

三黄降糖方对糖尿病大鼠心肌局部 肾素－血管紧张素系统的作用

邓常清 熊曼琪 邝秀英 何 敏 李赛美 朱章志 徐秋英 张青云

摘要 目的 研究三黄降糖方对糖尿病大鼠心肌病变的作用及对心肌肾素－血管紧张素系统(RAS)的影响。方法 腹腔注射链脲菌素(STZ)造成大鼠糖尿病模型,于造模后2周起分别灌胃三黄降糖方(50g/kg)、达美康(20mg/kg)、卡托普利(15mg/kg)和尼群地平(30mg/kg),连续8周,检测空腹血糖、血清胰岛素(Ins)、心脏/体重比值及心肌血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)、血管紧张素转换酶(ACE)和醛固酮(ALD),以逆转录－聚合酶链式反应(RT-PCR)检测心肌血管紧张素1型受体(AT1R)mRNA表达。结果 与正常对照组比较,模型对照组空腹血糖升高($P<0.01$),血清Ins水平降低($P<0.01$),心脏/体重比值升高($P<0.01$),心肌Ang Ⅱ含量增加($P<0.01$),ACE活性升高($P<0.01$),ALD含量增加($P<0.05$),心肌AT1R mRNA表达增加($P<0.05$)。三黄降糖方、达美康、卡托普利和尼群地平均可使模型大鼠血糖轻微降低,但各药均不升高血清Ins水平。三黄降糖方、达美康、卡托普利和尼群地平均可使心脏/体重比值下降,心肌Ang Ⅱ含量、ACE活性和AT1R mRNA表达量均下降,三黄降糖方和卡托普利还可使心肌ALD含量降低。结论 在糖尿病病程10周,可引起心肌肥大,心脏局部RAS激活与糖尿病心肌病变的发生有关;三黄降糖方、达美康、卡托普利和尼群地平均可对抗糖尿病心肌病变,其作用与抑制心脏局部RAS激活有关。

关键词 三黄降糖方;糖尿病;心肌病变;肾素－血管紧张素系统

Effect of Sanhuang Jiangtang Recipe on Renin-Angiotensin System in Local Myocardium in Diabetic Rats
DENG Chang-qing, XIONG Man-qi, KUANG Xiu-ying, et al. *Institute of Diabetes, First Affiliated Hospital to Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510405)*

Objective To study the effect of Sanhuang Jiangtang recipe (SJR) on renin-angiotensin system in local myocardium in diabetic rats. **Methods** Rats were made into diabetes model by intraperitoneally administering of streptozocin, and medicated through gastrogavage with SJR (50 g/kg), gliclazide (20mg/kg), captopril (15mg/kg) and nitrendipine (30mg/kg) respectively, for successive 8 weeks, started from 2 weeks after modeling. Levels of fasting blood sugar (FBS), serum insulin (Ins), heart/body weight ratio (H/BW), myocardial angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ), angiotensin converting enzyme (ACE) and aldosterone (ALD) were determined. And the mRNA expression of type Ⅰ angiotensin receptor (AT1R) in myocardium were detected by RT-PCR assay.

Results As compared with those in the normal rats, levels of FBS, H/BW, Ang Ⅱ, ACE, ALD and AT1R mRNA expression were higher (all $P<0.05$) and level of serum Ins was lower ($P<0.01$) in the model rats. SJR, gliclazide, captopril and nitrendipine could slightly reduce the blood sugar level in model rats, but with no increase of serum Ins. All the four drugs could reduce H/BW, Ang Ⅱ, ACE and AT1R mRNA expression. SJR and captopril could also decrease the ALD content in myocardium. **Conclusion** Cardiac hypertrophy has been induced in 10 weeks after diabetic modeling. Activation of local myocardial RAS is related to the genesis of diabetic cardiomyopathy. SJR, gliclazide, captopril and nitrendipine could antagonize the genesis of diabetic cardiomyopathy, the mechanism is related to the inhibition of RAS activation in local myocardium.

Key words Sanhuang Jiangtang recipe; diabetes mellitus; cardiomyopathy; renin-angiotensin system

基金项目 广东省博士后基金项目(粤人函[2001]362号)

作者单位:广州中医药大学第一附属医院糖尿病研究所(广州510405)

通讯作者:邓常清,现在湖南中医学院中医诊断研究所(长沙410007);Tel:0731-8811111, Fax:0731-5381113, E-mail: dchangq@sohu.com.cn

糖尿病(DM)的主要危害是长期而持续的高血糖造成心、脑、肾、血管等多脏器损害。糖尿病性心肌病变(diabetic cardiomyopathy, DC)是原发于DM引起的心肌组织代谢和结构紊乱的常见并发症,而非继发于

冠状动脉供血不足,以心肌细胞和心肌微血管病变为主,主要表现为心脏舒张和收缩功能障碍,DC 是 DM 患者易合并心血管病变如心力衰竭和心源性猝死的病理基础^[1]。参与 DC 病变的因素很多,近年来研究表明,心脏局部肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)在 DC 的发生中具有重要的作用^[2],抑制局部 RAS 的激活,阻断 RAS 的作用为其治疗的重要环节。

三黄降糖方是根据糖尿病的病机特点而创立的有效方剂,已有的研究表明,该方可稳定地降低 DM 患者血糖、血脂和血压,改善外周组织胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性^[3]。新近研究表明,该方可减轻 DM 大鼠心肌超微结构的损伤,对 DM 合并冠状动脉结扎所致的大鼠心肌缺血模型具有改善作用^[4],提示该方对 DM 合并心脏病变可能具有良好的作用。为此,本研究从心肌局部 RAS 探讨该方对 DM 大鼠心肌病变的作用。

材料与方法

1 动物 SD 大鼠,雄性,清洁级,体重 180~240g,由中山医科大学实验动物中心提供,饲养于广州中医药大学第一附属医院清洁级动物实验室,饲养条件为恒温(20±2)℃,相对湿度 60%~80%,饲养环境符合医学实验动物环境设施要求,合格证号为:医动字第 36-2001C014。

2 药物 三黄降糖方由黄芪 30g 生地 15g 麦冬 12g 玄参 12g 桃仁 10g 大黄 6g 桂枝 6g 芒硝 6g 甘草 3g 组成。按以上组方比例由广东省药材公司中药饮片厂购进各药材,经本校中药学院中药鉴定教研室鉴定。由本校中药化学教研室制备实验用药液。制备工艺为:取以上中药饮片,煎煮 2 次,取药液,加入乙醇至含醇量约 65%,放置过夜。离心沉淀取上清液,浓缩至生药含量为 3.3g/ml,乙醇含量约为 20%,加入 0.3% 苯甲酸钠防腐,0~4℃ 保存。使用时先将药液在水浴上挥发去乙醇,再加入等体积蒸馏水至生药含量为 3.3g/ml 后使用。卡托普利(captopril),商品名开搏通(capoten),中美合资上海施贵宝制药有限公司出品,批号 0101032J,用时以蒸馏水配成 1.0mg/ml 浓度。尼群地平(nitrendipine),广州市桥制药厂出品,批号 010401,用时以蒸馏水配成 2.0mg/ml 浓度。达美康(diamicon),成分为格列齐特(gliclazide),法国施维雅药厂和天津华津药厂联合生产,批号 010324,用时以蒸馏水配成 1.33mg/ml 浓度。

3 试剂和仪器 试剂:链脲菌素(streptozocin,

STZ)为 Sigma 公司产品,用时以 0.1mol/L pH 4.5 的柠檬酸缓冲液配成 1% 溶液,以 0.2μm 微孔滤膜除菌过滤后,置冰浴下使用。尿糖试纸为广州白云山运动医学实验厂出品。葡萄糖测定试剂盒由上海荣盛生物技术有限公司提供。胰岛素放射免疫分析测定盒购自河南省焦作市解放免疫诊断试剂研究所。血管紧张素 II 放射免疫分析测定盒购自解放军总医院东亚放免研究所。醛固酮放射免疫分析测定盒购自北京中国原子能研究院。血管紧张素转换酶测定试剂盒购自海军总医院中心实验室。Trizol 核酸提取试剂为 Gibco BRL 公司产品。逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂盒和 DNA 分子量标准(Marker)为大连宝生物有限公司生产,焦碳酸二乙酯(DEPC)为 Promega 产品,琼脂糖为法国进口分装。其他试剂均为国产分析纯。仪器:快速微量血糖仪及试纸(美国雅培公司)。U-2001 紫外分光光度计(日本日立公司)。SN-695 型智能放免测定仪(上海原子核研究所)。Gene Quant II 型 DNA/RNA 纯度测定仪(Pharmacia 公司)。PE9600 基因扩增仪(美国应用生物技术公司)。ID KDS2.0 凝胶成像分析系统(Pharmacia 公司)。PAC 3000 型电泳仪(Bio Rad 公司)。Universal 30RF 高速冷冻离心机(德国产品)。

4 实验方法

4.1 造模方法 大鼠随机分为正常对照组和造模组,正常对照组 14 只,造模组共 87 只。禁食 12h 后,参照文献^[5]方法改良,腹腔注射(ip)1% STZ 溶液 30mg/kg,连续 3 天。注 STZ 后第 7 天起,以尿糖试纸检测尿糖,凡尿糖定性在 3⁺~4⁺者,再以快速微量血糖仪测定随机血糖,凡血糖>13.5mmol/L 者,确定为糖尿病造模成功。正常对照组只注射等体积柠檬酸缓冲液,尿糖定性为阴性,血糖不升高。造模成功率约为 80%。

4.2 给药方法 将造模成功的糖尿病大鼠按分层随机法再分为模型对照组、三黄降糖方组、达美康组、卡托普利组、尼群地平组。于造模成功后 2 周起开始灌胃(ig)给药,三黄降糖方组 ig 药液 50g/kg(相当于 60kg 体重成人临床等效剂量的 5 倍);达美康组 ig 达美康 20mg/kg;卡托普利组 ig 卡托普利 15mg/kg;尼群地平组 ig 尼群地平 30mg/kg;正常对照组和模型对照组均 ig 等体积蒸馏水。连续给药 8 周,每周称体重 1 次以调整给药容量。于给药 8 周后(即造模成功后第 10 周末)次日先禁食 12h,分别称量体重,颈总动脉采血后处死,并摘取心脏进行测定。

4.3 检测指标及方法

4.3.1 空腹血糖和血清胰岛素(Insulin, Ins)含量 建模期间血糖以快速微量血糖仪测定。给药 8 周后处死动物,取血 3 000r/min 离心 15min 后,分离血清以葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法测定空腹血糖。以放射免疫法测定空腹血清 Ins 含量。

4.3.2 心脏重量 剪去心脏周围结缔组织和心房肌,以 DEPC 处理的预冷的 0.1mol/L pH 7.4 磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,滤纸吸干后,以分析天平称取左右心室肌重量,按心室重/体重计算心脏/体重比值。然后以液氮速冻,置 -70℃ 保存待测。

4.3.3 心肌肾素-血管紧张素系统(RAS)相关指标 取右心室肌约 200mg,精确称重后,按 1:10 (W:V)比例加入 0.5mol/L 乙酸,煮沸 15min,冷却后以电动匀浆机在冰浴下制成匀浆液 4 000 r/min 4℃ 离心 20min,取上清液于 -70℃ 冻存备用。按放射免疫法测定匀浆液血管紧张素 II(Ang II)含量。取右心室肌约 200mg 称重后按 1:10 比例加入 0.1mol/L pH 7.4 PBS,同上于冰浴下制成匀浆液,离心后取上清液于 -70℃ 冻存备用。按紫外分光光度法测定匀浆液血管紧张素转换酶(ACE)活性。按放射免疫法测定醛固酮(ALD)含量。

4.3.4 心肌血管紧张素 1 型受体(AT1R)mRNA 表达测定 (1)引物设计:AT1R 引物按文献方法^[6]由大鼠 cDNA 序列设计,上游引物为 cDNA 序列第 137-156bp,下游引物为第 452-433bp 的互补序列,扩增片段为 137-452bp 共 316bp。上游引物:5'-ACAGCTTGGTGGTGATTGTC-3';下游引物:5'-ATGATGCAGGTGACTTTGGC-3'(由大连宝生物工程公司合成)。β-actin 引物由 Gene Bank 中查得,扩增片段为 225bp。上游引物:5'-TTCCAGCCTTCCTTCCTGG-3';下游引物:5'-TTGCGCTCAGGAGGAGCAAT-3'(由上海生工生物工程公司合成)。(2)总 RNA 提取:取左心室心尖部心肌,以 DEPC 处理的 PBS 洗净血迹,液氮速冻,置 -70℃ 保存待测。取冻存心肌,置研钵中加液氮研

碎,按 1:10 比例(W:V)加入 Trizol 核酸提取液制成匀浆液,按操作说明提取总 RNA,测定其纯度和含量,提取的总 RNA A₂₆₀/A₂₈₀ 在 1.7~2.0 之间,纯度 > 90%。(3)逆转录(RT)反应:于 20μl 反应体系中,取 2μg 总 RNA,依次加入 MgCl₂(25mmol/L)4μl,10×RNA PCR Buffer 2μl,DNTP(4 种底物各 10mmol/L)2μl,RNase 抑制物(40U/μl)0.5μl,AMV 逆转录酶(5U/μl)1μl,Oligo dT-Adaptor(2.5pmol/μl)1μl,补去 RNase 水至总体积 20μl。RT 条件为 45℃ 30min,99℃ 5min,5℃ 5min,取 RT 产物置 -30℃ 保存。(4)聚合酶链式反应(PCR):取 RT 产物 10μl,依次加入 MgCl₂(25mmol/L)3μl,10×RNA PCR Buffer 4μl,上、下游引物各 0.5μl,Taq DNA 聚合酶(5U/μl)0.25μl,加灭菌纯水至 50μl,混匀。PCR 反应条件为:AT1R 上、下游引物(各为 50pmol/μl)各加入 0.5μl,反应参数为:先 94℃ 变性 4min,接 94℃ 45s,64℃ 45s,72℃ 45s,35 个循环,结束前 72℃ 延伸 20min。β-actin 上、下游引物(各为 50pmol/μl)各加入 0.5μl,反应参数为:先 94℃ 变性 4min,接 94℃ 45s,55℃ 45s,72℃ 45s,35 个循环,结束前 72℃ 延伸 20min。(4)电泳及分析:PCR 反应结束后,分别取 PCR 产物 12μl,上样于 2% 琼脂糖凝胶(含溴化乙锭 0.5μg/ml),1×TAE 缓冲液,50V 电泳 60min,紫外灯下观察。以凝胶成像分析系统拍照,对凝胶中的特异性条带进行扫描,用凝胶图像分析软件(Kodak digital science ID 软件)分析,测定其相对光密度,计算 AT1R 和 β-actin 的光密度比值作为半定量指标。

4.4 统计学方法 各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。方差齐者分别以方差分析和 Dunnett *t* 检验进行统计分析,方差不齐则采用秩和检验和 Dunn's *q* 检验。

结 果

1 各组空腹血糖、血清 Ins 和心脏/体重比值比较 见表 1。与正常对照组比较,模型对照组空腹血糖显著升高($P < 0.01$),血清 Ins 显著降低($P <$

表 1 各组各项指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	空腹血糖 (mmol/L)	血清 Ins (IU/ml)	心脏/体重比值 (mg/g)	Ang II (pg/g 心肌)	ACE (nM/g 心肌/min)	ALD (pg/g 心肌)
正常对照	14	3.63±0.75	10.20±1.13	2.32±0.16	1410.6±167.5	23.3±18.2	219.9±189.1
模型对照	9	31.23±8.35**	7.96±1.30*	3.50±0.72**	1793.3±153.5**	75.1±44.7**	615.8±518.2*
三黄降糖方	9	18.04±12.77**△△	7.02±1.86**	2.67±0.35*△△	1464.1±164.9△△	32.0±25.4△△	68.8±52.6△△
达美康	8	22.95±12.05**△△	8.17±1.94	2.80±0.32*△△	1442.9±290.2△△	40.1±37.7△△	432.6±378.2
卡托普利	11	20.17±10.80**△△	9.09±2.74	2.78±0.19*△△	1361.5±254.1△△	33.6±28.6△△	277.8±289.6△
尼群地平	10	17.68±9.92**△△	9.25±1.79	2.69±0.24*△△	1541.8±199.5△△	25.1±18.1△△	337.9±461.6

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型对照组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

万方数据

0.05), 心脏/体重比值增加($P<0.01$)。三黄降糖方组、达美康组、卡托普利组、尼群地平组空腹血糖与模型对照组比较均有一定程度降低(均为 $P<0.01$), 但均显著高于正常对照组(均为 $P<0.01$), 均在 13.5mmol/L 以上; 各药物组血清 Ins 与模型对照组比较, 差异均无显著性($P>0.05$)。4 个药物组心脏/体重比值也显著高于正常对照组($P<0.05$), 但与模型对照组比较, 其比值均显著降低($P<0.01$)。

2 各组 RAS 相关指标比较 见表 1。与正常对照组比较, 模型对照组心肌 Ang II 含量、ACE 活性、ALD 含量均升高($P<0.05$, $P<0.01$)。三黄降糖方组、达美康组、卡托普利组和尼群地平组心肌 Ang II 含量、ACE 活性均显著低于模型组($P<0.01$)。三黄降糖方组和卡托普利组心肌 ALD 含量与模型对照组比较显著降低, 差异有显著性($P<0.01$, $P<0.05$)。达美康组和尼群地平组心肌 ALD 水平虽有所降低, 但与模型对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。

3 对心肌 AT1R mRNA 表达的影响 见图 1 2。模型对照组心肌 AT1R mRNA 水平显著高于正常对照组($P<0.05$), 较正常对照组平均升高 31.7%; 三黄降糖方组、达美康组、卡托普利组、尼群地平组心肌 AT1R mRNA 水平均较模型对照组显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。三黄降糖方组平均降低 20.2%, 达美康组降低 25.5%, 卡托普利组降低 44.1%, 尼群地平组降低 28.5%。各药物组中以卡托普利组的下降幅度最大。

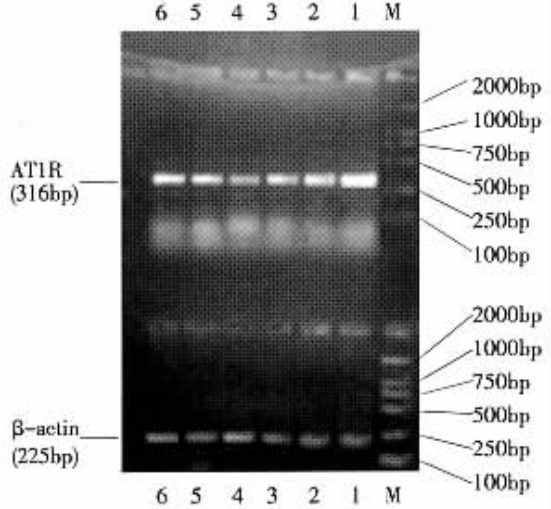


图 1 AT1R RT-PCR 电泳图谱

注: M: Marker; 1.模型对照组; 2.正常对照组; 3.三黄降糖方组; 4.达美康组; 5.卡托普利组; 6.尼群地平组

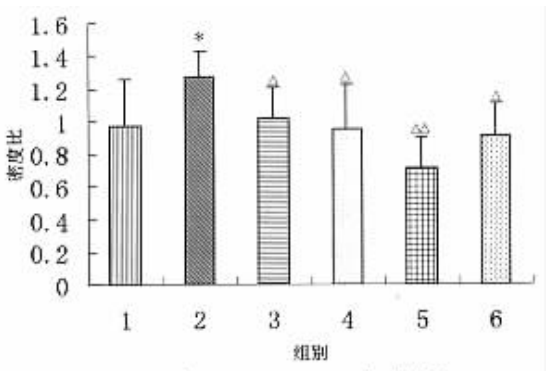


图 2 各组 AT1R mRNA 表达比较

注: 1.正常对照组; 2.模型对照组; 3.三黄降糖方组; 4.达美康组; 5.卡托普利组; 6.尼群地平组; 与正常对照组比较, * $P<0.05$; 与模型对照组比较, ^ $P<0.05$, ^ $P<0.01$

讨 论

对 DC 发生的机理还未完全阐明, 一般认为持久的高血糖为其基本原因, 其他多种因素与之相关。近年来心脏局部 RAS 激活在 DC 发病中的作用已日益被重视。RAS 包括肾素、血管紧张素原、血管紧张素 I(Ang I)、血管紧张素 II(Ang II)、血管紧张素转换酶(ACE)及醛固酮(ALD), 生理状态下它们在维持心血管组织正常结构和功能中起重要的作用, 病理状态下参与了多种心血管疾病的发病过程^[7]。心脏局部存在完整的 RAS, 通过自分泌、旁分泌、胞内分泌等方式与周围组织和自身细胞发生作用, 引起心肌和间质细胞增生^[7]。Ang II 为 RAS 的主要介质, 其作用是通过受体介导的, 一般认为其受体主要有 1 型(AT1R)和 2 型(AT2R)两种, 其中有 AT1R 的细胞为其主要效应细胞, Ang II 的效应均是通过 AT1R 而起作用的。在 STZ 诱导的 DM 大鼠, 可见到心肌肾素和 ACE 活性升高, Ang II 和 ALD 含量增加, AT1R 密度和 mRNA 水平明显升高^[2,8]。提示 DM 时存在心肌组织中 Ang II 生成异常或诱导 Ang II 受体基因表达的异常。应用 ACE 抑制剂(ACEI)和 AT1R 拮抗剂可抑制 DM 心肌重构, 对 DM 心肌肥厚有延缓作用^[9,10], ACEI 和 AT1R 拮抗剂可抑制 DM 心肌局部 Ang II 的产生及其致心肌细胞肥大、心肌间质纤维增生的效应。因此, 抑制心脏局部 RAS 的作用, 为治疗 DC 的一个重要环节。

本研究表明, 造模 10 周后, 血糖显著升高, 血清胰岛素水平降低, 体重下降, 心脏/体重比值上升, 表明该模型引起的 DM 为胰岛素缺乏所致, 可导致模型动物心脏重量增加, 产生了 DC。这与已有的报道相符。

给予三黄降糖方、达美康、卡托普利和尼群地平后,均可使心脏/体重比值下降,表明此 4 种药物对 DM 早期心脏肥大具有对抗作用。对其血糖分析表明 4 种药物均可使空腹血糖有一定的降低,但空腹血糖仍显著高于正常,且 4 种药物对血清胰岛素水平均无明显影响。三黄降糖方可降低 DM 患者和动物血糖^[3]。达美康为磺酰脲类口服降糖药,可增加组织对葡萄糖的利用,提高靶细胞对胰岛素的敏感性。提示三黄降糖方、达美康可能通过促进组织的葡萄糖利用,改善心肌细胞能量代谢,从而减轻 DC。卡托普利和尼群地平也可在一定程度上使血糖降低。尼群地平为钙拮抗剂,卡托普利为 ACEI。在本实验中,两者使血糖有所下降的具体机制不明,其作用环节有待进一步证实和阐明。但本研究发现,各药物组动物空腹血糖仍处于很高水平,且血清胰岛素水平低于正常,表明各药对糖代谢的影响是有限的,各药在一定程度上使本模型血糖轻微降低的作用并不能完全解释药物对糖尿病心肌肥大的抑制作用,其减轻 DC 的作用也可能是通过其他途径而发挥的。

在 DM 病程 10 周时,心肌组织 Ang II 和 ALD 含量升高,ACE 活性增高,AT1R mRNA 表达水平升高,这与已有的报道相符^[2,10]。提示 DM 大鼠心肌组织 RAS 激活。三黄降糖方、达美康、卡托普利和尼群地平均可使心肌 Ang II 含量和 ACE 活性降低,AT1R mRNA 表达水平下降。卡托普利和三黄降糖方还可使心肌 ALD 含量降低。提示各药的作用与抑制心肌局部 RAS 的激活有关。ALD 具有促进成纤维细胞增生,促进胶原合成的作用^[11]。糖尿病时心肌 Ang II 生成增加,Ang II 作用于心肌细胞可使细胞内 Ca^{2+} 升高^[12]。推测卡托普利通过抑制 ACE 活性,使 Ang II 生成减少,AT1R mRNA 表达减少,发挥其减轻 DC 的作用。尼群地平通过拮抗细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高,抑制了心肌局部 RAS 的激活及 Ang II 的作用,以达到减轻心肌病变的目的。三黄降糖方和达美康可能通过改善心肌细胞的能量代谢,从而抑制了 RAS 的激活。但具体的作用机理有待今后进一步阐明。

参 考 文 献

- David SH. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary disease. *Diabetic Care* 1995 ;18(5): 708—714.
- Sechi LA, Griffin CA, Shambelan M. The cardiac renin - an-

giotensin system in STZ-induced diabetes. *Diabetes* 1994 ;43: 1180—1184.

- 朱章志,熊曼琪,林安忠,等.三黄降糖方对 II 型糖尿病患者外周胰岛素抵抗的影响. *中国中西医结合杂志* 1997 ;17(10):590—593.
Zhu ZZ, Xiong MQ, Lin AZ, et al. Effect of Sanhuang Jiangtang recipe on insulin peripheral resistance in type II diabetes. *Chin J Integr Tradit West Med* 1997 ;17(10):590—593.
- 李赛美,熊曼琪,林安忠,等.中医不同治法对糖尿病大鼠冠脉结扎致心肌缺血预防作用的对比观察. *中国中西医结合杂志* 2000 (20):438—440.
Li SM, Xiong MQ, Lin AZ, et al. Contrast observation on preventive effect of different traditional Chinese medicine treatments on coronary artery ligation induced myocardial ischemia in rats with diabetes mellitus. *Chin J Integr Tradit West Med* 2000 20(6):438—440.
- 杨荣泽,严励,傅祖植,等.糖尿病鼠肾脏肾素血管紧张素系统活性的改变. *中山医科大学学报* 1997 ;18(2):104—106.
Yang RZ, Yan L, Fu ZZ, et al. Serial observations on renin-angiotensin system activity in STZ-induced diabetic rats. *Acad J SUMS* 1997 ;18(2):104—106.
- Murphy LJ, Alexander RW, Griendling KK, et al. Isolation of cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991 ;351(16):233—236.
- Matsusaka T, Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997 ;59:395—412.
- Brown L, Wall O, Marchant C, et al. Tissue-specific changes in angiotensin II receptors in streptozocin-diabetic rat. *J Endocrinol* 1997 ;154:355—362.
- Haak E, Haak T, Rusterer K, et al. Microcirculation in hyperglycemic patients with IDDM without diabetic complications - effects of low-dose angiotensin converting enzyme inhibition. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998 ;106:145—150.
- Bian Yantoo, Wang Guohong, Yuan Shenyuan, et al. Effect of losartan, an angiotensin II AT-1 receptor antagonist on the prevention or regression of experimental diabetic cardiomyopathy in rats. *Chin J Cardiol* 2000 ;28(4):293—296.
- Brilla CG, Pick R, Tan LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990 ;67(6):1355—1364.
- Paradis P, Dali-Youcef N, Paradis FW, et al. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ;97(2):931—936.

(收稿 2003-05-25 修回 2003-12-26)