

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-03-0208-05

阿托伐他汀逆转腹主动脉缩窄型高血压大鼠 心肌重构的机制

汪念东¹, 杜礼兵¹, 王安才², 汪俊元², 何世保²

(1. 海军安庆医院心内科, 安徽省安庆市 246100 2. 弋矶山医院老年医学内科, 安徽省芜湖市 241000)

[关键词] 腹主动脉缩窄; 高血压; 阿托伐他汀; 血管紧张素(1-7); 细胞外信号调节激酶; 心肌重构

[摘要] **目的** 观察阿托伐他汀对腹主动脉缩窄型高血压大鼠血清血管紧张素(1-7)浓度及左心室肥厚心肌组织中 p-ERK1/2 表达水平的影响, 探讨阿托伐他汀逆转心肌重构的可能机制。**方法** 50 只 SD 雄性大鼠随机分为 5 组: 假手术组、模型组、10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组、30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组及缬沙坦组, 每组 10 只。术后第 1 天, 将阿托伐他汀研磨成粉, 溶于少量蒸馏水中制成悬液, 采用灌胃法给药; 假手术组和模型组大鼠均用等量生理盐水灌胃。每日上午定时一次, 共 4 周。鼠尾容积法测定药物干预前及干预后 2 周、4 周的血压变化。4 周后处死大鼠, 测定大鼠体重、左心室重量、左心室重量指数; HE 染色检测心肌细胞平均直径; 酶联免疫吸附法测定血清血管紧张素(1-7)浓度; 免疫印迹法检测心肌 p-ERK1/2 蛋白表达水平。**结果** 30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组和 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组收缩压明显低于模型组 ($P < 0.01$), 30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组收缩压明显低于 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组 ($P < 0.01$), 缬沙坦组收缩压明显低于 30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组和 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组 ($P < 0.01$); 假手术组、30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组、10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组及缬沙坦组左心室重量指数明显低于模型组 ($P < 0.01$), 30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组左心室重量指数明显低于 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组 ($P < 0.05$); 假手术组、30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组及缬沙坦组心肌细胞平均直径明显低于模型组 ($P < 0.01$), 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组与模型组无差异 ($P > 0.05$); 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组、30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组及缬沙坦组血清 Ang-(1-7) 浓度显著高于模型组 ($P < 0.01$), 30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组及缬沙坦组血清 Ang-(1-7) 浓度明显高于 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组 ($P < 0.05$); 10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组、30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组及缬沙坦组 p-ERK1/2 蛋白表达水平显著低于模型组 ($P < 0.01$), 但高于假手术组。**结论** 阿托伐他汀对腹主动脉缩窄型高血压大鼠心肌重构具有逆转作用, 其机制与降低压力负荷诱导的心肌肥厚组织中 p-ERK1/2 蛋白表达水平有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Mechanism of Atorvastatin Reverse Myocardial Remodel in the Hypertensive Rats with Abdominal Aortic Constriction

WANG Nian-Dong DU Li-Bing WANG An-Cai WANG Jun-Yuan and HE Shi-Bao

(Department of Cardiology, Navy Anqing Hospital, Anqing, Anhui 246100, China)

[KEY WORDS] Abdominal Aortic Constriction; Hypertension; Atorvastatin; Angiotensin (1-7); p-ERK1/2; Myocardial Remodel

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of atorvastatin on serum Ang(1-7) concentration and p-ERK1/2 protein expression level in left ventricular hypertrophic myocardium in the hypertensive rats with abdominal aortic constriction, and to explore the underlying mechanism. **Methods** Fifty adult male SD rats were randomly divided into following five groups ($n = 10$): sham group, model group, 10 mg/(kg·d) atorvastatin group, 30 mg/(kg·d) atorvastatin and 20 mg/(kg·d) valsartan group. Drugs were dissolved in physiological saline and orally administered by gavage from day 1 after operation until four weeks. Systolic blood pressure (SBP) was taken before and after administration by 2 weeks and 4 weeks by tail cuff method. Rats were sacrificed after 4 weeks and body weight (BW), left ventricular weight (LVW), left ventricular weight index (LVWI) were measured. The average diameter of cardiomyocytes were measured and the changes of cardiac histopathology were observed by HE staining. Serum Ang(1-7) concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); p-ERK1/2 protein expression level in myocardial tissue was detected by Western blotting. **Results** SBP in 10 mg/(kg·d) and 30 mg/(kg·d) atorvastatin group were significantly lower than that in model group ($P < 0.01$); SBP in 30 mg/(kg·d) atorvastatin group was significantly lower than that in 10 mg/(kg·d) atorvastatin group ($P < 0.01$); SBP in valsartan group was significantly lower than that in 10 mg/(kg·d) and 30

[收稿日期] 2010-01-25

[修回日期] 2010-03-05

[作者简介] 汪念东, 硕士, 主治医师, 研究方向为高血压病及冠心病介入治疗, E-mail 为 wnd268@sohu.com。杜礼兵, 主任医师, 教授, 研究方向为高血压病及冠心病诊治。通讯作者王安才, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病临床, E-mail 为 yjswat@sina.com。

mg/(kg·d) atorvastatin group ($P < 0.01$). Compared with model group LVW I was markedly higher than that among sham group 30 mg/(kg·d) atorvastatin group and valsartan group ($P < 0.01$). LVW I in 30 mg/(kg·d) atorvastatin group was markedly lower than that in 10 mg/(kg·d) atorvastatin group ($P < 0.05$). Compared with model group mean diameter of cardiomyocytes were significantly higher than that among sham group 30 mg/(kg·d) atorvastatin group and valsartan group ($P < 0.01$); there was no difference of average diameter of cardiomyocytes between 10 mg/(kg·d) atorvastatin group and model group ($P > 0.05$). Serum Ang (1-7) concentration in model group were markedly lower as compared to that among 10 mg/(kg·d) atorvastatin group 30 mg/(kg·d) atorvastatin group and valsartan group ($P < 0.01$). Serum Ang (1-7) concentration in 30 mg/(kg·d) atorvastatin group and valsartan group were markedly higher as compared to that in 10 mg/(kg·d) atorvastatin group ($P < 0.05$). Compared with model group the expression of p-ERK1/2 protein among 10 mg/(kg·d) atorvastatin group 30 mg/(kg·d) atorvastatin group and valsartan group were significantly downregulated ($P < 0.01$), but higher than that in sham group. **Conclusion** Atorvastatin can reverse myocardial remodel in the hypertensive rats with abdominal aortic constriction which may be related to reducing p-ERK1/2 protein expression level in pressure overload-induced cardiac hypertrophy tissue.

高血压性心脏病心肌重构主要为左心室肥厚 (LVH), 包括心肌细胞肥大、间质纤维化和冠状动脉微循环的结构和功能改变, 以及由此引起的左心室舒缩功能障碍和冠状动脉流量储备降低。除血流动力学因素之外, 循环与组织局部的神经内分泌因素, 如肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)、内皮生长因子 (EGF)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 1 (IL-1) 等生物活性物质在致 LVH 中也起着重要作用。近年来, 他汀类药物在改善心肌肥厚中的作用及其可能的机制愈来愈被人们关注。其中, 阿托伐他汀可通过升高血管紧张素 (1-7) [Ang (1-7)] 来逆转心肌重构。而 Ang (1-7) 是血管紧张素一个重要的终末活性产物, 其生物效应大多数与 Ang II 相反, 如拮抗 Ang II 诱导的血管收缩、心律失常、细胞增殖以及心肌纤维化等, 从而发挥抗心肌肥厚和高血压等心血管保护作用。本研究采用腹主动脉缩窄型高血压大鼠模型, 进一步了解阿托伐他汀逆转心肌重构的作用机制, 从而为心血管疾病的临床用药提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级、健康雄性 SD 大鼠 50 只, 体重 220 ± 20 g 购于浙江省实验动物中心 [许可证号 SCXK (浙) 2003-0001]。

1.2 药品与试剂

阿托伐他汀购于辉瑞制药有限公司; Ang (1-7) 检测试剂盒和 Western blotting 检测试剂盒购于武汉博士德生物有限公司; 兔来源磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (p-ERK1/2) 多抗购于 Santa Cruz 公司。

1.3 腹主动脉缩窄型高血压大鼠模型制作

大鼠用 10% 乌拉坦腹腔麻醉, 麻醉后仰卧固定, 剪去腹部手术野毛, 5% 碘酒消毒, 再用 75% 酒精脱碘。皮肤消毒后于剑突下 1.5 cm 处沿腹正中

线切开皮肤及肌层, 露出肠管, 将肠管轻轻向右推开, 使腹主动脉充分暴露, 在双肾动脉上方 0.5 cm 处分离出约 3 mm 长的腹主动脉。眼科镊从下方托起腹主动脉, 用外科缝合丝线将 8 号针头与腹主动脉共同结扎, 拔除针头, 使结扎处动脉处于部分结扎状态, 造成腹主动脉管腔环形缩窄约 50% ~ 60%。假手术组仅分离腹主动脉, 不予以结扎, 其余操作均同手术组。术后大鼠肌肉注射青霉素, 连续 7 天, 术后 6 天拆除皮肤缝线。大鼠死亡率为 2.8%。

1.4 动物分组及给药

50 只 SD 雄性大鼠随机分为 5 组: 假手术组、模型组、10 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组、30 mg/(kg·d) 阿托伐他汀组、缬沙坦 [20 mg/(kg·d)] 组, 每组 10 只。术后第 1 天, 将阿托伐他汀研磨成粉, 溶于少量蒸馏水中制成悬液, 采用灌胃法给药; 假手术组和模型组大鼠均用等量生理盐水灌胃。每日上午定时一次, 共 4 周。

1.5 血压测定

分别在术前、术后 2 周、4 周时采用尾袖法测量大鼠安静清醒状态下尾动脉收缩压。将大鼠固定于舒适位置, 引入加压袖口放置于大鼠尾根部, 鼠尾用加热器加热, 在电脑中打开 ALC-nibp 无创尾动脉血压测定分析系统的界面, 待出现平稳的脉搏波后, 点击充气加压按钮使之压力超过收缩压 30 mmHg (压力达到收缩压水平时脉搏搏动消失, 据此判断), 然后缓慢减压, 经压力换能器和放大器连接于 Medlab 生物机能实验系统记录血压。每只大鼠连续测收缩压 3 次, 间隔 60 s 取其平均值。

1.6 心肌标本制备

大鼠处死后, 立即开胸摘取心脏, 沿房室环剪去心房及右心室游离壁, 称取余下的室间隔、左心室游离壁作为左心室重量 (LVW), 计算左心室重量指数 (LVW I)。取心肌组织 3 mm³, 用 10% 福尔马林固定, 常规脱水、浸蜡、包埋, 制成 6 μ m 心肌切片, 作

HE染色,在显微镜下放大400倍后拍照,每张切片随机选取10个视野,每个视野选5个细胞,所选细胞的胞核位于细胞中央,着色饱满,用Image-Pro Plus软件测每个细胞的面积,取平均值后,计算出其等效面积的圆直径,即为心肌细胞平均直径。同时称取左心室游离壁心肌组织0.2 g置于一80℃冰箱冻存,用于Western blotting检测。

1.7 血清血管紧张素(1-7)浓度测定

麻醉后,腹主动脉取血2 mL,置于干燥试管中,标本自然凝固后以1000 r/min离心10 min分离血清,一80℃低温保存。采用酶联免疫吸附法测定血清Ang(1-7)浓度,严格按试剂盒说明书操作。

1.8 心肌p-ERK1/2蛋白表达水平检测

取左心室游离壁组织,100 mg左右,剪碎后放入匀浆器中,加入细胞裂解液400 μL匀浆,置冰上孵育10 min,反复碾碎组织,裂解30 min后,12000 r/min × 5 min,4℃,取上清。用Lowry法进行蛋白定量。取20 μg蛋白加入上样缓冲液,煮沸3 min后进行SDS PAGE电泳。转PVDF膜电泳。将PVDF膜浸泡于5%脱脂奶粉中,室温下于摇床上封闭2 h。将一抗用5%脱脂奶粉溶液按一定比例稀释,把PVDF膜放入一抗稀释液中,4℃孵育过夜(兔来源p-ERK1/2抗体按照1:400稀释)。将二抗用5%

脱脂奶粉溶液稀释(聚合过氧化物酶标记的羊抗兔IgG按照1:400稀释),把PVDF膜放入二抗稀释液中室温下孵育2 h。将PVDF膜放在保鲜膜上,用微量移液器将显色工作液加在PVDF膜上,再将保鲜膜整齐地包住PVDF膜。显影曝光,扫描记录图像。结果用凝胶图像分析软件对膜片扫描测定感光区带的吸光度值。p-ERK1/2蛋白表达水平以相应区带的吸光度值相对于假手术组的倍数表示。

1.9 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析,两两之间比较采用SNK法,对照组与各处理组间比较采用LSD法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿托伐他汀对收缩压的影响

术后4周,30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组、10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组收缩压明显低于模型组($P < 0.01$);30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组收缩压明显低于10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组($P < 0.01$)。缬沙坦组收缩压明显低于模型组($P < 0.01$),且与阿托伐他汀组之间存在显著差异($P < 0.01$;表1)。

表1 阿托伐他汀对各组大鼠收缩压的影响($\bar{x} \pm s$ mmHg)

分 组	n	术前	术后 2周	术后 4周
假手术组	10	106.90 ± 5.72	105.40 ± 4.58	105.50 ± 4.90 ^a
模型组	10	108.00 ± 5.77	144.60 ± 5.44	156.20 ± 4.64
10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组	10	106.10 ± 6.28	140.40 ± 4.20 ^a	149.60 ± 4.67 ^{ab}
30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组	10	106.50 ± 5.46	137.40 ± 3.37 ^a	131.30 ± 3.47 ^{ab}
缬沙坦组	10	106.40 ± 4.67	112.30 ± 7.32 ^a	108.70 ± 5.68 ^a

a为 $P < 0.01$,与模型组比较; b为 $P < 0.01$,与缬沙坦组比较。

2.2 阿托伐他汀对左心室重量及左心室重量指数的影响

术后4周,假手术组、30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组、10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组及缬沙坦组LVW I明显低于模型组($P < 0.01$);30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组LVW I明显低于10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组($P < 0.01$;表2)。

2.3 阿托伐他汀对心肌细胞平均直径的影响

术后4周,假手术组、30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组及缬沙坦组心肌细胞平均直径明显明显低于模型组($P < 0.01$);10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组心肌细胞平均直径与模型组无明显差异($P > 0.05$);缬沙坦组心肌细胞平均直径与30 mg/(kg·d)阿托伐

他汀组无明显差异($P > 0.05$);而30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组与10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组差异明显($P < 0.05$;表2)。

2.4 阿托伐他汀对血清血管紧张素(1-7)浓度的影响

术后4周,10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组、30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组及缬沙坦组血清Ang(1-7)浓度显著高于模型组($P < 0.01$);模型组血清Ang(1-7)浓度与假手术组之间无明显差异($P > 0.05$),但30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组和缬沙坦组明显高于10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组($P < 0.05$;表3)。

表 2 阿托伐他汀减轻高血压所致心肌肥厚 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	BW (g)	LVW (mg)	LVW I(mg/g)	心肌细胞平均直径 (μm)
假手术组	10	344.0 ± 14.4	564.3 ± 51.5	1.64 ± 0.11 ^b	9.68 ± 0.87 ^c
模型组	10	338.4 ± 16.7	958.6 ± 37.7	2.83 ± 0.16 ^a	12.26 ± 1.25
10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组	10	328.9 ± 7.91	887.7 ± 44.25	2.71 ± 0.16 ^{ab}	11.63 ± 1.23 ^c
30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组	10	329.7 ± 18.0	631.20 ± 39.76	1.92 ± 0.15 ^{ab}	10.42 ± 0.77 ^c
缬沙坦组	10	332.7 ± 9.96	601.6 ± 32.76	1.79 ± 0.11 ^{ab}	10.35 ± 0.83 ^c

a为 $P < 0.01$, 与假手术组比较; b为 $P < 0.01$, 与模型组比较; c为 $P < 0.05$ 与各组之间两两比较。

表 3 术后 4周各组大鼠血清 Ang(1-7)浓度 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

分 组	n	血清 Ang(1-7)
假手术组	10	104.48 ± 13.85
模型组	10	107.52 ± 12.57
10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组	10	202.70 ± 16.50 ^{ab}
30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组	10	401.81 ± 19.06 ^{ab}
缬沙坦组	10	423.43 ± 15.66 ^{ab}

a为 $P < 0.01$, 与模型组比较; b为 $P < 0.05$ 与缬沙坦组比较。

2.5 阿托伐他汀对心肌 p-ERK1/2蛋白表达水平的影响

大鼠心肌同时表达 p-ERK1/2蛋白的两种同型体,即 p-ERK1和 p-ERK2 分子量分别为 42 kDa和 44 kDa。术后 4周,模型组 p-ERK1/2蛋白表达水平明显高于假手术组; 10 mg/(kg·d)阿托伐他汀组、30 mg/(kg·d)阿托伐他汀组及缬沙坦组 p-ERK1/2蛋白表达水平显著低于模型组 ($P < 0.01$),但高于假手术组(图 1)。

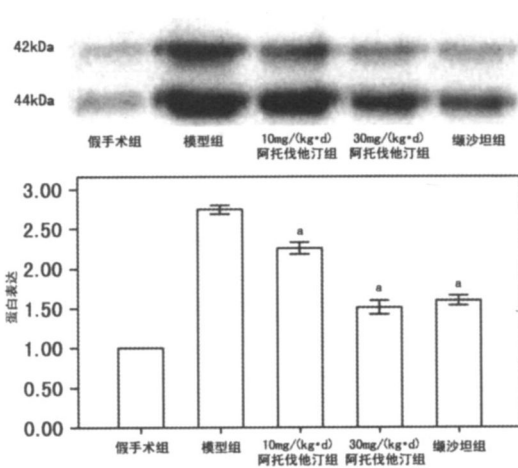


图 1. 术后 4周各组大鼠心肌 p-ERK1/2蛋白的表达 a为 $P < 0.01$, 与模型组比较。

3 讨论

心室重构是高血压发生发展过程中的一个适应性病理生理改变,持久增高的外周阻力与血压导致心肌组织发生一系列的代偿性结构变化,表现出心肌肥厚、心室腔的扩大以及心肌纤维化,在细胞水平上,则以心肌细胞的肥大、增殖以及心肌组织胶原蛋白的沉积为特征。本研究采用腹主动脉缩窄型高血压大鼠模型,发现术后 4周模型组大鼠血压升高明显,并且心肌细胞平均直径及 LVW、LVW I均明显增加,表明本模型建立能成功用于 LVH 的研究。

作为广泛应用于临床的强效降脂药,阿托伐他汀不仅有效降低血脂水平,还有效逆转心肌重构的发生。他汀类药物独立于调脂作用以外的心血管保护作用包括:改善血管内皮功能失调、抑制炎症反应、抗血栓形成、抗氧化和抑制细胞增殖,稳定和消退动脉硬化斑块,减缓或终止动脉硬化进程等^[1]。本研究结果表明,经阿托伐他汀干预治疗后,能够明显减轻压力负荷增加引起的大鼠心肌肥厚程度,表现为 LVW、LVW I及心肌细胞平均直径明显减低,表明阿托伐他汀能逆转腹主动脉缩窄型高血压大鼠心肌重构的发生。

近年来研究表明,Ang(1-7)-Mas轴对于心脏结构及功能的维持发挥着重要作用。Kostenis等^[2]报道了 AT₁ 与 Mas受体共存于培养的组织细胞时,形成了一种异源二聚体,导致 AT₁ 受体生物活性下降,从而发挥了 Ang(1-7)抗心肌纤维化,抗心肌细胞肥大,抑制胶原合成,改善心肌重构等功能。丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在心肌肥大细胞中起重要作用。ERK1/2为 MAPK 最具特征的亚家族成员之一,与细胞增殖反应最为密切。有研究认为,ERK 激活是心肌细胞肥大和由收缩表型向合成型演变最后通路,与心肌肥厚的发生关系密切。近年来研究也发现,主动脉缩窄后的大鼠在急性压力负荷下,左心室肥厚心肌组织中 ERK1/2能被激活,这表明 ERK1/2是调节心肌细胞肥大的重要因

素之一^[3]。

本研究中,模型组血清 Ang(1-7)浓度显著低于阿托伐他汀组, p-ERK1/2蛋白表达水平升高。而经阿托伐他汀干预治疗后,血清 Ang(1-7)浓度升高, p-ERK1/2蛋白表达水平降低,左心室肥厚改善,表明阿托伐他汀逆转心肌重构与 Ang(1-7)及 p-ERK1/2有关。周鹏等^[4]发现,阿托伐他汀干预处理人脐静脉内皮细胞后,机体中舒血管物质 Ang(1-7)明显升高。Yulin等^[5]研究发现,阿托伐他汀可使腹主动脉缩窄术后诱发的左心室肥厚心肌组织中 p-ERK1/2蛋白表达水平降低。何建桂等^[6]发现外源性 Ang(1-7)能减轻腹主动脉缩窄所诱导的大鼠心肌肥厚,这一作用与它抑制心肌 p-ERK1/2蛋白表达有关。Mas受体是 Ang(1-7)的高亲和力功能性受体。Tallant等^[7]发现,在大鼠心脏和离体培养心肌细胞中均有 Mas mRNA 表达,应用 Western blotting也能鉴定出其蛋白质的存在,并且在应用 A779选择性阻断 Ang(1-7)受体后,由 Ang(1-7)介导的蛋白质合成下降和 ERK1/2活性下降的效应也消失,而阻断 AT₁R 或 AT₂R 则无效。因此,结合本研究表明,阿托伐他汀通过升高血清 Ang(1-7)浓度,与 Mas受体结合后,下调 p-ERK1/2蛋白表达水平,从而发挥抑制心肌细胞增殖、逆转心室重构、改善心脏功能。

高血压引起的机械张力增高也是导致心肌肥厚的重要原因之一。本研究在腹主动脉缩窄型高血压大鼠给予阿托伐他汀治疗后,其血压水平与同阶段的未治疗的模型组相比,均出现了明显的下降。同时其心肌重构亦得以改善。阿托伐他汀可诱导心肌组织 ACE-2合成增加,使分解 Ang^②为 Ang(1-7)的作用加强,因而心肌重构改善^[8]。阿托伐他汀也可

能通过刺激、上调一氧化氮合酶(eNOS)或减少氧化应激而增加 NO 生物利用度^[9];抑制内皮素 1 的表达;以及抗氧化作用即抑制活性氧生成而改善内皮功能等机制发挥了逆转心肌重构作用。

综上所述,阿托伐他汀可通过 Ang(1-7)-Mas-p-ERK1/2通路发挥降压和保护心脏的功能。但是其中的具体机制需要进一步研究证实,才能对阿托伐他汀逆转心肌重构的作用机制有更客观和更全面的认识。

[参考文献]

- [1] 王安才,成蓓,谢晓竞,等. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠心室重构的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(8): 880-884
- [2] Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, et al. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type I receptor[J]. *Circulation*, 2005, 111(14): 1806-813
- [3] Rapaccinolo A, Esposito G, Caron K, et al. Important role of endogenous norepinephrine and epinephrine in the development of in vivo pressure-overload cardiac hypertrophy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 876-882
- [4] 周鹏,李志栋,徐春生,等. 氧化型低密度脂蛋白及阿托伐他汀对培养的人脐静脉内皮细胞血管紧张素转化酶 2 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(12): 889-892
- [5] Yulin L, WAO, Hui ZHAO, Akko OGAJ, et al. Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31: 335-344
- [6] 何建桂,马虹,廖新学,等. 血管紧张素(1-7)对腹主动脉缩窄大鼠的抗心肌肥厚效应[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2003, 5(3): 262-264
- [7] Tallant EA, Ferrario CM, Gallagher PE. Angiotensin (1-7) inhibits growth of cardiac myocytes through activation of the MAS receptor[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(4): H1560-566
- [8] 张林叶,邢文,王安才,等. 阿托伐他汀对高血压大鼠心脏血管紧张素转化酶 2 表达影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(5): 375-378
- [9] Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al. Antioxidative properties of fluvastatin An HMG-CoA reductase inhibitor contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154(1): 87-96

(此文编辑 文玉珊)