

普罗布考抑制血管形成术后再狭窄与调节血管重塑的关系及机制

杨云波, 廖端芳

(南华大学药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] 普罗布考; 血管重塑; 动脉成形术; 再狭窄; ERK1/2

近年发现普罗布考能有效抑制冠状动脉成形术后再狭窄发生, 而其抗再狭窄作用与其抗氧化和降脂作用并无明显相关性。其中所蕴含的新的作用机制是力求探明的问题。最近, Tardif JC 实验室根据血管内超声观察的结果提出普罗布考能调节冠状动脉成形术后的血管重塑(Circulation, 1999, 99 (1): 30-35), 但普罗布考如何调节还不清楚, Tardif JC 也未做进一步报道。本实验旨在探讨普罗布考抑制冠状动脉成形术后再狭窄与血管重塑的关系及机制。

1 材料和方法

雄性新西兰兔随机分为 6 组, 每组 7 只: (1) 正常对照组; (2) 再狭窄模型组; (3) 普罗布考 3 个组; (4) 维生素 E 组。首先给予高胆固醇饲料(含 2% 胆固醇)适应性喂养 1 周, 然后用 3.5F 球囊导管从左股动脉插至胸主动脉, 用测压计充盈球囊(压力 4~6 个标准大气压), 反复回拉 3 次, 剥脱内皮, 缝合伤口。继续高胆固醇饲料喂养 4 周后, 经右股动脉对狭窄部位行经皮血管腔内成形术(球囊压力同上, 扩张 4 次, 每次约 1 min)。术后模型组继续喂养普通饲料 2 周, 普罗布考组(1 g/d)于血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)前一周开始给药, PTA 后继续喂养 1 周、2 周、4 周, 维生素 E 组(400 mg/d)也于 PTA 前一周给药, PTA 后继续喂养 2 周后, 分别处死动物。取 PTA 部位胸主动脉行 HE 和弹力纤维染色, 普通光镜观察并用计算机图象分析仪分析血管内外径及内弹力层包围的面积(IEL)、外弹力层包围的面积(EEL)、IEL/EEL、新生内膜面积(NEA)、中膜面积(MA)、NEA/MA 等指标; 另取 PTA 部位胸主动脉血管环测其舒张和收缩效应; 用

Western Blot 检测血管壁丝裂素活化蛋白激酶(ERK1/2)活性及 Caveolins-1、MKP-1 表达; 用免疫组织化学法测血管壁增殖细胞核抗原(PCNA)及 α -myc 表达; 取血清测 NO 及血脂水平。

2 结果

再狭窄模型组血管内膜增生明显, 血脂水平及收缩效应明显高于正常对照组, 而舒张效应低于正常对照组, 同时伴有 ERK1/2 活性增加, Caveolins-1 和 MKP-1 表达下降及血清 NO 含量降低。而应用普罗布考治疗后: (1) 内膜增生明显减少; (2) 血管内外径、IEL($3.50 \pm 0.20 \text{ mm}^2$ 比 $1.59 \pm 0.23 \text{ mm}^2$, $P < 0.01$)、EEL($4.61 \pm 0.29 \text{ mm}^2$ 比 $2.56 \pm 0.28 \text{ mm}^2$, $P < 0.01$)均提高, NEA/MA 降低; (3) 血管舒张效应提高($66.6\% \pm 9.2\%$ 比 $25.9\% \pm 8.5\%$, $P < 0.01$), 血管对去甲肾上腺素等缩血管物质的反应性降低; (4) 血脂水平有所下降; (5) 血管壁组织 Caveolins-1 和 MKP-1 表达增加, ERK1/2 活性下降; (6) 血清 NO 水平回升($78.9 \pm 11.0 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 比 $20.4 \pm 6.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$); (7) 血管壁组织 PCNA 及 α -myc 表达降低。

3 讨论

本研究发现, 普罗布考抗再狭窄作用显著, 同时还发现普罗布考能调节血管重塑, 增加动脉成形术后血管内、外径及内弹力层包围的面积、外弹力层包围的面积; 增加 PTA 后血管舒张效应, 降低其对内源性收缩物质 NA、KCl 及 5-HT 的反应性, 抑制血管慢性收缩, 提高扩张性血管重塑, 抑制收缩性血管重塑; 普罗布考还能降低 ERK1/2 活性, 促进 Caveolins-1 和 MKP-1 表达。说明普罗布考抑制 PTA 再狭窄作用与其通过 Caveolins-1 和 MKP-1 两条途径抑制 ERK1/2 活性, 进而最终调节血管重塑有关。

(此文 2001-11-28 收到)

(此文编辑 胡必利)

[基金项目] 国家自然科学基金(399970847)和国家 973 子项目(G2000056905)资助。

[作者简介] 杨云波, 女, 1975 年生, 湖南湘阴人, 硕士研究生; 廖端芳, 男, 1959 年生, 湖南沅江人, 博士, 教授, 博士生导师。