

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.003

❖ 基础研究 ❖

## 坎地沙坦对肝癌小鼠新生血管生成的抑制作用

崔志华, 蒋丽媛, 井磊, 王亚珍

(保定市第一医院肿瘤科, 河北 保定 071000)

**【摘要】目的:** 探讨坎地沙坦(血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂)对肝癌小鼠新生血管生成的抑制作用。**方法:** 将肝癌模型建模成功的 100 只 BALB/C 雄性小鼠随机分为 5 组, 每组各 20 只。空白对照组(NEC 组)给予 0.9% 生理盐水 0.6 mL/d 灌胃; 低、中、高剂量坎地沙坦组(LCA 组、MCA 组、HCA 组)分别给予 50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 坎地沙坦灌胃; 氟尿嘧啶组(5-FU 组)给予 5-FU 25 mg/kg 腹腔注射。记录各组体重变化、瘤体体积、重量等指标; 第 9 天随机抽取每组各 10 只小鼠脱颈处死, 比较各组肿瘤组织血管内皮生长因子(VEGF)阳性评分、微血管密度(MVD)。记录各组剩余 10 只小鼠存活时间。**结果:** 治疗 4 d、6 d 后, 5-FU 组体重均低于其余 4 组( $P < 0.05$ ); 治疗 8 d 后, 各组体重比较: 5-FU 组 < MCA 组、HCA 组 < NEC 组、LCA 组( $P < 0.05$ )。治疗 9 d 后, 各组瘤体体积、瘤体重量组间比较: NEC 组 > LCA 组 > MCA 组 > HCA 组、5-FU 组( $P < 0.05$ ); 抑瘤率组间比较: LCA 组 < MCA 组、HCA 组、5-FU 组( $P < 0.05$ ); VEGF 阳性评分组间比较: NEC 组、5-FU 组 > LCA 组、MCA 组 > HCA 组( $P < 0.05$ ); MVD 组间比较: NEC 组、5-FU 组 > LCA 组 > MCA 组 > HCA 组( $P < 0.05$ )。透射电镜显示, NEC 组未见细胞凋亡; 其余各组凋亡细胞数量由高到低排序为: HCA 组、MCA 组、LCA 组和 5-FU 组。LCA、MCA、HCA、5-FU 组建模至可见肿瘤时间均长于 NEC 组; 各组平均存活时间比较: HCA 组 > MCA 组、5-FU 组 > LCA 组 > NEC 组( $P < 0.05$ )。**结论:** 坎地沙坦可抑制肝癌小鼠移植瘤的生长和新生血管生成, 延长小鼠生存时间, 其抑制作用存在量效依赖性。

**【关键词】** 血管紧张素 II 1 型受体; 肝癌; 新生血管生成; 抑制作用; 小鼠

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** A

## Inhibitory effect of Candesartan on angiogenesis in hepatocellular carcinoma mice

CUI Zhi-hua, JIANG Li-yuan, JING Lei, WANG Ya-zhen

(Department of Oncology, Baoding NO. 1 Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the inhibitory effect of angiotensin II-1 receptor antagonist (AT1) Candesartan on angiogenesis in mice with hepatocellular carcinoma. **Methods:** 100 BALB/C male mice with successful liver cancer model were divided into 5 groups, with 20 mice in each group. The blank control group (NEC group) were given 0.9% normal saline 0.6 mL/d by gavage, the low, medium and high dose groups (LCA group, MCA group and HCA group) were given 50 mg/kg, 100 mg/kg and 200 mg/kg candesartan by gavage, respectively, Fluorouracil group (5-FU group) received 25 mg/kg intraperitoneal injection of 5-FU. The changes of body weight, tumor volume and weight were recorded in each group. On the 9th day, 10 mice from each group were selected and sacrificed to compare vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and microvascular density (MVD) in tumor tissues of each group. The survival time of another 10 mice in each group was recorded. **Results:** The body weight after 4 and 6 d of treatment in 5-FU groups was lower than that in NEC group, LCA group, MCA group and HCA group ( $P < 0.05$ ). After 8 days of treatment, the body weight of MCA group, HCA group and 5-FU group was lower than that of NEC group and LCA group, the body weight of 5-FU group was lower than that of MCA group and HCA group ( $P < 0.05$ ). Comparison of the tumor volume and weight after 9 d of treatment: NEC group > LCA group > MCA group > HCA group and 5-FU group ( $P < 0.05$ ). The antitumor rate of LCA group was lower than that of MCA group, HCA group and 5-FU group ( $P < 0.05$ ). Comparison of VEGF positive scores between groups: NEC group, 5-FU group > LCA group, MCA group > HCA group ( $P < 0.05$ ). Comparison of MVD between groups: NEC group, 5-FU group > LCA group > MCA group > HCA group ( $P < 0.05$ ). Transmission electron microscopy showed that no apoptosis was observed in NEC group. Transmission electron microscopy showed that there was no cell apoptosis in the NEC group, and the number of apoptotic cells in other groups was ranked from high to low was HCA group, MCA group, LCA group and 5-FU group. The time to tumor formation of LCA, MCA, HCA and 5-FU was longer than that of NEC group. Comparison of average survival time among different groups: HCA group > MCA group, 5-FU group > LCA group > NEC group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** AT1 can inhibit the growth and neovascularization of transplanted tumor,

**基金项目:** 河北省保定市科学技术研究与发展指导计划(2041ZF243)

**作者简介:** 崔志华(1984-), 女, 硕士。E-mail: fy98fyu@163.com

prolong the survival time of mice with hepatocellular carcinoma, and its inhibitory effect is dose-dependent.

**【Key words】** Angiotensin II-1 receptor; Liver cancer; Angiogenesis; Inhibition; Mice

近年来肝癌发病率呈上升趋势,晚期肝癌患者失去了根治性切除的机会<sup>[1-3]</sup>,只能保守治疗,部分患者即使行姑息性切除术,但 5 年生存率仅为 10% 左右<sup>[4]</sup>,所以寻找肝癌有效的治疗方案可使广大晚期肝癌患者获益。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是肾素-血管紧张素系统的重要效应介质,可通过其受体发挥作用<sup>[5-7]</sup>。血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 能够抑制肿瘤新生血管生成,证明 Ang II 可能具有血管生成等生物学效应<sup>[8]</sup>。本研究主要研究 Ang III 型受体拮抗剂 (Angiotensin II type 1 receptor, AT1) 坎地沙坦对肝癌小鼠新生血管生成的抑制作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物、H22 肝癌细胞株及试剂

肝癌 H22 细胞株 (河北医科大学实验动物中心)。雄性 BALB/C 小鼠 (清洁级 II) 鼠 (第二军医大学实验动物中心)。主要试剂:Ang III 型受体拮抗剂 (AT1) 坎地沙坦西酯片 (日本武田药品工业株式会社);兔抗小鼠血管内皮生长因子 (VEGF) 多克隆抗体 (美国 Santa Cruz 生物技术公司);EnVision 免疫组化试剂盒 (美国 Dako 公司);氟尿嘧啶注射液 (上海旭东海普药业有限公司)。

### 1.2 建模及分组

#### 1.2.1 肿瘤细胞悬液的制备及细胞活力计数检测

将保种 7 d 的种鼠脱颈处死,抽取腹水至无菌离心管内,800 r/min 离心 3 min,按 1:5 加生理盐水稀释混匀,制成肿瘤细胞悬液。取 0.5 mL 肿瘤细胞悬液于无菌管中,加入 0.4% 0.5 mL 台盼兰染色液,光学显微镜下观察活细胞数 (活细胞不被台盼兰染色,呈无色透明状)。计算细胞活力  $>90\%$  (细胞活力 = 活细胞数/总细胞数  $\times 100\%$ )。同时检测细胞计数,并根据细胞计数调整肿瘤细胞悬液浓度至  $5 \times 10^6$  个/mL。

1.2.2 造模及分组 110 只 BALB/C 小鼠均适应性饲养 1 周,注入约  $1 \times 10^6$  个肿瘤细胞的细胞悬液完成建模。选择建模成功的 BALB/C 小鼠 100 只,采用数字表随机法分为空白对照组 (NEC 组)、低剂量坎地沙坦组 (LCA 组)、中剂量坎地沙坦组 (MCA 组)、高剂量坎地沙坦组 (HCA 组)、氟尿嘧啶组 (5-FU 组),每组各 20 只。

### 1.3 方 法

各组小鼠均常规相同的饲养,环境温度调节在  $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ ,实验过程中不控制饲料摄入量,不限制

饲料成分。各组小鼠均在建模后 24 h 开始治疗。NEC 组:0.9% 生理盐水 0.6 mL 灌胃,1 次/d,连续 8 d。LCA 组、MCA 组、HCA 组各 50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 坎地沙坦灌胃,1 次/d,连续 8 d。5-FU:5-FU 25 mg/kg,腹腔注射,1 次/d,连续 6 d 后常规喂养。

### 1.4 观察指标

(1) 体重及肿瘤生长情况:建模前、治疗第 2、4、6、8 天给药前先给小鼠称重,观察体重变化,记录各小鼠建模至可见肿瘤时间。(2) 治疗后第 9 天,每组小鼠各随机选取 10 只脱颈处死,拔取完整肿瘤组织,用游标卡尺测量肿瘤最长径和垂直径,计算肿瘤体积并称重,计算抑瘤率 [抑瘤率 = (NEC 组瘤重 - 各实验组瘤重)/NEC 组瘤重  $\times 100\%$ ]。将肿瘤体积等分切开,一份用 4% 戊二醛固定用透射电镜观察细胞凋亡;另一份用 10% 福尔马林固定,行 HE 染色作组织病理学检查,观察肿瘤组织 Ang III 型受体阳性率,计算抑瘤率;应用免疫组化法标记 VEGF;应用 EnVision 免疫组化二步法检测肿瘤组织微血管密度。(3) 各组剩余的 10 只小鼠停药后不处死,继续饲养,记录存活时间。

### 1.5 结果判定

VEGF 阳性判定标准:以棕黄色染色的细胞浆或细胞膜为阳性,根据阳性细胞占比与强度计分,无阳性细胞和无染色计 0 分;阳性细胞占 1% ~ 25%,染色强度弱计 1 分;阳性细胞占 26% ~ 50%,染色强度中计 2 分;阳性细胞占 51% ~ 75%,染色强度强计 3 分;阳性细胞占 76% ~ 100%,计 4 分。VEGF 阳性分值 = 阳性细胞占比评分 + 染色强度评分。

微血管密度 (MVD) 判定:分别用低倍 (100  $\times$ ) 和高倍 (400  $\times$ ) 镜在肿瘤组织微血管最丰富区域选取 3 个视野,计数微血管数,取平均值。

### 1.6 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;组内比较采用配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 各组小鼠体重情况

各组小鼠建模前体重比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后 4 d、6 d、8 d,5-FU 组小鼠体重低于建模前,其余 4 组均高于建模前 ( $P < 0.05$ )。组间两两比较:治疗后 4 d、6 d、8 d,5-FU 组体重均

低于其余4组;治疗后8 d, MCA组、HCA组小鼠体重低于 NEC组、LCA组( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 各组治疗9 d后瘤体重量和抑瘤率比较

各组瘤体体积、瘤体质量组间两两比较: NEC组 > LCA组 > MCA组 > HCA组、5-FU组 ( $P < 0.05$ );抑瘤率组间两两比较: LCA组 < MCA组、

HCA组、5-FU组( $P < 0.05$ );VEGF阳性评分组间两两比较: NEC组、5-FU组 > LCA组、MCA组 > HCA组 ( $P < 0.05$ )。见图1。MVD组间两两比较: NEC组、5-FU组 > LCA组 > MCA组 > HCA组 ( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 各组小鼠建模前后体重比较( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	建模前	治疗2 d	治疗4 d	治疗6 d	治疗8 d
NEC组(n=20)	18.36 ± 1.44	18.59 ± 1.51	19.68 ± 1.57*#	21.07 ± 1.66*#	21.82 ± 1.72**
LCA组(n=20)	18.71 ± 1.68	18.93 ± 1.72	19.24 ± 1.80*#	20.64 ± 1.84*#	21.39 ± 1.89**
MCA组(n=20)	18.52 ± 1.19	18.82 ± 1.25	19.47 ± 1.52*#	20.31 ± 1.61*#	20.62 ± 1.63*#Δ▲
HCA组(n=20)	18.25 ± 1.65	18.73 ± 1.58	19.24 ± 1.74*#	19.62 ± 1.82*#	20.08 ± 1.88*#Δ▲
5-FU组(n=20)	18.66 ± 1.54	18.04 ± 1.49	16.71 ± 1.35*	16.07 ± 1.11*	15.74 ± 1.17*
F值	1.826	2.173	5.881	9.208	17.596
P值	0.072	0.064	0.011	<0.001	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较;# $P < 0.05$ ,与5-FU组比较;Δ $P < 0.05$ ,与NEC组比较;▲ $P < 0.05$ ,与LCA组比较。



图1 各组 VEGF 表达情况(SP400×)

A. MCA组;B. LCA组;C. NEC组;D. HCA组;E. 5-FU组。

表2 各组小鼠治疗9 d后瘤体重量和抑瘤率比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	瘤体体积( $mm^3$ )	瘤体质量(g)	抑瘤率(%)	VEGF阳性评分(分)	MVD(根/ $mm^2$ )
NEC组(n=10)	1 492.36 ± 207.36	1.42 ± 0.26	-	6.02 ± 1.02	24.82 ± 2.51
LCA组(n=10)	1 287.64 ± 153.52*	1.08 ± 0.18*	23.94 ± 3.67	5.07 ± 0.86*	21.29 ± 1.73*
MCA组(n=10)	1 009.53 ± 115.33*#	0.84 ± 0.13*#	40.85 ± 5.92#	4.59 ± 0.74*	19.36 ± 1.55*#
HCA组(n=10)	709.25 ± 82.49*#Δ	0.72 ± 0.15*#Δ	49.30 ± 6.75#	4.06 ± 0.53*#	17.08 ± 1.39*#Δ
5-FU组(n=10)	683.44 ± 63.72*#Δ	0.74 ± 0.11*#Δ	47.89 ± 6.33#	5.83 ± 1.17#Δ▲	23.41 ± 2.74#Δ▲
F值	32.476	9.264	13.276	19.272	11.846
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与NEC组比较;# $P < 0.05$ ,与LCA组比较;Δ $P < 0.05$ ,与MCA组比较;▲ $P < 0.05$ ,与HCA组比较。

2.3 透射电镜结果

JEOL-1200EX透射电镜(放大倍速数50万倍)观察显示,NEC组小鼠肿瘤组织细胞核大深染,细胞结构不完整,形态不规则,核质比例增大,胞质内可见许多空泡,未见细胞凋亡征象;LCA、MCA、HCA、5-FU组小鼠肿瘤组织均可见不同阶段的凋亡细胞;各组凋亡细胞数量由高到低排序为:HCA组、MCA组、LCA组和5-FU组。LCA组肿瘤细胞核染

色质浓缩,表面有微绒毛,胞膜完整,部分线粒体可见嵴和膜的融合、消失;MCA组肿瘤组织细胞核染色质聚集,胞膜较完整,线粒体呈空泡状,髓样化;HCA组核染色质高度浓缩,胞膜部分完整,线粒体髓样化,呈囊泡状或空泡状,嵴杂乱无章,膜包裹内可见细胞核碎片凋亡小体。5-FU组肿瘤细胞排列较规则,粗面内质网扩张,细胞器较少,胞质较多,胶原纤维增生明显,核周隙宽。见图2。



图2 各组透射电镜图

A. MCA组;B. LCA组;C. NEC组;D. HCA组;E. 5-FU组。

## 2.4 肿瘤进展及生存情况比较

各组小鼠建模至可见肿瘤时间、平均存活时间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。建模至可见肿瘤时间组间两两比较:LCA、MCA、HCA、5-FU 组均长于 NEC 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。平均存活时间组间两两比较:HCA 组 > MCA 组、5-FU 组 > LCA 组 > NEC 组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组小鼠建模至可见肿瘤时间和平均存活时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	建模至可见肿瘤时间(d)	例数	平均存活时间(d)
NEC 组	20	3.07 ± 0.26	10	15.86 ± 2.29
LCA 组	20	4.38 ± 0.38*	10	18.94 ± 3.17*
MCA 组	20	4.56 ± 0.35*	10	20.25 ± 3.62*#
HCA 组	20	4.81 ± 0.41*	10	22.07 ± 4.15*#Δ
5-FU 组	20	4.27 ± 0.36*	10	20.37 ± 3.91*#▲
F 值		5.739		28.490
P 值		0.021		< 0.001

\*  $P < 0.05$ , 与 NEC 组比较; #  $P < 0.05$ , 与 LCA 组比较; Δ  $P < 0.05$ , 与 MCA 组比较; ▲  $P < 0.05$ , 与 HCA 组比较。

## 3 讨论

肿瘤形成初期主要靠弥散,当体积  $\geq 2 \text{ mm}^3$  时,其所需的营养物质和氧气等就必须依靠血管供应,一旦肿瘤新生血管生成受到抑制,癌细胞所需的营养供应减少或阻断,会导致癌细胞凋亡、坏死,继而出现肿瘤退化、萎缩<sup>[9-11]</sup>。因此,抑制肿瘤新生血管的生成是治疗恶性肿瘤的新靶点,也是肿瘤靶向治疗的新途径。目前有研究在乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌等恶性肿瘤组织中呈高表达,且 Ang II 受体主要是 AT1<sup>[12-14]</sup>。新生血管生成是公认的实体肿瘤预后评估的有价值的因素,同样也可用于肝癌预后的评估。肿瘤诱导新生血管生成的过程十分复杂,多种细胞因子起着重要的作用,其中 VEGF 是介导血管生成最重要的细胞因子。本实验结果显示,各组 VEGF 阳性评分差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。VEGF 阳性评分组间比较:NEC 组、5-FU 组 > LCA、MCA 组 > HCA 组( $P < 0.05$ )。而 5-FU 组小鼠肿瘤组织 VEGF 阳性评分与 NEC 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明 AT1 可抑制小鼠肿瘤组织 VEGF 表达,且存在剂量依赖性,剂量越大,对肿瘤组织 VEGF 表达的抑制作用越强。而 5-FU 对小鼠肿瘤组织 VEGF 表达无明显的抑制作用。

MVD 是评价血管生成状况的可靠指标,可反映血管生成程度。本实验结果显示 MVD 组间比较:NEC 组、5-FU 组 > LCA > MCA 组 > HCA 组( $P < 0.05$ )。提示 AT1 可能显著抑制肝癌小鼠新生血管的生成,降低肿瘤组织的微血管密度,且呈剂量依赖

性。临床常用的化疗药物 5-FU 抑制新生血管生成的作用并不明显。本实验结果显示,各组瘤体体积、瘤体重量组间两两比较:NEC 组 > LCA 组 > MCA 组 > HCA 组、5-FU 组( $P < 0.05$ )。抑瘤率组间两两比较:LCA 组 < MCA 组、HCA 组、5-FU 组( $P < 0.05$ )。说明 AT1 能显著抑制肝癌小鼠肿瘤的生长,且存在剂量依赖性,剂量越大,对肿瘤生长的抑制作用加强。分析 AT1 诱导肝癌细胞凋亡可能的作用机制为 AT1 对肾素分泌产生的抑制作用<sup>[15-20]</sup>,使 Ang II 分泌增多,Ang II 的 2 型受体的作用增强。而 Ang II 的 2 型受体具有抑制血管生成和细胞生长的作用,并诱导细胞凋亡从而抵制肿瘤生长。

延长肝癌的生存期,提高生活质量也是肝癌治疗的主要目的。本试验结果显示,小鼠模型建立后在肿瘤生长期间,NEC、LCA、MCA、HCA 组小鼠体重持续增加,但增加幅度随着药物剂量的增加呈下降趋势。只有 5-FU 组小鼠体重持续减轻,通过观察发现,5-FU 组小鼠治疗期间所有小鼠均出现了不同程度的腹泻,药物的副反应影响了该组小鼠的食欲,这就是 5-FU 组小鼠体重不增反降的可能原因。而观察 NEC、LCA、MCA、HCA 各组小鼠,建模后进食量较之前无明显变化,未发现腹泻及其它副反应,小鼠体重因剂量增加而减轻可能与肿瘤重量有关。本实验结果显示,各组平均存活时间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组平均存活时间组间比较,HCA 组 > MCA 组、5-FU 组 > LCA 组 > NEC 组( $P < 0.05$ )。说明 AT1 能显著延长肝癌小鼠的生存时间,且随着 AT1 剂量的增大,小鼠生存时间明显增加,呈剂量依赖性。透射电镜观察显示,NEC 组小鼠肿瘤组织未见细胞凋亡征象;LCA、MCA、HCA、5-FU 组小鼠肿瘤组织均可见不同阶段的凋亡细胞;各组凋亡细胞数量由高到低排序为:HCA 组、MCA 组、LCA 组和 5-FU 组。

综上,AT1 可抑制肝癌小鼠移植瘤的生长和新生血管生成,延长小鼠生存时间,其抑郁作用存在量效依赖性。提示 AT1 有望成为肝癌治疗的安全有效药物。本实验初步探讨了 AT1 在体内对肝癌的抑制作用及机制,为肝癌分子发病机制的深入研究提供理论基础,为肝癌治疗模式的改进提供新途径,但 AT1 的抗肝癌机制有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 连芬,王美娥,龚思思,等.阿帕替尼对中晚期肝癌患者经导管动脉化疗栓塞术后肝功能及血管生成因子的影响[J].中国临床药理学杂志,2023,39(10):1402-1406.
- [2] 朱青,魏哲文,王小兵,等.BAI1 基因在肝癌抗血管生成中的作用[J].肝癌电子杂志,2022,9(1):36-40.

- [3] 张志恒,贾海燕,崔朝初,等. 龙胆苦苷对 H22 肝癌小鼠肿瘤生长抑制及抗血管生成的分析[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(10):42-47.
- [4] 柴梦音,寇卜心,伏志,等. 索拉非尼通过调控 Runt 相关转录因子 3-血管内皮生长因子通路抑制肝癌血管生成[J]. 中华肝脏病杂志,2022,30(7):770-776.
- [5] Zhao LS, Bai WW, Xiang GD, *et al.* Clinical evaluation of valsartan and metoprolol tartrate in treatment of diabetic nephropathy with positive  $\beta$ 1-adrenergic and anti-angiotensin II type 1 receptor antibody[J]. Chinese Medical Journal,2012,125(19):3543-3547.
- [6] Karasaki K, Kokubo H, Bumdelger B, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents abdominal aortic aneurysm progression in osteoprotegerin-deficient mice via upregulation of angiotensin (1-7)[J]. Journal of the American Heart Association,2023,12(3):e027589.
- [7] Tiwari P, Tiwari V, Gupta S, *et al.* Activation of angiotensin-converting enzyme 2 protects against lipopolysaccharide-induced glial activation by modulating angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/mas receptor axis[J]. Molecular Neurobiology,2023,60(1):203-227.
- [8] Matsushita K, Yang HC, Mysore MM, *et al.* Effects of combination PPAR $\gamma$  agonist and angiotensin receptor blocker on glomerulosclerosis[J]. Laboratory Investigation,2016,96(6):602-609.
- [9] Sharma RK, Stevens BR, Obukhov AG, *et al.* ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) in cardiopulmonary diseases[J]. Hypertension,2020,76(3):651-661.
- [10] 熊文翠,杜伟,李正亮,等. 匹立尼酸对肝癌经导管动脉栓塞术后癌旁肝组织炎症及肿瘤血管生成的作用[J]. 医学研究生学报,2022,35(1):6-11.
- [11] 宋浩然,林续涛,王东,等. 羟基红花黄色素 A 增强 LY294002 对肝癌裸鼠移植瘤生长和血管生成的抑制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2022,31(2):146-151,167.
- [12] Sharma RK, Oliveira AC, Yang T, *et al.* Gut pathology and its res-
- cue by ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Hypertension,2020,76(1):206-216.
- [13] Sharma RK, Stevens BR, Obukhov AG, *et al.* ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) in cardiopulmonary diseases: ramifications for the control of SARS-CoV-2[J]. Hypertension,2020,76(3):651-661.
- [14] 张和平,刘佳丽,唐金城,等. 抑制血管紧张素 II 1 型受体对血管紧张素 II 诱导的高血压肾病中肾脏纤维化和足细胞损伤的作用研究[J]. 临床肾脏病杂志,2022,22(4):315-322.
- [15] 王婉宁,李佳,马福哲,等. 血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂对糖尿病肾病大鼠肾小球内 12-脂氧合酶活性及 P 钙黏蛋白表达的影响[J]. 中华肾脏病杂志,2013,29(3):210-215.
- [16] 丁祥黎,王海峰,杨德林,等. 血管紧张素 II 的 1、2 型受体在肿瘤中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志,2014,41(5):321-323.
- [17] Wu T, Zheng Y, Huang Q, *et al.* Paeonol improves renal and vascular angiotensin II type 1 receptor function via inhibiting oxidative stress in spontaneously hypertensive rats[J]. Clinical and Experimental Hypertension,2023,45(1):2182884.
- [18] Okuno K, Torimoto K, Cicalese SM, *et al.* Angiotensin II type 1A receptor expressed in smooth muscle cells is required for hypertensive vascular remodeling in mice infused with angiotensin II[J]. Hypertension,2023,80(3):668-677.
- [19] Parekh RU, Robidoux J, Sriramula S. Kinin B1 receptor blockade prevents angiotensin II-induced neuroinflammation and oxidative stress in primary hypothalamic neurons[J]. Cellular and Molecular Neurobiology,2020,40(5):845-857.
- [20] Zizzo MG, Cicio A, Corrao F, *et al.* Aging modifies receptor expression but not muscular contractile response to angiotensin II in rat jejunum[J]. Journal of Physiology and Biochemistry,2022,78(4):753-762.

(收稿日期:2023-06-12

修回日期:2023-08-11)