

[文章编号] 1007-3949(2006)14-08-0649-04

• 实验研究 •

# 厄贝沙坦对急性心肌梗死后晚期心室重构及心室功能的影响

边素艳, 刘宏斌, 杨庭树

(中国人民解放军总医院心内科实验室, 北京市 100853)

[关键词] 病理学与病理生理学; 心肌梗死; 心室重构; 心室功能; 厄贝沙坦; 胶原容积分数; 大鼠

[摘要] 目的 观察厄贝沙坦对大鼠心肌梗死后晚期心室重构及心功能的影响。方法 结扎大鼠左前降支建立急性心肌梗死模型, 将 17 只术后 24 h 仍存活的大鼠随机分为对照组 ( $n=8$ ) 和厄贝沙坦组 ( $n=9$ ), 另设假手术组 ( $n=8$ )。导管法测量血流动力学参数及心功能; 形态学方法测定梗死面积、左心室扩张指数和球形指数; 天狼猩红染色偏振光显微镜下测量梗死区及非梗死区 iv 型和 Ⅲ型胶原容积分数。结果 与假手术组比较, 对照组大鼠左心室舒张末压、左、右心室相对重量、室间隔厚度、左心室扩张指数、左心室梗死及非梗死区间质 iv 型、Ⅲ型胶原容积分数均显著增加 (分别为  $-8.80 \pm 4.00$  比  $18.94 \pm 6.90$  mmHg、 $1.86 \pm 0.08$  比  $2.30 \pm 0.26$  mg/g、 $0.47 \pm 0.02$  比  $0.57 \pm 0.03$  mg/g、 $1.97 \pm 0.11$  比  $2.63 \pm 0.46$  mm、 $0.21 \pm 0.04$  比  $0.30 \pm 0.05$ 、 $0.26\% \pm 0.12\%$  比  $17.60\% \pm 5.26\%$ 、 $0.17\% \pm 0.11\%$  比  $4.22\% \pm 3.29\%$ 、 $0.26\% \pm 0.12\%$  比  $3.68\% \pm 0.95\%$ 、 $0.17\% \pm 0.11\%$  比  $0.73\% \pm 0.26\%$ , 均  $P < 0.001$ ); 体重、血压、左心室收缩压、球形指数、左心室内压最大上升和下降速率 ( $\pm dp/dt_{max}$ ) 及其校正值 ( $\pm dp/dt_{max}/LVSP$ ) 均显著降低 (分别为  $507.9 \pm 19.5$  比  $392.4 \pm 51.8$  g、 $94.82 \pm 6.73$  比  $70.64 \pm 8.77$  mmHg、 $120.38 \pm 10.18$  比  $85.72 \pm 15.12$  mmHg、 $1.79 \pm 0.25$  比  $1.34 \pm 0.10$ 、 $4.997 \pm 398$  比  $2.080 \pm 566$  mmHg/s、 $-4.386 \pm 728$  比  $-1.773 \pm 456$  mmHg/s、 $41.58 \pm 2.57$  比  $23.80 \pm 4.35$ 、 $-36.53 \pm 6.12$  比  $-20.30 \pm 3.08$ , 均  $P < 0.001$ )。与对照组比较, 厄贝沙坦组左心室舒张末压、左、右心室相对重量、室间隔厚度、左心室扩张指数、左心室非梗死区 iv 型、Ⅲ型胶原容积分数均显著降低 (分别为  $0.62 \pm 9.34$  比  $18.94 \pm 6.90$  mmHg、 $1.93 \pm 0.11$  比  $2.30 \pm 0.26$ 、 $0.46 \pm 0.05$  比  $0.57 \pm 0.03$ 、 $1.98 \pm 0.22$  比  $2.63 \pm 0.46$  mm、 $0.23 \pm 0.04$  比  $0.30 \pm 0.05$ 、 $0.79\% \pm 0.39\%$  比  $3.68\% \pm 0.95\%$ 、 $0.37\% \pm 0.17\%$  比  $0.73\% \pm 0.26\%$ ,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 左心室球形指数、 $\pm dp/dt_{max}$  及  $\pm dp/dt_{max}/LVSP$  显著升高 (分别为  $1.73 \pm 0.21$  比  $1.34 \pm 0.10$ 、 $3.490 \pm 613$  比  $2.080 \pm 566$  mmHg/s、 $-2.991 \pm 458$  比  $-1.773 \pm 456$  mmHg/s、 $36.30 \pm 2.90$  比  $23.80 \pm 4.35$ 、 $-31.20 \pm 2.30$  比  $-20.30 \pm 3.08$ , 均  $P < 0.01$ )。结论 厄贝沙坦能有效地减少左心室非梗死区胶原沉积, 抑制大鼠心肌梗死后左心室扩张和球形变, 改善左心室重构和左心室功能。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Effect of Irbesartan on Late Ventricular Remodeling and Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction

BIAN Su-Yan, LIU Hong-Bin, and YANG Ting-Shu

(Department of Cardiovascular Laboratory, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Ventricular Remodeling; Ventricular Function; Irbesartan; Rats; Collagen Volume Fraction

[ABSTRACT] **Aim** To observe effect of irbesartan on late ventricular remodeling and ventricular function after acute myocardial infarction (AMI) in rats. **Methods** After ligating left anterior descending coronary artery, 17 surviving AMI male rats were randomly assigned to AMI control group ( $n=8$ ) and irbesartan group ( $n=9$ ). Sham operated group ( $n=8$ ) was selected randomly as noninfarcted control. After 8 weeks of drug therapy by gastric gavage, hemodynamics and left ventricular function were measured with catheterization; infarcted area, left ventricular dilatation index (ventricular cavity area on mid left ventricular cross section/ventricular area on mid left ventricular cross section) and sphericity index were measured and calculated using morphological methods; interstitial type iv and type Ⅲ collagen volume fraction (CVF) in the infarcted and noninfarcted zone (IZ, NIZ) were analyzed using polarized light by picrosirius red staining. **Results** There was no significant difference in infarcted area between the two AMI groups ( $40.02\%$  vs  $44.70\%$ ,  $P > 0.05$ ). Compared with the sham operated group, left ventricular (LV) end diastolic pressure (LVEDP), left and right relative weight (LVRW, RVRW), thickness of interventricular septum, LV dilatation index and the CVF of type iv and type Ⅲ in the IZ and NIZ of LV were all significantly increased in the AMI control group (each result was  $-8.80 \pm 4.00$  mmHg vs  $18.94 \pm 6.90$  mmHg,  $1.86 \pm 0.08$  mg/g vs  $2.30 \pm 0.26$  mg/g,  $0.47 \pm 0.02$  mg/g vs  $0.57 \pm 0.03$  mg/g,  $1.97 \pm 0.11$  mm vs  $2.63 \pm 0.46$  mm,  $0.21 \pm 0.04$  vs  $0.30 \pm 0.05$ ,  $0.26\% \pm 0.12\%$  vs  $17.60\%$

[收稿日期] 2005-12-19 [修回日期] 2006-06-20

[作者简介] 全军医药卫生科研基金课题资助(01z036)

[作者简介] 边素艳, 博士研究生, 医师, 主要从事冠心病心力衰竭防治研究, 联系电话为 010-66937431, E-mail 为 biansy@sohu.com.cn。  
通讯作者刘宏斌, 博士, 副主任医师, 主要从事冠心病介入诊断与治疗, 联系电话为 010-66939831, E-mail 为 liuhb301@sohu.com.cn。杨庭树, 主任医师, 主要从事冠心病心力衰竭防治研究, 课题负责人, 联系电话为 010-66937080, E-mail 为 yangtshu@sina.vip.com.cn。

$\pm 5.26\%$ ,  $0.17\% \pm 0.11\%$  vs  $4.22\% \pm 3.29\%$ ,  $0.26\% \pm 0.12\%$  vs  $3.68\% \pm 0.95\%$ ,  $0.17\% \pm 0.11\%$  vs  $0.73\% \pm 0.26\%$ ,  $P < 0.001$ ), while body weight (BW), blood pressure (BP), left ventricular systolic pressure (LVSP), sphericity index (SI) of LV, the left ventricular pressure maximal rate of rise and fall ( $\pm dp/dt_{max}$ ) and their adjustment by LVSP ( $\pm dp/dt_{max}/LVSP$ ) were significantly decreased (each was  $507.9 \pm 19.5$  g vs  $392.4 \pm 51.8$  g,  $94.82 \pm 6.73$  mmHg vs  $70.64 \pm 8.77$  mmHg,  $120.38 \pm 10.18$  mmHg/s vs  $85.72 \pm 15.12$  mmHg/s,  $1.79 \pm 0.25$  vs  $1.34 \pm 0.10$ ,  $4.997 \pm 398$  mmHg/s vs  $2.080 \pm 566$  mmHg/s,  $-4.386 \pm 728$  mmHg/s vs  $-1.773 \pm 456$  mmHg/s,  $41.58 \pm 2.57$  vs  $23.8 \pm 4.35$ ,  $-36.53 \pm 6.12$  vs  $-20.30 \pm 3.08$ ,  $P < 0.001$ ). Compared with the AMI control group, LVEDP, LVRW, RVRW, thickness of interventricular septum, dilatation index of LV and type iv and ④CVF in the NIZ of LV were all decreased (each was  $0.62 \pm 9.34$  mmHg vs  $18.94 \pm 6.90$  mmHg,  $1.93 \pm 0.11$  vs  $2.30 \pm 0.26$ ,  $0.46 \pm 0.05$  vs  $0.57 \pm 0.03$ ,  $1.98 \pm 0.22$  mm vs  $2.63 \pm 0.46$  mm,  $0.23 \pm 0.04$  vs  $0.30 \pm 0.05$ ,  $0.79\% \pm 0.39\%$  vs  $3.68\% \pm 0.95\%$ ,  $0.37\% \pm 0.17\%$  vs  $0.73\% \pm 0.26\%$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while SI,  $\pm dp/dt_{max}$  and  $\pm dp/dt_{max}/LVSP$  were significantly increased in irbesartan therapy group (each was  $1.73 \pm 0.21$  vs  $1.34 \pm 0.10$ ,  $3.490 \pm 613$  mmHg/s vs  $2.080 \pm 566$  mmHg/s,  $-2.991 \pm 458$  mmHg/s vs  $-1.773 \pm 456$  mmHg/s,  $36.30 \pm 2.90$  vs  $23.80 \pm 4.35$ ,  $-31.20 \pm 2.30$  vs  $-20.30 \pm 3.08$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusions** Irbesartan can effectively decrease collagen deposition in the NIZ, restrain LV dilatation and spherical change, and then improve left ventricular remodeling and LV function in rats.

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后心室重构是影响心功能及患者预后的重要病理生理机制之一<sup>[1]</sup>。研究证实,肾素—血管紧张素—醛固酮系统的激活和血管紧张素①(angiotensin ①, Ang ①)的增多是心室重构核心<sup>[2]</sup>。理论上,血管紧张素①受体拮抗剂(AT1受体拮抗剂)可在受体水平拮抗 Ang ①所产生的病理生理作用,达到逆转心肌梗死后心室重构、保护心功能的作用,但目前尚缺乏此类药物改善心肌梗死后晚期心室重构的足够循证医学证据。本研究旨在通过观察厄贝沙坦对大鼠急性心肌梗死后晚期心室重构的影响,探索 AT1 受体拮抗剂防治心室重构和心力衰竭的机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 模型复制与动物分组

雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 25 只,体重  $270 \pm 16$  g。左前降支结扎法复制急性前壁心肌梗死大鼠模型<sup>[3]</sup>。将术后 24 h 存活的 17 只大鼠随机分为对照组( $n=8$ )和厄贝沙坦组( $n=9$ );另设假手术组( $n=8$ ),仅在前降支穿线,不结扎。厄贝沙坦液灌胃给药每天 45 mg/kg,对照组及假手术组给予蒸馏水每天 2 mL。

### 1.2 血流动力学测定

大鼠心肌梗死后 8 周测体重,导管法行血流动力学测定,包括血压、心率、左心室收缩压、左心室舒张末压和左心室内压最大上升速率和下降速率( $\pm dp/dt_{max}$ )。经右颈动脉插管注射 10% 氯化钾 2 mL 使心脏停跳于舒张期,取出心脏, PBS 冲洗后滤纸吸干,电子天平(精确到 0.1 mg)分别称取左、右心室实际重量,与体重比较,得左、右心室相对重量。

### 1.3 心肌梗死面积、左心室球形指数及扩张指数的测定

左心室长轴用直接测量法完成。左心室长轴中

点 5  $\mu$ m 厚截面标本行 Masson 三色染色制成病理切片,用 OLYMPUS IX71 自动显微照相系统及微机图像分析系统测定左心腔面积、左心室截面面积(包括左心腔面积)、截面最长径(Dmax)和最短径(Dmin)、疤痕弧长以及心内膜和心外膜周长,分别计算下列指标:

心肌梗死面积 = 疤痕弧长 / [(外周长 + 内周长) / 2]  $\times 100\%$ <sup>[4]</sup>

左心室球形指数 = 左心室长轴长 / 左心室短轴长(截面直径,即短轴长  $D = \sqrt{D_{max} \cdot D_{min}}$ )<sup>[4]</sup>

左心室扩张指数 = 左心腔面积 / 左心室截面面积<sup>[5]</sup>。

### 1.4 左心室间质 iv型和 ④型胶原容积分数的测定

心肌组织 5  $\mu$ m 石蜡切片,用天狼猩红饱和苦味酸液染色,偏振光显微镜下 iv型胶原纤维呈红色或黄色,排列紧密,具强双折光性;④型胶原纤维呈绿色,细纤维,弱双折光性。于左心室梗死区和非梗死区室间隔非血管区随机选择 8 个视野( $\times 200$ ),用上述照相分析系统检测 iv型和 ④型胶原面密度代表其胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)<sup>[6]</sup>。

### 1.5 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 one way ANOVA 分析,两组间比较用  $q$  检验; $P < 0.05$  表示差异有显著性。所有数据用 Stata7.0 软件统计分析。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠血流动力学指标及左心室功能指标的比较

对照组和厄贝沙坦组大鼠心肌梗死面积差异无显著性。与假手术组比较,对照组血压、左心室收缩压、 $\pm dp/dt_{max}$  及其校正值得  $\pm dp/dt_{max}/LVSP$  均显著降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ),左心室舒张末压显著增加( $P < 0.001$ ),提示急性心肌梗死后血流动力

学恶化,左心室收缩及舒张功能严重受损。与对照组比较,厄贝沙坦组左心室舒张末压显著降低( $P < 0.001$ );  $\pm dp/dt_{max}$  及其校正值  $\pm dp/dt_{max}/LVSP$  显著升高( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ) (表 1)。

表 1. 各组大鼠血流动力学指标及左心室功能指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	假手术组	对照组	厄贝沙坦组
n	8	8	9
梗死面积	0	44.70% $\pm$ 3.79% <sup>c</sup>	40.02% $\pm$ 5.66% <sup>c</sup>
心率 (bpm)	399 $\pm$ 52	432 $\pm$ 26	433 $\pm$ 18
平均压 (mmHg)	94.82 $\pm$ 6.73	70.64 $\pm$ 8.77 <sup>b</sup>	68.48 $\pm$ 13.88 <sup>c</sup>
左心室收缩压 (mmHg)	120.38 $\pm$ 10.18	85.72 $\pm$ 15.12 <sup>b</sup>	96.15 $\pm$ 14.35 <sup>a</sup>
左心室舒张末压 (mmHg)	- 8.80 $\pm$ 4.00	18.94 $\pm$ 6.90 <sup>c</sup>	0.62 $\pm$ 9.34 <sup>bf</sup>
+ dp/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)	4 997 $\pm$ 398	2 080 $\pm$ 566 <sup>c</sup>	3 490 $\pm$ 613 <sup>ce</sup>
- dp/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)	- 4 386 $\pm$ 728	- 1 773 $\pm$ 456 <sup>c</sup>	- 2 991 $\pm$ 458 <sup>cf</sup>
+ dp/dt <sub>max</sub> /LVSP	41.58 $\pm$ 2.57	23.80 $\pm$ 4.35 <sup>c</sup>	36.30 $\pm$ 2.90 <sup>bf</sup>
- dp/dt <sub>max</sub> /LVSP	- 36.53 $\pm$ 6.12	- 20.30 $\pm$ 3.08 <sup>c</sup>	- 31.20 $\pm$ 2.30 <sup>f</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , c 为  $P < 0.001$ , 与假手术组比较; e 为  $P < 0.01$ , f 为  $P < 0.001$ , 与对照组比较。

## 2.2 各组大鼠左心室重构指标的比较

与假手术组比较,对照组大鼠体重显著减低( $P < 0.001$ ),左、右心室相对重量、室间隔厚度和左心室扩张指数均显著增加( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ),左心室球形指数显著降低( $P < 0.001$ ),提示急性心肌梗死后 8 周发生了包括左心室扩张、球形变和室间隔非梗死区反应性肥厚等晚期心室重构。与对照组比较,厄贝沙坦组左、右心室相对重量均显著减轻( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ );室间隔厚度、左心室扩张指数均显著减小( $P < 0.01$ );左心室球形指数显著增

加( $P < 0.001$ ) (表 2)。

表 2. 各组大鼠左心室重构指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	假手术组	对照组	厄贝沙坦组
术后体重 (g)	508 $\pm$ 20	393 $\pm$ 52 <sup>c</sup>	438 $\pm$ 57 <sup>b</sup>
左心室相对重量 (mg/g)	1.86 $\pm$ 0.08	2.30 $\pm$ 0.26 <sup>c</sup>	1.93 $\pm$ 0.11 <sup>f</sup>
右心室相对重量 (mg/g)	0.47 $\pm$ 0.02	0.57 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>	0.46 $\pm$ 0.05 <sup>c</sup>
室间隔厚度 (mm)	1.97 $\pm$ 0.11	2.63 $\pm$ 0.46 <sup>c</sup>	1.98 $\pm$ 0.22 <sup>c</sup>
左心室球形指数	1.79 $\pm$ 0.25	1.34 $\pm$ 0.10 <sup>c</sup>	1.73 $\pm$ 0.21 <sup>f</sup>
左心室扩张指数	0.21 $\pm$ 0.04	0.30 $\pm$ 0.05 <sup>c</sup>	0.23 $\pm$ 0.04 <sup>c</sup>

b 为  $P < 0.01$ , c 为  $P < 0.001$ , 与假手术组比较; e 为  $P < 0.01$ , f 为  $P < 0.001$ , 与对照组比较。

## 2.3 各组左心室间质胶原容积分数的比较

与假手术组比较,对照组左心室梗死区及非梗死区间质 iv 型和  $\alpha$  型胶原容积分数均显著增加( $P < 0.001$ ),其中以 iv 型胶原增加更为显著,提示心肌梗死晚期胶原网络重构以 iv 型胶原增生为主。与对照组比较,厄贝沙坦组非梗死区 iv 型和  $\alpha$  型胶原容积分数显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ),但梗死区 iv 型和  $\alpha$  型胶原容积分数差异无显著性(表 3. 图 1)。

表 3. 各组大鼠左心室间质胶原容积分数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	假手术组	对照组	厄贝沙坦组
梗死区 iv 型 CVF	0.26 $\pm$ 0.12	17.60 $\pm$ 5.26 <sup>c</sup>	16.13 $\pm$ 2.67
梗死区 $\alpha$ 型 CVF	0.17 $\pm$ 0.11	4.22 $\pm$ 3.29 <sup>c</sup>	5.56 $\pm$ 0.77
非梗死区 iv 型 CVF	0.26 $\pm$ 0.12	3.68 $\pm$ 0.95 <sup>c</sup>	0.79 $\pm$ 0.39 <sup>f</sup>
非梗死区 $\alpha$ 型 CVF	0.17 $\pm$ 0.11	0.73 $\pm$ 0.26 <sup>c</sup>	0.37 $\pm$ 0.17 <sup>d</sup>

c 为  $P < 0.001$ , 与假手术组比较; d 为  $P < 0.05$ , f 为  $P < 0.001$ , 与对照组比较。

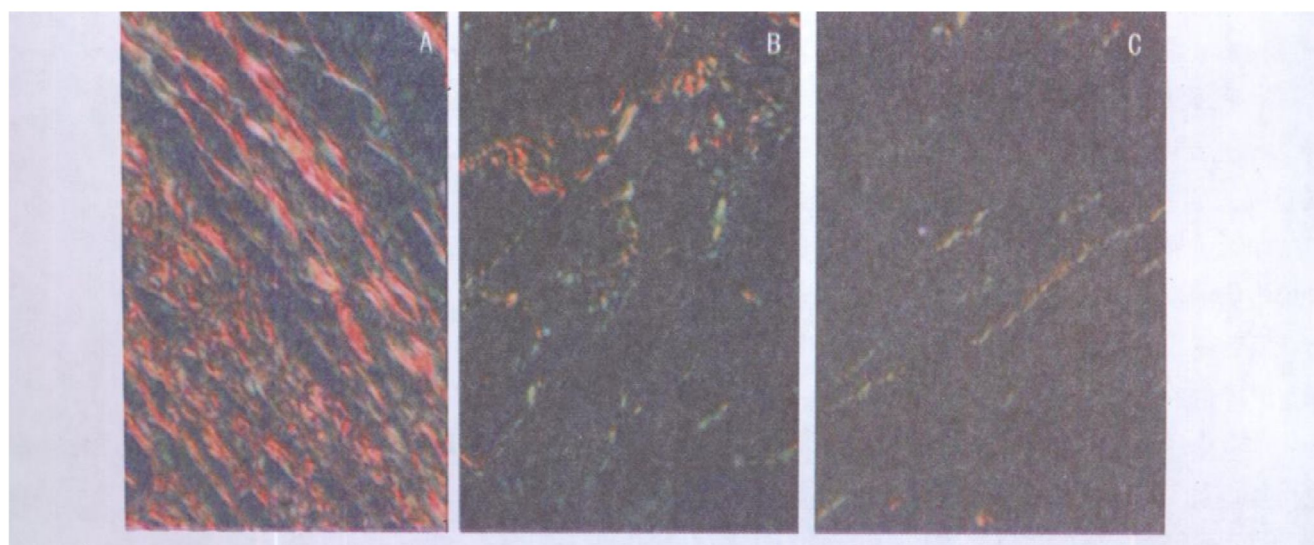


图 1. 天狼猩红染色 ( $\times 200$ ) A 为心肌梗死区, B 为对照组非梗死区, C 为厄贝沙坦组非梗死区。



### 3 讨论

大面积急性心肌梗死(AMI)后左心室重构严重影响着病人左心室的功能和预后。研究证实,心肌梗死后血流动力学改变强烈刺激了循环和局部的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,血管紧张素 $\text{Ang } \text{II}$ 作为重要效应激素之一,在血流动力学、细胞生长、重构调节以及神经递质的释放方面起重要作用<sup>[6]</sup>。它主要作用于AT1受体,介导了心室重构过程中一系列生物化学反应,如: $\text{Ang } \text{II}$ 与成纤维细胞膜上的AT1受体结合,通过MAPKs及STATs信号转导通路,诱导 $c\text{-fos}$ 、 $c\text{-jun}$ 和 $c\text{-myc}$ 等原癌基因的表达,增加AP1等核转录因子的活性,对基因转录表达进行调控,引起成纤维细胞代谢和功能的改变,从而使胶原蛋白合成增多<sup>[7]</sup>;  $\text{Ang } \text{II}$ 可增加冠状动脉渗透性,允许生长因子渗入间质组织,促进成纤维细胞增殖和胶原沉积<sup>[8]</sup>;  $\text{Ang } \text{II}$ 可刺激心肌成纤维细胞产生多种促生长因子,如转化生长因子 $\beta 1$ 和血小板源生长因子-AA等,这些因子的促增殖作用使心肌细胞表型向胎儿型转换,进一步促进了心肌细胞肥大,  $\text{Ang } \text{II}$ 还可通过细胞毒性作用引起心肌细胞的坏死和纤维化<sup>[9]</sup>;  $\text{Ang } \text{II}$ 使组织和循环中的醛固酮分泌增加,刺激心肌成纤维细胞胶原合成,促进心肌细胞凋亡<sup>[7]</sup>;  $\text{Ang } \text{II}$ 还可通过刺激心脏神经末梢释放去甲肾上腺素,刺激内皮细胞释放内皮素间接介导心肌细胞肥大,诱导成纤维细胞增殖、合成并分泌粘附分子及细胞外基质,从而参与心室重构<sup>[2]</sup>。另有研究发现,  $\text{Ang } \text{II}$ 可抑制基质金属蛋白酶1的活性,后者是降解心脏间质中胶原纤维的关键酶,抑制此酶造成了胶原沉积的进一步发展<sup>[10]</sup>。

越来越多的证据表明:AT1受体拮抗剂可抑制心肌梗死后重构心室的肥厚反应,改善其舒张功能,提高非梗死区心肌的抗缺血能力<sup>[11,12]</sup>。申景平等<sup>[13]</sup>研究发现,血管紧张素 $\text{Ang } \text{II}$ 可直接作用于非梗死区心肌的成纤维细胞,促进成纤维细胞的DNA、RNA和蛋白质合成,长期应用洛沙坦可部分降低成纤维细胞的反应性。Richer等<sup>[14]</sup>研究报道,厄贝沙坦能有效防止慢性心力衰竭大鼠左心室重构,其机制与其降低前负荷,并在受体水平阻断 $\text{Ang } \text{II}$ 刺激心肌增生作用有关。本研究显示,AT1受体拮抗剂厄贝沙坦对大鼠血压、心率、左心室收缩压无显著影响,但可显著降低左心室舒张末压,显著降低左、右心室相对重量和室间隔厚度,显著减轻左心室扩张程度,显著减少左心室非梗死区IV型和VI型胶原的

沉积,同时可显著升高 $\pm dp/dt_{\text{max}}$ 及 $\pm dp/dt_{\text{min}}$ /LVSP,提示厄贝沙坦对血流动力学无明显影响,但可抑制非梗死区心肌肥厚及心肌间质纤维化,抑制左心室扩张及球形化,从而降低左心室舒张末压,改善左心室收缩和舒张功能。厄贝沙坦的抗重构机制可能与拮抗AT1受体介导的 $\text{Ang } \text{II}$ 产生的病理生理作用有关,但亦有研究认为阻断AT1受体后,对AT2受体的刺激相对增强导致依赖于缓激肽的一氧化氮的释放,从而对抗 $\text{Ang } \text{II}$ 的缩血管效应,抑制AT1受体介导的变时和加压效应<sup>[15]</sup>。

综上所述,大鼠急性心肌梗死后长期应用AT1受体拮抗剂厄贝沙坦可有效地逆转左心室重构,改善左心功能。

### [参考文献]

- [1] Jugdutt BL. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: When is enough enough[J]. *Circulation*, 2003, **108**: 1395-403
- [2] Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Post infarction left ventricular remodeling: Where are the theories and trials leading us[J]. *Heart*, 2000, **83**: 76-80
- [3] 边素艳, 刘宏斌, 杨庭树. 提高急性心肌梗死大鼠模型存活率的实验研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2005, **20** (3): 180-182
- [4] 杨跃进, 唐熠达, 张沛, 阮英卯, 徐新林, 周燕文, 等. 不同剂量卡维地洛防治大鼠急性心肌梗死左心室重构的研究[J]. *中华医学杂志*, 2001, **81**: 927-930
- [5] Sia YT, Parker TG, Tsoporis JN, Liu P, Adam A, Rouleau JL. Long-term effects of carvedilol on left ventricular function, remodeling, and expression of cardiac cytokines after large myocardial infarction in the rat[J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2002, **39** (1): 73-87
- [6] El-Sabban ME, Hassan KA, Birbari AE. Angiotensin  $\text{II}$  binding and extracellular matrix remodeling in a rat model of myocardial infarction[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2000, **1** (4): 369-378
- [7] Bouzeghrane F, Thibault G. Is angiotensin  $\text{II}$  a proliferative factor of cardiac fibroblasts[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, **53**: 304-312
- [8] Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin  $\text{II}$ -mediated cardiovascular and renal diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2000, **52**: 11-34
- [9] Simm A, Diez C. Density dependent expression of PDGF-A modulates the angiotensin  $\text{II}$ -dependent proliferation of rat cardiac fibroblasts[J]. *Basic Res Cardiol*, 1999, **94**: 467-471
- [10] Schmees JM, Hsueh WA. Angiotensin  $\text{II}$  adhesion, and cardiac fibrosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, **46**: 264-268
- [11] Ambrose J, Pribnow DG, Giraud GD. Angiotensin type 1 receptor antagonism with irbesartan inhibits ventricular hypertrophy and improves diastolic function in the remodeling post-myocardial infarction ventricle[J]. *J Cardiovasc Pharm*, 1999, **33**: 433-439
- [12] Zhang ZH, Francis J, Weiss RM. The renin angiotensin - aldosterone system excites hypothalamic paraventricular nucleus neurons in heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, **283**: H423-H433
- [13] 申景平, 李瑞峰, 雷立权, 高广道. 心肌梗死大鼠心肌成纤维细胞对血管紧张素 $\text{Ang } \text{II}$ 的反应性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (2): 115-117
- [14] Richer C, Fornes P, Cazaubon C, Domergue V, Nisato D, Giudicelli JF. Effects of long-term angiotensin  $\text{II}$ -AT1 receptor blockade on survival, hemodynamics and cardiac remodeling in chronic heart failure in rats[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, **41**: 100-108
- [15] Searles CD, Harrison DG. The interaction of nitric oxide, bradykinin, and the angiotensin type 2 receptor: lessons learned from transgenic mice[J]. *J Clin Invest*, 1999, **104**: 1013-014

(此文编辑 朱雯霞)