

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.003

# ACE2 基因工程小鼠肢体缺血再灌注后肾损伤 RAS 变化及其意义\*

王建军<sup>1,2</sup>, 王建辉<sup>1</sup>, 陈 录<sup>1</sup>, 吴 婕<sup>1</sup>, 徐御政<sup>1</sup>, 杨秀红<sup>1,3△</sup>

(1. 华北理工大学基础医学院生理学教研室, 河北唐山 063000; 2. 华北理工大学附属医院重症医学科, 河北唐山 063000; 3. 河北省唐山市慢性病重点实验室 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 高表达对肢体缺血再灌注 (LIR) 肾损伤的影响。

**方法** 野生 ICR 小鼠与 ACE2 转基因 ICR 小鼠各 12 只, 分为 4 组, 分别为: 纯野生对照组 (WT 组)、WT+LIR 组、转基因对照组 (TR 组) 和 TR+LIR 组, 小鼠行止血带结扎双侧肢根部操作, 按照缺血 2 h 再灌注 4 h 造模。制作肾病理切片, 观察肾组织形态变化、病理损伤评分; 化学比色法测定血清肌酐和尿素的水平; 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定肾组织 Ang II 和 Ang(1-7) 的水平; Western blot 检测肾组织 AT1 和 Mas 蛋白的表达。  
**结果** 与 WT 组相比, WT+LIR 组和 TR+LIR 组小鼠出现不同程度肾损伤, 其中 TR+LIR 组与 WT+LIR 组相比, TR+LIR 组病理损伤评分明显降低 ( $P < 0.05$ )。与 WT 组相比, WT+LIR 组和 TR+LIR 组小鼠肌酐和尿素的水平明显增高 ( $P < 0.05$ ), 其中 TR+LIR 组与 WT+LIR 组相比, TR+LIR 组肌酐和尿素的水平降低 ( $P < 0.05$ ); 与 WT 组相比, WT+LIR 组和 TR+LIR 组小鼠 Ang II、Ang(1-7) 的水平明显升高, 其中 TR+LIR 组与 WT+LIR 组相比, TR+LIR 组 Ang II 水平降低、Ang(1-7) 的水平升高 ( $P < 0.05$ ); TR 组与 WT 组比较, AT1 和 Mas 蛋白表达均升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), WT+LIR 组的 AT1 蛋白表达明显低于 WT 组和 TR+LIR 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 WT+LIR 组的 Mas 蛋白表达高于 WT 组而低于 TR+LIR 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。  
**结论** ACE2 高表达通过上调 Ang(1-7)/Mas 的表达, 减轻了 LIR 后肾素血管紧张素系统失衡, 从而对肾脏起到有效保护作用。

**[关键词]** 再灌注损伤; 急性肾损伤; 肾素-血管紧张素系统; 小鼠, 转基因

**[中图分类号]** R363.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1560-04

## RAS changes on renal injury after limb ischemia-reperfusion in ACE2 transgenic mice and its significance

WANG Jianjun<sup>1,2</sup>, WANG Jianhui<sup>1</sup>, CHEN Lu<sup>1</sup>, WU Jie<sup>1</sup>, XU Yuzheng<sup>1</sup>, YANG Xiuhong<sup>1,3△</sup>

(1. Department of Physiology, School of Basic Medical Science, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Tangshan Key Laboratory of Chronic Diseases Clinical Basis, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of high expression of ACE2 on renal injury after limb ischemia-reperfusion (LIR). **Methods** Twelve wild ICR mice and twelve ACE2 transgenic ICR mice were divided into 4 groups including the wild control group (the WT group), the WT+LIR group, the transgenic control group (the TR group) and the TR+LIR group. Mice in the model group were subjected to 2h ischemia and 4h reperfusion. Histopathological techniques were used to observe morphological changes of renal tissue and pathological damage score. Chemical colorimetry was available to determine content of serum creatinine and urea. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used determined the renal Ang II and Ang(1-7) content. Western blot was used to measure expression of AT1 and Mas protein in renal tissue. **Results** Compared with the WT group, the mice in the WT+LIR group and the TR+LIR group showed different degrees of kidney damage, and the TR+LIRE group showed significantly lower pathological damage score than the WT+LIR group ( $P < 0.05$ ). Compared with the WT group, the levels of serum creatinine and urea in the WT+LIR group and the TR+LIRE group increased significantly ( $P < 0.05$ ), and the levels of creatinine and urea in the TR+LIR group decreased compared with the WT+LIR group ( $P < 0.05$ ). Compared with the WT control group,

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81372029, 81970359); 河北省卫生和计划生育委员会医学科研基金项目 (20170905)。 作者简介: 王建军 (1982—), 主治医师, 硕士, 主要从事休克方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: ljkyxhln@163.com。

Ang II, Ang (1-7) level in the WT+LIR group and the TR+LIR group increased significantly, of which the TR+LIR group compared with WT+LIR group, Ang II levels decreased, Ang (1-7) level increased ( $P < 0.05$ ). The TR group compared with the WT group, AT1 and Mas protein expression were higher, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), AT1 protein expression of the WT+LIR group was obviously lower than that of the WT group and the TR+LIR group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), while WT+LIR Mas protein expression is higher than the WT group and lower than the TR+LIR group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high expression of ACE2 alleviates RAS imbalance post-LIR by up-regulating the expression of Ang(1-7)/Mas, thus effectively protecting the kidney.

**[Key words]** reperfusion injury; acute kidney injury; renin-angiotensin system; mice, transgenic

肢体缺血再灌注(LIR)后,通常会出出现更为严重的远隔组织器官损伤,引起多脏器功能障碍,如果不能及时得到纠正,甚至会出现休克、多脏器功能衰竭。器官受损伤或衰竭的机制至今不明,大量研究表明组织器官损伤与器官局部肾素血管紧张素系统(RAS)表达失衡有关。本文通过研究 ACE2 转基因小鼠 LIR 后,肾局部组织 RAS 中 Ang II 和 Ang(1-7)的水平及 AT1 和 Mas 蛋白的表达与肾损伤之间的关系,从而进一步探讨 ACE2 高表达对 LIR 后肾保护作用的具体机制,为 LIR 后器官保护提供新的治疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 仪器试剂

酶标仪(Model 680)购自 Bio-Rad 公司。电泳仪(ECP3000)购自北京六一仪器厂。低温高速离心机(Centrifuge 5804R)购自 Eppendorf 公司。平推式切片机(SM2400)购自 Leica 公司。蛋白提取试剂盒、蛋白水平测定试剂盒、Western blot 蛋白 Marker、ECL 发光剂、定影剂、显影剂均为碧云天试剂公司产品。ELISA-Ang(1-7)试剂盒、ELISA-AngII、试剂盒均购自武汉优尔生科技股份有限公司。AT1 一抗购自美国 Santa Cruz 公司,Mas 一抗购自以色列 Alomone Labs 公司。

#### 1.1.2 实验动物

选取野生 ICR 小鼠与 ACE2 转基因 ICR 小鼠各 12 只,所用动物均由中国医学科学院实验动物研究所提供,所有动物均在华北理工大学实验动物中心无特定病原体(SPF)级动物房进行繁育与饲养;SPF 级基础饲料和繁殖饲料喂养小鼠,自由进食、进水。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 模型复制

采用华北理工大学基础医学院生理学教研室常规方法复制小鼠 LIR 模型,腹腔注射水合氯醛(3 mg/kg)麻醉小鼠,在双后肢根部行橡皮套结扎术,使双后肢缺血 2 h,缺血时间达到后,用手术剪剪断橡胶圈并对小鼠双侧后肢按摩,进行血流灌注,4 h 后摘除眼球取血处死小鼠,留取血浆和双侧肾,分别在 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱和 10%甲醛固定液中保存待测。

#### 1.2.2 动物分组

将实验动物分为 4 组,分别为:纯野生对照组

(WT 组)、WT+LIR 组、转基因对照组(TR 组)和 TR+LIR 组,每组 6 只。WT 组、TR 组无处理,WT+LIR 组和 TR+LIR 组制作缺血再灌注模型。

#### 1.2.3 HE 染色观察肾脏病理损害

将一侧肾浸于 10%甲醛中充分固定后,按常规方法脱水、包埋、切片、HE 染色,显微镜下观察肾损伤后病理改变,并行病理评分。

#### 1.2.4 LIR 后肾功能测定

将血清离心取上清液,打开生化仪电源及系统软件,等待 30 min 左右,待光源稳定,进入系统维护;设置测定尿素参数、反应的温度为  $37^{\circ}\text{C}$ ;使用与试剂配套的校准溶液进行定标;先将待测的样本依次放入样本位中,然后启动测定程序,进行检测。

#### 1.2.5 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定肾组织中 Ang II、Ang(1-7)水平

将肾组织匀浆、离心、取上清液,利用 ELISA 法,用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(A)值,根据标准曲线计算 Ang II、Ang(1-7)水平。

#### 1.2.6 Western blot 检测肾组织 AT1 和 Mas 表达

按照蛋白提取试剂盒说明进行操作。将一侧肾组织 100 mg 放入玻璃匀浆器,加入 1 mL 蛋白裂解液匀浆,12 000 r/min 离心 30 min,留取上清液。用 BCA 法测定蛋白水平,用裂解液将各蛋白配成浓度为  $3\ \mu\text{g}/\mu\text{L}$ ,取  $10\ \mu\text{L}$  蛋白样品与  $5\times$  上样缓冲液混匀,煮沸 10 min 后十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,转硝酸纤维素膜 45 min,5% BSA 室温封闭 1 h,I 抗孵育过夜,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,II 抗  $37^{\circ}\text{C}$  温箱孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。ECL 发光试剂均匀铺于膜上孵育 2 min,曝光后,显影、定影。结果用 Image J 图像分析软件分析处理。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,所得结果均采用  $\bar{x}\pm s$  的形式。组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),LSD 法比较组间差异,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠 LIR 后肾组织病理损伤及评分结果

WT+LIR 组[(292.00 $\pm$ 17.37)分]与 WT 组[(3.83 $\pm$ 1.94)分]相比肾小球毛细血管扩张充血,通

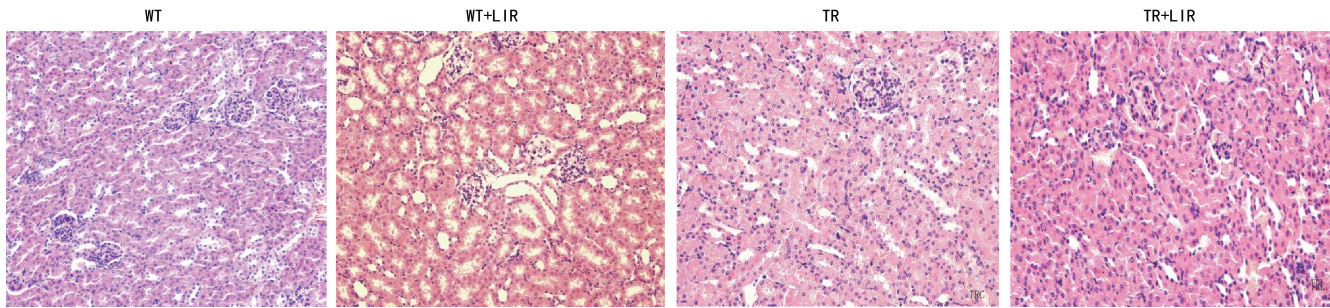
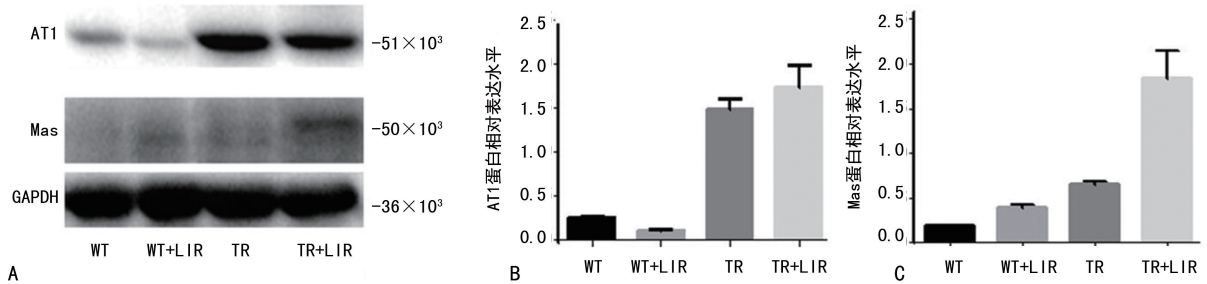


图 1 LIR 后不同基因型实验小鼠肾病理损伤情况 (HE×200)



A: Western blot; B: AT1 相对水平; C: Mas 相对水平。

图 2 各组 AT1/Mas 蛋白表达

透性增强,炎细胞浸润,间质水肿、肾小管上皮细胞坏死,蛋白质管型较为常见,损伤评分较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TR+LIR 组[(184.67±12.72)分]与 WT+LIR 组相比,肾小球毛细血管扩张充血、炎细胞浸润,间质水肿、肾小管上皮细胞坏死,蛋白质管型等病理变化少见,病理损伤评分低,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1。

## 2.2 小鼠 LIR 后肾功能改变

通过全自动生化分析仪测出的结果可知,TR 组与 WT 组比较尿素和肌酐水平无明显变化,WT+LIR 组与 WT 组相比,尿素和肌酐水平都增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),TR+LIR 组与 WT+LIR 组相比尿素和肌酐水平明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组血清肾功能指标检测结果( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	尿素(mmol/L)	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )
WT 组	8.55±0.73	3.68±1.02
WT+LIR 组	33.87±7.91 <sup>a</sup>	81.25±16.23 <sup>a</sup>
TR 组	8.50±0.67	6.15±1.03
TR+LIR 组	24.45±1.03 <sup>b</sup>	14.98±2.15 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与 WT 组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与 WT+LIR 组比较。

## 2.3 小鼠 LIR 后肾组织 Ang II、Ang(1-7)水平变化

ELISA 法测定结果显示,与 WT 组相比,WT+LIR 组和 TR+LIR 组小鼠 Ang II、Ang(1-7)的水平明显升高,其中 TR+LIR 组与 WT+LIR 组相比,Ang II 水平降低、Ang(1-7)的水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

## 2.4 小鼠 LIR 后肾组织 AT1 蛋白和 Mas 蛋白表达

变化

TR 组与 WT 组比较,TR 组 AT1 和 Mas 蛋白表达均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),WT+LIR 组的 AT1 蛋白表达明显低于 WT 组和 TR+LIR 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 WT+LIR 组的 Mas 蛋白表达高于 WT 组而低于 TR+LIR 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 2。

表 2 各组小鼠肾 Ang II、Ang(1-7)表达水平( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	Ang II	Ang(1-7)
WT 组	16.67±1.49	27.39±3.38
WT+LIR 组	54.38±8.64 <sup>a</sup>	60.16±6.46 <sup>a</sup>
TR 组	14.81±1.89	26.46±3.21
TR+LIR 组	31.68±8.32 <sup>b</sup>	136.99±18.72 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与 WT 组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与 WT+LIR 组比较。

## 3 讨论

器官局部 RAS 日益受到重视,其包含两条作用相反的通路,也日益受成为研究的焦点,一条是 ACE-Ang II-AT1 轴,另一条是 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴,其表达失衡可能是引起器官损伤的一个重要原因。在各种病理情况下 ACE-Ang II-AT1r 过表达可造成器官损害,而 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴作用正好与其相反。研究发现,ACE2 或 Ang(1-7)可显著降低 NF- $\kappa$ B 下游促炎因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等的基因表达,而 Ang(1-7)的拮抗剂 A779 发挥相反的作用,可以提高 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[1]</sup>。也有研究发现,Ang(1-7)调节细胞核 Ang II 依赖的 ROS 合成,发挥了防止细胞损伤和抗氧化应激的作用<sup>[2]</sup>。SANTOS 等<sup>[3]</sup>研究表明 Ang(1-7)和 G 蛋白偶联受体 Mas 结合发挥作用,可

以拮抗 Ang II 所引起的血管收缩,还能发挥抑制生长、抗炎、抗氧化应激及抗血栓形成等诸多作用,起到对器官的保护作用。作者前期研究发现,LIR 后,肾局部 RAS 中 ACE2 表达增高可以使两轴失衡得以纠正,从而起到肾脏保护作用<sup>[4]</sup>。还有文献报道,ACE2 基因敲除的 C57BL/6J 小鼠在肾缺血再灌注后,明显增加了炎症细胞浸润和细胞因子的表达,同时增加凋亡和氧化应激的产生<sup>[5]</sup>。研究还报道,在糖尿病肾病中,ACE2 的合成减少,运用 ACE 拮抗剂治疗可以改善 ACE2 的减少,这说明 ACE2 对于糖尿病的肾脏有保护作用<sup>[6]</sup>。SAMPAIO 等<sup>[7]</sup>研究发现人内皮细胞中,Ang(1-7)具有拮抗 Ang II 激活 NADPH 氧化酶的作用,但它并不能独自抑制 NADPH 氧化酶,证明 Ang(1-7)可以参与拮抗 Ang II,抑制炎症反应的发生。BOTELHO-SANTOS 等<sup>[8]</sup>分别给 Mas 基因敲除小鼠和正常小鼠给予 Ang(1-7)后,发现 Mas 基因敲除小鼠各器官的血流量明显减少。另外在大鼠心脏中发现 Ang(1-7)通过激活 Mas 剂量依赖性地抑制 Ang II,从而改善心功能<sup>[9]</sup>。有研究表明,在静脉注射脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠模型中,ACE2 高表达使 Ang(1-7)表达增高,刺激 ERK1/2 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而起到对肺的保护作用<sup>[10]</sup>。KANGUSSU 等<sup>[11]</sup>研究表明 ACE2 激动剂二乙酰胺三氮脒通过激动 ACE2,改善高血压所致肾脏病变。也有研究发现,ACE2 激动剂可以降低体外培养的人视网膜色素上皮细胞 Ang II 和 AT1 的表达和促进 Ang(1-7)表达,从而减轻脂多糖诱导的炎症反应<sup>[12]</sup>。研究表明,RAS 可影响肝脂肪代谢,ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的高表达有预防和治疗脂肪肝的作用<sup>[13-14]</sup>。但也有研究证实,ACE2 激动剂不能提高内皮的 ACE2 活性,从而不能在局部组织产生足量的 Ang(1-7)来影响血管的紧张性,而是通过抑制 ACE 的活性发挥作用<sup>[15]</sup>。而作者前期研究发现,肾损伤与 RAS 系统两条轴失衡有关<sup>[16]</sup>,改善局部两条轴的失衡,是否可以减轻肾损伤,是值得关注的课题。本研究中,LIR 后,与 WT 组相比,WT+LIR 组和 TR+LIR 组小鼠出现不同程度肾损伤,其中 TR+LIR 组与 WT+LIR 组相比,病理损伤评分明显降低,肾损伤情况明显减轻,Ang II、Ang(1-7)的水平明显升高。TR+LIR 组与 WT+LIR 组相比,Ang II 水平降低、Ang(1-7)的水平升高;WT+LIR 组 AT1 蛋白表达明显低于 WT 组和 TR+LIR 组,而 WT+LIR 组的 Mas 蛋白表达高于 WT 组而低于 TR+LIR 组。依据实验结果推测,ACE2 转基因小鼠可能通过 ACE2 的高表达提升 Ang(1-7)水平及 Mas 的表达水平,同时降低 Ang II 水平,而对肾脏起到保护作用。

综上所述,RAS 稳态失衡程度在 LIR 后急性肾

损伤中发挥重要的推动作用,ACE2 的高表达能很好地纠正 RAS 失衡和肾损伤情况,对 RAS 稳态的维持及肾损伤的改善有重要作用。

## 参考文献

- [1] AL-MAGHREBI M, BENTER I F, DIZ D I. Endogenous angiotensin-(1-7) reduces cardiac ischemia-induced dysfunction in diabetic hypertensive rats[J]. *Pharmacol Res*, 2009, 59(4): 263-268.
- [2] GWATHMEY T M, PENDERGRASS K D, REID S D, et al. Angiotensin-(1-7)-angiotensin-converting enzyme 2 attenuates reactive oxygen species formation to angiotensin II within the cell nucleus[J]. *Hypertension*, 2010, 55(1):166-171.
- [3] SANTOS R A, FERREIRA A J. Angiotensin-(1-7) and the renin angiotensin system [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007, 16(2): 122-128.
- [4] 王建军,杨秀红,邓巍,等. 小鼠止血带休克后肾组织 ACE/ACE2 表达变化及意义[J]. *中国病理生理杂志*. 2011, 27(12):2399-2402.
- [5] FANG F, LIU G C, ZHOU X, et al. Loss of ACE2 exacerbates murine renal ischemia-reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71433.
- [6] FERRARIO C M. Commentary on Tikellis et al: There is more to discover about angiotensin-converting enzyme[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3):390-391.
- [7] SAMPAIO W O, HENRIQUE DE CASTRO C, SANTOS R A, et al. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells[J]. *Hypertension*, 2007, 50(6):1093-1098.
- [8] BOTELHO-SANTOS G A, BADER M, ALE-NINA N, et al. Altered regional blood flow distribution in Mas-deficient mice[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2012, 6(5):201-211.
- [9] GIANI J F, GIRONACCI M M, MUNOZ M C, et al. Angiotensin-(1-7) has a dual role on growth-promoting signalling pathways in rat heart in vivo by stimulating STAT 3 and STAT 5a/b phosphorylation and inhibiting angiotensin II-stimulated ERK1/2 and Rho kinase activity[J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5):570-578.

(下转第 1569 页)

- neurons[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 793-809.
- [6] VIALES R R, DIOTEL N, FERG M A, et al. The Helix-Loop-Helix protein Id1 controls stem cell proliferation during regenerative neurogenesis in the adult zebrafish telencephalon [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(3): 892-903.
- [7] SU Y J, GAO L J, TENG L C, et al. Id1 enhances human ovarian cancer endothelial progenitor cell angiogenesis via PI3K/Akt and NF-kappa B/MMP-2 signaling pathways [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 132.
- [8] HUANG H, DU T, XU G B, et al. Matrine suppresses invasion of castration-resistant prostate cancer cells by downregulating MMP-2/9 via NF-kappa B signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 640-648.
- [9] WANG W, WANG J Y. Toll-Like receptor 4 (TLR4)/cyclooxygenase-2 (COX-2) regulates prostate cancer cell proliferation, migration, and invasion by NF-kappa B activation [J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24: 5588-5597.
- [10] LING F, KANG B, SUN X H. Id proteins: small molecules, mighty regulators [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, 110: 189-216.
- [11] CASTANON E, SOLTERMANN A, LOPEZ I, et al. The inhibitor of differentiation-1 (Id1) enables lung cancer liver colonization through activation of an EMT program in tumor cells and establishment of the pre-metastatic niche [J]. *Cancer Lett*, 2017, 402: 43-51.
- [12] AHLQVIST K, SAAMARTHY K, KHAJA A, et al. Expression of Id proteins is regulated by the Bcl-3 proto-oncogene in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32(12): 1601-1608.
- [13] KIM M S, PARK T I, LEE Y M, et al. Expression of Id-1 and VEGF in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(10): 2102-2111.
- [14] TSAI C H, YANG M H, HUNG A C, et al. Identification of Id1 as a downstream effector for arsenic-promoted angiogenesis via PI3K/Akt, NF-kappa B and NOS signaling [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2016, 5(1): 151-159.
- [15] CHEN Z, LI Z, CHANG Y, et al. Relationship between NF-kappaB, MMP-9, and MICA expression in pituitary adenomas reveals a new mechanism of pituitary adenomas immune escape [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 597: 77-83.

(收稿日期: 2019-10-18 修回日期: 2019-12-29)

(上接第 1563 页)

- [10] LI Y, ZENG Z, CAO Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 prevents lipopolysaccharide-induced rat acute lung injury via suppressing the ERK1/2 and NF-κB signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 15(6): 27911.
- [11] KANGUSSU L M, DE ALMEIDA T C S, PRESTES T R R, et al. Beneficial effects of the angiotensin-converting enzyme 2 activator dize in renovascular hypertension [J]. *Protein Pept Lett*, 2019, 26(7): 523-531.
- [12] TAO L, QIU Y, FU X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF-κB pathways in human retinal pigment epithelium [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 35.
- [13] BRUCE E B, SAKARYA Y, KIRICHENKO N, et al. ACE2 activator diminazene aceturate reduces adiposity but preserves lean mass in young and old rats [J]. *Experimental Gerontology*, 2018, 111(1): 133-140.
- [14] CAO X, YANG F, SHI T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis activates Akt signaling to ameliorate hepatic steatosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21592.
- [15] RAFFAI G, KHANG G, VANHOUTTE P M. Angiotensin-(1-7) augments endothelium-dependent relaxations of porcine coronary arteries to bradykinin by inhibiting angiotensin-converting enzyme 1 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(5): 453-460.
- [16] YANG X H, WANG Y H, WANG J J, et al. Role of angiotensin-converting enzyme (ACE and ACE2) imbalance on tourniquet-induced remote kidney injury in a mouse hindlimb ischemia-reperfusion model [J]. *Peptides*, 2012, 36(1): 60-70.

(收稿日期: 2019-12-14 修回日期: 2020-04-12)