

• 实验研究 •

[文章编号] 1007 3949(2011) 19 40 0802 07

血管紧张素(1-7)对兔腹主动脉球囊损伤后血浆可溶性细胞凋亡相关因子及再狭窄的影响

曾武涛¹, 陈伟燕², 冷秀玉¹, 孙秀亭¹, 何建桂¹, 马虹¹

(1. 中山大学附属第一医院心血管医学部心内科, 广东省广州市 510080;

2. 广州医学院第二附属医院重症病学科, 广东省广州市 510260)

[关键词] 球囊成形术; 再狭窄; 血管紧张素; 可溶性细胞凋亡相关因子; 凋亡

[摘要] **目的** 观察血管紧张素(1-7)对兔腹主动脉球囊扩张术后再狭窄及血浆可溶性细胞凋亡相关因子浓度的影响。**方法** 健康新西兰白兔24只,随机分成3组:对照组始终不施予球囊成形术及任何处理;模型组和血管紧张素(1-7)组均施予腹主动脉球囊扩张术,然后分别通过微泵持续静脉给予生理盐水(2.5 mL/h)或血管紧张素(1-7) [12 μg/(kg·h)] 4周,于术前、术后3、7、14及28天采血,用酶联免疫吸附法测定血浆中可溶性细胞凋亡相关因子浓度。术后4周行血管造影,并取腹主动脉做病理切片,行HE及弹力纤维染色,计算血管腔最狭窄处内径、新生内膜面积及内膜、中膜厚度、再狭窄率等。**结果** 术后4周,血管紧张素(1-7)组血管腔的丢失程度较模型组明显减轻(4.11 ± 0.10 mm 比 2.88 ± 0.08 mm, $P < 0.05$),而血管紧张素(1-7)组与对照组比较无明显差异(4.11 ± 0.10 mm 比 3.85 ± 0.03 mm, $P > 0.05$)。与模型组相比,血管紧张素(1-7)组可明显减少球囊损伤后新生血管内膜面积(0.266 ± 0.009 mm² 比 0.408 ± 0.020 mm², $P < 0.05$)和内膜厚度(207.51 ± 6.70 μm 比 448.08 ± 5.30 μm, $P < 0.05$),减轻再狭窄程度(28.13% ± 7.74% 比 40.13% ± 7.74%, $P = 0.008$)。模型组和血管紧张素(1-7)组血浆可溶性细胞凋亡相关因子的浓度均于术后第3天明显升高,血管紧张素(1-7)组此后逐渐下降;而模型组则继续升高,于第7天达高峰,两组在第14天仍处于较高水平,到术后4周下降至接近基线水平。术后模型组和血管紧张素(1-7)组血浆中血管紧张素II浓度较术前均明显升高,但两组间差异无显著意义。**结论** 血管紧张素(1-7)可明显减轻兔腹主动脉球囊损伤后的血管再狭窄,其机制可能与其使血浆可溶性细胞凋亡相关因子的浓度高峰提前到术后第3天,促进过度增殖的血管平滑肌细胞凋亡,使平滑肌细胞尽早达到增殖与凋亡平衡有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Angiotensin (1-7) Affects the Levels of Soluble Fas and Reduces Restenosis After Percutaneous Transluminal Abdominal Aorta Angioplasty in Rabbits

ZENG Wu Tao¹, CHEN Wei Yan², LENG Xiu Yu¹, SUN Xiu Ting¹, HE Jian Gui¹, and MA Hong¹

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510260, China)

[KEY WORDS] Angioplasty; Restenosis; Angiotensin; Soluble Fas; Apoptosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate effects of angiotensin (1-7) [Ang (1-7)] on soluble Fas (sFas) and restenosis after percutaneous transluminal abdominal aorta angioplasty. **Methods** Twenty four healthy New Zealand white rabbits were divided into 3 groups: sham group, control group and Ang (1-7) group. Rabbits underwent percutaneous transluminal angioplasty in the abdominal aorta or sham surgery. Subsequently, an osmotic minipump was implanted for Ang (1-7) or saline administered. Before and 3 days, 7 days, 14 days, 28 days after angioplasty, the levels of sFas in plasma were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Angiography and histomorphometric analysis were per-

[收稿日期] 2011 03 17

[基金项目] 广东省科技计划项目(2005B10401020和2009B080701013);中山大学青年教师培育项目(10ykpy113)

[作者简介] 曾武涛,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心脏疾病的介入治疗,E-mail为meirer@21cn.com。通讯作者冷秀玉,博士,副主任医师,研究方向为心血管疾病的诊治,E-mail为zwtxy@tom.com。陈伟燕,硕士,住院医师,研究方向为心血管重症疾病的诊治,E-mail为sam11124@163.com。

formed four weeks after angioplasty. **Results** Four weeks after angioplasty, the Ang (1-7) group displayed a significant reduction in luminal diameter (4.11 ± 0.10 mm vs 2.88 ± 0.08 mm, $P < 0.05$), neointimal thickness (207.51 ± 16.70 μ m vs 448.08 ± 5.30 μ m, $P < 0.05$), neointimal area (0.266 ± 0.009 mm² vs 0.408 ± 0.020 mm², $P < 0.05$), and restenosis rate ($28.13\% \pm 7.74\%$ vs $40.13\% \pm 7.74\%$, $P = 0.008$) compared with the control group. Furthermore, the levels of sFas in plasma were elevated in the 3rd day after vascular injury both in control and Ang (1-7) group, then the levels of sFas in Ang (1-7) group gradually declined (1.0233 ± 0.0634 μ g/L), while the levels of sFas in control group achieved its peak in the 7th day (2.5082 ± 0.0680 μ g/L). The levels of angiotensin II (Ang II) in plasma were raised both in control group and Ang (1-7) group four weeks after angioplasty. However, the level of Ang II after angioplasty has no significant difference between these two groups (0.183 ± 0.015 μ g/L vs 0.178 ± 0.015 μ g/L, $P > 0.05$). **Conclusion** Angiotensin (1-7) attenuates neointimal formation and restenosis rate after angioplasty in rabbits and this effect might be conveyed through advancing the peak concentration of sFas in plasma, which could promote apoptosis of excessive proliferated vascular smooth muscle cell and achieving balance between proliferation and apoptosis as early as possible.

自世界上第一例经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PT-CA) 施行至今,短短 30 年间,PTCA 和支架置入术成为了冠心病治疗的重要手段,但在其发展中仍然面临着—主要问题——介入术后再狭窄问题。据文献报道,尤其是 PTCA 术后 6 个月内再狭窄的发生率可高达 15% ~ 30%^[1],近年来药物涂层支架的出现极大地减少了再狭窄的发生^[2],然而其可导致远期支架内血栓形成增加,带来了长期安全性的问题^[3]。故防治再狭窄的研究仍然是介入心脏病学研究的焦点之一。

研究表明,血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 的过度增殖与凋亡减少在其中起了非常重要的作用^[4]。血管紧张素 (1-7) [angiotensin (1-7), Ang (1-7)] 是肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 中的一名新成员,随着对 Ang (1-7) 的不断深入研究,已发现 Ang (1-7) 是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的内源性拮抗因子,对 VSMC^[5,6]、内皮细胞^[7]、血管外膜成纤维细胞^[8] 等的增殖具有抑制作用,而其对凋亡方面的作用尚不清楚。本研究旨在探讨 Ang (1-7) 对球囊损伤后的血管再狭窄的影响,此作用是否与影响 Fas 介导的凋亡途径有关,以期临床防治冠状动脉介入术后再狭窄提供新的思路和方法。

1 材料和方法

1.1 主要试剂

血管紧张素 (1-7) 购自美国 Bachem 公司;兔可溶性凋亡相关因子和 Ang II 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定试剂盒购自美国 USCN Life 公司;植入式胶囊渗透压微

泵 (2ML4 型, alzet osmotic pumps) 购自美国 DU-RECT Corporation 公司。

1.2 实验动物及分组

健康新西兰白兔 24 只,雌雄不限,体重 1.7 ~ 2.0 kg (购于广东省动物实验中心),随机分为 3 组: (1) 对照组,不给予球囊成形术及任何处理, $n = 8$; (2) 模型组,施予球囊成形术,术后通过渗透压微型泵以 2.5 μ L/h 的速度持续皮下给予生理盐水 4 周, $n = 8$; (3) Ang (1-7) 组,施予球囊成形术,术后 Ang (1-7) 溶于与 (2) 组中同等量的生理盐水中,通过渗透压微型泵以 12 μ g/(kg · h) 的速度持续皮下给予 4 周, $n = 8$ 。

1.3 兔腹主动脉球囊损伤模型的建立

术前 1 天口服阿司匹林,每天 50 mg。术前 12 h 禁食,4 h 禁水。用 3% 戊巴比妥钠 1 mL/kg 经耳缘静脉注射麻醉兔,固定于手术台上。取右股动脉区为手术区,备皮,75% 酒精消毒,铺无菌洞巾。在股动脉搏动最明显处作一纵切口,分离股动脉,局部滴加少量 1% 利多卡因,防止或解除动脉痉挛。应用 21 号桡动脉穿刺针穿刺,成功后导入导引钢丝,沿导引钢丝放置 4F 桡动脉鞘,回吸血液通畅后,经鞘管注入肝素钠 200 u/kg。接心电生理记录仪,记录心率、血压。经动脉鞘导入导引钢丝至膈下 (约 20 cm 处),沿导引钢丝将 3.5 mm × 23 mm 球囊送入 20 cm 至腹主动脉膈下处,用压力泵以 15 个大气压充盈球囊,回抽球囊至有阻力,释放球囊内压力,1 min 后,重复送入球囊,再次扩张,如此反复抽拉 3 次,每次 30 s,间隔 1 min。局部缝合包扎。术后即刻通过耳缘静脉注射肝素钠 5000 u。完成上述手术后,在无菌条件下,在颈部分离出颈静脉,结扎远心端,在中间作一小切口,将渗透压微型泵导管与颈静脉近心端连接,导管的另一端与渗透压微泵相连,用

4号手术缝线固定,然后将渗透压微泵埋于附近皮下,缝合皮肤。经耳缘静脉注射庆大霉素 80 000 u 预防感染,随后连续 3 天给予庆大霉素肌注,每天 80 000 u。术后一直口服阿司匹林,每天 50 mg。

1.4 血管造影

术后 4 周,从另一侧股动脉置入动脉鞘管,经鞘管内注入优维显 370,进行腹主动脉造影,分析管腔最狭窄处内径(mm)。

1.5 测定新生内膜面积和内膜、中膜厚度及再狭窄率

术后 4 周,取腹主动脉作石蜡切片行苏木精-伊红(hematoxylin eosin staining, HE)染色及弹力纤维染色。在 4 倍物镜下将完整的血管横切面图像摄入计算机图像分析系统中。采用计算机图文分析系统,计算管腔面积、内弹力板围绕面积、内弹力板周径、外弹力板周径,内膜和中膜厚度,其中内膜厚度 = (内弹力板周径 - 管腔周径) / 2 π ,中膜厚度 = (外弹力板周径 - 内弹力板周径) / 2 π 。新生内膜面积 = 内弹力板围绕面积 - 管腔面积;狭窄率 = 新生内膜面积 / (管腔面积 + 新生内膜面积) $\times$ 100%。每张切片测 3 次,取平均值。

1.6 血浆可溶性细胞凋亡相关因子浓度测定

术前、术后 3 天、7 天、14 天、28 天分别通过耳

缘静脉采血 2 mL,置于预先加有肝素钠 30 μ L 的 2 mL EP 管中摇匀,在 4 $^{\circ}$ C 下 3000 r/min 低温离心 5 min,取上清液置于 -70 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测血浆可溶性细胞凋亡相关因子(soluble Fas, sFas)浓度。其中 sFas 浓度采用 ELISA 测定,按试剂盒说明操作。

1.7 血浆中血管紧张素 II 浓度的测定

于术前、术后 28 天分别采动脉血 2 mL,置入预先加有抑肽酶 40 μ L 和肝素钠 30 μ L 的 EP 管中摇匀,在 4 $^{\circ}$ C 下 1000 r/min 低温离心 15 min,取上清液置于 -70 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测血浆 Ang II 浓度。Ang II 采用 ELISA 测定,按试剂盒说明操作。

1.8 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 11.0 软件进行统计学处理,组间进行重复测量资料的方差分析或多组定量资料的单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管紧张素(1-7)对血压与心率的影响

各组术前及术后 4 周的平均动脉压和心率无明显变化,组间比较也无明显差异(图 1)。

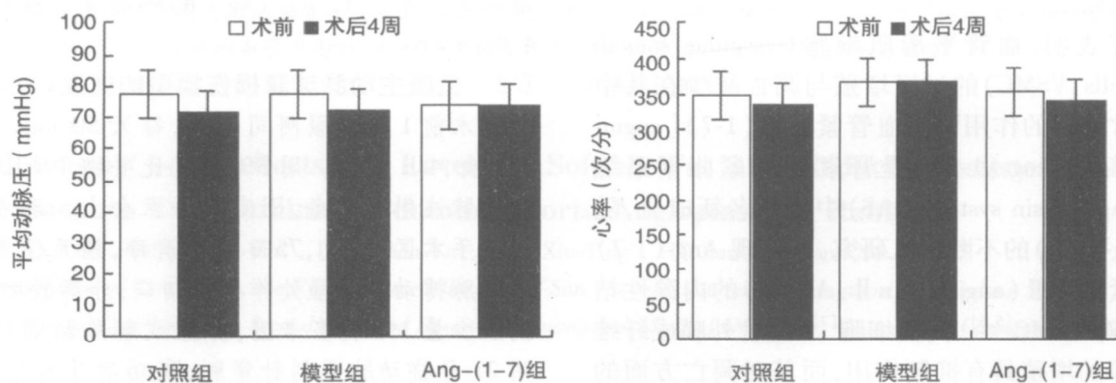


图 1. 术前及术后 4 周平均动脉压与心率的变化

Figure 1. Effects of chronic treatment with angiotensin (1-7) on mean artery pressure and heart rate

2.2 血管造影的结果

术后 4 周行腹主动脉造影,其中模型组与对照组比较,管腔直径明显减小(2.88 ± 0.08 mm 比 3.85 ± 0.03 mm, $P < 0.05$),说明模型建立成功;而 Ang (1-7) 组管腔直径与对照组比较无明显差异,与模型组比较,管腔内径的丢失明显减少(4.11 ± 0.10 mm 比 2.88 ± 0.08 mm, $P < 0.05$),说明 Ang (1-7) 从大体上能明显减轻球囊损伤后的血管的重塑,减少再狭窄的发生(表 1)。从造影图像(图 2A)同时

可以看出,Ang (1-7) 组血管内壁较模型组更光滑,较少出现多处狭窄病变。

2.3 血管紧张素(1-7)对血管新生内膜面积、内膜和中膜厚度、再狭窄率的影响

腹主动脉球囊损伤后 4 周,模型组和 Ang (1-7) 组内膜均出现明显增生,从 HE 染色切片上可以看出新生内膜使管腔不规则,出现偏心性狭窄,部分内弹力板严重破坏,新生的内膜组织结构较紊乱,以纤维组织增生明显,细胞与纤维的排列均不规则

(图 2B 和 2C)。但 Ang (1 7) 组内膜增生较模型组明显减轻, 新生内膜面积及厚度较模型组小(表 1), 而中膜厚度无明显差异。管腔再狭窄率在 Ang (1 7) 组要明显减轻($P=0.008$)。

表 1. 球囊损伤对血管内膜和中膜厚度、新生内膜面积、狭窄率的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Effects of angiotensin (1 7) on vascular remodeling after balloon injury

分 组	n	管腔内径(mm)	内膜厚度(μm)	中膜厚度(μm)	内膜面积(mm^2)	狭窄率
对照组	8	3.85 $\pm$ 0.03 ^a	—	384.67 $\pm$ 5.63	—	—
模型组	8	2.88 $\pm$ 0.08	448.08 $\pm$ 5.30	369.32 $\pm$ 9.23	0.408 $\pm$ 0.020	40.13% $\pm$ 7.74%
Ang (1 7) 组	8	4.11 $\pm$ 0.10 ^a	207.51 $\pm$ 6.70 ^a	393.71 $\pm$ 1.12	0.266 $\pm$ 0.009 ^a	28.13% $\pm$ 7.74% ^a

a 为 $P<0.05$, 与模型组比较。

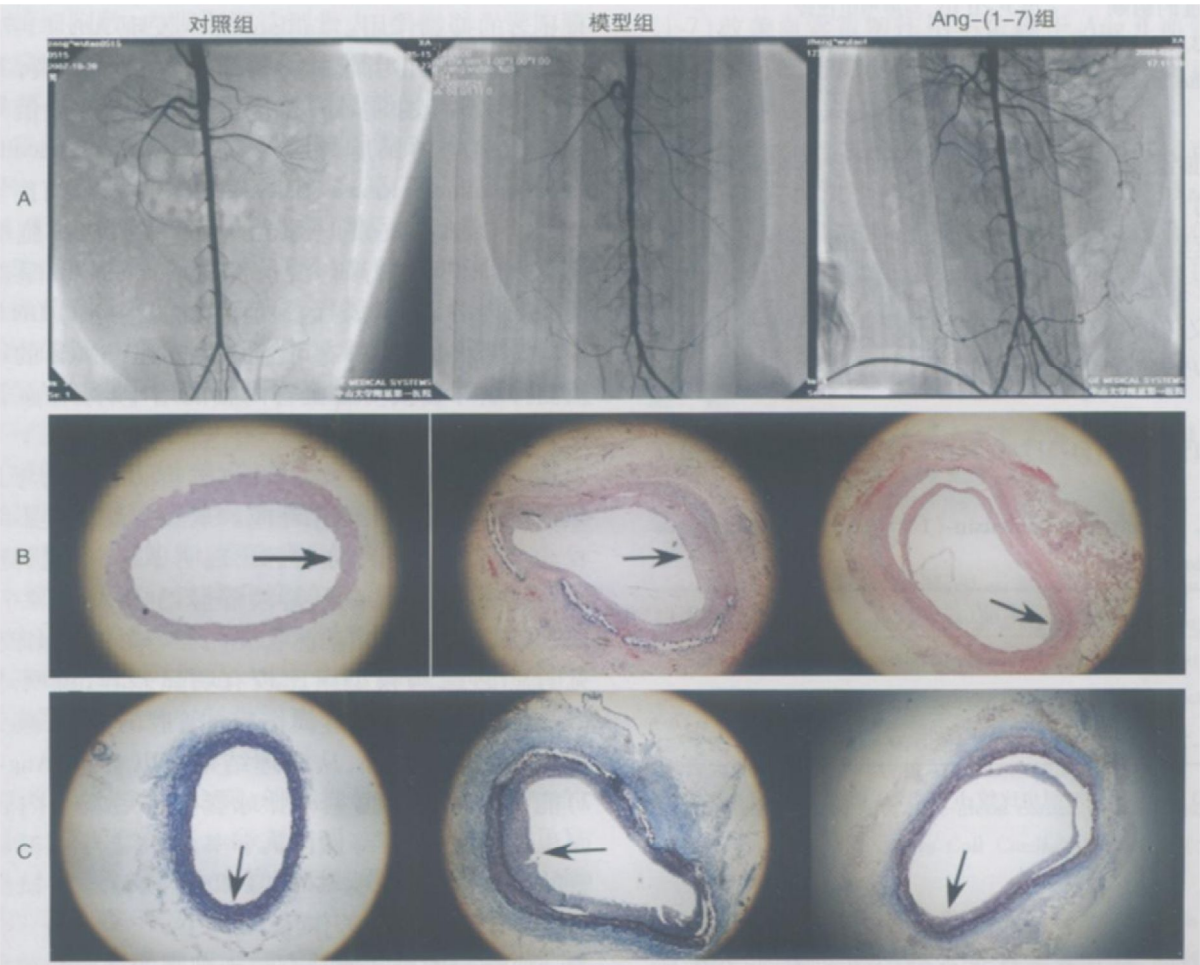


图 2. 血管造影、腹主动脉 HE 染色切片和弹力纤维染色切片 A 为造影图像, 其中对照组血管内壁光滑, 未见狭窄病变; 模型组血管管腔极不规则, 出现多处狭窄病变, 成串珠样改变; Ang (1 7) 组, 管腔轻度不规则, 为单处病变所致, 呈偏心性。B、C 分别为腹主动脉 HE 染色切片和弹力纤维染色切片图像(4 $\times$), 箭头所指为内膜。

Figure 2. Angiography images, photomicrographs of HE stained and Weigert stained sections of rabbit abdominal aorta

2.4 血管紧张素(1 7) 对血浆可溶性细胞凋亡相关因子浓度的影响

术后第 3 天, 模型组和 Ang (1 7) 组血浆中 sFas 的浓度均明显升高, Ang (1 7) 组达到高峰, 此后逐

渐下降; 而模型组则继续升高, 于第 7 天达高峰, 两组在第 14 天仍处于较高水平, 到术后 4 周接近基线水平。两组在术后第 3 天、第 7 天、第 14 天与对照组比较均有明显差异, 而在术后第 7 天血浆中 sFas

的浓度在模型组明显高于 Ang (1 7) 组, 两组差异有显著性意义($2.5082 \pm 0.0680 \mu\text{g/L}$ 比 $1.0233 \pm 0.0634 \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$; 图 3) 。

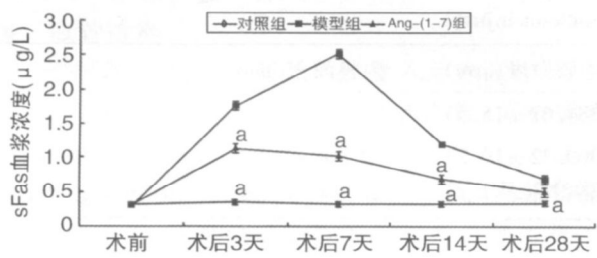


图 3. 血管紧张素(1 7) 对球囊损伤后血浆可溶性凋亡相关因子浓度的影响 a 为 $P < 0.05$, 与模型组比较。

Figure 3. Effects of chronic treatment with angiotensin - (1 7) on the level of plasma soluble Fas

2.5 血管紧张素(1 7) 对血浆中血管紧张素 II 浓度的影响

模型组和 Ang (1 7) 组术后 4 周血浆中 Ang II 浓度较术前均出现明显升高, 但两组间差异无显著性意义($0.183 \pm 0.015 \mu\text{g/L}$ 比 $0.178 \pm 0.015 \mu\text{g/L}$, $P > 0.05$; 表 2) 。

表 2. 血管紧张素(1 7) 对血浆血管紧张素 II 浓度的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Effects of angiotensin (1 7) on the levels of plasma angiotensin II

分 组	n	术前($\mu\text{g/L}$)	术后 4 周($\mu\text{g/L}$)
对照组	8	0.151 ± 0.016	0.158 ± 0.007
模型组	8	0.158 ± 0.015	0.183 ± 0.015^{ab}
Ang (1 7) 组	8	0.145 ± 0.019	0.178 ± 0.015^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与术后对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与术前自身比较。

3 讨 论

随着心脏介入治疗技术的不断发展, 介入手段已经成为冠心病治疗的重要方法。但介入治疗仍存在术后再狭窄这一弊端, 尽管近年来药物涂层支架已大大减少了冠脉介入术后再狭窄的发生, 然而其可导致支架内血栓形成, 使人们产生了对药物涂层支架的安全性担忧。进一步探讨既能有效防治再狭窄, 又不会增加支架内血栓形成风险的方法, 成为新的研究热点。

血管成形术后再狭窄的机制是多方面的, 包括血管的弹性回缩、负性重塑、血栓形成并机化、平滑

肌细胞过度增生、细胞外基质聚集、炎症反应等^[9]。多方面的研究已表明^[10,11], RAS 在其中起了不可忽视的作用, 尤其是 Ang II 已被证实在 VSMCs 增殖与迁移中具有明显的促进作用, 而 VSMCs 增殖是心脏介入术后再狭窄的主要机制。Ang (1 7) 是 RAS 中一个内源性的七肽化合物, 是 Ang II 的内源性拮抗因子, 对心血管系统具有多方面的保护和调节作用^[12]。其中, Ang (1 7) 在对抗 VSMCs 增生方面的显著作用国内外已有相关报道。Freeman 等^[5]通过测定³H 胸腺嘧啶掺入离体培养的大鼠主动脉平滑肌细胞的方法, 发现 Ang (1 7) 对胎牛血清、血小板转化生长因子、Ang II 的促平滑肌细胞生长作用具有显著的抑制作用。Tallant 等^[6]发现 Ang (1 7) 能显著抑制 Ang II 引起的平滑肌细胞有丝分裂, 并从蛋白质水平上抑制 Ang II 介导细胞有丝分裂信号转导途径中的的细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK) 的表达。我们^[13]对 Ang (1 7) 在内皮素 1 诱导的血管平滑肌细胞增殖反应中的作用进行研究, 也发现 Ang (1 7) 呈剂量性抑制内皮素 1 诱导的血管平滑肌细胞的 DNA 合成。说明 Ang (1 7) 有可能通过抑制 VSMCs 的增殖从而抑制球囊损伤后血管内膜的增生, 减轻血管再狭窄。

本研究中兔腹主动脉在体试验的结果也与上述细胞培养研究结果遥相呼应。从腹主动脉造影结果看, 模型组较对照组血管腔出现明显狭窄, 说明模型建立成功, 而经过微泵持续静脉给予 Ang (1 7) 4 周, 球囊损伤的腹主动脉管腔内径与对照组比较, 未见明显变小, 与模型组比较有明显差异, 说明 Ang - (1 7) 可明显减轻球囊损伤后血管腔的丢失, 减少再狭窄的发生。此外, 从病理结果可以看到, Ang (1 - 7) 能明显减轻兔腹主动脉球囊损伤后新生内膜的面积和厚度, 同时降低再狭窄率, 从形态学上减轻血管的负性重塑, 说明 Ang (1 7) 对减轻球囊损伤术后的再狭窄确有显著作用。

血管腔的正常维持有赖于细胞的增殖与凋亡平衡, 血管再狭窄的发生除了与细胞增殖过度有关外, 也可由细胞的凋亡减少所导致^[14]。细胞凋亡相关因子 Fas, 又称载脂蛋白 1 或 CD95, 属于肿瘤坏死因子受体家族, 有两种异构体, 即膜型 Fas(membrane Fas, mFas) 和可溶性的 Fas(soluble Fas, sFas) , 当 mFas 与其配体(Fas ligand, FasL) 结合后可把相关的凋亡信号转导进细胞内, 引起细胞的凋亡, 而 sFas 游离于细胞外, 存在于血液中, 可通过与 FasL 结合形成复合物, 从而被机体代谢, 阻断 Fas 与 FasL 的

结合,使 Fas 介导的细胞凋亡作用被抑制,该作用存在量效关系^[15]。Wang 等^[16]的研究表明向移植了主动脉的大鼠导入载有 sFas 基因的腺病毒,使 sFas 在大鼠体内过度表达,可以有效抑制由于免疫排斥介导的动脉内皮细胞凋亡,减少移植血管的损伤及动脉粥样硬化形成。许多研究已表明^[17],平滑肌细胞凋亡在内膜增厚中起了重要作用。某些研究发现^[18],在介入术后患者中动态抽血,介入术后 6 h,血浆 sFas 即明显增高,术后 3 天达最高峰,7 天仍维持在高水平。Kamenz 等人^[19]观察了兔颈动脉内膜损伤后 7 天、14 天、28 天血管内膜细胞数、血管内膜面积、平滑肌细胞增殖及凋亡情况,发现损伤后 28 天内膜细胞数、内膜面积达到最大,损伤后 7 天内膜增殖最明显,而后逐渐降低,但损伤后 7 天、14 天、28 天平滑肌细胞凋亡率则无明显变化,均低于 1%。

我们的研究发现,球囊损伤后第 3 天,兔的血浆中 sFas 的浓度开始明显升高,在第 7 天达到高峰,第 14 天仍高于正常水平,在 4 周后接近基线水平,而持续静脉给予 Ang (1 7) 后,血浆中的 sFas 浓度高峰提前到第 3 天,第 7 天已开始下降,水平明显较模型组的低,4 周后也基本恢复到基础水平,说明球囊损伤后初期,可能出现了细胞凋亡的抑制。这在一定程度上是机体的一种自我保护作用,起到了加速内膜修复的作用,但是由于平滑肌细胞及细胞外基质的过度增殖和堆积,相对的凋亡不足,可能导致新生内膜面积增大、管腔再狭窄的发生。而 Ang (1 7) 使血浆 sFas 浓度高峰提前,说明 Ang (1 7) 可能具有促进球囊损伤后过度增殖的平滑肌细胞发生凋亡的作用,这可能是 Ang (1 7) 降低血管再狭窄率的重要机制之一,但仍需进一步更深入的研究证实。

我们的研究还发现,球囊损伤导致了血浆中的 Ang II 水平明显升高。研究表明,高水平的 Ang II 是导致血管球囊损伤后血管重塑的重要因素之一。但我们的研究提示,外源性 Ang (1 7) 的应用对血浆中 Ang II 的水平未发生显著的影响,故我们推测 Ang (1 7) 减轻血管重塑的作用可能并不依赖于 Ang II 血浆浓度的降低。据报道,在心血管系统中,包括血管壁组织,广泛存在着组织中的 RAS。目前研究认为,组织中的 RAS 可能比循环中的 RAS 对局部组织的功能和结构等产生更重要的影响^[20]。因此,Ang (1 7) 有可能是通过影响血管壁组织局部 Ang II 的表达而非血浆中的 Ang II 浓度来达到抑制血管重塑的作用。本研究未应用 Ang (1 7) 前后进行血管壁局部 Ang II 表达水平检测,是本研究的

不足之处,关于 Ang (1 7) 对损伤血管的保护作用是否与影响血管壁局部 Ang II 表达水平相关这方面内容值得进一步深入探讨。

当然,也有可能 Ang (1 7) 抑制血管重塑的作用是 Ang (1 7) 的直接作用,而既不通过影响血浆中的 Ang II 浓度也不通过影响血管壁组织局部的 Ang II 的表达而起作用。Mercure 等^[21]发现,在小鼠心脏中 Ang II 的缓慢堆积并未见显著的收缩功能障碍,而在 Ang II 缓慢堆积的过程中同时过表达 Ang (1 7) 却使年龄导致的心室肥厚和纤维化较正常对照组减轻,并认为 Ang (1 7) 抑制高血压导致的心脏重塑是 Ang (1 7) 的直接作用。以上表明,Ang (1 7) 改善血管重塑作用不依赖于 Ang II 血浆水平的降低,可能与抑制血管壁局部组织中 RAS 或其本身直接作用有关。

我们的研究表明,Ang (1 7) 能明显减轻球囊损伤后的血管再狭窄,其机制可能与使血浆 sFas 峰浓度提前,从而具有抑制 VSMCs 的过度增殖和促进过度增殖的 VSMCs 凋亡的作用相关,而这种作用并不依赖于血浆中 Ang II 的浓度。

致 谢

感谢中山大学卫生部重点实验室卫生部辅助循环实验室同仁们给予的大力配合与支持。

[参考文献]

- [1] Giglioli C, Valente S, Margheri M, et al. An angiographic evaluation of restenosis rate at a six month follow up of patients with ST elevation myocardial infarction submitted to primary percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 131(3): 362-369.
- [2] Groeneveld PW, Matta MA, Greenhut AP, et al. Drug eluting compared with bare metal coronary stents among elderly patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(21): 2017-2024.
- [3] Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug eluting stents: a cause for concern[J]. *Circulation*, 2007, 115(11): 1440-1455.
- [4] Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Acta Med Indones*, 2007, 39(2): 86-93.
- [5] Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM, et al. Angiotensin (1 7) inhibits vascular smooth muscle cell growth[J]. *Hypertension*, 1996, 28(1): 104-108.
- [6] Tallant EA, Clark MA. Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin (1 7) [J]. *Hyperten*

- sion, 2003, 42(4): 574-579.
- [7] 杨慧宇, 杨志明, 边云飞, 等. 血管紧张素(1-7)对血管紧张素II诱导的人脐静脉内皮细胞血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体1表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(6): 5.
- [8] 杨永健, 张鑫, 杨大春, 等. 血管紧张素1-7抑制血管外膜成纤维细胞增殖[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(2): 4.
- [9] 刘晓, 陆红. PTCA术后再狭窄形成机制的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2007, 5(11): 854-857.
- [10] Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, et al. Serotonin potentiates angiotensin II induced vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Atherosclerosis, 2001, 159(2): 269-279.
- [11] Ribichini F, Ferrero V, Rognoni A, et al. Angiotensin antagonism in coronary artery disease: results after coronary revascularization[J]. Drugs, 2005, 65(8): 1073-1096.
- [12] Santos RA, Frzard F, Ferreria AJ. Angiotensin(1-7): blood, heart, and blood vessels[J]. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 2005, 3(4): 383-391.
- [13] 曾武涛, 马虹, 王礼春, 等. 血管紧张素(1-7)在内皮素诱导血管平滑肌细胞增殖反应中的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(2): 107-109.
- [14] Vazquez Padron RI, Lasko D, Li S, et al. Aging exacerbates neointimal formation, and increases proliferation and reduces susceptibility to apoptosis of vascular smooth muscle cells in mice[J]. J Vasc Surg, 2004, 40(6): 1199-1207.
- [15] Midis GP, Shen Y, Owen Schaub LB. Elevated soluble Fas (sFas) levels in nonhematopoietic human malignancy[J]. Cancer Res, 1996, 56(17): 3870-3874.
- [16] Wang T, Dong CM, Stevenson SC, et al. Overexpression of soluble fas attenuates transplant arteriosclerosis in rat aortic allografts[J]. Circulation, 2002, 106(12): 1536-1542.
- [17] Clarke M, Bennett M. Defining the role of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerosis[J]. Cell Cycle, 2006, 5(20): 2329-2331.
- [18] 许宜冠, 周胜华, 沈向前, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后患者血浆可溶性Fas因子改变及他汀类药物干预[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(4): 343-346.
- [19] Kamenz J, Seibold W, Wohlfrom M, et al. Incidence of intimal proliferation and apoptosis following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model[J]. Cardiovasc Res, 2000, 45(3): 766-776.
- [20] Santos RA, Ferreira AJ, Pinheiro SV, et al. Angiotensin(1-7) and its receptor as a potential targets for new cardiovascular drugs[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2005, 14(8): 1019-1031.
- [21] Mercure C, Yogi A, Callera GE, et al. Angiotensin(1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart[J]. Circ Res, 2008, 103(11): 1319-1326.
- (此文编辑 曾学清)