

一个新的RAS调节靶标——血管紧张素转化酶2

光翠娥, 江 波

(江南大学 食品科学与技术国家重点实验室, 江苏 无锡 214122)

摘 要: 血管紧张素转化酶2(ACE2)是人类ACE的同系物, 它通过肾素-血管紧张素系统(RAS)新的作用分支ACE2-血管紧张素-(1-7)-Mas受体(ACE2-Ang-(1-7)-Mas)轴反向调节经典的ACE-Ang II-AT₁受体轴, 不平衡若持续, 会导致心血管、肾、肺和中枢神经系统的病理生理。目前已发现ACE2激动剂的类似物广泛存在于天然植物性原料中。

关键词: 血管紧张素转化酶2(ACE2); 激动剂; 氧杂蒽酮

ACE2: a New Target for the Regulation of Renin-angiotensin System

GUANG Cui-e, JIANG Bo

(State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is a homologue of the human ACE. ACE2 counter-regulates the effects of the classical ACE-Ang II-angiotensin II type 1 receptor (AT₁R) axis via the function of the novel axis ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor [ACE2-Ang-(1-7)-Mas] of the renin-angiotensin system (RAS). A chronic and sustained imbalance between both axes may lead to pathophysiology of the cardiovascular, renal, pulmonary and central nervous system. ACE2 agonist analogues are abundantly found in many natural plant resources.

Key words: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2); analogues; xanthone

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)11-0348-04

doi:10.7506/spkx1002-6630-201311073

RAS在维持人体血压稳态、水盐平衡及局部组织器官的正常功能等方面具有非常重要的作用。经典的RAS作用轴ACE-Ang II-AT₁R曾被认为是生物关联性的唯一体系。在这个经典轴中, ACE水解Ang I (Asp¹-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu¹⁰) C-末端的两个氨基酸残基His和Leu产生Ang II, 通过靶细胞膜上的G-蛋白偶联受体AT₁, Ang II 刺激一系列的信号传递途径从而启动许多与RAS相关的生理影响。该轴活性过度时出现高血压和心血管病如心脏肥大、心衰、脑卒中、冠心病和末期肾病等^[1]。针对ACE-Ang II-AT₁R作用轴, 20多种临床的ACE抑制药物和AT₁R拮抗剂已开发, 但它们并不是完全没有副作用。ACE抑制药常常导致干咳和/或血管性水肿, 这与缓激肽滞留有关。由于Ang I 主要被ACE C-催化区水解而缓激肽同时被C-和N-催化区水解, 研究正在发展对肉ACE C-催化区的选择性抑制剂, 从而可以抑制Ang II的产生, 同时允许部分缓激肽被N-活性区水解^[2]。2010年, Sipahi等^[3]在《柳叶刀·肿瘤学》上提出使用AT₁R拮抗剂与新诊断癌症升高相关, 基于此, 美国FDA随即宣布对此展开审查, 增加了人们对AT₁R拮抗剂安全

性担忧。在大量已被分离出的食源性ACE抑制成分中, 体外ACE抑制肽占绝大多数, 其中有少量已通过动物实验证明了其降压能力。由于肠道消化以及ACE抑制肽在体内可能并不改变Ang肽浓度^[4], 实验需进一步研究它们抗高血压的生理机理。通过一系列的体外、细胞、动物和人体试验, 已开发出富含乳三肽VPP和/或IPP的功能性产品, 如Calpis公司的AmealPeptide[®]、DSM公司的tensVida[™]等, 然而几个新的研究发现乳三肽VPP和IPP没有降低荷兰受试者的血压^[5-7]。此外, ACE抑制剂和AT₁R拮抗剂抑制RAS的负反馈机制, 导致肾素和肾素受体水平以及Ang肽类浓度增高因而最终限制它们的作用效果。ACE抑制也非特异性, Ang I 还能通过胃促胰酶和组织蛋白酶A等转化成Ang II。

近年来, 识别了循环和局部RAS的一些新的活性成员: Ang-(1-12) (Ang I -Leu¹¹-Tyr¹²)、Ang-(2-10)、AngIII、Ang IV及其胰岛素调节氨基酸酶特异性受体、(前)肾素受体、ACE2、Ang-(1-7)特异性Mas受体等。20世纪80年代发现了Ang-(1-7), 但它对Ang II的拮抗作用并没被重视, 直到ACE2被克隆出它的生理重要性才逐渐

收稿日期: 2012-03-24

基金项目: 食品科学与技术国家重点实验室自由探索课题(SKLF-ZZB-201208); 中央高校基本科研业务费专项(JUSRP211A06);

江南大学人才引进基金项目(5815210232110800; 5815210372100530)

作者简介: 光翠娥(1976—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为食品营养与功能因子。E-mail: guang1226@hotmail.com

显现出来, Mas受体是由Mas原癌基因编码的7个跨膜结构的G蛋白耦联受体。ACE2、Ang-(1-7)和Mas受体共同构成了RAS的一个新的作用分支: ACE2-Ang-(1-7)-Mas轴, 该作用轴是ACE-Ang II-AT₁R的反向调节轴, 能拮抗Ang II的影响。本文对ACE2的生化、生理、激活等进行综述以期对植物性食品对RAS的调控找到新的方向。

1 ACE2的生化特征

2000年, Donoghue^[8]、Tipnis^[9]等分别从人淋巴瘤和心衰患者cDNA库克隆出人类ACE的第一个同系物ACE2, 它的发现彻底挑战了对RAS的传统概念。ACE2基因位于人X染色体Xp22区域, 包含18个外显子, 与ACE基因前17个外显子结构相似。其编码的蛋白是一个由805个氨基酸组成的、分子质量为120ku的I型膜结合糖蛋白, 分为胞浆内尾端、跨膜结构域和胞外锌依赖型蛋白酶催化区(HEMGH)3个部分。其中金属蛋白酶催化区与ACE的催化区有42%的同源性, 序列比较发现更相似于ACE两个锌依赖型蛋白催化区的N-区^[10], 而C端序列和Collectrin(一种不包含羧肽酶催化区的肾特异性I型跨膜糖蛋白, 参与中性氨基酸在肾脏的传递)的C端有48%的同源性^[11]。与其他蛋白酶类似, ACE2活性区(残基19~611)在三维结构中的2个亚区通过 α -螺旋在底部相连形成一个被覆盖的大凹陷。其中锌在一个亚区和His³⁷⁴、His³⁷⁸、Glu⁴⁰²以及一个水分子相协调而一个Cl⁻在另一个亚区和Arg¹⁶⁹、Trp⁴⁷⁷、Lys⁴⁸¹相协调^[12]。在细胞水平, ACE2主要见于血管内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞、心肌成纤维细胞等, 在器官水平包括心脏、肾脏、睾丸、肺、动脉、静脉、消化道、脑、鼻、口腔、眼均有ACE2的表达。除了膜联ACE2, ACE2胞外部分可由肿瘤坏死因子- α (TNF- α)转化酶ADAM17(a disintegrin and metalloprotease 17)切除, 形成可溶性ACE2, 此外, 佛波酯、离子霉素、内毒素、细胞因子IL-1 β 、TNF α 、钙调蛋白抑制剂等也能促进ACE2胞外部分的脱落^[13-14]。与ACE不同, 作为单羧肽酶, ACE2仅能水解一个氨基酸残基, 作用位点为Pro和C-端的疏水性或碱性氨基酸之间^[15]。ACE2水解Ang II生成Ang-(1-7), 相比其他底物, ACE2和Ang II的亲合力是目前所知最高的, 所以, 催化Ang II转化为Ang-(1-7)被认为是ACE2最重要的功能。ACE2也可以水解Ang I C-端的Leu将其转化为Ang-(1-9), 并进一步在ACE的作用下生成Ang-(1-7), 但经该途径生成Ang-(1-7)的效率仅为前一途径的1/400。此外, ACE2对Apelin-13、强啡肽A-(1-13)、去精氨酸缓激肽有较高的催化活性^[16]。ACE2对底物的催化活性受[Cl⁻]的影响。在生理浓度下, 提高[Cl⁻]会引起底物Ang I的降解提高而底物Ang II的降解则下降, [Cl⁻]的波动因而会影响Ang II

集聚, 所以Cl⁻的敏感性也可作为一种稳态调节机制^[17]。ACE抑制剂(如captopril、lisinopril和enalaprilat)以及羧肽酶A抑制剂对ACE2不会产生抑制^[18]。

2 ACE2的生理作用

ACE2通过降解Ang II产生具有保护作用的Ang-(1-7), 从而反向调节ACE影响, 在维持RAS的2轴平衡中起关键作用。不平衡若持续, 成为慢性, 就会造成心血管、肾、肺和中枢神经系统的病理生理^[11]。ACE2过表达和重组ACE2对待能降低血压, 改善高血压大鼠的内皮功能^[19-20]; 中国汉族群体的高血压与ACE2多态型相关^[21]。ACE2还可能通过作用于缓激肽和Apelin来调节血压^[15]。ACE2基因传递和Ang-(1-7)的灌注改善小鼠的动脉硬化和炎症^[22-23]。敲除ACE2基因会损害小鼠心脏的收缩性和加速不利的心室重塑^[24-25], 而Ang-(1-7)灌注能改善心律失常和心肌功能^[15]; 在人体中, 随着心力衰竭的加重, 可溶性ACE2会增加从而实施心脏保护的功能^[26]。敲除ACE2基因也会使小鼠肾小球硬化, 发生I、III型胶原和fibronectin沉积、蛋白尿增加^[27]; 在链脲霉素诱导的糖尿病小鼠中ACE2抑制剂MLN4760恶化肾损害^[28]。小鼠穹窿下器ACE2过表达下调AT₁受体, 减弱脑室滴注Ang II造成的加压和饮水回应^[29]; 延髓腹外侧头端ACE2过表达和延髓孤束核的ACE2基因传递分别降低自发高血压大鼠(SHRs)血压心率和压力感受器心率反射^[30-31]; 在啮齿类中, ACE2-Ang-(1-7)-Mas对内皮素-1诱导的缺血性脑卒中起到脑保护的作用^[32]。ACE2能够抵抗肺动脉高压诱导的心肌重塑、肺血管损害、内皮功能障碍、发炎以及降低肺氧化应激^[33]。

此外, ACE2还表现出了独立于蛋白酶催化活性的影响。ACE2参与中性氨基酸在肠道内的吸收, 当ACE2敲除后, 小鼠小肠中氨基酸传递者B⁰AT1的表达消失^[34]。ACE2还是产生严重急性呼吸综合征(SARS)病毒的特异受体^[15]; ACE2也是人类冠状病毒NL63的受体^[35]。

3 ACE2的激活

RAS的保护轴ACE2-Ang-(1-7)-Mas可能是提高心血管疾病治疗水平的一个新方向。与ACE抑制剂、AT₁R拮抗剂比较, 开发以ACE2为靶的新治疗优点在于: ACE2是一种内源性调节剂; ACE2降解Ang II, 不仅影响ACE-Ang II-AT₁R轴的血管收缩/促增殖反应, 而且产生的Ang-(1-7)有血管保护/抗增殖作用; ACE2能有效控制纤维化和结构重塑, 对肺高压极为有利; ACE2激活能更好地抵抗和逆转局部缺血导致的神经损害; ACE2不是ACE抑制剂和AT₁R拮抗剂的作用靶的, 它的激活可望改善预

后。当然,研究需确定ACE2的长期激活对SARS感染的易损性以及对其其他生理活性底物作用所导致的影响^[1]。

2008年, Hernandez Prada等^[36]通过基于晶体结构的计算机药物搜索发现氧杂蒽酮(xanthone)类化合物XNT(CAS# 86456-22-6)与ACE2结合显示了高的分值, XNT也是所研究氧杂蒽酮类衍生物中结合分值最高的。XNT有2个H-键供体和8个H-键受体,与ACE2结合袋中4个残基Lys⁹⁴、Tyr¹⁹⁶、Gly²⁰⁵和His¹⁹⁵分别以H—键相连。XNT结合使ACE2相对封闭的构型打开从而允许底物进入;选择性地,产物的释放是限速步骤, XNT结合加速酶-产物复合体的倒空使ACE2更快进入下一个催化循环,通过这两个机制, XNT使ACE2避免了在非产物型构型或复合体上“浪费时间”,从而完全活化。合成XNT的体外EC₅₀值(活性加强50%所需浓度)为(20.1±0.8)μmol/L; XNT对ACE2的激活具有特异性,它不显著影响体外ACE活性。合成XNT降低SHRs的血压,改善心脏功能,逆转心肌、血管周围和肾的纤维症,减弱血栓形成^[37]。XNT对高血压诱发的心脏纤维化的保护功能与心脏ACE2的激活、Ang-(1-7)的提高以及对细胞外信号调节激酶的抑制有关^[38]。在野百合碱诱导的肺高压大鼠中, XNT阻止肺血管重塑以及右心室肥大和纤维化^[39]。目前正在进一步研究XNT的生理作用,试图将其发展成有效的心血管疾病治疗药物。2010年该研究组又筛选出XNT结构类似物三氮脒,它是一种治疗牛、马、犬等巴贝斯虫感染的兽药。三氮脒是强的体外ACE2激活剂;它降低SHRs的平均动脉压和心肌纤维化^[40];在内皮素-1诱导大脑中动脉栓塞前后侧脑室注射三氮脒会显著减轻大鼠脑梗死体积和神经功能缺陷^[32]。三氮脒可能是设计新一代高血压和心血管疾病防治活性物的先导化合物。

4 ACE激动剂植物源氧杂蒽酮类化合物

氧杂蒽酮又叫二苯并γ-吡喃酮,母体并不存在于植物体中,但其衍生物广泛分布在自然界中,是天然产物中的一类重要活性成分。自然界中得到的氧杂蒽酮类化合物大多是黄色或白色的酚性化合物,主要是从藤黄科、龙胆科、远志科、桑科和百合科等科属植物中得到^[41],植物性食品如藤黄科中的莽吉柿果壳中含有丰富的氧杂蒽酮类化合物^[42]。氧杂蒽酮母体有8个可被取代的位置,但各个部位被取代的几率并不相同。由于大多数氧杂蒽酮类化合物在其线性排列的3个环上具有酚性官能团,所以它们经常表现出广泛的生物活性^[41]。药理作用研究表明,氧杂蒽酮类化合物具有利尿、利胆、保肝、止痛、抗细菌、抗病毒、抗抑郁、抗肿瘤、抗血小板凝聚等多样化作用,特别地,它们具有抗氧化活性,可起到心血管系统保护和疾病预防作用^[43]。蒽酮类化合物为药食两

用原料决明子中的降血压功效成分^[44]。与抗高血压药物相比,天然植物性活性成分更安全,当作为食品组成成分,花费更低。虽然降压效果不如药物显著,但它们能改善导致血压升高的病理因素从而达到防治血压升高的效果。开发药食两用的ACE激动剂以防治高血压是理想的选择。

参考文献:

- [1] FERREIRA A J, SANTOS R A S, BRADFORD C N, et al. Therapeutic implications of the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system in cardiovascular diseases[J]. *Hypertension*, 2010, 55: 207-213.
- [2] FUCHS S, XIAO H D, HUBERT C, et al. Angiotensin-converting enzyme C-terminal catalytic domain is the main site of angiotensin I cleavage *in vivo*[J]. *Hypertension*, 2008, 51: 267-274.
- [3] SIPAHI I, DEBANNE S M, ROWLAND D Y, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(7): 627-636.
- [4] BOELSMA E, KLOEK J. IPP-rich milk protein hydrolysate lowers blood pressure in subjects with stage 1 hypertension, a randomized controlled trial[J]. *Nutr J*, 2010, 9: 52-58.
- [5] ENGBERINK M F, SCHOUTEN E G, KOK F J, et al. Lactotripeptides show no effect on human blood pressure. Results from a double-blind randomized controlled trial[J]. *Hypertension*, 2008, 51(2): 399-405.
- [6] van der ZANDER K, BOTS M L, BAK A A A, et al. Enzymatically hydrolyzed lactotripeptides do not lower blood pressure in mildly hypertensive subjects[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(6): 1697-1702.
- [7] van MIERLO L A J, KONING M M G, van der ZANDER K, et al. Lactotripeptides do not lower ambulatory blood pressure in untreated whites: results from 2 controlled multicenter crossover studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89: 617-623.
- [8] DONOGHUE M, HSIEH F, BARONAS E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9[J]. *Circ Res*, 2000, 87: E1-E9.
- [9] TIPNIS S R, HOOPER N M, HYDE R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43): 33238-33243.
- [10] HOOPER N M, TURNER A. An ACE structure[J]. *Nat Struct Biol*, 2003, 10: 155-157.
- [11] VERREY F, SINGER D, RAMADAN T, et al. Kidney amino acid transport[J]. *Pflügers Arch*, 2009, 458(1): 53-60.
- [12] TOWLER P, STAKER B, PRASAD S G, et al. ACE2 X-ray structures reveal a large hinge bending motion important for inhibitor binding and catalysis[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 17996-18007.
- [13] JIA H P, LOOK D C, 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): L84-L96.
- [14] LAMBERT D W, YARSKI M, WARNER F J, et al. Tumor necrosis factor-α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2)[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(34): 30113-30119.
- [15] 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]. *Pharm Ther*, 2010, 128(1): 119-128.

- [16] VICKERS C, HALES P, KAUSHIK V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 14838-14843.
- [17] RUSHWORTH C A, GUY J L, TURNER A J. Residues affecting the chloride regulation and substrate selectivity of the angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) identified by site-directed mutagenesis[J]. *FEBS J*, 2008, 275(23): 6033-6042.
- [18] TURNER A J, HOOPER N M. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, 23(4): 177-183.
- [19] RENTZSCH B, TODIRAS M, ILIESCU R, et al. Transgenic angiotensin-converting enzyme 2 overexpression in vessels of SHRSP rats reduces blood pressure and improves endothelial function[J]. *Hypertension*, 2008, 52: 967-973.
- [20] WYSOCKI J, YE M, RODRIGUEZ E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II-dependent hypertension[J]. *Hypertension*, 2010, 55: 90-98.
- [21] NIU Wenquan, QI Yue, HOU Shuqin, et al. Correlation of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms with stage 2 hypertension in Han Chinese[J]. *Transl Res*, 2007, 150(6): 374-380.
- [22] LOVREN F, PAN Y, QUAN A, et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(4): H1377-H1384.
- [23] THOMAS M C, PICKERING R J, TSOROTES D, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse[J]. *Circ Res*, 2010, 107(7): 888-897.
- [24] NAKAMURA K, KOIBUCHI N, NISHIMATSU H, et al. Candesartan ameliorates cardiac dysfunction observed in angiotensin-converting enzyme 2-deficient mice[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(10): 1953-1961.
- [25] KASSIRI Z, ZHONG J, GUO D, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2: 446-455.
- [26] EPELMAN S, TANG W H, CHEN S Y, et al. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(9): 750-754.
- [27] OUDIT G Y, HERZENBERG A M, KASSIRI Z, et al. Loss of angiotensin converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(6): 1808-1820.
- [28] SOLER M J, WYSOCKI J, YE M, et al. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Kidney Int*, 2007, 72: 614-623.
- [29] FENG Y, YUE X, XIA H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 overexpression in the subfornical organ prevents the angiotensin II-mediated pressor and drinking responses and is associated with angiotensin II type 1 receptor downregulation[J]. *Circ Res*, 2008, 102(6): 729-736.
- [30] YAMAZATO M, YAMAZATO Y, SUN C, et al. Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2007, 49(4): 926-931.
- [31] YAMAZATO M, FERREIRA A J, YAMAZATO Y, et al. Gene transfer of angiotensin-converting enzyme 2 in the nucleus tractus solitarius improves baroreceptor heart rate reflex in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12: 456-461.
- [32] MECCA A P, REGENHARDT R W, OCONNOR T E, et al. Cerebroprotection by angiotensin (1-7) in endothelin-1 induced ischemic stroke[J]. *Exp Physiol*, 2011, 96(10): 1084-1096.
- [33] SHENOY V, QI Y, KATOVICH M J, et al. ACE2, a promising therapeutic target for pulmonary hypertension[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(2): 150-155.
- [34] CAMARGO S M, SINGER D, MAKRIDES V, et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3): 872-882.
- [35] GLOWACKA I, BERTRAM S, HERZOG P, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63[J]. *J Virol*, 2010, 84(2): 1198-1205.
- [36] HERNÁNDEZ PRADA J A, FERREIRA A J, KATOVICH M J, et al. Structure based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents[J]. *Hypertension*, 2008, 51: 1312-1317.
- [37] FRAGA-SILVA R A, SORG B S, WANKHEDE M, et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity[J]. *Mol Med*, 2010, 16: 210-215.
- [38] FERREIRA A J, 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.
- [39] FERREIRA A J, 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: 1048-1054.
- [40] GJYMISHKA A, KULEMINA L V, SHENOY V, et al. Diminazene aceturate is an ACE2 activator and a novel antihypertensive drug[J]. *Faseb J*, 2010, 24: 1032-1033.
- [41] 胡利红, 覃章兰. 咕吨酮类化合物的合成及生理活性[J]. *合成化学*, 2002, 10(4): 285-291.
- [42] 赵岩, 刘金平, 张连学, 等. 莽吉柿果皮中几种氧杂蒽酮的分离与鉴定[J]. *吉林农业大学学报*, 2010, 32(5): 513-517.
- [43] 傅芑, 张川, 张卫东, 等. 咕吨酮类化合物的药理活性研究进展[J]. *药实践杂志*, 2005, 23(1): 6-12.
- [44] 张笑迎, 刘建学. 降血压功能食品的研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2008, 29(8): 174-177.