

•实验研究•

[文章编号] 1007-3949(2003)11-02-0118-05

舒降之、普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊对食饵性兔动脉粥样硬化血管内皮舒缩功能的影响

张园园, 张 运, 张 梅, 高月花¹, 李秀昌, 李贵华², 董玉江³

(山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012; 1. 山西省人民医院, 山西省太原市 030000;

2. 滕州市人民医院, 山东省滕州市 277500; 3. 临沂中医院, 山东省临沂市 276000)

[关键词] 药理学; 4种药物对动脉粥样硬化血管内皮舒缩功能的作用及机制; 血管超声检查; 血脂; 一氧化氮; 内皮素; 兔

[摘要] 探讨舒降之、普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊对食饵性兔动脉粥样硬化内皮依赖性血管扩张功能的影响及可能的机制。兔饲以1%胆固醇饲料12周, 造成动脉粥样硬化, 分别给予以上药物, 12周后超声技术测量腹主动脉内皮依赖性血管扩张反应, 检测血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、丙二醛、超氧化物歧化酶、一氧化氮及血浆内皮素等, 逆转录多聚酶链反应测量血管组织内皮素1、诱导型一氧化氮合酶和血管紧张素转换酶的基因表达。4种药物减轻乙酰胆碱血管收缩作用的效果依次为普罗布考、舒降之、祛瘀消斑胶囊和开搏通; 总胆固醇和动脉内膜中层厚度与乙酰胆碱注射后动脉内径变化率均为中度负相关关系(r 分别为-0.57、-0.47)。正常兔诱导型一氧化氮合酶、内皮素1和血管紧张素转换酶在正常组有微量表达, 动脉粥样硬化模型组升高分别达2.56倍、7.60倍和2.67倍, 在自然消退组内皮素1和诱导型一氧化氮合酶继续轻度增高, 而血管紧张素转换酶基因表达有轻度下降; 与动脉粥样硬化模型组比较, 普罗布考和开搏通降低诱导型一氧化氮合酶表达量达到显著性水平, 普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊均显著降低血管紧张素转换酶表达, 各服药组内皮素1表达减弱。实验提示4种药物均可显著改善动脉粥样硬化内皮依赖性血管舒张功能, 其中以普罗布考效果最佳; 而一氧化氮合酶、内皮素1和血管紧张素转换酶基因表达的减少, 过氧化脂质对内皮功能损害的减轻, 是内皮依赖性血管扩张反应改善的主要机制。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

The Effect and Mechanism of Simvastatin, Probucal, Captopril and Chinese Medicine on Vascular Endothelium Function

ZHANG Yuan-Yuan, ZHANG Yun, ZHANG Mei, GAO Yue-Hua, LI Xiur Chang, LI Guir-Hua, and DONG Yur Jiang

(Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

[KEY WORDS] Blood Lipid; Nitric Oxide; Endothelin; Rabbit; Atherosclerosis; Ultrasonography

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the therapeutic effects of simvastatin, probucal, captopril and chinese medicine on endothelium function of atherosclerosis (As). **Methods** The rabbits of As were given simvastatin, probucal, captopril and chinese medicine respectively for 12 weeks. The blood were drawn for measuring the lipids, malondialdehyde, superoxide dismutase, nitric oxide and endothelin 1 (ET-1). The endothelium dependent vascular relaxation (EDVR) of abdominal aorta was examined by injecting acetylcholine (Ach). The mRNA expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), ET-1, angiotensin converting enzyme (ACE) of As were examined by reverse transcription polymerase chain reaction. **Results** The aortic contraction caused by Ach decreased in probucal, simvastatin, chinese medicine and captopril groups than regression control group. Both total cholesterol and intima-media thickness showed negative correlations with EDVR ($r = -0.57, 0.47$ respectively). In normal group, mRNA of iNOS, ET-1 and ACE were expressed in low levels. In comparison with regression control group, mRNA expression of iNOS, ET-1 and ACE in 4 drug-therapy groups decreased, iNOS in probucal and captopril groups and ACE in probucal, captopril and chinese medicine groups reduced. **Conclusion** The 4 drugs can improve the EDVR dysfunction in atherosclerosis and probucal has the best effect. EDVR improvement may be associated with the mechanisms of reducing expression of iNOS, ET-1 and ACE genes, and reduction of lipid peroxide.

[收稿日期] 2002-11-07

[修回日期] 2003-03-15

[基金项目] 卫生部临床学科重点项目及山东省卫生厅“九·五”攻关项目(9711)资助

[作者简介] 张园园, 女, 1971年出生, 博士; E-mail: yunzhang@jir-public.Sd.cninfo.net。张运, 男, 1952年出生, 中国工程院院士, 博士生导师。张梅, 女, 1962年出生, 山东省菏泽市人, 博士生导师。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的早期可出现内皮功能紊乱和内皮损伤, 许多研究证实多种药物具有延缓或消退动脉粥样硬化的作用, 但常用药物对内皮功能影响的对比研究较少。本研究观察舒降之、普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊对动脉粥样

硬化内皮依赖性血管扩张功能的影响,观察上述药物对血脂、脂质过氧化物、一氧化氮和内皮素水平的影响,并探讨药物分子生物学机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性纯种新西兰兔 45 只,体重 1.5~2.5 kg,由山东省实验动物中心提供。

1.2 药品与试剂

药品:胆固醇(湖南华富制药有限公司);舒降之(杭州默沙东制药有限公司);开搏通(上海施贵宝制药有限公司);普罗布考(承德市普宁制药厂);祛瘀消斑胶囊:本院中医科研制,由决明子、女贞子、桃仁、红花、牛膝、鳖甲、水蛭、丹参、山楂、首乌、蒲黄组成;氯化乙酰胆碱(上海化学试剂供应站)。④试剂:内皮素 1 放射免疫法检测试剂盒(解放军东亚生物试剂公司);一氧化氮(nitric oxide, NO)检测试剂盒(南京聚力生物医学工程研究所);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒(南京聚力生物医学工程研究所);丙二醛检测试剂盒(南京聚力生物医学工程研究所);逆转录多聚酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)检测的引物序列:内皮素 1 序列长度 517 bp,上游引物 5' TGC TCC TGC TCC TCG CTG AT 3',下游引物 5' AAG AGC GAG TGA GAG AGT GA 3';诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)序列长度 296 bp,上游引物 5' GAG GAA GTG GGC AGG AGA ATG 3',下游引物 5' GTG GTA GAA AGG GGA CAG GAC 3';血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)序列长度 406 bp,上游引物 5' GGA TCC AAC AAG ACT GCC ACC TGC TGG 3',下游引物 5' GTC GAC CCA GCT CTG GGC CCA CAT GTC 3';以上引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.3 动物模型的制备

45 只实验兔随机分为动脉粥样硬化模型组 40 只(饲以 1% 胆固醇的颗粒饲料)和正常对照组 5 只。40 只兔饲以胆固醇膳食 12 周后,停喂胆固醇饲料,随机分成 5 组,每组 8 只。第 1 组:自然消退组;第 2 组:舒降之组,每次 5 mg,每日 1 次;第 3 组:普罗布考组,每次 0.5 g,每日 2 次;第 4 组:开搏通组,每次 25 mg,每日 2 次;第 5 组:祛瘀消斑胶囊组,每次 3 粒,每日 2 次。治疗时间为 12 周。

1.4 血液生物化学检查

于实验开始、12 周末、24 周末检测总胆固醇(to-

tal cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白 A iv 和 B100、丙二醛、超氧化物歧化酶、一氧化氮及血浆内皮素等。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)由公式 $LDLC = TC - HDLC - TG / 2.2$ 计算得出。

1.5 血管超声检查

美国 HP SONOS 5500 型彩色多普勒超声心动图仪,周围血管探头频率 7.5 MHz。24 周末测量腹主动脉内皮依赖性血管扩张反应(endothelium dependent vascular relaxation, EDVR),实验兔麻醉后,股动脉插管至胸主动脉部位,注射乙酰胆碱(acetylcholine, Ach) 10 μ g/min,待 Ach 作用消退后,注射 200 μ g 硝酸甘油(nitroglycerin, NTG) 3 min。将脉冲波多普勒取样容积置于主动脉管腔中央,记录注药过程及停止用药后 3 min 的腹主动脉血流速度,超声测量腹主动脉内膜—中层厚度(intima-medial thickness, IMT)、舒张末期内径(diastolic dimension, Dd)和收缩末期内径(systolic dimension, Ds)。

1.6 逆转录多聚酶链反应

称取血管组织,采用 Chomczynski 介绍的异硫氰酸胍一步法^[1]提取 RNA,逆转录按试剂盒说明书完成,多聚酶链反应循环条件:94 $^{\circ}$ C 1 min \rightarrow 58 $^{\circ}$ C 1 min \rightarrow 72 $^{\circ}$ C 1 min,共 35 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延长 7 min。多聚酶链反应产物经 1.5% 的琼脂糖凝胶电泳及凝胶成像系统图像分析。

1.7 统计学处理

各项测值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析、*t* 检验和直线相关分析。

2 结果

2.1 血脂检测

动脉粥样硬化模型前与模型后实验兔的血脂检测指标,各项血脂测定值在 12 周模型后均明显升高,其中以 TC 和 LDLC 升高最为显著。虽然 HDLC 略有升高,但 LDLC/HDLC 和 TC/HDLC 均明显增大,载脂蛋白 A iv/B100 则降低 68% (表 1, Table 1)。

24 周后 5 组实验兔血脂检测结果,药物治疗的 4 个组的 TC 和 LDLC 均显著低于自然消退组。舒降之降低 TC 和 LDLC 分别为 78.8% 和 86.0%;普罗布考降低血脂效果最佳,使 TC 降低 84.0%,LDLC 降低 87.4%,虽然 HDLC 降低了 77.3%,但动脉硬化指数、TC/HDLC、LDLC/HDLC 等比值只高于舒降之组,而载脂蛋白 A iv/B100 为各组最高者;开搏通也表现

出降血脂作用,但效果不及其他药物;祛瘀消斑胶囊降脂效果优于开搏通,但不如舒降之和普罗布考。自然消退组的 HDLC 较各服药组高,但未达统计学水平($P=0.054$) (表 2, Table 2)。

2.2 氧化及内皮功能检测指标

治疗后氧化及内皮功能检测指标。各服药组 NO 水平由高到低依次为祛瘀消斑胶囊组、舒降之组、开搏通组和普罗布考组,均值虽高于自然消退组,但无统计学意义($P>0.05$)。各服药组内皮素均值虽低于自然消退组,但仅开搏通组达到显著性差异($P<0.05$)。SOD 各组之间无显著性差异。各服药组的丙二醛均值虽低于自然消退组,但仅普罗布考组和开搏通组达到显著性差异($P<0.05$)。见表 3 (Table 3)。

表 2. 治疗后 5 组实验兔血脂水平的比较

Table 2. Comparison of serum lipid level of rabbit with atherosclerosis at 24 weeks ($\bar{x} \pm s$)

血脂指标	自然消退组	舒降之组	普罗布考组	开搏通组	祛瘀消斑胶囊组
TC (mmol/L)	6.60 ± 6.59	1.40 ± 1.17 ^b	1.08 ± 0.43 ^b	2.80 ± 1.32 ^a	2.42 ± 2.04 ^a
TG (mmol/L)	0.82 ± 0.39	0.41 ± 0.05 ^b	0.49 ± 0.15 ^a	0.50 ± 0.19 ^a	0.60 ± 0.23
HDLC (mmol/L)	1.54 ± 1.21	0.64 ± 0.54	0.35 ± 0.13	0.89 ± 0.42	0.75 ± 0.65
LDLC (mmol/L)	4.94 ± 5.41	0.69 ± 1.00 ^a	0.62 ± 0.29 ^b	1.80 ± 0.91 ^a	1.45 ± 1.41 ^a
Apo A iv/ B100	0.81 ± 1.17	2.22 ± 1.80	2.56 ± 1.82	1.47 ± 0.88	1.34 ± 0.84
TC/HDLC	3.77 ± 0.96	2.64 ± 0.94 ^b	2.97 ± 0.18 ^b	3.12 ± 0.12 ^a	3.35 ± 0.42
LDLC/HDLC	2.60 ± 1.04	1.41 ± 0.87 ^b	1.67 ± 0.25 ^b	1.97 ± 0.17	1.77 ± 0.31 ^a

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, 与自然消退组比较。TC: 总胆固醇 (total cholesterol); TG: 甘油三酯 (triglyceride); HDLC: 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol); LDLC: 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol); Apo: 载脂蛋白 (apolipoprotein)。

表 3. 治疗后氧化及内皮功能检测指标

Table 3. Index of oxide and endothelium function after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指 标	自然消退组	舒降之组	普罗布考组	开搏通组	祛瘀消斑胶囊组
一氧化氮 (μmol/L)	24.60 ± 13.03	30.37 ± 16.71	26.08 ± 16.52	28.43 ± 18.59	35.22 ± 15.46
内皮素 (ng/L)	189.68 ± 27.77	158.86 ± 37.42	173.17 ± 30.90	147.50 ± 42.87 ^a	169.13 ± 68.85
SOD (kU/L)	152.91 ± 40.72	144.61 ± 30.40	157.46 ± 41.32	138.31 ± 27.43	158.77 ± 33.10
丙二醛 (mmol/L)	17.56 ± 11.10	15.97 ± 8.04	7.77 ± 2.78 ^a	7.35 ± 3.17 ^a	12.45 ± 4.41

a: $P<0.05$, 与自然消退组比较。SOD: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase)。

2.3 内皮依赖性血管扩张反应

24 周后 EDVR 药物实验结果见表 4 (Table 4)。从血管内径的变化可见,4 种药物减轻 Ach 血管收缩作用的效果由强到弱依次为普罗布考、舒降之、祛瘀消斑胶囊和开搏通,其中普罗布考组和开搏通组之间有统计学差异($P<0.05$)。NTG 在各组动物均引

表 1. 动脉粥样硬化模型前后实验兔血脂水平的比较

Table 1. Comparison of serum lipid level of rabbit with atherosclerosis before and at 12 weeks ($\bar{x} \pm s$)

血脂指标	模型前	12 周
TC (mmol/L)	1.60 ± 0.85	24.52 ± 7.04 ^b
TG (mmol/L)	0.68 ± 0.38	0.98 ± 0.59 ^a
HDLC (mmol/L)	1.29 ± 0.61	1.91 ± 0.63 ^b
LDLC (mmol/L)	0.30 ± 0.97	22.16 ± 7.02 ^b
Apo A iv/ B100	1.46 ± 1.74	0.47 ± 0.28 ^b
TC/HDLC	1.61 ± 1.45	16.68 ± 17.78 ^b
LDLC/HDLC	0.31 ± 1.23	15.35 ± 17.43 ^b

a: $P<0.01$, b: $P<0.001$, 与模型前比较。TC: 总胆固醇 (total cholesterol); TG: 甘油三酯 (triglyceride); HDLC: 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol); LDLC: 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol); Apo: 载脂蛋白 (apolipoprotein)。

起血管扩张,且扩张程度无显著性差异($P>0.25$)。内膜中层厚度与 EDVR 的直线相关分析显示,TC 和 IMT 与 Ach 注射后动脉内径变化率均为中度负相关关系(r 分别为 -0.57 和 -0.47, $P<0.002$),与 NTG 所致的内径变化率无明显相关关系。

表 4. 各组实验兔内皮依赖性血管扩张反应的比较

Table 4. Comparison of endothelium dependent vascular relaxation in rabbits at 24 weeks ($\bar{x} \pm s$)

分 组	峰值速度 (cm/s)			收缩期内径(mm)		
	注药前	乙酰胆碱	硝酸甘油	注药前	乙酰胆碱	硝酸甘油
正常对照组	104.13 ± 48.97	61.83 ± 35.70 (- 43.5% ± 17.9%) ^b	66.67 ± 23.60 (- 36.4% ± 11.6%)	3.59 ± 0.61	4.24 ± 0.93 (8.1% ± 1.1%) ^c	4.32 ± 0.96 (6.0% ± 1.3%)
自然消退组	90.66 ± 25.64	156.33 ± 30.15 (88.8% ± 81.8%)	66.83 ± 14.64 (- 23.5% ± 16.3%)	3.20 ± 0.96	2.70 ± 0.88 (- 15.7% ± 10.5%)	3.36 ± 1.10 (5.1% ± 2.7%)
舒降之组	110.78 ± 27.15	118.18 ± 29.24 (8.0% ± 20.0%) ^b	73.51 ± 22.49 (- 33.0% ± 18.1%)	3.49 ± 0.53	3.47 ± 0.60 (- 0.8% ± 2.1%) ^c	3.70 ± 0.46 (7.1% ± 13.8%)
普罗布考组	98.43 ± 35.20	92.04 ± 31.60 (- 1.9% ± 43.9%) ^b	68.51 ± 26.29 (- 25.1% ± 28.6%)	3.36 ± 0.47	3.52 ± 0.57 (4.9% ± 5.6%) ^c	3.59 ± 0.46 (7.4% ± 3.6%)
开搏通组	82.14 ± 24.28	93.40 ± 35.29 (20.6% ± 5.4%) ^a	74.23 ± 16.98 (- 15.9% ± 24.9%)	3.79 ± 0.61	3.71 ± 0.70 (- 2.3% ± 8.1%) ^{cd}	3.99 ± 0.64 (5.3% ± 1.3%)
祛瘀消斑胶囊组	95.47 ± 23.65	121.37 ± 27.72 (28.7% ± 21.9%) ^a	74.61 ± 8.56 (- 19.5% ± 12.2%)	3.64 ± 1.12	3.54 ± 1.02 (- 2.0% ± 1.6%) ^b	3.83 ± 1.18 (5.3% ± 1.5%)

at: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$, 与自然消退组比较; d: $P < 0.05$, 与普罗布考组比较。括号内为变化百分率。

内皮素 1、iNOS、ACE 的表达: iNOS 在正常兔表达量极低, 内皮素 1 和 ACE 在正常组有微量表达, As 模型组 3 种因子升高分别达 2.56 倍、7.60 倍和 2.67 倍, 在自然消退组内皮素 1 和 iNOS 继续轻度增高, 而 ACE 基因表达有轻度下降。各药物组的 3 种因子基因表达量均有下降, 开搏通可降低 iNOS 表达的 66.9% 及 ACE 表达的 68.9%, 下降趋势最为明显, 普罗布考降低 iNOS 的程度同开搏通相仿。同 As 模型组比较, 普罗布考和开搏通降低 iNOS 表达量达到显著性水平, 普罗布考、开搏通和祛瘀消斑胶囊均显著降低 ACE 表达, 但各服药组对内皮素 1 表达的抑制作用均不显著。

3 讨论

血管内皮不仅是血液与管壁间的一层屏障, 更是一个重要的功能器官, 内皮依赖性血管舒张功能 (EDVR) 即内皮在各种刺激因素作用下产生血管舒张活性物质并借此调节血管张力及血流量, 是内皮极为重要的功能^[2,3]。目前已经证实 EDVR 障碍是动脉粥样硬化早期最为突出的病理生理改变, 并在病变的整个过程中持续存在^[4]。NO 是 EDVR 的主要决定因子^[5,6]。目前临床对 EDVR 的检测多利用 Ach 对血管的双重刺激作用——既刺激正常血管内皮产生舒血管的 NO, 又直接刺激血管平滑肌细胞收缩, 两者平衡关系决定 Ach 引起的血管舒缩活动^[7]。高分辨力超声探头可清晰显示兔腹主动脉内径, 通

过观察应用 Ach 前后血管内径的变化, 可评价内皮依赖性血管舒张功能的改变。研究表明, 血清胆固醇水平增高是 EDVR 障碍的独立危险因素^[8,9]。本研究中, Ach 在正常兔引起动脉内径扩张 8.1%, 峰值流速下降 43.5%; 在自然消退兔则引起动脉内径显著缩小达 15.7%, 峰值流速升高 88.8%。4 种药物均能部分逆转 EDVR 功能障碍, 在普罗布考组 Ach 甚至引起了轻度血管扩张。这可能是由于普罗布考组血清 TC 已降至正常水平以下, 且相关分析显示 TC 与内径变化率为负相关 ($r = -0.57$), 进一步验证了血清胆固醇是 EDVR 障碍的危险因素。

一氧化氮和内皮素的改变: 本文对内皮细胞分泌的一对血管舒缩因子 NO 和内皮素的检测发现, 各服药组的 NO 水平虽然较自然消退组高但并无统计学意义, 内皮素水平各服药组均低于自然消退组, 但只有开搏通组达到统计学水平。目前大多数学者认为高脂血症使 NO 释放量较正常时增多, 但生物活性明显减弱。为探讨 NO 和内皮素生成变化的机制, 我们测定了血管壁组织中 iNOS 和内皮素, 并同时检测了 ACE 的基因表达。结果显示, 内皮素和 ACE 在正常兔有微量表达, iNOS 则无表达; 在 As 模型兔中, 3 种基因均有高度表达。舒降之可减轻内皮素、iNOS 和 ACE 基因表达, 但效果似不及普罗布考和开搏通; 3 种因子在普罗布考组均表达减轻, 但以 iNOS 和 ACE 基因减轻较为明显; 开搏通对 3 种因子的表达均有非常明显的抑制作用; 祛瘀消斑胶囊组的抑制作用与普罗布考无明显差别。

诱导型一氧化氮合酶是一种生理状态下不表达或极低表达,而在多种刺激因素下高效表达的可溶性酶,由血管内皮细胞和血管平滑肌细胞合成,催化 NO 生成的能力高于内皮细胞型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),在 As 模型兔似应测得更高的 NO 水平。Ohara 研究显示,高脂血症时,内皮氧自由基产生增多,使得 NO 氧化降解增加,换言之,动脉粥样硬化的 EDVR 损害主要是由于 NO 的快速氧化分解而不是 NOS 的失活^[10]。这一发现可解释本文不同组别血清 NO 浓度的差别,As 模型兔在大量 iNOS 使 NO 生成增多的同时,由于内皮细胞掺入大量胆固醇而使 eNOS 活性下调,且 NO 在氧自由基作用下大量失活,导致血清 NO 测定值的下降。另一方面,在各药物组,TC 的下降增强了 eNOS 活性,从而使高活性的 NO 增多。内皮素 1 和血管紧张素Ⅱ为强烈的血管收缩剂,在各服药组均有内皮素 1 表达减弱,同时 ACE 表达的减少使血管壁分泌的血管紧张素Ⅱ减少,也促进了 EDVR 的改善。

抗氧化作用的影响:在本研究中,我们以血清醛基型脂质过氧化物丙二醛反映机体内脂质氧化的程度,以 SOD 反映机体清除氧自由基的能力。发现自然消退兔的过氧化脂质最多,虽然药物未能明显增加 SOD 浓度,但普罗布考和开搏通显著减低了丙二醛浓度,表明减轻了机体的脂质过氧化压力。以往研究表明,高脂饮食可明显升高 TC 和脂质过氧化物,虽然 SOD 亦代偿性增高,但不足以清除过多的脂质过氧化物。大多数研究表明,氧化低密度脂蛋白胆固醇是导致 EDVR 障碍的原因。Liao 等^[11]最近发现,氧化低密度脂蛋白胆固醇可以降低内皮型 NOS 基因的转录水平,低密度脂蛋白胆固醇则无此作用;低浓度的氧化低密度脂蛋白胆固醇可选择性抑制由

Ach 受体介导的 EDVR,而对非受体介导的血管扩张作用无影响。因此我们认为,开搏通和普罗布考可能部分地通过其抗氧化作用改善了实验兔的 EDVR。

4 种药物均可显著改善实验性动脉粥样硬化的内皮依赖性血管舒张功能,其中以普罗布考效果最佳;而 iNOS、内皮素 1 和 ACE 基因表达的减少,过氧化脂质对内皮功能损害的减轻,可能是 EDVR 改善的主要机制。

[参考文献]

- [1] Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical Biochemistry*, 1987, **162** (1): 156-159
- [2] Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangue D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1995, **75** (6): 71B-74B
- [3] 赵志鸿. 一氧化氮与缺血性脑血管病. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (6): 542-544
- [4] Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest*, 1993, **92** (2): 652-662
- [5] Mullen MJ, Thorne SA, Deanfield JE, Jones CJ. Non-invasive assessment of endothelial function. *Heart*, 1997, **77** (4): 297-298
- [6] 刘应才, 李其勇, 李明星, 张泽芳, 陈锐, 刘远厚. 雌激素替代治疗对绝经后妇女血管内皮舒张功能的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (6): 521-523
- [7] Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*, 1990, **81** (2): 493-497
- [8] Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low density lipoprotein inhibition endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature*, 1987, **327**: 237-239
- [9] Wennmalm A. Nitric oxide in the cardiovascular system: role in atherosclerosis and hypercholesterolemia. *Blood Press*, 1994, **3** (5): 279-282
- [10] Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*, 1993, **91** (6): 2546-2551
- [11] Liao JK. Inhibition of Gi proteins by low density lipoprotein attenuates bradykinin-stimulated release of endothelial derived nitric oxide. *J Biol Chem*, 1994, **269** (17): 12987-992

(此文编辑 曾学清)

•读者•作者•编者•

编辑部更正

发表在我刊 2002 年第 10 卷第 6 期第 491~494 页题为“溶血卵磷脂对载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠腹腔巨噬细胞源泡沫细胞胆固醇外流的影响”的文章中,因印刷厂制版时疏忽,将图 3 与图 4 混淆了,应予对换,特此更正。由此给作者和读者带来误解及烦恼,深表遗憾。编辑部特向作者读者致歉。

作者更正

发表在《中国动脉硬化杂志》第 11 卷第 1 期第 26 页[参考文献]中的[11]页码有误,应为 152-155,特此更正。