

# ACE2: 心血管疾病潜在的功能基因和生物标志物

刘丹, 于汇民

(广东省人民医院心内科、广东省医学科学院、广东省心血管病研究所, 广州 510080)

[摘要] 肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心血管疾病的发生发展中起着重要作用, 近来发现的肾素-血管紧张素-醛固酮系统新成员血管紧张素转化酶2在心血管组织中普遍存在, 通过拮抗血管紧张素转化酶参与心血管功能调控。循环血管紧张素转化酶2活性水平和组织血管紧张素转化酶2表达水平均与心血管疾病密切相关, 血管紧张素转化酶2遗传多态性对心血管疾病的发生发展及治疗都有着重要的影响, 血管紧张素转化酶2作为潜在的功能基因和生物标志物, 将为心血管疾病的防治提供新的靶点。

[关键词] 血管紧张素转化酶2; 心血管疾病; 多态性; 基因表达; 生物标志物

[中图分类号] R544.1 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2014.06.016

## Angiotensin-Converting Enzyme 2: Its Potential as A Functional Candidate Gene and A Biomarker for Cardiovascular Disease

LIU Dan, YU Hui-min

(Department of Cardiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** RAAS plays an important role in cardiovascular disease. Recently found ACE2 is prevalent in cardiovascular tissue, which regulates the cardiovascular function through counterwork the ACE. Circulating ACE2 activity and ACE2 transcriptional activity in tissues are closely associated with cardiovascular diseases; ACE2 gene polymorphism has a significant impact on the progression and treatment of cardiovascular diseases. ACE2 as a potential functional gene and biomarker will provide a new target for prevention and treatment of cardiovascular disease.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme2 (ACE2); cardiovascular disease (CVD); polymorphisms; gene expression; biomarker

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在调节人体血压、内环境稳态及心血管功能方面起着重要的作用。肾素 (renin) 将血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 水解为血管紧张素 (angiotensin I, Ang I), 血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 水解 Ang I 产生血管紧张素 (angiotensin

, Ang II), 后者与 Ang II 型受体 (AT1R) 结合, 发挥一系列促进血管收缩、加强水钠重吸收及增加心排量的作用, 此即 RAAS 的经典途径——ACE-Ang II-AT1R 轴。近年来随着 ACE2、Ang-(1-7) 及其受体 Mas 等新成员的发现, 使人们对这一系统的认识进一步深化, ACE2 主要通过高效降解 ACE 的作用产物 Ang II 和竞争性地作用于 ACE 的底物 Ang I 并产生 Ang-(1-9), 最终均生成 Ang-(1-7) 来对抗 ACE 及其产物 Ang II 的作用。新的 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴, 是与 ACE-Ang II-AT1R 轴相抗衡的生理学分支, 可引起血压下降和心血管重塑的改善, 与心血管疾病关系密切。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81273599)

[作者简介] 刘丹 (1991-) 女, 南昌人, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病临床及基础研究。

[通讯作者] 于汇民, Tel: 020-83827812-10510; E-mail: hmypumc@163.com

## 1 ACE2 基因的结构与功能

ACE2 编码的蛋白质结构由 805 个氨基酸组成,与 ACE 有 42% 的序列同源性,分子量约为 120 kD,其中包括一个 18 个氨基酸组成的 N-末端,一个位于 374-378 位氨基酸的金属蛋白酶锌结合区 HEXXH(氨基酸 374-378)、一个胞内段和一个锚定在细胞膜上的 C-末端。作为一个单羧肽酶,ACE2 最重要的功能是水解 Ang 的单个氨基酸残基生成 Ang-(1-7),其水解 Ang 的催化活性较水解 Ang 高 400 倍,是目前已知与 Ang 亲和力最高的酶。目前普遍认为 ACE2 是一种 型跨膜糖蛋白,可裂解释放催化的活性胞外结构域,解聚金属蛋白酶 17(A disintegrin and metalloprotease 17,ADAM17),也称为肿瘤坏死因子- $\alpha$  裂解酶(tumour necrosis factor- $\alpha$  cleavage enzyme,TACE),是一个释放 ACE2 胞外域的主要蛋白酶,其他如佛波醇酯、离子霉素、内毒素、炎性细胞因子白细胞介素-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  也能诱导其胞外释放<sup>[1]</sup>。ACE2 主要通过降低 Ang 生物活性和增加 Ang-(1-7) 形成来反调节 ACE。ACE2 的分布与 ACE 一样广泛,在人体 ACE 分布的大部分组织均有 ACE2 分布,ACE2 基因的表达具有组织特异性,高表达的组织主要包括心脏、血管和肾脏等。

理论上讲,酶的构象特点不允许其活性位点成为表面物质,在其他化合物的存在下,无活性的酶可以转化为开放状态,有效地提高酶的活性。就药理结构来说,目前已确定了两种 ACE2 激活剂,即咕吨酮(Xanthone,XNT)和 Resorcinolnaphthalein。在自发性高血压小鼠的研究中,XNT 可致血压下降、改善心功能、逆转心肌重构及血管和肾脏的纤维化<sup>[2]</sup>。XNT 的保护作用与 ACE2 的激活相关,表现在对抗高血压引起的心肌纤维化,增加 Ang-(1-7) 及抑制细胞外信号调节激酶<sup>[3]</sup>。在野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠模型中,XNT 可防止肺血管重构及右心室纤维化<sup>[4]</sup>。此外,刘迎龙等<sup>[5]</sup> 试验表明,ACE2 的另一种激活剂 Resorcinolnaphthalein 激活 ACE2,可抑制肺动脉高压的形成。使 ACE2 具有高催化效率的物质包括 apelin-13、强啡肽 A-(1-13) 和 des-Arg9-缓激肽。ACE 和 ACE2 的催化活性均具有氯化物敏感性,ACE 的催化位点为氯化物结合位点 1(CL1)和氯化物结合位点 2(CL2),不同的是,ACE2 主要位于 CL1。ACE2 的活性可受氯离子影响,目前认为氯离

子可能是通过促进或抑制底物结合引起活化中心构象变化的<sup>[6]</sup>。

## 2 心血管组织中的 ACE2

ACE2 存在于心血管系统的多种细胞中,如心肌细胞、心脏成纤维细胞、血管内皮细胞,ACE2-Ang-(1-7)-Max 轴主要通过抑制纤维化、炎症、血栓形成和细胞增殖来调节 RAAS 活性,在高血压、心肌缺血、心力衰竭等心血管疾病的发生发展中有重要的病理生理学意义。ACE2 在血管壁的全层即内膜、中膜和外膜均有表达,已有研究证明,ACE2 过表达可明显改善人血管内皮细胞中一氧化氮合酶(NOS)磷酸化的表达,伴有 NO 生成增加,通过调节血管 Ang/NO 的平衡发挥作用<sup>[7]</sup>。在 ACE2 的作用下,血浆中 Ang- 转化为 Ang-(1-7),减少活性氧的产生,同时增加内皮细胞 NO 合成,提高心血管组织的抗氧化能力,促进内皮功能的改善,从而减少动脉硬化,完善动脉功能,调节氧化还原平衡,可能成为心血管治疗的靶向目标。人类重组 ACE2 (hrACE2) 治疗可阻止 Ang 激活的 JAK2/STAT3/SOCS3 途径及抑制蛋白 profilin-1/MAPK 信号通路,减少超氧化和人类脐动脉血管平滑肌(HUASMCs)细胞增殖,显示 ACE2 对抗 Ang 介导的氧化应激及血管平滑肌增殖的作用<sup>[8]</sup>。Ang- 受体分为 AT1R 与 AT2R, Ang-(1-7) 可与 AT2R 结合并产生作用,研究证明 ACE2-Ang-(1-7)-Max 轴和 Ang-(1-7)-AT2R 轴都参与 AT1R 拮抗剂 [血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker,ARB)] 血管重塑的抑制作用,AT1R 拮抗剂阿齐沙坦可加强上述作用,抑制新生血管内皮的形成<sup>[9]</sup>。Raffai 等<sup>[10]</sup> 的研究表明,在冠状动脉,Ang-(1-7) 与卡托普利能提高 NO 的生物利用度,增强缓激肽的生成,另有研究表明,ACE2 基因过表达可通过抑制 AT1R 表达和 ERK1/2 磷酸化信号通路,减少缺血再灌注后新生内膜形成<sup>[11]</sup>。Apelin 为 ACE2 的第二催化底物和 APJ 受体的内源性配体,主要存在于心肌细胞和血管细胞中,在中枢和外周组织中 Apelin 的增加可降低血管张力和血压,发挥舒张血管作用,心力衰竭或动脉粥样硬化时,Apelin 和 APJ 的基因表达水平及循环中 Apelin 水平发生改变,表明 Apelin/APJ 在脉管系统中的功能与心血管疾病相关<sup>[12]</sup>。Sato 等研究发现,Apelin 缺失小鼠的 ACE2 表达下调,Ang-(1-7) 可改善 Apelin 缺失小鼠的心肌肥大和收缩功能受

损,Apelin可改善心肌收缩能力及提高ACE2水平,表明Apelin对心血管系统有保护作用,提示Apelin-ACE2-Ang-(1-7)轴可作为心血管疾病的治疗靶向<sup>[13]</sup>。在肾脏,ACE2最初被发现存在于肾小管上皮细胞,ACE2可增加肾脏中Ang-(1-7)的超表达<sup>[14]</sup>。目前证据表明,ACE2-Ang-(1-7)-Max轴作用于肾脏各个部位,并与肾素、AGT、ACE、Ang-、AT1R共同存在,发挥肾脏保护作用,并发现未治疗的原发性高血压患者与正常人相比,Ang-(1-7)的尿含量显著降低,排泄率超过Ang-和Ang-<sup>[15]</sup>。

### 3 ACE2与心血管疾病

ACE2与心血管疾病关系密切,利兹大学家庭研究发现,ACE2活性在健康受试者中水平较低,而在心血管疾病患者中可显著升高<sup>[16]</sup>。原发性高血压是常见的心血管疾病,其原因尚未完全明了,常引起严重的心、脑、肾并发症。有研究显示血清ACE2活性水平在高血压患者中升高<sup>[17]</sup>,ACE2基因灭活后对RAAS系统呈负性调节<sup>[18]</sup>。ACE2缺乏可致血管平滑肌中巨噬细胞增多,Ang-表达水平增高,动脉中血管炎症相关基因表达加强,包括血管细胞粘附因子(VCAM)-1、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、金属基质蛋白酶(MMP)9,ACE2缺失可促进Ang-介导的血管炎症及JNK通道活化相关的心血管疾病的发展<sup>[19]</sup>。冠状动脉粥样硬化和新生内膜形成是心血管疾病的两大发病机制,在动脉粥样硬化疾病研究中发现,早期及进展期的颈动脉粥样硬化病变部位(内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞)有ACE2的表达<sup>[20]</sup>。在已行冠状动脉旁路移植术的冠心病患者的研究中发现,正常血管及动脉粥样硬化的内乳动脉和桡动脉均有ACE2表达,进一步研究发现新生内膜、中膜、新生小血管及滋养血管都有ACE2表达<sup>[21]</sup>。急性心肌梗死后,血液ACE2水平大幅增高<sup>[22]</sup>。冠脉造影确诊的冠心病患者与冠脉造影正常者相比,血浆ACE2活性显著增加,提示ACE2可作为冠心病的生物标志<sup>[23]</sup>。心力衰竭是许多心血管疾病的终末结局,研究发现血浆ACE2活性与心力衰竭的诊断标准、左心室射血分数及B型利钠肽水平显著相关<sup>[24]</sup>;心力衰竭(左心室射血分数 $\leq 35\%$ )合并室性心律失常患者的血清ACE2活性亦显著增高<sup>[25]</sup>;另有研究表明,在肾脏疾病中,合并缺血性心脏病患者的血清ACE2水平高于无缺血性心脏病患者<sup>[26]</sup>。在

心力衰竭患者中Ang-可通过正反馈调节肿瘤坏死因子- $\alpha$ 转化酶(TNF- $\alpha$  converting enzyme, TACE)机制导致ACE2心脏保护作用的丧失<sup>[27]</sup>,ACE2可作为心力衰竭的药物靶向治疗目标。

### 4 ACE2与心血管疾病的遗传学研究

遗传学研究显示,作为RAAS新的调控因子,ACE2是治疗心血管疾病的一个新的候选基因,已有研究显示ACE2基因的单核苷酸多态性与心血管疾病相关。在白种人糖尿病患者中进行的研究显示,ACE2基因rs2074192多态性C等位基因、rs4240157多态性G等位基因及rs4646188多态性T等位基因与男性高血压相关,rs1978124多态性A等位基因与男性患者的左心室射血分数降低相关,rs4240157多态性G等位基因与女性高血压相关,rs1978124多态性A等位基因与女性患者的左心室质量增加相关<sup>[28]</sup>,女性rs2285666多态性A等位基因与心血管事件相关<sup>[28]</sup>。一个纳入了11项在不同种族中进行的荟萃分析结果显示,在女性中rs2285666(G8970A)多态性A等位基因与不同种族的高血压均相关,但在男性中仅与中国汉族人的高血压相关,显示了种族差异<sup>[29]</sup>。在印度人中进行的研究发现rs2106809多态性T等位基因与高血压相关<sup>[30]</sup>。在中国人中进行的研究显示,rs2106809多态性T等位基因及rs6632677多态性C等位基因与肥厚性心肌病相关<sup>[31]</sup>,男性糖尿病合并冠心病患者的舒张末期室间隔厚度、左心室后壁厚度及尿蛋白的增加与rs2285666(G8970A)多态性G等位基因相关<sup>[32]</sup>。更值得关注的是已有研究显示了RAAS阻断剂(ACEI和ARB)的作用与ACE2基因的关系,其中ACEI(Ramipril)可防止糖尿病肾病大鼠肾脏中ACE2蛋白表达的减少<sup>[33]</sup>;在自发高血压大鼠中进行的研究显示ARB(Telmisartan)可上调ACE2基因的表达进而减少主动脉中膜厚度,提示ACE2能介导Telmisartan逆转高血压大鼠血管重塑的作用<sup>[34]</sup>。在高血压患者中进行的研究发现ACE2基因rs2285666多态性与ARB(Irbesartan)改善高血压患者左室重构及功能相关<sup>[35]</sup>,rs2285666多态性与男性高血压患者的ACEI(Benazepril)降压疗效相关<sup>[36]</sup>,rs2106809多态性T等位基因与女性高血压患者的ACEI(Captopril)降压疗效相关<sup>[37]</sup>。由此可见ACE2基因多态性与RAAS阻断剂的疗效存在相关性,RAAS阻断剂不仅不抑制ACE2的活性,还会促进ACE2

表达,已有学者报道应用 ACE1 后心脏和肾脏的 ACE2 mRNA 表达和血浆 Ang (1-7)水平都显著增加,ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴参与了 RAAS 阻断剂的降压和心血管保护作用<sup>[38]</sup>;另有研究显示 ACE2 基因表达减少或缺乏会降低 Ang (1-7)水平,进而减弱了 RAAS 阻断剂的降压作用和肾脏保护作用<sup>[39]</sup>;目前认为 RAAS 阻断剂的疗效与 ACE2 的活性以及调控 ACE2 表达的基因多态性有关。

## 5 展望

RAAS 的新成员 ACE2 的发现是近年来人们在心血管疾病防治新靶点研究中的一个重大突破。ACE2 和随后发现的 Ang-(1-7)及其受体 Mas 共同构成 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴,成为 RAAS 的一个重要分支,ACE2 是研究该分支的焦点。ACE2 不但与高血压、冠心病、心力衰竭及心律失常等心血管疾病相关,而且与 RAAS 阻断剂的疗效密切相关,越来越多的证据显示 ACE2 在心血管疾病中的保护作用,ACE2 是心血管疾病防治的新靶点,是心血管疾病潜在的功能基因和生物标志物。

### [参 考 文 献]

- [1] Jia HP, Look DC, Tan P, et al. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009,297(1):84-96.
- [2] Hernández Prada JA, Ferrira AJ, Katovich MJ, et al. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents [J]. *Hypertension*, 2008,51(5):1312-1317.
- [3] Ferreira AJ, Shenoy V, Qi Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases [J]. *Exp Physiol*, 2011,96(3):287-294.
- [4] Ferreira AJ, Shenoy V, Yamazato Y, et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009,179(11):1048-1054.
- [5] 刘迎龙,李刚,朱耀斌,等. 血管紧张素转化酶 2 激活预防肺动脉高压的实验研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2012,(2):192-195.
- [6] Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters [J]. *Pharmacol Ther*, 2010,128(1):119-128.
- [7] 周密,钟久昌,朱鼎良,等. 重组 ACE2 基因对人血管内皮细胞中 eNOS 磷酸化水平的影响[J]. *航天医学与医学工程*, 2009,(3):172-175.
- [8] Song B, Jin H, Yu X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates oxidative stress and VSMC proliferation via the JAK2/STAT3/SOCS3 and profiling-1/MAPK signaling pathways [J]. *Regul Pept*, 2013, Aug 10, 185:44-51.
- [9] Ohshima K, Mogi M, Nakaoka H, et al. Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin type 2 receptor by angiotensin-(1-7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin type 1 receptor blockade [J]. *Hypertension*, 2014,63(3):53-59.
- [10] Raffai G, Khang G, Vanhoutte PM. Vanhoutte, Angiotensin-(1-7) augments endothelium-dependent relaxations of porcine coronary arteries to bradykinin by inhibiting ACE1 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014,63(5):453-460.
- [11] Wu XW, Lu ZQ, Gong JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 gene transfer attenuates neointimal formation after carotid artery ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013,41(9):771-777.
- [12] Kalra AZ, Battle D. Apelin and ACE2 in cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Investing Drugs*, 2010,11(3):273-282.
- [13] Sato T, Sato T, Suzuki T, et al. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts [J]. *J Clin Invest*, 2013,123(12):5203-5211.
- [14] Brosnihan KB, Neves LA, Joyner J, et al. Enhanced renal immunocytochemical expression of ANG-(1-7) and ACE2 during pregnancy [J]. *Hypertension*, 2003,42(4):749-753.
- [15] Ferrario CM, Varagic J. The ANG-(1-7)/ACE2/mas axis in the regulation of nephron function [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010,298(6):1297-12305.
- [16] Rice GI, Jones AL, Grant PJ, et al. Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study [J]. *Hypertension*, 2006,48(5):914-920.
- [17] Uri K, Fagyas M, Manyine Siket, et al. New perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) : Circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure [J]. *PLoS One*, 2014,9(4):87845.
- [18] Wysocki J, Ye M, Rodrigue E, et al. Targeting the degradation of angiotensin with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: Prevention of angiotensin-dependent hypertension [J]. *Hypertension*, 2010,55(1):90-98.
- [19] Sahara M, Ikutomi M, Morita T, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation [J]. *Cardiovasc Res*, 2014,101(2):236-246.
- [20] Sluimer JC, Gasc JM, Hamming I, et al. Angiotensin-converting enzyme 2(ACE2) expression and activity in human carotid atherosclerotic lesions [J]. *J Pathol*, 2008,215(3):273-279.
- [21] Zulli A, Burrell LM, Buxton BF, et al. ACE2 and AT4R are

- present in diseased human blood vessels[J]. *Eur J Histochem*, 2008, 52(1):39-44.
- [22] Liu W, Zhou X, Yu F, et al. Arg 972 insulin receptor substrate-1 is associated with decreased serum angiotensin-converting enzyme 2 levels in acute myocardial infarction patients; in vivo and in vitro evidence [J]. *Cardiovascular Diabetol*, 2013, 12(1):151.
- [23] Chong CP, Lim WK, Velkoska E, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin-converting enzyme 2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(9):1365-1373.
- [24] Epelman S, Tang WH, Chen SY, et al. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: Insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the rennin-angiotensin-aldosterone system [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(9):750-754.
- [25] Lehmann HI, Wolke C, Malenke W, et al. Enzymatic activity of DPIV and rennin-angiotensin system (RAS) proteases in patients with left ventricular dysfunction and primary prevention implantable cardioverter/defibrillator (ICD) [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1):255-260.
- [26] Soler MJ, Riera M, Crespo M, et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in kidney transplantation: A longitudinal pilot study [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 121(3/4):144-150.
- [27] Patel VB, Clarke N, Wang Z, et al. Angiotensin II-induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: A positive feedback mechanism in the RAS [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 66:167-176.
- [28] Patel SK, Wai B, Ord M, et al. Association of ACE2 genetic variants with blood pressure, left ventricular mass, and cardiac function in Caucasians with type 2 diabetes [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(2):216-222.
- [29] Lu N, Yang Y, Wang Y, et al. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: An updated meta-analysis involving 11,051 subjects [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6):6581-6589.
- [30] Patnaik M, Pati P, Swain SN, et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms with essential hypertension in the population of Odisha, India [J]. *Ann Hum Biol*, 2014, 41(2):143-150.
- [31] Wang SX, Fu CY, Zou YB, et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene associated with magnitude of left ventricular hyperrophy in male patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(1):27-31.
- [32] Chaoxin J, Daili S, Yanxin H, et al. The influence of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms on type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(19):2654-2659.
- [33] Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy [J]. *Hypertension*, 2003, 41(3):392-397.
- [34] Zhong JC, Ye YJ, Jin HY, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression [J]. *Regul Pept*, 2011, 166(1/3):90-97.
- [35] 陈东骊, 张曹进, 陈富荣, 等. 血管紧张素转换酶 2 基因型与厄贝沙坦改善高血压患者左室重构及功能的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, (12):1105-1110.
- [36] 于汇民, 钟久昌, 何敏, 等. 血管紧张素转换酶 2 基因 G/A 多态性与 ACEI 降压疗效差异的相关性 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2013, (4):584-587.
- [37] Fan X, Wang Y, Sun K, et al. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(2):187-196.
- [38] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 [J]. *Circulation*, 2005, 111(20):2605-2610.
- [39] Tikellis C, Bialkowski K, Pete J, et al. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(4):1018-1025.

[收稿日期] 2014-05-26