底膜中层黏连蛋白(laminin,LN)消失,而在增殖和迁移的VSMC周围基质中富含FN;在成熟的新生内膜内,非增殖VSMC周围LN重新出现,FN减少[18]。这表明当细胞处于高LN、低FN的基底膜中时,将不再增殖;相反,细胞在富含FN的基质中时,在外来刺激因子的作用下将大量增殖。有研究表明[19],在鼠颈动脉球囊损伤后3 d,FN的mRNA和蛋白即开始表达,14 d达高峰,到30 d时仍持续高表达,尤以新生内膜及近内膜的中层最为明显,说明FN在球囊损伤后异常增加,为新生内膜形成的重要原因。

实验中,我们对双重稳定VSMC中FN的表达受AngⅡ及其受体拮抗剂的影响进行了观察。结果显示,Dox干预前,该双重稳定VSMC中存在一定水平的FN的基础表达,在AngⅡ刺激后,FN的表达显著升高,提示FN可能参与了由AngⅡ刺激VSMC产生的VSMC迁移、增殖和细胞外基质形成增加的过程。双重稳定VSMC经Dox诱导表达AT2R蛋白后,AngⅡ刺激所引起的上述FN表达升高得到显著抑制,说明AT2R可以通过减少FN表达来减少血管损伤后新生内膜形成。实验同时显示AT1R拮抗剂CV-11974可使AT2R表达后已经下调的FN的表达进一步减少;而AT2R拮抗剂PD123319则解除了AT2R对FN表达的抑制作用。我们的结果提示AngⅡ通过AT1R介导增强FN的表达,而AT2R对AT1R介导的该效应具有拮抗作用,说明外源性给予Dox诱导AT2R表达后可以通过调节FN表达,对VSMC迁移、增殖和细胞外基质形成进行有效调控。综上,利用Dox-on[16]可调控哺乳动物表达系统,使AT2R基因的表达处于人们的主动控制下,可以针对血管损伤后仅一小部分患者发生再狭窄的临床特点,仅对发生再狭窄的患者进行治疗。因此,可以最大程度上利用AT2R基因表达的正面作用,而将其可能具有的负面影响降至最低,有益于再狭窄的防治。

参考文献:

[1] Zargham R, Thibault G. alpha8beta1 Integrin expression in the rat carotid artery: involvement in smooth muscle cell migration and neointima formation [J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(4): 813-822.

[2] 景 涛,何国祥,刘建平,等. 血管紧张素Ⅱ对血管平滑肌细胞粘着斑及肌动蛋白细胞骨架组装的影响及意义[J]. 2001, 23(10): 1173-1176.

[3] Midwood K S, Mao Y, Hsia H C, *et al*. Modulation of cell-fibronectin matrix interactions during tissue repair [J]. J Investig Dermatol Symp Proc, 2006, 11(1): 73-78.

[4] Takeda-Matsubara Y, Matsubara K, Ochi H, *et al*. Expression of endothelial angiotensin II receptor mRNA in pregnancy-induced hypertension [J]. Am J Hypertens, 2003, 16(12): 993-999.

[5] Sales V L, Sukhova G K, Lopez-Ilasaca M A, *et al*. Angiotensin type 2 receptor is expressed in murine atherosclerotic lesions and modulates lesion evolution[J]. Circulation, 2005, 112(21): 3328-3336.

[6] Stringa E, White D, Tran R S, *et al*. Role of newly synthesized fibronectin in vascular smooth muscle cell migration on matrix-metalloproteinase-degraded collagen[J]. Biochem Soc Trans, 2002, 30(2): 102-111.

[7] Parameswaran K, Radford K, Zuo J, *et al*. Extracellular matrix regulates human airway smooth muscle cell migration [J]. Eur Respir J, 2004, 24(4): 545-551.

[8] Roy J, Tran P K, Religa P, *et al*. Fibronectin promotes cell cycle entry in smooth muscle cells in primary culture [J]. Exp Cell Res, 2002, 273(2): 169-177.

[9] Thyberg J, Hultgardh-Nilsson A. Fibronectin and the basement membrane components laminin and collagen type IV influence the phenotypic properties of subcultured rat aortic smooth muscle cells differently [J]. Cell Tissue Res, 1994, 276(2): 263-271.

[10] Stieger K, Le-Meur G, Lasne F, *et al*. Long-term doxycycline-regulated transgene expression in the retina of nonhuman primates following subretinal injection of recombinant AAV vectors [J]. Mol Ther, 2006, 13(5): 967-975.

(编辑 陈聪连)

文献标识码的标识方法

为了便于文献的统计和期刊评价,确定文献的检索范围,提高检索结果的适用性,每篇文章或资料应标识1个文献标识码。一般设置以下5种标准:

A:理论与应用研究学术论文(包括综述报告)

B:实用性技术成果报告(科技)、理论学习与社会实践总结(社科)

C:业务指导与技术管理性文章(包括领导讲话、特约评论等)

D:一般动态性信息(通讯、报道、会议活动、专访等)

E:文件、资料(包括历史资料、统计资料、机构、人物、书刊、知识介绍等)

不属于上述各类的文章以及文摘、零讯、补白、广告、启事等不加文献标识码。

本刊编辑部