

Losartan 对肾性高血压大鼠冠状动脉血流量的影响

支建明, 刘忠保¹, 赵荣瑞

(山西医科大学生理学教研室, 山西省太原市 030001; 1. 长治医学院生理学教研室)

[主题词] 高血压, 肾血管性; 冠状动脉循环; 血管紧张素 ① 大鼠

[摘要] 为探讨血管紧张素 ① 型受体拮抗剂 Losartan 对正常和肾血管性高血压大鼠冠状动脉循环和血流动力学的影响, 采用狭窄左肾动脉的方法复制肾血管性高血压模型, 连续测定麻醉状态下给药前后冠状动脉血流量、平均动脉压、心率和冠状动脉阻力。结果发现, Losartan 明显降低高血压大鼠的平均动脉压和冠状动脉阻力, 明显增加其冠状动脉血流量, 而对其心率无明显影响; Losartan 对正常大鼠各项指标影响不大。结果提示, 在肾血管性高血压时血管紧张素 ① 是冠状动脉血流量减少的主要原因, 而 Losartan 可逆转由血管紧张素 ① 引起的冠状动脉血流动力学的改变。

[中图分类号] R544.14

[文献标识码] A

Effects of Losartan on Coronary Hemodynamic in Normotensive and Renovascular Hypertensive Rats

ZHI Jian-Ming, LIU Zhong-Bao, and ZHAO Rong-Rui

(Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[MeSH] Hypertension, Renovascular; Coronary Circulation; Angiotensin ① Rats

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of angiotensin ① receptor antagonist Losartan on coronary and systemic hemodynamics in the normotensive and renovascular hypertension rats. **Methods** Coronary blood flow (CBF) intra-arterial blood pressure, heart rate, and coronary vascular resistance (CVR) were measured at rest, during isometric exercise before and 60 min after Losartan (25 mg/kg, ig). **Results** The drug induced a prompt, significant decrease in mean arterial pressure (MAP) and a sustained increase in CBF, but no effects to normotensive rats. **Conclusions** These observations suggest that angiotensin ① maintains the ability to alter the control mechanisms of CBF even under long-term conditions and that Losartan reverses the angiotensin ① induced effects on coronary hemodynamic.

肾血管性高血压 (renovascular hypertension, RVH) 为高肾素和高血管紧张素 ① (angiotensin ① Ang ①) 型高血压。通过急性和亚急性实验证实, 血管紧张素 ① 作用于血管平滑肌上的血管紧张素 ① 型受体 (AT_1 受体), 产生强大的缩血管作用, 并且可促进血管平滑肌增生、肥厚, 引起冠状动脉阻力增加, 阻止心肌灌注, 使冠状动脉血流量减少。许多流行病学研究和实验研究显示, 肾血管性高血压比原发性高血压心肌缺血发生率高^[1-3], 这种现象可被血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibition, ACEI) 逆转^[2]。但 ACEI 在发挥作用时会产生诸多副作用, 因此在临床应用上受到很大限制。Losartan 是一种新型长效非肽类的 AT_1 阻断剂, 它是否可以逆转肾血管性高血压时血管紧张素 ① 所造成的冠状动脉阻力增加, 改善心肌灌注还不清楚。为此我们观察 Losartan 对肾血管性高血压大鼠的冠状动脉血流动力学的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

12 周龄雄性 Wistar 大鼠 (山西医科大学动物中心提供) 32 只, 体重 224 ± 19 g, 随机分为高血压组 ($n=20$) 和对照组 ($n=12$), 高血压组大鼠用戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 腹腔注射麻醉后, 行腹正中切开术, 将内径为 0.25 mm 的银夹使左肾动脉狭窄, 对侧肾脏和动脉不触及 (两肾一夹型 Goldblatt 高血压)。对照组大鼠除不狭窄肾动脉外, 其余处理与高血压组相同。所有大鼠饲以常规固体食料及瓶装饮水。实验用 Losartan 由美国 Du Pont 药剂有限公司馈赠。

1.2 血流动力学测定

术后第 6 周进行实验, 大鼠用乌拉坦 (1 g/kg) 腹腔注射麻醉后, 左颈总动脉插管至主动脉, 经 P-50 压力换能器连与 MS 302 生理多功能分析系统 (广东药学院生产), 连续测定动脉收缩压、舒张压和心率; 用电磁流量计 (Sony, VO-5800PS) 测定冠状动脉血流量 (coronary blood flow, CBF), 冠状动脉血管阻力 (coronary vascular resistance, CVR) 用平均主动脉压与

冠状动脉血流量的比值来表示。待血压和心率稳定后,给予 Losartan 水溶液(25 mg/kg),继续观察上述指标。

1.3 统计学分析

实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对资料比较的 t 检验判定给药前后差异的显著性。

2 结果

2.1 高血压组与假手术对照组一般情况比较

用内径为 0.25 mm 的银夹使左侧肾动脉部分狭窄,从狭窄第 3 天起动脉收缩压和舒张压急剧升高,心率也随之加快,10 天后血压上升缓慢,假手术对

照组动脉收缩压和舒张压及心率在整个实验过程中变化不大^[4]。

2.2 冠状动脉血流动力学变化

表 1(Table 1) 显示, Losartan 明显降低高血压组大鼠收缩压、舒张压和平均动脉压($P < 0.01$),明显增加冠状动脉血流量($P < 0.01$),冠状动脉血管阻力也明显降低($P < 0.01$),而心率在整个实验过程中变化不大。Losartan 对高血压大鼠冠状动脉血流量、收缩压和舒张压的影响可持续 4 h,而对正常大鼠冠状动脉血流量、收缩压和舒张压的影响不大($P > 0.05$)。

表 1. Losartan 对大鼠心率、血压、冠状动脉血流量和冠状动脉阻力的影响。

Table 1. Effects of Losartan on blood pressure (mmHg), heart rate, CBF (mL/min) and CVR [mmHg/(mL·min)] in normotensive and renovascular hypertension rats ($\bar{x} \pm s$).

Index	Control (n= 12)				RVH (n= 20)			
	Pre-O	Post-O	Pre-T	Post-T	Pre-O	Post-O	Pre-T	Post-T
SBP	128.7 \pm 9.2	126.5 \pm 8.7	129.6 \pm 8.5	126.5 \pm 8.4	129.6 \pm 8.4	183.4 \pm 10.5 ^a	187.6 \pm 10.5 ^a	169.3 \pm 8.6 ^{ac}
DBP	94.6 \pm 8.1	94.3 \pm 7.8	93.7 \pm 7.3	91.1 \pm 7.3	93.7 \pm 7.3	125.9 \pm 7.3 ^a	127.5 \pm 8.11 ^a	115.7 \pm 8.3 ^{ac}
MPA	106.0 \pm 8.4	104.9 \pm 8.2	105.7 \pm 7.8	105.7 \pm 7.9	145.7 \pm 9.3 ^a	102.9 \pm 8.1	147.5 \pm 9.6 ^a	133.6 \pm 8.8 ^{ac}
HR	304 \pm 15	310 \pm 13	313 \pm 18	309 \pm 17	306 \pm 13	389 \pm 16 ^a	387 \pm 16 ^a	382 \pm 18 ^{ac}
CRF	—	—	2.51 \pm 0.12	2.55 \pm 0.14			2.35 \pm 0.15	2.56 \pm 0.16 ^{ac}
CVR	—	—	42.35 \pm 6.4	40.3 \pm 5.8			62.7 \pm 6.7	52.3 \pm 6.1 ^{ab}

Pre-O: pre-operated; Post-O: post-operated; Pre-T: pre-treatment; Post-T: post-treatment. a: $P < 0.01$, compared with pre-operated; b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$, compared with pre-treatment.

3 讨论

正常情况下,当动脉血压在 70~ 130 mm Hg 范围时,冠状动脉可通过调节自身的冠状动脉血管阻力,使血流量保持恒定;当动脉血压低于 70 mm Hg 或高于 130 mm Hg 时,冠状动脉的自身调节不能发挥作用,从而使冠状动脉血流量随血压的下降或增加而减少或增加^[5,6]。

肾素-血管紧张素系统(RAS)在血压调节、水电解质平衡及高血压发病中具有非常重要的作用。无论在高血压患者或是在实验性高血压动物模型都观察到血管对血管紧张素 Ang II 反应性明显增强^[7]。近年来发现在血管组织局部存有独立于循环系统外的肾素-血管紧张素系统,这个系统可产生血管紧张素 Ang II 通过自分泌或旁分泌作用于自身或临近的血管平滑肌细胞,发挥生理作用^[8]。高血压时,血管壁内的肾素-血管紧张素系统变的更活跃,局部生成的血管紧张素 Ang II 增加,导致血管对血管紧张素

Ang II 反应性增高。血管紧张素 Ang II 还可使大动脉壁增厚,促使中小动脉的中层/管腔比例增加^[9]。血管紧张素 Ang II 作为自分泌生长因子诱导原癌基因 $c-myc$ 与 $c-fos$ mRNA 基因表达,使血管平滑肌细胞与细胞外间质细胞增殖^[10];同时血管紧张素 Ang II 释放多种促进血管重构的物质,包括内皮素、血小板源生长因子及转化生长因子等^[11]。血管紧张素 Ang II 对冠状动脉平滑肌细胞增殖肥厚与收缩、舒张功能发生改变;冠状动脉内皮细胞释放血管活性物质。血管紧张素 Ang II 也可作用于交感神经末梢,促进去甲肾上腺素的合成与释放,抑制去甲肾上腺素的摄取和降解,使血管张力升高,反应性增强,外周血管的阻力增加^[11]。

Losartan 是一种新型非肽类 AT_1 受体拮抗剂,它可拮抗血管紧张素 Ang II 促进细胞生长的作用,使血管的外周阻力减低,从而达到降低血压的作用。在离体大鼠心脏细胞, Losartan 能阻滞血管紧张素 Ang II 所致的蛋白蓄积;在培养的大鼠心内皮细胞, Losartan 能阻滞血管紧张素 Ang II 诱导的内皮素 1 mRNA 增加;

Losartan 还能阻滞血管紧张素 Ang II 所诱发的原癌基因表达^[10]。同时 Losartan 可抑制交感神经引起的缩血管效应。本实验证实, Losartan 可降低冠状动脉外周阻力, 逆转血管紧张素 Ang II 引起的血管结构和功能的改变, 使冠状动脉血流量增加, 从而改善心肌的供氧状况。由于正常大鼠血管没有发生血管重构, 所以 Losartan 对其血压、冠状动脉血流量、冠状动脉血管阻力影响不大。

[参考文献]

- [1] Ertl G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and ischaemic heart disease. *Eur Heart J*, 1988, **9** (7): 716-727
- [2] Hunt JC, Strong CG. Renovascular disease: mechanisms, natural history and treatment. *Am J Cardiol*, 1973, **32** (4): 562-574
- [3] Olin JW, Vidt DG, Gifford RW Jr, et al. Renovascular disease in the elderly: an analysis of 50 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **5** (5): 1 232-238
- [4] 支建明, 张炜芳, 郭 薇, 等. 肾血管性高血压大鼠内脏血管多巴胺受体的变化. *中华医学理论与实验*, 1998, 113-117
- [5] Feigl EO. Coronary physiology. *Annu Rev Physiol*, 1983, **63** (1): 1-205
- [6] Hoffman JL. A critical view of coronary reserve. *Circulation*, 1987, **75** (1): 1 6-11
- [7] Masaki Y. The change of vascular reactivity to angiotensin Ang II and norepinephrine in the two-kidney, one-clamp renovascular hypertensive rabbit. *J Urology*, 1987, **137** (5): 1 048-051
- [8] 陈 修, 金满文. 肾素-血管紧张素系统及其抑制剂. 见: 陈修 (主编). *心血管药理学*. 北京: 人民卫生出版社, 1997, 239-266
- [9] 刘 铭, 吴增颖. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心血管病的关系. *心血管康复医学杂志*, 2000, **9** (3): 90-93
- [10] 王旭开, 王 燕, 何作云. 胰岛素影响自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞增殖及肌动蛋白分布的丝裂原激活蛋白激酶的机制探讨. *生理学报*, 2002, **54** (2): 165-170
- [11] 文允镛. 血管病理生理学. 见: 韩启德 (主编). *血管生物学*. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1998, 213-220

(此文编辑 文玉珊)

•读者•作者•编者•

《实用医学杂志》征订征稿启事

《实用医学杂志》创刊于 1972 年, 至今已有 30 年的办刊历史。本刊现为国家科技部核心期刊、国内各大学专业数据库的来源期刊、广东省第二届和第三届优秀期刊。本刊设有述评、专题笔谈、基础研究、临床研究、临床总结、药物与临床、检验与临床、中医中药、综述、讲座、医院管理、短篇报道、临床护理、病例报告等栏目。本刊以中级及中级以上临床医生为主要读者对象, 提高与普及相结合, 突出临床实用性, 面向全国征稿, 国内外行发。本刊现为月刊, 刊号: ISSN 1006-5725 CN 44-1193/R, 国内邮发代号: 46-44, 每期订价 8 元, 每年订价 96 元, 可在当地邮局订阅或直接汇款至本刊编辑部办理邮购(免邮寄费)。邮址: 广州市惠福西路进步里 2 号之 4 《实用医学杂志》编辑部, 邮编: 510180, 电话: 020-81872080, E-mail: LQ4644@163.net。