

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00667

• 综述 •

## Ang-(1-7)及其Mas受体的研究进展

杜慧, 缪朝玉\*

第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 血管紧张素(angiotensin, Ang)-(1-7)是肾素-血管紧张素系统中除Ang II以外,另一种重要的调节肽,主要作用于Mas受体发挥作用。Ang-(1-7)通过与其Mas受体的结合,发挥血管扩张和抗细胞增殖等作用,抗衡Ang II与其AT<sub>1</sub>受体结合产生的血管收缩、血压升高、细胞增殖、尿钠潴留等作用。近年来研究发现,Ang-(1-7)及其Mas受体在局部组织生理功能中具有积极作用,在多种疾病病理过程中具有保护作用。

**[关键词]** 血管紧张素类; Mas受体; 组织; 疾病

**[中图分类号]** R 331.36

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2011)06-0667-05

### Angiotensin-(1-7) and its Mas receptor: an advance

DU Hui, MIAO Chao-yu\*

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** In addition to angiotensin II, angiotensin-(1-7) is another important regulatory peptide of the renin-angiotensin system. It mainly binds with a specific receptor known as Mas, showing a vascular dilation and an anti-proliferation effect, which counterbalances the effects of angiotensin II, including vasoconstriction, blood pressure increase, proliferation, urine retention, etc. Recent studies demonstrate that angiotensin-(1-7) and its Mas receptor play active roles in local physiological process and show a protective effect in many pathological conditions.

**[Key words]** angiotensins; Mas; tissues; diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(6): 667-671]

肾素-血管紧张素系统(RAS)是体内的重要调节系统,能够调节水钠平衡、体液平衡等,在机体稳态调节和正常生理功能中发挥着重要作用。近年来的研究工作改变和补充了肾素-血管紧张素系统的传统观点,提出了“局部肾素-血管紧张素系统”的新概念,即肾素-血管紧张素系统不仅存在于循环系统中,还存在于多种其他器官中,如心脏、肾脏、大脑、卵巢等;发现了肾素-血管紧张素系统中许多新的成分,如肾素(原)受体、血管紧张素转化酶 II (ACE2)、Ang-(1-7)及其受体 Mas、Ang III、Ang IV 等。在这些新发现的成分中,Ang-(1-7)及其 Mas 受体引起了科研工作者极大的兴趣,国内外科研工作者围绕 Ang-(1-7)及其 Mas 受体在局部组织和疾病中的作用,开展了大量的分子实验、细胞实验、器官实验以及整体动物实验。本文对这些研究进行综述。

### 1 Ang-(1-7)的生物学特征

Ang-(1-7)是肾素-血管紧张素系统中重要的活性七肽,其氨基酸序列为 NH<sub>2</sub>-<sup>1</sup>Asp-<sup>2</sup>Arg-<sup>3</sup>Val-<sup>4</sup>Tyr-<sup>5</sup>Ile-<sup>6</sup>His-<sup>7</sup>Pro, 主要由 ACE2 水解 Ang II (其序列为 NH<sub>2</sub>-<sup>1</sup>Asp-<sup>2</sup>Arg-<sup>3</sup>Val-

<sup>4</sup>Tyr-<sup>5</sup>Ile-<sup>6</sup>His-<sup>7</sup>Pro-<sup>8</sup>Phe)得到<sup>[1]</sup>。也可由中性内肽酶、寡肽酶、脯氨酰羧肽酶、脯氨酰内肽酶水解 Ang I 得到。其中,通过 ACE2 水解是 Ang-(1-7)生成的主要途径。Ang-(1-7)通过与其 Mas 受体结合,发挥血管扩张和抗细胞增殖作用;而作为肾素-血管紧张素系统中的另一成分,Ang II 与其 AT<sub>1</sub>受体结合,产生血管收缩、血压升高、细胞增殖、尿钠潴留等作用。因此,目前普遍认为,Ang-(1-7)是肾素-血管紧张素系统中除 Ang II 以外,另一种重要的调节肽,起到拮抗 Ang II 的作用。

### 2 Mas受体的结构及其分布

Mas受体是一种G蛋白偶联受体,具有7次跨膜结构。人的Mas受体蛋白由325个氨基酸残基组成<sup>[2]</sup>,有4个潜在的糖基化位点,分别位于第5、16、22、272位氨基酸残基上,前3个位点集中在氨基末端的一段亲水区内,第4个则位于第7疏水区内。胞外第3个环内可能存在1个二硫键。大鼠、小鼠的Mas受体编码基因的染色体定位分别为1号染色体1q11-q12和17号染色体17A1。大鼠、小鼠Mas受体蛋白的氨基酸序列

**[收稿日期]** 2010-09-06 **[接受日期]** 2011-01-13

**[基金项目]** 国家“973”计划课题(2009CB521902),上海市优秀学科带头人计划(10XD1405300)。Supported by National Basic Research Project (2009CB521902) and Program for Excellent Leading Scientists of Shanghai (10XD1405300)。

**[作者简介]** 杜慧, 硕士生。E-mail: dhjane@yeah.net

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871271, E-mail: cymiao@smmu.edu.cn

同源率为 97%, 与人的同源率分别为 90% 和 91%。

人的 Mas 受体分布于脑、肝、肾、肾上腺、心脏、睾丸、乳房、子宫内膜等组织。目前检测到 Mas 受体的内源性配体为

Ang-(1-7), 尚未发现其他内源性配体。同为肾素-血管紧张素系统组成成分的受体, Mas 受体与 AT<sub>1</sub> 受体有许多不同之处, 产生的功能也相反, 具体如表 1 所示。

表 1 Mas 受体与 AT<sub>1</sub> 受体的区别

Tab 1 Comparison of Mas receptor and AT<sub>1</sub> receptor

Items	Mas receptor	AT <sub>1</sub> receptor
Endogenous ligand	Ang-(1-7)	Ang II
Gene codes for human receptor	Located on chromosome 6q	Located on chromosome 3q
Structure	Consists of 325 amino acids, belonging to the class of GPCRs	Consists of 359 amino acids, belonging to the class of GPCRs
Distribution	Mas receptor is mainly expressed in brain, liver, kidney, adrenal glands; also in other tissues like heart, lung, testis, etc.	AT <sub>1</sub> receptor is widely expressed in blood vessels, heart, kidney, adrenal glands, and liver
Function	Vasodilation; anti-proliferation; anti-thrombosis; anti-fibrosis	Vasoconstriction; proliferation fibrosis; hypertrophy

### 3 Ang-(1-7)及其 Mas 受体在局部组织和疾病中的功能与作用

3.1 肾脏 作为肾素-血管紧张素系统中已知的两种重要的调节肽, Ang II 是肾脏中局部肾素-血管紧张素系统中最活跃的因子, 通过介导肾小球小动脉收缩, 刺激系膜细胞增生和胶原分泌, 促进细胞外基质蛋白生成, 促进蛋白质合成和细胞肥大, 导致肾脏间质纤维化和肾小球硬化。其作用途径新近发现的主要有激活 NADPH 氧化酶, 激活磷脂酶 A<sub>2</sub> (导致花生四烯酸释放和前列腺素合成增加), 激活 Akt/PKB、MAPK 和 ERK1/ERK2, 促进 TGF-β<sub>1</sub> 的生成, 促进一些原癌基因如 c-fos、c-myc 表达等。与 Ang II 作用不同的是, Ang-(1-7) 在维持正常肾脏功能中起到了重要的调控作用, 在肾脏疾病的动物模型研究中呈现出了一定的保护作用。通过对 Mas 敲除小鼠肾脏功能研究, 发现其尿量和钠排泄显著减少, 菊粉清除率显著增高, 出现微量蛋白尿, 同时伴随有肾血流量减少, 在肾小球膜和间质组织中, 胶原 4 和纤连蛋白的表达增加, 伴随有间质组织中胶原 3 的增加<sup>[3]</sup>。这些在 Mas 敲除小鼠中出现的肾脏功能和肾间质纤维的变化现象, 进一步支持了 Ang-(1-7) 及其 Mas 受体在正常肾脏功能和肾间质纤维形成过程中起到了关键调控作用。

此外, 在实验性肾炎大鼠中的研究中发现, 通过给实验性肾炎大鼠灌注 Ang-(1-7), 可以将由疾病引起的蛋白尿降低 75%, 肾小球过碘酸希夫染色法显示基质蛋白降低了 48%, 胶原降低了 24%, 纤连蛋白降低了 25%。与对照组相比, 实验组大鼠的转化生长因子 β<sub>1</sub>、纤溶酶原激活抑制剂 1、纤连蛋白和胶原 1 的 mRNA 水平在灌注 Ang-(1-7) 后均降低<sup>[4]</sup>。这些证据表明 Ang-(1-7) 可以对抗 Ang II 的作用, 起到逆转肾小球硬化的治疗作用。

但是, 并非所有研究 Ang-(1-7) 及其 Mas 受体在肾脏疾病中作用的报道都是积极正面的, 也有报道认为, 在野生型小鼠中通过单向输尿管梗阻和局部缺血再灌注损伤引起的肾功能不全模型中, 灌注 Ang-(1-7) 可以加重炎症应答, 这可能是由于通过 Mas 受体介导 NF-κB 激活而导致的<sup>[5]</sup>。

Ang-(1-7) 及其 Mas 受体参与肾脏纤维形成和肾脏疾病

进展的分子机制可能为: (1) Ang-(1-7) 激活一种酪氨酸磷酸酯酶, 抑制葡萄糖诱导的近端肾小管细胞中的信号转导<sup>[6]</sup>; (2) Ang-(1-7) 选择性抑制葡萄糖刺激的蛋白质合成和 TGF-β<sub>1</sub>; (3) 在近端肾小管细胞中 Ang-(1-7) 抑制 Ang II 引起的 MAPK 磷酸化<sup>[7]</sup>。

3.2 肝脏 肝纤维化是由多种慢性肝损伤引起的, 它是一种包括了多种肝脏细胞参与的动态过程, 而肝脏星状细胞是肝纤维化过程中各种致纤维化因素的最终靶细胞。正常情况下肝脏星状细胞处于静止状态, 当肝脏受到炎症刺激或机械刺激时, 星状细胞被激活, 激活的星状细胞通过增生和增殖参与肝纤维化和肝脏的重构。肾素-血管紧张素系统相关研究表明, Ang II 可以通过激活 AT<sub>1</sub> 受体, 引发肝脏星状细胞的收缩和增殖。近年来在该领域内的研究发现, Ang-(1-7) 也参与肝纤维化过程, 并且拮抗 Ang II 的作用。

Herath 等<sup>[8]</sup>在胆管结扎造成的肝纤维化大鼠中发现, 慢性肝损伤中肾素-血管紧张素的激活伴随有 ACE2 和 Mas 受体的上调, 肝脏转化 Ang II 生成 Ang-(1-7), 导致 Ang-(1-7) 水平升高。Pereira 等<sup>[9]</sup>也证实与假手术动物相比, 在胆道结扎 4 周和 6 周的大鼠中, 其血浆肾素活性和 Ang I 显著降低, 6 周后 Ang II 和 Ang-(1-7) 显著增加, 进一步支持了 Ang-(1-7) 和 Mas 受体与肝纤维化的组织学变化和肝功能衰退有关。

在肝硬化患者中的研究<sup>[10]</sup>发现, 血浆 Ang-(1-7) 和 Ang II 的浓度都显著升高。有丙型肝炎的非硬化患者与对照组相比, Ang-(1-7) 水平升高, 但 Ang II 的浓度没有增加, 他们在胆管结扎导致的肝纤维化大鼠中研究也证实, Ang-(1-7) 可以改善纤维化进程, 其机制可能与减少羟脯氨酸、胶原 1A1、α 平滑肌肌动蛋白、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子等的含量, 以及降低 ACE 和 Mas 的基因表达有关。在培养的肝脏星状细胞中发现, 过表达 Mas 受体和外源性给予 Ang-(1-7) 可抑制 Ang II 诱导的细胞外信号调节激酶 (ERK)-1/2 在培养的肝脏星状细胞中的磷酸化, 起到拮抗 Ang II 的促纤维化作用<sup>[11]</sup>。

3.3 血压 鉴于 Ang(1-7) 拮抗 Ang II 的作用, 且 Ang II 是肾素-血管紧张素系统中已知的具有升压作用的组成成分, 那

么,Ang(1-7)是否在高血压病理进程中具有积极作用?围绕这一假设,国内外的科研工作者开展了大量的工作。有研究者采用无线电遥控测压法,在2K1C高血压大鼠模型中评价Ang-(1-7)的作用,结果发现与生理盐水灌注的2K1C大鼠相比,用Ang-(1-7)拮抗剂慢性灌注时,或者用ACE2抑制剂治疗时会使肾血流减少,加重高血压过程<sup>[12]</sup>。这一结果表明,Ang-(1-7)作为一种内源性血管扩张剂和促尿钠排泄药,其缺乏可能会加速2K1C大鼠高血压的过程。

Cangussu等<sup>[13]</sup>研究发现在2K1C大鼠和假手术大鼠延髓腹外侧区微量注射Ang II和Ang-(1-7)时,均产生动脉血压下降作用,而预先在延髓腹外侧区微量注射Ang II AT<sub>1</sub>受体拮抗剂氯沙坦和Ang-(1-7)受体拮抗剂A-779后,Ang II和Ang-(1-7)的降压作用消失了30 min。这些现象表明,在延髓腹外侧区,Ang-(1-7)可能降低肾血管性高血压大鼠心率对压力感受性反射的敏感性。在切除窦弓神经,破坏调控血压的压力感受反射弧的SAD大鼠中研究发现,在假手术大鼠下丘脑前区注射Ang-(1-7),其血压无变化,而在SAD大鼠中,下丘脑前区注射Ang-(1-7)能够使血压下降,表明Ang-(1-7)及其Mas受体在SAD大鼠中,能够改善压力感受性反射<sup>[14]</sup>。

3.4 心脏 目前在心脏和心血管疾病方面的研究表明,Ang-(1-7)及其Mas受体不仅在心脏功能和结构的维持中起到关键的调控作用<sup>[15]</sup>,还在多种心血管疾病中具有保护作用。研究发现Ang-(1-7)可以在心肌中,通过与其受体Mas结合,引起由心内膜内皮和NO调整的负性肌力作用<sup>[16]</sup>;在高血糖时保护心脏,对心脏肥大具有保护作用<sup>[17]</sup>;还具有抗心律不齐<sup>[18]</sup>,减弱由于心肌缺血引发的心脏衰竭的作用<sup>[19]</sup>。此外,还有研究发现,在由于5/6肾脏切除导致的心脏功能障碍和左心室重构小鼠中,通过注射外源性Ang-(1-7),观察到心脏间质性纤维化减少,炎症细胞因子表达减少,心肌细胞氧化损伤减少,促纤维化信号分子TGF- $\beta$ 减少,胶原降解基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9增加。这些现象表明:Ang-(1-7)注射可改善由于5/6肾脏切除导致的小鼠心脏功能障碍和左心室重构<sup>[20]</sup>。

通过对Mas敲除小鼠的在体和离体心脏功能的观察发现,在Mas缺乏的小鼠中出现显著升高的冠状血管抵抗性,其心脏后壁厚度和左心室舒张末期容积显著降低,左心室收缩末期容积升高,全心室功能显著降低。此外,还观察到了钙离子流峰值的显著下降<sup>[15]</sup>。这些结果也表明Ang-(1-7)及其Mas受体在心脏功能和结构的维持中起到了关键作用。

目前认为,Ang-(1-7)及其Mas受体对多种心血管系统疾病具有保护作用的可能机制为:(1)激活内皮一氧化氮合酶(NOS)和蛋白激酶B(AKT);(2)使肌浆网钙离子ATP酶表达水平降低,伴随有钙离子流的减少<sup>[21]</sup>;(3)激活STAT3和STAT5a/b磷酸化,在此过程中发现有AT<sub>1</sub>受体的参与,其参与的具体机制尚未明确,有待进一步研究;(4)通过Mas受体活性抑制Ang II刺激的ERK1/2和Rho激活磷酸化过程<sup>[22]</sup>;(5)Ang-(1-7)通过在衰竭的心脏中激活Na泵,使细胞膜超级化,增加传导速度而产生有利作用;(6)Ang-(1-7)激活心脏蛋白激酶B,不参与蛋白酪氨酸激酶2的募集,而是通

过Mas受体和磷酸肌醇3-激酶发挥作用<sup>[18]</sup>。

3.5 内皮 对Mas敲除的小鼠研究发现,其血压升高,内皮功能障碍,以及NO和活性氧失衡,表明Ang-(1-7)及其Mas受体具有改善血管内皮功能,抗高血压和保护心脏的功能<sup>[23-24]</sup>。Ang-(1-7)及其Mas受体可以改善内皮功能的可能机制是:(1)Ang-(1-7)负性调控Ang II/AT<sub>1</sub>受体激活的c-Src及其下游靶点ERK1/2和NAD(P)H氧化酶;(2)增强SHP-2-c-Src的相互作用<sup>[25]</sup>;(3)Ang-(1-7)显著刺激内皮NOS激活(相反的磷酸化/去磷酸化在丝氨酸1177/苏氨酸495),引起持久的蛋白激酶B的磷酸化<sup>[26]</sup>。

3.6 血小板 Ang-(1-7)能够稳定动脉粥样硬化斑块<sup>[27]</sup>,起到抗血栓作用,该作用在Mas敲除的小鼠中得到了证实。Fraga-Silva等<sup>[28]</sup>发现,与对照组小鼠相比,在Mas敲除的小鼠血小板中,未发现Ang-(1-7)的特异性结合,Ang-(1-7)引起的NO释放作用消除。Ang-(1-7)在正常小鼠中抑制血栓形成的作用在Mas敲除的小鼠中消失,此外还有出血时间的减少。这些结果证实Ang-(1-7)可以通过与血小板中的Mas受体结合,引起NO释放,产生抗血栓作用,并在止血过程中起到了重要作用。

3.7 代谢 近年来,在糖尿病领域内的研究发现,肾素-血管紧张素系统在糖尿病以及代谢紊乱综合征发生和发展中起到了重要的调控作用,肾素-血管紧张素系统抑制剂不仅可以对2型糖尿病的肾脏和心血管并发症起到保护作用,还可以减少2型糖尿病的发生。作为肾素-血管紧张素系统中重要的调节因子,Ang-(1-7)及其Mas受体在其中的具体作用目前还不是很清楚。Santos等<sup>[29]</sup>通过在Mas敲除的小鼠中研究脂质和血糖代谢的变化,结果发现,与对照组相比,Mas敲除的小鼠出现血脂异常,胰岛素和瘦素的水平增加。并且胰岛素敏感性降低,出现了葡萄糖耐受现象,胰岛素激发的脂质细胞摄取葡萄糖的现象增加,减少了脂肪组织中的GLUT4。Mas敲除的小鼠中肌肉三酰甘油的含量升高,而肝中的三酰甘油含量正常。转化生长因子 $\beta$ 和血管紧张素原的表达较高。这些结果表明,小鼠Mas缺乏会导致葡萄糖和脂质代谢的巨大变化,进一步表明Ang-(1-7)及其Mas受体在机体能量代谢和物质代谢中发挥了重要作用。

3.8 其他 Ang-(1-7)还具有多种其他生理作用。Ang-(1-7)可参与细胞损伤和氧化应激修复<sup>[30]</sup>,抑制肿瘤细胞生长和肿瘤血管生成<sup>[31]</sup>,调节神经兴奋引起的肠系膜动脉去甲肾上腺素和神经肽Y的释放<sup>[32]</sup>,拮抗Ang II产生抗炎作用。还可以降低眼内压<sup>[33]</sup>,与阴茎勃起功能有关<sup>[34]</sup>,维持小鼠睾丸的正常功能<sup>[35]</sup>。近年来,还发现了一种血管紧张素代谢物能够刺激Mas相关的基因家族的受体,目前这些受体的生理作用尚不清楚<sup>[36]</sup>;还证实了Ang-(1-7)受体激动剂AVE0991在多种疾病的进展中具有保护作用。

## 4 展望

综上所述,Ang-(1-7)及其Mas受体可能参与多种器官组织的功能,并在其疾病的发生发展中具有防御作用。对Ang-(1-7)及其Mas受体的研究可以为阐明多种疾病的发病提供新机制,对多种疾病的治疗提供新思路。因此,有必要

对 Ang-(1-7)的作用进行进一步研究,为基于 ACE2/Ang-(1-7)/Mas 轴的新药研发提供参考。未来还需进一步明确:(1)Ang-(1-7)的细胞内信号转导通路;(2)Ang-(1-7)的细胞内信号转导通路是否与 Ang II 的细胞内转导通路存在交互作用;(3)鉴于肾素-血管紧张素系统在体内分布的广泛性,服用 Mas 受体激动剂或 ACE2 激动剂会不会对正常器官的功能造成影响,需进一步明确其适用范围。

目前已经研发出的 Ang-(1-7)非肽类似物如 AVE0991 等,与 Ang-(1-7)相比性质较稳定,它们可作为 Mas 受体激动剂,具有心血管保护、抗高血压作用。希望通过转化药理学研究,在不久的将来会有相应的治疗手段应用于临床。

#### [参考文献]

- [1] Schindler C, Bramlage P, Kirch W, Ferrario C M. Role of the vasodilator peptide angiotensin-(1-7) in cardiovascular drug therapy[J]. *Vasc Health Risk Manag*,2007,3:125-137.
- [2] Young D, O' Neill K, Jessell T, Wigler M. Characterization of the rat mas oncogene and its high-level expression in the hippocampus and cerebral cortex of rat brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1988,85:5339-5342.
- [3] Pinheiro S V, Ferreira A J, Kitten G T, da Silveira K D, da Silva D A, Santos S H. Genetic deletion of the angiotensin-(1-7) receptor Mas leads to glomerular hyperfiltration and microalbuminuria[J]. *Kidney Int*,2009,75:1184-1193.
- [4] Zhang J, Noble N A, Border W A, Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,2010,298:F579-F588.
- [5] Esteban V, Heringer-Walther S, Sterner-Kock A, de Bruin R, van den Engel S, Wang Y, et al. Angiotensin-(1-7) and the G protein-coupled receptor MAS are key players in renal inflammation[J]. *PLoS One*,2009,4:e5406.
- [6] Gava E, Samad-Zadeh A, Zimpelmann J, Bahramifarid N, Kitten G T, Santos R A, et al. Angiotensin-(1-7) activates a tyrosine phosphatase and inhibits glucose-induced signalling in proximal tubular cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2009,24:1766-1773.
- [7] Su Z, Zimpelmann J, Burns K D. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells[J]. *Kidney Int*,2006,69:2212-2218.
- [8] Herath C B, Warner F J, Lubel J S, Dean R G, Jia Z, Lew R A, et al. Upregulation of hepatic angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin-(1-7) levels in experimental biliary fibrosis[J]. *J Hepatol*,2007,47:387-395.
- [9] Pereira R M, Dos Santos R A, Teixeira M M, Leite V H, Costa L P, da Costa Dias F L, et al. The renin-angiotensin system in a rat model of hepatic fibrosis: evidence for a protective role of Angiotensin-(1-7)[J]. *J Hepatol*,2007,46:674-681.
- [10] Bürgelová M, Vanourková Z, Thumová M, Dvorák P, Opocensky M, Kramer H J, et al. Angiotensin-(1-7), an alternative metabolite of the renin-angiotensin system, is up-regulated in human liver disease and has antifibrotic activity in the bile-duct-ligated rat[J]. *Clin Sci (Lond)*,2009,117:375-386.
- [11] Osterreicher C H, Taura K, De Minicis S, Seki E, Penz-Osterreicher M, Kodama Y, et al. Angiotensin-converting-enzyme 2 inhibits liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*,2009,50:929-938.
- [12] Bürgelová M, Vanourková Z, Thumová M, Dvorák P, Opocensky M, Kramer H J, et al. Impairment of the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-Mas axis contributes to the acceleration of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension[J]. *J Hypertens*,2009,27:1988-2000.
- [13] Cangussu L M, de Castro U G, do Pilar Machado R, Silva M E, Ferreira P M, dos Santos R A, et al. Angiotensin-(1-7) antagonist, A-779, microinjection into the caudal ventrolateral medulla of renovascular hypertensive rats restore sbaroreflex bradycardia[J]. *Peptides*,2009,30:1921-1927.
- [14] Höcht C, Gironacci M M, Mayer M A, Schuman M, Bertera F M, Taira C A. Involvement of angiotensin-(1-7) in the hypothalamic hypotensive effect of captopril in sinoaortic denervated rats[J]. *Regul Pept*,2008,146(1-3):58-66.
- [15] Santos R A, Castro C H, Gava E, Pinheiro S V, Almeida A P, Paula R D, et al. Impairment of *in vitro* and *in vivo* heart function in angiotensin-(1-7) receptor MAS knockout mice[J]. *Hypertension*,2006,47:996-1002.
- [16] Castro-Chaves P, Pintalhao M, Fontes-Carvalho R, Cerqueira R, Leite-Moreira A F. Acute modulation of myocardial function by angiotensin 1-7[J]. *Peptides*,2009,30:1714-1719.
- [17] Ebermann L, Spillmann F, Sidiropoulos M, Escher F, Heringer-Walther S, Schultheiss H P, et al. The angiotensin-(1-7) receptor agonist AVE0991 is cardioprotective in diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*,2008,590(1-3):276-280.
- [18] De Mello W C, Ferrario C M, Jessup J A. Beneficial versus harmful effects of Angiotensin (1-7) on impulse propagation and cardiac arrhythmias in the failing heart[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*,2007,8:74-80.
- [19] Ferreira A J, Jacoby B A, Araújo C A, Macedo F A, Silva G A, Almeida A P, 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:H1113-H1119.
- [20] Li Y, Wu J, He Q, Shou Z, Zhang P, Pen W, et al. Angiotensin (1-7) prevent heart dysfunction and left ventricular remodeling caused by renal dysfunction in 5/6 nephrectomy mice[J]. *Hypertens Res*,2009,32:369-374.
- [21] Dias-Peixoto M F, Santos R A, Gomes E R, Alves M N, Almeida P W, Greco L, et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes [J]. *Hypertension*,2008,52:542-548.
- [22] Filho A G, Ferreira A J, Santos S H, Neves S R, Silva Camargos E R, Becker L K, et al. Angiotensin-(1-7) has a dual role on growth-promoting signalling pathways in rat heart *in vivo* by stimulating STAT3 and STAT5a/b phosphorylation and inhibiting angiotensin II-stimulated ERK1/2 and Rho kinase activity [J]. *Exp Physiol*,2008,93:570-578.
- [23] Xu P, Costa-Goncalves A C, Todiras M, Rabelo L A, Sampaio W O, Moura M M, et al. Endothelial dysfunction and elevated blood pressure in MAS gene-deleted mice[J]. *Hypertension*,

- 2008,51:574-580.
- [24] Alenina N, Xu P, Rentzsch B, Patkin E L, Bader M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1-7) [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93: 528-537.
- [25] Sampaio W O, Henrique de Castro C, Santos R A, Schiffrin E L, Touyz R M. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells [J]. *Hypertension*, 2007, 50: 1093-1098.
- [26] Sampaio W O, Souza dos Santos R A, Faria-Silva R, da Mata Machado L T, Schiffrin E L, Touyz R M. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation *via* Akt-dependent pathways [J]. *Hypertension*, 2007, 49: 185-192.
- [27] Dong B, Zhang C, Feng J B, Zhao Y X, Li S Y, Yang Y P, et al. Overexpression of ACE2 enhances plaque stability in a rabbit model of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 1270-1276.
- [28] Fraga-Silva R A, Pinheiro S V, Gonçalves A C, Alenina N, Bader M, Santos R A. The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) involves mas-mediated NO release from platelets [J]. *Mol Med*, 2008, 14(1-2): 28-35.
- [29] Santos S H, Fernandes L R, Mario E G, Ferreira A V, Pôrto L C, Alvarez-Leite J I, et al. Mas deficiency in FVB/N mice produces marked changes in lipid and glycemic metabolism [J]. *Diabetes*, 2008, 57: 340-347.
- [30] Zimpelmann J, Burns K D. Angiotensin-(1-7) activates growth-stimulatory pathways in human mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296: F337-F346.
- [31] Soto-Pantoja D R, Menon J, Gallagher P E, Tallant E A. Angiotensin-(1-7) inhibits tumor angiogenesis in human lung cancer xenografts with a reduction in vascular endothelial growth factor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8: 1676-1683.
- [32] Byku M, Macarthur H, Westfall T C. Inhibitory effects of angiotensin-(1-7) on the nerve stimulation-induced release of nor-epinephrine and neuropeptide Y from the mesenteric arterial bed [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298: H457-H465.
- [33] Nie W, Yan H, Li S, Zhang Y, Yu F, Zhu W, et al. Angiotensin-(1-7) enhances angiotensin II induced phosphorylation of ERK1/2 in mouse bone marrow-derived dendritic cells [J]. *Mol Immunol*, 2009, 46: 355-361.
- [34] Yousif M H, Kehinde E O, Benter I F. Different responses to angiotensin-(1-7) in young, aged and diabetic rabbit corpus cavernosum [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 56: 209-216.
- [35] Xu P, Santos R A, Bader M, Alenina N. Alterations in gene expression in the testis of angiotensin-(1-7)-receptor Mas-deficient mice [J]. *Regul Pept*, 2007, 138(2-3): 51-55.
- [36] Gembardt F, Grajewski S, Vahl M, Schultheiss H P, Walther T. Angiotensin metabolites can stimulate receptors of the Mas-related genes family [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 319(1-2): 115-123.

[本文编辑] 尹茶

## · 书 讯 ·

## 《腹膜外剖宫产术》已出版

本书由彭鹏主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-857-2,16开,定价70.00元。

本书详细、系统地介绍了腹膜外剖宫产术有关的临床解剖、各种术式的优缺点、入路、操作方法和手术技巧。特别是手指分离法腹膜外剖宫产术是目前国内外广泛采用的暴露好、损伤少,对母婴健康干扰极小的一种术式,具有简便、安全、省时、无并发症等优点。本书可帮助青年产科医师提高手术技巧,避免因剖宫产手术不当或失误造成的副损伤及其他术后并发症,更好地为广大母婴的健康服务。

本书可作为医学生进入临床实践的入门参考书,也适合中、高级产科医务工作者和医学院校师生阅读参考。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>