论著

文章编号:1000-5404(2009)14-1362-05

奥美沙坦酯对AMI大鼠血管内皮功能和ERK/CREB mRNA表达的干预

高电萨[1],秦 俭[1],兰 莉[2],冯 静[3],周梅芳[1],廖 慧[1],杨俊卿[4],周岐新[4],陈运贞[1] (重庆医科大学:[1]附属第一医院心内科,[4]药学院,重庆 400016;[2]四川省绵阳市第三人民医院心内科,四川 绵阳 621000;[3]成都市疾控中心,成都 610041)

摘 要:目的 研究奥美沙坦酯对急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)大鼠的内皮功能和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)/cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein,CREB)信号通路的干预。**方法** 将40只大鼠随机分为AMI组、奥美沙坦酯低剂量(olmesartan medoxomil low dose,OML)组、奥美沙坦酯高剂量(olmesartan medoxomil high dose,OMH)组和假手术(Sham)组,干预2周后处死,检测血压,血NO、AngⅡ含量,NOS活性,离体胸主动脉条片舒缩功能,MI面积及梗死区心肌中ERK、CREB mRNA表达水平。**结果** 与Sham组比较,AMI组血清NO含量、NOS活性降低,胸主动脉内皮依赖性舒张(endothelium-dependent diastole,EDD)功能减退,血浆AngⅡ含量升高,伴心肌组织ERK、CREB mRNA表达增加,差异有显著性。经奥美沙坦酯干预后,血清NO含量、NOS活性升高达Sham组水平,胸主动脉EDD显著改善,同时呈剂量依赖性升高血浆AngⅡ含量,缩小MI面积,降低ERK、CREB mRNA表达,而各组血压并无明显差异。**结论** 奥美沙坦酯在不影响血压的前提下显著改善AMI后内皮功能紊乱(Endothelial dysfunction,ED),缩小MI面积,并可呈剂量依赖性降低AMI大鼠心肌ERK、CREB mRNA表达。

关键词: 奥美沙坦酯;心肌梗死;内皮功能紊乱;ERK/CREB信号通路
中图法分类号: R322.12;R542.22;R972 **文献标识码:** A

Olmesartan medoxomil attenuates vascular endothelial dysfunction and downregulates ERK/CREB mRNA expression in rats with acute myocardial infarction

GAO Dian-sa[1], QIN Jian[1], LAN Li[2], FENG Jing[3], ZHOU Mei-fang[1], LIAO Hui[1], YANG Jun-qing[4], ZHOU Qi-xin[4], CHEN Yun-zhen[1] ([1]Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, [4]College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016; [2]Department of Cardiology, Third People's Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, Sichuan Province; [3]Center for Disease Control and Prevention of Chengdu, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To study the interventional effects of olmesartan medoxomil (OM) on vascular endothelial function and expressions of ERK/CREB signaling pathway in rats with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Totally 24 rats were randomized equally into AMI group, low dose OM treatment group (OML) and high dose treatment group (OMH). After AMI rat model was established by ligating the left anterior descending branch of coronary artery. Another 7 rat who received sham operation served as sham group. In 24 h after operation, the rats from OML group were given an intragastric injection of 1 mg/kg OM once per day, and those of OMH group 3 mg/kg. AMI group only received a treatment of latent solvent at same volume. Two weeks after the interventionall rats were sacrificed after blood pressure was measured, and then levels of blood NO and Ang Ⅱ, activities of NOS, endothelial vasomotor effects of isolated thoracic aorta strips, myocardial infarctual area and the expressions of ERK mRNA and CREB mRNA in infarctual myocardium were detected and measured. **Results** Compared with those in the sham group, levels of serum NO and activities of NOS in AMI group were much lower, NO in sham and AMI group were 55.69 ± 10.40 and 24.46 ± 3.95 μmol/L respectively, and NOS were 23.80 ± 5.36 and 10.92 ± 5.96 U/ml, respectively. Endothelium-dependent diastole (EDD) was decreased markedly, $(6.15 \pm 0.03) \times 10^{-8}$ *vs* $(4.45 \pm 0.21) \times 10^{-7}$ mol/L in sham and AMI groups. While the levels of plasma Ang Ⅱ in AMI group (281.14 ± 84.90 pg/ml) were distinctly higher than in sham group (181.39 ± 32.70 pg/ml), accompanied with higher mRNA expressions of ERK1 (0.51 ± 0.09 *vs* 1.23 ± 0.22) and CREB (0.40 ± 0.19 *vs* 1.15 ± 0.30) in infarctual myocardium. All of the above differences

作者简介: 高电萨,女,重庆市人,硕士,医师,主要从事冠心病、心衰防治方面的研究。E-mail:roro0314@163.com
通信作者: 秦 俭, E-mail:hjqj2001@yahoo.com.cn
收稿日期: 2008-11-11;**修回日期:** 2009-01-05

were significant. After the treatment of OM, levels of serum NO and activities of NOS were obviously higher and almost reached the similar levels as those in sham group. NO was 43.44 ± 14.17 and 46.73 ± 11.30 μmol/L in OML and OMH group, respectively, while NOS were 16.21 ± 5.42 and 18.69 ± 6.73 U/ml. Additionally EDD in isolated aortic strips improved greatly, they were (2.65 ± 0.12) × 10^{-7} and (1.66 ± 1.00) × 10^{-7} mol/L. OM not only increased the plasma Ang Ⅱ (344.55 ± 76.74 and 511.14 ± 146.65 pg/ml respectively), but also decreased the size of myocardial infarction and the mRNA expressions of ERK1 (1.02 ± 0.18 and 0.79 ± 0.13) and CREB (0.90 ± 0.18 and 0.65 ± 0.16) in infarctual myocardium in a dose-dependant manner. However, blood pressure in all groups was not affected. **Conclusion** OM can greatly improve the disordered endothelial function developing post-AMI, decrease the size of myocardial infarction and down-regulate the mRNA expressions of ERK and CREB in myocardium of infarctual zone in a dose-dependent manner. And all of the above protective effects of OM are independent on blood pressure lowering.

Key words: olmesartan medoxomil; myocardial infarction; endothelial dysfunction; ERK/ CREB signaling pathway

内皮功能紊乱(endothelial dysfunction, ED)贯穿于急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发生发展的全过程。ED 的发生可能与细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)通路的改变有关[1,2]。新型 ARB 奥美沙坦环己氧羰氧乙酯(Olmesartan medoxomil, CS-866,简称奥美沙坦酯)能保护高血压患者和动脉粥样硬化动物的血管内皮功能[3,4]。本研究着重探讨 AMI 大鼠血管内皮功能和 ERK/CREB 信号通路的改变及奥美沙坦酯对此的干预作用。

1　材料与方法

1.1　试剂和仪器

奥美沙坦酯(上海三共公司惠赠,批号:AH001),盐酸去氧肾上腺素注射液(上海禾丰制药有限公司,批号:4A10003),氯化乙酰胆碱(上海三爱思试剂有限公司,批号 20030620),亚硝基铁氰化钠(国药集团化学试剂有限公司,批号 F20050325),一氧化氮(NO)与一氧化氮合酶(NOS)试剂盒(南京建成生物科技研究所),血管紧张素Ⅱ(angiotension Ⅱ,AngⅡ)放射免疫试剂盒(解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所),组织总 RNA 抽提试剂盒(上海华舜生物工程有限公司),RT-PCR 试剂盒及引物(宝生物工程有限公司),JZ100 型新航肌肉张力换能器(高碑店市新航机电设备有限公司),BL-410 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司),721A 型分光光度计(四川仪表九厂),DFM-96 型多管放射免疫计数器(合肥众成机电技术公司),P×2 型 PCR 仪(美国 Thermo Hybaid 公司),DYY-10C 型电泳仪(北京市六一仪器厂)。

1.2　动物及造模

雄性清洁级 SD 大鼠 40 只,6~8 周龄,体质量(220 ± 20) g,购于第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心,许可证编号 SCXK(军 2002008)。大鼠适应性喂养 5~7 d 后,参照文献[5]的方法,结扎冠状动脉左前降支制作 AMI 模型,假手术组只穿线不结扎。

1.3　分组及给药方案

将术后 24 h 存活且证实为急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)的 24 只大鼠随机分为:AMI 组(n=8);奥美沙坦酯低剂量组(OML 组,n=8),给药剂量为 1 mg·kg^{-1}·d^{-1};奥美沙坦酯高剂量组(OMH 组,n=8),给药剂量为 3 mg·kg^{-1}·d^{-1}。另设一假手术组(Sham 组,n=7)。将奥美沙坦酯原药碾碎溶于助溶剂 0.5% 羧甲基纤维素钠中配成混悬液,术后 24 h 起 1 次/d 灌胃给药,Sham 组及 AMI 组喂予等体积助溶剂,共给药 2 周。实验结束时各组存活动物数分别为 Sham 组 6 只、AMI 组 5 只、OML 组和 OMH 组各 7 只。

1.4　检测指标

分别于术前、术后 24 h(灌胃前),1、2 周测量尾动脉收缩压。术后 2 周经眼眶后静脉丛采血,分离血清,采用化学法,按试剂盒说明书操作测定血清 NO 含量(μmol/L)和 NOS 活性(U/ml);取血浆,采用放射免疫法测定 AngⅡ含量(pg/ml),按试剂盒说明书操作。

1.4.1　胸主动脉条片离体灌流实验　　术后 2 周麻醉大鼠后开胸,迅速取出胸主动脉 2~3 cm 放入预冷并充有含 95% O_2、5% CO_2 混合气体的 Kreb's 液中,参考 Gschwend 等[6]的方法,分别测定血管条片对去氧肾上腺素(phenylephrine, PE)的收缩反应和对乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)及硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)的舒张反应。

1.4.1.1　血管条片对 PE 的收缩反应　　PE 终浓度为 10^{-10}~10^{-4} mol/L,以各浓度引起的收缩幅度占最大收缩幅度的百分比表示,并计算引起最大收缩反应效应一半的药物浓度(EC_{50})。

1.4.1.2　血管条片对 Ach 的舒张反应　　Ach 终浓度为 10^{-9}~10^{-4} mol/L,以血管条片对累积浓度 Ach 舒张反应的幅度占血管条片对 PE 收缩幅度之比表示,并计算引起最大舒张反应效应一半的药物浓度(IC_{50})。PE 预收缩浓度为 10^{-5} mol/L。

1.4.1.3　血管条片对 SNP 的舒张反应　　方法同 1.4.1.2,SNP 终浓度为 10^{-10}~10^{-7} mol/L。

1.4.2　心肌 HE 染色及心肌梗死面积测算　　术后 2 周处死大鼠后做左室横切面石蜡切片,HE 染色制成病理切片,参照 Pfeffer 等[7]的方法,测量左室横截面内外周长及瘢痕组织弧长。

1.4.3　心肌 ERK1、CREB mRNA 表达的检测　　术后 2 周麻醉大鼠后开胸，迅速分离左心室，留取梗死区心肌组织，以 RT-PCR 法检测，按试剂盒说明书操作，以目的基因与内参的电泳条带吸光面积积分比值表示目的基因 mRNA 表达水平。ERK1 引物序列上游：5′-ATCTCTGCTGCTGTGTCTTT-3′，下游：5′-ATGTTCTGTCAGGGAAAATG-3′，产物长度为 180 bp，退火温度为 55 ℃；CREB 引物序列上游：5′-TACCCAGGGAGGAGCAATACA-3′，下游：5′-GGTGCTGTGCGAATCTGGTAT-3′，产物长度为 219 bp，退火温度为 52 ℃；GAPDH 引物序列上游：5′-AATGCATCCTGCACCACCAA-3′，下游：5′-GTAGCCATATTCATTGTCATA-3′，产物长度为 515 bp，退火温度为 55 ℃。

1.5　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SAS 8.2 统计软件，血压比较采用重复测量方差分析，其余数据组间比较采用成组设计方差分析，多重比较采用 SNK-q 检验。

2　结果

2.1　大鼠尾动脉收缩压

在术前，术后 24 h，术后 1、2 周 4 个时间点测量大鼠尾动脉收缩压，组间比较无统计学差异，表明奥美沙坦酯在本实验所用剂量范围内对 AMI 大鼠血压无明显影响（表 1）。

表 1　各组大鼠尾动脉收缩压比较（mmHg，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	术前	术后 24 h	术后 1 周	术后 2 周
Sham 组	6	110.0 ± 10.0	105.0 ± 13.2	106.0 ± 7.2	105.0 ± 8.7
AMI 组	5	110.8 ± 11.5	102.0 ± 9.1	99.0 ± 12.1	108.6 ± 11.4
OML 组	7	118.2 ± 6.1	105.0 ± 8.1	102.6 ± 9.9	104.8 ± 9.6
OMH 组	7	105.8 ± 13.4	113.4 ± 11.8	101.4 ± 6.3	102.0 ± 13.4

2.2　血清 NO 与血浆 AngⅡ含量测定

AMI 组血清 NO 较 Sham 组明显降低，差异有显著性；经奥美沙坦酯干预后，NO 水平明显上升至 Sham 组水平，但不同剂量奥美沙坦酯组以及与 Sham 组之间均无显著性差异。与 Sham 组比较，其余 3 组血浆 AngⅡ含量均显著增高（$P<0.05$），OMH 组与 AMI 组、OMH 组与 OML 组间比较差异显著，可见奥美沙坦酯干预后呈剂量依赖性升高了血浆 AngⅡ水平（表 2）。

表 2　各组大鼠血清 NO、血浆 AngⅡ水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	NO（μmol/L）	AngⅡ（pg/ml）
Sham 组	6	55.7 ± 10.4	181.4 ± 32.7
AMI 组	5	24.5 ± 4.0[a]	281.1 ± 84.9[a]
OML 组	7	43.4 ± 14.2	344.6 ± 76.7[a]
OMH 组	7	46.7 ± 11.3	511.1 ± 146.7[ab]

a：$P<0.05$，与 Sham 组比较；b：$P<0.05$，与 AMI 组及 OML 组比较

2.3　血清 NOS 活性测定

AMI 组血清 NOS 活性较 Sham 组明显降低［分别为（10.92 ± 5.96）、（23.80 ± 5.36）U/ml，$P<0.05$］；奥美沙坦酯干预后升高至 Sham 组水平，但 OML 组与 OMH 组比较无显著性差异［分别为（16.21 ± 5.42）、（18.69 ± 6.73）U/ml，$P>0.05$］。

2.4　胸主动脉条片离体灌流实验

2.4.1　胸主动脉条片对 PE 的反应　　各组间比较显示差异无统计学意义（图 1），表明 AMI 后大鼠主动脉收缩功能未受影响。AMI 组、Sham 组、OML 组和 OMH 组的 EC_{50} 分别为（7.70 ± 0.01）$\times 10^{-8}$、（6.98 ± 0.02）$\times 10^{-8}$、（7.52 ± 0.01）$\times 10^{-8}$、（7.16 ± 0.03）$\times 10^{-8}$ mol/L。

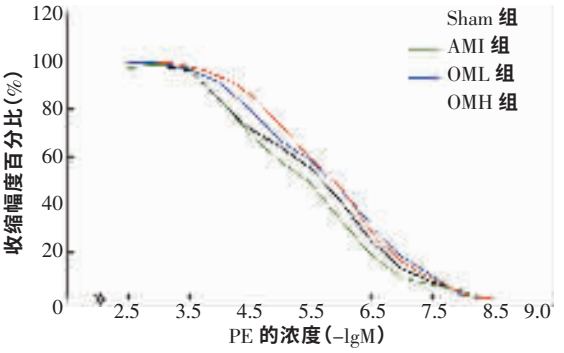
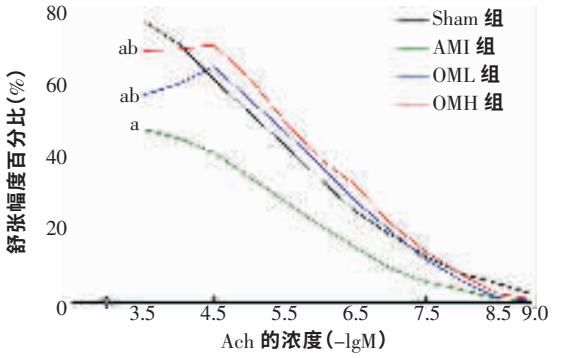


图 1　胸主动脉条片对去氧肾上腺素的收缩反应

2.4.2　胸主动脉条片对 Ach 的舒张反应　　AMI 组胸主动脉条片对 Ach 的舒张反应较 Sham 组明显减弱，差异有显著性；经奥美沙坦酯干预后较 AMI 组显著改善，但较 Sham 组仍然减退，而 OML 组与 OMH 组间比较无显著差异（图 2）。AMI 组、Sham 组、OML 组和 OMH 组的 IC_{50} 分别为（4.45 ± 0.21）$\times 10^{-7}$、（6.15 ± 0.03）$\times 10^{-8}$、（2.65 ± 0.12）$\times 10^{-7}$、（1.66 ± 1.00）$\times 10^{-7}$ mol/L。



a：$P<0.05$，与 Sham 组比较；b：$P<0.05$，与 AMI 组比较

图 2　胸主动脉条片对 Ach 的舒张反应

2.4.3　胸主动脉条片对 SNP 的舒张反应比较　　各组间比较差异无统计学意义（图 3），证明大鼠发生 AMI 后 NEDD 功能未受明显影响。Sham 组、AMI 组、OML 组和 OMH 组的 IC_{50} 分别为（8.40 ± 0.00）$\times 10^{-10}$、（1.50 ± 0.00）$\times 10^{-9}$、（1.34 ± 0.00）$\times 10^{-9}$、（1.13 ± 0.00）$\times 10^{-9}$ mol/L。

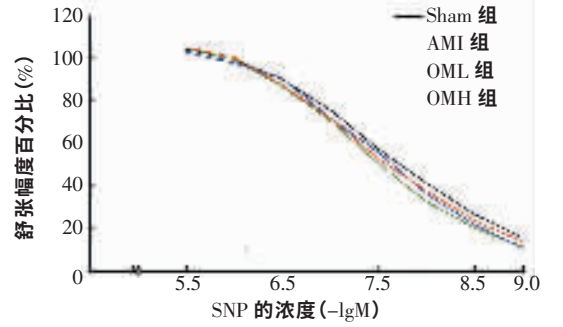
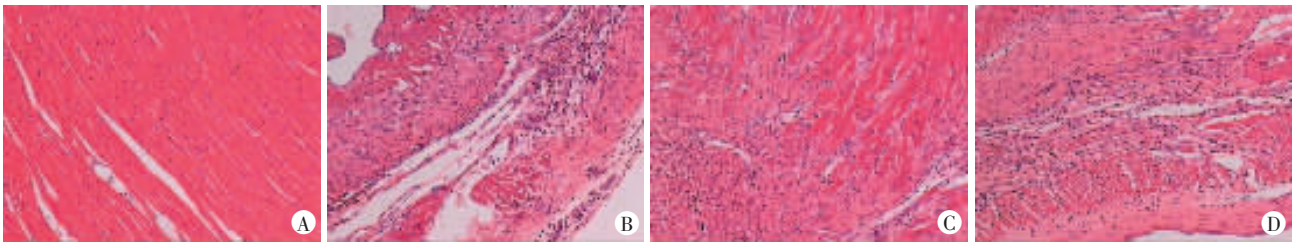


图 3　胸主动脉条片对硝普钠的舒张反应



A:Sham 组;B:AMI 组 ;C:OML 组; D:OMH 组

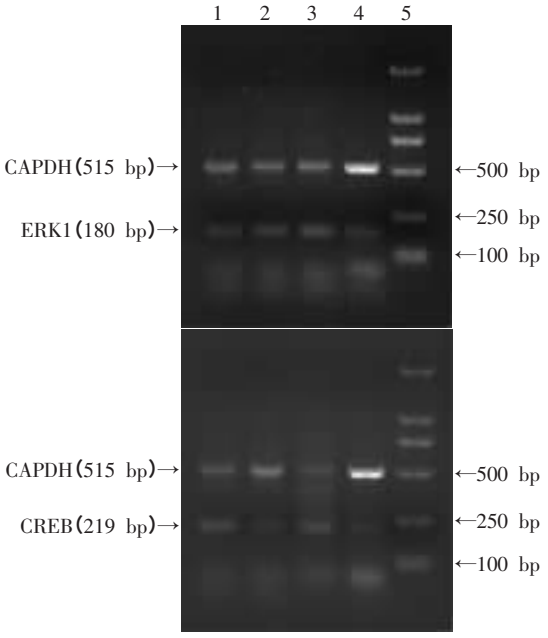
图 4　各组大鼠心肌组织梗死区 HE 染色结果　(×100)

2.5　心肌梗死面积比较

HE 染色显示,Sham 组心肌横纹清晰,心肌纤维排列整齐,AMI 组、OML 组及 OMH 组可见梗死区心肌纤维溶解断裂,心肌横纹消失,大量炎性细胞、成纤维细胞浸润,瘢痕组织形成,与非梗死区边界清楚,表明 MI 模型制作成功(图 4)。经计算,Sham 组、AMI 组、OML 组及 OMH 组心肌梗死面积分别为 0、(20.68 ± 1.29)、(17.17 ± 1.12)、(12.85 ± 1.53)%。与 AMI 组比较,OML 组和 OMH 组梗死面积明显缩小($P < 0.05$);OML 组和 OMH 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明奥美沙坦酯可呈剂量依赖性缩小 MI 面积。

2.6　梗死区心肌 ERK1、CREB mRNA 表达

与 Sham 组比较,ERK1 和 CREB 在 AMI 组梗死区心肌中的 mRNA 表达明显增加,可见 AMI 的发生上调了二者的基因表达;与 AMI 组比较,OML 组及 OMH 组梗死区心肌中以上基因的表达均显著性降低;OML 组和 OMH 组间比较亦有显著性差异。表明奥美沙坦酯呈剂量依赖性降低了 ERK1 和 CREB 的 mRNA 在 AMI 后的高表达。见图 5、表 4。



1:OMH 组;2:OML 组;3:AMI 组;4:Sham 组;5:DNA 标准

图 5　梗死区心肌组织中 ERK1 与 CREB mRNA 的表达

表 4　各组大鼠心肌 ERK1、CREB mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ERK1 mRNA 的表达	CREB mRNA 的表达
Sham 组	6	0.51 ± 0.09	0.40 ± 0.19
AMI 组	5	1.23 ± 0.22[a]	1.15 ± 0.30[a]
OML 组	7	1.02 ± 0.18[ab]	0.90 ± 0.18[ab]
OMH 组	7	0.79 ± 0.13[abc]	0.65 ± 0.16[abc]

a:$P < 0.05$,与 Sham 组比较;b:$P < 0.05$,与 AMI 组比较;c:$P < 0.05$,与 OML 组比较

3　讨论

凡使正常内皮功能遭到损害以致其维持的平衡失衡的状态均称为 ED,内皮依赖性舒张(endothelium-dependent diastole, EDD)功能减退为其特征性表现。本实验采用 AMI 大鼠模型,结果显示与 Sham 组比较,AMI 组大鼠血清 NOS 活性、NO 含量均显著降低,而血浆 AngⅡ水平明显升高,说明 AMI 后 2 周循环血中血管舒缩因子水平紊乱。同时,AMI 组大鼠胸主动脉条片对 Ach 的舒张反应明显减弱,说明 AMI 后发生了 ED。本研究还观察到,大鼠离体胸主动脉条片对 PE 的收缩反应和对 SNP 的 NEDD 反应与 Sham 组相比均无统计学差异,表明 AMI 后 2 周血管平滑肌功能尚未受损伤,为临床应用硝酸酯类药物治疗 AMI 提供了实验依据。

至于 ED 发生的信号通路,目前尚无定论。新近研究表明 ERK/CREB 可能与 ED 发生有关。CREB 作为重要的核转录因子,可被多种细胞外刺激信号活化后发挥多种生物学效应,其中,丝裂原与其受体结合后活化 Ras,Ras 可活化 Raf,活化的 Raf 激活 ERK1/2,继而使 CREB 活化[8]。AngⅡ可经 AT1R 途径活化 ERK/CERB 通路[9],而 AngⅡ诱导的内皮氧化应激反应是通过激活 ERK 信号通路实现的[10]。本研究结果显示,AMI 后 2 周血浆 AngⅡ水平增高,大鼠梗死区心肌中 ERK1、CREB 的 mRNA 表达较 Sham 组显著增加。与 Sham 组相比,AMI 后 2 周大鼠梗死区心肌磷酸化(phosphorylatable,p)-ERK 和 p-CREB 蛋白表达均

显著增加[11]。已知临床 AMI 发生后,内皮氧化应激反应可显著抑制内源性 NOS 抑制剂非对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)的主要水解酶二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶(dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH)的活性,以致 ADMA 含量增加,NO 产生减少[1]。ADMA 可激活 ERK1/2,介导内皮炎症反应的发生,后者系 AMI 后 ED 发生的重要机制[2]。故推测,AMI 后 ED 的发生可能与 AngⅡ经 AT1R 途径上调 ERK/CREB 通路基因表达有关。

奥美沙坦酯是新型非竞争性、高选择性的非肽类 ARB,在胃肠道吸收过程中水解为活性成分-奥美沙坦,能高度选择性地阻止 AngⅡ与 AT1R 的结合,从而拮抗 AngⅡ对心血管系统的不良后果。目前已证实此药稳定、有效的降压作用,且可显著改善高血压患者[3]和高脂血症动物[4]EDD 功能,而有关奥美沙坦酯对 AMI 后血管内皮功能的保护作用尚少见报道。本研究结果显示,与 AMI 组比较,奥美沙坦酯不同剂量组干预后血清 NOS 活性及 NO 含量显著增高达 Sham 组水平,离体胸主动脉条片 EDD 显著改善($P<0.05$),MI 面积缩小。奥美沙坦酯可增加 AMI 后骨髓、循环血中 EPCs 数量,提示 AMI 后小剂量应用奥美沙坦酯即可显著改善 AMI 大鼠血管内皮功能,但同时血浆 AngⅡ含量却呈剂量依赖性升高,可能系其高度选择性阻断了 AngⅡ与 AT1R 的结合,使血中 AngⅡ浓度反馈性增高,大量游离 AngⅡ与 AT2R 结合,激活缓激肽-NO 级联反应,从而使 NOS 活性增加、NO 生成增加[11]。这解释了为何奥美沙坦酯在升高血浆 AngⅡ水平的同时亦可提高血清 NOS 活性及 NO 含量,改善 AMI 后 ED。此外,奥美沙坦酯尚能抑制 ACE 活性[12],该效应通过上调 ACE2 的表达,使内源性血管紧张素 1~7 生成增加,从而反馈性抑制 ACE 活性而发挥,故奥美沙坦酯尚有望发挥类似 ACEI 的内皮保护效应。奥美沙坦酯可增加 AMI 后骨髓、循环血中内皮祖细胞数量[11],提示 AMI 后小剂量应用奥美沙坦酯即可显著改善 AMI 大鼠血管内皮功能。本实验观察到,与 AMI 组比较,奥美沙坦酯组大鼠心肌 ERK mRNA、CREB mRNA 的表达均能呈剂量依赖性抑制,结合文献[11]的结果,奥美沙坦酯可降低大鼠心肌 p-ERK和 p-CREB 的表达,故推测奥美沙坦酯可能通过阻断 AT1R 而抑制 ERK/CREB 通路在基因和蛋白水平的活化,从而发挥抗炎、抗氧化应激、抗血管重塑等有害效应,实现保护内皮功能和缩小 MI 面积效应。

在本实验应用剂量范围内,各组大鼠血压比较无显著性差异,表明其对 AMI 后血管内皮功能的保护效应独立于降血压效应之外,与 Takai 等[4]的报道相符。进一步研究 AMI 发生 ED 的信号通路机制及奥美沙坦酯改善 ED 的机制,将为临床更好防治存在 ED 的心血管疾病提供实验依据。

参考文献:

[1] Yada T, Kaji S, Akasaka T, *et al*. Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2007, 37(3): 269-276.

[2] Jiang J L, Wang S, Li N S, *et al*. The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells[J]. Biochem Cell Biol, 2007, 85(1): 66-77.

[3] Naya M, Tsukamoto T, Morita K, *et al*. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(12): 1144-1149.

[4] Takai S, Jin D, Sakaguchi M, *et al*. The regressive effect of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet[J]. J Hypertens, 2005, 23(10): 1879-1886.

[5] Landmesser U, Engberding N, Bahlmann F H, *et al*. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase [J]. Circulation, 2004, 110(14): 1933-1939.

[6] Gschwend S, Buikema H, Henning R H, *et al*. Endothelial dysfunction and infarct-size relate to impaired EDHF response in rat experimental chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2003, 5(2): 147-154.

[7] Pfeffer M A, Pfeffer J M, Fishbein M C, *et al*. Myocardial infarct size and ventricular function in rats[J]. Circ Res, 1979, 44(4): 503-512.

[8] Deak M, Clifton A D, Lucocq L M, *et al*. Mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1) is directly activated by MAPK and SAPK2/p38, and may mediate activation of CREB[J]. EMBO J, 1998, 17(15): 4426-4441.

[9] Fujiyama S, Matsubara H, Nozawa Y, *et al*. Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation[J]. Circ Res, 2001, 88(1): 22-29.

[10] Ding L, Chapman A, Boyd R, *et al*. ERK activation contributes to regulation of spontaneous contractile tone *via* superoxide anion in isolated rat aorta of angiotensin II-induced hypertension[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(6): H2997-H3005.

[11] 兰 莉. EPCs 动员和 ERK/CREB 信号通路对 AMI 大鼠心肌血管新生的影响以及奥美沙坦酯的干预[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2007.

[12] Agata J, Ura N, Yoshida H, *et al*. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme[J]. Hypertens Res, 2006, 29(11): 865-874.

(编辑 吴培红)