

# ACE 抑制剂 Ramipril 对大鼠急性心肌梗死后心肌细胞凋亡和左室重构的影响

麦炜颐<sup>1</sup>, 马莉<sup>2</sup>, 黄裕立<sup>1</sup>, 王礼春<sup>1</sup>, 董吁钢<sup>1</sup>, 廖新学<sup>1</sup>, 黄冰生<sup>3</sup>, 蔡安平<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院心血管内科, 广东 广州 510080;  
2. 广州医学院附属第三医院心血管内科, 广东 广州 510150;  
3. 广州市番禺何贤纪念医院心血管内科, 广东 番禺 511400)

**摘要:**【目的】研究急性心肌梗死时雷米普利短期干预对血浆血管紧张素 II (Ang II) 水平和凋亡相关基因 Fas-L 的转录水平及进一步对心肌细胞凋亡及心室重构的影响。【方法】通过结扎雄性 Wister 大鼠左冠状动脉, 造成急性心肌梗死模型。随机分成对照组和雷米普利治疗组。治疗组灌胃每天给予雷米普利 2.5 mg/kg 共 2 周。2 周后测定血流动力学及循环血 Ang II 水平, 并取左心室肌检测心肌细胞凋亡及凋亡相关基因 Fas-L 的 mRNA 的表达。【结果】雷米普利干预 2 周后, SBP、DBP 和 MAP 的变化与对照组比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但 LVPmax 和  $\pm dp/dt$  显著升高 ( $P < 0.05$ ), LVEDP 显著降低 ( $P < 0.05$ )。循环血中 Ang II 含量 ( $P < 0.05$ )。对照组 Fas-L 基因 mRNA 表达明显增加 ( $P < 0.05$ ), 雷米普利显著抑制其表达 ( $P < 0.05$ )。心梗 2 周后假手术组、对照组、雷米普利治疗组的心肌凋亡指数分别为 1.15%、72.52% 和 34.75%, 雷米普利显著抑制凋亡 ( $P < 0.05$ )。【结论】急性心肌梗死中, 雷米普利的短期干预可以抑制心肌细胞凋亡, 改善心室重构, 保护心功能。其部分机制可能与降低 Ang II 含量、调节凋亡相关基因 Fas-L 的表达有关。

**关键词:** 急性心肌梗死; 凋亡; 心室重构; Fas-L; 血管紧张素转换酶抑制剂

中图分类号: R542 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2008)05-0550-06

## Effects of ACE Inhibitor Ramipril on Apoptosis of Cardiac Myocytes and Ventricular Remodeling in Rats with Myocardial Infarction

MAI Wei-yi<sup>1</sup>, MA Li<sup>2</sup>, HUANG Yu-li<sup>1</sup>, WANG Li-chun<sup>1</sup>, DONG Yu-gang<sup>1</sup>,  
LIAO Xin-xue<sup>1</sup>, HUANG Bing-sheng<sup>3</sup>, CAI An-ping<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;  
2. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510150,  
China; 3. Department of Cardiology, Guangzhou Panyu Hexian Hospital, Guangzhou 511400, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the effects of short-term treatment of Ramipril on the apoptosis of cardiomyocyte and ventricular remodeling; and to explore the modifying effects of Ramipril on the expression of Fas-L mRNA. 【Methods】 Acute myocardial infarction models were produced by ligating left coronary arteries in male Wister rats. The rats with AMI were divided into the group treating with Ramipril and control randomly. Ramipril was given to treatment group at the dose of 2.5 mg/kg each day by gavage. Sham-operated control was performed by opening thorax without ligating left coronary arteries. After 2 weeks, the hemodynamic parameters were measured and plasma angiotensin II, heart mass indexes, the apoptotic index of cardiac myocytes and the expression of mRNA level of Fas-L were detected. 【Results】 After treatment with Ramipril for 2 weeks. The LVPmax and  $\pm dp/dt$  in Ramipril treatment group were higher than that of placebo group ( $P < 0.05$ ) and LVEDP was lower than that of it ( $P < 0.05$ ). The plasma Ang II in placebo group was higher than that of sham-operation group ( $P < 0.05$ ). The plasma AngII in Ramipril treatment and sham-operation group was not significantly different ( $P > 0.05$ ). The expression of

收稿日期: 2008-05-10

基金项目: 广东省卫生厅基金(A2007175)

作者简介: 麦炜颐(1964-), 男, 广东广州人, 博士, 副教授, 硕士生导师, 通讯作者, E-mail: wymai@hotmail.com

Fas-L mRNA in placebo group was higher than that of sham-operation group ( $P < 0.05$ ), which was down regulated by Ramipril ( $P < 0.05$ ). The apoptosis index of cardiac myocytes in sham-operated, and Ramipril treatment group were 1.15%, 72.52%, and 34.75%, respectively, indicated the apoptosis was suppressed by Ramipril ( $P < 0.05$ ). 【Conclusion】 After acute myocardial infarction, short-term treatment of Ramipril can inhibit the apoptosis of cardiac myocytes and ventricular remodeling, improve the cardiac function. The mechanism may be partly due to its effects on the expression of Fas-L.

**Key words:** acute myocardial infarction; apoptosis; ventricular remodeling; Fas-L; ACEI

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(5):550-555]

心肌梗死后心力衰竭发生的核心基础为心肌细胞的大量死亡及心肌梗死后的心室重塑。心肌梗死后心肌细胞的死亡方式分为坏死和凋亡。凋亡是一种由遗传基因调控的主动而有序的细胞自我消亡过程。最近研究发现心肌梗死后有更多的心肌细胞是死于凋亡<sup>[1,2]</sup>。心肌细胞凋亡在急性心肌梗死后的心室重塑及随后发生的心力衰竭中起着重要的作用<sup>[3-5]</sup>。目前心肌梗死后心肌细胞凋亡的防治成为研究的热点。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)能降低 Ang II 的生成,抑制神经内分泌过度激活,减轻心脏负荷,改善心脏功能,预防和逆转心肌重塑等,为治疗心肌梗死的一线药物<sup>[6,7]</sup>。ACEI 对心肌梗死的治疗作用除了与其降低心脏的后负荷有关外,还可能通过抑制 Ang II 的生成或其他途径影响心肌细胞的凋亡和心室重构,改善心功能状态。目前有关 ACEI 与心肌细胞凋亡的研究多集中在 ACEI 对 Bcl-2、Bax 表达及其比值的影响和对 Fas 表达的影响,对 Fas 的配体 Fas-L 表达影响研究较少,而 FasL 与表达 Fas 的靶细胞交联后,才启动凋亡信号传导途径,导致 Fas 表达阳性的靶细胞凋亡<sup>[8-10]</sup>。ACEI 抑制心肌细胞凋亡从而改善心室重构的作用是否与其降低 Fas-L 表达的作用有关尚需进一步研究。本研究旨在探讨急性心肌梗死时 ACEI(雷米普利)短期干预对 Ang II 水平和凋亡相关基因 Fas-L 的转录水平的影响,探讨其对心肌细胞凋亡及心室重构的影响机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物

清洁级的雄性 Wister 大鼠,8 周龄,体质量 200 ~ 250 g,由中山大学动物实验中心提供。

### 1.2 急性心肌梗死动物模型制作

参考文献并加以改良<sup>[11,12]</sup>,以 100 g/L 水合氯醛腹腔麻醉大鼠(按 100 g 体质量 0.3 mL)后,仰卧位固定大鼠,经口呼吸机辅助呼吸;胸部正中纵切口,逐层分离,沿第 4 肋间开胸,分离心包,暴露心脏,在肺动脉圆锥和左心耳之间找到左冠状动脉,于左心耳下缘 1 mm 处以 7-0 线结扎左冠状动脉,数分钟内左心室肌即出现青紫,造成心肌梗死模型;假手术组仅在相应部位穿线但不结扎。

### 1.3 实验分组与步骤

术后 24 h,存活的急性心肌梗死大鼠 18 只,随机分为心肌梗死对照组(9 只)和心肌梗死雷米普利治疗组(9 只),存活的假手术组大鼠 9 只。雷米普利治疗组每天通过灌胃给予雷米普利 2.5 mg/kg(用生理盐水溶解)<sup>[13]</sup>,而心梗对照组和假手术组则用生理盐水代替。持续 2 周后从各组大鼠中随机选取 4 只,用于分离心肌细胞,进行细胞内游离钙离子水平的测定,其余进行血流动力学、形态学及 RT-PCR 测定。

### 1.4 血流动力学测定

大鼠经乌拉坦(600 mg/kg)腹腔麻醉后,分离右颈总动脉并插管,应用 Biolab 生物信号采集与处理系统记录颈动脉的压力变化,稳定 10 min 后测定并计算出颈动脉收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)。然后将导管送入左室,记录左室内压,同样稳定 10 min 后,测定左室最大收缩压(LVPmax)、左室舒张末期压力(LVEDP)、左室内压最大上升和下降速率( $\pm dp/dt$ )。测定时各数值均为连续 10 个心搏的平均值。

### 1.5 心脏和左、右心室质量指数计算

迅速取出心脏,用生理盐水清洗,滤纸吸干,称重;沿房室环剪去心房,然后分离左右心室并分别称重;与体质量比值分别得出左室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)和右室重量指数(right ventricular mass index, RVMI)。然后将左

室标本横截为两半,一半经液氮速冻后保存在低温冰箱中,以备用于 RT-PCR 检测凋亡相关基因 Fas-L 的转录量,一半立即置于 40 g/L 多聚甲醛 (pH 7.4) 中固定 24 h,再进行常规石蜡包埋,并作切片 (5  $\mu$ m),玻片放入烤箱中烤片 (60  $^{\circ}$ C, 1 h; 37  $^{\circ}$ C, 3 d),后置室温下备用。

### 1.5 血浆 Ang II 的测定

抽取循环血液 1 mL,注入含有 EDTA、2-巯基乙醇、8-羟基喹啉的抗凝管中,4  $^{\circ}$ C 3 000 r/min ( $r=15$  cm)离心 15 min,分离血浆。用放射免疫法测定血浆 Ang II 含量。

### 1.6 心肌细胞凋亡检测

心肌细胞凋亡的原位检测 石蜡切片常规二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化后,应用末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法 (TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 原位标记心肌凋亡细胞核。心肌凋亡细胞计数正常心肌细胞核呈蓝色,而凋亡阳性心肌细胞核呈棕黄色。在光学显微镜下计数 5 个随机高倍视野 (high power field, HPF, 40 $\times$ ) 中凋亡阳性心肌细胞核数目及其占总细胞核数目的比例,求其均值。

### 1.7 RT-PCR 检测凋亡相关基因 Fas-L 的 mRNA 转录量

取各组动物左室非梗死区心肌组织 100 mg,提取总 RNA 并测定其浓度,然后按 MMLV 一步法 RT-PCR 试剂盒 (博士德) 的操作流程进行扩增。以  $\beta$ -actin (激动蛋白) 作为内参照,将各待测物质与  $\beta$ -actin 的光密度指数之比 (R) 作为该物质 mRNA 的相对含量。其中扩增引物分别为: ① Fas-L 正义链为 5'-GGAATGGGAAGACACATATGGAAGTGC-3',反义链为 5'-CATATCTGGCCAGTAGTGCAGTAATTC-3',PCR 产物长度 237 bp。②  $\beta$ -actin 正义链为 5'-CTCTTTGATGTCACGCACGAT TTC-3',反义链为 5'-ATCGTGGGCCGCTCTAGGCCA CC-3'。PCR 产物长度 512 bp。扩增时合成 cDNA 的条件为 42  $^{\circ}$ C, 60 min,退火温度为 60  $^{\circ}$ C,循环 30 次。

### 1.8 统计学分析

实验数据用均数 $\pm$ 标准差表示 ( $\bar{x}\pm s$ ),用 SPSS 11.0 for windows 软件进行统计。组间差异采用 one-way ANOVA 或  $\chi^2$  检验进行分析,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 心肌梗死后心脏质量指数的变化及雷米普利对其的影响

心肌梗死对照组 LVMI 显著增高 ( $P < 0.05$ ),雷米普利治疗组 LVMI 亦增高,但较梗死对照组显著降低 ( $P < 0.05$ ),而各组 RVMI 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1 雷米普利对心肌梗死大鼠心脏质量指数的影响

Groups	LVMI (mg/g)	RVMI (mg/g)
Sham-operated	1.99 $\pm$ 0.09	0.60 $\pm$ 0.01
Infarct control	2.41 $\pm$ 0.08 <sup>1)</sup>	0.63 $\pm$ 0.04
Ramipril	2.27 $\pm$ 0.13 <sup>1),2)</sup>	0.62 $\pm$ 0.03
F	22.178	1.350
P	0.000	0.296

1)  $P < 0.05$ , vs sham-operated group; 2)  $P < 0.05$ , vs infarct control group

### 2.2 心肌梗死后血流动力学的变化及雷米普利对其的影响

与假手术组相比,心肌梗死对照组和雷米普利治疗组 SBP、DBP、MAP、LVP<sub>max</sub> 和  $\pm dp/dt$  明显降低 ( $P < 0.05$ ),LVEDP 显著升高 ( $P < 0.05$ )。

雷米普利治疗组 SBP、DBP 和 MAP 的变化与对照组比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),但 LVP<sub>max</sub> 和  $\pm dp/dt$  显著升高 ( $P < 0.05$ ),LVEDP 显著降低 ( $P < 0.05$ ,表 2)。

### 2.3 病理学改变

HE 染色显示假手术组左室心肌细胞排列呈束状,结构清楚,未见肥厚、肿胀和变性;心肌组织未见肉芽组织和增生的纤维组织;心肌间质无炎性细胞浸润。

心肌梗死对照组梗死区心室壁明显变薄,心肌组织被肉芽组织和增生的纤维组织取代,梗死区有大量炎性细胞浸润;梗死边缘区由心肌纤维、纤维组织和肉芽组织构成,心肌细胞肥厚、肿胀和变性,非梗死区心肌组织由心肌纤维和纤维组织构成,心肌间质见少量炎性细胞浸润。

雷米普利治疗组病变与心肌梗死对照组病理结果相似,但程度较轻且炎性细胞浸润明显减少。

表2 雷米普利对心肌梗死大鼠血流动力学的影响

Table 2 Effects of Ramipril on hemodynamics after myocardial infarction in rats (n=5)

Groups	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	MAP (mmHg)	LVP <sub>max</sub> (mmHg)	LVEDP (mmHg)	+dp/dt (mmHg/s)	-dp/dt (mmHg/s)
Sham-operated	108.1 ± 3.2	84.1 ± 6.2	92.2 ± 2.5	104.6 ± 1.0	-0.16 ± 0.43	4.06 ± 0.07	-3.38 ± 0.04
Infarct control	100.6 ± 2.7 <sup>1)</sup>	55.5 ± 5.7 <sup>1)</sup>	80.2 ± 7.8 <sup>1)</sup>	78.7 ± 9.30 <sup>1)</sup>	2.49 ± 0.50 <sup>1)</sup>	2.91 ± 0.35 <sup>1)</sup>	-1.67 ± 0.55 <sup>1)</sup>
Perindopril	96.6 ± 3.2 <sup>1)</sup>	52.2 ± 9.1 <sup>1)</sup>	70.8 ± 11.3 <sup>1)</sup>	93.1 ± 4.10 <sup>1),2)</sup>	1.80 ± 0.17 <sup>1),2)</sup>	3.06 ± 0.18 <sup>1),2)</sup>	-2.49 ± 0.85 <sup>1),2)</sup>
<i>F</i>	9.686	14.474	8.825	20.457	61.526	47.800	22.320
<i>P</i>	0.003	0.001	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000

1)  $P < 0.05$  vs sham-operated group; 2)  $P < 0.05$  vs infarct control group

#### 2.4 心肌梗死后血浆 Ang II 水平和心肌细胞凋亡的变化及雷米普利对其的影响

心肌梗死对照组循环血中 Ang II 显著升高 ( $P < 0.05$ ), 雷米普利治疗组循环血中 Ang II 水平则无明显改变 ( $P > 0.05$ , 表 3)。

#### 2.5 心肌梗死后心肌细胞凋亡的变化及雷米普利对其的影响

经 TUNEL 染色正常心肌细胞核呈蓝色, 而凋亡阳性心肌细胞核呈棕黄色。在光学显微镜下计数 5 个随机高倍视野 (40×) 中凋亡阳性心肌细胞核数目及其占总细胞核数目的比例, 求其均值为凋亡指数。在假手术组中仅有少许心肌细胞凋亡 (图 1A); 在心肌梗死对照组中心梗边缘区域凋亡的心肌细胞大量增加 (图 1B), 雷米普利治疗组心梗边缘区域凋亡的心肌细胞亦增加, 但明显较对照组减少 ( $P < 0.05$ , 图 1C, 表 3)。

#### 2.6 雷米普利对心肌梗死后心肌细胞 Fas-L 基因 mRNA 表达

将 RT-PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳, 其结果见图 2。电泳条带照片经密度扫描仪测定得 Fas-L 条带与  $\beta$ -actin 条带的峰面积积分, 以 Fas-L/ $\beta$ -actin 比值代表 Fas-L 基因 mRNA 表达水平。

心肌梗死对照组 Fas-L 基因 mRNA 表达明显增加 ( $P < 0.05$ ), 雷米普利治疗组 Fas-L 基因 mRNA 表达亦增加, 但显著较对照组少 ( $P < 0.05$ , 表 3)。

表3 雷米普利对AMI大鼠血浆Ang II, 心肌细胞凋亡和Fas-L表达的影响

Table 3 Effects of ramipril on plasma Ang II, the apoptosis of cardiomyocyte and the expression of Fas-L in AMI rats (n=5)

Groups	Plasma Ang II (pg/mL)	Apoptosis index (%)	Fas-L/ $\beta$ -actin
Sham-operated	490 ± 20	1.15 ± 0.18	0.35 ± 0.10
Infarct control	640 ± 30 <sup>1),2)</sup>	72.52 ± 4.35 <sup>1),2)</sup>	0.74 ± 0.05 <sup>1),2)</sup>
Ramipril	510 ± 20 <sup>3)</sup>	34.75 ± 4.10 <sup>3)</sup>	0.47 ± 0.06 <sup>3)</sup>
<i>F</i>	57.250	221.815	36.125
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

1)  $P < 0.05$ , vs sham-operated group; 2)  $P < 0.05$ , vs Ramipril group; 3)  $P < 0.05$ , vs infarct control group

### 3 讨论

#### 3.1 雷米普利对AMI后Ang II水平的影响

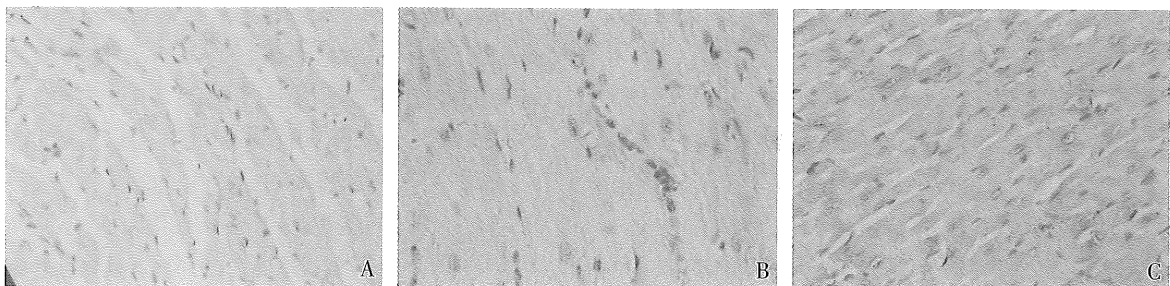


图1 心肌细胞凋亡的改变

Fig.1 The apoptosis of cardiomyocytes

A: sham-operated group; B: infarct control group; C: Ramipril group; ×400

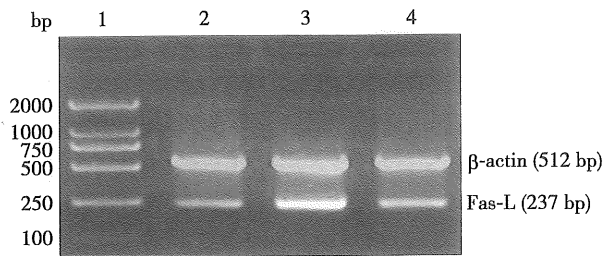


图 2 心肌组织 Fas-L mRNA 表达的 RT-PCR 分析

Fig.2 The detection of the expression of Fas-L mRNA by RT-PCR

Lane1:DNA Marker; Lane2:sham-operated group; Lane3: infarct control group; Lane4:Ramipril group

在急性心肌梗死中,肾素-血管紧张素系统(RAS)的过度激活,Ang II的异常产生是疾病进一步发展的机制之一。Ang II异常增多作用于心肌细胞使之变性、凋亡,间质增生,促使心室重塑,影响心肌的收缩、舒张功能。因此抑制Ang II的过度生成是防治心梗后心肌细胞凋亡和心力衰竭,改善心血管重塑的重要环节。ACEI对RAS的干预能够减少心肌间质的纤维化、逆转左室肥厚、延缓心力衰竭的发生,并能显著改善患者的心功能状态及预后,目前已经成为心肌梗死的一线用药和重要预防措施<sup>[8,9,14]</sup>。然而对其抗凋亡与保护心功能之间的关系以及其抗凋亡的机制研究报道尚少。

雷米普利是第二代ACEI为前体药物,在肝脏和消化道粘膜水解成活性代谢产物雷米普利拉(Ramiprilat)发挥药理作用。由于雷米普利拉具有独特的戊烷环结构,脂溶性高,故能与心、肾、血管等组织中的ACE的两个活性位点同时结合,抑制血管紧张素转换酶,从而抑制了血管紧张素I向血管紧张素II的转化。本课题通过结扎大鼠左冠状动脉造成急性心肌梗死模型,每天给予雷米普利2.5 mg/kg共2周显示雷米普利抑制了心梗后Ang II的过度生成。

### 3.2 雷米普利对心肌细胞凋亡作用

Ang II异常增多可导致心肌细胞发生凋亡。本课题心梗2周后,心梗边缘区仍有大量凋亡的心肌细胞。雷米普利治疗组心梗边缘区域凋亡的心肌细胞较心梗对照组明显减少。雷米普利能够有效抑制心肌细胞的凋亡,减少心肌细胞的丢失,其机制可能与抑制了心梗后Ang II的过度生成有关。

### 3.3 雷米普利对心室重构的抑制作用

目前研究多采用ACEI长期干预(大于4周)来观察其抑制心肌梗死后心室重构、延缓心衰的作用。但本课题用雷米普利短期干预实验性急性心肌梗死2周后即显示明显抑制心梗后的心室重构、减轻或减慢心梗大鼠的心功能恶化,使左室质量指数显著下降,其左室舒张末压、左室舒张压、左室最大收缩和舒张速率明显优于心肌梗死对照组,而颈动脉收缩压、舒张压和平均动脉压与心肌梗死对照组无明显差异。这可能是由于雷米普利降低了Ang II的水平,抑制了左室的重构,改善了心梗大鼠的心功能状态,心输出量增多所致。

### 3.4 雷米普利对Fas-L mRNA表达的影响

在心肌梗死后不同时期、不同部位发生的心肌细胞凋亡,可能由不同的基因参与调控。本课题在急性心梗2周后用RT-PCR检测心肌组织中凋亡相关基因Fas-L的mRNA表达量。结果显示假手术组大鼠心肌组织中Fas-L的mRNA表达量极少,对照组表达量大幅上调,雷米普利能明显下调其表达。

目前有关ACEI与心肌细胞凋亡的研究多集中在ACEI对Bcl-2、Bax表达及其比值的影响和对Fas表达的影响,对Fas的配体Fas-L表达影响研究较少,而FasL与表达Fas的靶细胞交联后,才启动凋亡信号传导途径,导致Fas表达阳性的靶细胞凋亡<sup>[8-10]</sup>。

Fas/FasL系统作为细胞凋亡的信号传导系统参与了心肌细胞凋亡,日益得到广泛重视。FasL结合到Fas上以后启动一系列反应,激活第二信使途径,导致细胞内钙离子浓度增高,诱发多种生化反应,从而诱导细胞凋亡发生<sup>[8,9]</sup>。缺氧、缺血和机械牵张引起心肌细胞的凋亡均伴随着Fas基因表达的增加<sup>[1,15,16]</sup>。本实验表明,结扎大鼠左冠状动脉造成心肌梗死后引起心室重构和心功能的下降,其发生与心肌组织Fas-L抗原mRNA表达水平的变化有密切的关系,推测FasL启动的心肌细胞凋亡可能在心梗后心功能的下降过程中起着重要的作用。雷米普利能够降低FasL基因的表达水平,抑制心肌细胞凋亡的发生,改善心室重构,而减轻心梗后心脏功能的下降是其改善心梗时心脏功能的一个新的重要机制。另外,本课题组未发表的资料表明,雷米普利在下调Fas-L表达的同时,明显减少心肌细胞内钙离子的浓度,提示雷米普利在下调Fas-L表达的同时抑制了细胞内的钙超

载,从而减少心肌细胞凋亡。

总之,本课题通过结扎左冠状动脉制成大鼠急性心肌梗死模型,并给予2周雷米普利治疗,显示雷米普利能下调心肌梗死后循环血中Ang II的异常增多并能下调心肌组织中凋亡相关基因Fas-L的表达。表明急性心肌梗死中,雷米普利的治疗作用不仅与其减轻心脏的后负荷有关,还可能与其对抗凋亡和抑制心室重构有关。

#### 参考文献:

- [1] Kajstura J, Cheng W, Reiss K, et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats [J]. *Lab Invest*, 1996, 74 (1):86-107.
- [2] Palojoki E, Saraste A, Eriksson A, et al. Cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(6):H2726-H2731.
- [3] Sam F, Sawyer DB, Chang DL, et al. Progressive left ventricular remodeling and apoptosis late after myocardial infarction on mouse heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(1): H422-H428.
- [4] Qin F, Liang MC, Liang CS. Progressive left ventricular remodeling, myocyte apoptosis, and protein signaling cascades after myocardial infarction in rabbits [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1740(3):499-513.
- [5] Ren J, Zhang S, Kovacs A, et al. Role of p38alpha MAPK in cardiac apoptosis and remodeling after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38 (4):617-23.
- [6] Kossmehl P, Kurth E, Faramarzi S, et al. Mechanisms of apoptosis after ischemia and reperfusion: role of the renin-angiotensin system [J]. *Apoptosis*, 2006, 11(3): 347-358.
- [7] Doubeni C, Bigelow C, Lessard D, et al. Trends and outcomes associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors [J]. *Am J Med*, 2006, 119(7):616.e9-16.
- [8] Feng QZ, Wei LX, Yi J, et al. Relationship between the expression of Fas, bcl-2 and apoptosis of cardiomyocytes in experimental myocardial ischemia in rats [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2004, 33(2):151-154.
- [9] von Harsdorf R. "Fas-ten" your seat belt: anti-apoptotic treatment in heart failure takes off [J]. *Circ Res*, 2004, 95(6):554-556.
- [10] Contini P, Ghio M, Merlo A, et al. Apoptosis of antigen-specific T lymphocytes upon the engagement of CD8 by soluble HLA class I molecules is Fas ligand/Fas mediated: evidence for the involvement of p56lck, calcium calmodulin kinase II, and Calcium-independent protein kinase C signaling pathways and for NF-kappaB and NF-AT nuclear translocation [J]. *J Immunol*, 2005, 175(11):7244-7254.
- [11] 张润峰,王继生. 建立大鼠心肌梗死模型的若干问题探讨[J]. *山西医科大学学报*, 2004, 35(1):13-15.
- [12] 耿登峰,伍卫,雷娟,等. 罗格列酮对心肌梗死大鼠血流动力学及肾素血管紧张素系统的影响[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2004, 25(2):114-118.
- [13] Ji X, Tan BK, Zhu YC, et al. Comparison of cardioprotective effects using ramipril and DanShen for the treatment of acute myocardial infarction in rats [J]. *Life Sci*, 2003, 73(11):1413-1426.
- [14] 张玉玲,周淑娴,雷娟,等. 血管紧张素II及醛固酮阻滞剂对心肌梗死大鼠骨桥蛋白表达的影响[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2007, 28(6):662-665.
- [15] Leri A, Claudio PP, Li Q, et al. Stretch-mediated release of angiotensinII induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local rennin-angiotensin system and decrease the bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(7):1326-1342.
- [16] Li Y, Song YH, Mohler J, Delafontaine P. ANG II induces apoptosis of human vascular smooth muscle via extrinsic pathway involving inhibition of Akt phosphorylation and increased FasL expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [J], 2006, 290(5):H2116-2123.

(编辑 孙慧兰)