

心力衰竭大鼠左心室 β_3 - 肾上腺素能受体表达及其
与心功能的关系邓义军, 伍 卫, 杨 蕙, 方 昶, 黄至斌
(中山大学附属第二医院心内科, 广东 广州 510120)

摘要【目的】观察实验性心力衰竭大鼠左心室 β_3 - 肾上腺素能受体(AR)表达水平的变化及 β_3 - AR 激动时对心功能的影响。**【方法】**雄性成年 Wistar 大鼠 16 只 随机分为心力衰竭组(n=8)及对照组(n=8)。结扎大鼠冠状动脉前降支致心肌梗死建立心力衰竭模型 ;使用 RT- PCR 法检测左心室 β_3 - AR mRNA 的表达 ;观察使用 β_3 - AR 激动剂 BRL37344 后 ,左室收缩末压(LVESP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室最大压力上升和下降速率(dp/dt_{max})等指标的改变。**【结果】**与对照组相比 ,心力衰竭大鼠左心室 β_3 - AR mRNA 表达量(β_3 - actin 的比值)增加(0.011 vs 0.028, $P < 0.05$) ,所占比例[β_3 ($\beta_1 + \beta_2 + \beta_3$)]增加(1.2% vs 5.4%, $P < 0.05$) ; 静注 BRL37344 后 ,对照组 LVESP、 $+dp/dt_{max}$ 、 $- dp/dt_{max}$ 分别下降 12.2%、15.8%、11.5% , LVEDP 上升 9.8% ;心力衰竭大鼠 LVESP、 $+dp/dt_{max}$ 、 $- dp/dt_{max}$ 分别下降 16.1%、21.7%、13.2% , LVEDP 上升 10.5%。**【结论】**心力衰竭大鼠左心室 β_3 - AR mRNA 表达明显增高 , β_3 - AR 激动时负性肌力作用明显增强。

关键词 : β_3 - 肾上腺素能受体 ; 心力衰竭 ; 大鼠

中图分类号 : R54

文献标识码 : A

文章编号 : 1672-3554(2006)02-0176-05

Expression of β_3 - adrenoceptors of Left Ventricle and Its Effect on Heart
Function in Rats with Experimental Heart Failure

DENG Yi-jun, WU Wei, YANG Hui, FANG Chang, HUANG Zhi-bin

(Cardiovascular Department, Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To observe the expression of β_3 - adrenoceptors (β_3 - AR) of left ventricle and the effect on heart function by stimulating β_3 - AR in rats with experimental heart failure. **【Methods】**Rats were randomly distributed to heart failure group (n=8) and control group (n=8). Heart failure models were built up by ligation of coronary artery in rats. The expression of β_3 - adrenoceptors mRNAs was detected with RT- PCR. The change of heart function was observed after administration of BRL37344 (β_3 - AR agonist) by measuring LVESP (left ventricular end- systolic pressure), left ventricular end- diastolic volume (LVEDP), the maximum pressure ascending rate of left ventricle ($+dp/dt_{max}$) and the maximum pressure descending rate of left ventricle ($- dp/dt_{max}$). **【Results】**Both the expression of β_3 - AR mRNA (β_3 - actin) and the proportion [β_3 ($\beta_1 + \beta_2 + \beta_3$)] was increased in failure rats in comparison with control rats (0.028 vs 0.011 and 5.4% vs 1.2%); The decreased percentages of LVESP, $+dp/dt_{max}$ and $- dp/dt_{max}$ were 16.1%, 21.7%, and 13.2%, respectively after administration of BRL37344 in failure rats while the corresponding numbers were 12.2%, 15.8%, and 11.5% in control rats. **【Conclusion】**In comparison with non- failure rats , the expression of β_3 - AR mRNA of left ventricle was obviously increased and the negative inotropic function was obviously increased in failure groups when stimulating β_3 - AR.

Key words: β_3 - adrenoceptors; heart failure ; rat

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(2):176- 180]

已经证实 , 交感神经兴奋性增强和肾素- 血管紧张系统激活是心力衰竭时主要神经体液代偿机制之一。但这种代偿机制的长期作用 , 反而加重心肌损伤和心功能恶化。随后的临床试验表明 , - 受

体(AR)阻滞剂可以明显提高心力衰竭患者的运动耐量 , 降低死亡率。因此 , - AR 阻滞剂在慢性心力衰竭治疗中的地位得到充分肯定。以往的研究主要围绕 β_1 - AR(甚至 β_2 - AR)进行 , 而近年新发现的

收稿日期 2005-11-29

基金项目 : 广州市科委基金资助项目(2004Z3- E0331)

作者简介 : 邓义军(1970-)男 , 湖南永州人 , 博士生 , 主治医师 , 伍 卫 , 博士生导师 , 通讯作者。wu.wei@medmail.com.cn

β_3 -AR,有别于其它 β -AR亚型的独特生理作用, β_3 -AR在心脏中的作用也引起重视^[1]。本研究拟通过大鼠实验性心肌梗死所致心力衰竭模型,观察大鼠左心室 β_3 -AR各亚型表达的改变以及 β_3 -AR激动时对心力衰竭大鼠心功能的影响。

1 材料与方 法

1.1 实验分组

雄性成年Wistar大鼠,质量250~300g,由中山大学实验动物中心提供。按随机原则分为:心力衰竭组(8只)和对照组(8只)。

1.2 心力衰竭动物模型的制作

氯胺酮80mg/kg腹腔内注射麻醉,气管插管,机械通气,频率90~120min⁻¹。开胸暴露心脏,在左心房和肺动脉之间用7-0无创丝线结扎冠状动脉前降支,建立心肌梗死模型。饲养8周后,苯巴比妥40mg/kg腹腔注射麻醉,分离右颈动脉,插入2F聚乙烯导管,通过压力传感系统,记录左室收缩末压(left ventricle end-systolic pressure, LVESP)、左室舒张末压(left ventricle end-diastolic pressure, LVEDP)、左室最大压力上升和下降速率($\Delta p/\Delta t_{max}$)、LVEDF ≥ 15 mmHg者入选心力衰竭组,对照组行假手术,除不结扎前降支外,其他步骤相同。

1.3 观察指标

1.3.1 病理检查 完成血流动力学检测后,处死大鼠,测体质量,开胸取出心脏、全肺,小心去除心脏外部分。沿房室环剪去心房,称心室质量,分别分离左、右心室并称重;与体质量比值分别得出心脏质量指数(heart mass index, HMI)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)和右室质量指数(right ventricular mass index, RVMI)。取出肺,用生理盐水清洗,滤纸吸干,称肺质量,与体重比值分别得出肺体比。取心脏做病理检查。

1.3.2 左心室 β_3 -AR mRNA的表达 RT-PCR法检测 β_3 -AR mRNA的表达。总RNA抽提:取左心室组织(心力衰竭大鼠取梗死边缘区组织),用RNAgents Total RNA Isolation System试剂盒(Promega公司)抽提总RNA。逆转录反应(RT)反应体系为:RNA模板2 μ L(约为4 μ g)、AMV/Tfl 5 \times 反应液10 μ L、dNTP Mix(10mol/L)1 μ L,正义引物2 μ L,反义引物2 μ L、25mol/L MgSO₄ 2 μ L, AMV逆转录酶(5U/ μ L)1 μ L, Tfl DNA聚合酶(5U/ μ L)1 μ L,无核酸酶水29 μ L,总反应体积为50 μ L。

聚合酶链式反应(PCR) β_1 -AR引物:正义5-

GGT GTG TCA CGC TCT GCT-3,反义5'-GCT CGA ATC GCT GTC CAC-3; β_2 -AR引物:正义5'-CCT CCT TCT TGC CTA TCCA-3,反义5'-TAG GTT TTC GAA GAA GAC CG-3; β_3 -AR引物:正义5'-AGT GGG ACT CCT CGT AATG-3;反义5'-CGC TTA GCT ACG ACG AAC-3; -actin:正义5'-CGT AAA GAC CTC TAT GCC AA-3;反义5'-AGC CAT GCC AAA TGT CTC AT-3(上海博亚公司合成)。于PCR扩增仪中进行以下反应:94 5min,进入以下步骤循环35次:94 30s,58 30s,72 30s,72 温育10min。电泳:取5 μ L PCR产物经15g/L琼脂糖凝胶电泳,电泳结果用凝胶成像分析系统记录及进行图像分析(UVigelstartMw系统)。以B-actin作为内参照,用平均光密度(OPTDM)、面积(AREA)以及光密度指数(OPTDI=AREA \times OPTDM)表示mRNA表达的强度。

β_1 -AR mRNA表达水平用 β_1 -actin表示, β_2 -AR mRNA表达水平用 β_2 -actin表示, β_3 -AR mRNA表达水平用 β_3 -actin表示。

1.3.3 激动 β_3 -AR对于左室功能的影响 将大鼠麻醉后,分离右侧颈总动脉,插入聚乙烯导管并进入左心室,用BL-410多道生理仪记录LVESP、LVEDP、 $\Delta p/\Delta t_{max}$ 等指标的基础值。通过尾静脉给予 β_3 -AR选择性激动剂BRL37344(购自Sigma公司)1nmol/(kg \cdot min),连续观察30min,各项指标稳定后再次记录上述指标。

1.4 统计学处理

计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述。用SPSS 10.0统计软件分析。各组间比较经方差齐性检验及正态性检验,用成组t检验或配对t检验,检验水准取0.05。

2 结 果

2.1 大鼠心脏的病理变化

光镜下见心力衰竭大鼠心肌细胞肥厚、肿胀和变性,非梗死区心肌组织由心肌细胞和纤维组织构成,心肌间质见少量炎性细胞浸润;而对照组大鼠心脏未见上述变化,见图1。与对照组相比,心力衰竭大鼠HMI、LVMI及肺体比明显提高,见表1。

2.2 大鼠左心室肌细胞 β -AR各亚型的表达

表2、3可见,与对照组大鼠相比,心力衰竭大鼠左心室 β_3 -AR mRNA表达量(β_3 -actin比值)增加,所占比例($\beta_1 + \beta_2 + \beta_3$)增加。心力衰竭大鼠左心室 β_1 -AR mRNA表达量(β_1 -actin比值)减

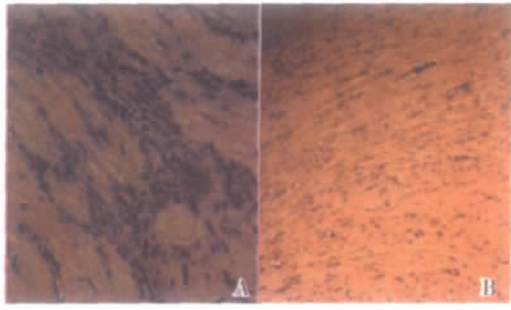


图 1 大鼠左心室病理改变

Fig.1 The pathological change of left ventricles in rats (HE stain LM, $\times 200$)

A Hypertrophy, swelling and degeneration of myocytes can be seen in rats with heart failure as well as granulation tissue, proliferative fibrous tissue, infiltrated inflammation cell in the interstitial tissue; B: These changes did not showed in the rats without heart failure

表 1 心力衰竭大鼠心、肺质量的变化

Table 1 The mass variation of heart and lung in the rats with heart failure

	Control(n=8)	Failure(n=8)	t	P
HMI(mg/g)	2.36 \pm 0.04	2.61 \pm 0.07	8.77	0.001
LVM(mg/g)	1.89 \pm 0.05	2.12 \pm 0.08	9.75	0.001
RVM(mg/g)	0.47 \pm 0.03	0.49 \pm 0.04	1.60	0.100
Lung/ body mass(%)	0.54 \pm 0.06	0.68 \pm 0.07	5.20	0.001

HMI: heart mass index ;LVM: left ventricular mass index ;RVM: right ventricular mass index

少, 在总 β -AR 中所占比例亦明显下降; β_2 -AR mRNA 表达量(β -actin 比值)基本无改变, 所占比例上升, 见图 2。

表 2 心力衰竭大鼠左心室 β -AR 各亚型 mRNA 与 β -actin mRNA 比值的变化

Table 2 The ratio of β -AR subtypes mRNA and β -actin mRNA of left ventricle of rats with heart failure

	Control(n=8)	Failure(n=8)	t	P
β_1/β -actin	0.742 \pm 0.151	0.311 \pm 0.094	9.69	0.001
β_2/β -actin	0.172 \pm 0.020	0.180 \pm 0.020	1.13	0.200
β_3/β -actin	0.011 \pm 0.004	0.028 \pm 0.005	10.6	0.001

表 3 心力衰竭大鼠左心室各 β -AR 各亚型 mRNA 占总 β -AR mRNA 的比例

Table 3 The proportion of β -AR subtypes mRNA in total β -AR mRNA in the rats with heart failure (%)

	Control(n=8)	Failure(n=8)	F	P
$\beta_1/(\beta_1+\beta_2+\beta_3)$	80.24 \pm 5.43	59.95 \pm 4.31	9.3	0.01
$\beta_2/(\beta_1+\beta_2+\beta_3)$	18.63 \pm 2.10	34.72 \pm 3.25	16.5	0.01
$\beta_3/(\beta_1+\beta_2+\beta_3)$	1.25 \pm 0.04	5.41 \pm 0.06	21.3	0.01

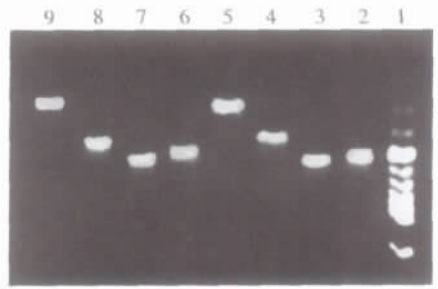


图 2 大鼠左心室 β_3 -AR mRNA 电泳

Fig.2 The Electrophoresis of β_3 -AR mRNA of left ventricles in rats

Lane 1 represents 100 bp marker; Lane 2, 3, 4, 5 respectively represent β_1 -AR, β_2 -AR, β_3 -AR and β -actin of rats without heart failure; Lane 6, 7, 8, 9 respectively represent β_1 -AR, β_2 -AR, β_3 -AR and β -actin of rats with heart failure

2.3 β_3 -AR 激动剂对大鼠左心室功能的影响

与对照组大鼠相比, 在静脉持续给予同等剂量 BRL37344 前后心力衰竭大鼠 LVESP、 $\pm dp/dt_{max}$ 的改变则更明显, 见表 4。表 5 可见, 静脉持续给予 β_3 -AR 选择性激动剂 BRL37344, 无论对于心力衰竭或对照组大鼠, 均对左心室产生明显负性肌力作用, LVESP、 $\pm dp/dt_{max}$ 明显下降, LVEDP 上升。

表 4 β_3 -AR 激动剂对心力衰竭大鼠左室功能的影响程度

Table 4 Change of hemodynamics of left ventricle with administration of the same dosage of β_3 -AR agonist in the rats with or without heart failure

	Control (n=8)	Failure(n=8)	t	P
LVESP(mmHg)	-12.2 \pm 1.1	-16.1 \pm 1.9	6.96	0.001
LVEDP(mmHg)	9.8 \pm 1.0	10.5 \pm 1.1	1.86	0.10
+dp/dt _{max} (mmHg/s)	15.8 \pm 1.2	-21.7 \pm 2.1	9.68	0.001
-dp/dt _{max} (mmHg/s)	-11.5 \pm 0.7	-13.2 \pm 1.2	4.84	0.001

表 5 β_3 -AR 激动剂对心力衰竭大鼠左室功能的影响

Table 4 The effect on hemodynamics of left ventricle with administration of β_3 -AR agonist in the rats with heart failure

	n	Before	After	t	P
LVESP (mmHg)	Control 8	142.4 \pm 6.2	123.4 \pm 5.1	4.35	0.002
	Failure 8	125.0 \pm 5.5	102.3 \pm 4.3	8.62	0.001
LVEDP (mmHg)	Control 8	11.9 \pm 1.1	13.2 \pm 1.3	5.56	0.001
	Failure 8	19.3 \pm 1.6	21.5 \pm 1.8	6.72	0.001
+dp/dt _{max} (mmHg/s)	Control 8	6.8 \pm 0.8	5.7 \pm 0.6	7.30	0.001
	Failure 8	4.4 \pm 0.4	3.1 \pm 0.3	7.98	0.001
-dp/dt _{max} (mmHg/s)	Control 8	-5.9 \pm 0.7	-5.1 \pm 0.6	4.67	0.002
	Failure 8	-4.2 \pm 0.4	-3.5 \pm 0.3	5.78	0.001

LVESP: left ventricular end-systolic pressure, LVEDP: left ventricular end-diastolic volume, +dp/dt_{max}: the maximum pressure ascending rate of left ventricle; -dp/dt_{max}: the maximum pressure descending rate of left ventricle

3 讨 论

已有报道证实在衰竭心肌(缺血或扩张型)中,交感神经系统持续激活导致 β_1 -AR 下调、 β_2 -AR 失耦联及 G 蛋白的上调,心肌对 β -AR 激动的反应性降低^[2]。 β -AR 上述变化正是 β -AR 阻滞剂治疗慢性心力衰竭的基础。然而不同 β -AR 阻滞剂却有不同临床疗效,已有临床试验发现,作为非选择性 β -AR 阻滞剂如卡维地洛与选择性 β_1 -AR 阻滞剂对慢性心力衰竭的治疗效果存在差异,提示除 β_1 -AR 之外的其它 β -AR 亚型可能在心力衰竭的发展中同样起到重要作用。因此作为 β -AR 的一种亚型, β_3 -AR 在心力衰竭中的作用也引起重视。

1967 年 Land 将 β -肾上腺素能受体(AR)分为 β_1 -AR 和 β_2 -AR 两个亚型,1985 年新亚型 β_3 -AR 被发现,并在以后的研究发现 β_3 -AR 分布在许多组织,在代谢中发挥重要作用。如在棕色脂肪细胞中可以促进脂解和产热,抑制大鼠、豚鼠以及兔小肠平滑肌的蠕动,促进胰岛 β -细胞分泌胰岛素等作用。1991 年 Granneman 在大鼠心脏上证实了 β_3 -AR 的存在,但 β_3 -AR 在心肌中的含量并不高,因种属差异一般约占 β -AR 的 0.5%~3%左右^[3]。然而,研究表明在心力衰竭心肌中, β_3 -AR 出现明显上调。Cheng 等^[4]发现,在快速心脏起搏诱导心力衰竭犬的离体心脏, β_3 -AR mRNA 的表达和功能均有显著上调;而用 Western-blot 发现人缺血或扩张性心肌病衰竭心肌的 β_3 -AR 蛋白较正常人群提高 2 至 3 倍,与之相连的 G_{i-2} 蛋白也有上升, β_3 -AR mRNA 表达量在心力衰竭的心肌细胞上也较正常心肌细胞增加 73%^[5]。心力衰竭时 β_3 -AR 之所以没有表现出与 β_1 -AR、 β_2 -AR 下调或失耦联样的改变,是与其结构相关的^[4]: β_3 -AR C-末端无苏氨酸残基,3 个丝氨酸离 C-末端较远,C-末端或 C-环丝氨酸残基周围序列缺乏碱性氨基酸环绕,故 β_3 -AR 缺乏激动剂诱导受体脱敏的化学结构,同时激活 β_3 -AR 所需的儿茶酚胺浓度远高于激活 β_1 / β_2 -AR。孔一慧等^[6]利用 β_3 -AR 选择性激动剂持续刺激 β_3 -AR, β_3 -AR 受体表达水平并未受影响。目前心力衰竭心肌 β_3 -AR 出现上调的机制尚不明确。

有关 β_3 -AR 在心脏的作用已有一些报道。Tavemier 等^[7]对心肌过量表达人特异性 β_3 -AR 转基因鼠(TG₃ mice)进行了研究,发现 TG₃ 鼠心肌细胞肥大与纤维化,心肌收缩幅度降低。同时 β_3 -AR 激动时可以产生负性肌力作用。Kitamura 等^[8]用

β_3 -AR 激动剂 BRL37344 测定其对豚鼠心功能、钙流的影响,发现 BRL37344 浓度在(10⁻¹¹~10⁻⁸)mol/L 范围内,负性肌力作用是剂量依赖性的,左室压最大降至对照组的 80%±2%,+dp/dt 降至 81%±2%,-dp/dt 降至 81%±3%,钙离子流也降低至对照组的 92%±3%。通常认为 β_3 -AR 产生负性肌力作用的转导途径是 β_3 -AR 与 Gi/o 蛋白相连,刺激一氧化氮合成酶(大部分为 eNOS)^[9],导致一氧化氮(NO)产生,细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)增加^[10]而降低心肌收缩力的。

本研究通过实验性心肌梗死所致心力衰竭的模型,发现 β_3 -AR mRNA 表达量在心力衰竭大鼠中明显升高,与既往报道大致相同。但值得关注的是,本研究通过对在心力衰竭中 β -AR 各亚型表达量的比例变化,发现尽管心力衰竭时 β_3 -AR mRNA 的表达只升高一倍多,但它在整个 β -AR 所占的比例却上升约 4 倍多;与此同时,本研究还发现在心力衰竭心肌中, β_3 -AR 激动所介导的负性肌力作用较对照组心肌明显增强:同等剂量的 β_3 -AR 选择性激动剂 BRL37344 对心力衰竭大鼠的 LVESP、±dp/dt_{max} 的改变更为明显。从而提示,尽管心力衰竭时 β_3 -AR 的含量仍然偏低,但心脏 β_3 -AR 受体水平的上调(尤其所占比例的明显增加), β_3 -AR 兴奋时负性肌力作用的增强, β_3 -AR 在心力衰竭发生发展中的作用不能被忽视,尤其在治疗慢性心力衰竭选择性阻断其它 β -AR 亚型时更可能如此。事实上,临床常见到心力衰竭心肌随着交感神经系统的逐步激活,对 β -AR 的正性肌力反应减弱,部分是因为 β_1 -AR 的选择性下调以及抑制型 G 蛋白(G_i)上调;与此同时, β_3 -AR 受体的上调以及所占比例的明显增高可能也是导致 β -AR 正性肌力反应减弱的重要原因^[11]。

由于 β_3 -AR 在心力衰竭时的上调以及其增强的负性肌力作用,有学者推测在心力衰竭发生的早期,可能是一种保护机制,而在晚期则可能导致心力衰竭加重。目前对 β_3 -AR 的研究刚刚起步,对于它在心力衰竭发病机制中的作用仍不明确,如临床上单纯阻滞 β_1 -AR 时, β_3 -AR 对心力衰竭的影响是有益或是有害等诸多问题尚不清楚。加强对 β_3 -AR 的研究,或许可以为应用 β -AR 阻滞剂治疗心力衰竭提供新的帮助^[9]。

参考文献:

- [1] 徐琦,董尔丹,陈锴,等.心脏的抑制性 β -肾上腺素受体[J].中国病理生理杂志,2002,18(12):1544-1547.

- [2] POST S R, HAMMOND H K, INSEL P A, et al. - Adrenergic receptors and receptors signaling in heart failure[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,1999, 39:343-360.
- [3] GAUTHIER C, TAVERNIER G, CHARPENTIER F, et al. Functional beta3- adrenoceptor in human heart[J].*J Clin Invest*,1996,98(2):556- 562.
- [4] CHENG H J, ZHANG Z S, ONISHI K, et al. Upregulation of functional beta(3)- adrenergic receptor in the failing canine myocardium[J]. *Circ Res*, 2001, 89(7): 599- 606.
- [5] MONIOTTE S, KOBZIK L, FERON O, et al. Upregulation of β_3 - adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium[J]. *Circ*, 2001,103(12):1649- 1655.
- [6] 孔一慧, 李为民, 田颖, 等. BRL- 37344 对心力衰竭大鼠 β_3 肾上腺素受体表达水平的影响[J].*中国药理学与毒理学杂志*, 2004,18:81- 87.
- [7] TAVERNIER G, TOUMANIANTZ G, ERFANIAN M, et al. Beta3- Adrenergic stimulation produces a decrease of cardiac contractility ex vivo in mice overexpressing the human beta3- adrenergic receptor [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(2):288- 296.
- [8] KITAMURA T, ONISHI K, DOHI K, et al. The negative inotropic effect of beta3- adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000,35:786- 790.
- [9] GAUTHIER C, LEBLAIS V, KOBZIK L, et al. The negative inotropic effect of β_3 - Adrenoceptors stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle[J]. *J Clin Invest*, 1998,102 (7):1377- 1384.
- [10] POTT C, BRIXIUS K, BUNDKIRCHEN A, et al. The preferential beta3 -adrenoceptor agonist BRL 37344 increases force via beta1 -/beta2 -adrenoceptors and induces endothelial nitric oxide synthase via beta3 -adrenoceptors in human atrial myocardium [J].*Br J Pharmacol*, 2003,138(3):521- 529.
- [11] PELAT M, MASSION PB, BALLIGAND J L. Nitric oxide " at heart ": emerging paradigms after a decade[J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005, 98(3):242- 248.

(编辑 黄小延)

(上接第 175 页 from page 175)

- comparative study of root canal preparation with HERO 642 and Quantec SC rotary NiTi instruments [J]. *Int Endod J*, 2001, 34(7): 538- 546.
- [2] HULSMANN M, HERBST U, SCHAFERS F. Comparative study of root canal preparation using Lightspeed and Quantec SC rotary NiTi instruments [J]. *Int Endod J*, 2003, 36(11): 748- 756.
- [3] CALBERSON F L G, DEROOSE C A J G, HOMMEZ G M G, et al. Shaping ability of ProTaper nickel -titanium files in simulated resin root canals [J]. *Int Endod J*, 2004, 37(9): 613- 623.
- [4] IQBAL M K, FIRIC S, TULCAN J, KARABUCAK B, et al. Comparison of apical transportation between ProFile and ProTaper NiTi rotary instruments[J]. *Int Endod J*, 2004, 37(6):359- 364.
- [5] SABALA C L, ROANE J B, SOUTHARD L Z. Instrumentation of curved canals using a modified tipped instrument [J]. *J Endod*, 1988, 14(2): 59- 64.
- [6] PETERS O A, PETERS C I, SCHONENBERGER K, et al. ProTaper rotary root canal preparation: assessment of torque and force in relation to canal anatomy [J]. *Int Endod J*, 2003, 36(2): 93- 99.
- [7] 韦曦, 凌均荣, 张顺彬. 三种镍钛机动器械预备后牙弯曲根管的成形效果 [J].*中华口腔医学杂志*, 2002, 37(5): 333- 335.
- [8] 韦曦, 凌均荣, 张顺彬. 镍钛机动预备器械根尖成形能力的研究[J].*中山医科大学学报*, 2002, 23(5S): 126- 128.
- [9] YUN H H, KIM K. A comparison of the shaping abilities of 4 nickel -titanium rotary instruments in simulated root canals [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(2):228 - 233.
- [10] KOSA D A, MARSHALL G, BAUMGARTNER C. An analysis of canal centering using mechanical instrumentation techniques [J]. *J Endod*, 1999, 25: 441- 445.
- [11] IMURA N, KATO A S, NOVO N F, et al. A comparison of mesial molar root canal preparations using two engine- driven instruments and the balanced- force technique[J]. *J Endod*, 2001, 27: 627- 632.
- [12] BAUMANN M A, ROTH A. Effect of experience on the quality of canal preparation with rotary nickel -titanium files [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, 88(6): 714- 718.
- [13] MANDEL E, ADIB- YAZDI M, BENHAMOU L M, et al. Rotary Ni- Ti Profile systems for preparing curved canals in resin blocks: influence of operator on instrument breakage [J]. *Int Endod J*, 1999, 32(6): 436- 443.

(编辑 刘清海)