

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2005)13-01-0040-05

阿托伐他汀对自发性高血压大鼠血压和心肌血管紧张素 AT_1 型和2型受体表达的影响

王安才, 成 蓓, 谢晓竟, 徐 浩

(华中科技大学同济医学院协和医院, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 病理学与病理生理学; 阿托伐他汀; 自发性高血压大鼠; 原位杂交法; 血压; 血管紧张素 AT_1 受体; 免疫组织化学法

[摘要] **目的** 观察阿托伐他汀对自发性高血压大鼠血压和心肌血管紧张素 AT_1 受体1和血管紧张素 AT_2 受体的调节作用。**方法** 采用免疫组织化学染色法检测心肌血管紧张素 AT_1 受体1和血管紧张素 AT_2 受体2蛋白表达, 原位杂交法测定心肌血管紧张素 AT_1 受体1和血管紧张素 AT_2 受体2 mRNA 表达水平。于给药前和给药后每两周测量大鼠尾动脉收缩压, 并测定血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平。**结果** 实验前自发性高血压大鼠各组收缩压均显著高于Wistar-kyoto大鼠组($P < 0.01$)。给药后第4周和第6周, 50 mg阿托伐他汀组收缩压明显下降($P < 0.01$), 总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 自发性高血压大鼠对照组心肌血管紧张素 AT_1 受体1和血管紧张素 AT_2 受体2蛋白阳性表达及其mRNA表达均明显高于Wistar-kyoto大鼠组($P < 0.01$), 6周后, 50 mg阿托伐他汀组血管紧张素 AT_1 受体1蛋白和其mRNA表达明显降低($P < 0.01$), 而血管紧张素 AT_2 受体2蛋白和其mRNA表达明显高于自发性高血压大鼠对照组($P < 0.01$)。**结论** 阿托伐他汀能降低自发性高血压大鼠的血压, 并对心肌血管紧张素 AT_1 受体有双重调节作用, 即使血管紧张素 AT_1 受体1下调、血管紧张素 AT_2 受体2上调。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Atorvastatin on Blood Pressure and Expression of Myocardial Angiotensin Receptor-1, 2 in Spontaneously Hypertensive Rats

WANG An-Cai, CHENG Bei, XIE Xiao-Jing, and XU Hao

(Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science & Technology University, Wuhan 430022, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Spontaneously Hypertensive Rats; Blood Pressure; Angiotensin Receptor-1; Angiotensin Receptor-2; In Situ Hybridization

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of atorvastatin on blood pressure and expression of myocardial angiotensin AT_1 receptor-1, angiotensin AT_2 receptor-2 in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** The localization of angiotensin receptor-1 and angiotensin receptor-2 receptor protein in myocardium was investigated by immunohistochemistic assays. The levels of angiotensin receptor-1 and angiotensin receptor-2 mRNA expression were detected by in situ hybridization. Systolic blood pressure (SBP) was assessed with the tail-cuff method before and after treatment with atorvastatin every 2 weeks. Blood sample was taken for the determination of serum concentrations of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL). **Results** SBP in all SHR groups was much higher than that in WKY group before experiment ($P < 0.01$). SBP was significantly decreased in 50 mg atorvastatin group at 4 weeks and 6 weeks ($P < 0.01$). Compared with SHR control group, there was a significant reduction in serum TC, TG and low density lipoprotein cholesterol concentrations in 50 mg atorvastatin group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The level of low density lipoprotein cholesterol was reduced merely in 10 mg atorvastatin group ($P < 0.05$). The levels of angiotensin receptor-1, angiotensin receptor-2 protein and angiotensin receptor-1, angiotensin receptor-2 mRNA in SHR control group were significantly higher than those in WKY group ($P < 0.01$). After 6 weeks, angiotensin receptor-1 protein level and angiotensin receptor-1 mRNA expression in 50 mg atorvastatin group were significantly lower than those in SHR control group ($P < 0.01$), whereas angiotensin receptor-2 protein level and angiotensin receptor-2 mRNA expression were markedly higher than those in SHR control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Atorvastatin can significantly lower blood pressure, and down-regulate angiotensin receptor-1 and up-regulate angiotensin receptor-2 in myocardium.

[收稿日期] 2004-04-07

[修回日期] 2004-11-30

[作者简介] 王安才, 博士研究生, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压的发病机制和防治, 现在安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院工作, 邮政编码 241001, 联系电话为 0553-5739313, E-mail 为 yjswac@sina.com。成蓓, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 在心律失常、高血压和冠心病, 尤其是老年心脏病方面成果显著, 联系电话为 027-85726005, E-mail 为 chengbei@public.wh.hb.cn。

具有里程碑意义的大规模临床研究已证实,他汀类药物除可有效降低血脂外,还可明显减少心血管疾病的发病率及死亡率^[1],其所带来的临床益处已远远超过其调脂作用。目前比较肯定的他汀类药物调脂外作用包括:改善血管内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移、诱导细胞凋亡、抗血小板聚集及血栓形成、稳定斑块和抗炎作用等^[2,3]。晚近研究发现,他汀类药物尚有降低血压的作用^[4,5],其机制可能与下调血管紧张素 ① 型受体(angiotensin ① receptor-1, AT1R)有关^[6],但对血管紧张素 ② 型受体(angiotensin ② receptor-2, AT2R)影响如何尚不清楚。本文对此进行了研究。

1 材料与方法

1.1 实验分组

24 只自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)和 6 只 Wistar-Kyoto 大鼠(WKY)均为 16 周龄,雄性,体重 293 ± 20 g(购自中科院上海实验动物中心),随机分为 5 组(每组 6 只):50 mg 阿托伐他汀组(每天给予阿托伐他汀 50 mg/kg)、10 mg 阿托伐他汀组(每天给予阿托伐他汀 10 mg/kg)、缬沙坦阳性对照组(每天给予缬沙坦 20 mg/kg)、SHR 对照组和 WKY 正常血压对照组(6 只)。阿托伐他汀(Atorvastatin,立普妥)10 mg/片(辉瑞制药有限公司惠赠),缬沙坦(Valsartan,代文)80 mg/粒(诺华制药有限公司生产)。药物充分研碎,用 0.5% 阿拉伯胶浆溶解混匀,于每日上午九时按 10 mL/kg 容量灌胃给药,SHR 组及 WKY 组每日同时用等容积阿拉伯胶浆灌胃,每日一次,连续给药 6 周。

1.2 主要试剂

总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和蛋白定量检测试剂盒来自南京建成生物工程研究所;即用型免疫组织化学染色试剂盒,包括兔抗 AT1R 和 AT2R 蛋白,生物素化山羊抗兔 IgG,链霉亲和素—生物素—过氧化物酶复合物和抗原修复液,原位杂交试剂盒,预杂交液,AT1R 和 AT2R 寡核苷酸探针杂交液,封闭液,生物素化鼠抗地高辛和 DAB 显色试剂盒来自武汉博士德生物工程公司。

1.3 血压测量

分别于给药前及给药后第 2、4 和第 6 周采用尾袖法测量大鼠安静清醒状态下尾动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)。每只鼠连续测量收缩压

3 次,间隔 60 s,取其平均值。

1.4 血脂测定

取血清 0.5 mL,酶法测定血浆 TC、TG、HDLC 和 LDLC 含量。

1.5 免疫组织化学法检测心肌细胞血管紧张素 ① 型和 2 型受体蛋白表达^[7]

取左心室游离壁心肌组织 2 mm^3 ,用 10% 福尔马林固定,常规脱水、浸蜡、包埋,制成 $6 \mu\text{m}$ 心肌切片。切片常规脱蜡缩水,双蒸水冲洗,0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液处理后,加正常山羊血清封闭液,37℃ 20 min。加兔抗大鼠 AT1R 和 AT2R,4℃ 过夜后,加生物素化山羊抗兔的二抗,37℃ 20 min,加 SABC,37℃ 20 min, DAB 显色。结果判定:上述实验用 PBS 代替一抗作为空白对照,结果为阴性,正常心肌细胞呈淡蓝色,阳性结果为心肌细胞呈黄至棕黄色,AT1R 和 AT2R 定位于胞浆及胞膜。

半定量分析:运用显微计算机图像分析系统对心肌细胞的 AT1R 和 AT2R 染色进行分析,每个样本在 200 倍视野范围内寻找 100 个细胞测定其积分光密度,取平均值作统计学分析。

1.6 原位杂交法检测心肌细胞血管紧张素 ① 型和 2 型受体 mRNA 表达^[8]

取左心室游离壁心肌组织 2 mm^3 ,浸入 4% 多聚甲醛固定,常规脱水、浸蜡、包埋,制成 $6 \mu\text{m}$ 心肌切片。切片常规脱蜡缩水,双蒸水冲洗,加胃蛋白酶,室温 15 min。1% 多聚甲醛固定,室温 10 min。按 20 μL /每片加预杂交液,38℃ 3 h。按 20 μL /每片加杂交液,38℃ 杂交过夜后加封闭液,37℃ 30 min。加生物素化鼠抗地高辛,37℃ 60 min。加链霉亲和素—生物素—过氧化物酶复合物,37℃ 20 min。加生物素化过氧化物酶,37℃ 20 min, DAB 显色。结果判定:心肌细胞胞浆内出现黄至棕黄色颗粒为阳性。

半定量分析:运用显微计算机图像分析系统对心肌细胞 AT1R 和 AT2R 染色进行分析,每个样本在 200 倍视野范围内寻找 100 个细胞测积分光密度,取平均值作统计学分析。

1.7 统计学处理

实验数据经 SPSS10.0 统计软件 t 检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠收缩压水平的影响

给药前,SHR 对照组、50 mg 阿托伐他汀组、10

mg 阿托伐他汀组和缬沙坦组收缩压均显著高于 WKY 组(均 $P < 0.01$)。给药后, 50 mg 阿托伐他汀组在第 4 周和第 6 周收缩压较 SHR 对照组明显下降(均 $P < 0.01$), 10 mg 阿托伐他汀组则下降不明显, 但两剂量组之间差异存在显著性 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 缬沙坦组在给药后第 2 周、第 4 周和第 6 周收缩压较 SHR 对照组均有明显下降(均 $P < 0.01$), 且与 50 mg 阿托伐他汀组之间差异存在显著性 ($P < 0.01$)。与给药前相比, 50 mg 阿托伐他汀组在给药后 4、6 周, 收缩压显著下降(均 $P < 0.05$), 缬沙坦组在给药后 2 周收缩压即明显下降 ($P < 0.01$)。

2.2 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠血脂含量的影响

自发性高血压大鼠对照组与 WKY 组血脂各项指标差异无显著性。经阿托伐他汀治疗 6 周后, 50 mg 阿托伐他汀组血清 TC 及 LDLC 含量较对照组均分别下降 34%、43% 和 49% ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 10 mg 阿托伐他汀组仅使 LDLC 含量明显下降 ($P < 0.05$)。各剂量阿托伐他汀组对 HDLC 含量无明显影响(表 1, Table 1)。

表 1. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠血脂含量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Effect of atorvastatin on concentrations of serum lipids in spontaneously hypertensive rats

分 组	<i>n</i>	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)
WKY 组	6	1.52 ± 0.16	1.25 ± 0.38	0.50 ± 0.15	0.76 ± 0.11
SHR 对照组	6	1.58 ± 0.26	1.33 ± 0.32	0.41 ± 0.03	0.75 ± 0.15
50 mg 阿托伐他汀组	6	1.04 ± 0.22 ^a	0.76 ± 0.19 ^a	0.34 ± 0.10	0.37 ± 0.13 ^b
10 mg 阿托伐他汀组	6	1.40 ± 0.30	1.18 ± 0.21 ^c	0.37 ± 0.08	0.51 ± 0.13 ^a
缬沙坦组	6	1.52 ± 0.40 ^c	1.26 ± 0.28 ^c	0.34 ± 0.07	0.69 ± 0.16 ^d

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与 WKY 组和 SHR 对照组比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与 50 mg 阿托伐他汀组比较。

2.3 阿托伐他汀对血管紧张素 Ⅱ受体 1 蛋白和 mRNA 表达的影响

免疫组织化学检测发现 WKY 组阳性颗粒散在表达, 染色较浅; SHR 对照组棕黄色颗粒密布于胞浆内, 染色较深, 阳性表达部分融合成片。与 SHR 对照组相比, 50 mg 阿托伐他汀组阳性表达明显减少, 染色略浅; 缬沙坦组阳性表达散在, 接近于 WKY 组; 10 mg 阿托伐他汀组无明显改变。AT1R 蛋白表达半定量分析结果发现: SHR 对照组 AT1R 平均光密度值显著高于 WKY 组 ($P < 0.01$); 与 SHR 对照组相比, 50 mg 阿托伐他汀组和缬沙坦组 AT1R 平均光密度值显著下降 ($P < 0.01$); 50 mg 阿托伐他汀组较 10 mg 阿托伐他汀组亦下降明显 (P

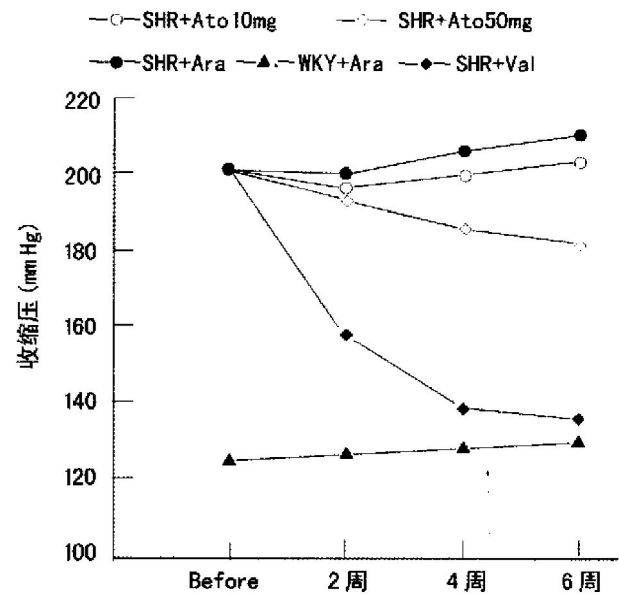


图 1. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠收缩压水平的影响

Figure 1. The effect of Atorvastatin on systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats

< 0.01) (表 2, Table 2)。

原位杂交法检测大鼠心肌 AT1R mRNA 表达, WKY 组阳性表达范围局限, 染色浅而稀疏, SHR 对照组染色较深, 阳性表达弥漫分布; 50 mg 阿托伐他汀组阳性表达明显减少, 染色变浅, 较稀疏, 缬沙坦组阳性表达接近于 WKY 组, 10 mg 阿托伐他汀组与 SHR 对照组相比无明显改变。AT1R mRNA 表达半定量分析结果发现: SHR 对照组 AT1R mRNA 平均光密度值显著高于 WKY 组 ($P < 0.01$); 与 SHR 对照组相比, 50 mg 阿托伐他汀组和缬沙坦组 AT1R mRNA 平均光密度值明显降低 ($P < 0.01$); 阿托伐他汀两剂量组之间差异也存在显著性 ($P < 0.01$) (表 2, Table 2)。

2.4 阿托伐他汀对血管紧张素 Ⅱ受体 2 蛋白和 mRNA 表达的影响

免疫组织化学染色发现, AT2R 阳性染色在光镜下呈现棕黄色或淡棕色, 主要分布于心肌细胞膜上及胞浆中。SHR 对照组心肌 AT2R 阳性染色较 WKY 组深, 染色区域较广泛; 与 SHR 对照组比较, 50 mg 阿托伐他汀组心肌 AT2R 阳性染色更深而广泛, 10 mg 阿托伐他汀组和缬沙坦组均无明显差异。半定量分析结果发现: SHR 对照组心肌 AT2R 表达明显高于 WKY 组($P < 0.01$); 50 mg 阿托伐他汀组 AT2R 表达明显高于 SHR 对照组($P < 0.01$), 而 10 mg 阿托伐他汀组和缬沙坦组与 SHR 对照组比较差异不显著(表 2, Table 2)。

原位杂交法检测显示, WKY 组 AT2R mRNA 阳性染色在光镜下呈棕黄色或淡棕色, 主要分布于心肌细胞膜及胞浆中。SHR 对照组心肌 AT2R mRNA 阳性染色与 WKY 组比较染色较深, 染色区域较广泛; 与 SHR 对照组比较, 50 mg 阿托伐他汀组阳性染色更深而广泛, 10 mg 阿托伐他汀组和缬沙坦组阳性染色无明显差异。半定量分析结果发现: SHR 对照组 AT2R mRNA 表达明显高于 WKY 组($P < 0.01$); 50 mg 阿托伐他汀组 AT2R mRNA 表达明显高于 SHR 对照组($P < 0.01$), 10 mg 阿托伐他汀组及缬沙坦组与 SHR 对照组比较无明显差异(表 2, Table 2)。

表 2. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠心肌血管紧张素 Ⅱ受体 1、2 蛋白和 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The effect of atorvastatin on expression of angiotensin receptor 1, angiotensin receptor 2 protein and angiotensin receptor 1, angiotensin receptor 2 mRNA in myocardium in spontaneously hypertensive rats

分 组	n	血管紧张素 Ⅱ受体 1		血管紧张素 Ⅱ受体 2	
		蛋白	mRNA	蛋白	mRNA
WKY 组	6	0.3470 ± 0.052	0.3153 ± 0.038	0.1830 ± 0.057	0.1542 ± 0.056
SHR 对照组	6	0.5536 ± 0.043 ^a	0.6517 ± 0.075 ^a	0.5320 ± 0.048 ^a	0.2794 ± 0.058 ^a
50 mg 阿托伐他汀组	6	0.4340 ± 0.048 ^{bc}	0.4673 ± 0.067 ^{bc}	0.6453 ± 0.029 ^{bc}	0.4721 ± 0.025 ^{bc}
10 mg 阿托伐他汀组	6	0.5233 ± 0.041	0.5939 ± 0.068	0.5503 ± 0.021	0.3019 ± 0.034
缬沙坦组	6	0.3084 ± 0.028 ^b	0.3364 ± 0.058 ^b	0.5762 ± 0.051 ^b	0.2653 ± 0.031 ^b

a: $P < 0.01$, 与 WKY 组比较; b: $P < 0.01$, 与 SHR 对照组比较; c: $P < 0.01$, 与 10 mg 阿托伐他汀组比较。

3 讨论

阿托伐他汀是人工合成的第三代他汀类药物, 它主要通过抑制肝脏内胆固醇合成关键性限速酶——3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶, 减少胆固醇合成量, 并上调肝细胞膜上 LDLC 受体密度, 加速血浆中 LDLC 的清除。此外, 阿托伐他汀还可抑制肝脏内载脂蛋白 B 100 合成, 减少肝脏内 TG 蛋白合成和分泌。因此, 阿托伐他汀具有明显的调脂作用。本实验中, 50 mg 阿托伐他汀组血清 TC、TG 和 LDLC 水平较 SHR 对照组显著下降, 分别降低 34%、43% 和 49%, 10 mg 阿托伐他汀组也使 LDLC 明显下降, 表明阿托伐他汀确能降低 SHR 的血清 TC、TG 和 LDLC 水平。

临床观察发现, 他汀类药物不仅具有调脂作用而且还具有降压作用^[4, 5]。Jiang 等^[9]报道洛伐他汀可明显降低 SHR 平均动脉压, 延缓高血压的进展并改善肾脏功能; 林志鸿等^[10]在研究氟伐他汀对 SHR 阻力血管结构和功能影响的实验中, 发现氟伐

他汀可降低 SHR 动脉血压。本实验以无血脂异常的 SHR 作为研究对象, 结果发现: 在给予 50 mg 阿托伐他汀后第 2 周收缩压即下降, 第 4 和 6 周进一步下降, 与 SHR 对照组和治疗前相比, 均非常明显。这对他汀类药物的调脂外降压作用是一佐证。

本研究在探讨阿托伐他汀降低 SHR 的血压机制时, 分别采用免疫组织化学和原位杂交法在蛋白表达和转录水平上对 AT1R 进行了深入研究, 结果发现, 阿托伐他汀能明显下调 AT1R 蛋白和 mRNA 的表达。这与国外报道基本一致, 如 Ichiki 等^[6]在研究他汀类药物对 AT1R 的影响时, 发现西立伐他汀和氟伐他汀可降低血管平滑肌细胞的 AT1R mRNA 表达量, 而普伐他汀无此作用, 当添加甲羟戊酸或顺一反二牛儿基焦磷酸后可逆转上述作用, 故推断这种抑制作用发生于转录水平而并非于转录后水平; Wassmann 等^[11]发现, 阿托伐他汀在显著降低血压的同时, 呈时间和浓度依赖式地下调主动脉 AT1R mRNA 表达。他汀类药物下调 AT1R 的机制目前尚不完全清楚, 可能与他汀类药物抑制甲羟

戊酸一顺一反二牛儿基焦磷酸-Rho A 途径有关^[6]。

他汀类药物对 AT1R 表达的影响研究相对较多,但迄今尚未见到对 AT2R 影响的相关报道。本研究发现阿托伐他汀对 SHR 的心肌 AT2R 有明显上调作用,在使用 50 mg 阿托伐他汀后,心肌 AT2R 蛋白和 AT2RmRNA 表达显著高于 SHR 对照组。表明阿托伐他汀对 SHR 心肌 Ang Ⅱ受体有双重调节作用,即下调 AT1R、上调 AT2R 表达。

血管紧张素 Ⅱ受体 1(AT1R)和 AT2R 两者在生理学、药理学和生物学等方面具有相互拮抗的作用。在心脏患病时,AT1R 和 AT2R 比例发生变化,即 AT2R 表达上升。也正是 AT2R 在心脏患病时特殊地过度表达,抵消并削弱了 AT1R 所介导的效应。在大鼠心肌梗死所致心力衰竭模型中,应用 AT1R 拮抗剂可使心力衰竭时左心室舒张末期和收缩末期容积显著增加、射血分数降低、间质胶原沉积和心肌细胞肥大等得到改善,而加用 AT2R 拮抗剂则会阻止这一治疗效果^[12]。这与血管紧张素 Ⅱ(angiotensin II, Ang Ⅱ)通过同 AT2R 结合改善病理状态下的心肌结构和功能有关。敲除了 AT2R 基因密码小鼠的血压比野鼠高,AT2R 拮抗剂加大 Ang Ⅱ的升压效应;敲除了 AT2R 的小鼠对输注小剂量 Ang Ⅱ的反应增强,对 Ang Ⅱ的加压作用敏感性提高,表现急性血压升高,表明 AT2R 介导血管舒张及由 AT2R 缺乏所引起的 AT2R 上调^[13]。当 AT1R 被拮抗剂阻断时,AT2R 兴奋,在血压调节中具有有益的临床效果。本研究认为阿托伐他汀通过下调 AT1R 表达,降低 Ang Ⅱ的生物学效应,同时引起反应性 Ang Ⅱ浓度升高,而 Ang Ⅱ水平的上升激动了 AT2R,使 AT2R 表达上调,产生潜在的扩张血管和降低血压等心血管保护作用。

[参考文献]

- [1] 王安才,成 蓓. 强化调脂治疗,加强冠心病防治. 皖南医学院学报, 2002, **21** (1): 1-3
- [2] 秦晋梅,李建军. 他汀类药物的抗炎作用. 中国动脉硬化杂志, 2004, **12** (3): 363-365
- [3] 覃 军,李爱民. 他汀类药物对血管平滑肌细胞的直接作用及其意义. 中国动脉硬化杂志, 2001, **8** (4): 373-375
- [4] Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, Abdellatif M, Lutucuta S, Kopelen HA, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2001, **104** (3): 317-324
- [5] Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, **35** (4): 549-555
- [6] Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Egashira K, Shimokawa H, et al. Downregulation of angiotensin Ⅱ type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (12): 1 896-901
- [7] Wang ZQ, Millant LJ, Heiderstadt NT, Siragy HM, Johns RA, Carey RM. Differential regulation of renal angiotensin subtype AT1 and AT2 receptor protein in rats with angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension*, 1999, **33** (1): 96-101
- [8] Zhang GX, Pu SY, Yang YZ, Zhen XD, Peng TQ, Chen HZ. Effect of losartan and captopril on expression of cardiac angiotensin II AT1 receptor mRNA in rats following myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin*, 1997, **18** (5): 431-434
- [9] Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1997, **30** (4): 968-974
- [10] 林志鸿,谢良地,吴可贵,王华军,许昌声. 氟伐他汀对自发性高血压大鼠阻力血管结构和功能的影响. 中华心血管病杂志, 1999, **27** (1): 56-60
- [11] Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlborn K, Linz W, et al. HMGCoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, 2001, **37** (6): 1 450-457
- [12] Liu YH, Yang XP, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest*, 1997, **99** (8): 1 926-935
- [13] Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, Okuyama S, Imagawa Y, Fogo A, et al. Effects on blood pressure and exploratory behavior of mice lacking angiotensin Ⅱ type 2 receptor. *Nature*, 1995, **377** (6551): 748-750

(此文编辑 朱雯霞)