

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2005)14-01-0004-05

## 贝那普利和氯沙坦联合阻断肾素-血管紧张素系统对自发性高血压大鼠左心室重构的影响

刘雪平, 祝玮玮, 刘静静, 迟翔宇, 邵建华

(山东大学山东省立医院老年病科 抗衰老检测室, 山东省济南市 250021)

[关键词] 病理学与病理生理学; 贝那普利与氯沙坦合用抗左心室重构; 免疫组织化学; 贝那普利; 氯沙坦; 左心室重构; 自发性高血压大鼠

[摘要] 目的 探讨贝那普利和氯沙坦单独与联合治疗对改善及逆转老龄自发性高血压大鼠左心室重构的影响。方法 选55周龄Wistar京都大鼠18只, 同龄自发性高血压大鼠54只, 随机抽取Wistar京都大鼠和自发性高血压大鼠各6只检测, 以确定左心室肥厚, 其余分为Wistar京都大鼠对照组、自发性高血压大鼠对照组、贝那普利组10 mg/(kg·d)、氯沙坦组30 mg/(kg·d)及贝那普利10 mg/(kg·d)+氯沙坦15 mg/(kg·d)联合用药组。监测动脉收缩压及左心室质量指数, 光镜观察心肌组织结构改变, 免疫组织化学法测心肌胶原纤维表达, TUNEL末端标记法进行细胞凋亡检测。结果 各药物干预组均可降低左心室质量指数( $P < 0.01$ ), 改善心肌组织结构的改变, 降低总胶原及iv型胶原表达( $P < 0.01$ ), 并轻度降低④型胶原表达, 均以联合用药组更显著( $P < 0.01$ ); 贝那普利组心肌细胞凋亡率显著高于自发性高血压对照组( $P < 0.01$ ), 氯沙坦组及联合用药组心肌细胞凋亡率显著降低( $P < 0.01$ )。结论 贝那普利和氯沙坦联合治疗自发性高血压大鼠对改善和逆转左心室重构优于单剂。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### The Influence of Blocking Renin-Angiotensin System by Benazepril and Losartan on the Left Ventricular Remodeling of the Aged Spontaneously Hypertensive Rats

LIU Xue-Ping, ZHU Wei-Wei, ZHANG Zi-Qiang, CHI Xiang-Yu, and SHAO Jian-Hua

(Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021, China)

[KEY WORDS] Benazepril; Losartan; Left Ventricular Remodeling; Spontaneously Hypertensive Rats; Apoptosis Rate; Collagen Fibers

[ABSTRACT] **Aim** To find out the effects of the combination of Benazepril and Losartan on improving and reversing left ventricular remodeling of the aged spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** 18 Wistar-Kyoto rats (WKY) and 54 SHR of 55 weeks old were chosen as the experiment animals. 54 SHR were divided into 4 groups randomly: SHR-control group, SHR-Benazepril group [10mg/(kg·d)], SHR-Losartan group [30 mg/(kg·d)], SHR-Benazepril [10 mg/(kg·d)] + Losartan [15 mg/(kg·d)] group. After 12 weeks of treatment, all rats were drawn for detection, including observing systolic blood pressure (SBP) and left ventricular mass index (LVMI), myocardial pathologic changes and detecting the collagen protein level of left ventriculum by the immunohistochemical methods. TUNEL-method was used to detect the apoptosis rate of myocardial cells.

**Results** Both SBP and LVMI of the SHR-control group were higher than those of drug-interfered groups ( $P < 0.01$ ). And it was the combination that can lower the LVMI most notably. Compared with the SHR-control group, pathological changes were obviously improved in all three drug-interfered groups, with the combination group being the most. The expression levels of type iv and total collagen fibers of each treatment group were lower than those of SHR-control group ( $P < 0.01$ ), especially for the combination group. The expression levels of type ④ collagen fibers in each drug-interfered group were decreased slightly, and also with the combination group being the most ( $P < 0.01$ ). Compared with the SHR-control group, the apoptosis rate of Benazepril group was significantly higher ( $P < 0.05$ ), while that of Losartan group and the combination group were significantly lower ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Compared with monotherapy, the combination of Benazepril and Losartan seems more efficient in improving and reversing the aging SHR's left ventricular hypertrophy, myocardial apoptosis and myocardial fibrosis.

高血压治疗目的除有效降压外, 更重要的是逆

转心室肥厚, 抑制心肌细胞凋亡及改善心肌间质纤维化。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素①型受体拮抗剂(angiotensin ① type 1 receptor blocker, ARB)都可以阻断肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS), 尤其是血管紧张素②的多重作用, 能

[收稿日期] 2005-01-03 [修回日期] 2005-11-15

[基金项目] 中央保健专项资助课题(鲁A032)

[作者简介] 刘雪平, 博士研究生, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为抗衰老及帕金森氏病与老年痴呆, E-mail为 Longjie.wu@sdjw.gov.cn. 祝玮玮, 硕士研究生, 老年医学专业。刘静静, 硕士研究生, 老年医学专业。

够有效降压,并可以在一定程度上预防和逆转心血管等靶器官的重构。本研究通过单独与联合应用 ACEI 类药物贝那普利、ARB 类药物氯沙坦,干预老龄自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR),从组织、细胞及分子生物学水平阐明以上药物对高血压左心室重构的影响,旨在为临床应用提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

55 周龄 SHR 54 只,雌雄各半,清洁级(购自中国科学院上海实验动物中心);同龄 Wistar 京都大鼠(Wistar-Kyoto rats, WKY) 18 只,雌雄各半(购自山东大学实验动物中心);贝那普利(商品名洛汀新),批号为国药准字 X20000292,北京诺华制药有限公司;氯沙坦(商品名科素亚),批号为国药准字 X20000371,杭州默沙东制药有限公司。大鼠血压计为 RBP-1 型,北京中日友好医院临床医学研究所研制;多导生理记录仪为 RM-6000 型,日本光电公司产品;病理图像分析系统为 NYD-1000 型,山东省立医院中心实验室;iv 型和  $\alpha$  型胶原纤维一抗为美国 Sigma 公司生产;即用型 SABC 免疫组织化学染色试剂盒为武汉博士德生物工程公司产品。

### 1.2 实验动物分组

随机抽取 WKY 和 SHR 各 6 只检测,以确定左心室肥厚。其余 SHR、WKY 随机分为 5 组:WKY 对照组、SHR 对照组、SHR-贝那普利组、SHR-氯沙坦组和 SHR-贝那普利+氯沙坦联合用药组,每组 12 只。

### 1.3 给药方法

WKY 对照组每天等量蒸馏水灌胃一次;SHR 对照组每天等量蒸馏水灌胃一次;SHR-贝那普利组是将 10 mg/(kg·d) 贝那普利研成粉末,加等量蒸馏水每天灌胃一次;SHR-氯沙坦组是将 30 mg/(kg·d) 氯沙坦研成粉末,加等量蒸馏水每天灌胃一次;SHR-贝那普利+氯沙坦联合用药组用 10 mg/(kg·d) 贝那普利和 15 mg/(kg·d) 氯沙坦,加等量蒸馏水每天灌胃一次。连续用药 12 周后取材。以上药物剂量用法参考高修仁等<sup>[1]</sup>方法。

### 1.4 血压、心率及体重测定

各组大鼠每周测一次尾动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)、心率(heart rate, HR)及体重。待血压相对稳定后每隔 2 周测一次。

### 1.5 标本取材及处理

大鼠麻醉后开胸,经右心室抽取静脉血分别按

要求处理后, - 20℃ 冰箱保存备用;速取心脏,生理盐水冲洗,滤纸吸干,沿房室沟剪掉两心房,紧贴室间隔右侧剪掉右心室游离壁,剩余为左心室。左心室质量除以体重为左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。在左心室后壁取一份为 2×3×5 mm<sup>3</sup> 块状心肌组织,以 10% 甲醛固定,石蜡包埋,行病理学、免疫组织化学及心肌细胞凋亡检测。

### 1.6 病理学检测

石蜡包埋切片,分别行 VG 染色及 HE 染色。光镜观察心肌细胞改变及心肌纤维化程度。

### 1.7 胶原纤维免疫组织化学检测

iv 型胶原、 $\alpha$  型胶原免疫组织化学检测严格按照试剂盒操作,一抗分别滴加 iv、 $\alpha$  型胶原抗体,封片后光镜下观察。应用病理图像分析仪做平均光密度分析,于高倍镜(×400)下测定各阳性片着色的平均光密度(MOD)和阳性表达面积率(阳性表达的面积占视野中所有核总面积的百分率)。参照文献[2]方法计算表达指数(expression index, EI)。

### 1.8 心肌细胞凋亡率检测

TUNEL 末端标记法进行细胞凋亡检测,石蜡切片常规脱蜡至水,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 min,蒸馏水冲洗 3 次, TBS 稀释的蛋白水解酶 K 37℃ 消化 10 min。加标记缓冲液稀释的 TdT 和地高辛标记的 dUTP,湿盒中 37℃ 标记 30 min, TBS 洗 3 次,加封闭液 30 min。生物素化抗地高辛抗体湿盒中 37℃ 反应 30 min, TBS 洗 3 次,加 SABC 湿盒中 37℃ 反应 30 min, TBS 洗 4 次。DAB 显色,苏木素复染,常规脱水、透明、封片、观察。

### 1.9 统计学方法

所有数据应用 SPSS 统计软件进行分析。计量资料采用 *t* 检验、组间均数差别的显著性比较采用方差分析、*q* 检验;率及构成比的分析用  $\chi^2$  检验;变量之间相关分析用直线相关分析法。数值采用  $\bar{x} \pm s$  表示, *P* < 0.05 为有显著性差异。

## 2 结果

实验过程中大鼠意外死亡 5 只,其中 SHR 对照组 1 只,贝那普利 2 只,贝那普利+氯沙坦联合用药组 2 只。

### 2.1 药物干预前后各观察指标比较

药物干预前 SHR 的收缩压、LVMI 明显高于 WKY (*P* < 0.01), 体重明显低于 WKY (*P* < 0.01), 两组大鼠心率无显著性差异。药物治疗 12 周后, SHR 对照组收缩压、LVMI、体重及心率和 WKY 对照组相

比差异同治疗前;与SHR对照组大鼠相比,各用药组收缩压均显著降低( $P < 0.05$ ),但各用药组间无明显差异;LVMI均显著降低,降低程度联合用药组

( $P < 0.01$ ) > 贝那普利组( $P < 0.01$ ) > 氯沙坦组( $P < 0.05$ );体重及心率各用药组与SHR对照组无明显差异(表1)。

表1. 药物干预前后各组大鼠收缩压、心率、体重及左心室质量指数比较

分组	n	收缩压 (mmHg)	心率 (beat/min)	体重 (g)	LVMI (mg/g)
WKY 对照组	12	132.56 ± 34.26	372.62 ± 32.25	492.32 ± 32.50	2.63 ± 0.21
SHR 对照组	11	225.36 ± 24.72 <sup>b</sup>	378.12 ± 26.62	263.48 ± 40.21 <sup>b</sup>	2.78 ± 0.29 <sup>a</sup>
贝那普利组	10	158.67 ± 21.32 <sup>bc</sup>	376.20 ± 25.12	273.60 ± 23.26 <sup>b</sup>	2.46 ± 0.16 <sup>d</sup>
氯沙坦组	12	155.80 ± 18.31 <sup>bc</sup>	365.61 ± 30.24	278.40 ± 29.12 <sup>b</sup>	2.61 ± 0.18 <sup>c</sup>
联合用药组	10	156.20 ± 14.25 <sup>bc</sup>	370.31 ± 26.15	275.67 ± 22.16 <sup>b</sup>	2.40 ± 0.13 <sup>de</sup>

a为 $P < 0.05$ , b为 $P < 0.01$ ,与WKY对照组比较; c为 $P < 0.05$ , d为 $P < 0.01$ ,与SHR对照组比较; e为 $P < 0.01$ ,与贝那普利或氯沙坦组比较。

## 2.2 病理学改变

HE染色发现,WKY对照组心肌细胞排列整齐,细胞核大小均一,胞浆染色均匀;SHR对照组部分心肌肌丝排列紊乱、断裂,部分心肌细胞肥大,胞浆染色加深,偶见凋亡、坏死心肌细胞;各用药组心肌细胞肥大、凋亡、坏死减轻,细胞排列相对改善,改善程

度以联合用药组最为显著,其他两药物单用组改善程度较为相似(图1)。VG染色发现,SHR对照组胶原纤维表达水平与WKY对照组比较显著增高( $P < 0.01$ )。各药物干预组胶原纤维表达水平较SHR对照组均降低,且以联合用药组降低更显著( $P < 0.01$ )。见图2。

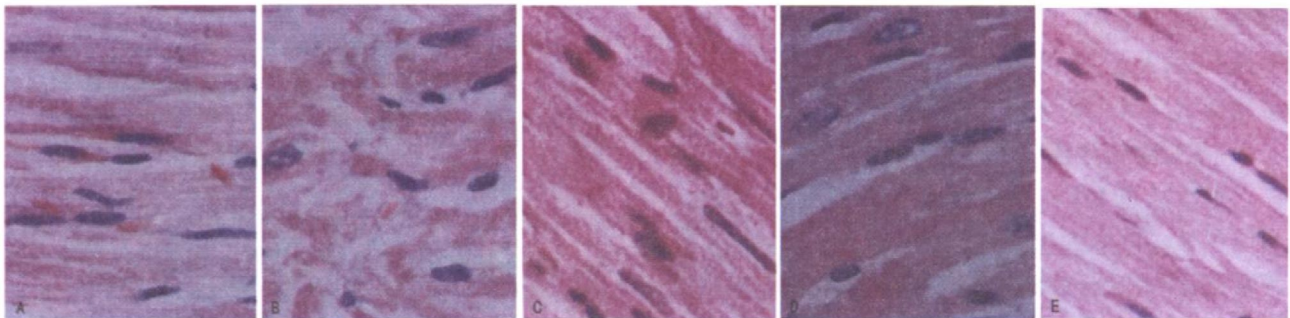


图1. HE染色(×400) A为WKY对照组, B为SHR对照组, C为贝那普利组, D为氯沙坦组, E为联合用药组。

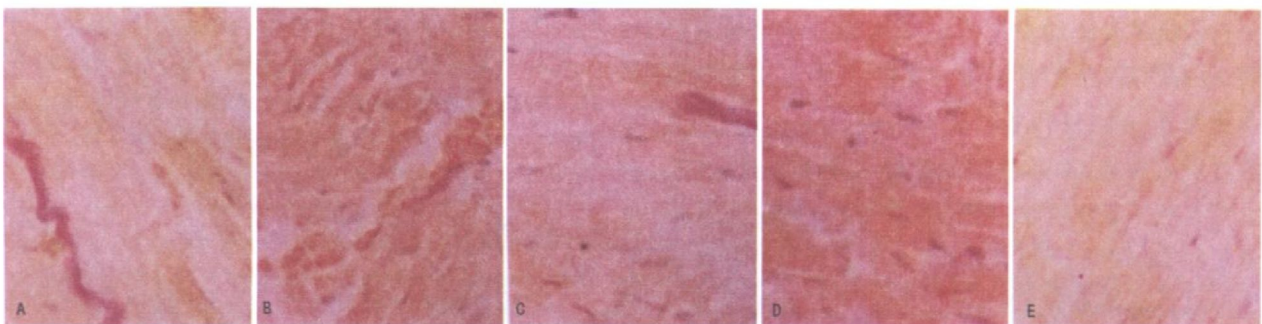


图2. VG染色 A为WKY对照组, B为SHR对照组, C为贝那普利组, D为氯沙坦组, E为联合用药组。

## 2.3 心肌胶原纤维的表达

与WKY对照组比较,SHR对照组心肌iv型胶原纤维含量明显增高,各药物治疗组心肌iv型胶原纤维含量均不同程度降低,降低程度以合用组最为

显著( $P < 0.01$ )。与WKY对照组比较,SHR对照组及药物干预组心肌组织Ⅲ型胶原纤维表达明显增高;与SHR对照组比较,药物合用组显著降低Ⅲ型胶原纤维表达( $P < 0.01$ ),而贝那普利组、氯沙坦组



轻度降低。SHR 对照组胶原纤维容积与 WKY 对照组比较显著增高 ( $P < 0.01$ )。各药物干预组胶原纤维容积较 SHR 对照组均降低, 且以药物合用组降低更显著 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2. 各组大鼠心肌胶原纤维的表达

分 组	n	iv型胶原纤维	Ⅲ型胶原纤维	胶原纤维容积
WKY 对照组	12	4.10% ± 0.83%	3.56% ± 0.60%	8.09% ± 1.12%
SHR 对照组	11	8.14% ± 1.16% <sup>a</sup>	9.01% ± 1.42% <sup>a</sup>	18.14% ± 3.15% <sup>a</sup>
贝那普利组	10	6.09% ± 1.12% <sup>b</sup>	8.99% ± 1.17% <sup>a</sup>	15.21% ± 2.82% <sup>ab</sup>
氯沙坦组	12	4.27% ± 0.71% <sup>b</sup>	8.01% ± 1.32% <sup>a</sup>	12.20% ± 2.16% <sup>ab</sup>
联合用药组	10	2.80% ± 0.66% <sup>bc</sup>	6.46% ± 1.01% <sup>abc</sup>	10.09% ± 2.14% <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与 WKY 对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与 SHR 对照组比较; c 为  $P < 0.01$ , 与贝那普利或氯沙坦组比较。

## 2.4 心肌细胞凋亡率的表达

SHR 对照组心肌细胞凋亡率表达显著高于 WKY 对照组 ( $P < 0.01$ ); 与 SHR 对照组比较, 贝那普利组心肌细胞凋亡率明显增高 ( $P < 0.01$ ), 氯沙坦组和联合用药组则显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3. 各组大鼠心肌细胞凋亡率的表达

分 组	n	心肌细胞凋亡率
WKY 对照组	12	1.11% ± 0.04%
SHR 对照组	11	4.29% ± 1.00% <sup>a</sup>
贝那普利组	10	6.21% ± 1.17% <sup>ab</sup>
氯沙坦组	12	1.01% ± 0.06% <sup>b</sup>
联合用药组	10	1.13% ± 0.07% <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与 WKY 对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与 SHR 对照组比较。

## 3 讨论

高血压左心室重构 (left ventricular remodeling, LVRM) 是心脏事件重要的独立危险因素, 与心律失常、猝死、心力衰竭等密切相关。高血压病时心脏的前后负荷增加, 血液动力学改变伴随神经-内分泌异常, 左心室肥厚以及心腔扩大, 此过程即为左心室重构, 包括心肌细胞肥厚、心肌细胞凋亡、心肌纤维化等。在 RAS 途径, LVRM 被证实为血管紧张素 Ⅱ 激活  $AT_1$  后 (即  $Ang\ II \rightarrow AT_1$  级联反应) 所引起的主要效应之一, 而阻断 RAS 能够有效阻断甚至逆转这种重构进程<sup>[3,4]</sup>。目前临床上常单独应用 ACEI 或 ARB 阻断 RAS, 而二者联合应用对改善高血压 LVRM 的研究罕有报道。本研究旨在探讨联合应用二者与单剂治疗相比, 在逆转 LVRM 和保护心脏方面的作用。

左心室肥厚 (LVH) 是高血压的早期合并症, 目前被认为是心衰、脑卒中等致命性心血管事件很强的独立危险因素。在 LVH 病理机制中, 血压升高起一定作用, 但与血压相关性差, 血管紧张素 Ⅱ 可通过  $AT_1$  直接诱导心肌肥厚而不依赖于血压的增高。本研究结果发现, 与 SHR 对照组比较, 各用药组血压降低程度无显著差异性; SHR 对照组 LVMI 与 WKY 对照组比较显著增高 ( $P < 0.01$ ), 各用药组均不同程度的降低, 且以联合用药组降低最为显著 ( $P < 0.01$ )。提示与单剂相比, 联合应用在降压方面无明显优势。但在改善左心室肥厚方面, 联合用药优于单剂治疗 ( $P < 0.01$ )。其机制可能是 ACEI 和 ARB 联合应用可以更好的阻断  $AT_1$ , 并且加强  $AT_2$  的抗心肌肥厚的作用, 从而更有效的改善和逆转心肌肥厚, 起到保护心脏作用。

心肌纤维化是左心室重构的重要病理改变。研究表明, 循环和心肌局部的 RAS 的活性改变在心肌纤维化过程中起着重要的作用。正常心肌间质中的胶原纤维主要是 iv、Ⅲ型胶原。心肌纤维化主要表现为胶原沉积增多、各型胶原纤维比例失调 (iv/Ⅲ型比例增加) 和排列紊乱。iv、Ⅲ型胶原比例增加造成左心室僵硬而影响其舒张功能。本研究中, 与 SHR 对照组比较, 药物干预组均能降低总胶原纤维及 iv 型胶原纤维表达, 及 iv/Ⅲ型胶原纤维比值, 尤以联合用药组更显著; 药物干预各组能够轻度降低 Ⅲ型胶原表达, 也以联合用药组更显著。考虑其相关机制: 一方面,  $AT_1$  可能是主要介导 iv 型胶原的增生, ACEI 和 ARB 联合应用能够从不同水平更加完全的将其阻断, 改善和逆转其介导的心肌纤维化; 另一方面, ACEI 和 ARB 联合应用可以更有效的刺激缓激肽/一氧化氮途径, 改善心肌重构。此外, 而醛固酮受体可能特异性介导了 Ⅲ型胶原的沉积<sup>[5]</sup>, 联合应用 ACEI 和 ARB 能更有效的降低醛固酮水平, 从而降低了 Ⅲ型胶原在心肌组织中的表达和沉积。

高血压心室重构不仅表现为心肌细胞的肥大和间质纤维化, 且伴有心肌细胞凋亡。体内心肌细胞凋亡与血管紧张素 Ⅱ 浓度及左心室血管紧张素转化酶的活性有关。但目前有关 ACEI 和 ARB 干预心肌细胞凋亡的作用也存在争议: 有观点认为, 心肌细胞凋亡这一过程可被 ACEI 和 ARB 所阻断, ACEI 或 ARB 能够在逆转心肌肥厚的同时有效抑制心肌细胞的过度凋亡<sup>[6,7]</sup>。但新近 Atlanta 等<sup>[8]</sup> 研究认为, ACEI 可能通过增强细胞凋亡来改善心肌肥厚/重构。而与 ARB 相关的一些研究<sup>[9]</sup> 也认为, 氯沙坦干预 SHR 初期也促进 caspase 酶介导的细胞凋亡。本

研究结果发现, 老龄 SHR 较同龄 WKY 对照组心肌细胞凋亡率显著增高 ( $P < 0.01$ ); 贝那普利组心肌细胞凋亡率显著高于 SHR 对照组 ( $P < 0.01$ ), 这与 Atlanta 等的研究结果相符合。而氯沙坦组及联合用药组心肌细胞凋亡率显著低于 SHR 对照组 ( $P < 0.01$ )。结合心肌病理结果发现, SHR 心肌细胞凋亡主要发生在增生肥厚的心肌细胞区域, 而与贝那普利组比较, 氯沙坦组及联合用药组心肌细胞肥厚增生更显著改善。故本研究推测: 一方面, ACEI 和 ARB 改善心肌重构尤其在早期, 可能的途径是通过促进心肌细胞凋亡进行, 但上述两类药物可能存在不同的“干预时间窗”或者称“凋亡高峰时间窗”, 而 ACEI 可能通过促进细胞凋亡而改善心肌重构需要更长的时间窗。另一方面, ACEI 和 ARB 调节心肌细胞凋亡机制还可能与其作用于缓激肽/一氧化氮途径有关, 一氧化氮既可以保护心肌细胞抗凋亡, 也能够通过氧化应激反应, 作用于心肌细胞的一些蛋白质、酶类、细胞因子以及胞液的钙超载等途径来影响心肌细胞凋亡<sup>[10]</sup>。还有可能与药物改变血管紧张素 $\text{I}_1$ 受体表达比例, 进而调节心肌细胞凋亡有关等, 但尚不明确。以上结论提示, ACEI 和 ARB 逆转心肌重构与其改变了细胞增生与凋亡的失衡状态有关, 但具体机制有待进一步研究。

总之, 本研究提示, 在改善高血压 LVRM 方面, 与单剂相比, ACEI 和 ARB 联合应用可以更有效的逆转心室肥厚, 抑制心肌细胞凋亡以及改善心肌间

质纤维化。然而, 由于目前关于二者联合应用的基础及临床研究还比较少, 其确切机制及意义有待今后进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 高修仁, 彭龙云, 曾群英, 麦炜颀, 陈红. 血管紧张素受体拮抗剂及转化酶抑制剂联合应用对高血压大鼠心室重塑的影响[J]. 中华临床医药杂志, 2003, 4(1): 24-27
- [2] 郭远林, 王瑞英, 任江华, 曹茂银, 宋长杰. 热休克蛋白 70 与家兔颈总动脉球囊损伤后增殖细胞核抗原表达的关系[J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(10): 877-879
- [3] Bryan Williams. Angiotensin  $\text{I}_1$  and the pathophysiology of cardiovascular remodeling[J]. Am J Cardiol, 2001, 87(8A): 10C-17C
- [4] Shokei Kim, Minoru Yoshiyama, Yasukatsu Izumi, Hitomi Kawano, Manabu Kitamoto, Yumei Zhan, et al. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure[J]. Circulation, 2001, 103: 148-154
- [5] Antonino Nicoletti, Didier Heudes, Nicole Hinglais, Marie-Dominique Appay, Monique Philippe, Caroline Sassy-Prigent, et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan and spironolactone[J]. Hypertension, 1995, 26: 101-111
- [6] Li Z, Bing OH, Long X, Robinson KG, Lakatta EG. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat [J]. Am J Physiol, 1997, 272(5): H2313-H2316
- [7] 余泽洪, 邹 祎韦, 陈林祥, 王晋明. 伊贝沙坦对自发性高血压大鼠心肌细胞凋亡及相关基因 Bax, Bcl-2 和 P53 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(4): 24-27
- [8] Atlanta. Renovascular Hypertension, ACE inhibition causes regression of cardiac hypertrophy/remodeling by apoptosis[J]. Heart disease Weekly, 2003: 88
- [9] Eve-Lyne Marchand, Shant Der Sarkissian, Pavel Hamet, Denis deBlois. Caspase-dependent cell death mediates the early phase of aortic hypertrophy regression in losartan-treated spontaneously hypertensive rats[J]. Circulation Research, 2003, 92(7): 777
- [10] 张博, 裴建明, 高峰. 一氧化氮在心肌细胞凋亡中的作用[J]. 心脏杂志, 2003, 15(1): 61-64

(此文编辑 文玉珊)

#### •消息•

## 《实用全科医学》变更启示

经国家新闻出版总署批准(新出报刊[2005]1352号),《实用全科医学》自2006年起,变更为中华人民共和国卫生部主管、中华预防医学会主办,属国家级医学专业期刊,国内外公开出版发行,国际标准刊号:ISSN 1672-1764,国内统一刊号:CN11-5464/R。双月刊,大16开,每期定价6.00元,全年36.00元。主要栏目:专家论坛、全科基础研究、全科临床研究、全科医学探讨、全科医学教育、全科临床实践、全科临床护理、急诊医学、医疗卫生管理、医学检验、医学影像、技术交流、调查分析、专家讲座、药物与临床、社区卫生与康复、预防与保健、医疗与法律、中医中药、心理卫生、健康教育、卫生信息、国外医学进展、综述、专题研究等。

欢迎临床医务人员、社区医务人员、卫生管理人员、教学及科研人员踊跃投稿。对基金资助项目、科研课题及高质量研究性论文优先刊用。欢迎订阅!您可以通过邮局订购(邮发代号26-200),也可以直接汇款至编辑部订购!

地址:安徽省蚌埠市长淮路287号 邮编:233004

电话/传真:0552-3066635

E-mail: syqkyx@yahoo.com.cn 或 zhouhp@ah163.com