

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2006)14-09-0750-05

## 卡托普利影响压力负荷性大鼠肥厚心肌血管紧张素 $\text{①}$ 受体和2型受体表达

王晓虹<sup>1</sup>, 刘进军<sup>2</sup>, 于 玮<sup>3</sup>, 苏兴利<sup>3</sup>, 高广道<sup>2</sup>

(西安交通大学医学院 1. 附属第一医院干二病区, 2. 生理学与病理生理学系, 西安市 710061; 3. 西安医学院病理学教研室, 西安市 710068)

[关键词] 内科学; 心肌肥厚; 血管紧张素 $\text{①}$ 型受体; 血管紧张素 $\text{②}$ 型受体; 卡托普利

[摘要] 目的 研究卡托普利对压力超负荷性肥厚心肌中血管紧张素 $\text{①}$ 型受体与2型受体表达的影响。方法 应用成年、健康、雄性大鼠选用腹主动脉缩窄方法, 制造压力超负荷动物模型, 综合运用心导管技术、免疫生物化学、组织化学、图像分析等技术。观测腹主动脉缩窄大鼠肥厚心肌中血管紧张素 $\text{①}$ 型受体与2型受体表达的变化。结果 1、腹主动脉缩窄术后大鼠左心室后负荷、心肌肥大指数进行性加重, 术后6周时, 模型组心室重量达到 $1\ 310 \pm 55$  mg, 而假手术组只有 $209 \pm 9$  mg, 两组相比, 差异有非常显著性统计学意义( $P < 0.01$ ), 应用卡托普利干预后心肌肥大指标显著低于模型组。2、腹主动脉缩窄术后6周, 心肌组织血管紧张素 $\text{①}$ 升高到 $1219.5 \pm 30.1$  ng/L, 较假手术组( $613.0 \pm 132.3$ )高出约两倍, 应用卡托普利干预后心肌组织血管紧张素 $\text{①}$ 显著降低。3、腹主动脉缩窄术后第1、3和第6周, 模型各组心肌组织血管紧张素 $\text{①}$ 型受体的表达随时间明显上升( $P < 0.05$ ), 模型1周组为( $124 \pm 32$ )  $\times 10^3$ , 模型3周组为( $233 \pm 46$ )  $\times 10^3$ , 模型6周组为( $396 \pm 52$ )  $\times 10^3$ 。而假手术1周组为( $77 \pm 23$ )  $\times 10^3$ , 与模型1周组比较, 差异具有显著性统计学意义( $P < 0.05$ ), 假手术6周组只有模型6周组的21.5%。应用卡托普利干预后, 心肌组织血管紧张素 $\text{①}$ 型受体的表达量回降到( $171 \pm 41$ )  $\times 10^3$ 。4、腹主动脉缩窄术后左心室心肌组织血管紧张素 $\text{②}$ 型受体的表达在模型1周组升高到( $117 \pm 28$ )  $\times 10^3$ 水平, 而假手术1周组仅有( $41 \pm 12$ )  $\times 10^3$ , 两者相比, 差异具有非常显著性统计学意义( $P < 0.01$ )。其他各模型组与假手术组相比, 没有统计学差异。腹主动脉缩窄术后卡托普利干预对左心室心肌血管紧张素 $\text{②}$ 型受体的表达无明显影响。结论 血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利防治成年持续压力负荷性心肌肥厚的主要机制是在降低心肌中血管紧张素 $\text{①}$ 的同时, 还降低了心肌中血管紧张素 $\text{①}$ 型受体的表达, 从而有效阻止了血管紧张素 $\text{①}$ 通过1型受体介导启动的心肌肥厚的机制。卡托普利对心肌血管紧张素 $\text{②}$ 型受体的表达无明显影响。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Effects of Captopril on Angiotensin $\text{①}$ Type 1 Receptors and Angiotensin $\text{②}$ Type 2 Receptors in Excess Load-pressured Hypertrophied Cardiac Muscles of Adult Rats

WANG Xiao-Hong<sup>1</sup>, LIU Jir-Jun<sup>2</sup>, YU Wei<sup>3</sup>, SU Xing-Li<sup>3</sup>, and GAO Guang-Dao<sup>2</sup>

(1. The First Hospital, 2. Department of Pathophysiology and Physiology, Medical College of Xi'an Jiao-Tong University, Xi'an 710061; 3. Department of Pathology, Xi'an Medical College, Xi'an 710061, China)

[KEY WORDS] Cardiac Hypertrophy; Angiotensin  $\text{①}$  Type 1 Receptor; Angiotensin  $\text{②}$  Type 2 Receptors; Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; Cardiac Hypertrophy

[ABSTRACT] **Aim** Effects of captopril on angiotensin  $\text{①}$  type 1 receptors (AT1R) and angiotensin  $\text{②}$  type 2 receptors (AT2R) were studied in excess load-pressured hypertrophied cardiac muscles of adult rats. **Methods** The experiment adopts the method of narrowing and contraction the aorta in adult and health rats, hence establishing the model of animals with hypertension and cardiac hypertrophies. By comprehensive applications of cardiac tube, immunity tissue chemistry, and the techniques of image disjunction, to observing changes of AT1R and AT2R on hypertrophied cardiac muscles of AC rats in rats are discussed.

**Results** (1) Load-pressured of left-ventricular and hypertrophy aggravates increase remarkably as the pressure loading time lasts. When it comes to 6 weeks after AC, Vwt reaches ( $1310 \pm 55$ ), in group SO6W it is ( $209 \pm 8.8$ ,  $P < 0.01$ ). When captopril is used till 6 week after AC, the hypertrophy in cardiac tissue decrease to the control group. (2) Ang  $\text{①}$  in cardiac tissue of adult rats grows to as high as ( $1219.5 \pm 30.13$  g/ml), which is nearly twice as high as that of control group ( $613.0 \pm 132.3$ ). (3) After using cap, left-ventricular hypertrophied decreases more significantly than control group. (3) expression of AT1R receptors increase remarkably as the pressure loading time lasts. Expression of AT1 in LV in rats (IOD value) reaches ( $124 \pm 32$ )

[收稿日期] 2006-06-05 [修回日期] 2006-09-10

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30271435)

[作者简介] 王晓虹, 硕士, 副教授, 研究方向为高血压发病机制, 联系电话 13572095510, E-mail 为 bigdragon315@yahoo.com.cn。刘进军, 硕士, 研究方向为心力衰竭的发病机制。高广道, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心力衰竭和高血压的发病机制, 联系电话 029-82655164, E-mail 为 gaogd@mail.xjtu.edu.cn。

$\times 10^3$ , while in group SO1w, it is  $(77 \pm 23) \times 10^3$  ( $P < 0.05$ ) IOD value. AT1 in AC3w cardiac muscles increases, and when AC6w it reaches to nearly 5 times as high as that in SO6w. When intervened by captopril after AC IOD drops back to  $(177 \pm 41) \times 10^3$ , the level of that at AC3w. (4). It is observed that AT2 expression in LV increases to  $(117 \pm 28) \times 10^3$ , While in group SO1w it is  $(42 \pm 12) \times 10^3$  ( $P < 0.01$ ). Afterwards it drops rapidly, at AC6w, the expression of AT2 in LV decreases to the level at SO6w. There is no obvious influence by captopril intervention on AT2 in LV cardiac muscles. **Conclusions** The main working system of captopril in preventing and treating adult excess load-pressured cardiac hypertrophy lies in that it lowers Ang II in cardiac muscles as well as the expression of AT1 there, thus effectively blocks the cardiac hypertrophy regulation process of Ang II via AT1. ACEI bears no obvious relation with AT2 in preventing adult excess load-pressured cardiac hypertrophies.

肾素-血管紧张素系统 (renin angiotensin system, RAS) 作为一个循环系统激素, 除在维持血压及机体内环境稳定平衡中起着重要的作用外, 还参与细胞生长、分化、离子平衡、血压、血流的调节。近来的研究证实, 在心肌、血管、肾脏、肾上腺、脑等多处组织中都存在局部 RAS, 它通过自分泌、旁分泌的方式发挥其重要的生理调节作用<sup>[1]</sup>, 特别在多种慢性疾病的组织改建、器官重构中发挥着更为重要的调控作用。血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI), 是上世纪 70 年代发现的有效降低血压的一类药物<sup>[2]</sup>, 目前已知 ACEI 的主要药理作用有降压和抗心肌过度改建作用。循证医学的研究表明, 临床长期持续应用 ACEI 可阻抑高血压患者左心室肥厚的发展, 甚而使其逆转<sup>[3,4]</sup>。血管紧张素 II 主要是通过其组织中的 1 型 (angiotensin II type 1, AT1) 和 2 型 (angiotensin II type 2, AT2) 受体而发挥调控效应的。目前的实验研究和临床观察都认为, ACEI (EI) 应长期持续使用。但长期持续应用对负荷增高心肌组织中 Ang II 受体表达的影响如何, 目前尚缺乏深入研究。阐明该问题对深入揭示心肌改建机制及指导 ACEI 的合理临床应用有重要意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂和设备

卡托普利原料药由常州制药厂提供, 多聚赖氨酸 (poly-L-lysine) 购自美国 Sigma 公司, 兔抗鼠 AT1 受体多抗、兔抗鼠 AT2 受体多抗购自武汉博士德公司。Power/Lab 410 系统为澳大利亚 ADInstruments 公司产品, 显微计算机图像分析系统为美国 Diagnosti Instrument 公司产品。

### 1.2 动物模型复制及血管紧张素转化酶抑制剂干预方法

选用成年、健康、体重 230~270 g 雄性 SD 大鼠, 由西安交通大学医学院实验动物中心提供。实验动物分笼常规饲养, 自由饮水, 服习一周后行腹主动脉缩窄手术。动物术前禁食。戊巴比妥钠 (15 mg/kg) 腹腔注射与氯氨酮 (50 mg/kg) 肌肉注射复合麻醉

后, 仰位固定于大鼠手术台。沿腹正中线开腹, 于右肾上方分离出约 3 mm 长的腹主动脉, 套上一内径为 0.8 mm 的银夹, 使腹主动脉形成环形缩窄。假手术组除在分离的腹主动脉上不套银夹外, 其余操作均同手术组。实验动物共分为 7 组, 分别为腹主动脉缩窄 1 周组 (模型 1 周)、腹主动脉缩窄 3 周组 (模型 3 周)、腹主动脉缩窄 6 周组 (模型 6 周)、假手术 1 周组、假手术 3 周组、假手术 6 周组和腹主动脉缩窄后卡托普利干预组 (卡托普利)。卡托普利组大鼠在腹主动脉缩窄术后第 4 周开始服用。将卡托普利溶于饮水中, 动物自由饮水, 依据大鼠每日平均饮水量调整饮水中药物浓度, 每日换新鲜的配制饮水, 每只大鼠平均服药量约为 75 mg/(kg·d)。

### 1.3 心肌样本采集及肥大指数和心功能的测算

分别于第 1 周末、第 3 周末和第 6 周末空腹称体重, 1% 戊巴比妥钠麻醉后仰卧固定, 分离右颈动脉, 插入与压力换能器连接的 p50 导管, 经 Power/lab410 系统进行血压和心功能测定。分别测定动物收缩压、舒张压、左心室收缩期最大室内压 (LVSP) 和左室内压最大变化速率 ( $\pm dp/dt_{max}$ )。然后抽取血液 5 mL 制备血浆。摘取心脏, 用生理盐水清洗后, 剪去心房, 沿室间隔右缘剪下右心室游离壁, 用滤纸吸干心肌表面液体, 分别称取左心室重 (含室间隔) 及右心室游离壁重。分别计算全心室重/体重比 (V/B 比)、左心室/体重比 (LV/B 比) 和右心室/体重比 (RV/B 比)。沿冠状面于心室最大横径处切取约 3 mm 厚的左心室壁心肌, 置入预冷的 (0℃~4℃) 4% 多聚甲醛中固定 48 h 后取出, 经脱水透明处理后石蜡包埋, 行组织切片待用。其余的心肌组织制备为心肌匀浆。

### 1.4 血管紧张素 II 的测定方法

将血浆及心肌组织匀浆标本从冰箱中取出, 排序, 平衡至室温, 按测定 Ang II 试剂合说明操作, 分别测取心肌组织和血浆的 Ang II 含量。

### 1.5 免疫组织化学方法测定血管紧张素 II 受体和 2 型受体的表达

依 Elivision 法进行免疫组织化学染色。兔抗鼠 AT1R 和 AT2R 多克隆抗体于 4℃ 冰箱中过夜, 辣根过氧化物酶标记的二抗于 37℃ 孵育 30 min。以 PBS

取代一抗作阴性对照。采用计算机图象分析系统 (Diagnosti Instruments) 随机从每张切片左上、左下、右上、右下和中部采集 5 个区域对免疫组织化学进行定量分析, 计算每视野阳性染色的积分光密度值 (Integrated Optical Density, IOD)。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件对所得数据进行分析, 各组数值以  $\bar{x} \pm s$  表示, 实验组和对照组之间比较采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠心室重/体重比的变化

各组大鼠心室重与体重比见表 1。可见模型组大鼠无论是全心室重/体重比, 还是左心室重/体重比都比相应假手术组加大 ( $P < 0.01$ ), 且三组间呈现明显的递增关系 ( $P < 0.05$ )。而卡托普利干预后, 这两项指标有所减小 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 大鼠血压及左心室收缩舒张性能变化

腹主动脉缩窄后大鼠动物收缩压、舒张压、左心室收缩期最大压 (LVSP) 及左心室内压最大变化速率 ( $\pm dp/dt_{max}$ ) 的测定结果见表 2。可见腹主动脉缩窄后引起大鼠心脏压力负荷进行性增高, 同时大

鼠左心室收缩功能和舒张功能在腹主动脉缩窄后 1 周有轻度降低趋势, 随后进行性升高, 三周发生轻度升高, 到本实验最后观察点腹主动脉缩窄 6 周组 (模型 6 周) 时, 左心室收缩和舒张功能明显高于对照组。提示本实验中腹主动脉缩窄后大鼠心功能尚处于代偿期, 本实验剂量卡托普利干预对腹主动脉缩窄引起的压力负荷增高仅呈现轻度降低效应, 同时对代偿期左心室收缩和舒张功能无明显影响。

表 1. 各组大鼠心室重与体重比的变化 ( $\bar{x} \pm s$ , g/kg)

分 组	n	V/B 比	LV/B 比	RV/B 比
假手术 1 周	8	2.62 ± 0.05	2.10 ± 0.10	0.57 ± 0.06
假手术 3 周	8	2.78 ± 0.08	2.21 ± 0.08	0.57 ± 0.03
假手术 6 周	8	2.71 ± 0.06	2.09 ± 0.09	0.58 ± 0.06
模型 1 周	8	3.16 ± 0.11 <sup>b</sup>	2.71 ± 0.09 <sup>b</sup>	0.58 ± 0.04
模型 3 周	8	3.38 ± 0.13 <sup>a</sup>	2.69 ± 0.11 <sup>b</sup>	0.62 ± 0.04
模型 6 周	8	3.68 ± 0.24 <sup>b,c</sup>	2.96 ± 0.21 <sup>b,c</sup>	0.64 ± 0.05
卡托普利	8	3.20 ± 0.12 <sup>b,c</sup>	2.64 ± 0.17 <sup>b,c</sup>	0.64 ± 0.06

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与相应假手术组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与模型 1 周组比较; e 为  $P < 0.05$ , 与模型 6 周组比较。

表 2. 腹主动脉缩窄 (模型) 大鼠血压及心肌收缩、舒张性能变化

分 组	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	LVSP (mmHg)	+ dp/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)	- dp/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)
假手术 1 周	119 ± 2	82 ± 21	120 ± 19	7 625 ± 550	6 479 ± 486
假手术 3 周	125 ± 6	78 ± 24	124 ± 18	7 736 ± 980	6 430 ± 53
假手术 6 周	124 ± 35	84 ± 15	122 ± 8	7 816 ± 1 026	6 968 ± 1 116
模型 1 周	147 ± 8 <sup>a</sup>	105 ± 4 <sup>a</sup>	148 ± 7 <sup>a</sup>	7 281 ± 608	6 238 ± 570
模型 3 周	160 ± 54 <sup>b</sup>	119 ± 17 <sup>b</sup>	169 ± 19 <sup>b</sup>	8 411 ± 663	687 ± 608
模型 6 周	186 ± 32 <sup>b,d</sup>	135 ± 15 <sup>b,d</sup>	188 ± 3 <sup>b,c</sup>	9 882 ± 1 262 <sup>a,d</sup>	7 558 ± 811 <sup>c</sup>
卡托普利	168 ± 24 <sup>b,c</sup>	117 ± 18 <sup>b</sup>	172 ± 22 <sup>b,c</sup>	9 955 ± 1 016 <sup>a,d</sup>	7 949 ± 842 <sup>c</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与相应假手术组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与模型 1 周组比较。

### 2.3 压力负荷致心肌组织和血浆中的血管紧张素 Ⅱ 含量变化

各组血浆和心肌组织 Ang Ⅱ 测定结果见表 3。可见腹主动脉缩窄后 6 周血浆中 Ang Ⅱ 含量较其假手术组有所升高, 但尚无统计学显著差异; 腹主动脉缩窄后卡托普利干预组血浆中 Ang Ⅱ 含量明显低于模型 6 周组 ( $P < 0.01$ ), 也明显低于假手术组 ( $P < 0.01$ )。说明卡托普利有明显降低血浆 Ang Ⅱ 含量的作用。

模型 6 周组左心室心肌中 Ang Ⅱ 较假手术组有

明显升高 ( $P < 0.01$ ), 而腹主动脉缩窄后卡托普利干预组明显低于模型组 ( $P < 0.01$ ), 与假手术组比较虽仍稍高, 但差异无统计学显著性。结果表明, 腹主动脉缩窄术后 3 周后给予卡托普利干预在降低血浆 Ang Ⅱ 的同时, 已明显降低了左心室心肌 Ang Ⅱ 的含量。

### 2.4 腹主动脉缩窄术后大鼠心肌细胞中血管紧张素 Ⅱ 型受体表达变化

图 1 为心肌组织表达 AT1R 和 AT2R 的免疫组织化学染色结果, 应用图像分析的结果见表 4。可



见假手术各组心肌组织 AT1R 均有低水平表达, 组间无显著性统计学差异。腹主动脉缩窄术后, 模型各组心肌组织 AT1R 的表达在 1 周、3 周和 6 周时与相应假手术组比较均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且呈现进行性递增现象 ( $P < 0.05$ )。而腹主动脉缩窄后卡托普利干预组心肌组织 AT1R 的表达显著低于模型 6 周组 ( $P < 0.05$ ), 同模型 3 周组比较虽已呈现出降低趋势, 但尚无统计学显著差异。

假手术各组心肌组织 AT2R 均有低水平表达, 组间无显著性统计学差异。腹主动脉缩窄后, 模型 1 周组心肌组织 AT2R 表达与相应假手术组相比增高约 3 倍 ( $P < 0.01$ ), 以后随着左心室压力负荷的持续增加而逐步回降, 模型 3 周组和模型 6 周组与

相应假手术组相比已无显著性差异。腹主动脉缩窄后卡托普利干预组心肌组织 AT2R 的表达与模型 6 周组、模型 3 周组和假手术组相比, 均无显著性差异。

表 3. 各实验组血浆及心肌中血管紧张素  $\text{Ang} \text{ II}$  含量变化 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

分 组	n	血浆 Ang $\text{II}$	左心室心肌 Ang $\text{II}$
假手术 6 周	10	148.5 $\pm$ 29.1	613.0 $\pm$ 132.3
模型 6 周组	10	169.2 $\pm$ 35.5	1 219.5 $\pm$ 303.1 <sup>b</sup>
卡托普利组	10	122.3 $\pm$ 12.6b <sup>d</sup>	698.9 $\pm$ 72.8 <sup>d</sup>

b 为  $P < 0.01$ , 与假手术组比较; d 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较。

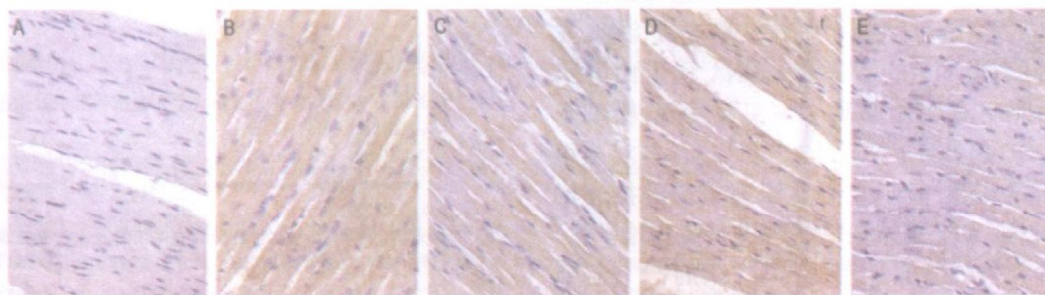


图 1. 心肌组织表达血管紧张素  $\text{I}$  型和 2 型受体的免疫组织化学染色结果 ( $10 \times 40$ ) A 为阴性对照组, 心肌细胞核呈淡蓝色, 无棕黄色反应产物; B 为模型 6 周组示 AT1R 表达, C 为卡托普利组示 AT1R 表达, D 为模型 1 周组示 AT2R 表达, BCD 三图中均可见心肌细胞内大量棕黄色颗粒, 以胞膜附近尤为明显; E 为卡托普利组示 AT2R 表达, 心肌细胞内有少量棕黄色颗粒, 主要在胞膜附近。

表 4. 各组心肌血管紧张素  $\text{I}$  型与 2 型受体表达变化

分 组	n	AT1R (IOD $\times 10^3$ )	AT2R (IOD $\times 10^3$ )
假手术 1 周	8	77 $\pm$ 23	41 $\pm$ 12
假手术 3 周	8	75 $\pm$ 19	38 $\pm$ 14
假手术 6 周	8	85 $\pm$ 21	31 $\pm$ 9
模型 1 周	8	124 $\pm$ 32 <sup>a</sup>	117 $\pm$ 28 <sup>b</sup>
模型 3 周	8	233 $\pm$ 46 <sup>bcd</sup>	51 $\pm$ 13 <sup>c</sup>
模型 6 周	8	396 $\pm$ 52 <sup>bd</sup>	31 $\pm$ 7 <sup>d</sup>
卡托普利	8	171 $\pm$ 41 <sup>abf</sup>	35 $\pm$ 8 <sup>d</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与相应假手术组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与模型 1 周组比较; e 为  $P < 0.05$ , f 为  $P < 0.01$ , 与模型 6 周组比较。

### 3 讨论

近 10 年高血压动物模型研究发展非常迅速, 目前主要有应激性高血压动物模型, 肾动脉狭窄高血压的动物模型, 易卒中肾血管高血压动物模型、门脉高压高血压动物模型、神经原性高血压动物模型和腹主动脉缩窄高血压动物模型等不同类型的。本实验

采用银夹缩窄法, 系我室参照 Cutilleta 等人的方法改进而成, 并多年一直应用的成熟方法。该方法简便易行, 腹主动脉缩窄程度易准确控制。本实验选用雄性大鼠, 避免了性别对实验结果的影响, 且我室研究资料证实, 成年雄性大鼠的心肌肥厚发展较雌性更为明显。

持续性压力负荷增加是导致心肌细胞肥大、心肌组织改建和心室重构的主要病因之一, 而进行性加重的心肌改建与心室重构, 必将导致改建心肌舒缩性能进行性降低, 成为充血性心力衰竭发生的主要机制。在本实验中, 模型 1 周心肌收缩性能和舒张性能较对照组无显著差异, 而模型 3 周组和模型 6 周组左心室心肌收缩和舒张性能呈进行性增高, 表明本实验观察期内, 模型大鼠心脏功能仍处于代偿期。实验结果显示, 模型后一周大鼠心脏即发生明显的心肌肥厚, 且随着左心室负荷增高持续时间的延长, 心肌肥厚程度进行性加重。Captopril 干预后, 心肌肥厚的指标基本都仍维持在模型 3 周组水平, 显著低于模型 6 周组, 提示本实验剂量的模型 EI

已有效抑制了压力负荷性心肌肥大的继续发展。

RAS 是心脏负荷增大激活的重要神经-体液调节机制<sup>[6]</sup>,特别是二十世纪八十年代以来证实组织局部 RAS,在神经-体液调节机制中发挥着更为重要的作用。本实验观察到模型 6 周组血浆 Ang Ⅱ含量与假手术组无显著差异,而心肌中 Ang Ⅱ含量仍较对照组高约 1 倍。ACEI 制剂的使用,降低心肌 Ang Ⅱ含量的效应也远远大于对血浆 Ang Ⅱ含量的影响。结果进一步验证了心脏局部 RAS 系统激活,在心肌改建、心室重构中起着重要调控作用。

已有的研究认为,Ang Ⅱ的促生长效应是通过 AT1 介导的<sup>[11,14]</sup>。在高血压心肌肥厚的形成过程中,内源性 RAS 被激活使心肌中 Ang Ⅱ的合成增多<sup>[8]</sup>,同时心肌中 AT1 受体的转录和表达也发生明显变化。Fujii 利用竞争逆转录 PCR 等方法检测,发现肥厚的心肌内 AT1 的含量在 mRNA 和蛋白的水平上均较对照组有明显增高。本实验发现,模型术后,AT1 的 IOD 值在 1 周、3 周、6 周时与各自对照组相比较均明显升高,显示左心室压力负荷的持续增加,激活了心肌 AT1 受体表达呈现进行性递增。

卡托普利为临床上常用的 ACEI 制剂<sup>[3,15]</sup>,研究证实其可显著降低心肌组织中 Ang Ⅱ水平。本实验结果显示,卡托普利干预在抑制心肌中 Ang Ⅱ生成的同时,也抑制了心肌细胞 AT1 表达的升高,从而在配体和受体水平同时降低了 Ang Ⅱ的效应。这可能是模型 EI 类制剂抑制心肌肥厚<sup>[7,9]</sup>、心室改建,从而防治心功能降低发生发展的主要机制。

Kijimad 等报道在牵张诱导的肥厚心肌中 AT2 受体表达上升,从而认为 AT2 受体至少部分起抑制 AT1 受体介导的正性变时性和促心肌肥厚作用<sup>[10]</sup>。然而,最近许多报告认为,AT2 受体可能介导促生长作用<sup>[12]</sup>。这些作用可能与 AT1 受体相平行而不是相对抗。AT2 受体缺失小鼠在压力负荷下不能上调蛋白合成激酶 P70S6,从而缺乏发展成心肌肥厚的能力,所以认为 AT2 受体具有促进心肌肥厚效应<sup>[13]</sup>。因而,目前关于 AT2 受体在成熟心肌中的功能尚未定论<sup>[16]</sup>,有待更深入的研究。本实验结果显示,对照组各组间心肌 AT2 受体均有低水平表达,实验观察过程中各对照组间 AT2 受体的表达量无明显变化。而模型 1 周组 AT2 受体表达与对照组

相比增大约 3 倍,但随着左心室负荷增大的持续而逐步回降,3 周、6 周组与对照组相比已无显著性差异。提示左心室压力负荷增高,早期可引起心肌细胞 AT2 受体表达一过性上调,随着左心室负荷增高的持续 AT2 受体表达逐渐回降,术后 6 周时与对照组相比已无显著性差异。左心室压力负荷增高引起心肌中 AT2 受体表达早期增高的病理生理意义,尚需进一步研究。试验中观察到,卡托普利干预对心肌中 AT2 受体的表达无明显影响。该结果进一步证实在成年大鼠心肌肥厚发生发展过程中 Ang Ⅱ的促成心肌改建效应,主要是通过 AT1 受体而介导,与 AT2 受体途径无明显关系。有效阻断成年心肌中 Ang Ⅱ-AT1 信息传递链,是有效防治心肌肥厚、心室改建的关键靶点。

#### [参考文献]

- [1] 张秀清. 血管紧张素 Ⅱ受体 2 型在血压调节中的作用[J]. 急救医学, 2001, 21 (4): 244-245
- [2] HANG Bi-Mei, YU Wei-Bo. Recent progress on anti-hypertensive drugs targeting renin-angiotensin-aldosterone system [J]. Prog Pharmaceut Sci, 2005, 29 (3): 136-140
- [3] 联文学, 宫泽辉. 血管紧张素受体 2 对心血管肾脏系统功能的影响[J]. 国外医学-药学分册, 2005, 32 (3): 158-161
- [5] Sabri A, Levy BI, Poitevin P. Differential roles of AT1 and AT2 receptor subtypes in vascular trophic and phenotypic changes in response to stimulation with angiotensin Ⅱ[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17: 257-264
- [6] 李永勤, 高广道. 血管紧张素 Ⅱ受体的研究进展[J]. 西安医科大学学报, 1997, 18 (2): 275-278
- [7] Cong Li. The relationship of heart protection and angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin Ⅱreceptor antagonist [J]. Clin Med J Chin, 2004, 11 (4): 670-671
- [8] Booz CW, Baker KM. Role of type I angiotensin receptors in angiotensin induced cardiomyocyte hypertrophy [J]. Hypertension, 1996, 28 (4): 635
- [9] Hutebinson HC, hein L, Fujinaga M, et al. Modelation of vascular development and injury by angiotensin Ⅱ[J]. Cardiol Res, 1999, 41: 689-700
- [10] 杨丽霞, 祝善俊. 血管紧张素 Ⅱ受体研究进展[J]. 心血管病学进展, 2003, 24 (2): 81-83
- [11] 刘永胜. AT1 受体的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2003, 24 (2): 84-86
- [12] 李长运, 曹林生. 血管紧张素 Ⅱ受体 2 型在心脏细胞上表达调节与功能的研究现状[J]. 临床心血管杂志, 2004, 20 (2): 123-124
- [13] 廖端芳, 关水源. 血管紧张素 Ⅱ2 型受体研究进展[J]. 中国动脉硬化化杂志, 2001, 9 (4): 353-356
- [14] 王圣, 刘宇飞, 曲鹏. AT1 受体在高血压左心室重构中的作用[J]. 心血管病学进展, 2003, 24 (2): 87-89
- [15] 孔燕. 作用于 RAS 的降压者研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 1996, 5 (2): 86-85
- [16] 符云峰. 血管紧张素 Ⅱ受体 2 型与心血管系统的关系研究进展[J]. 河北医药, 2000, 22 (1): 4-5

(此文编辑 胡必利)