥大和心肌纤维增殖,

在心室重塑中发挥了主要作用。

近年来研究表明,Ang-(1-7) 是 RAS 中主要致病因子 Ang II 的内源性拮抗因子。既往的研究也已经证实,Ang-(1-7) 能明显减轻大鼠心肌梗死后心室的重塑,改善心功能^[7],抑制 Ang II 所诱导的心肌细胞肥大^[8]及非心肌细胞增殖^[9]。AVE0991 是新近合成的、可供口服的 Ang-(1-7) 非肽类似物,在离体实验中,Ferreira 等^[5]发现给予结扎左冠状动脉的 Wistar 大鼠 AVE0991,能明显减轻心肌梗死导致的收缩压下降、左室内压最大上升与下降速率和心率减慢,并完全抑制梗死所致的血管收缩的出现。Benter 等^[10]研究发现 AVE0991 能明显增加缺血再灌注心脏的左心室收缩力和冠状动脉血流。近年的研究^[11]也表明 AVE0991 能明显减轻 Ang II 诱导的心肌细胞肥大,并呈剂量依赖。在在体实验中,Ferreira 等^[12]已经报道 AVE0991 能减轻去甲肾上腺素诱导的心肌细胞肥大和胶原沉积,减轻心室重塑导致的收缩压下降、左室内压最大上升与下降速率;Ebermann 等^[13]也报道 AVE0991 具有保护糖尿病大鼠左心室收缩功能的作用。但 AVE0991 对在体大鼠心肌梗死后心室重塑、心功能的研究尚未见详细报道。

在本研究中以 LVDs 和 LVDd、IVSs 和 IVSd、PWs 和 PWd 反映左心室结构,室腔大小,以左心室重量、LVMI 及心肌细胞直径反映心肌肥厚程度,这些均是反应心室重塑的重要指标。本研究发现,大鼠心肌梗死后左心室腔内径、左心室重量、LVMI 及心肌细胞直径明显高于假手术组,而室间隔厚度明显低于假手术组,说明急性心肌梗死后导致了心脏结构的重塑,包括了失代偿性的心室腔扩张及心肌肥厚。通过 4 周的 AVE0991 治疗后,AVE0991 不但明显减轻了大鼠急性心肌梗死心室重塑的大体指标左心室重量及 LVMI 的增加,而且微观指标心肌细胞直径的病理性代偿增加也受到明显的抑制,这说明 AVE0991 具有类似 Ang-(1-7) 一样的减轻大鼠急性心肌梗死后心室重塑的作用。既往的研究已经表明,心肌梗死后 Ang II 在心室重塑中起重要作用,而本课题组近年的研究表明 AVE0991 在细胞水平上具有拮抗 Ang II 的致心肌细胞肥厚作用,这与本研究结果相一致,其机制可能与下调 TGF- β /Smad2 通路的表达有关^[11]。

然而,本研究未显示 AVE0991 对大鼠心肌梗死后 LVDs 和 LVDd 升高的抑制作用,即左心室腔的扩张无明显改善作用,其机制未进行深入探讨,考虑可能有以下几方面原因:①观察的时间较短,AVE0991

对心室腔扩张的改善未能很好的体现;②样本量偏小,两者间的差异未能检测到;③在该心肌梗死模型中,心肌梗死面积较大,心脏失代偿扩张难以逆转;④AVE0991 对心脏重塑的影响可能主要通过影响心脏的微观结构,如心肌细胞的肥厚、凋亡或心脏胶原沉积、细胞外基质的形成等,从而改善心脏的功能;⑤AVE0991 可能存在剂量依赖性,目前使用剂量偏少。⑥当然,还可能存在测量上的误差。以上部分原因可能为本研究的不足之处,可进一步进行深入探讨。

同时,在本研究选取 LVFS 和 LVEF 作为反映左心室收缩功能的指标,在心肌梗死大鼠中,LVFS 和 LVEF 较假手术组(即没有心肌梗死)明显下降,说明急性心肌梗死后的病理性修复过程不仅导致了心脏的重塑,同时严重影响了心脏功能。通过 AVE0991 的治疗,LVFS 和 LVEF 较假手术组要低,但相对模型组而言得到明显的提高,说明 AVE0991 能明显保护大鼠心肌梗死后的左心室收缩功能,这可能与 AVE0991 减轻心肌肥厚,抑制心室重塑,从而改善左心室收缩功能有关。这与既往关于 Ang-(1-7) 能明显减轻心肌梗死、腹主动脉狭窄、Ang II 等诱导的心肌肥厚、心室重塑、保护心功能的研究相一致^[6,8,14]。

本研究还发现,同时给予 Ang-(1-7) 特异性受体 Mas 的拮抗剂 A-779 可以抵消以上 AVE0991 对心脏的保护作用,说明 AVE0991 与 Ang-(1-7) 一样,其对心肌梗死后心脏的生物学作用是通过 Ang-(1-7) 特异性受体 Mas 起作用的。

总之,AVE0991 作为 Ang-(1-7) 的非肽类似物,在本研究中发现抑制心肌梗死后心室重塑,保护心功能方面具有与 Ang-(1-7) 类似的生物学作用,可能为临床防治急性心肌梗死后心室重塑提供新的途径,具有广阔的应用前景,其更多的心血管保护作用及机制值得更深入探讨。

[参考文献]

- [1] Polizio AH, Balestrasse KB, Yannarelli GG, et al. Angiotensin II regulates cardiac hypertrophy via oxidative stress but not antioxidant enzyme activities in experimental renovascular hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31 (2): 325-334.
- [2] Jaffe F, Bonnin P, Callebort J, et al. Serotonin and angiotensin receptors in cardiac fibroblasts coregulate adrenergic-dependent cardiac hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (1): 113-123.

- [3] Ai D, Pang W, Li N, et al. Soluble epoxide hydrolase plays an essential role in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (2): 564-569.
- [4] Santos R A, Ferreira A J. Pharmacological effects of AVE0991, a nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor agonist [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2006, 24 (3-4): 239-246.
- [5] Ferreira AJ, Jacoby BA, Araujo CA, et al. The nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist AVE-0991 attenuates heart failure induced by myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H1 113-119.
- [6] Loot AE, Roks AJ, 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.
- [7] 何建桂, 马虹, 曾武涛, 等. 血管紧张素-(1-7) 对大鼠心肌梗死后心室重塑及功能的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32: 355-358.
- [8] 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]. *中华血管病杂志*, 2000, 28: 460-463.
- [9] 曾武涛, 董吁钢, 马虹, 等. 血管紧张素-(1-7) 对血管紧张素 II 诱导培养乳鼠非心肌细胞增殖的影响 [J]. *中山大学学报*, 2001, 22: 241-244.
- [10] Benter IF, Yousif HM, Anim JT. Angiotensin-(1-7) prevents development of severe hypertension and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with L-NAME [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290 (2): H684-H691.
- [11] He JG, Chen SL, Huang YY, et al. The nonpeptide AVE0991 attenuates myocardial hypertrophy as induced by angiotensin II through downregulation of transforming growth factor-beta1/Smad2 expression [J]. *Heart Vessels*, 2010, 25 (5): 438-443.
- [12] Ferreira AJ, Oliveira TL, Castro MC, et al. Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1-7) analogue AVE0991 [J]. *Life Sci*, 2007, 81: 916-923.
- [13] Ebermann L, Spillmann F, Sidiropoulos M, et al. The angiotensin-(1-7) receptor agonist AVE0991 is cardioprotective in diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590 (1-3): 276-280.
- [14] 何建桂, 马虹, 廖新学, 等. 血管紧张素(1-7)对腹主动脉缩窄大鼠的抗心肌肥厚效应 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2003, 5 (4): 262-264.
- (此文编辑 李小玲)