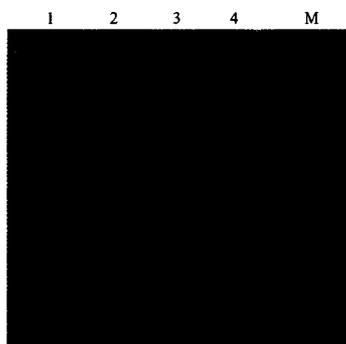


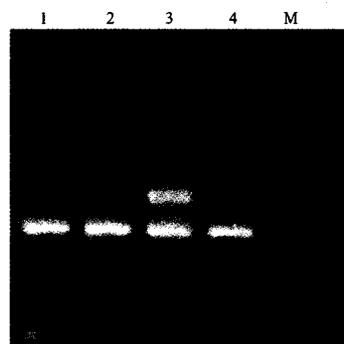
M; Marker; 1~4 依次为梗死组、西拉普利组、缬沙坦组、联合用药组

图 2 各组 AT2R mRNA 的表达



M; Marker; 1~4 依次为梗死组、西拉普利组、缬沙坦组、联合用药组

图 3 各组 MMP-2 mRNA 的表达



M; Marker; 1~4 依次为梗死组、西拉普利组、缬沙坦组、联合用药组

图 4 各组 TIMP-1 mRNA 的表达

3 讨论

MMPs 是心梗后心肌组织重塑过程中基质降解的主要酶,心肌 ECM 构成的变化与心脏 MMPs 及其特异性组织抑制剂活性有关。MMPs 不仅在心脏基质成分的降解中发挥作用,而且对胶原蛋白的合成具有调节作用^[1]。MMPs/TIMPs 平衡对维持心肌间质胶原合成与降解代谢的动态平衡具有重要作用。MMPs/TIMPs 比例失调是导致心室重构、心肌纤维化的直接原因^[2]。因此,调控 MMPs 和 TIMPs 的表达及活性可能成为心梗后预防心力衰竭的新靶点。本研究结果中梗死组 TIMP-1 mRNA 表达显著升高, MMP-2 mRNA 表达也有所增加,梗死组 TIMP-1 和 MMP-2 的 mRNA 表达均升高的现象是否可以理解为机体的应激反应,尚需进一步探讨。心梗发生后由于交感神经的激活,引起血浆 AT II 升高,同时心肌局部的 AT II 也增高,促进纤维母细胞内 I 型和 II 型胶原合成,诱导心肌纤维化。这些效应主要通过 AT1R 介导,而 AT2R 具有拮抗

AT1R 的效应。本研究结果显示,梗死组 AT1R 和 AT2R 的 mRNA 表达均明显升高,推测可能是因为 AT II 与两型受体结合后,通过 AT I 促进细胞增殖和 AT II 的抗增殖,从而发挥组织重塑的调节作用。

在心室重塑中, MMPs/TIMPs 的失衡与局部的生物活性因子如 AT II 呈浓度依赖关系^[3],使用 ACEI 和肾上腺素能受体拮抗剂对 MMPs 和(或) TIMPs 的合成及释放的影响与 AT II 水平有关。在本研究结果中,联合用药组 MMP-2 mRNA 表达显著高于梗死组,而 MMP-2 mRNA 表达升高有利于防止动脉粥样硬化的形成;西拉普利组 TIMP-1 mRNA 表达显著高于梗死组,而 TIMP-1 mRNA 表达升高有利于斑块的稳定;AT1R 和 AT2R 在心肌的生物学中发挥相互拮抗的作用,其相对表达或绝对表达的改变对心脏功能和结构产生重要影响。本实验结果显示,实验大鼠 ACEI 治疗后梗死区 AT1R mRNA 表达明显降低,但不影响 AT2R mRNA

表达, AT II /AT I 相对升高。

缬沙坦是特异性、竞争性 AT1R 拮抗剂,缬沙坦组 AT1R mRNA 表达较梗死组明显降低,而 AT2R mRNA 表达则较梗死组明显升高,表明 AT1R 拮抗剂的心血管保护作用并不单纯依赖阻断 AT1R,而是通过对两型受体表达的不同调节而达到抑制心室重塑的目的。

参考文献:

- 1 Briest W, Holz A, Rassler B, et al. Significance of matrix-metalloproteinases in norepinephrine-induced remodelling of rat hearts [J]. Cardiovasc Res, 2003, 57 (2): 379-387.
- 2 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry [J]. Circ Res, 2003, 92 (8): 827-839.
- 3 Spinale F G. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart [J]. Circ Res, 2002, 90 (5): 520-530.

(收稿日期:2006-12-10)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

海藻糖抑制脓毒性休克大鼠巨噬细胞促炎基因的活化

以往研究表明,脓毒症时巨噬细胞促炎基因的活化能导致多器官功能障碍,而海藻糖可以提高应激状态下细胞的存活率。最近,意大利学者用内毒素诱导的脓毒性休克模型研究了海藻糖抑制巨噬细胞促炎基因的活化并降低死亡率的作用。实验用 50 mg/L 肠沙门菌脂多糖(LPS)刺激大鼠腹腔巨噬细胞,然后加入 25、50 和 100 mmol 海藻糖与 100 mmol 蔗糖进行孵育,用蛋白质免疫印迹法(Western blotting)检测上清液中细胞外调节激酶、c-Jun 氨基末端蛋白激酶(JNK)和诱生型一氧化氮合酶(iNOS)蛋白的表达,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)动态检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)基因表达,同时测定上清液中促炎细胞因子和亚硝酸盐浓度。结果显示:海藻糖可以减少内毒素刺激后细胞外调节激酶、JNK 和 iNOS 蛋白的表达,抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的基因表达,并显著降低上清液中促炎细胞因子和亚硝酸盐浓度。另外,海藻糖将给予致死剂量 LPS(20 mg/kg)刺激大鼠 24 h 和 72 h 后的存活率分别提高到 80% 和 70%,并可降低血浆 TNF- α 浓度,蔗糖则不能降低内毒素诱导的巨噬细胞死亡率。因此研究者认为,海藻糖可以抑制内毒素诱导的巨噬细胞促炎基因的活化并降低死亡率。

吴静,周国勇,编译自《Shock》,2007,27(1):91-96;胡森,审校