

表 1 缬沙坦对兔血管球囊成形术后内膜、中膜增生及 vWF 阳性率的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	内膜厚度(μm)	中膜厚度(μm)	内膜面积(μm^2)	中膜面积(μm^2)	vWF 阳性率(%)
对照组	8	20.16 $\pm$ 4.17	132.73 $\pm$ 16.53	11 987.19 $\pm$ 2 924.28	91 001.52 $\pm$ 8 598.18	47.01 $\pm$ 34.34
模型组	8	486.70 $\pm$ 11.79*	134.04 $\pm$ 21.41	280 733.60 $\pm$ 45 061.81*	92 183.82 $\pm$ 8 137.30	68.75 $\pm$ 3.00*
缬沙坦组	8	211.34 $\pm$ 16.54*#	76.38 $\pm$ 9.13*#	93 166.39 $\pm$ 12 155.15*#	55 128.48 $\pm$ 11 887.73*#	88.25 $\pm$ 2.88*#

注:与对照组比较;* $P < 0.01$;与模型组比较;# $P < 0.01$

的关键。

vWF 是一种由内皮细胞合成的糖蛋白,其分子质量为 270 ku,表达细胞为内皮细胞。本研究中采用 vWF 标记内皮细胞,通过观察 vWF 的表达情况,探讨缬沙坦在球囊成形术后血管内膜增生及内皮细胞的变化。结果发现,缬沙坦组较模型组内膜厚度减少 56.58%,内膜面积减少 66.81%,进一步证实了缬沙坦能有效防治球囊扩张成形术后血管的再狭窄。缬沙坦组 vWF 阳性表达亦较模型组明显增多,且缬沙坦组新生内皮细胞排列整齐、完整,而模型组新生内皮细胞排列紊乱、不完整,说明缬沙坦可以促进血管成形术后血管内皮的增生、修复,保持血管内皮的完整性,从而发挥抑制血管再狭窄的作用。

AT1R 拮抗剂缬沙坦具有促进血管 SMC 凋亡作用,但却起着促进血管内皮细胞增生作用。Levy^[4]认为,血管紧张素 I (Ang I)可致类上皮样细胞而非梭形细胞的凋亡,且凋亡由 AT1R 而非 I 型血管紧张素 II 受体(AT2R)所介导,Ang II 介导血管 SMC 凋亡依赖细胞表面不同而有所差异,因而导致血管紧张素受体拮抗剂对血管内皮细胞及血管 SMC 产生相反的作用。Watanabe 等^[5]研究发现,AT1R 拮抗剂氯沙坦的代谢产物 EXP3179 通过活化血管内皮细胞

生长因子受体 2/磷脂酰次黄嘌呤核苷激酶-3/蛋白激酶 B(VEGFR2/PI3K/Akt)途径,促进内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化,抑制导致内皮细胞死亡的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。国内研究表明,AT1R 拮抗剂替米沙坦能上调血管紧张素转换酶-2(ACE2)的蛋白及基因表达,ACE2 水解 Ang II 后产生 Ang-(1-7),后者具有抑制内皮细胞凋亡作用^[6-8]。

综上所述,本研究中发现,AT1R 拮抗剂缬沙坦能促进血管内皮细胞增生,保持内皮增生后完整性。这一现象为临床治疗提供了一个新的思路,通过应用促进内皮细胞愈合的药物,可以有效防治血管成形术后再狭窄的发生。

参考文献:

- 1 Fonseca F A, Izar M C, Fuster V, et al. Chronic endothelial dysfunction after oversized coronary balloon angioplasty in pigs: a 12-week follow-up of coronary vaso reactivity in vivo and in vitro [J]. Atherosclerosis, 2001, 154(1): 61-69.
- 2 Schwartz R S, Holmes D R Jr, Topol E J. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms [J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 20(5): 1284-1293.
- 3 Meurice T, Vallet B, Bauters C, et al. Role of endothelial cells in restenosis after

coronary angioplasty [J]. Fundam Clin Pharmacol, 1996, 10(3): 234-242.

- 4 Levy B I. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system [J]. Circulation, 2004, 109(1): 8-13.
- 5 Watanabe T, Suzuki J, Yamawaki H, et al. Losartan metabolite EXP3179 activates akt and endothelial nitric oxide synthase via vascular endothelial growth factor receptor-2 in endothelial Cells: angiotensin II type 1 receptor independent effects of EXP3179 [J]. Circulation, 2005, 112(12): 1798-1805.
- 6 王立军, 马虹, 廖新学, 等. 替米沙坦对血管内皮细胞血管紧张素转换酶-2 表达的调节作用研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(4): 224-228.
- 7 何建桂, 黄艺仪, 马虹, 等. 血管紧张素-(1-7)对压力负荷增高大鼠心肌胶原网络重塑的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(9): 523-526.
- 8 Morawietz H. Beyond blood pressure: endothelial protection against hypercholesterolemia by angiotensin II type-1 receptor blockade [J]. Hypertension, 2005, 45(2): 185-186.

(收稿日期: 2007-01-10)

修回日期: 2007-09-14)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

胃生长激素释放激素能抑制脓毒症时交感神经的活性

以往的研究显示,去甲肾上腺素(NE)通过激活 α_2 -肾上腺素能受体使致炎细胞因子释放增加。因此,美国学者提出通过调节交感神经系统的功能是治疗脓毒症的新方法。研究者发现一种新型的胃肽类衍生物——胃生长激素释放激素(Ghrelin),脓毒症时其浓度显著降低,静脉给予此物质可降低致炎细胞因子水平而减轻脏器损伤。现在仍不知道在脓毒症时 Ghrelin 是否是通过中枢胃生长激素释放激素受体(GHSR-1 α)抑制交感神经的兴奋性。对雄性大鼠进行盲肠结扎穿孔术(CLP)复制脓毒症模型,在 CLP 前 30 min 经静脉注射(IV)或脑室内注射(ICV)Ghrelin。结果显示:CLP 后 2 h, IV 组动物 NE 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平明显降低,表明脓毒症时给予 Ghrelin 可以部分抑制 TNF- α 的效应。给予 GHSR-1 α 阻滞剂——P 物质在正常动物能明显增加 NE 和 TNF- α 水平。减少 Ghrelin 的 ICV 给药量,CLP 后 2 h 时能显著增高循环中 NE 水平。脑室内注射神经肽(NPY)1 受体拮抗剂或 GHSR-1 α 阻滞剂可以完全阻滞 Ghrelin 对 NE 的抑制作用,但 Ghrelin 对 TNF- α 的下调作用是通过局部作用实现的。因此, Ghrelin 的交感神经抑制作用是通过依赖中枢 GHSR-1 α (包括 NPY1 受体)途径介导的,脓毒症时 Ghrelin 对 TNF- α 的抑制作用是对交感神经局部作用的结果。

吴静, 编译自《Am J Physiol Endocrinol Metab》, 2007-10-02(电子版); 胡森, 审核