

[文章编号] 1007-3949(2008)16-01-0033-05

• 实验研究 •

卡托普利对同型半胱氨酸硫内酯损伤血管内皮功能的保护作用

刘玉晖^{1,2}, 游宇³, 宋涛², 吴树金², 柏勇平⁴, 刘立英²

(1. 江西中医学院药学院, 江西省南昌市 330004; 2. 中南大学药学院, 湖南省长沙市 410078;

3. 南昌大学附属第一医院消化内科, 江西省南昌市 330006; 4. 中南大学湘雅医院心血管内科, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 病理学与病理生理学; 卡托普利; 同型半胱氨酸硫内酯; 对氧磷酶 1; 血管紧张素转化酶; 核因子 KB

[摘要] 目的 探讨卡托普利对同型半胱氨酸硫内酯所致在体大鼠血管内皮功能损伤的保护作用及其机制。方法 采用同型半胱氨酸硫内酯(50 mg/kg)灌胃 8 周的方法造成大鼠的血管内皮损伤模型, 治疗组同时给予卡托普利(10、20、40 mg/kg)进行灌胃。检测血管内皮依赖性舒张反应、血中对氧磷酶 1、血管紧张素转化酶活性, 血管组织内皮细胞核因子 KB 活性; 肝组织中对氧磷酶 1 mRNA 表达水平。结果 同型半胱氨酸硫内酯显著抑制大鼠胸主动脉的内皮依赖性舒张反应, 导致大鼠血清对氧磷酶 1 活性的降低, 肝组织对氧磷酶 1 mRNA 表达下调; 同型半胱氨酸硫内酯同时激活血管内皮细胞核因子 KB 活性; 卡托普利呈剂量依赖性地改善同型半胱氨酸硫内酯损伤的大鼠胸主动脉的内皮依赖性舒张反应, 抑制血管内皮细胞核因子 KB 活性; 同时降低血清中血管紧张素转化酶活性、维持对氧磷酶 1 活性、促进对氧磷酶 1 mRNA 的表达。结论 卡托普利对同型半胱氨酸硫内酯所致大鼠血管内皮功能损伤具有保护作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Protective Effects of Captopril on Vascular Endothelial Dysfunction Induced by Homocysteine Thiolactone in Rat in Vivo

LIU Yu-Hui^{1,2}, YOU Yu³, SONG Tao², WU Shu-Jin², BAI Yong-Ping⁴, and LIU Li-Ying²

(1. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China;

2. Department of Pharmacology, Pharmaceutical College, Central South University, Changsha, Hunan, 410078, China; 3. Department of Digestive Medicine, The First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang Jiangxi, China; 4. Department of Cardiovascular Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Captopril; Homocysteine Thiolactone; Paraoxonase1; Angiotensin Converting Enzyme; NF- κ B

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of captopril on vascular endothelial dysfunction induced by homocysteine thiolactone in rat in vivo. **Methods** The model of hyperhomocysteinemia (HHcy) in rats was induced by intragastric gavaged HTL, and the intervention groups were intragastric gavaged captopril in water. After treatment of 8 weeks, endothelium dependent relaxation (EDR) of aortic rings were examined. Activity of paraoxonase1 (PON1) and angiotensin converting enzyme (ACE) in serum were analyzed. The masculine cell ratio of NF- κ B P65 were detected by immunohistochemistry in vascular of rats. **Results** HTL significantly inhibited EDR induced by ACh, induced the activation of NF- κ B P65 of vascular endothelium cell in rats; degraded the activity of PON1 and SOD in serum; down regulated the PON1 mRNA in the liver. Captopril could improve the EDR response and maintain the activity of PON1; up regulated the PON1 mRNA in the liver in dose dependent manner. Captopril simultaneously inhibited the activation of NF- κ B P65 of vascular endothelium cell in rats. **Conclusion** Captopril could protect vascular endothelial function induced by homocysteine thiolactone in rats.

高同型半胱氨酸血症(homocysteine, Hcy)是导致心脑血管疾病一个独立的危险因素^[1]。研究表明, 高 Hcy 致病的病理学基础与 Hcy 在体内转变成同型

半胱氨酸硫内酯(homocysteine thiolactone, HTL)有关^[2]。HTL 作为 Hcy 的代谢产物之一, 可启动机体的氧化应激等多种途径在动脉粥样硬化的发生发展过程中发挥重要作用^[3]。

血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)具有抗高血压、抗心衰、抗动脉粥样硬化、抗平滑肌细胞增殖等作用, 动物实验与临床研究表明 ACEI 类药物有抗氧化应激和保护血管内皮细胞的作用, 能够逆转高血压、心力衰竭、动

[收稿日期] 2007-08-20

[修回日期] 2007-12-06

[作者简介] 刘玉晖, 博士, 主要从事心血管药理研究, 联系电话为 0791-7118919, E-mail 为 liuyuhui77@126.com。游宇, 博士, 研究方向为内科学疾病发病机理, 联系电话为 0791-8692540, E-mail 为 youyu2004@hotmail.com。宋涛, 博士, 研究方向为心血管药理学, 联系电话为 0731-2355085, E-mail 为 csust@hotmail.com。

动脉硬化与高血脂引起的内皮功能损伤等作用^[4,5]。

本实验拟通过同型半胱氨酸硫内酯灌胃对大鼠血管内皮功能的影响,观察含巯基和不含巯基的ACEI以及巯基供体N-乙酰半胱氨酸对同型半胱氨酸硫内酯所致血管功能损伤的保护作用的差异,并初步探讨其相关机制。

1 材料与方法

1.1 试剂

同型半胱氨酸硫内酯、乙酸苯酯购自Sigma公司产品,卡托普利、依那普利是华北制药股份有限公司馈赠,N-乙酰半胱氨酸购自碧云天生物技术研究;一氧化氮(nitro oxide, NO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)等生化实验测试盒购自南京建成生物工程公司,ACE生化试剂盒购自海军总医院。血管紧张素①放射免疫试剂盒、⑥酮-前列腺素-F1 α 放射免疫试剂盒购自北京北方生物技术研究;抗鼠核因子 κ BP65一抗购自Sant Cruz公司。

1.2 实验设计与分组

雄性Sprague Dawley大鼠56只,体重 160 ± 20 g,随机分为7组,每组8只:对照组:每天用生理盐水灌胃一次;④HTL损伤组:将HTL溶解于生理盐水中,50 mg/kg,每天灌胃一次;④高剂量卡托普利组:HTL 50 mg/kg与卡托普利40 mg/kg,每天灌胃一次;中剂量卡托普利组:HTL 50 mg/kg与卡托普利20 mg/kg,每天灌胃一次;低剂量卡托普利组:HTL 50 mg/kg与卡托普利10 mg/kg,每天灌胃一次;依那普利(Ena)组:HTL 50 mg/kg与依那普利20 mg/kg,每天灌胃一次;⑧N-乙酰半胱氨酸组(NAC):HTL 50 mg/kg与N-乙酰半胱氨酸200 mg/kg,每天灌胃一次。灌胃共8周,大鼠分笼喂养,自由饮水,补充普通饲料。

1.3 血清血管紧张素转化酶活性的测定

马尿酸甘氨酸在血清紧张素转化酶的作用下水解成马尿酸及甘氨酸甘氨酸,用乙酸乙酯提取马尿酸,蒸干后溶于氯化钠溶液,在紫外分光光度计228 nm处测定马尿酸的含量。具体操作按照试剂盒说明进行。

1.4 ⑥酮-前列腺素-F1 α 含量测定

测定原理:药盒采用放射免疫分析方法,应用竞争机制原理,自动放免仪测定沉淀物的放射性计数。经过适当的数据处理后可以得到标准曲线,从标准曲线上查出被测样品的含量。

1.5 血清丙二醛含量、一氧化氮水平、超氧化物歧化酶活性测定

按照试剂盒说明进行。

1.6 血管环的制备及舒张功能的检测

大鼠在3%水合氯醛麻醉下,颈总动脉放血处死,快速打开胸腔,取出胸主动脉,立即置于充以95% O₂、5% CO₂混合气体的4℃克氏液(含NaCl 118 mmol/L, KCl 4.7 mmol/L, MgSO₄ 1.2 mmol/L, NaHCO₃ 25 mmol/L, KHPO₄ 1.2 mmol/L, CaCl₂ 2.5 mmol/L, 葡萄糖 11 mmol/L, Na₂-EDTA 0.03 mmol/L)中;洗去血管内血液,分离并去除动脉外脂肪和结缔组织,截取约4 mm长的血管环,用两个不锈钢钩固定后放入含克氏液的浴槽中,充以95% O₂和5% CO₂混合气体,用张力换能器将血管环张力变化记录于二道生理记录仪。用恒温水浴泵维持浴槽温度于37℃,给予2 g静息张力,平衡90 min后开始实验。用 10^{-6} mol/L苯肾上腺素收缩血管,待张力达到坪值后,记录累加浓度的乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)($1 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-6}$ mol/L)引起的血管舒张反应,用ACh的量效曲线判断血管内皮依赖性舒张反应的变化。记录累加浓度硝普钠引起的舒张反应,用量效曲线和松弛百分率表示血管环的内皮依赖性和非内皮依赖性舒张反应。

1.7 血清对氧磷酶1活性的测定

对氧磷酶(paraoxonase, PON)可水解乙酸苯酯(Phenylacetate, PA)为乙酸和苯酚,苯酚在270 nm波长处有强吸收峰;在一定浓度内,其浓度与吸光度呈线形关系;单位时间生成的苯酚量可反映对氧磷酶的活性。参照文献[6]方法,以乙酸苯酯为底物,测定血清HDL/PON-1对PA的水解速度;取反应缓冲液(CaCl₂ 2 mmol/L, Tris/HCl 0.1 mmol/L, pH=8.0)1.3 mL,加入5 mmol/L的乙酸苯酯150 μ L,在25℃孵育20 min后,加入1:10稀释的血清样本50 μ L,反应90 s,用EDTA 100 μ L(0.5 mol/L)终止反应,同时用血清加底物做对照。所用底物每次新鲜配制。用紫外分光光度计在270 nm波长处测定吸光度值;同时以苯酚(0.0625、0.125、0.25、0.5、1.0 mmol/L和2.0 mmol/L)1.5 mL加100 μ L EDTA(0.5 mol/L),在270 nm波长处测定吸光度值,以吸光度值为纵坐标,苯酚浓度为横坐标作标准曲线。酶的活性单位定义为:每分钟催化1 μ mol/L乙酸苯酯水解所需的酶量为1U。单位体积血清PON-1活性以kU/L表示。

1.8 逆转录cDNA合成

总RNA 1.5 μ g,加DEPC处理水至9.75 μ L,

70℃水浴 10 min, 依次加入 25 mmol/L $MgCl_2$ 4 μ L, 10 \times buffer 2 μ L, 10 mmol/L dNTP Mix 2 μ L, 随机引物 1 μ L, 核酸酶抑制剂 0.5 μ L, AMV 反转录酶 0.75 μ L, 总反应体系 20 μ L, 42℃ 60 min, 99℃ 5 min 后置于冰上, -20℃保存备用。本实验所用引物核苷酸序列(根据 DNASTAR 软件自行设计, 由北京鼎国公司合成) PON-1 (287 bp) 上游引物为 5'-TGC TGG CTC ACA AGA TTC AG-3' 下游引物为 5'-AGC AGC GAC TGT CGT ACC TT-3'; β -actin (432 bp) 上游引物为: 5'-TCA GGT CAT CAC TAT CGG CAA-3' 下游引物为 5'-AAA GAA AGG GTG TAA AAC GCA-3'。

1.9 聚合酶链反应^[7]

用聚合酶链反应测不同处理因素对大鼠肝脏对氧磷 1 mRNA 表达的影响, 反应条件如下: 94℃预变性 4 min, 94℃变性 50 s \rightarrow 58℃退火 60 s \rightarrow 72℃延伸 120 s, 循环 40 周, 延伸 10 min。PON-1 的预计扩增产物长度为 287 bp, β -actin 的预计扩增产物长度为 432 bp。扩增完后取等 5 μ L 的 PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, EB 染色后摄片, 用 Imagemaster VDS 图像分析软件测定产物条带的积分光密度值 (OD)。以 $OD_{PON-1}/OD_{\beta-actin}$ 代表 PON-1 mRNA 表达量的相对多少进行半定量分析。

1.10 血管组织中核因子 P65 活性的检测

采用免疫组织化学法。免疫组织化学阳性及半定量判断标准: 阳性细胞表现为胞浆或胞核黄染, 以染成棕黄色或深棕色为阳性细胞, 无黄染色者为阴性细胞, 选取细胞分布均匀的 5 个高倍 ($\times 400$) 视野作为观察区, 计数 5 个视野内细胞数和阳性细胞数, 计算阳性细胞率。

1.11 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异比较用方差分析及 Newman-Student 多重比较 t 检验分析, 由 SPSS 11.0 统计软件完成。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卡托普利对大鼠血清血管紧张素转化酶活性、 α -酮-前列腺素-F1 α 浓度影响

依那普利组与卡托普利组血清的 ACE 活性明显低于正常组, 依那普利组与卡托普利组之间也存在显著性差异 ($P < 0.05$), HTL 组、NAC 组与正常组之间 ACE 活性差异无显著性。与正常组相比, HTL 组 α -酮-前列腺素-F1 α 浓度显著降低 ($P < 0.01$), NAC 组与正常组之间无显著性差异。依那普利组

与卡托普利组血清 α -酮-前列腺素-F1 α 浓度明显高于 HTL 组及正常组 ($P < 0.01$, 表 1)。

2.2 卡托普利对大鼠血清丙二醛、硝酸盐含量与超氧化物歧化酶、对氧磷酶 1 活性的影响

与正常组相比, HTL 明显降低血清硝酸盐含量、丙二醛含量显著增加, SOD 与 PON-1 活性明显降低 ($P < 0.01$), 低、中、高浓度卡托普利组均能升高血清中硝酸盐含量以及 SOD、PON-1 活性、降低血清丙二醛含量 ($P < 0.01$), 而依那普利组与高剂量卡托普利组之间存在显著性差异 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.3 卡托普利对大鼠内皮依赖性舒张反应的影响

与正常组相比, HTL 能够显著降低 EDR ($P < 0.01$), 低、中、高浓度卡托普利组均能保护 HTL 对 EDR 的损伤, 依那普利组与高剂量卡托普利组之间存在显著性差异 ($P < 0.05$)。各处理组对于 SNP 诱导的非内皮依赖性舒张反应均无影响 ($P > 0.05$, 图 1)。

2.4 卡托普利对大鼠肝组织中 PON-1 mRNA 水平的影响

与正常组相比, HTL 可以明显下调 PON-1 mRNA 表达, 卡托普利、依那普利与 NAC 显著性抑制 HTL 下调 PON-1 mRNA 表达的作用, 与 HTL 组相比有显著差异 ($P < 0.01$); 依那普利组与高剂量卡托普利组之间差异存在显著性 ($P < 0.05$, 图 2)。

2.5 卡托普利对大鼠血管内皮细胞中核因子 κ B P65 活性的影响

如图 3 与表 3 所示, 与正常组相比, HTL 可以显著激活血管中内皮细胞核因子 κ B 活性, 表现为活化的核因子 κ B P65 表达于血管内皮细胞核中 ($P < 0.01$)。卡托普利、NAC 能够明显抑制核因子 κ B 激活 ($P < 0.01$)。高剂量卡托普利与依那普利两组差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表 1. 大鼠血清血管紧张素转化酶活性、血管紧张素 α -酮-前列腺素-F1 α 的浓度 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

分 组	ACE (nmol/L/min)	α -酮-前列腺素- F1 α (ng/L)
正常组	39.8 \pm 4.5	44.2 \pm 4.4
HTL (50 mg/kg) 组	41.2 \pm 5.2	30.5 \pm 3.3 ^a
Cap (10 mg/kg) + HTL 组	33.6 \pm 3.8 ^{ab}	52.4 \pm 5.2 ^a
Cap (20 mg/kg) + HTL 组	27.6 \pm 3.0 ^{ab}	58.3 \pm 6.2 ^a
Cap (40 mg/kg) + HTL 组	23.5 \pm 2.8 ^{ab}	66.7 \pm 8.2 ^{ab}
Ena (20 mg/kg) + HTL 组	18.5 \pm 3.5 ^a	59.6 \pm 5.8
NAC (200 mg/kg) + HTL 组	38.1 \pm 4.2	42.7 \pm 2.8

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较, b 为 $P < 0.05$, 与依那普利组比较。

表 2. 大鼠血清中丙二醛、一氧化氮含量以及超氧化物歧化酶、对氧磷酶 1 活性 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

分 组	丙二醛 (nmol/L)	SOD (kU/L)	PON-1 (kU/L)	NO (10^{-6} mol/L)
正常组	3.6 \pm 1.0	405.2 \pm 24.2	14.8 \pm 1.7	12.4 \pm 1.7
HTL (50 mg/kg) 组	9.8 \pm 1.1 ^a	149.6 \pm 28.5 ^a	3.9 \pm 1.3 ^a	2.8 \pm 0.7 ^a
Cap (10 mg/kg) + HTL 组	5.8 \pm 1.2 ^b	298.6 \pm 34.2 ^b	8.6 \pm 1.5 ^b	6.5 \pm 1.5 ^b
Cap (20 mg/kg) + HTL 组	4.4 \pm 1.0 ^b	335.5 \pm 39.7 ^b	10.4 \pm 1.2 ^b	9.1 \pm 1.6 ^b
Cap (40 mg/kg) + HTL 组	3.8 \pm 0.9 ^b	386.5 \pm 32.6 ^b	12.5 \pm 1.5 ^b	10.9 \pm 1.1 ^b
Ena (20 mg/kg) + HTL 组	7.0 \pm 1.2 ^{bc}	264.8 \pm 44.6 ^{bc}	7.3 \pm 1.4 ^{bc}	7.9 \pm 1.4 ^{bc}
NAC (200 mg/kg) + HTL 组	4.2 \pm 0.8 ^b	349.6 \pm 42.6 ^b	10.6 \pm 1.5 ^b	8.8 \pm 1.2 ^b

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较, b 为 $P < 0.01$, 与同型半胱氨酸硫酸脂组比较, c 为 $P < 0.05$, 与卡托普利组(40 mg/kg)比较。

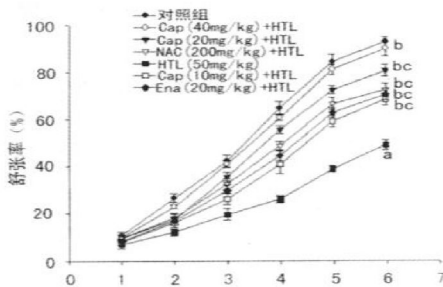


图 1. 乙酰胆碱诱导的内皮依赖性舒张反应。

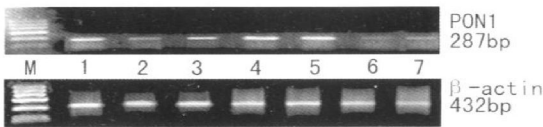


图 2. 不同处理因素对大鼠肝脏对氧磷 1 mRNA 表达的影响

1 为正常组; 2 为 Cap(10 mg/kg) + HTL 组; 3 为 Cap(20 mg/kg) + HTL 组; 4 为 Cap(40 mg/kg) + HTL 组; 5 为 NAC(200 mg/kg) + HTL 组; 6 为 HTL(50 mg/kg); 7 为 Ena(20 mg/kg) + HTL 组。

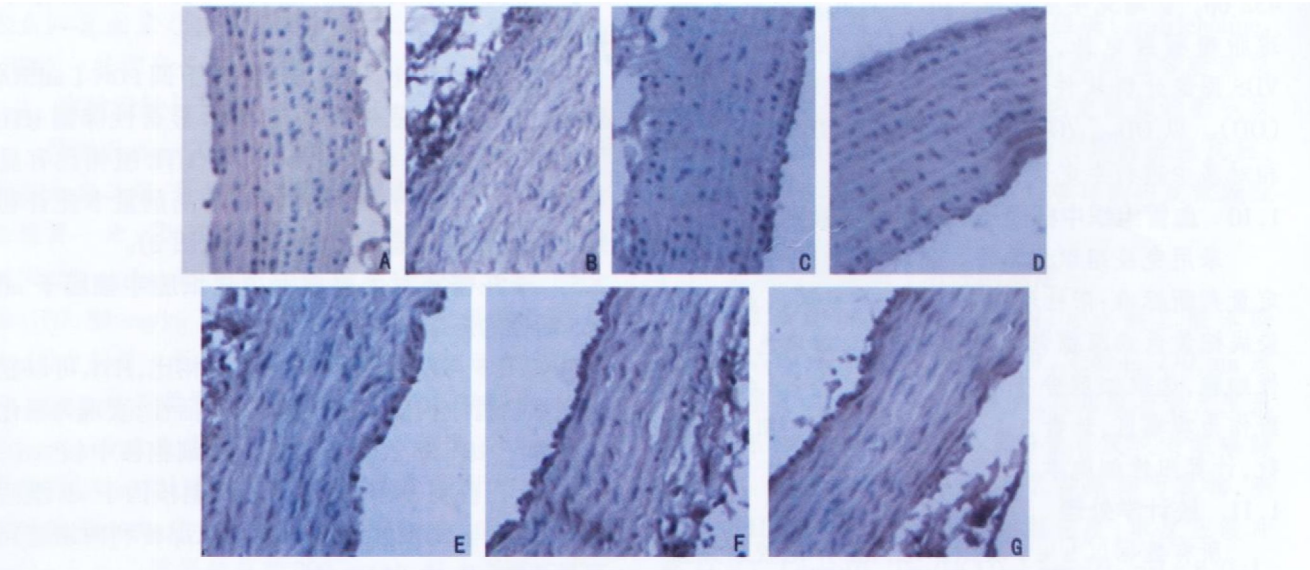


图 3. 不同处理因素对血管内皮细胞层中核因子 κ B 阳性细胞率的影响 ($\times 400$) A 为正常组, B 为 HTL 50 mg/kg 组, C 为 Cap(10 mg/kg) + HTL 组, D 为 Cap (20 ng/kg) + HTL 组, E 为 Cap(40 mg/kg) + HTL 组, F 为 Ena(20 mg/kg) + HTL 组, H 为 NAC(200 mg/kg) + HTL 组。

表 3. 各组血管中核因子 κ B 阳性细胞率的比较($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

分 组	核因子 κ B 阳性细胞率
正常组	8.7% \pm 2.1%
HTL (50 mg/kg) 组	70.3% \pm 5.8% ^a
Cap (10 mg/kg) + HTL 组	46.5% \pm 6.3% ^{bc}
Cap (20 mg/kg) + HTL 组	37.2% \pm 5.4% ^{bc}
Cap (40 mg/kg) + HTL 组	28.3% \pm 4.9% ^b
Ena (20 mg/kg) + HTL 组	56.8% \pm 6.0% ^{bc}
NAC (200 mg/kg) + HTL 组	30.9% \pm 6.8% ^b

a 为 $P < 0.01$; 与正常组比较, b 为 $P < 0.01$, 与 HTL 组比较, c 为 $P < 0.05$, 与高剂量组卡托普利组比较。

3 讨论

高同型半胱氨酸(Hcy)血症是心脑血管病变的独立危险因素,但是具体致病机制并不清楚。研究表明,高同型半胱氨酸血症致病的病理学基础是在体内转变成 HTL 所致。HTL 因其酰键具高能量,极易与蛋白质的赖氨酸残基的 ϵ 氨基结合,使蛋白质发生同型半胱氨酸化,导致其结构、功能发生改变,如内皮细胞的蛋白质结构改变,导致内皮功能损伤^[8,9]。本研究发现,大鼠在接受 HTL(50 mg/kg)灌胃 8 周后,EDR 显著降低,伴有血清一氧化氮(nitro

oxide, NO) 含量及 6-酮-前列腺素-F1 α 含量(6-keto PGF1 α) 显著降低, 推测 HTL 引起大鼠血管 EDR 的降低可能与 HTL 引起血管内皮功能损伤有关, 从而导致 NO 合成减少, 继而导致前列环素(PGI $_2$) 生成减少有关。

核因子 κ B 家族调控许多与炎症和平滑肌细胞增殖有关的细胞因子基因表达。活化的核因子 κ B 调节许多细胞因子的基因表达, 如 TNF- α 、白细胞介素 1、ICAM-1、VCAM-1 等, 而这些因子在动脉硬化的发生发展中起重要作用^[10-14]。在本实验中, HTL 引起大鼠内皮细胞核因子 κ B 活化, 同时导致血清丙二醛含量增加, 伴有 SOD 活性下降。

对氧磷酶 1(PON-1) 是体内降解 HTL 和有机磷酸酯的酶, 体内形成的 HTL 主要靠 PON-1 降解^[15]。研究表明 PON-1 主要通过下列机制产生抗动脉硬化作用: 通过抗氧化作用抑制低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 和 HDL 的氧化, 减少氧化型低密度脂蛋白的形成; 同时具过氧化物酶样作用, 通过其过氧化物酶样作用, 降解 HDL 和 LDL 中的氧化脂肪酸和氧化胆固醇, 减少脂质过氧化^[16]。PON-1 含有 3 个半胱氨酸残基, 其中第 284 位半胱氨酸的巯基既是其发挥抗氧化的关键作用点, 也是其被氧化型低密度脂蛋白等氧化物攻击的关键部位, 当巯基被氧化后, PON-1 活性将明显降低^[17]。本研究用 HTL 灌胃的大鼠, 肝脏组织中 PON-1 mRNA 表达和血浆 PON-1 活性显著性降低。Ferretti G 等^[18]报道, 随着 HTL 的浓度的增加, PON-1 的活性随之下降并且伴随着 HDL 遭到氧化而失去抗氧化的功能。

本研究发现, 含巯基的卡托普利和不含巯基的依那普利, 以及巯基供体 NAC 均能减轻由 HTL 所致的血管内皮依赖性舒张功能损伤、NO 水平和 6-keto PGF1 α 的降低。依那普利对 ACE 的抑制作用显著强于卡托普利, 而两者对 PGI $_2$ 保护作用无显著性差异。卡托普利和依那普利均明显减轻了 HTL 对 PON-1 活性和肝脏 PON-1 mRNA 表达的抑制作用, 但是卡托普利的作用显著强于依那普利, 而且卡托普利抗 HTL 所致血浆丙二醛含量的升高和 SOD 活性的降低以及血管组织中核因子 κ B 的表达的增加也显著强于依那普利, 说明卡托普利对 HTL 所致的血管内皮功能损伤保护作用除了抑制 ACE 外, 其所含巯基对 PON-1 的保护作用和抗氧化作用可能起了更为重要的作用。

[参考文献]

- [1] 陈比特, 林一萍. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平与血脂、颈动脉粥样硬化斑块积分的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (6): 577-578.
- [2] Jakubowski H. Protein N-homocysteinylation: implications for atherosclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2001, 55 (8): 443-447.
- [3] Ferretti G, Bacchetti T, Rabini RA, et al. Homocysteinylation of low-density lipoproteins (LDL) from subjects with Type 1 diabetes: effect on oxidative damage of human endothelial cells [J]. *Diabet Med*, 2006, 23 (7): 808-813.
- [4] 谈红, 潘其兴, 梁春香, 等. 氯沙坦、卡托普利及联合用药对肾动脉粥样硬化的干预 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (4): 299-303.
- [5] Van Antwerpen P, Legssyer I, Zouaoui Boudjeltia K, et al. Captopril inhibits the oxidative modification of apolipoprotein B-100 caused by myeloperoxidase in a comparative in vitro assay of angiotensin converting enzyme inhibitors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 537 (1-3): 31-36.
- [6] Yur-Hui Liu, Li-Ying Liu, Jiu-Xiang Wu, et al. Sun Comparison of captopril and enalapril to study the role of the sulfhydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE inhibitors in high dieted methionine mice [J]. *J Cardiovascular Pharmacol*, 2006, 47 (1): 82-88.
- [7] Hong SC, Zhao SP, Wu ZH. Probucol up-regulates paraoxonase 1 expression in hepatocytes of hypercholesterolemic rabbits [J]. *J Cardiovascular Pharmacol*, 2006, 47 (1): 77-81.
- [8] Vignini A, Nanetti L, Bacchetti T, et al. Modification induced by homocysteine and low-density lipoprotein on human aortic endothelial cells: An in vitro study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 4 558-561.
- [9] Raposo B, Rodriguez C, Martinez-Gonzalez J, et al. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 177 (1): 1-8.
- [10] Brand K, Page S, Rogler G, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97 (7): 1 715-722.
- [11] Ahn KS, Sethi G, Aggarwal BB. Simvastatin potentiates TNF-alpha induced apoptosis through the down-regulation of NF-kappaB-dependent antiapoptotic gene products: role of IkappaBalpha kinase and TGF-beta-activated kinase-1 [J]. *J Immunol*, 2007, 178 (4): 2 507-516.
- [12] Tucker Collins I, Myron I, Cybulsky. NF-kB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107: 255-264.
- [13] Kim YS, Ahn Y, Hong MH, et al. Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and Nuclear Factor-kappaB in endothelial cells [J]. *J Cardiovascular Pharmacol*, 2007, 49 (6): 376-383.
- [14] Song HY, Ryu J, Ju SM, et al. Extracellular HIV-1 Tat enhances monocyte adhesion by up-regulation of ICAM-1 and VCAM-1 gene expression via ROS-dependent NF-kappaB activation in astrocytes [J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39 (1): 27-37.
- [15] Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (6): 3 957-962.
- [16] Nguyen SD, Sok DE. Oxidative inactivation of paraoxonase1, an antioxidant-protein and its effect on antioxidant action [J]. *Free Radic Res*, 2003, 37 (12): 1 319-330.
- [17] Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (10): 1 617-624.
- [18] Ferretti G, Bacchetti T, Rabini RA, et al. Effect of homocysteinylation on human high density lipoproteins: a correlation with paraoxonase activity [J]. *Metabolism*, 2003, 52 (2): 146-151.

(此文编辑 陈临溪)