

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.03.003

ACE2 与心血管疾病的关系研究进展

张月辉^{1,2} 于庆涛^{1,3} 董波¹

(1 山东大学附属省立医院, 山东 济南 250021; 2 南方医科大学深圳宝安医院, 广东 深圳 518101;

3 济南市槐荫区医院, 山东 济南 250021)



董波,男,博士,山东高青县人,山东大学附属省立医院心内科主任医师,山东大学教授。1985 级校友。1989 年至 1992 年,在山东大学医学院攻读硕士研究生,师从潘景韬教授;自 1992 年任教于山东大学附属省立医院心内科从事临床、科研及教学工作。1999 年至 2002 年,在上海交大医学院攻读博士研究生,师从黄定久教授。2003 年至 2004 年,山东大学齐鲁医院博士后,师从张运院士。2011 年 5 月至 2012 年 5 月在美国美国西北大学医学院做访问学者。近十多年来,主要从事动脉硬化斑块不稳定性的发病机制及治疗研究、中西医结合治疗糖尿病心血管并发症及心肌炎的研究。尤其是肾素血管紧张素系统与动脉硬化及糖尿病心血管并发症的关系,是多年关注的热点问题。1999 至 2002 年,先后在国家南方基因中心,国家卫生部重点实验室-上海市内分泌研究所及上海交大医学院附属瑞金医院分子中心进行糖尿病心血管并发症及动脉粥样硬化(AS)相关性疾病的发病机制及治疗研究;自 2004 年至今,在张运院士指导下,在山东大学卫生部心血管重构与功能研究重点实验室参与国家自然科学基金项目及 973 重大课题的研究。2011 年 5 月至 2012 年 5 月,在美国西北大学医学院做访问学者,研究 ACE2 与心血管疾病的关系。近年来,以通讯作者或者第一作者的身份,研究发现 ACE2 基因过表达具有保护内皮细胞及消退 AS 斑块(Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:15886-91,SCI 影响因子 9.5)及稳定 AS 斑块的作用(Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:1270-1276, SCI 影响因子 7.0),并发现 ACE2 能够改善糖尿病心肌病的病理过程,机制与抑制成纤维细胞及心肌细胞的交互对话有关(J Am Coll Cardiol. 2012, 59(8):739-47, SCI 影响因子 14)。目前承担国家自然科学基金项目:ACE2 对糖尿病心肌病心功能及心肌纤维化影响的研究(81170207)。

关键词 ACE2;动脉硬化;糖尿病心血管并发症

中图分类号:R714.252 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2012)06-168-05

近年来,有关肾素血管紧张素系统(RAS)与心血管疾病的关系引起了广泛关注,传统的观念认为血管紧张素 II(Ang II)是 RAS 系统的主要成分;最近发现了这一系统的许多新成员,包括血管紧张素转化酶 2(ACE2)、Ang-(1-7)、Ang-(1-9)等,这些物质的发现及对其生理、病理意义的研究使人们对 RAS 系统有了许多新的认识,导致传统的 RAS 系统观念受到了极大的挑战。尤其是最近的 RAS 新成员—ACE2 的发现,为深入理解 RAS 系统与 AS 及斑块不稳定性的关系提供了新的思路^[1-2]。ACE2 是近年来人类发现的第 1 个 ACE 的同系化合物,是一种锌离子依赖性的金属蛋白酶,与 ACE 的结构相近,目前已发现 ACE2 基因定位在 X 染

色体上。与 ACE 一样,ACE2 也是一种含锌的金属蛋白酶,完整的人类 ACE2 蛋白由 805 个氨基酸组成。ACE2 的表达具有高度的组织特异性,国外学者的研究发现 ACE2 的 mRNA 在人体 72 种组织中表达,主要分布在心脏、肾脏和睾丸组织中。目前发现的 ACE2 的生理功能主要有两点:能够高效催化 Ang II 转化为 Ang-(1-7),这一途径的催化活性较水解 Ang I 的催化活性高 400 倍;亦可使 Ang I 转化为 Ang-(1-9),后者还可以进一步被 ACE 或其他酶继续降解成为 Ang-(1-7)。

有关 ACE2 及代谢产物 Ang-(1-7)与心血管病理过程的关系国外已有部分研究。目前认为 ACE2 及代谢产物 Ang-(1-7)具有重要的心血管

保护作用,在未来的研究中通过增强 ACE2 的表达及增加 Ang-(1-7)的功能,从而拮抗了 ACE 的功能,有可能对 AS 及心脑血管病的治疗起到积极作用,将是今后治疗心脑血管病的一个很有前途的方向。围绕着 ACE2 的功能、ACE2 在心血管病理中的变化,ACE2 与动脉硬化斑块不稳定性关系、ACE2 与糖尿病心肌病的关系,本文综述了近年来的有关进展。

1 ACE2 的功能

Crackower 首先通过遗传学方法证实 ACE2 与心血管的生理过程及病理过程密切相关。有关 ACE2 的研究,表现在如下几个方面:1)ACE2 的基因位于人类的 X 染色体上,与高血压的病理过程有关^[5]。染色体上的一些特征位点控制着血压的易感性,达到阈值后诱发对致高血压的外界刺激敏感。这些位点被称之为高血压相关的数量性状基因位点(quantitative trait locus, QTL)。研究发现 ACE2 基因所在的位置,分别与盐敏感性大鼠、自发性高血压卒中大鼠的 QTL 相重叠,提示 ACE2 是 X 染色体上特征位点的候选基因。Allred 报道 ACE2 基因敲除小鼠的基础血压较正常小鼠高出约 10mmHg。静脉注射 Ang II, ACE2 基因敲除小鼠与正常小鼠比较,血压反应强烈,提示 ACE2 对血压调节有重要意义。Yagil 等提出有关 ACE2 基因调节血压的双臂学说,一个臂为 ACE 及 Ang II 组成,另一个臂为 ACE2 及 Ang-(1-7)组成,ACE2 及 Ang-(1-7)有舒张血压作用,而 ACE 及 Ang II 有升高血压作用。2)Crackower 等将 ACE2 基因敲除,观察 ACE2 对心血管机能的影响。结果显示 ACE2 缺失没有明显的影响血压,但严重损伤了心脏功能,可以看到左室变薄以及严重的收缩力降低,却无间质纤维化或心肌肥大。提示 ACE2 具有重要的调节心功能的作用^[6]。3)ACE2 具有拮抗 ACE 的功能^[7]。研究发现 Ang II 水平在敲除 ACE2 的老鼠体内是升高的,提示 ACE2 可抵消 ACE 的作用。ACE 促使 Ang I 转变为 Ang II,而 ACE2 能分解 Ang II,并与 ACE 竞争底物 Ang I。为了确定 Ang II 是否与心脏功能损伤有关,研究者设计出 ACE/ACE2 同时改变的老鼠模型,即 ACE、ACE2 和 Ang II 均缺乏。这种老鼠的心脏功能损伤完全消失,心功能和血压均正常。这说明 Ang II 对心脏功能损伤起直接作用,而 ACE2 与 ACE 的功能强度相当,具有拮抗

ACE 功能的作用。4)ACE2 对心脏形态的发育起作用。Crackower 研究了果蝇心脏形成标志物的表达,在敲除果蝇 ACE2 同系物(ACER)后,发现其心导管形成障碍。ACER 的缺失导致心脏前体细胞数量上的改变和中胚层发育障碍。因此,ACE2 对心脏形态形成也起作用。5)平衡 RAS 系统。在经典 RAS 途径中,Ang II 是 ACE 的产物。这一过程中,Ang I 由 ACE 转化为 Ang II。Ang II 与 G 蛋白耦联受体 AT1 与 AT2 结合后调控血容量、血压及心室结构。ACE2 可催化分解 Ang I 和 Ang II。ACE2 分解 Ang I 使其转化为九肽的 Ang1-9。Ang1-9 在心脏和肾脏的生物作用尚未完全了解。ACE2 将 Ang II 转化为 Ang1-7。在动物体内,Ang1-7 已证实是心血管及肾脏功能的重要调节物质,可促进血管扩张,抗增殖等。ACE2 通过与 ACE 竞争 Ang I 来调控 Ang II 的生成,也促进 Ang II 转化为 Ang1-7。ACE 决定 Ang II 的生成,而 ACE2 通过将 Ang II 转化为 Ang1-7 来控制组织中 Ang II 水平。Ang1-7 识别 Mas 受体,具有刺激 NO 合酶生成,减弱 Ang II 通过 AT1 受体来发挥效果的作用。

2 ACE2 与心血管病理的关系研究进展

1)新西兰大白兔 AS 斑块中有大量 ACE2 蛋白的表达,主要分布在 AS 斑块的内皮细胞及泡沫细胞上,提示 ACE2 与 AS 斑块的病理过程密切相关,可能是抗 AS 的重要因素。2)急性心肌梗死(AMI)的大鼠中 ACE2 及 ACE 基因的表达明显增多,免疫组化的研究发现 ACE2 蛋白主要表达在内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞及心肌细胞中;目前认为 ACE2 升高与改善 AMI 后左室重构有关。3)心衰患者 ACE2 基因表达亦增多,提示 ACE2 拮抗了 ACE 的功能,在心衰的治疗中起重要作用^[8]。4)ACE2 在患有糖尿病鼠肾脏内表达减低,ACE2 突变的老鼠以后患肾小球肾炎的几率增加。ACE2 表达降低与 ACE 活性升高一样,都会加重糖尿病的肾脏损害,提示 ACE2 具有重要的保护作用^[9]。ACE2 减少导致局部 Ang II 增加,从而引起间质纤维化等一系列反应。5)ACE2 过表达的研究进展:ACE2 过表达的研究已经引起重视,研究刚刚起步。国外有文献报道,在高血压大鼠中 ACE2 的过表达可以使收缩压明显下降,使左室壁厚度减轻 18%,并能明显的减轻血管周围的纤维化。表明 ACE2 的过表达对控制高血压及

相关损伤有意义。

3 ACE2 与动脉硬化及斑块不稳定性的关系

3.1 ACE2 与动脉硬化的关系

近年来的研究认为动脉粥样硬化(AS)发生的始动环节是血管内皮细胞(VEC)损伤,VEC损伤后可表达黏附分子,后者可使单核细胞与血管内皮细胞相互黏附,继而在趋化因子的作用下,使单核细胞与T-淋巴细胞迁移入内膜下组织,然后单核细胞转变为巨噬细胞并吞噬脂质形成单核源性泡沫细胞,同时中膜的平滑肌细胞(SMCs)增殖并迁移入内膜,促进AS的发生。目前的研究发现炎症反应在AS的形成中亦起到重要作用。单核细胞趋化因子(MCP-1)是一种强有力的趋化因子,主要作用是促进单核细胞聚集于内膜下,在AS的形成中起重要作用。国外学者研究发现:在人类内皮细胞上有一种能够摄取OX-LDL的新型受体,被称之为植物血凝素样氧化低密度脂蛋白受体(LOX-1),此类受体的主要功能是介导血管内皮细胞摄取OX-LDL,LOX-1的激活进一步诱导了黏附分子的产生,导致了内皮细胞功能的损伤。目前的研究表明LOX-1的表达是VEC出现功能异常的早期标志,在黏附分子的产生及AS的形成中起重要作用^[10]。有关ACE2与早期动脉硬化的关系,目前的研究发现在动脉硬化斑块的内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞上均表达了ACE2及ACE^[8,11],目前认为ACE通过促进Ang II促进了动脉硬化的进展,而ACE2抑制了动脉硬化的进展。国外的研究发现ACE2过表达抑制了动脉硬化斑块的病理过程。我们的研究发现ACE2过表达具有消退早期动脉硬化斑块作用,同时发现ACE2抑制了单核细胞趋化因子及LOX-1的表达,体外细胞试验发现ACE2抑制了Ang II诱导的氧自由基的产生,同时发现ACE2抑制了平滑肌细胞的增殖及迁移,提示ACE2具有重要的保护内皮细胞功能及抑制炎症因子表达的作用,并通过抑制平滑肌的增殖及迁移及抑制氧自由基的产生抑制了动脉硬化的进展。其机制与抑制ERK-p38及Ang II-ROS-NF- κ B信号通路及上调PI3K-Akt信号通路有关^[11]。

3.2 ACE2 与动脉硬化斑块不稳定性的关系

目前的研究发现ACS多出现在冠脉轻~中度狭窄的患者中,急性心肌梗死前近期冠脉造影显示,65%的患者冠脉内径狭窄 $<50\%$,85%的患者

冠脉内径狭窄 $<70\%$ 。目前认为斑块大小不是决定ACS主要因素,而易损性斑块(斑块不稳定性)才是ACS的病理基础^[12]。现认为易损性斑块的概念不只是限于易于破裂的斑块,所有可能有血栓性并发症和进展迅速的斑块都应视为易损斑块。同时发现一个易损斑块并不一定是软斑块。不一定是无钙化斑块。几位研究者曾指出有发生心血管事件危险的病人不只有一个易损斑块。Mann通过心脏尸检标本及血管内超声研究,发现各种各样的病人人群中,都有多个易破或已破斑块。

不稳定性斑块的特点为^[12-14]:1)斑块有大量的活动性炎症,有大量巨噬细胞积聚。2)大的脂质脂核和薄的纤维帽,这些斑块的纤维帽厚度 $<100\mu\text{m}$,而脂质中心占斑块总容积的 $>40\%$ 。3)内皮脱落及功能不全。4)有裂隙/受损伤的斑块。5)严重狭窄,造成严重狭窄的斑块表面,切应力在一定程度上造成血栓形成和骤然闭塞的危险。因此,无论它是否造成缺血,一个造成狭窄的斑块可能是个易损斑块。6)其他还有表浅钙化结节,斑块内出血等;而稳定性斑块的特点是:1)斑块内炎症反应较少,巨噬细胞浸润较少。2)脂质核小和纤维帽较厚。3)平滑肌细胞较多。4)内皮细胞功能不全相对不明显等。

急性冠脉综合征(ACS)的发生多是在不稳定斑块出现裂缝、糜烂及破裂的基础上,血管内血栓形成以至管腔闭塞所致。目前认为斑块的生物学特征是决定其稳定性的主要因素。外力对斑块的作用主要由纤维帽承受,纤维帽有胶原纤维、蛋白多糖、弹性蛋白等组成。纤维帽的完整性及对破裂的抵抗力主要靠细胞外基质来维持,最主要的是基质中的胶原纤维,胶原纤维靠自身合成及降解来维持稳定。胶原纤维主要由SMC合成,由蛋白酶降解。目前认为基质的降解主要是由基质金属蛋白酶(MMPs)来完成的。MMPs能够降解细胞外所有的基质成分。有研究发现AS斑块中MMPs蛋白及活性明显升高,MMPs升高可降解纤维帽中的胶原纤维,易导致纤维帽变薄,甚至破裂。目前的研究发现MMPs升高与纤维帽变薄、不稳定性心绞痛及急性心肌梗死的发生密切相关。ACS的病人血清及单核细胞分泌MMPs的活性亦明显升高,不稳定斑块中由于炎症细胞增多,巨噬细胞、T-淋巴细胞及SMC可大量分泌MMPs,促进了斑块的破裂。

如何稳定斑块是临床治疗的热点问题。目前

认为他汀类药物是稳定斑块的重要治疗措施之一。积极降脂治疗后使急性冠脉事件明显减少,其可能的原因主要在于其非降脂作用:1)他汀类药物能减缓或终止动脉硬化的病程,消退动脉粥样硬化斑块;2)他汀类药物可改善血管内皮的功能,使血管内皮依赖性舒张功能得到改善;3)减少炎性细胞浸润,他汀类药物抑制单核细胞对内皮的黏附及跨膜迁徙,减少巨噬细胞浸润及组织因子表达。他汀类药物抑制单核/巨噬细胞活化、迁移和增殖;调节免疫反应,抑制 T 细胞抗原受体信号传导和自然杀伤细胞的细胞毒作用(4)他汀类药物可抑制 MMP-3, MMP-9 及 MMP-2 的蛋白及活性,从而起到稳定斑块的作用,这是他汀类药物对 AS 斑块最重要的进展。

基因治疗亦能起到稳定斑块的作用。基因治疗的目的是通过转基因来防止动脉粥样硬化斑块破裂、恢复受损血管内皮的功能和防止血栓形成,包括 1)应用基质金属蛋白酶组织抑制剂;2)用反义原理阻断促炎分子如核因子 KB;3)抑制 CD40/CD40L 信号转导环节;4)用转基因方法抑制血管过度表达炎症因子的通路;5)转 TIMP 基因,抑制 MMP 的活性。

目前的研究发现在斑块内部有一定数量的 ACE2 蛋白的表达,国外学者及我们的研究均证实 ACE2 主要在平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞内表达,目前认为 ACE2 通过拮抗 ACE 的表达及促进 Ang II 转化为 Ang1-7,具有重要的稳定斑块作用。我们在国内较早开展了 ACE2 基因治疗稳定斑块的研究^[15],我们首先采用内皮损伤及高脂饮食建立兔 AS 模型,随即分 ACE2 基因治疗组及对照组。结果发现 ACE2 基因降低了斑块中的巨噬细胞及 MCP-1 的阳性表达。我们进一步评价了 AS 斑块中的胶原纤维含量的变化,结果发现 ACE2 基因转染组增加了 AS 斑块的胶原含量,因为胶原含量增加的原因一方面与胶原的合成有关,另一方面与胶原的降解有关。我们的研究进一步证明 ACE2 基因治疗后胶原的增多与胶原的降解减少有关。并且发现 ACE2 基因治疗组的 MMP-3 及 MMP-9 活性明显减少提示 ACE2 基因增加斑块的稳定性与降低 MMP-3、MMP-9 的活性有关。

4 ACE2 与糖尿病心血管并发症的关系

糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病相当常见的心

血管并发症,是糖尿病患者心衰及猝死的重要原因,其临床特征早期以心脏舒张功能不全,晚期以收缩功能不全为主,容易发生充血性心力衰竭。DCM 的发病机制复杂,涉及多种机制,目前认为肾素-血管紧张素系统(RAS)在 DCM 中起重要作用^[16]。研究发现心肌细胞及成纤维细胞局部可以产生大量血管紧张素 II(Ang II),参与 DCM 的发生。国外的研究发现高糖能够激活内源性 RAS 系统,高糖能够浓度依赖性及时间依赖性的激活心肌细胞及成纤维细胞 Ang II 的形成^[17],内源性 Ang II 能够促进转化生长因子 β (TGF- β)及胶原的合成,Ang II 能够诱导心肌细胞的增生,亦可以诱导心肌细胞的凋亡,表明 Ang II 参与了 DCM 的病理过程。国外研究发现血管紧张素转化酶(ACE)与糖尿病及糖尿病的心血管并发症的发生密切相关,而血管紧张素转化酶 2(ACE2)通过拮抗 ACE 的作用,对糖尿病及其并发症有一定的保护作用^[18]。

ACE2 与糖尿病及其并发症的发生密切相关,现有的证据是:糖尿病患者胰腺组织的 ACE 明显升高,而 ACE2 明显降低,并认为 ACE2 减少与胰岛素分泌减少及蛋白尿的发生密切相关。另有研究将 ACE2 基因转染入 db/db 小鼠胰腺中,结果显示 ACE2 明显促进了胰岛素的分泌,降低了血糖、改善了糖耐量,促进了 β 细胞的增生,减少了 β 细胞的凋亡,表明 ACE2 在预防及治疗 2 型糖尿病 β 细胞功能异常方面具有重要意义^[19]。研究发现在糖尿病鼠肾脏内 ACE2 的表达减低,ACE2 表达降低与 ACE 活性升高一样,都会加重糖尿病的肾脏损害,其机制与 ACE2 减少导致局部 Ang II 增加,引起间质纤维化等一系列反应有关。

有关糖尿病及 DCM 的治疗中,抑制 RAS 系统的激活对治疗糖尿病及 DCM 有重要的意义,既往的研究表明 ACEI 及 ARB 在糖尿病并发症及 DCM 的治疗中起着重要作用,但是体外的研究发现 ARB 只能抑制细胞外的 Ang II 的作用,不能抑制细胞内的 Ang II 的作用。ACE I 只能阻断心脏成纤维细胞的 Ang II 合成,而不能阻断心肌细胞的 Ang II 合成,因为心脏成纤维细胞的 Ang II 形成由肾素及 ACE 转化而来,而心肌细胞的 Ang II 合成主要有糜酶催化,而非 ACE 依赖性的^[17],以上研究表明 ACEI 及 ARB 不能完全阻止 DCM 的 RAS 激活。ACE2 因为能够使 Ang II 降低,同时使具有保护作用的 Ang-(1-7)增加,与 ACEI 及 ARB 相比,ACE2 可能在 DCM 治疗中更有优势。

我们的研究发现 ACE2 基因过表达能够改善大鼠糖尿病心肌病的病理过程,经超声心动图检测的结果发现 ACE2 基因过表达后,ACE2 基因治疗组大鼠与对照组相比较,超声心动图检测各项指标(包括 LVESD、LVEDD、LVEF、FS、E/A 比值)均有差异($P < 0.05$)。ACE2 组与对照组相比较,心肌细胞排列较规整,肌纤维断裂少见,细胞核较规则。同时发现 ACE2 组心肌组织胶原明显降低。提示 ACE2 基因治疗明显改善了大鼠糖尿病心肌病的病理过程。我们进一步的研究发现 ACE2 基因明显抑制了成纤维细胞的 I 及 III 型胶原的表达及 TGF- β 的表达,并进一步证实 ACE2 明显抑制了成纤维细胞及心肌细胞的交互对话,继而减少了胶原及 TGF- β 的表达。

总之,目前的研究认为 ACE2 是一个重要的心血管保护因子,深入研究将对心血管疾病的治疗,将起到重要的推动作用。

参考文献:

- [1] Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(1): 62-68.
- [2] Patel VB, Bodiga S, Basu R, et al. Loss of Angiotensin-Converting Enzyme-2 Exacerbates Diabetic Cardiovascular Complications and Leads to Systolic and Vascular Dysfunction: A Critical Role of the Angiotensin II/AT1 Receptor Axis[J]. *Circ Res*, 2012, 110(10): 1322-1335.
- [3] Ferreira AJ, Murça TM, Fraga-Silva RA, et al. New cardiovascular and pulmonary therapeutic strategies based on the Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis[J]. *Int J Hypertens*, 2012, 2012: 147825.
- [4] Rabelo LA, Alenina N, Bader M. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and oxidative stress in cardiovascular disease[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(2): 154-160.
- [5] Chappell MC, Modrall JG, Diz DI, et al. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation[J]. *Contrib Nephrol*, 2004, 143: 77-89.
- [6] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function [J]. *Nature*, 2002, 417: 822-828.
- [7] Danilczyk U, Eriksson U, Oudit GY, et al. Physiological roles of angiotensin-converting enzyme 2 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61: 2714-2719.
- [8] Oudit GY, Penninger JM. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 as a new renin-angiotensin system peptidase for heart failure therapy [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2011, 8(3): 176-183.
- [9] Wysocki J, González-Pacheco FR, Batlle D. Angiotensin-converting enzyme 2: possible role in hypertension and kidney disease [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2008, 10(1): 70-77.
- [10] Ishino S, Mukai T, Kume N, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1(LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability-analysis in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): 48-56.
- [11] Zhang C, Zhao YX, Zhang YH, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates atherosclerotic lesions by targeting Vascular cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(36): 15886-15891.
- [12] Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7): 1282-1292.
- [13] Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Activation of MMP8 and MMP13 by angiotensin II correlates to severe intra-plaque hemorrhages and collagen breakdown in atherosclerotic lesions with a vulnerable phenotype [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(1): 26-33.
- [14] Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment [J]. *Am J Med*, 2009, 122(1 Suppl): S3-S14.
- [15] Dong B, Zhang C, Feng JB, et al. Overexpression of ACE2 Enhances Plaque Stability in a Rabbit Model of Atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 1270-1276.
- [16] Westermann D, Rutschow S, Jäger S, et al. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism [J]. *Diabetes*, 2007, 56: 641-646.
- [17] Singh VP, Baker KM, Kumar R. Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294: H1675-1684.
- [18] Batlle D, Jose Soler M, Ye M. ACE2 and diabetes: ACE of ACEs? [J]. *Diabetes*, 2010, 59(12): 2994-2996.
- [19] Bindom SM, Hans CP, Xia H, et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2(ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2010, 59(10): 2540-2548.

(收稿日期 2012-05-27)