

雌二醇对大鼠血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 及其 1 型受体表达的影响

张廷星, 吴可贵, 王华军, 林金秀

(福建医科大学附属第一医院高血压研究所, 福建省福州市 350005)

[关键词] 病理学与病理生理学; 雌二醇; 血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$; 血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体; 血管平滑肌细胞

[摘要] 目的 雌二醇对去卵巢 SD 大鼠血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 及其 1 型受体表达的影响。方法 24 只 12 周龄雌性 SD 大鼠随机分为 3 组: 去卵巢组、去卵巢加雌二醇(简称雌二醇)组和假手术组。测量术前和术后大鼠体重、血压, 检测血清雌二醇、血浆血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 、心脏、肾皮质、主动脉血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体 mRNA 的表达水平。并用离体培养血管平滑肌细胞, 检测雌二醇对血管平滑肌血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体 mRNA 表达的影响。结果 1. 三组大鼠在手术前体重没有明显差别, 三个月后, 与假手术组比较, 去卵巢组大鼠体重显著增加(475.8 ± 23.0 比 372.1 ± 13.1 , $P < 0.05$), 雌二醇组与假手术组比较无明显差别(387.3 ± 15.9 比 372.1 ± 13.1 , $P > 0.05$)。2. 术前三组大鼠血压没有明显的差别。三个月后, 去卵巢组大鼠血压明显升高(117.5 ± 7.6 比 104.4 ± 6.2 mm Hg, $P < 0.05$), 雌二醇组血压不升高, 与假手术组没有差别。3. 与假手术组比较, 去卵巢组血浆血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 浓度明显升高(617.7 ± 80.1 比 215.0 ± 26.7 , $P < 0.05$)。雌二醇组血浆血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 浓度与假手术组没有区别。4. 与假手术组比较, 去卵巢组心脏、肾脏、主动脉血管 mRNA 表达明显增加, 雌二醇组无显著差异。5. 体外培养血管平滑肌细胞, 在 0.2% 小牛血清培养基的条件下, 加入 10^{-6} mol/L 雌二醇, 从 4 h 开始抑制血管平滑肌细胞血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体 mRNA 的表达, 12 h 血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体 mRNA 的表达明显降低(0.65 ± 0.06 比 0.85 ± 0.07 , $P < 0.05$)。在 0.2% 小牛血清培养基的条件下, 10^{-5} 、 10^{-6} 和 10^{-7} mol/L 雌二醇呈浓度依赖性的抑制血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体 mRNA 的表达, 当雌二醇 10^{-6} mol/L 血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体 mRNA 的表达显著降低(0.67 ± 0.06 比 0.85 ± 0.07 , $P < 0.05$)。结论 1. 雌二醇可抑制血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 型受体的表达及降低血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 水平。2. 雌二醇对心血管系统作用可能通过降低血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 及其 1 型受体的表达

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effect of Estrogen on the Level of Angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$ and the Expression of Angiotensin AT1R mRNA in Sprague-Dawley Rat

ZHAN Tian Xin, WU Ke Gui, WANG Hua Jun, and LIN Jin Xiu

(The First Affiliated of Fujian Medical University Hypertension Institute, Fuzhou 350005, China)

[KEY WORDS] Estrogen; Angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$; Angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$ Type 1 Receptor; Vascular Smooth Muscle Cell

[ABSTRACT] **Aim** Aim To investigate the effect of estrogen on the level of angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$ (Ang $\text{Ang}(\text{I})$) and the expression of angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$ type 1 receptor (AT1R) mRNA in Sprague-Dawley (SD) Rat. **Methods** Twelve-week-old SD female rats were randomly allocated into three groups: 1) ovariectomy (OVX) group, 2) ovariectomy+ estrogen (OVX+ E2) group, and 3) sham operation (Con) group. Blood pressure and body weight were measured. The levels of Ang $\text{Ang}(\text{I})$ and estrogen were determined by radioimmunoassay. Expressions of AT1R mRNA in heart, kidney cortex, aorta vascular smooth muscle cell (VSMC) were detected by RT-PCR. Vascular smooth muscle cells from 8-week-old SD rats were cultured. The effect of on the expression of AT1R mRNA was detected by RT-PCR. **Result** Weight and blood pressure in three groups were not significantly different before ovariectomy. Three months after ovariectomy, weight and blood in ovariectomized rats were significantly higher than that in sham operation animals. Plasma Ang $\text{Ang}(\text{I})$ was highly increased and serum estrogen significantly lower in ovariectomized rats. No differences could be observed between the OVX+ E2 and the Con group with regard to the serum estrogen. So were plasma Ang $\text{Ang}(\text{I})$ levels. The expression of AT1R mRNA in OVX group rats' heart, kidney, aorta was significantly lower. The expressions of AT1R mRNA were inhibited by estradiol in depended concentration manner in VSMC. Estradiol (10^{-6} mol/L) remarkably inhibited the expression of AT1R mRNA in VSMC. **Conclusion** 1. Estrogen could inhibit the expression of AT1R mRNA and reduced plasma Ang $\text{Ang}(\text{I})$ level. 2. The effect of Estrogen on cardiovascular system may be rely on reducing Ang $\text{Ang}(\text{I})$ and AT1R level.

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 在机体的心血管活动与水电平衡调节中起

重要的作用, 影响细胞的生长、血管重塑、自由基的释放、水钠潴留^[1]。越来越多的证据表明雌二醇能影响 RAS^[2]。文献[3]报道口服雌二醇都能使血管紧张素原表达增加和血清血管紧张素原升高, 这个发现引起人们的重视, 如果同时伴随肾素水平的升

[收稿日期] 2006-06-19

[修回日期] 2007-01-23

[作者简介] 张廷星, 硕士研究生, 主治医师。通讯作者吴可贵, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。

高或即使肾素水平没有变化,都可能引起高血压以及其他心血管疾病发病率的增加。但是从目前流行病学观察,雌二醇替代治疗并没有使心血管疾病增加,相反,心血管发病率反而降低^[1,4]。本文通过观察雌二醇替代治疗对血压、血管紧张素(ANG)及其1型受体(angiotensin 1 type receptor, AT1R)表达的影响,探讨雌二醇对心血管系统作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组及其处理

所用动物购于上海西普尔一必凯实验动物有限公司,福建省高血压研究所动物饲养室饲养。饲养条件:大鼠每3~4只一笼,饲养在恒温($22 \pm 2^\circ\text{C}$)、恒湿($55\% \pm 5\%$),人工光照明暗各12 h的饲养室内。标准饲料(上海BK公司)和自来水自由取食饮水。24只12周龄雌性SD大鼠随机分为3组:第1组为去卵巢组,氯氨酮(剂量 0.2 mg/kg)腹腔注射麻醉后背部固定,距剑突下约3 cm处用75%酒精消毒,正中切口依次切开皮肤、皮下组织、腹部肌肉至腹膜,切口2~3 cm长,止血钳分开切口,镊子移开腹内组织,位于腰椎两侧肾后方一小球状物即卵巢,结扎卵巢动脉,切除双侧卵巢并在腹腔内注射少量青霉素,腹腔脏器复位后缝合腹膜及皮肤,75%的酒精消毒切口,手术后3天均给予青霉素8万单位加生理盐水腹腔注射预防感染。第2组为去卵巢后加服雌二醇组(简称雌二醇组),动物去卵巢后1周开始给予雌二醇替代灌胃治疗(雌二醇,倍美力,美国惠氏一艾尔斯特制药公司),剂量是每日 1 mg/kg ^[5]。第3组为假手术组,动物切开腹腔后缝合,未切除卵巢。各组大鼠均于3个月后处死。

1.2 血清雌二醇浓度检测

将大鼠断头取血,2 kr/min离心10 min,取上清液, -70°C 保存待测。测定采用放射免疫法,利用¹²⁵I标记的雌二醇放射免疫分析,以SN-682B-3型放射免疫 γ 计数器记录结果。雌二醇浓度结果以ng/L表示(雌二醇试剂盒由北京北方生物技术研究所提供)。

1.3 血压测定

采用RBP-P1型大鼠血压测定仪(中日友好医院临床研究所制造)在大鼠清醒状态下间接测量尾动脉收缩压。分组前,及手术后3个月各测一次血压。

1.4 血浆血管紧张素(ANG)浓度检测

按说明书,大鼠断头后取血3 mL,立即注入预

冷的含酶抑制剂(3.0 mmol/L EDTA二钠, 3.4 mmol/L 8-羟基喹啉, 3.2 mmol/L 二巯基丙醇)的试管中, 4°C 3 kr/min离心5 min,取上清液, -70°C 保存。测定采用¹²⁵I-ANG标记的放射免疫分析,SN-682B-3型放射免疫 γ 计数器记录结果。结果以ng/L表示(ANG试剂盒由北京北方生物技术研究所提供)。

1.5 血管紧张素(ANG)1型受体 mRNA 的检测

大鼠处死后迅速取出心脏、肾脏、血管,立即置于液氮中低温保存。切取心脏、肾脏皮质约60 mg及主动脉血管,用1 mL的TRIzol Reagent(GIBCO-BRL)匀浆裂解组织,在室温下孵育样品15 min,每个样本加氯仿200 μL ,混匀15 s,室温下孵育样品2~3 min, 4°C 12 kr/min离心15 min,将水相转移到一支新管,加等体积的异丙醇混匀,室温放置10 min, 4°C 12 kr/min离心15 min,除去上清,1 mL 75%乙醇洗涤一次,充分干燥RNA沉淀,用30 μL DEPC水溶解,紫外分光光度计测定其纯度及含量,A260/A280在1.8~2.0。取总RNA 1 μg 由逆转录酶(MBI Fermentas)逆转录成单连cDNA。3 μL cDNA用于PCR,AT1R引物序列为5'-CAG CTC GAG CAA CGT GTA AA-3', 3'-TCA AGT ACA CCG GAA TAC GG-3',产物长239 bp;对照物18S的引物序列为5'-CGA CGG ACC CAT TCG AAC GTC T-3', 3'-GCT ATT GGA GCT GCA ATT ACC G-3',产物长312 bp;以上引物由上海生物工程有限公司合成。AT1R mRNA的PCR扩增条件为 94°C 预变性5 min,然后 94°C 30 s $\rightarrow 59^\circ\text{C}$ 30 s $\rightarrow 72^\circ\text{C}$ 1 min,共35个循环。扩增结束后, 72°C 延伸10 min,扩增产物长度为239 bp,18S的扩增条件与AT1R相同,其产物长度为312 bp。Taq DNA polymerase由Promega Life Science提供。最后各扩增产物在1.5%琼脂凝胶中电泳,电泳结果在凝胶图象分析系统上扫描,AT1R的mRNA表达相对含量,用AT1R与18S的IOD的比值表示。

1.6 离体血管平滑肌细胞培养

取大鼠主动脉,去内皮后,采用贴块法培养血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)。细胞培养液用无酚红RPMI1640(Gibco),加10%小牛血清(FCS)。当细胞生长到融合状态时可以看到明显的峰和谷生长模。细胞的纯度用抗平滑肌的 α -actin抗体免疫荧光法鉴定,阳性染色细胞达95%。细胞的传代采用胰酶消化法,然后接种到细胞的培养瓶中。实验选用3到5代的细胞。

选用3~5代培养的VSMC,用0.125%的胰蛋白酶消化后,调成 5×10^7 个/L细胞数,接种于24孔板,每孔1 mL,培养24 h贴壁后,换用0.2% FCS的

PRMI 1640 培养基, 继续培养 24~48 h, 使 VSMC 处于 G₀/G₁ 期, 再进行干预实验。

1.7 雌二醇体外细胞干预试验

在细胞处于 G₀/G₁ 时, 加入雌二醇 (10^{-6} mol/L), 分别干预 0、2、4、12、24 h 后用 RT-PCR 方法检测 VSMC AT₁R mRNA 的表达。分别用 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} mol/L 雌二醇进行干预 12 h, 用 RT-PCR 方法检测不同雌二醇浓度对 AT₁R 的 mRNA 表达的影响。

1.8 细胞总 RNA 的提取及血管紧张素 ①型受体 mRNA 的检测

根据试剂说明书, 应用 UNIQ-10 总 RNA 分离试剂盒取细胞总 RNA。吸弃培养基, 用 PBS 洗 2 次, 0.125% 胰蛋白酶消化, 将溶解物转移至聚丙烯离心管中, 20℃ 500g 离心 5 min, 小心吸弃上清, 加入 RLT 液 350 μL, 用枪头混匀, 加入 75% 乙醇 350 μL, 混均匀, 将样品加入 UNIQ-10 柱中, 室温离心 1 min, 弃去收集管中的液体, 加 RW 液 500 μL 于柱中, 室温下放置 1 min, 10 kr/min 离心 1 min, 弃上清, 加入 RPE solution 500 μL, 10 kr/min 离心 1 min, 重复一次。在 50℃ 下加入焦磷酸二乙酯 (DEPC) 水 50 μL, 10 kr/min 离心 1 min。各取 10 μL 分别行 1.5% 琼脂糖电泳分析 RNA 质量以及紫外分光光度计测定 RNA 的纯度和浓度。然后按照 1.5 方法检测 AT₁R mRNA 的表达情况。

1.9 统计学分析

用 SPSS 统计软件处理, 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表述; 组间比较采用多样本均数的 one-way ANOVA 检验, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 大鼠血清雌二醇与血管紧张素 ①浓度比较

去卵巢组雌二醇水平明显低于假手术组, 而 Ang ①浓度明显增高。雌二醇组血清雌二醇、Ang ①浓度与假手术组无明显差异 (表 1)。

表 1. 大鼠雌二醇与血管紧张素 ①浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

分 组	雌二醇水平	Ang ①浓度
假手术组	244.6 ± 23.1	215 ± 26.7
去卵巢组	7.7 ± 3.9 ^a	617.7 ± 80.0 ^b
雌二醇组	265.5 ± 38.8	198.4 ± 35.6

b 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较。

2.2 雌二醇对去卵巢大鼠血压的影响

三组大鼠手术前收缩压没有明显的差别, 手术

后三个月去卵巢组血压高于手术前、假手术组和雌二醇组, 雌二醇组与假手术组没有明显的差别 (表 2)。

表 2. 雌二醇替代治疗前后三组大鼠血压变化 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

分 组	手术前	手术后 3 个月
假手术组	103.8 ± 7.4	104.4 ± 4.5
去卵巢组	104.4 ± 6.2	117.5 ± 7.6 ^{ac}
雌二醇组	102.5 ± 7.5	106.9 ± 5.3

a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较; c 为 $P < 0.05$, 与手术前比较。

2.3 雌二醇治疗对大鼠体重的影响

三组大鼠体重在手术前无明显差异, 手术后三个月去卵巢组明显增高, 而雌二醇组与假手术组相比无明显差异 (表 3)。

表 3. 三组大鼠治疗前后体重比较 ($\bar{x} \pm s$, g)

分 组	手术前	手术后 3 个月
假手术组	252.1 ± 7.4	372.1 ± 13.1
去卵巢组	253.0 ± 6.8	475.8 ± 23.0 ^a
雌二醇组	249.0 ± 8.3	387.3 ± 15.9

a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较。

2.4 雌二醇对大鼠心脏、肾皮质、主动脉血管紧张素 ①型受体 mRNA 表达的影响

去卵巢组大鼠主动脉 AT₁R mRNA 在心脏、肾皮质、主动脉血管的表达均增加, 雌二醇组表达降低, 与假手术组没有明显差异 (表 4)。

表 4. 三组大鼠心 (A)、肾皮质 (B)、主动脉血管紧张素 ①型受体 mRNA 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	心脏	肾脏	主动脉
假手术组	0.60 ± 0.21	0.58 ± 0.06	0.32 ± 0.05
去卵巢组	0.94 ± 0.27 ^a	0.89 ± 0.14 ^a	0.48 ± 0.13 ^a
雌二醇组	0.62 ± 0.19	0.70 ± 0.05	0.34 ± 0.03

a 为 $P < 0.05$, 与假手术组比较

2.5 雌二醇对培养主动脉平滑肌细胞血管紧张素 ①型受体 mRNA 表达的影响

2.5.1 干预不同时间的影响 对照实验发现 AT₁R mRNA 的表达在 24 h 实验过程没有明显变化 (表 5)。用 10^{-6} mol/L 雌二醇干预 4 h 后 AT₁R mRNA 的表达开始下降, 12 h 后 AT₁R mRNA 的表达下降最明显, 最大幅度为 22% (表 5)。

表 5. 雌二醇干预不同时间血管紧张素 ①型受体 mRNA 的表达量 ($\bar{x} \pm s$)

时间 (h)	AT1R 与 18S 的比值	
	对照实验	雌二醇干预
0	0.85 \pm 0.07	0.85 \pm 0.07
2	0.86 \pm 0.07	0.81 \pm 0.08
4	0.86 \pm 0.05	0.70 \pm 0.11
12	0.87 \pm 0.04	0.65 \pm 0.06 ^a
24	0.86 \pm 0.08	0.76 \pm 0.09

a 为 $P < 0.05$, 与 0 h 比较。

2.5.2 不同浓度雌二醇干预的影响 分别用 10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵ mol/L 雌二醇干预 12 h 后发现, 培养的血管平滑肌 AT1R mRNA 的表达呈浓度依赖性地下降(表 6)。

表 6. 不同浓度的雌二醇干预时血管紧张素 ①型受体 mRNA 的表达量 ($\bar{x} \pm s$)

雌二醇浓度(mol/L)	AT1R 与 18S 的比值
0	0.85 \pm 0.06
10 ⁻⁷	0.82 \pm 0.067
10 ⁻⁶	0.67 \pm 0.06 ^a
10 ⁻⁵	0.64 \pm 0.04 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与 0 比较。

3 讨论

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)有许多生理功能, 主要由肾素、血管紧张素 ①、AT1R 等组成, AT1R 是 RAS 的最重要的组成部分, Ang ①的生理功能主要通过 AT1R 来实现, 因而 AT1R 的表达水平是调节整个 RAS 系统的活性, 并在心血管疾病的发生和发展的病理生理过程中起重要的作用^[2,6,8]。RAS 系统激活被认为是心脏和血管病理生理的不利因素。有研究表明口服雌二醇促进血管紧张素原的合成及血清血管紧张素原水平升高^[9]。如同时伴随肾素水平的升高或即使没有变化, 都可能引起高血压及其他心血管疾病发病率增加。而大量的临床观察和实验研究认为雌二醇对心血管疾病有保护作用。本实验结果表明去卵巢大鼠血浆 Ang ①水平升高, 予雌二醇替代治疗后血浆 Ang ①水平降低与假手术组没有明显的差别, Heribert Schunkert 等^[3]用放射免疫方法测定血浆肾素水平, 结果无论是口服雌二醇还是通过皮下给药雌二醇替代治疗均可降低血浆肾素水平, 这可能是雌二醇通过影响肾素水平而导致血浆 Ang ①水平的降低。但

是, 目前关于雌二醇对肾素的影响还存在争议, 有些实验结果雌二醇替代治疗使肾素水平和肾素原升高, 但是并不伴随肾素活性的增加, 因此雌二醇可能是通过抑制肾素活性致使血浆 Ang ①水平降低^[10]。本研究结果也发现雌二醇组大鼠血浆 Ang ①浓度下降, 也可能与肾素的活性有关, 至于雌二醇对局部 Ang ①水平的影响是否一致, 目前还没有这方面的报道。但已有动物实验表明雌二醇替代治疗能抑制肾皮质、血管、肺等组织血管紧张素转化酶 mRNA 的表达和血管紧张素转化酶的活性^[11], 因此, 雌二醇有可能降低局部 Ang ①的浓度, 从而抑制局部肾素-血管紧张素系统。

血管紧张素(Ang) ①的大部分生理功能是通过 AT1R 来实现的, AT1R 的在体内及体外的表达受血管紧张素 ①水平、血脂、钠盐等多种因素的调节, 提高 Ang ①的生物学效应^[2,12,13]。但也有人认为, 雌二醇除了影响血浆 Ang ①、血脂、水盐外, 还可直接影响 AT1R 的表达, 国外有文献报道体内雌二醇缺乏可使血管平滑肌、肾小球和肾上腺的 AT1R mRNA 表达增加, 而雌二醇在体内外都可下调 AT1R mRNA 在血管平滑肌、肾小球和肾上腺的表达, 降低血管对 Ang ①的反应^[2,9]。本实验结果表明, 体内雌二醇缺乏时 AT1R mRNA 不仅在血管平滑肌细胞中表达增加, 在心肌组织和肾脏皮质中的表达也增加, 雌二醇替代治疗后可降低 AT1R mRNA 在血管平滑肌、心肌、和肾脏皮质等部位的表达。在体外雌二醇也可抑制血管平滑肌细胞 AT1R mRNA 的表达, 在体外雌二醇呈时间和浓度依赖性地抑制血管平滑肌细胞 AT1R mRNA 的表达, 这个作用可被雌二醇受体拮抗剂 ICI 182780 和他莫昔芬阻断^[14], 可见雌二醇对 AT1R mRNA 表达的调节是通过雌二醇受体起作用的。有学者认为雌二醇不仅通过受体抑制 AT1R mRNA 转录, 还可促使 mRNA 的降解, 降低 AT1R 在组织中的密度^[14]。此外, 雌二醇替代治疗抑制 AT1R 的表达的机制还不清楚, 但已发现在 AT1R 基因的 5' 端存在着雌二醇反应元件(ERE)。因此, 雌二醇有可能与 ERE 结合, 直接调节 AT1R mRNA 的转录^[15]。

目前, 尽管有许多基础实验表明雌二醇具有心血管有益的保护作用, 如能改善血脂代谢, 能促进 NO 的合成, 抑制 RAS 系统等, 但是大规模的临床随访试验 HERS、WHI 等研究结果并不支持雌二醇对心血管有保护作用的观点^[9,16]。有文献报道雌二醇通过皮下替代治疗能抑制血管紧张素原的表达和降低交感神经活性, 并降低血压, 而口服雌二醇却刺激

血管紧张素原的表达却对交感神经和血压没有影响^[17]。可见雌二醇对心血管系统的作用是复杂的,如在绝经开始后马上就给予小剂量雌二醇替代治疗,而且通过皮下途径给药是否能更好地进行心血管疾病的一级预防,目前,还没有这方面的资料。

[参考文献]

- [1] Dai-Do D, Espinosa E, Liu G. 17 β estradiol inhibits proliferation and migration of human vascular smooth muscle cells: similar effects in cells from postmenopausal females and males [J]. *Cardiovasc Res*, 1996, **32** (5): 980-985.
- [2] Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, Kahlert S, Strehlow K, Senkranz S, et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo [J]. *Circulation*, 1998, **97** (22): 2 197-201.
- [3] Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derks FH, Kurzinger S, Riegger GA, et al. Effect of estrogen replacement therapy on renin-angiotensin system in postmenopausal women [J]. *Circulation*, 1997, **95** (1): 39-45.
- [4] Edmunds E, Lip GY. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective [J]. *QJM*, 2000, **93** (2): 135-145.
- [5] Stomati M, Bernardi F, Luisi S, Puccetti S, Casarosa E, Liut M, et al. Conjugated equine estrogens, estrone sulphate and estradiol valerate oral administration in ovariectomized rats: effects on central and peripheral allopregnanolone and β -endorphin [J]. *Maturitas*, 2002, **43** (3): 195-206.
- [6] 刘建平, 唐波, 何国祥. 外加电场诱导大鼠血管平滑肌细胞形态及迁移行为变化与血管紧张素 α_1 受体和血小板源生长因子受体的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (3): 189-193.
- [7] Cohn JN. What is the role of angiotensin receptor blockade in cardiovascular protection [J]. *Am Heart J*, 2006, **152** (5): 859.
- [8] Ferrario CM. Role of Angiotensin II in Cardiovascular Disease Therapeutic Implications of More Than a Century of research [J]. *J Ren Ang Aldost Syst*, 2006, **7** (1): 3-14.
- [9] Hinojosa-Laborde C, Craig T, Zheng W, Ji H, Haywood JR, Sandberg K. Ovariectomy augments hypertension in aging female Dahl salt-sensitive rats [J]. *Hypertension*, 2004, **44** (4): 405-409.
- [10] Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women [J]. *Hypertension*, 1999, **33** (5): 1 190-194.
- [11] Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chajipell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin converting enzyme mRNA [J]. *Hypertension*, 1999, **33** (1 Pt 2): 323-328.
- [12] Nickenig G, Sachinidis A, Michaelson F. Upregulation of vascular angiotensin II Receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 1997, **95** (2): 473-478.
- [13] 王晓虹, 刘进军, 于玮, 苏兴利, 高广道. 长托普利影响压力负荷性大鼠肥厚心肌血管紧张素 α_1 型受体和 2 型受体表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (9): 750-754.
- [14] Nickenig G, Strehlow K, Wassmann S, Baumer AT, Albury K, Sauer H. Differential effects of estrogen and progesterone on AT(1) receptor gene expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2000, **102** (15): 1 828-833.
- [15] Wu Z, Maric C, Roesch DM, Zheng W, Verbalis JG, Sandberg K. Estrogen regulates adrenal angiotensin AT1 receptors by modulating AT1 receptor translation [J]. *Endocrinology*, 2003, **144** (7): 3 251-261.
- [16] Solomon CG, Dluhy RG. Rethinking postmenopausal hormone therapy [J]. *N Engl J Med*, 2003, **348** (7): 579-580.
- [17] Dubey RK, Oparil S, Imthum B, Jackson EK. Sex hormones hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, **53** (3): 688-708.

(此文编辑 胡必利)

SOUTH CHINA JOURNAL OF CARDIOLOGY

稿 约

《South China Journal of Cardiology》为国内外公开发行的心血管病学及其相关学科的专业学术期刊,创刊于 2000 年,由广东省卫生厅主管,广东省心血管病研究所主办,香港心脏专科学院协办,国内刊号为 CN44-1512/R,国际刊号为 ISSN 1009-8933,并由邮局向全国发行,邮购代号为 46-243,国外发行为中国国际图书贸易总公司,国外代号为 Q8184,国际大 16 开本,季刊,是目前中国内地唯一向国外公开发行的英文版心血管病专业性学术期刊。

本刊由中华医学会心血管病分会副主任委员、广东省医学会心血管病分会主任委员林曙光教授、香港心脏专科学院主席刘柱柏教授担任主编,编辑委员会由国内知名心血管病专家及香港心脏专科学院委员组成,并邀请了一批国外著名心血管专业的专家作为国际编辑委员,以心血管科的高、中级医疗、科研、预防和教学人员为主要读者对象;本刊贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,深入报道心血管病学领域的科研成果和临床诊疗经验,侧重于有创新、有价值的论著,积极推动国内外心血管病学科的学术交流,是对外反映我国心血管专业最新研究进展和学科发展水平的桥梁和窗口。

本刊辟有临床研究、基础研究、专题评论、继续教育讲座、综述、学术讨论、学术动态、病例报告、临床病理(例)讨论、技术与方法等栏目,另专门辟有读者一作者一编者对话栏目,提供一个作者、读者交换意见的园地,以便了解广大读者的需要,提高杂志的质量,更好地为读者和作者服务。我们热诚地欢迎您的来稿。对述评、学术讨论、专题会议纪要和技术方法等方面的稿件则主要为约稿。

让我们共同努力,将《South China Journal of Cardiology》办得越来越好,为加强国际学术交流,推动中国心血管学科发展走向世界做出更好的贡献!

《岭南心血管病杂志》编辑部

2006 年 6 月