DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.07.021
第24卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 7
2002年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2002

文章编号:1000-5404(2002)07-0799-03

论著

厄贝沙坦和咪哒普利抑制自发性高血压大鼠左心室与阻力血管重塑的实验研究

朱中生,王晋明,王 芳,张美春,胡钢英,吴 钢,王 颖 (武汉大学人民医院心内科,武汉 430060)

提 要:目的 探讨咪哒普利、厄贝沙坦对自发性高血压大鼠(SHR)左心室与阻力血管重塑的抑制作用并比较二者的作用效果。方法 选用13周龄的SHR 30只、WKY大鼠10只分为4组:SHR组,厄贝沙坦组,咪哒普利组,WKY组。实验期15周。观察心血管重塑的有关指标。结果 咪哒普利组、厄贝沙坦组血压控制良好,左心室和肠系膜动脉重塑的各项指标改善,在这些指标上二者无显著性差异;心肌和肠系膜动脉结构改变尤其是纤维化均减轻,咪哒普利组减轻更明显。结论 咪哒普利、厄贝沙坦不仅能良好地控制血压而且可以抑制自发性高血压大鼠左心室与阻力血管重塑;在防止心肌和肠系膜动脉结构改变尤其是纤维化方面,咪哒普利作用优越于厄贝沙坦。

关键词:自发性高血压大鼠;咪哒普利;厄贝沙坦;左心室;阻力血管;重塑
中图法分类号:R544.1;R972.4 文献标识码:A

Comparison on inhibitory effects of imidapril and irbesartan on remodeling of left ventricle and resistance vessels in spontaneously hypertensive rats

ZHU Zhong-sheng, WANG Jin-ming, WANG Fang, ZHANG Mei-chun, HU Gang-ying, WU Gang, WANG Ying (Department of Cardiovascular Diseases, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: **Objective** To research the inhibitory effect of imidapril and irbesartan on remodeling of left ventricle and resistance vessels in spontaneously hypertensive rats (SHR) and compare their effects in this event. **Methods** Thirty 13-week-old spontaneously hypertension rats were randomly divide into 3 groups: SHR group, imidapril group (3 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$), irbesartan group (50 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$). Ten homogenous Wistar-Kyoto rats served as normal control. Indexes concerning cardiovascular remodeling were observed in following 15 weeks. **Results** Blood pressure and LVW/BW, ratio of mesenteric arteries media thickness to lumen radius, ratio of media to lumen area, plasma ANF level and left ventricle myocardium were lower in imidapril group and irbesartan group than in SHR group. Lumen to vessel radius ratio was higher in imidapril group and irbesartan group. No difference on all above indexes was found in imidapril group and irbesartan group. Plasma Ang II level, left ventricle myocardium, mesenteric arteries was same or lower in SHR group than in WKY group, and irbesartan group was higher, and imidapril was lower than SHR group. Left ventricle and mesenteric arteries modulation in structure especially fibrosis was lighter in imidapril group and irbesartan group. Furthermore, modulation of imidapril group was lighter than that of irbesartan group. **Conclusion** Imidapril and irbesartan not only control blood pressure well but also inhibit remodeling of left ventricle and mesenteric arteries in SHR; Imidapril is better than irbesartan in preventing left ventricle and mesenteric arteries from modulation in structure, especially fibrosis.

Key words: spontaneously hypertension rat; imidapril; irbesartan; left ventricle; resistance vessel; remodeling

血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ,AngⅡ)1型受体(AT_1)拮抗剂是近几年问世的一类新型降压药物,它是从受体水平拮抗AngⅡ的生物学效应,从理论上讲拮抗作用比血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)更为优越。那么AT_1拮抗剂同ACEI相比心血管保护作用究竟孰优孰劣,目前尚无定论。本研究探讨了AT_1拮抗剂厄贝沙坦(Irbesartan)和ACEI咪哒普利(Imidapril)对自发性高血压大鼠左心室与阻力血管重塑的抑制作用并对二者的作用效果进行了比较。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

选用13周龄的自发性高血压大鼠(SHR)30只(雌性9只,雄性21只),同源同系WKY大鼠10只(雌性5只,雄性5只)(由北京阜外心血管病医院动物室提供),分别设为SHR组,厄贝沙坦组,咪哒普利组,正常对照组(WKY组)。实验期15周。所有大鼠均由武汉大学人民医院动物室专人饲养。饲养条件:温度18~25 ℃,湿度40%~60%,高蛋白饲料(蛋白含量22%~25%),12 h人工昼夜循环。

1.2 给药方法

分别以厄贝沙坦(商品名:吉加;江苏恒瑞制药厂惠赠)50 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、咪哒普利(商品名:达爽;天津田边制药厂惠赠)3 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$溶于饮水中,连续用药15周,SHR、WKY组饮水中不加药物。

1.3 观察指标

1.3.1 血压测量 用RBP-1型大鼠尾压心率测定仪(中日友好临床医学研究所)测量尾动脉收缩压。

1.3.2 左室重量/体重(LVW/BW)测定 用厄贝沙坦、咪哒普利治疗15周后,处死大鼠,迅速开胸取出心脏,去除心房及右心室组织,保留左心室及室间隔,称重计算LVW/BW。

1.3.3 心肌组织电镜观察 动物处死后,剪取左心室侧壁约1 mm×1 mm×1 mm大小心肌块,2.5%戊二醛固定,电镜(H-

基金项目:湖北省教育厅自然基金资助项目(2000B03023)
作者简介:朱中生(1969-),男,安徽省枞阳县人,博士研究生,主治医师,主要从事高血压方面的研究,发表论文6篇。电话:(027)88073334
收稿日期:2001-11-05;修回日期:2002-02-01

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

600 透射电镜, 日本Hitachi)观察并摄片。

1.3.4 肠系膜动脉的组织学观察 留取肠系膜动脉二级分支标本, 约 2 mm 置于 2.5%戊二醛中固定, 电镜观察并摄片; 约 1 cm 置于 10%中性福尔马林中固定, HE 染色, 在光镜下观察并用HPIAS-1 000高清晰度彩色病理图像分析系统进行测量。

1.3.5 AngⅡ、心钠素(ANF)测定 分别根据 AngⅡ、ANF 放免试剂盒要求操作, 用 SN-682 型放射免疫γ 计数器计数。

1.4 统计学处理

采用SPSS10.0进行统计分析, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较用方差分析。

2 结果

2.1 4组大鼠血压监测结果, 见表1。

表1 四组大鼠血压监测结果(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Blood pressure of 4 groups (mmHg, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Time of treatment(week)							
		13	14	15	17	19	21	24	26
WKY	10	105.9±16.10*	115.70±9.19△	112.00±7.53	90.00±9.13	125.50±7.62	116.00±6.99	116.00±11.25	121.50±4.74
SHR	10	134.40±7.72	140.00±17.48	151.00±24.59#	160.00±14.90▲	177.00±16.19▲	177.50±14.39▲	190.00±19.00▲	198.10±14.04▲
imidapril	10	131.50±6.68	124.30±7.02	127.50±8.58	125.00±7.45	130.80±15.16	138.00±12.52	127.00±11.10	142.00±6.32
irbesartan	10	140.10±5.90	132.50±15.14	124.00±18.83	122.50±20.17	128.00±12.06	138.00±6.32	126.00±6.15	141.00±14.87

*: $P<0.001$ *vs* SHR, imidapril, irbesartan group; △: $P<0.5$ *vs* SHR group; #: $P<0.01$ *vs* WKY, imidapril, irbesartan group; ▲: $P<0.001$ *vs* WKY, imidapril, irbesartan group

2.2 WKY、SHR、咪哒普利、厄贝沙坦组 LVW/BW 比较, 见表2

表2 4组大鼠 LVW/BW 比较($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of LVW/BW of 4 groups($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Group	LVW(g)/BW(g)
WKY	2.54E−03±3.06E−04
SHR	3.31E−03±2.55E−04*
imidapril	2.57E−03±4.31E−04
irbesartan	2.39E−03±1.96E−04

*: *vs* WKY, imidapril, irbesartan group, $P<0.05$

2.3 心肌组织超微结构的改变(透射电镜观察)

WKY 组, 心肌细胞器无异常, 间质胶原纤维无增生; SHR 组, 肌原纤维模糊、排列紊乱、可见横纹消失, 线粒体嵴紊乱, 内有空泡形成, 间质胶原纤维重度增生, 见图 1; 厄贝沙坦组, 肌原纤维稍模糊、排列轻度紊乱、横纹可见, 线粒体嵴可见模糊或消失, 间质胶原纤维明显增生; 咪哒普利组, 核膜完整, 线粒体嵴可见模糊或消失, 内有空泡形成, 肌原纤维区域正常, 部分区域肌原纤维稍模糊、排列轻度紊乱, 横纹可见, 间质胶原纤维轻度增生。

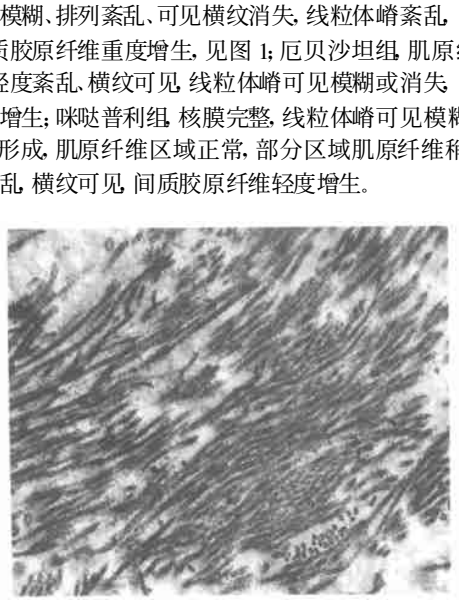


图1 SHR 组心肌间质胶原纤维 (TEM× 25 000)

Fig 1 Myocardial interstitial collagen fibers of SHR group (TEM× 25 000)

2.4 肠系膜动脉的形态学观察

2.4.1 肠系膜动脉的形态学测量, 见表3。

表3 4组大鼠光镜下(× 400)中膜厚度/管腔半径、中膜面积/管腔面积、管腔半径/血管半径比较($n=7$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of the ratios of media thickness to lumen radius, of media to lumen area and of lumen to vessel radius of 4 groups at a magnification of 400($n=7$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Media thickness(mm)/lumen radius(mm)	Media area(mm^2)/lumen area(mm^2)	Lumen radius(mm)/vessel radius(mm)
WKY	0.75±0.09	0.35±0.04	0.65±0.01
SHR	2.67±0.20*	1.21±0.14*	0.46±0.01*
imidapril	1.67±0.13#	0.71±0.05#	0.51±0.01#
irbesartan	1.47±0.27#	0.65±0.14#	0.53±0.01#

*: $P<0.05$ *vs* WKY; #: $P<0.05$ *vs* WKY, SHR

2.4.2 肠系膜动脉超微结构的改变(透射电镜观察) WKY 组, 内膜、中膜、外膜形态正常; SHR 组, 内膜内皮细胞可见空泡, 外膜纤维组织明显增生、外膜增厚, 中膜严重纤维化, 纤维组织长入平滑肌层并侵入内弹力膜, 见图 2, 内弹力膜变窄、排列紊乱, 中膜平滑肌层部分平滑肌细胞被纤维组织代替, 平滑肌细胞数目减少; 厄贝沙坦组, 内膜内皮细胞可见空泡形成并可见髓样小体, 内弹力膜变窄、排列较紊乱, 内弹力膜可见胶原纤维浸润, 但整个血管壁纤维化较 SHR 组明显减轻, 中膜平滑肌细胞稍多于 SHR 组; 咪哒普利组, 内膜内皮细胞可见髓样小体, 但空泡形成不明显, 中膜平滑肌细胞较多, 内弹力膜形态接近正常, 局部可见变窄, 血管壁未见纤维组织浸润。

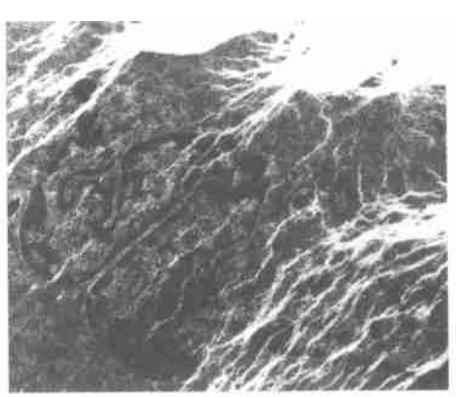


图2 SHR 组肠系膜动脉中膜平滑肌层超微结构 (TEM× 10 000)

Fig 2 Ultrastructure of smooth muscle layer of mesenteric arterial media of SHR group (TEM× 10 000)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.5　血浆、心肌、肠系膜动脉的 AngⅡ测定, 见表 4

表 4　4 组大鼠血浆、心肌、肠系膜动脉的 AngⅡ浓度比较($n=7$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Comparison of AngⅡ levels in plasma, myocardium of left ventricular, and mesenteric arteries of 4 groups($n=7$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Plasma(pg/ml)	Myocardium(pg/mg)	Mesenteric arteries (pg/mg)
WKY	303.15±16.99	27.87±1.62	22.18±2.42
SHR	318.77±16.83	23.96±0.73▲	21.38±1.11▲
imidapril	307.43±25.20	21.66±0.65●▲	18.88±1.47●▲
irbesartan	571.38±57.89 *	35.83±0.98□▽	35.09±1.68□▽

*: $P<0.001$ *vs* WKY, SHR, imidapril; ▲: $P<0.05$ *vs* WKY; △: $P<0.05$ *vs* WKY; ●: $P<0.05$ *vs* SHR; □: $P<0.001$ *vs* WKY; ■: $P<0.001$ *vs* SHR; ▽: $P<0.05$ *vs* imidapril

2.6　血浆、心肌 ANF 测定, 见表 5

表 5　四组大鼠血浆、心肌的 ANF 浓度比较($n=7$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 5　Comparison of ANF levels in plasma and left ventricular myocardium of 4 groups($n=7$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Plasma(ng/ml)	Myocardium(ng/mg)
WKY	0.56±0.09	9.94E−03±4.04E−04
SHR	0.91±0.03 *	1.19E−02±4.64E−04 *
imidapril	0.61±0.13	1.02E−02±8.37E−05
irbesartan	0.63±0.11	1.03E−02±3.96E−04

*: $P<0.001$ *vs* WKY, SHR, imidapril, irbesartan

3　讨论

人类的原发性高血压和遗传性高血压大鼠的血压升高与 RAS 系统有关。RAS 的效应分子是 AngⅡ。AngⅡ通过 AT_1 受体亚型实现其生物学效应, 和心血管重塑关系密切[1]。另外, 压力因素在心血管重塑中可能也起一定的作用[2]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ1 型受体拮抗剂均选择性作用于 RAS 系统的不同环节, 不仅有良好的降压效果, 而且可以抑制左心室和阻力血管重塑[3,4]。

本实验结果表明: 咪哒普利和厄贝沙坦都有理想的降压效果, 而且各自对血管紧张素转化酶(ACE)和 AT_1 都有一定的抑制和拮抗作用。Gmpbell 等[5] 实验表明在鼠龄 20 周时 SHR 血浆、肺、肾、心、肾上腺、主动脉、褐色脂肪组织的 AngⅡ水平均比 DRY(血压正常的 Donryu 大鼠)低。本实验 SHR 组心肌以及肠系膜动脉的 AngⅡ水平与 WKY 组相比结果与 Duncan J 实验相符, SHR 组血浆 AngⅡ水平比 WKY 组稍高, 但二者无统计学差异。另外, 在本实验中, 咪哒普利降低 SHR 血浆、心肌、肠系膜动脉的 AngⅡ水平, 厄贝沙坦则使 AngⅡ水平相应升高, 这和理论结果相吻合。

有关左心室和肠系膜动脉重塑指标的实验结果表明: 咪哒普利组、厄贝沙坦组和 SHR 组比较左室重量/体重明显减小($P<0.05$), 也就是说从大体测量来看, 咪哒普利和厄贝沙坦都可以明显抑制左心室肥厚, 但它们之间比较结果无差异。光镜、电镜观察二者都可以抑制心肌和肠系膜动脉的结构改变尤其是间质纤维化, 而且咪哒普利的效果优于厄贝沙坦。Castro 等[6] 认为血管壁的细胞外基质(ECM)堆积有助于高血压动脉管腔的狭窄, 而且阻力血管的病理改变可能与血管平滑肌细胞合成和分泌蛋白聚糖(PGs)减少有关(PGs 可以抑制细胞外基质的产生)。本实验 SHR 组肠系膜动脉超微结构的观察结果倾向于 Castro CM 的观点。文献表明, ANF 可以反映高血压左室肥厚的程度。Kaganovsky 等[7] 用免疫组织化学方法显示 SHR 左心室肌 ANF 的表达量和心肌细胞的大小成正相关。本试验 SHR 组血浆、心肌 ANF 水平均比 WKY 组高, 咪哒普利和厄贝沙坦都可以降低 SHR 血浆、心肌 ANF 水平, 但二者之间效果无显著性差异。本实验不仅从另一个角度验证了 Kaganovsky 的结论, 而且表明了咪哒普利和厄贝沙坦可以抑制 SHR 的左室肥厚。

综上所述, 咪哒普利和厄贝沙坦既能良好地控制血压而且可以抑制左心室和阻力血管的重塑, 在防止心肌和阻力血管结构改变尤其是纤维化方面, 咪哒普利作用优越于厄贝沙坦。

参考文献:

[1] Williams B. Angiotensin Ⅱ and the pathophysiology of cardiovascular remodeling[J]. Am J Cardiol, 2001, 87(8A): 10C−17C.

[2] Harada K, Komuro I, Shioima I, *et al*. Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin Ⅱ type 1A receptor knockout mice[J]. Circ, 1998, 97(19): 1 952−1 959.

[3] Touyz RM, He G, El Mabrouk M, *et al*. Differential activation of extracellular signal−regulated protein kinase 1/2 and p38 mitogen activated-protein kinase by AT_1 receptors in vascular smooth muscle cells from Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens, 2001, 19(3 Pt 2): 553−559.

[4] Kawano H, Cody RJ, Graf K, *et al*. Angiotensin Ⅱ enhances integrin and alpha-actinin expression in adult rat cardiac fibroblasts[J]. Hypertension, 2000, 35(1 Pt 2): 273−279.

[5] Campbell D J, Duncan A M, *et al*. Angiotensin peptides in spontaneously hypertensive and normotensive donryu rats[J]. Hypertension, 1995, 25(5): 928−934.

[6] Castro C M, Cruzado M C, Miatello R M, *et al*. Proteoglycan production by vascular smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive rats[J]. Hypertension, 1999, 34(4 Pt 2): 893−896.

[7] Kaganovsky E, Belkin V, Barhum Y, *et al*. Occurrence and distribution of atrial natriuretic peptide-containing cells in the left ventricle of hypertensive rats. Effect of antihypertensive treatment[J]. Cell Tissue Res, 2001, 303(1): 57−67.

(编辑　冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net