

Ang(1-7)与2型糖尿病合并冠心病的研究进展与展望

程海华 何军华

摘要 血管紧张素(1-7)[angiotensin1-7, Ang(1-7)]是肾素-血管紧张素(renin-angiotensin system, RAS)系统中新近发现的一种重要活性肽物质,与Mas受体结合,形成血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme2, ACE2)-Ang(1-7)-Mas轴拮抗血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)-血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)-AT1R轴参与2型糖尿病及冠心病的功能调控。最近来自体外、体内和临床研究的证据反映了Ang(1-7)具有抗氧化、抗纤维化、抗炎、抗动脉粥样硬化等特性。本文结合国内外相关文献就RAS系统新成员Ang(1-7)与2型糖尿病及冠心病的最新研究进展做一综述,旨在延缓疾病的发展,为临床实践提供更好的治疗思路及治疗靶点。

关键词 Ang(1-7) 2型糖尿病 冠心病 ACE2-Ang(1-7)-Mas轴 治疗靶点

中图分类号 R587.1;R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.003

2型糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病,发生率呈逐年上升及年轻化趋势。根据最新流调数据显示,我国糖尿病发生率上升至11.2%^[1]。而冠心病是2型糖尿病的常见并发症,与单纯冠心病比较,2型糖尿病合并冠心病患者发生冠状动脉多支病变、重度狭窄的比例更高,如今心血管疾病已经成为2型糖尿病患者致死、致残的主要原因^[2]。2型糖尿病存在着一种由凝血和血小板功能改变引起的血栓前状态,且高血糖和高胰岛素血症会改变内皮细胞,破坏正常的抗动脉粥样硬化的一氧化氮调节环境,并促进组织氧化应激,形成全身性促炎、血管收缩状态,最终导致动脉粥样硬化血栓形成^[3]。其机制可能包括RAS系统激活、脂质代谢异常损伤、蛋白激酶途径激活、蛋白及脂质成分损伤等^[4]。由此可见,2型糖尿病与冠心病疾病密切相关,临床上也应更重视心血管疾病并发症的综合管理。目前大多数可用的治疗方法只针对血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)和ACE抑制剂(ACEi)抑制ACE-Ang II-AT1R轴。近年来,Ang(1-7)对2型糖尿病和冠心病保护作用的认识逐渐深入,发现Ang(1-7)对2型糖尿病及冠心病患者具

有双重保护作用,故现在可以考虑同时激活ACE2-Ang(1-7)-Mas轴以获得更有效的结果。本文就Ang(1-7)在2型糖尿病及冠心病中的保护作用以及Ang(1-7)可能的作用机制进行阐述,旨在提供临床治疗靶点。

一、Ang(1-7)的生物学活性

Ang(1-7)是序列为天冬氨酸-精氨酸-缬氨酸-酪氨酸-异亮氨酸-组氨酸-脯氨酸,以上7个氨基酸残基所组成的、具有生物学活性的血管紧张素代谢的肽段。目前认为Ang(1-7)在体内的生成有以下3条途径:①由10肽的血管紧张素I(angiotensin I, Ang I)经中性肽链内切酶(neutral endopeptidase, NEP)或羧基端肽链内切酶(prolylendopeptidase, PEP)的作用形成7肽的Ang(1-7);②由8肽的Ang II在ACE2、PEP或羧基端羧肽酶(prolylcarboxypeptidase, PCP)的作用下,去掉1个氨基酸残基,生成Ang(1-7);③Ang I在ACE2的作用下先生成无活性的Ang(1-9),再由ACE或NEP分解生成Ang(1-7)。Ang(1-7)依靠被ACE降解成Ang(1-5)而失活(图1)。研究发现Ang(1-7)主要是通过ACE2催化Ang II转化为Ang(1-7),ACE2-Ang(1-7)-Mas轴抵消RAS的负效应,在维持机体生理和病理生理平衡中起重要作用^[5]。Ang(1-7)主要分布在胰腺、心脏、肾脏、血管和血液等处。同时Mas基因具有高度保守性特点,其编码的蛋白是一种典型的G蛋白偶联受体,是Ang(1-7)的内源性特

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(201901D111374);山西省回国留学人员科研基金资助项目(2017-117);山西省卫生健康委员会科研基金资助项目(2019041)

作者单位:030000 太原,山西医科大学第二医院内分泌科

通讯作者:何军华,教授,博士生导师,电子信箱:13007000339@163.com

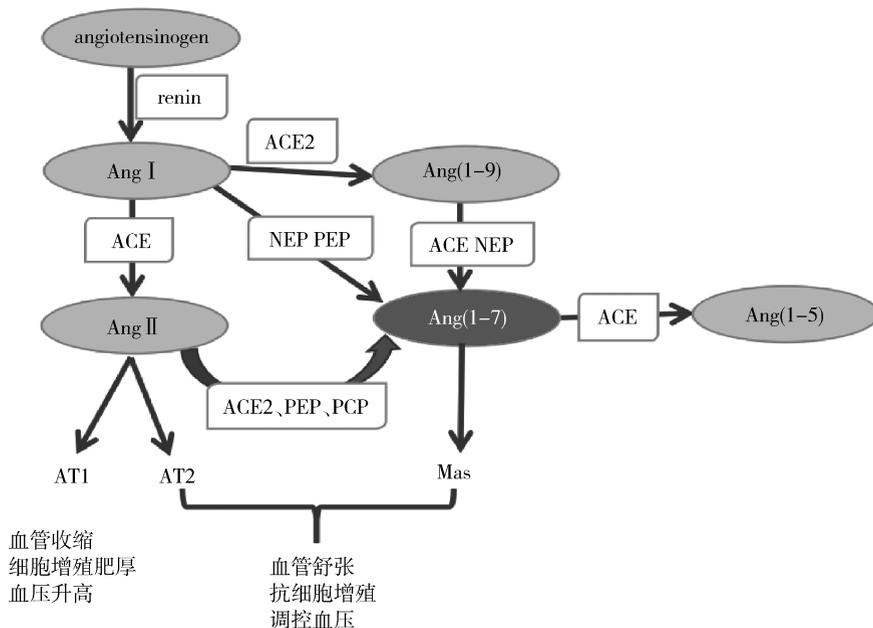


图 1 ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas 轴的组成及 Ang(1 - 7) 生成途径

NEP. 中性肽链内切酶; PEP. 羧基肽链内切酶; PCP. 羧基肽链羧基酯酶

异性受体, Mas 转染可增加 Ang(1 - 7) 的活性, 从而结合形成 ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas 轴发挥生物学作用。本文主要讨论 Ang(1 - 7) 与 Mas 受体结合在胰腺、心脏控制中的作用。

二、Ang(1 - 7) 与 2 型糖尿病

胰岛素分泌相对不足及胰岛素抵抗为 2 型糖尿病的主要发病机制, 当糖尿病发生时, 胰腺局部 RAS 异常激活, Ang II 与 Ang II 受体结合, 形成 ACE - Ang II - AT1R 轴导致胰腺炎症、纤维化、氧化应激和内皮细胞功能障碍, 引起胰岛 β 细胞凋亡增加、胰岛功能受损以及糖代谢紊乱^[6]。ACE2 - Ang(1 - 7) - Mas 轴通过拮抗和平衡 ACE - Ang II - AT1R 轴来保护 β 细胞的功能。

1. Ang(1 - 7) 减少 β 细胞凋亡: 胰岛 β 细胞凋亡增加是导致 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能衰竭的主要机制。研究证实 Ang(1 - 7) 可通过 Mas 依赖的信号转导改善小鼠胰腺的 β 细胞功能, 从而增加胰岛素的分泌^[7]。Li 等^[8] 研究发现, 给予 Ang(1 - 7) 干预的 STZ 诱导的糖尿病大鼠空腹血糖及 Ang II 水平降低, 胰岛素水平显著升高, 胰岛素抵抗指数降低, 胰十二指肠同源盒 - 1 (PDX1) 及葡萄糖转运蛋白 - 2 (GLUT - 2) 蛋白表达升高。提示 Ang(1 - 7) 通过拮抗 Ang II 并抑制其表达, 并可能通过上调 PDX1、GLUT - 2 表达促进胰岛素的分泌, 改善胰岛素敏感度, 从而缓解高血糖, 改善胰岛 β 细胞的功能。其

次, He 等^[9] 研究还发现, 2 型糖尿病大鼠经 Ang(1 - 7) 干预后, 胰岛中诱导型一氧化氮合酶 (inducible nos, iNOS)、促凋亡因子半胱氨酸蛋白酶 - 3、8、9 (caspase - 3、8、9)、Bax 及 c - Jun 氨基末端激酶 (c - Jun NH3 - terminal kinases, JNK) 的 mRNA 及蛋白表达下降, 抗凋亡因子 Bcl - 2 的表达增加。王小燕等^[10] 在细胞水平上采用 JNK 抑制剂进一步验证, 证实 Ang(1 - 7) 确实可能通过下调 JNK/caspase - 3 通路的信号转导减少胰岛 β 细胞凋亡。针对以上研究发现, 可认为 Ang(1 - 7) 通过调节 PDX - 1/GLUT - 2、JNK/caspase - 3 通路减弱胰腺局部氧化应激反应, 增加胰岛素分泌, 减少 β 细胞凋亡, 改善凋亡系统失衡, 保护 β 细胞功能, 在维持胰岛细胞数量和胰岛结构稳定方面发挥重要作用, 进而预防或延缓糖尿病的进展。

2. Ang(1 - 7) 减轻 β 细胞去分化: 近年来研究显示, β 细胞去分化可能较细胞凋亡在 2 型糖尿病中更为重要, 因为胰岛 β 细胞去分化是可逆的, 在给予胰岛素治疗后, 已去分化的细胞可重新分化为成熟的具有分泌功能的胰岛 β 细胞, 并提出叉头转录因子 O 亚组 1 (foxhead box O1, FoxO1) 缺乏是引起胰岛 β 细胞去分化的主要原因之一, 而这也正是治疗早期糖尿病的机会靶点^[11,12]。Xuan 等^[13] 通过建立 β 细胞遗传谱系标记技术、体内外代谢应激模型方法研究发现, ACE2 基因敲除使高脂诱导的 β 细胞去分化加

重,然而用 Ang(1-7) 干预可减轻代谢应激状态下小鼠和高糖培养离体胰岛 β 细胞去分化程度,首次证实了 Ang(1-7) 可能通过改善 β 细胞去分化而起到保护作用,这种作用可能部分通过改善胰岛微循环和抑制胰岛 iNOS 来实现。另外 Ma 等^[14] 研究表明, ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴可能通过调节 β 细胞中的谷氨酸脱羧酶 67 (GAD67)/ γ - 氨基丁酸 (GABA) 信号来改善 β 细胞的功能,上调 ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴和 GABA 信号可以延缓肥胖诱导的糖尿病的发展。为进一步研究,李晶晶等^[15] 检测了 Ang(1-7) 对高糖环境下 β 细胞去分化通路相关蛋白的表达,发现 Ang(1-7) 预处理后细胞内磷酸化蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 表达升高,加入磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI₃K) 抑制剂及 Ang(1-7) 受体阻断剂后表达降低,其原因可能是通过调节 PI₃K - Akt - FoxO1 通路逆转 β 细胞去分化。由此可见,Ang(1-7) 可减轻 T2DM 胰岛 β 细胞去分化,甚至早期可逆转损害的 β 细胞重新分化为成熟的胰岛 β 细胞分泌胰岛素,但内在机制尚不明确,需进一步研究。以 Ang(1-7) 为干预靶点调控胰岛功能,可能成为逆转 β 细胞损害的潜在治疗策略。

3. Ang(1-7) 改善胰岛素抵抗:胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的重要病理生理学特征,Ang(1-7) 与 Mas 受体结合发挥作用,增加 ACE2 - Ang(1-7) - Mas 轴的激活可以逆转和预防局部和全身功能障碍,通过调节胰岛素的作用来改善脂代谢和胰岛素抵抗,减轻炎症^[16]。Santos 等^[17] 对 Mas 基因敲除的小鼠进行研究,发现 Mas 受体缺失可导致糖代谢异常及胰岛素抵抗,这证实了 Ang(1-7) 缺乏影响胰岛素抵抗及糖代谢。Munoz 等^[18] 给果糖诱导的代谢综合征大鼠持续输注 Ang(1-7),发现胰岛素作用的靶器官肝脏、骨骼肌和脂肪组织中胰岛素信号分子 (Akt 等) 磷酸化明显增加,显著改善了大鼠的胰岛素抵抗,从而证实了 Ang(1-7) 可改善胰岛素抵抗,其机制是改善胰岛素信号转导。何军华等^[19] 进一步证明,Ang(1-7) 可通过增加脂肪组织中葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 4 的含量,改善胰岛素抵抗,从而发挥抗糖尿病作用。Barbosa 等^[20] 给高脂饮食诱导的大鼠口服 Ang(1-7) 类似物 A - 1317,发现可抑制大鼠体重增加,降低总胆固醇、胰岛素、空腹血糖、增加胰岛素抵抗指数来改善胰岛素敏感度和胰岛 β 细胞功能。这更加直接地证实,Ang(1-7) 通过 Mas 受体结合,正向调节胰

岛素信号、增加外周组织的 GLUT4 进而减轻胰岛素抵抗,改善糖代谢,延缓 2 型糖尿病的病程。

4. Ang(1-7) 抗氧化作用:氧化应激在 2 型糖尿病及其并发症的发生、发展中起重要作用。Zhang 等^[21] 培养 INS - 1 细胞,用过氧化氢诱导氧化应激,观察到其显著损害胰岛素分泌功能,给予 Ang(1-7) 可减少活性氧的产生,并增加线粒体膜电位和葡萄糖刺激的钙离子的水平,而 A779 [血管紧张素转换酶 (1-7) 的拮抗剂] 可阻止 Ang(1-7) 的作用。还有研究表明,非肽血管紧张素 1 - 7 受体激动剂 (AVE0991) 可上调肾素受体、转录因子 PLZF (transcription factor promyelocytic leukemia zinc finger) 和促氧化剂基因的表达,同时上调具有抗氧化作用的编码酶基因的表达,从而在更高的水平上建立新的促氧化剂/抗氧化剂平衡。这可能有助于改善肥胖大鼠的胰岛素信号通路和糖耐量^[22]。根据上述研究,笔者认为,Ang(1-7) 可保护胰岛 β 细胞免受氧化损伤,提高胰岛素敏感度,最终改善葡萄糖代谢。

三、Ang(1-7) 与冠心病

研究发现,Ang(1-7) 不仅对糖尿病有重要作用,对冠心病也有保护作用。冠心病是由于冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病而引起血管腔狭窄或阻塞,动脉粥样硬化是冠心病的主要原因,其中低密度脂蛋白和巨噬细胞的作用尤为重要。

1. Ang(1-7) 抗动脉粥样硬化:Ang(1-7) 与 Mas 受体结合发挥抗动脉粥样硬化保护作用。可能发生的机制如下:首先,氧化型低密度脂蛋白是动脉粥样硬化的核心物质,参与其整个过程。Wang 等^[23] 通过人脐带静脉内皮细胞体外实验证实了 Ang(1-7) 可以通过抑制低密度脂蛋白 - 1 受体的表达来减弱 Ang II 所致的动脉粥样硬化作用。其次,Liang 等^[24] 研究发现在早期动脉粥样硬化形成过程,Ang(1-7) 可抑制内皮细胞上血管细胞黏附因子 - 1、细胞间黏附因子 - 1 的表达、减轻炎症信号通路的作用,进而通过保护血管内皮细胞调控 Ang II 所致的促动脉粥样硬化作用。然后,Skiba 等^[25] 对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠研究证明,AVE0991 可通过减少血管内趋化因子的表达和直接作用于单核 - 吞噬细胞抑制其活化,抑制血管周围炎症,从而早期影响单核 - 吞噬细胞分化及向血管周围环境募集。提示 Ang(1-7) 在早期可阻止单核细胞游走进入血管壁形成泡沫细胞。最后,Alejandra 等^[26] 研究证实,Ang(1-7) 通过调节激活有丝分裂原的蛋白磷酸酶 1

(MKP-1)活性来抑制 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞的细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2), 最终抑制血管平滑肌细胞的增生。在此基础上, 刘洪智等^[27]对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠研究证明, AVE0991 可抑制小鼠动脉粥样硬化的发展, 其机制可能与抑制炎症反应、降低 iNOS 活性、激活内皮型 NOS、调节血清中一氧化氮的生成, 从而发挥血管内皮保护作用改善动脉粥样硬化发展。综上所述, Ang(1-7)拮抗动脉粥样硬化的作用机制可归纳与抑制氧化型低密度脂蛋白、保护血管内皮细胞、抑制泡沫细胞迁移及血管平滑肌细胞的增生有关, 这为以后深入的临床观察性研究或干预动脉粥样硬化寻找新的分子靶点。

2. Ang(1-7)对心脏及血管作用: Ang(1-7)是一种新发现的天然血管舒张素, 可以舒张血管、降低血压。通过对 Mas 基因敲除的小鼠进行的研究发现, Mas 受体缺乏的小鼠在数天内血压显著升高, 可见 Ang(1-7)在 Ang II 诱导的高血压具有保护作用, 其也被认为是治疗高血压的一种新的激素靶点^[28]。Papinska 等^[29]给小鼠持续皮下注射 Ang(1-7)进行研究, 超声心动图对糖尿病动物的心功能评估显示心排出量、每搏输出量均有显著改善, 且 Ang(1-7)还可以防止心肌细胞肥大、细胞凋亡、脂质堆积, 并减少糖尿病引起的心肌纤维化, 降低循环中促炎性细胞因子的水平。最近在动物模型的研究中更进一步表明, Ang(1-7)通过激活分布于众多心血管相关组织的 Mas G 蛋白偶联受体而产生抗肥大、抗心律失常、抗纤维化和抗血栓作用起到保护心脏的功能^[30,31]。可见 Ang(1-7)可改善糖尿病合并心血管疾病大鼠的心功能, 而在 2 型糖尿病合并冠心病患者中血清 Ang(1-7)是否有变化, 可下一步展开临床方面具体研究。

四、展望

综上所述, Ang(1-7)在体内通过与 Mas 受体结合后改善胰岛血流灌注, 减少 β 细胞去分化、凋亡、改善胰岛素抵抗及抗氧化应激、抗炎性反应, 并发挥抑制粥样斑块形成、血管舒张、降压、抗血栓形成、抗心血管重构效应等效应起到对 2 型糖尿病合并冠心病的保护作用。结合相关研究表明, 在新诊断为高血压的 2 型糖尿病患者中, 肾素-血管紧张素系统抑制后, Ang(1-7)的改善先于动脉硬化和内皮功能改善, 这可认为 Ang(1-7)能预示 2 型糖尿病合并心血管疾病的发展^[32]。

Ang(1-7)作为化疗药物已经在进行临床试验,

Ang(1-7)可抑制细胞生长, 在肿瘤微环境中起抗增殖、抗血管生成、抗炎等作用^[33,34]。此外, 在临床试验中发现, Ang(1-7)的毒性不良反应有限, 在实体瘤癌症患者中显示出临床益处^[34]。此外, 最新研究显示, 新冠肺炎中报道的间质性肺纤维化、心肌病和休克引起的急性呼吸窘迫可以用 Ang II 和 Ang(1-7)活性失衡来解释, 诱导 Ang(1-7)-Mas 轴对于纠正新型冠状病毒肺炎的病理状态、减轻器官损伤具有重要意义^[35]。Ang(1-7)用于临床研究的主要挑战是其在血浆中的半衰期较短。为了避免快速降解, Ang(1-7)的不同配方及提高 Ang(1-7)水平或活性的新型替代制剂正在开发中, 例如 A-1317、AVE-0991、cyclic Ang(1-7)、NorLeu3-Ang(1-7)、Mas 受体激动剂、ACE2 激活剂和重组人 ACE2^[20,22,29,36,37]。

由于 Ang(1-7)本身半衰期短的限制, 关于 Ang(1-7)、2 型糖尿病及冠心病相关性研究多限于动物模型, 未来应深入研究三者之间的内在机制以及 Ang(1-7)的疗效, 由此可见, Ang(1-7)保护 2 型糖尿病合并冠心病作用的新制剂研发具有广阔的前景。

参考文献

- 1 朱大龙. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409
- 2 付乐, 杨静, 薛强, 等. 老年冠心病合并 2 型糖尿病患者临床特征及非靶血管斑块快速进展的危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(8): 587-593
- 3 Bryk AH, Prior SM, Plens K. Predictors of neutrophil extracellular traps markers in type 2 diabetes mellitus: associations with a prothrombotic state and hypofibrinolysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 49-60
- 4 Gobardhan SN, Dimitriu - Leen AC, Van Rosendaal AR, et al. Prevalence by computed tomographic angiography of coronary plaques in South Asian and white patients with type 2 diabetes mellitus at low and high risk using four cardiovascular risk scores (UKPDS, FRS, ASCVD, and JBS3)[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 119(5): 705-711
- 5 Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9[J]. J Circ Res, 2000, 87(5): E1
- 6 Perkins JM, Davis SN. The renin-angiotensin-aldosterone system: a pivotal role in insulin sensitivity and glycemic control[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008, 15(2): 147-152
- 7 Anika S, Carmen W, Jonas M, et al. The angiotensin-(1-7)/mas axis improves pancreatic β -cell function in vitro and in vivo[J]. Endocrinology, 2016, 157(12): 4677-4690
- 8 Li J, Zhu R, Liu Y, et al. Angiotensin-(1-7) improves islet function in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus by up-regulating the expression of Pdx1/Glut2[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(1): 156-162

- 9 He J, Yang Z, Yang H, *et al.* Regulation of insulin sensitivity, insulin production, and pancreatic β cell by survival angiotensin - (1 - 7) in a rat model of streptozotocin - induced diabetes mellitus [J]. *Peptides*, 2015, 64: 49 - 54
- 10 王小燕. 血管紧张素(1 - 7)通过下调 JNK/Caspase - 3 信号通路减少高糖诱导的 INS - 1 细胞凋亡 [D]. 太原: 山西医科大学, 2019: 8 - 29
- 11 Talchai C, Xuan S, Lin HV, *et al.* Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure [J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1223 - 1234
- 12 Wang Z, York NW, Nichols CG, *et al.* Pancreatic β cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy [J]. *Cell Metab*, 2014, 19: 872 - 882
- 13 Xuan X, Gao F, Ma X, *et al.* Activation of ACE2/angiotensin (1 - 7) attenuates pancreatic β cell dedifferentiation in a high - fat - diet mouse model [J]. *Metabolism*, 2018, 81: 83 - 96
- 14 Ma X, Gao F, Chen Q, *et al.* ACE2 modulates glucose homeostasis through GABA signaling during metabolic stress [J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(3): 223 - 236
- 15 李晶晶, 何军华. 血管紧张素(1 - 7)通过 PI3K/Akt/FoxO1 通路对高糖诱导 MIN6 细胞去分化的作用及机理研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020: 6 - 36
- 16 Lelis DF, Freitas DF, Machado AS, *et al.* Angiotensin - (1 - 7), adipokines and inflammation [J]. *Metabolism*, 2019, 95: 36 - 45
- 17 Santos SH, Fernandes LR, Mario EG, *et al.* Mas deficiency in FVB/N mice produces marked changes in lipid and glycemic metabolism [J]. *Diabetes*, 2008, 57(2): 340 - 347
- 18 Munoz MC, Giani JF, Burghi V, *et al.* The mas receptor mediates modulation of insulin signaling by angiotensin - (1 - 7) [J]. *Regul Pept*, 2012, 177(1 - 3): 1 - 11
- 19 何军华, 刘航, 王丽, 等. 血管紧张素 1 - 7 对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响及机制 [J]. *中国药物与临床*, 2017, 1(17): 10 - 12
- 20 Barbosa MA, Barbosa CM, Lima TC, *et al.* The novel angiotensin - (1 - 7) analog, A - 1317, improves insulin resistance by restoring pancreatic - cell functionality in rats with metabolic syndrome [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1263 - 1272
- 21 Zhang F, Liu C, Wang L, *et al.* Antioxidant effect of angiotensin (17) in the protection of pancreatic β cell function [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 1963 - 1969
- 22 Dobrocsyova V, Slamkova M, Krskova K, *et al.* AVE0991, a non-peptide angiotensin 1 - 7 receptor agonist, improves glucose metabolism in the skeletal muscle of obese Zucker rats: possible involvement of prooxidant/antioxidant mechanisms [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 63(7): 29 - 35
- 23 Wang L, Hu X, Zhang W, *et al.* Angiotensin(1 - 7) ameliorates angiotensin II - induced inflammation by inhibiting LOX - 1 expression [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(2): 219 - 228
- 24 Liang B, Wang X, Zhang N, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) attenuates angiotensin II - induced ICAM - 1, VCAM - 1, and MCP - 1 expression via the MAS receptor through suppression of P38 and NF - κ B pathways in HUVECs [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(6): 2472 - 2482
- 25 Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, *et al.* Anti - atherosclerotic effect of the angiotensin 1 - 7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 4055 - 4069
- 26 Alejandra S, Raiany A, Fernando S, *et al.* Angiotensin (1 - 7) inhibits Ang II - mediated ERK1/2 activation by stimulating MKP - 1 activation in vascular smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2020, 9(1): 50 - 61
- 27 刘洪智, 赵英帅, 徐予, 等. 血管紧张素 - (1 - 7) 特异性受体激动剂对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化形成的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(7): 795 - 799
- 28 Ni J, Yang F, Huang XR, *et al.* Dual deficiency of angiotensin - converting enzyme - 2 and Mas receptor enhances angiotensin II - induced hypertension and hypertensive nephropathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13093 - 13103
- 29 Papinska AM, Soto M, Meeke CJ, *et al.* Long - term administration of angiotensin (1 - 7) prevents heart and lung dysfunction in a mouse model of type 2 diabetes (db/db) by reducing oxidative stress, inflammation and pathological remodeling [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 372 - 380
- 30 Santos RA, Sampaio WO, Alzamora AC, *et al.* The ACE2 /Angiotensin - (1 - 7)/MAS axis of the renin - angiotensin system: focus on angiotensin - (1 - 7) [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505 - 553
- 31 Medina D, Arnold AC. Angiotensin - (1 - 7): translational avenues in cardiovascular control [J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(12): 1133 - 1142
- 32 Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, *et al.* Improvement in angiotensin 1 - 7 precedes and correlates with improvement in Arterial stiffness and endothelial function following Renin - Angiotensin system inhibition in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(5): 1253 - 1263
- 33 Gallagher PE, Arter AL, Deng G, *et al.* Angiotensin - (1 - 7): a peptide hormone with anti - cancer activity [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21: 2417 - 2423
- 34 Xu J, Fan J, Wu F, *et al.* The ACE2/Angiotensin - (1 - 7)/Mas receptor axis: pleiotropic roles in cancer [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 276 - 283
- 35 Shete A. Urgent need for evaluating agonists of angiotensin(1 - 7)/Mas receptor axis for treating patients with COVID - 19 [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 348 - 351
- 36 Paola C, Monica L, Daniela C, *et al.* Addition of cyclic angiotensin - (1 - 7) to angiotensin - converting enzyme inhibitor therapy has a positive add - on effect in experimental diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(4): 906 - 917
- 37 Abdallah WF, Louie SG, Zhang Y, *et al.* NorLeu3A(1 - 7) accelerates clear corneal full thickness wound healing [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 2187 - 2194

(收稿日期: 2021 - 01 - 23)

(修回日期: 2021 - 02 - 12)