维普资讯 http://www.cqvip.com

242-244

文章编号：0253-3626(2000)03-0242-03

7

依那普利、福辛普利逆转高血压心室重塑的实验研究

周建中，雷　寒，李法琦，陈运贞
（重庆医科大学临床学院心血管内科 400016）

R544.106
R541.905

摘　要：目的　观察血管紧张素转换酶抑制剂Enalapril和Fosinopril对SHR心脏血管重塑逆转作用。**方法**　将10月龄18只SHR(SHR10)随机分为Enalapril（SHRE）、Fosinopril(SHRF)和生理盐水（SHRC）三组，给药剂量为10mg/kg/d腹腔内注射连续8周。测定血压、心室重量指数，用偏振光镜观察心脏、血管结构改变。图象分析计算心肌间质胶原面积、含量。**结果**　两药物均使心室肥厚不同程度消退，部分逆转心肌、间质、血管的结构改变，心肌间质胶原容积分数（CVF）降低，而且Fosinopril降低LVW/BW比Enalapril更好（$P<0.05$）。**结论**　福辛普利、依那普利可逆转SHR心肌、间质、血管重构，改善心肌僵硬度。

关键词：自发性高血压大鼠；心室重构；福辛普利；依那普利；胶原
中国图书分类法分类号：R541.3　　**文献标识码：**A　　**收稿日期：**1999-09-29

Experimental study for reversion of ventricular remodeling by enalapril or fosinopril in spontaneously hypertensive rats

ZHOU Jian-zhong, et al
Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine

Abstract: Objective　This study observed the effects of angiotension converting enzyme inhibitor Enalapril & Fosinopril on reversion of ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. **Methods**　18 SHRs were divided into three groups at random. enalapril, fosinopril or saline (10mg/kg/d) was injected intraperitoneally into rats of each group rat respectively. Systolic blood pressure and ventricular weight index (LVW/BW, RVW/BW) were measured. Picrosirus Red staining was used to determine cardiovascular morphology of collagen with polarization microscope and image analyzer system (IAS) to estimate interstitial collagen volume fraction (CVF). **Results**　The effect of enalapril and fosinopril was similar in decreasing SBP, RVW/BW and CVF. Fosinopril was better than enalapril in decreasing LVW/BW ($P<0.05$). **Conclusion**　Enalapril and fosinolpril lead to reversing the ventricular remodeling and improving cardiomuscular stiffness.

Key Words: Spontaneously hypertensive rats; Ventricular remodeling; Fosinopril; Enalapril; Collagen

高血压治疗目的除有效降压外，更重要的是逆转心室肥厚，改善心肌间质纤维化。各类降压药物均可有效降压，但对心室肥厚及间质纤维化的影响却不同。业已证明：血管紧张素转换酶抑制剂家族中多种制剂均可逆转高血压左室肥厚（LVH），其中卡托普利、依那普利、西那普利、培多普利在逆转心肌间质纤维化方面有较好疗效[1,2]，但未见文献报道Fosinolpril(福辛普利)对高血压心肌间质胶原有逆转作用。为此，我们以10月龄SHR为研究对象，依那普利为阳性对照、生理盐水(NS)为阴性对照，观察新药Fosinopril对SHR心脏、血管不良重构及间质胶原的影响。

1　材料和方法

1.1　**实验动物及分组**　10月龄SHR(SHR10)18只(北京阜外医院心血管病研究所实验动物中心提供，雌雄各9只)，体重197.2～369.0g。SBP 180～252mmHg。按性别、体重、初始SBP配对分成Enalapril组（SHRE依那普利组，常州制药厂，批号950802）、Fosinopril组(SHRF福辛普利组中美上海施贵宝制药有限公司赠送，批号971272)、和生理盐水组(对照组SHRC)。分笼饲养。依那普利、福辛普利、生理盐水均以10mg/kg/d，腹腔内注射连续给药8周，12月龄时取材。给药前后每周测一次SBP和HR（鼠尾容积法，RMB-ⅢA型电脑血压测定仪）共9次。

1.2　**方法**

1.2.1　左、右心室心脏指数测定　各组大鼠称重后腹腔内注射10%水合氯醛(0.4ml/100g大鼠)麻醉，开胸切取心脏，称左心室(含室间隔)和右心室湿重，计算左心室心脏重量指数(

作者介绍：周建中（1964-　），男，主治医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

LVW/BW)和右心室心脏重量指数(RVW/BW)。

1.2.2 光镜观察 取左心室游离壁心肌常规石蜡包埋，切片(6μm)，心脏标本尽量横切血管。饱和苦味酸天狼猩红染（PSR Sigma公司)偏振光镜下黄红色为I型胶原，绿色为III型胶原[3]。

1.2.3 胶原面积 含量（光密度）定量分析 使用德国MD－20计算机图象分析系统(IAS)测量经PSR染色的组织切片。光镜160倍下，任选取10个视野中所有心肌胶原面积之和(不包括血管周围胶原面积)，除以全视野面积(心肌、结缔组织面积总和)，得出胶原容积分数(CVF)，同时测定同一视野下平均光密度(IOD)，代表胶原含量。

1.3 统计学处理 Sas 6.0版统计软件，多组间比较用F检验，多组间两两比较用Neman-Keuls检验，两组间比较用t检验，治疗前后用配对t检验，$P<0.05$为差异有统计学意义，实验数据用$\bar{x}\pm s$表示。

2 结 果

2.1 ACEI对SHR血压、心率、心脏重量指数的影响

结果见表。SHR_{10} BW：各组间差异无显著性，经8周治疗后体重没有明显变化。ACEI两药疗组HR稍有降低，经统计学处理差异无显著性($P>0.05$)，8周治疗后血压逐渐下降，Enalapril治疗后2周血压降低明显，4周接近最大降压效果，Fosinopril治疗6周达最大降压效果且降压作用平稳。与用药前比较Enalapril和Fosinopril显著降低SHR血压($P<0.01$)。与对照组(NS)比较两药不同程度降低了LVW/BW和RVW/BW，Enalapril为17%和27%，Fosinopril为28%和35%；而且Fosinopril与Enalapril比，Fosinopril降低LVW/BW的作用更强($P<0.05$)，但两组间SBP、HR和RVW/BW差异均无显著性(P均>0.05)。

2.2 ACEI对SHR心肌组织结构影响（胶原定性）

2.2.1 SHR_C：PSR偏振光显微镜下：粗大红色Ⅰ型胶原明显增多，平行或交错紊乱排列，呈反应性纤维化、偶见灶性纤维增生，少量绿色III型胶原，Ⅰ/III比例增高。冠状动脉血管平滑肌细胞（VSMC）增生，管腔局限性狭窄。

2.2.2 SHR_E：与生理盐水治疗组比较，偏振光镜下：主要是红色Ⅰ型胶原减少，Ⅰ/III比例降低，血管壁变薄，管腔有扩大，但仍可见血管周围病理性纤维化改变。

2.2.3 SHR_F：与生理盐水治疗组比较，偏振光镜下：间质纤维化及血管周围胶原减少，血管壁变薄，管腔有扩大，Ⅰ型胶原沿肌束间平行排列。

2.3 ACEI对SHR心肌间质胶原的影响（胶原半定量，见表）

与NS组比较，Enalapril组心肌间质胶原面积、CVF、IOD明显减少，CVF（2.32±0.27 vs. 4.08±0.57）减少43%、IOD减少35%（$P<0.05$）；Fosinopril组：心肌间质胶原面积，CVF IOD明显减少，CVF（2.65±0.38 vs. 4.08±0.57）减少35%、IOD减少30%（$P<0.05$）。两药物之间比较差异无显著性($P>0.05$)。

3 讨 论

高血压心室重塑主要是左心室肥厚，心肌细胞肥大，成纤维细胞(FBC)增生，间质、血管的结构重构(塑)，使心肌僵硬度增加，出现舒张功能不全，最终导致泵功能衰竭[4]。因此逆转左心室肥厚是降压治疗中极为重要的目标之一[4,5]。临床应用的各类降压药物不但要重视降压效果而且要考虑到逆转LVH及间质纤维化。两者兼而有之者以ACEI最为突出[1,2]。福辛普利(Fosinopril)是第三代第一个含次磷酸基团(Poo-)长效ACEI，其作用机理是Poo-与AEC活性基团Zn^{2+}结合从而抑制ACE活性，两者结合强度决定了ACE抑制强度和持续时间，与酶活性基团Zn^{2+}结合中，次磷酸基比巯基更牢固，故文献认为

表 ACEI对SHR血压、心率、心脏重量指数和胶原的影响（$\bar{x}\pm s$）

	Enalapril ($n=6$)	Fosinopril ($n=6$)	Control ($n=6$)
治疗前血压(mmHg)	213.67±26.45	207.83±24.56	207.53±23.86
治疗后血压(mmHg)	138.00±11.15 **	130.83±10.52 **	201.33±23.75
治疗前心率(次/min)	380.67±49.46	370.17±49.63	368.17±42.76
治疗后心率(次/min)	353.00±38.29	335.83±26.36	375.17±27.40
左室重量指数(mg/g)	3.18±0.12*	2.75±0.34☆△	3.84±0.28
右室重量指数(mg/g)	0.73±0.06 *	0.65±0.15 *	1.00±0.19
胶原面积	2437.24±28.388*	2793.74±405.17 *	4297.23±604.95
胶原容积分数（CVF%）	2.32±0.27*	2.65±0.38*	4.08±0.57
胶原含量(IOD)	2486.25±554.11*	2672.75±441.53 *	3820.73±783.32

*：$P<0.05$、☆：$P<0.01$与对照组比；△：$P<0.05$与enalapril比；**：$P<0.01$与治疗前比

维普资讯 http://www.cqvip.com

福辛普利降压作用较强且持久[5]。但是，该药是否逆转高血压间质纤维化尚未见文献报道。

研究结果表明：福辛普利降压效果与相同剂量依那普利相似，明显降低SHR血压，且血压下降缓慢、平稳，最大降压效果在6周。依那普利和福辛普利均明显逆转SHR心室肥厚(明显降低LVW/BW和RVW/BW)与文献报道一致[6,7]，其逆转机制一是降压，二是抑制AngII。有研究证实LVH减轻除阻力负荷（机械因素）改善外，RAS尤其是局部RAS的抑制对LVH逆转有重要作用，体外试验发现AngⅡ可通过AT1和AT2直接发挥有丝分裂作用[1,6]。

有效降压和逆转心室肥厚是高血压治疗的目的，本研究发现：尽管两药物降压效果相似，但福辛普利降低LVW/BW比依那普利效果更好（$P<0.05$）却未见文献报道。其原因可能与两药物对心脏组织RAS作用强度差别有关，前者对心脏ACE抑制明显强于后者[8] Robert[7]的研究表明：福辛普利对大鼠心脏组织亲合力大于依那普利；Zusman等[9]以人体为对象的研究证实：福辛普利在降低全身血管阻力的同时，伴心排量、左室射血分数和左室灌注速度的上升，而卡托普利和赖诺普利仅维持原有左室灌注速度。其原因在于ACEI与ACE的亲合力不同，福辛普利的次磷酸基团(Poo-)大大超过巯基和羧基。

本研究还证实了：依那普利和福辛普利可改善SHR血管重塑。两药物均能使已经发生结构改变(重塑)的SHR心肌间质血管管壁变薄、壁/腔比增大、抑制VSMC增生、减少血管周围胶原。Castellano[6]报道：福辛普利25mg/kg/d可减轻LVH，改善肠系膜血管肥厚，而1mg/kg/d无降压作用，只能改善肠系膜血管肥厚。认为血管重构的改善主要与AngII抑制VSMC增生有关，血压降低起促进作用。

心肌间质重构是高血压心室重构的重要内容，本文首次报道福辛普利明显降低SHR心肌间质纤维化，并证实依那普利可逆转间质纤维化[10]。胶原定量结果表明：两种ACEI均明显抑制了心肌间质CVF、IOD（$P<0.05$），两药物组间差异无显著性；偏光镜下胶原定性主要是Ⅰ型胶原减少，从而改善心肌僵硬度，改善舒张功能，但两药物组修复性纤维化难于逆转。Brilla还报道[4,11]：SHR口服Lisinopril 12周；伴严重LVH及纤维化的老龄SHR治疗32周后，均明显逆转LVH和CVF，改善了心肌硬度。表明ACEI除预防胶原增生外，可以逆转纤维化，与本文结果一致。研究表明[1]心肌间质胶原增生机理主要受非血流动力学因素调控，AngⅡ、Ald、TGF-β与FBC细胞表面受体结合通过胞内信号传递系统激活PKC（蛋白激酶C）使FBC增生。ACEI抑制AngⅡ尤其是心肌局部AngⅡ生成，同时激活金属蛋白酶(MMPs)使胶原生成减少、分解增加，从而逆转心肌间质胶原重塑。

4 结 论

4.1 福辛普利和依那普利具有明显相似降压作用。福辛普利最大降压效果在6周，降压平稳、缓慢。

4.2 两药均能显著逆转SHR左右心室肥厚，不同程度改善心肌细胞、血管的不良重构，而且福辛普利对LVW/BW逆转比依那普利更好，可能与该药对心肌亲合力和局部ACE抑制作用更强有关。

4.3 两药均可部分逆转心肌间质及血管周围纤维化，改善心肌僵硬度。但胶原纤维逆转仍需早期、长期治疗。修复性纤维化逆转更困难。

参 考 文 献

[1] 刘国仗，党爱民．高血压左室肥厚的发生机理、诊断和治疗[J]．中国循环杂志，1998;13(1):2-3.

[2] Panizo A, Pardo J, Hernandez M, et al. Quinapril decreases myocardial accumulation of extracellular matrix components in spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Hypertens, 1995;8(8):815-819.

[3] 许增禄．显示胶原及其类型的苦味酸、天狼猩红—偏振光方法[J]．基础医学与临床，1996;16(1):75-76.

[4] Brilla CG, Janicki JS, Wever KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy [J]. Circulation, 1991;83(5):1771.

[5] 韩启德．文允镛．血管生物学[M]．第1版，北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社，303-315.

[6] Castellano M, Rizzoni D, Beschi M, et al. Chronic ACE inhibitor treatment and adrenergic mechanisms in spontaneous hypertensive rats[J].Cardiovasc pharmacol, 1995; 26(3):381-385.

[7] 饶中和，袁志敏．第三代ACE抑制剂福辛普利及其降压作用[J]．心血管病学进展，1995; 16(6):351-354.

[8] Pool JL. Antihypertensive effects of fosinopril a new angiotensive converting enzyme inhibitor: finds of the fosinopril study group Ⅱ.Clin Ther, 1990;12(6):520-524.

[9] Zusman RM, et al. Effects of fosinopril on cardiac function in patients with hypertension. Radionuclide assessment of Left Ventricular systolic and diastolic performance[J]. Am J Hypertens, 1992;5:219-225.

[10] Pahor M, Bernabei R, Sgadari A, et al. Enalapril prevents cardiac fibrosis and arrhythmia in hypertensive rats [J]. Hypertension, 1991; 18:148-154.

[11] Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis [J]. Hypertension. 1996;28(2):269-276.