

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2006)14-11-0940-05

咪达普利对舒张功能不全大鼠心功能的保护与减轻心肌线粒体损伤有关

唐惠芳, 吴书林, 邓春玉, 张文昶, 邝素娟

(广东省人民医院心内科, 广东省心血管病研究所, 广东省广州市 510100)

[关键词] 病理学与病理生理学; 咪达普利; 大鼠, 舒张功能不全; 心肌细胞; 线粒体损伤

[摘要] 目的 探讨咪达普利对舒张功能不全心力衰竭大鼠心脏功能保护作用的机制。方法 30只雄性SD大鼠, 随机分为对照组、模型组、用药1组、用药2组和用药3组共5组。采用腹主动脉缩窄建立舒张功能不全心力衰竭模型, 对照组只开腹和分离腹主动脉。3个用药组大鼠术后分别灌胃给予咪达普利1.5 mg/(kg·d)、3或6 mg/(kg·d); 对照组和模型组大鼠灌胃给予同等量的生理盐水共4周。4周末心脏B超检测心功能, 颈动脉插管记录血流动力学变化, 取心脏称重, 计算与体重的比例, 分光光度计检测线粒体丙二醛、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶变化, 电镜检测心肌线粒体超微结构改变。结果 心脏超声心动图发现舒张功能不全心力衰竭组大鼠室间隔和左心室后壁厚度、E/A比值明显增高, 血流动力学检测发现收缩压、舒张压、左心室收缩压、左心室舒张期末压升高, 左心室松弛时间常数延长, 左心室内压最大下降速率下降, 心脏指数和左心室质量指数增加。咪达普利使增加的室间隔和左心室后壁厚度、E/A、收缩压、舒张压、左心室收缩压、左心室舒张期末压、心脏指数和左心室质量指数降低, 左心室松弛时间常数缩短, 左心室内压最大下降速率升高, 随着咪达普利剂量的增加, 改变的程度越明显。线粒体功能检测发现, 舒张功能不全心力衰竭组大鼠超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶下降, 丙二醛增加, 电镜观察发现心肌细胞肌丝排列不整齐、线粒体肿胀及空泡化等线粒体损伤; 咪达普利减轻线粒体结构和功能损伤。结论 咪达普利通过减轻心肌细胞和线粒体损伤改善舒张功能不全心力衰竭大鼠的心脏功能。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Protective Effect of Imidapril on Cardiac Function and Mitochondrion of Rat with Diastolic Heart Failure

TANG Hui-Fang, WU Shu-Lin, DENG Chun-Yu, and ZHANG Wen-Chang

(Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Institute of Cardiovascular Disease, Guangzhou 510100, China)

[KEY WORDS] Imidapril; Diastolic Heart Failure; Myocardial Cell; Mitochondrion

[ABSTRACT] **Aim** To study the protective effect of imidapril on cardiac function and mitochondrion of rats with diastolic heart failure. **Methods** 30 SD rats were randomly divided into 5 groups: control group, DHF group, A1.5mg, A3mg, and A6mg group. DHF model was produced by abdominal aortic coarctation in the rats in the operating group. The rats in A1.5mg-A6mg groups were given with imidapril [1.5, 3, and 6 mg/(kg·d)] by intragastric administration for 4 weeks, the others were treated with equal isotonic NaCl. After 4 weeks, cardiac function and hemorheology was assessed by echocardiography and catheterization. Specimens were taken and ventricular mass were measured. The level of malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px) were detected by spectrophotometer. Ultra structure changes in myocardium were observed under electron microscopy. **Results** In DHF group, PW, IVS, LVM, E/A ratio, SBP, DBP, LVSP, LVEDP, and MDA were increased, Tau was prolonged, LV-dp/dtmax, SOD and GSH-Px was decreased. The myocardium damage including abnormality of myofilament arrangement, mitochondrial swelling and vacuolization were showed. Compared with DHF group, increased E/A ratio, IVS, PW, LVM, SBP, DBP, LVSP, LVEDP and MDA were decreased, prolonged Tau was shortened, decreased LV-dp/dtmax, SOD and GSH-Px were increased in treated groups. The myocardium damage was ameliorated in treated groups too. The protective effect of Imidapril on heart was increased according to the increasing dose of it. **Conclusion** Imidapril improve cardiac function in rats with DHF by ameliorating the damage of myocardic cell and mitochondrion.

舒张功能不全心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)是指一组具有心力衰竭的症状和体征, 以心室

[收稿日期] 2006-04-03 [修回日期] 2006-08-06

[基金项目] 广东省自然科学基金(4000526)

[作者简介] 唐惠芳, 博士研究生, 主治医师, 主要从事心力衰竭和心血管疾病电生理研究, 联系电话 13725280695, 020-83863184, E-mail 为 tanghui-fang999@163.com。通讯作者吴书林, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心力衰竭和心血管疾病电生理研究, 联系电话 020-83827812-10290, E-mail 为 wushulin8888@yahoo.com.cn。邓春玉, 博士, 副研究员, 主要从事心血管电生理研究, 联系电话为 020-83827812-51156, E-mail 为 dengchunyu@yahoo.com。

射血分数正常而舒张功能异常为特征的临床综合征^[1,2]。流行病学研究发现,DHF 患者占所有心力衰竭患者的 30%~50%,死亡率与收缩功能不全心力衰竭(systolic heart failure, SHF)相近,因此,DHF 在临床上占有十分重要的地位^[3]。临床应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)治疗 DHF,认为能降低心肌的纤维化,延缓心肌重塑,但 ACEI 对 DHF 保护作用机制仍然不明确。本课题采用腹主动脉缩窄建立 DHF 大鼠模型,观察咪达普利对 DHF 大鼠心脏功能和心肌线粒体结构的影响,以期进一步阐述咪达普利保护 DHF 大鼠心脏的机制。

1 材料与方法

1.1 模型建立及实验分组

雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠(体重约 180 g,购自中山大学医学部实验动物部)30 只,随机分为对照组、模型组、用药 1 组、用药 2 组和用药 3 组共 5 组。除对照组大鼠外,参照文献[4]的方法采用腹主动脉缩窄建立舒张功能不全心力衰竭模型,对照组只开腹和分离肾上腹主动脉。术后连续三天腹腔注射青霉素 80 万单位预防感染。3 个用药组大鼠术后按体重分别给予咪达普利(天津田边制药有限公司惠赠)1.5 mg/(kg·d)、3 mg/(kg·d)或 6 mg/(kg·d);模型组和对照组大鼠灌胃给予等量的生理盐水 4 周后进行指标检测。

1.2 心功能检测

1.2.1 心脏超声心动图检测心功能

采用 ESAOTE 公司的超声机进行检测(TECHNOS MTX ULTRASOUND system,意大利),超声探头频率为 8.5 MHz。术后 4 周用氯胺酮 80 mL/kg 和地西泮 3 mL/kg 腹腔麻醉后,超声心动图检测 E/A 比值、舒张期末左室内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd)、收缩期末左室内径(left ventricular end systolic diameter, LVEDs)、室间隔(interventricular septum, IVS)厚度、左心室后壁(posterior wall, PW)厚度和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.2.2 颈动脉插管测定血流动力学指标

血流动力学指标采用 BL-420 生物机能实验系统(四川泰盟科技有限公司)测定。仰卧固定大鼠四肢,于颈部腹侧偏右纵向切开皮肤,在胸锁乳突肌内侧分离右颈总动脉 1.5 cm,远心端用线结扎,然后经颈动脉插入已准备好的充满生理盐水和肝素(250

μg/L)的左心室导管,松紧度应以切口处不漏血,导管又能自由进出为度。左手用镊子夹住颈总动脉及导管,右手将导管插入左心室腔,当感到导管随心脏搏动而明显抖动时,则应减慢插进速度(这时通常已插入 4 cm 左右)。当发现器上的波形由血压波变为具有明显舒张期而峰顶平坦的波形时表明导管已经通过主动脉瓣进入左心室腔内,再送入导管约 0.2~0.3 cm,若还保持同样波形则固定导管于胸锁乳突肌上,近心端用线扎住,并通过压力感受器与软件相连,记录主动脉收缩压和舒张压。稳定 5 min 后,把塑料管进一步插入左心室,测左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张期末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)、左心室内压最大上升和下降速率($\pm dp/dt_{max}$),同步记录心率。以 Weiss 公式^[5]计算左心室松弛时间常数(τ)(与 $LV-dp/dt_{max}$ 相对应的左心室舒张压除以 $LV-dp/dt_{max}$)。

1.3 心脏重量测定

断头处死动物,迅速取出心脏,用生理盐水清洗,滤纸吸干,称全心重量。沿房室环剪去心房,分离左右心室并称重;分别计算心脏质量指数(heart mass index, HMI; $HMI = \text{心脏重量}/\text{体重}$)、左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI; $LVMI = \text{左心室重量}/\text{体重}$)和右心室质量指数(right ventricular mass index, RVMI; $RVMI = \text{右心室重量}/\text{体重}$)。

1.4 心肌线粒体电镜检查

取出心脏,于左心室前壁相同部位取一小块心内膜侧心肌,2.5% 戊二醛预固定,0.1 mol/L PBS 液漂洗,2% 锇酸后固定 2 h,酒精丙酮梯度脱水,Epont 812 环氧树脂渗透包埋,LEBV 型超薄切片机以 80 nm 厚度切片,经铅铈酸双重染色后于日立 H600 型透射电镜下观察、比较、摄片。

1.5 线粒体功能测定

采用差速离心法提取心肌线粒体。分离介质为 0.25 mol/L 蔗糖,0.5 mmol/L EDTA,3.0 mmol/L Hepes, pH 7.4。悬浮介质为 0.25 mol/L 蔗糖,2.0 mmol/L Hepes, pH 7.4。心肌组织置于 0℃冰浴中的烧杯内,剪碎心肌,用电动匀浆器匀浆 60 s。以 $600 \times g$ 离心 5 min,留上清液,用分离介质将沉淀悬浮,再匀浆 40 s, $600 \times g$ 离心 5 min,重复 2 次。4 次离心所得到的上清液再以 $10\,000 \times g$ 离心 10 min,取沉淀用 10 mL 悬浮介质悬浮。玻璃匀浆器将所得悬浮液手动匀浆,再以 $10\,000 \times g$ 离心 10 min,5 mL 悬浮介质悬浮沉淀,得到线粒体悬液,置于液氮待测各生物化学指标。丙二醛(malonaldehyde, MDA)采用硫代

巴比妥法,超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)采用黄嘌呤氧化酶法,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathioneperoxidase, GSHPx)活性采用DTNB法,试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,按试剂盒说明书用分光光度计检测。

1.6 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据用完全随机分组的方差分析作 F 检验,组间两两比较用 q 检验,方差不齐时用秩和检验,两组计量资料的比较用成组 t 检验。统计学分析采用SPSS10.0软件完成。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

表1. 咪达普利对大鼠心功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

指 标	对照组	模型组	用药1组	用药2组	用药3组
IVS (mm)	1.28 ± 0.14	1.98 ± 0.16 ^a	1.65 ± 0.12 ^b	1.57 ± 0.08 ^b	1.42 ± 0.05 ^{bc}
PW (mm)	1.79 ± 0.12	2.55 ± 0.21 ^a	2.23 ± 0.08 ^b	2.05 ± 0.05 ^{bc}	1.89 ± 0.10 ^{bc}
LVEDs (mm)	1.91 ± 0.24	1.93 ± 0.11	1.86 ± 0.07	1.88 ± 0.12	1.87 ± 0.19
LVEDd (mm)	4.83 ± 0.38	4.88 ± 0.16	4.72 ± 0.20	4.76 ± 0.28	4.85 ± 0.36
LVEF	0.78 ± 0.06	0.79 ± 0.06	0.77 ± 0.05	0.78 ± 0.07	0.80 ± 0.01
LVM (10^{-1})	0.35 ± 0.02	0.69 ± 0.08 ^a	0.59 ± 0.07 ^b	0.48 ± 0.01 ^{bc}	0.40 ± 0.07 ^{bc}
E/A 比值	1.44 ± 0.08	2.58 ± 0.16 ^a	2.10 ± 0.02 ^b	1.88 ± 0.12 ^{bc}	1.62 ± 0.04 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$, 与用药1组比较。

2.1.2 血流动力学指标检测结果

与对照组大鼠比较,模型组大鼠收缩压、舒张压、LVSP 和 LVEDP 升高, Tau 延长, LV-dp/dt_{max} 下降, LV+ dp/dt_{max} 正常。提示由于血压升高,使左心室舒张时间延长、舒张速度下降从而导致舒张期末

2 结果

2.1 咪达普利对心功能的影响

2.1.1 心脏超声心动图检测结果

与对照组大鼠比较,模型组大鼠 PW 和 IVS 明显增厚, LVM 增加, E/A 比值明显增高, LVEDd 和 LVEF 无显著差异,提示模型组大鼠室壁增厚,舒张功能受损但收缩功能正常。与模型组比较,咪达普利减轻室壁厚度,改善大鼠舒张功能(表1)。

压上升而收缩功能正常。与模型组比较,咪达普利可使升高的收缩压、舒张压、LVSP 和 LVEDP 降低、延长的 Tau 缩短以及使 LV-dp/dt_{max} 上升,从而改善舒张功能(表2)。

表2. 咪达普利对大鼠血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

指 标	对照组	模型组	用药1组	用药2组	用药3组
心率 (次/min)	355 ± 47	365 ± 30	356 ± 22	348 ± 30	349 ± 12
收缩压 (mmHg)	120 ± 12	187 ± 25 ^a	160 ± 28 ^b	143 ± 12 ^{bc}	131 ± 9 ^{bc}
舒张压 (mmHg)	98 ± 15	157 ± 29 ^a	142 ± 11 ^b	119 ± 10 ^{bc}	107 ± 19 ^{bc}
LVSP (mmHg)	123 ± 9	198 ± 27 ^a	170 ± 25 ^b	149 ± 20 ^b	137 ± 14 ^{bc}
LVEDP (mmHg)	10.7 ± 1.5	36.2 ± 3.3 ^a	22.5 ± 1.9 ^b	14.8 ± 1.7 ^{bc}	12.7 ± 2.5 ^{bc}
LV+ dp/dt _{max} (mmHg/s)	4205 ± 428	4178 ± 437	4290 ± 120	4176 ± 230	4148 ± 390
LV- dp/dt _{max} (mmHg/s)	4894 ± 311	1991 ± 220 ^a	2776 ± 110 ^{bc}	3689 ± 107 ^{bc}	4211 ± 358 ^{bc}
Tau (ms)	5.75 ± 0.24	18.20 ± 1.21 ^a	12.45 ± 2.61 ^b	7.89 ± 0.47 ^{bc}	6.68 ± 0.73 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$, 与用药1组比较。

2.2 咪达普利对心脏质量的影响

与对照组比较,模型组大鼠 HMI 和 LVMI 增加,咪达普利降低 DHF 大鼠的 HMI 和 LVMI(表3)。

2.3 线粒体功能检测

线粒体功能检测结果见表4。可见模型组大鼠心肌丙二醛增加, SOD 和 GSHPx 降低,提示线粒体功能受损。咪达普利增加 SOD 和 GSHPx,降低丙二

醛, 保护线粒体功能, 随着咪达普利剂量的增加, 改变的程度越明显。

表 3. 咪达普利对大鼠心脏质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

分 组	HMI(mg/g)	LVMI(mg/g)	RVMI(mg/g)
对照组	2.48 ± 0.18	1.65 ± 0.04	0.48 ± 0.09
模型组	3.38 ± 0.27 ^a	2.35 ± 0.27 ^a	0.49 ± 0.05
用药 1 组	3.07 ± 0.15 ^b	2.11 ± 0.13 ^b	0.42 ± 0.05
用药 2 组	2.82 ± 0.09 ^{bc}	1.95 ± 0.12 ^{bc}	0.45 ± 0.13
用药 3 组	2.63 ± 0.45 ^{bc}	1.83 ± 0.15 ^{bc}	0.47 ± 0.09

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$, 与用药 1 组比较。

2.4 心肌线粒体电镜检查

对照组心肌细胞线粒体嵴致密, 膜完整, 无肿胀, 结构正常, 肌节排列整齐, Z 线清晰(图 1A)。模

型组心肌细胞有散在的肌丝溶解性坏死、断裂, 排列紊乱, 有的形成较大空泡, Z 线不清或消失; 线粒体肿胀、嵴溶解、空泡化(图 1B)。咪达普利改善心肌细胞肌丝排列紊乱及线粒体肿胀等现象(图 1C、D 和 E)。

表 4. 咪达普利对大鼠心肌线粒体功能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

分 组	丙二醛(μmol/g)	SOD(kU/g)	GSHPx(kU/g)
对照组	13.9 ± 1.8	36.9 ± 3.5	7.7 ± 0.8
模型组	32.6 ± 4.1 ^a	17.9 ± 2.1 ^a	2.5 ± 0.2 ^a
用药 2 组	23.3 ± 2.2 ^{bc}	28.7 ± 1.2 ^b	3.7 ± 1.9 ^b
用药 3 组	20.1 ± 1.8 ^{bc}	24.3 ± 2.2 ^{bc}	5.1 ± 0.4 ^{bc}
用药 1 组	28.3 ± 2.3 ^b	20.7 ± 3.1 ^{bc}	6.8 ± 0.7 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与模型组比较; c 为 $P < 0.05$, 与用药 1 组比较。

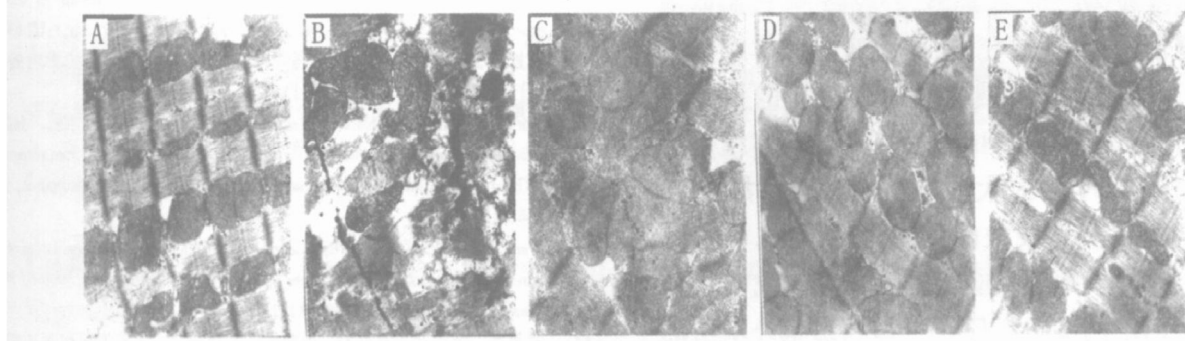


图 1. 咪达普利对大鼠心肌超微结构的影响(放大倍数 1.5×1000)

A 为对照组, B 为模型组, C 为用药 1 组, D 为用药 2 组, E 为用药 3 组。

3 讨论

舒张功能不全心力衰竭(DHF)发生发展的原因分为心脏内外两方面因素, 如在心脏缺血、压力负荷增加等原发疾病基础上, 导致心肌细胞、细胞外基质结构和功能异常^[6], 同时伴有心脏相关神经体液因素的变化。近些年神经体液因素特别是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活在 DHF 发生发展中的作用日趋受到人们的重视。研究发现, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的长期激活可引起心肌重塑、心脏僵硬增加和血流动力学恶化, 促进 DHF 发生发展。ACEI 全面阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活作用, 在 DHF 中具有保护作用。Yamamoto 等^[7]报道, ACEI 类药物盐酸替莫普利 0.2 mg/(kg·d)降低 DHF 大鼠心肌 I 型胶原 mRNA 的水平, 抑制心肌纤维化, 从而延缓疾病进程。Yoshida 等^[8]用 Dahl 盐敏感大鼠喂服 8% NaCl 的高盐饮食制造大鼠 DHF 模型, 用替莫普利[0.4 mg/(kg·d)]灌胃

3 周后进行指标观察, 发现替莫普利能抑制心室肥厚、纤维化和硬化, 改善心室的舒张功能, 抑制血流动力学的恶化, 提示替莫普利对进展期 DHF 的治疗有益。咪达普利作为一种有着较高选择性的 ACEI, 能有效维持心肌梗死后心力衰竭细胞内钙平衡^[9], 抑制左心室的重构, 改善左心室功能^[10, 11], 延缓心力衰竭进展^[12]。我们的实验证实咪达普利在 DHF 中同样具有保护作用。我们用腹主动脉缩窄的方式建立大鼠 DHF 模型, B 超发现术后 4 周模型组大鼠左心室肥厚和重塑, 舒张功能受损。同时血流动力学检查发现 DHF 大鼠收缩压、舒张压、LVSP 和 LVEDV 上升, 左室内压最大下降速率下降, T 值延长。LVEDV、左室内压最大下降速度和 T 值是反应左心室舒张功能的十分敏感的指标, 它们较心脏 B 超指标 E/A 比值灵敏度更高, 特异性更强。DHF 大鼠此三项指标的升高提示左心室舒张明显损害, 此改变与该组大鼠血压升高有关; 当给手术大鼠喂以咪达普利后, 检查结果发现大鼠血压下降, 左心室肥厚

减轻,舒张功能改善,提示 ACEI 类药物咪达普利同样具有保护 DHF 大鼠心功能的作用。

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)保护 DHF 的机制目前主要认为是通过改变心肌细胞外基质特别是纤维蛋白而实现的。ACEI 能有效减少心肌细胞外基质沉积,降低心肌僵硬程度^[13],从而改善舒张功能。引起 DHF 的原因有心肌细胞本身和细胞外基质结构和功能的异常等多方面的原因,那么在 DHF 中 ACEI 对于心肌细胞本身特别是线粒体损伤是否同样存在保护作用是我们本课题关注的问题。因为心肌的能量产生主要来自线粒体^[14],所以线粒体的损伤在心肌细胞损伤中起着至关重要的作用。以往的研究认为咪达普利能改善急性心肌梗塞后心肌线粒体的损伤^[15],但该药是否能有效保护 DHF 中线粒体的结构和功能尚未明确。我们的研究提示后负荷增加可以导致 DHF 大鼠心肌线粒体超微结构的改变,主要是线粒体肿胀,嵴崩解、外膜破裂、溶酶体酶释放,糖原消失,细胞核变形,肌节肌丝解体或扭曲成团。咪达普利组大鼠线粒体超微结构的损害减轻,发现出咪达普利对 DHF 大鼠心肌线粒体结构具有保护作用;同时 DHF 大鼠心肌丙二醛增加, SOD 和 GSHPx 下降,发现线粒体功能受到损害,咪达普利能有效改善受损的线粒体功能。据此我们认为 ACEI 对于 DHF 的保护不仅在于抑制细胞外基质的沉积及相关的心肌重塑,而且对于心肌细胞本身结构和功能亦具有保护作用。

[参考文献]

- [1] Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function [J]. *Circulation*, 2002, **105** (11): 1 387-393
- [2] Redfield MM. Understanding 'diastolic' heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2004, **350** (19): 1 930-931
- [3] Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33** (7): 1 948-955
- [4] Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Shibata R, Kusaba K, Tahara N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor pathway for adventitial vasa vasorum formation in hypertensive rat aorta [J]. *Hypertension*, 2002, **39** (1): 46-50
- [5] Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure [J]. *J Clin Invest*, 1976, **58** (3): 751-760
- [6] 王丽萍, 杨方. 基质金属蛋白酶及其抑制因子与心肌纤维化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, **13** (4): 517-519
- [7] Yamamoto K, Mano T, Yoshida J, Sakata Y, Nishikawa N, Nishio M, et al. ACE inhibitor and angiotensin II type 1 receptor blocker differently regulate ventricular fibrosis in hypertensive diastolic heart failure [J]. *J Hypertens*, 2005, **23** (2): 393-400
- [8] Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishikawa N, Ohtani T, et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure [J]. *Hypertension*, 2004, **43** (3): 686-691
- [9] Qiming Shao, Bin Ren, Vijayan Elimban, Paramjit S. Tappia, Nobuakira Takeda, Naranjan S. Dhalla. Modification of sarcolemmal Na⁺-K⁺-ATPase and Na⁺/Ca²⁺ exchanger expression in heart failure by blockade of renin-angiotensin system [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, (6): H2 637-646
- [10] 傅景霞, 杨祥坤. 咪达普利降压疗效及对左心室功能影响的观察[J]. 医学报道, 2002, **21** (11): 726
- [11] Saini HK, Shao Q, Musat S, Takeda N, Tappia PS, Dhalla NS. Imidapril treatment improves the attenuated inotropic and intracellular calcium responses to ATP in heart failure due to myocardial infarction [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, **144** (2): 202-211
- [12] Wang X, Sentex E, Saini HK, Chapman D, Dhalla NS. Upregulation of beta₂ adrenergic receptors in heart failure due to volume overload [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, **289** (1): H151-159
- [13] 刘雪平, 祝玮玮, 刘静静, 迟翔宇, 邵建华. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (1): 4-8
- [14] Jafri MS, Dudycha SJ, O'Rourke B. Cardiac energy metabolism: models of cellular respiration [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2001, **3** (1): 57-81
- [15] Monteiro P, Gala S, Nobre S, Carreira R, Goncalves LM, Providencia LA. Impact of imidapril on cardiac mitochondrial function in an ex-vivo animal model of global myocardial ischemia [J]. *Rev Port Cardiol*, 2005, **24** (1): 53-61

(此文编辑 胡必利)