

卡维地洛对大鼠急性心肌梗死后胶原网络重构的影响

刘宏斌 边素艳 杨庭树 王莉 易军 杨霞

【摘要】目的 研究卡维地洛、厄贝沙坦及二者合用对急性心肌梗死(AMI)大鼠胶原网络重构的影响。**方法** 结扎左前降支建立雄性 SD 大鼠 AMI 模型,35 只术后 24 h 存活大鼠随机分为阳性对照组($n=8$)、卡维地洛组($n=9, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、厄贝沙坦组($n=9, 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和卡维地洛($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)与厄贝沙坦($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)合用组($n=9$),另设假手术组($n=8$)。治疗组直接灌胃给药干预 8 周后测定血流动力学参数及心功能。苦味酸-天狼猩红染色心脏切片于偏振光显微镜下测量左心室梗死区及非梗死区总胶原容积分数(CVF)及 I、III 型 CVF。**结果** AMI 大鼠各组间梗死面积差异无显著性(40.02%~44.70%)。与假手术组相比,阳性对照组大鼠左心室舒张末压,左、右心室相对重量,左心室梗死和非梗死区 I、III 型 CVF 及总 CVF 均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$);平均血压、左心室收缩压(LVSP)、左心室内压最大上升和下降速率($\pm \text{dp}/\text{dt max}$)及其校正值($\pm \text{dp}/\text{dt max}/\text{LVSP}$)均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与阳性对照组相比,3 个治疗组左心室舒张末压,左、右心室相对重量,非梗死区总 CVF 及 I、III 型 CVF 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但 $\pm \text{dp}/\text{dt max}$ 及 $\pm \text{dp}/\text{dt max}/\text{LVSP}$ 均显著升高(P 均 <0.01)。**结论** 单用卡维地洛或厄贝沙坦与二者合用均能有效地减少左心室非梗死区胶原沉积,抑制大鼠 AMI 后的左心室重构,改善血流动力学和左心室功能。

【关键词】 心肌梗死; 胶原; 心室重构; 大鼠; 卡维地洛; 厄贝沙坦

Experimental study of effect of carvedilol on myocardial collagen network remodeling after acute myocardial infarction in rats LIU Hong-bin, BIAN Su-yan, YANG Ting-shu, WANG Li, YI Jun, YANG Xia. Department of Cardiological Laboratory, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

【Abstract】Objective To investigate the effects of carvedilol, irbesartan and their combination on myocardial collagen network remodeling after acute myocardial infarction(AMI) in rats. **Methods** Twenty-four hours after ligating left anterior descending coronary artery, 35 surviving AMI male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to control ($n=8$), carvedilol ($n=9, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), irbesartan ($n=9, 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and carvedilol ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) plus irbesartan ($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}, n=9$) groups. Sham operating group was comprised of 8 rats without coronary artery ligation as controls. After 8 weeks of administration of the drug by gastric gavage, hemodynamics and left ventricular function were measured, then the rat hearts were fixed, sectioned, and stained with Sirius red, and pathologically analyzed using polarized light. The total collagen volume density fraction (CVF) and type I and III CVF in the infarcted and noninfarcted zone (IZ/NIZ) were measured by computer-assisted image analysis system. **Results** There were no significant differences in myocardial infarction size among the four AMI groups (40.02%~44.70%, $P>0.05$). Compared with the sham operation group, left ventricular (LV) end diastolic pressure (LVEDP), left and right ventricular relative weight (LVRW/RVRW), the total CVF and the CVF of type I and III in the IZ and NIZ were all significantly higher ($P<0.05$ or $P<0.01$), and in contrast, blood pressure, left ventricular systolic pressure (LVSP), the left ventricular pressure maximal rate of rise and fall ($\pm \text{dp}/\text{dt max}$) and their adjustment by LVSP ($\pm \text{dp}/\text{dt max}/\text{LVSP}$) were significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the control group, LVEDP, LVRW, RVRW, the total CVF and the CVF of type I and III in the NIZ were all significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), while $\pm \text{dp}/\text{dt max}$ and $\pm \text{dp}/\text{dt max}/\text{LVSP}$ were all significantly increased (all $P<0.01$) in the carvedilol, irbesartan and their combination therapy groups. **Conclusion** Carvedilol, irbesartan and their combination can all effectively decrease collagen deposition in the NIZ of left ventricle, prevent left ventricular remodeling after AMI in rats, improve hemodynamics and LV function.

【Key words】 myocardial infarction; collagen; ventricular remodeling; rat; carvedilol; irbesartan

基金项目:全军医药卫生科研基金资助项目(01Z036)

作者单位:100853 北京,解放军总医院内科实验室

作者简介:刘宏斌(1963-),男(汉族),山东省人,博士研究生,主任医师,主要从事冠心病心力衰竭的防治研究(E-mail:liuhbin301@sohu.com)。

急性心肌梗死(AMI)后心肌间质胶原网络的重构主要涉及 I 型和 III 型胶原的改建,除了梗死区的胶原沉积,非梗死区亦发生反应性的间质纤维化,这是影响心功能和预后的一个重要因素^[1]。其中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)^[2,3]、交感神经

系统^[4]、激肽-前列腺素系统^[5]等的激活是其重要的调控因素。本研究拟采用 SD 大鼠冠状动脉(冠脉)结扎的 AMI 模型,以选择性 α_1 受体、非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛(carvedilol)和血管紧张素 1 受体拮抗剂(AT1)厄贝沙坦(irbesartan)作为干预药物,探讨 AMI 后神经内分泌激活在心肌间质胶原网络重构中的地位及相应干预作用。

1 材料与方法

1.1 模型复制与动物分组:按文献[6]方法结扎左前降支近端以复制前壁 AMI 雄性 SD 大鼠模型。术后 24 h 存活的 35 只大鼠被随机分为:阳性对照组($n=8$)、卡维地洛组($n=9, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、厄贝沙坦组($n=9, 45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)和卡维地洛与厄贝沙坦合用组($n=9$)4 组;假手术组($n=8$)仅在前降支穿线,不结扎。均灌胃给药,阳性对照组及假手术组予蒸馏水 2 ml/d。

1.2 心脏重量/体重比率及血流动力学测定:实验第 8 周测量大鼠体重,导管法行血流动力学测定,包括血压、心率、左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)和左心室内压最大上升和下降速率($\pm \text{dp}/\text{dt max}$)。抽血后经主动脉注入质量分数为 10%的氯化钾 2 ml,使心脏停搏于舒张期,开胸取出心脏,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗并用滤纸吸干,然后用电子天平(精确到 0.1 mg)分别称取左、右心室实际重量(LVAW、RVAW),其与体重的比值为左、右心室的相对重量(LVRW、RVRW)。

1.3 心脏标本的病理分析

1.3.1 梗死面积的测量:在长轴中点处垂直将左心

室一分为二,心尖半石蜡包埋,5 μm 厚切片行苏木素-伊红(HE)和 Masson 三色染色,用 OLYMPUS IX71 自动显微照相-微机图像分析系统测定瘢痕弧长以及心内膜和心外膜周长,计算梗死面积。梗死面积=瘢痕弧长/[(外周长+内周长)/2]×100%^[7]。

1.3.2 梗死与非梗死区总胶原容积分数(CVF)及 I、III 型 CVF 测定:每张苦味酸-天狼猩红染色切片在偏振光显微镜下,于梗死区和非梗死区区间隔非血管区随机选择 8 个视野($\times 200$),用上述系统测量 I、III 型胶原面密度,分别代表 I、III 型 CVF。以非梗死区 CVF 乘以 LVRW 代表总 CVF^[8]。

1.4 统计学处理:数据用 Stata7.0 软件进行分析。测量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血流动力学测定结果(表 1):4 组 AMI 大鼠梗死面积(40.02%~44.70%)差异无显著性。与假手术组相比,阳性对照组大鼠平均血压和 LVSP 均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),LVEDP 显著增加($P < 0.01$)。与阳性对照组相比,3 个用药组对平均血压和 LVSP 均无显著影响(P 均 > 0.05);但是 LVEDP 均显著降低(P 均 < 0.01),以药物合用组更显著。卡维地洛组、药物合用组均可使心率显著降低(P 均 < 0.01)。

2.2 各组左心室重构指标测定结果(表 2):阳性对照组大鼠体重较假手术组显著降低($P < 0.01$),但是 LVRW 和 RVRW 均显著增加($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),提示发生了左心室重构。卡维地洛、厄贝沙坦

表 1 各组大鼠血流动力学指标测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of hemodynamic parameters among each group($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	梗死面积(%)	心率(次/min)	平均血压(mm Hg)	LVSP(mm Hg)	LVEDP(mm Hg)
假手术组	8	0	399.25±52.34	94.82±6.73	120.38±10.18	-8.80±4.00
阳性对照组	8	44.70±3.79**	432.25±26.44	70.64±8.77*	85.72±15.12**	18.94±6.90**
卡维地洛组	9	41.86±7.43**	361.11±28.52 $\Delta\Delta$	68.57±15.91**	96.21±17.11*	1.98±4.78 $\Delta\Delta$
厄贝沙坦组	9	40.02±5.66**	433.11±17.69	68.48±13.88**	96.15±14.35*	0.62±9.34 $\Delta\Delta$
药物合用组	9	40.65±6.25**	363.15±27.73 $\Delta\Delta$	66.24±18.25**	96.28±9.58*	-0.61±6.34 $\Delta\Delta$

注:与假手术组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与阳性对照组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$;1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 各组大鼠左心室重构指标测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of left ventricular remodeling parameters among each group($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	术后体重(g)	LVAW(mg)	LVRW(mg/g)	RVAW(mg)	RVRW(mg/g)
假手术组	8	507.88±19.54	937.73±47.97	1.86±0.08	238.16±14.44	0.47±0.02
阳性对照组	8	392.38±51.80**	906.66±111.45	2.30±0.26**	221.68±25.51	0.57±0.03*
卡维地洛组	9	428.78±32.43*	859.77±69.32	1.99±0.05 $\Delta\Delta$	205.90±16.99	0.48±0.04 Δ
厄贝沙坦组	9	438.11±56.64*	827.54±103.18	1.93±0.11 $\Delta\Delta$	197.48±30.09	0.46±0.05 $\Delta\Delta$
药物合用组	9	419.44±37.50**	806.28±111.32	1.95±0.13 $\Delta\Delta$	191.73±26.63	0.47±0.09 Δ

注:与假手术组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与阳性对照组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 各组大鼠左心室功能指标测定结果比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of left ventricular function parameters among each group($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	+dp/dt max	-dp/dt max	+dp/dt max/LVSP	-dp/dt max/LVSP
假手术组	8	4 997.05±397.90	4 385.53±728.28	41.58±2.57	36.53±6.12
阳性对照组	8	2 079.92±566.35**	1 773.17±455.50**	23.80±4.35**	20.30±3.08**
卡维地洛组	9	3 433.00±536.14**△△	3 040.62±432.26**△△	35.64±2.32△△	31.84±1.78△△
厄贝沙坦组	9	3 490.21±613.06**△△	2 991.41±458.27**△△	36.27±2.86△△	31.19±2.30△△
药物合用组	9	3 185.57±679.16**△△	2 856.99±502.33**△△	33.04±5.85**△△	29.60±3.66**△△

注:与假手术组比较:** $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与阳性对照组比较:△△ $P < 0.01$

表 4 各组大鼠心肌间质 CVF 测定结果比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of myocardium interstitial CVF among each group($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	梗死区			非梗死区	
		I 型 CVF(%)	II 型 CVF(%)	总 CVF(%)	I 型 CVF(%)	II 型 CVF(%)
假手术组	8	0.26±0.12	0.17±0.11	0.79±0.39	0.26±0.12	0.17±0.11
阳性对照组	8	17.60±5.26**	4.22±3.29**	10.10±2.43**	3.68±0.95**	0.73±0.26**
卡维地洛组	9	13.15±3.13**	4.49±2.76**	2.14±0.57△△	0.70±0.21△△	0.38±0.17△
厄贝沙坦组	9	16.13±2.67**	5.56±0.77**	2.24±1.08△△	0.79±0.39△△	0.39±0.26△
药物合用组	9	14.26±3.73**	4.87±1.55**	1.98±0.65△△	0.63±0.12△△	0.41±0.26△

注:与假手术组比较:** $P < 0.01$;与阳性对照组比较:△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

及二者合用均使 LVRW 和 RVRW 显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其中以厄贝沙坦组降低更显著。

2.3 各组左心室功能测定结果(表 3):阳性对照组大鼠 $\pm dp/dt \max$ 及其校正值($\pm dp/dt \max/LVSP$)较假手术组均显著降低(P 均 < 0.01),提示 AMI 后左心室收缩功能及舒张功能严重受损。3 个用药组 $\pm dp/dt \max$ 及 $\pm dp/dt \max/LVSP$ 均较阳性对照组显著升高(P 均 < 0.01)。

2.4 各组左心室梗死与非梗死区胶原含量的测定结果(表 4):与假手术组相比,阳性对照组大鼠左心室非梗死区总 CVF 显著增加($P < 0.01$),梗死区及非梗死区 I、II 型 CVF 均显著增加,其中以 I 型胶原增加更为显著(P 均 < 0.01),提示心肌梗死晚期胶原网络重构以 I 型胶原增生为主。与阳性对照组相比,3 个用药组均使左心室非梗死区总 CVF 及 I、II 型 CVF 显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但对梗死区胶原含量无影响(P 均 > 0.05)。

3 讨论

近年来临床研究发现,第 3 代 β 受体阻滞剂卡维地洛可通过逆转左心室重构从而降低心力衰竭(心衰)患者的病死率,改善预后^[9,10]。已证实新型的 AT1 受体拮抗剂厄贝沙坦可逆转高血压所致的左心室肥厚^[11],改善慢性充血性心衰的症状^[12];且部分临床观察发现,厄贝沙坦可减轻 AMI 患者心肌肥厚和心室重构并改善心功能^[13]。但它们对 AMI 后胶原网络改建的研究尚不肯定。

3.1 卡维地洛、厄贝沙坦及二者合用对 AMI 大鼠

血流动力学的影响:本研究显示,卡维地洛、厄贝沙坦及两药合用均可改善 AMI 大鼠血流动力学。3 个用药组对心肌梗死大鼠血压、LVSP 无显著影响,但均使 LVEDP 显著降低,以药物合用组为著;卡维地洛及其与厄贝沙坦合用还使心率显著下降。卡维地洛改善血流动力学的作用可能与其抑制 AMI 后过度激活的交感神经活性,从而减慢心率,降低室壁张力,降低左心室前、后负荷并减少心肌耗氧量,并阻滞 α_1 受体扩张血管有关^[14]。厄贝沙坦降低 LVEDP 的机制与对抗 Ang II 的缩血管效应,抑制 AT1 受体介导的变时和加压效应^[15],加强对 AT2 受体的刺激而导致一氧化氮(NO)的释放^[16]等有关。

3.2 卡维地洛、厄贝沙坦及二者合用对 AMI 大鼠左心室重构的影响:左心室非梗死区的心肌肥厚和纤维化是 AMI 后左心室重构和扩张的主要病理基础。本研究显示,心肌梗死后大鼠体重较假手术组明显降低,但 LVRW、RVRW 显著增加,提示 AMI 后左、右心室均发生了反应性肥厚,即重构。3 个用药组均可使心肌梗死大鼠 LVRW、RVRW 显著降低,以厄贝沙坦组降低最为显著。卡维地洛抑制左心室肥厚的机制目前尚不清楚,可能与以下作用有关:降低了左心室充盈压和后负荷,减轻左心室的反应性肥厚;抑制 AMI 后过多的儿茶酚胺对心肌的直接促生长作用;间接抑制 RAAS 所引起的缩血管和促细胞增殖作用;抑制平滑肌细胞增殖和迁移;抑制某些细胞因子激活所引起的胶原沉积等^[17]。研究发现,Ang II 作为一种局部的生长因子,对 AMI 后代偿性

心肌细胞肥大起一定作用^[18]。厄贝沙坦抑制心肌肥厚的机制则与阻断了 Ang II 诱导的心肌肥厚作用,降低压力负荷,抑制 Ang II 诱导的去甲肾上腺素释放,调节交感神经的功能,从而降低左心室舒张压,减轻心肌肥大及纤维化等因素有关^[19]。

3.3 卡维地洛、厄贝沙坦及二者合用对 AMI 大鼠左心室功能的影响:本研究显示,大鼠 AMI 后左心室收缩和舒张功能严重受损。3 个用药组均可改善左心室功能,使 $\pm dp/dt \max$ 及 $\pm dp/dt \max/LVSP$ 显著升高,与杨跃进和 Capomolla 等^[7,20]的研究结果相符。卡维地洛改善左心室功能的机制可能有:①改善血流动力学效应,其负性变时、变力、变传导及扩血管作用可减轻心脏负荷,改善心肌供血、供氧和心肌舒张顺应性;②抑制去甲肾上腺素的心肌细胞毒性作用;③增加心肌细胞肌浆网内的 ATP 和钙离子浓度,改善心肌细胞的收缩功能;④减少和清除氧自由基,保护心脏;⑤阻滞脂肪酸过氧化,从而改善心肌能量的供给^[20]。厄贝沙坦改善左心室功能的作用则考虑为改善血流动力学、抑制心肌肥厚和纤维化的综合结果。

3.4 卡维地洛、厄贝沙坦及二者合用对 AMI 大鼠心肌间质胶原网络重构的影响:AMI 后 I / III 型胶原比值的改变反映了胶原网络结构的改建。后期梗死区胶原网络重构以粗大的 I 型胶原为主,以加强梗死区的强度;但胶原的过度增生尤其是 I 型胶原的增多,增加了心肌的僵硬程度。而非梗死区胶原沉积亦增加,这可改变组织的僵硬程度,导致心室舒张及收缩功能障碍。本研究结果与 Inoue 等^[1]的研究结果一致,阳性对照组大鼠左心室梗死及非梗死区 CVF 较假手术组显著增加,以 I 型胶原增加为主。3 个用药组均可抑制左心室非梗死区胶原沉积,但对梗死区胶原沉积无显著影响。卡维地洛减少非梗死区胶原纤维增生或抑制胶原沉积的机制目前尚不清楚,可能与间接降低局部心肌组织中 Ang II 及醛固酮的水平,从而减少了对胶原增生的刺激作用有关。厄贝沙坦以其较强的阻断 AT1 受体的作用,抑制了循环和局部 Ang II 所引起的非梗死区胶原增生和沉积的作用。

参考文献:

- Inoue K, Kusachi S, Niiya K, et al. Sequential changes in the distribution of type I and III collagens in the infarct zone: immunohistochemical study of experimental myocardial infarction in the rat[J]. Coron Artery Dis, 1995, 6: 1536.
- 张高星. 肾素血管紧张素系统及其阻断剂在急性心肌梗塞后心室重构中的作用[J]. 国外医学心血管病分册, 1996, 23: 12 - 15.
- Dilcayre C, Silvestre J S, Garnier A, et al. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling[J]. Kidney Int, 2000, 57: 1346 - 1351.
- Baambi B, Eghbali M. Effect of norepinephrine on myocardial collagen expression and response of cardiac fibroblasts after norepinephrine treatment[J]. Am J Pathol, 1991, 139: 1131 - 1142.
- Gallagher A M, Yu H, Printz M P. Bradykinin induced reductions in collagen expression involve prostacyclin[J]. Hypertension, 1998, 32: 84 - 88.
- Pfeffer M A, Pfeffer J M, Fishbein M C, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats[J]. Circ Res, 1979, 44, 503 - 512.
- 杨跃进, 唐熠达, 张沛, 等. 不同剂量卡维地洛防治大鼠急性心肌梗死左室重构的研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81: 927 - 930.
- Sia Y T, Parker T G. Long - term effects of carvedilol on left ventricular function, remodeling, and expression of cardiac cytokines after large myocardial infarction in the rat[J]. J Cardiovas Pharm, 2002, 39: 73 - 87.
- Doughty R N, Whalley G A, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29: 1060 - 1066.
- Senior R, Basu S, Kinsey C, et al. Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 1999, 137: 646 - 652.
- 贵成, 叶裕良, 陈健夫. 伊贝沙坦治疗原发性高血压并左室肥厚的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2002, 18: 313 - 315.
- 健强. 伊贝沙坦治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2002, 7: 164 - 167.
- 黄彦生, 孙俊华, 李学枝. 伊贝沙坦对急性心肌梗死后左室功能及重塑的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 476 - 478.
- Hu K, Gaudron P, Ertl G. Long - term effects of beta - adrenergic blocking agent treatment on hemodynamic function and left ventricular remodeling in rats with experimental myocardial infarction: importance of timing of treatment and infarct size[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31: 692 - 700.
- Masaki K, Kurihara T, Yamaki A, et al. Cardiac - specific overexpression of angiotensin AT2 receptor causes attenuated response to AT1 receptor mediated pressor and chronotropic effects[J]. J Clin Invest, 1998, 101: 527 - 535.
- Tsutsumi Y, Matsubara H, Kurihara H, et al. Angiotensin type 2 overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation[J]. J Clin Invest, 1999, 104: 925 - 935.
- Cohn J N, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling, behalf of an international forum on cardiac remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35: 569 - 582.
- Francis G S, McDonald K M, Cohn J N. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention[J]. Circulation, 1993, 87: IV 90 - 96.
- 过鑫昌. 血管紧张素 II 受体拮抗剂临床应用研究进展[J]. 国外医药, 1999, 20: 334 - 337.
- Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol[J]. Am Heart J, 2000, 139: 596 - 608.

(收稿日期: 2005 - 07 - 20 修回日期: 2005 - 08 - 20)

(本文编辑: 李银平)