

内皮素及其受体与动脉粥样硬化

荆清 综述 张国元 审校

(第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003)

摘要 近来的研究表明,内皮素及其受体在动脉粥样硬化的发生和发展中起一定的作用,冠心病临床也有迹象表明内皮素系统参与了其发病。本文对此作一综述,并探讨内皮素受体拮抗剂在冠心病治疗中具有的意义和前景。

关键词 内皮素; 受体; 动脉粥样硬化

1 内皮素与内皮素受体的研究进展

内皮素(endothelin)为 21 个氨基酸的多肽家族,共有三个异构肽,即内皮素-1、内皮素-2 和内皮素-3。它们具有明显的血管活性作用。近年来研究尚发现内皮素及其受体在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)中也有一定的作用^[1]。

1.1 内皮素受体的分型、功能及分布^[2]

目前,已经克隆出两种主要的内皮素受体亚型:内皮素 A 受体和内皮素 B 受体。A 受体对内皮素-1 与内皮素-2 的亲合力比内皮素-3 及 Sarafotoxin S6c 强。而 B 受体对内皮素-1、内皮素-2 和内皮素-3 的亲合力则相当。B 受体又分为 B₁ 受体和 B₂ 受体两种。B₁ 受体分布于血管内皮细胞,介导血管舒张,B₂ 受体分布于血管平滑肌细胞,介导血管收缩。现在有很多迹象提示存在另外的内皮素受体亚型(C 受体)但是,仍未克隆出 C 受体的 cDNA。也有人认为在哺乳动物组织中只有内皮素 A 受体和 B 受体存在,只因在不同组织中两者分布比例不同,从而给人以第三种受体亚型的表现。

现已证实内皮素 A 受体和内皮素 B₂ 受体均可介导血管平滑肌收缩。而 B₁ 受体介导血管舒张,药理学作用明显不同。B₁ 受体通过释放一氧化氮(nitric oxide, NO)引起血管扩张,因而血管内输注内皮素首先引起短暂血管舒张。PD142893、Bosentan 和 RES701 抑制 B₁ 受体介导的血管舒张作用,而 SB209670 明显抑制内皮素 B₂ 介导的收缩。BQ788 是选择性内皮素 B 受体肽类拮抗剂,它对 B₁ 和 B₂ 受体亲和力的抑制相似。但是,克隆的人类 B 受体是否与功能性 B₁ 和 B 受体₂ 受体相一致,目前尚不清楚。

各受体亚型在不同种属、不同器官组织的分布比

例不同。内皮素 A 受体在主动脉、心房分布占优势,其次是肺、肾脏;B 受体则在中枢神经系统中占优势,其次是肺、胎盘、心室和肾脏。脑中 A 受体主要位于脑血管,B 受体则位于神经胶质细胞、脉络丛上皮细胞上。肾脏中 A 受体位于血管平滑肌,而 B 受体位于肾小球内皮。血管平滑肌细胞上只有 A 受体及 B₂ 受体,内皮细胞上则只有 B₁ 受体表达。进一步应用放射配基结合法研究表明,在人类血管床尤其在阻力血管上,内皮素受体亚型主要为 A 受体。在大血管,B 受体最多占内皮素受体的 15%。正常主动脉 100% 为 A 受体,粥样硬化主动脉中 A 受体占 98%,心外膜冠状动脉内皮素 A 受体占 85%^[3],冠状动脉的平滑肌细胞主要分布 A 受体,而冠状动脉末梢血管床和心肌毛细血管主要分布 B 受体^[4]。

1.2 内皮素受体的分子结构与功能

内皮素受体属于视紫质超家族(rhodopsin superfamily)类,是一种与鸟苷酸结合蛋白(G 蛋白)偶联的膜受体,具有 7 个疏水区形成的跨膜结构区。通过对细菌视紫质结构的研究,确定了一些在跨膜结构区的突起基团,这些基团可能引起了这两种受体亚型的配基选择性不同。A 受体的跨膜结构区 2 中¹²⁹Tyr 突变为 Ala、His 或 Phe,A 受体则变为类似于 B 受体,对与 BQ123 的结合受到明显影响。而非选择性内皮素受体拮抗剂 bosentan 或 SB209670 受到突变的影响较小^[5]。

内皮素-1 能引起兔主动脉平滑肌细胞内游离钙离子浓度([Ca²⁺]_i)呈浓度依赖性的升高,对 Ca²⁺ 通道拮抗剂硝苯地平不敏感,而对依拉地平和细胞外 Ca²⁺ 敏感。表明内皮素-1 能激活电压依赖的 R 型钙通道而影响细胞内钙浓度。而且钙通道功能是与兔主动脉平滑肌内皮素 A 受体相偶联的^[6,7]。

1.3 内皮素受体的信号转导

1.3.1 内皮素受体与 G 蛋白的偶联 内皮素的不同效应提示:①存在不同受体亚型;②受体激活不同信息通路,包括磷脂酶 C(PLC)、磷脂酶 A₂(PLA₂)、PLD 的激活以及 H⁺-Na⁺ 交换。内皮素同一些细胞因子一样,必须首先与 G 蛋白相互作用,激活或抑制特异

效应器系统(酶或离子通道),最终产生生物效应。内皮素受体为一变构效应器,配体与之结合部位不同形成不同的变构效应器,进而与G蛋白相互作用,使G蛋白催化GTP水解。大鼠心房中内皮素-1通过含有百日咳毒素不敏感G蛋白的依赖 Ca^{2+} -一氧化氮(NO)途径,刺激cGMP的升高。而内皮素-3则通过含有百日咳毒素敏感G蛋白的,不依赖 Ca^{2+} 的一氧化碳(CO)途径,表明在心房形成不同配基-受体-G蛋白复合物^[8]。另外,内皮素受体对离子通道的激活可能是直接通过激活G蛋白或是通过第二信使或蛋白激酶对通道蛋白的共价修饰而起作用。

1.3.2 内皮素受体与PLC及离子通道的激活

内皮素通过受体与G蛋白结合,激活磷脂酶C,使膜磷脂分解为三磷酸肌醇(IP₃)和二酰基甘油(DG)。IP₃及其代谢产物作用于其特异受体,释放细胞内储存 Ca^{2+} ,从而进一步活化和调节一些功能如分泌、释放递质和激活酶类。内皮素受体的激活还与离子通道开放、膜电位变化和细胞外 Na^{+} 、 Ca^{2+} 内流等有关。

1.3.3 内皮素受体与蛋白酪氨酸磷酸化

蛋白酪氨酸磷酸化在生长因子受体活化的信号传递途径中起重要作用。目前研究显示各种血管活性肽对血管平滑肌细胞具有生长因子作用^[9]。在培养的支气管平滑肌细胞,血小板源性生长因子(PDGF)、缓激肽和内皮素-1均可刺激酪氨酸磷酸化和p42、p44细胞分裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)的激活。PKC抑制剂Ro-318220明显降低内皮素-1对MAPK的活化,佛波酯(phorbol ester)仅部分抑制内皮素-1对MAPK的活化。百日咳毒素作用60 min后才部分影响活化MAPK。内皮素-1刺激³H-入增加3倍,且能被百日咳毒素阻断。PDGF刺激³H-TDR掺入增加131倍,且不能被百日咳毒素阻断。结果提示内皮素-1刺激DNA合成,且通过百日咳毒素敏感的途径激活MAPK,但不足以达到PDGF的刺激水平^[10]。连接内皮素-1受体至核的Src蛋白酪氨酸激酶信号转导级联,能引起*c-fos*转录。DN-Src激酶变种阻断了内皮素-1刺激的*c-fos*转录^[11]。

1.4 非肽类内皮素受体拮抗剂的作用

目前已经研制出非肽类拮抗剂可阻断A受体或同时阻断A和B受体。非肽类拮抗剂的特点是口服有效,不易被胃肠道降解,不同的拮抗剂具有不同的生理作用。内皮素A受体拮抗剂的特点是可以不影响内皮依赖的血管舒张,但也不能阻断B受体介导的血管收缩。而内皮素A或B受体拮抗剂能完全阻断内皮素A受体引起的收缩,同时也抑制了内皮的舒张作用,

BMS182874可在体内选择性阻断内皮素A受体,从而抑制内皮素-1的升压反应,同时不影响降压反应^[12]。

2 内皮素在动脉粥样硬化发生中的作用

内皮素除了由内皮细胞产生外,单核巨噬细胞、淋巴细胞和血管平滑肌细胞等也可产生。一些物理化学因素如缺氧等,以及一些细胞因子如血栓素、At-I、精氨酸加压素、转化生长因子 β -1和白细胞介素-1等均能刺激产生内皮素。内皮素由血管内皮释放后,绝大部分作用于血管平滑肌,只有很少量进入管腔。内皮素对血管的作用主要是,很短暂血管舒张后持久的血管收缩以及促血管平滑肌细胞增殖。已经证实,内皮素除了在心肌梗塞、心力衰竭、肺动脉高压和肾疾病中有增加,在动脉粥样硬化和血管疾病中同样也见升高。

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α),在体内能升高血浆内皮素水平,引起冠状动脉收缩,此作用可被TNF- α 及内皮素抗体和拮抗剂FR139317, PD155087和SB209670等阻断。白细胞介素-2通过释放TNF- α 也能引起类似的结果^[13]。静脉注射胰岛素或脂肪乳剂造成的高胰岛素血症和高甘油三酯血症能明显升高血浆内皮素水平,且两者具有协同作用。而X综合征患者较正常人和胰岛素瘤患者有更高的内皮素水平,此水平正常人要同时升高胰岛素和甘油三酯水平才能复制^[14]。

原位杂交实验结果表明,高脂仓鼠As斑块中巨噬细胞—泡沫细胞和平滑肌细胞均有内皮素A、B受体亚型mRNA的表达^[15],在人As斑块中也可测得内皮素-1及内皮素A、B受体mRNA的表达^[16]。放射配基结合实验和放射自显影研究表明人冠状As斑块平滑肌中主要存在内皮素A受体,内皮中主要存在内皮素B受体。提示内皮素既能促进血管平滑肌增殖,又因其血管收缩作用而导致血管痉挛,进一步造成As的严重后果——引起斑块破裂、血小板聚集和血栓形成^[17]。长效的血管选择性钙拮抗剂氨氯地平能降低血管钙超负荷和减少缺血引起的心肌内皮素-1结合位点的变化,并能降低高脂血症As斑块形成^[18]。

2.1 内皮素与脂质代谢

已有很多证据表明内皮素与脂质代谢具有密切的关系。喂饲高胆固醇的大鼠血浆内皮素浓度明显升高,高脂血症病人血浆内皮素与脂蛋白(a)浓度也较正常人明显升高,且内皮素浓度与载脂蛋白B呈正相关。提示在高脂血症病人早期As形成中,内皮素起一定的作用。As病人内皮素浓度明显升高,运动试验使冠心病病人血浆内皮素水平升高,而且与病人的血浆低密度脂蛋

白(low density lipoprotein, LDL)胆固醇水平呈正相关。提示 LDL 胆固醇参与了体内的内皮素分泌调节。而口服硝酸盐则能完全抑制运动试验引起的内皮素-1 升高^[19]。

2.2 内皮素对单核巨噬细胞的作用

人巨噬细胞也可以产生内皮素,并且氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, OLDL)能刺激人巨噬细胞分泌内皮素。人单核细胞又能增加内皮素的收缩血管作用。内皮素能刺激单核细胞内钙增加^[20],内皮素又是强烈的单核细胞趋化因子,刺激血单核细胞向血管内膜迁移。钙拮抗剂可抑制内皮素的此种趋化作用,提示内皮素-1 可能主要通过钙内流来促进单核细胞迁移,同时,内皮素又能刺激单核细胞释放 MCP-1,从而进一步促使单核细胞进入动脉壁。BMS182874 每天 150 $\mu\text{mol/kg}$ 喂饲高脂仓鼠三周能使 As 斑块中巨噬细胞一泡沫细胞的体积减少 36%,数量减少 81%,并能降低脂质条纹的面积达 84%^[15]。

2.3 内皮素对血管平滑肌细胞的作用

内皮素能够促进人血管平滑肌细胞增殖,其刺激有丝分裂的强度为:内皮素-1=内皮素-2>内皮素-3,此刺激作用是通过内皮素 A 受体亚型介导,且认为与受体密度正相关^[21]。内膜增殖的 VSMC 能产生内皮素,提示内皮素与 As 斑块中 VSMC 增殖有关。A10 平滑肌细胞株在内皮素作用 48 h 后,受体密度明显下降,而亲和力无变化。而经内皮素 A 受体拮抗剂 FR139317 作用 48 h 后受体密度 B_{max} 增加,亲和力下降。提示拮抗剂阻断外源性内皮素-1 效应^[22]。在冠心病患者冠状 As 斑块中的平滑肌细胞存在内皮素-1 样免疫反应物质,提示内皮素-1 参与了 As 中平滑肌的增殖^[23]。

2.4 内皮素对内皮细胞的作用

氧化型低密度脂蛋白可诱导人内皮细胞表达内皮素 mRNA 和释放内皮素。100 mg/L 氧化型 HDL₃ 和 50 mg/L 氧化型 HDL₂ 均能刺激主动脉内皮细胞分泌内皮素(分别为对照组的 294%和 252%)^[24]。

3 内皮素与再狭窄形成机制

内皮素具有促进细胞有丝分裂作用,因而内皮素受体拮抗剂潜在的应用之一就是防治血管成型术后血管平滑肌细胞过度增殖引起的再狭窄。人冠状动脉血管成型术后血浆内皮素和 cGMP 水平均有升高,并且与所造成的心肌缺血有关^[25]。球囊损伤兔主动脉内皮 5 min,即可见 ¹²⁵I-内皮素-1 在损伤部位的聚集达最高水平^[26]。在大鼠模型上,球囊损伤颈动脉后给予输注内皮素-1 可引起内膜增生,且增生程度随剂量增加而增高。

给予口服内皮素 A 受体拮抗剂 BMS182874 能够抑制球囊损伤的大鼠颈动脉的新生内膜形成而不影响血压^[15]。采用定量逆转录多聚酶链反应研究表明在大鼠左颈总动脉球囊血管成型术后第 3 和第 7 天,内皮素 A 受体的 mRNA 表达水平分别升高 29.3 倍和 24.3 倍。在大鼠颈动脉血管成型术后 14 天,内皮素-1 和内皮素-3 表达成倍增加,内皮素 A 和 B 受体水平则增加 30 倍。结果表明在新生内膜形成的发病机理中 ECE-1、内皮素-1、内皮素-3、内皮素 A 和 B 受体均具有促进表达作用^[27]。大鼠血管成型术后动脉内输注 BQ-123 或 SB209670 2 h,不能减弱 2 周后新生内膜的形成,相反,腹腔连续给药 SB209670 则能减弱新生内膜的形成,提示内皮素受体拮抗剂应连续给药才具有血管保护作用^[28]。

4 内皮素与冠心病急性发作

给麻醉大鼠静脉注射内皮素-1(1 nmol/kg)可引起明显的心电图 ST 段升高。Bosentan (10 mg/kg, i. v.) 能抑制 96%的内皮素引起的 ST 段升高,内皮素 A 受体拮抗剂 FR139317(2.5 mg/kg, i. v.) 抑制 82%的 ST 段升高。内皮素-1(1 nmol/kg, i. v.) 还引起短暂的降压和随后长时间的升压作用。同时,可观察到短暂的心动过速和持续的心动过缓发生,还引起左室和左房的水肿。bosentan(10 mg/kg)分别抑制了内皮素-1 降压作用的 71%和升压作用的 90%。FR 139317(2.5 mg/kg)则减弱了内皮素-1 升压作用的 75%和心动过缓,但不影响降压和心动过速^[29]。

吸烟能够升高血浆内皮素水平,提示内皮素可能参与了吸烟这一冠心病易患因素在促 As 中的作用。冠状动脉内皮功能异常病人冠状动脉和外周血的内皮素水平明显升高。乙酰胆碱能进一步升高此类病人的冠状动脉内皮素水平。提示内皮素作为一个标志,参与了早期的冠状动脉内皮功能异常^[30]。心绞痛病人血浆内皮素水平明显升高,提示存在内皮功能异常。运动试验时发生的胸痛与随后的血浆内皮素水平升高密切相关,表明内皮素在此类病人的胸痛发生中也具有作用^[31]。人冠状动脉粥样硬化的中膜(tunica medai)存在内皮素 A 受体。输注内皮素-1 能使冠状动脉明显收缩,且可被内皮素 A 受体拮抗剂 FR-139317 阻断,认为是主要通过内皮素 A 受体起作用^[32]。免疫组织化学研究表明,在稳定性心绞痛病人 55%的 As 斑块内有内皮素存在,进行性心绞痛病人 86%的斑块内有内皮素存在,而静息性心绞痛则 100%的斑块内有内皮素。在有斑块内出血部位的周围,内皮素分泌最多。提示随着心绞痛

的病情加重,斑块内平滑肌细胞和巨噬细胞产生内皮素也增加,尤其在血管强烈收缩引起斑块破裂出血,血栓素激活形成血栓而介导的冠心病事件发作中存在内皮素基因表达的增加(血栓素也是促内皮素分泌因子)。表明内皮素与伴有过度血管收缩为特征的急性冠状动脉综合征具有密切的关系^[33]。选择性内皮素 A 受体拮抗剂 LU127043 能防止内皮素-1 收缩冠状动脉而引起的猝死^[34],内皮素 A 受体拮抗剂 BQ-458 在高脂和 As 中能抑制内皮素引起的冠状动脉痉挛^[35],表明了内皮素受体拮抗剂具有心脏保护作用。

5 内皮素与缺血再灌注

低血压时,血浆内皮素水平升高,引起冠状动脉收缩,血流下降,因而加重心肌缺血。内皮素-1 呈剂量依赖的降低心肌侧支循环的血流,加重心肌缺血^[36]。缺血再灌注降低内源性血管舒张因子(如 NO)的生成,由此而造成的与内皮素-1 生成之间的失衡,可能导致缺血再灌注损伤。Bosentan 能减弱内皮素引起的冠状动脉收缩,并降低离体大鼠心脏缺血再灌注引起的心肌和内皮损伤^[37]。内皮素 A 受体拮抗剂 BE-18257B 也具有降低缺血再灌注损伤作用。内皮素受体拮抗剂 ATK-044 能够降低大鼠缺血再灌注引起的心肌梗塞面积,提示内源性内皮素在心肌梗塞的延展中具重要的作用, TAK-044 的作用可能类似于缺血预处理(可被优降糖—ATP 敏感的 K⁺ 通道抑制剂抑制)^[38]。

6 内皮素及其受体的临床应用前景

目前,大量的实验和临床研究结果表明,内皮素及其受体参与了 As 发生发展的多个环节,并在冠心病发病、缺血再灌注损伤和再狭窄中起一定的作用。对内皮素受体拮抗剂的深入研究也进一步证明了这一点。非肽类内皮素受体拮抗剂的发明则对临床冠心病防治具有深远的意义。

参考文献

- 1 Warner TD, Elliott JD, Ohlstein FH. California dreaming about endothelin; emerging new therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*, 1996, **17**(5): 177~181.
- 2 Battistini B, Botting R, Wanner TD. Endothelin; a knockout in London. *Trends Pharmacol Sci*, 1996, **16**(7): 217~221.
- 3 Davenport AP, Kuc RE, Maguire JJ, et al. ET_A receptors predominate in the human vasculature and mediate constriction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26**(Suppl 3):

S265~267.

- 4 Dashwood MR, Timm M, Kaski JC, et al. Regional variations in ET_A/ET_B binding sites in human coronary vasculature. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26**(Suppl 3): S351~354.
- 5 Miller RC, Pelton JT, Huggins JP. Endothelins—from receptors to medicine. *Trends Pharmacol Sci*, 1993, **14**(2): 54~60.
- 6 Eonki T, Miwa S, Sakamoto A, et al. Functional coupling of ET_A receptor with Ca²⁺ permeable nonselective cation channel in mouse fibroblasts and rabbit aortic smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26**(Suppl 3): S258~261.
- 7 Bkaily G, Naik R, D'Orleans-JP, et al. Endothelin-1 activates the R-type Ca²⁺ channel in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26**(Suppl 3): S303~306.
- 8 Shraga Levine Z, Sokolovsky M. cGMP formation in rat atrial slices is ligand and endothelin receptor subtype specific. *Circ Res*, 1996, **78**(3): 424~430.
- 9 Srivastava AK. Protein tyrosine phosphorylation in cardiovascular system. *Mol Cell Biochem*, 1995, **149**~**150**: 87~94.
- 10 Malarkey K, Chilvers ER, Lawson MF, et al. Stimulation by endothelin-1 of mitogen activated protein kinases and DNA synthesis in bovine tracheal smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*, 1995, **116**(4): 2 267~273.
- 11 Simonson MS, Wang Y, Hetman WH. Nuclear signaling by endothelin-1 requires Src protein-tyrosine kinases. *J Biol Chem*, 1996, **271**(1): 77~82.
- 12 Douglas SA, Meek TD, Ohlstein EH. Novel receptor antagonists welcome a new era in endothelin biology. *Trends Pharmacol Sci*, 1994, **15**(9): 313~316.
- 13 Klemm P, Warner TD, Corder R, et al. Endothelin-1 mediates coronary vasoconstriction caused by exogenous and endogenous cytokines. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26**(Suppl 3): S419~421.
- 14 Piatti PM, Monti LD, Conti M, et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes*, 1996, **45**(3): 316~321.
- 15 Kowala MC, Rose PM, Stein PD, et al. Selective blockade of the endothelin subtype A receptor decreases early atherosclerosis in hamsters fed cholesterol. *Am J Pathol*, 1995, **146**(4): 819~826.
- 16 Winkles JA, Alberts GF, Brogi E, et al. Endothelin-1 and endothelin receptor mRNA expression in normal and

- atherosclerotic human arteries. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **191**: 1 081~088.
- 17 Bacon CR, Cary NRB, Davenport AP. Distribution of endothelin receptors in atherosclerotic human coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S439~441.
 - 18 Nayler WG. End-organ involvement and calcium antagonist therapy: animal studies. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, **24** (Suppl A): S12~17.
 - 19 Predel HG, Knigge H, Prinz U, et al. Exercise increases endothelin-1 plasma concentrations in patients with coronary artery disease; modulatory role of LDL cholesterol and of pentaerithrityltetranitrate. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S497~501.
 - 20 Mcmillen MA, Huribal M, Cunningham ME, et al. Endothelin-1 increases intracellular calcium in human monocytes and causes production of interleukin-6. *Crit Care Med*, 1995, **23** (1): 34~40.
 - 21 Kanse SM, Wijelath E, Kanthou C, et al. The proliferative responsiveness of human vascular smooth muscle cells to endothelin correlates with endothelin receptor density. *Lab Invest*, 1995, **72** (3): 376~382.
 - 22 Yu JC, Davenport Ap. Regulation of endothelin receptor expression in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S348~350.
 - 23 Timm M, Kaski JC, Dashwood MR, et al. Endothelin-like immunoreactivity in atherosclerotic human coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S442~444.
 - 24 Martin NF, Sqalli HH, Waters LE, et al. Oxidized high-density lipoproteins modulate endothelin secretion by adult bovine aortic endothelial cells. *J Cardiovasc Risk*, 1995, **2** (3): 263~267.
 - 25 Kyriakides ZS, Markianos M, Iliodromitis EK, et al. Vein plasma endothelin-1 and cyclic GMP increase during coronary angioplasty is related to myocardial ischaemia. *Eur Heart J*, 1995, **16** (7): 894~898.
 - 26 Kurata C, Callahan RJ, Molea N, et al. Localization of I²⁵ endothelin-1 in injured aorta of rabbits. *Eur J Pharmacol*, 1995, **293** (2): 109~114.
 - 27 Wang X, Douglas SA, Loudon C, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-3, endothelin-converting enzyme-1, and endothelin-A and endothelin-B receptor mRNA after angioplasty-induced neointimal formation in the rat. *Circ Res*, 1996, **78** (2): 322~328.
 - 28 Douglas SA, Vickery CLM, Loudon C, et al. Endothelin receptor subtypes in the pathogenesis of angioplasty-induced neointima formation in the rat; a comparison of selective ET_A receptor antagonism and dual ET_A/ET_B receptor antagonism using BQ-123 and SB 209670. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S186~189.
 - 29 Filep JG, Fournier A, Foldes FE, et al. Effects of the ET_A/ET_B receptor antagonist, bosentan on endothelin-1-induced myocardial ischaemia and oedema in the rat. *Br J Pharmacol*, 1995, **116** (2): 1 745~750.
 - 30 Lerman A, Holmes DRJR, Bell MR, et al. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation*, 1995, **92** (9): 2 426~431.
 - 31 Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J*, 1995, **74** (6): 620~624.
 - 32 Cannan CR, Burnett JCJr, Brandt RR, et al. Endothelin at pathophysiological concentrations mediates coronary vasoconstriction via the endothelin-A receptor. *Circulation*, 1995, **92** (11): 3 312~317.
 - 33 Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, et al. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet*, 1994, **344** (8934): 1 405~406.
 - 34 Raschack M, Unger L, Riechers H, et al. Receptor selectivity of endothelin antagonists and prevention of vasoconstriction and endothelin-induced sudden death. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S397~399.
 - 35 Sakuma, Asajima H, Fukao M, et al. Effects of BQ-485, a selective ET_A antagonist, on endothelin-mediated vasomotion in rat coronary vascular beds. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S400~403.
 - 36 Traverse JH, Judd D, Bache RJ. Dose-dependent effect of endothelin-1 on blood flow to normal and collateral-dependent myocardium. *Circulation*, 1996, **93** (3): 558~566.
 - 37 Li XS, Wang QD, Pernow J. Beneficial effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on myocardial and endothelial injury following ischaemia/reperfusion in the rat. *Eur J Pharmacol*, 1995, **283**: 161~168.
 - 38 Kojima M, Kusumoto K, Fujiwara S, et al. Role of endogenous endothelin in the extension of myocardial infarct size studied with the endothelin receptor antagonist, TAK-044. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **26** (Suppl 3): S365~368.

(1997-03-03 收到, 1997-06-18 修回)