

血管平滑肌细胞在自发性高血压大鼠颈动脉 重构中的作用及替米沙坦的干预研究

陈宏^{1,2} 洪华山^{1*} 刘永平² 马建芳² 江琼¹

(¹福建医科大学附属协和医院心血管内科, 福州 350001; ²南京军区福州总医院 476 医院, 福州 350002)

摘要 观察血管平滑肌细胞(VSMCs)在自发性高血压大鼠(SHR)颈动脉重构中的作用及替米沙坦的干预效果。将 30 只 12 周龄的 SHR 随机分为高血压组(SHR)、替米沙坦高剂量组(TeIH)、替米沙坦低剂量组(TeIL), 另设同性别、周龄的 WKY 大鼠为对照组($n=10$), 干预 18 周。观察各组大鼠收缩压(SBP)、颈动脉中膜厚度(MT)、中膜横截面积(MCSA)、中膜细胞平均核面积、颈动脉 VSMCs 增殖指数(PI)及凋亡指数(AI)等的变化。结果显示: ①两周后 TeIH 组 SBP 明显低于 SHR 组($P<0.01$), 其降压作用持续至实验结束, 而 TeIL 组 SBP 与 SHR 组无显著性差异($P>0.05$); ② SHR 组的 MT、MCSA 分别明显高于 WKY 组($P<0.01$), TeIH 组的 MT、MCSA 分别明显低于 SHR 组($P<0.01$), TeIL 组的 MT 明显低于 SHR 组($P<0.05$); ③ SHR 组中膜 VSMCs 平均核面积明显大于 WKY 组($P<0.01$), 而 TeIH、TeIL 组分别小于 SHR 组($P<0.05$); ④各组颈动脉中膜 VSMCs 的 PI 均无明显差异($P>0.05$); SHR 组颈动脉中膜 VSMCs 的 AI 明显低于 WKY 组($P<0.01$), 而 TeIH、TeIL 组明显高于 SHR 组($P<0.01$); SHR 组颈动脉中膜 VSMCs 的 PI/AI 明显高于 WKY 组($P<0.01$), 而 TeIH、TeIL 组明显低于 SHR 组($P<0.01$); ⑤颈动脉中膜 VSMCs 的 AI 与中膜 MCSA 呈显著负相关($r = -0.871$, $P<0.01$)。说明 VSMCs 的肥大和增殖/凋亡失衡可能在 SHR 颈动脉重构中起重要作用, 替米沙坦除降压作用外, 能通过减轻 VSMCs 肥大, 增加 VSMCs 凋亡, 使增殖/凋亡趋于平衡而减轻其重构。

关键词 自发性高血压大鼠; 颈动脉重构; 血管平滑肌细胞; 替米沙坦

国内外学者对于自发性高血压大鼠(SHR)血管重构研究的主要关注点在阻力小动脉、主动脉及肾动脉和肠系膜动脉等方面, 而对颈动脉重构研究的报道较少。近年随着对高血压发病机制的深入研究, 证实颈动脉是高血压的重要靶器官之一, 其损害与预后密切相关。高血压所致的颈动脉病变(重构)日益受到重视。血管平滑肌细胞(VSMCs)的改变是 SHR 血管重构的主要内容, 对 SHR 颈动脉重构中 VSMCs 变化包括 VSMCs 的增生(增殖或肥大)和凋亡等方面的研究报道很少。替米沙坦是血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗剂, 其对 SHR 颈动脉重构影响的研究尚未见报道。本文报道 VSMCs 的增殖、肥大及凋亡在 SHR 颈动脉重构中的作用及替米沙坦的干预作用。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

30 只 12 周龄雄性 SHR 大鼠, 体重 250~300 g, 随机分为 3 组: 高血压组(SHR)、替米沙坦高剂量组(TeIH)、替米沙坦低剂量组(TeIL), 另设同性别、周

龄的 10 只 WKY 大鼠为对照组。大鼠均购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 合格证号: SCXK(沪 2003-0003); 12 h 光照/黑暗, 饮用冷开水, 自由摄食进水。

1.2 药物

替米沙坦由德国勃林格殷格翰公司惠赠。

1.3 试剂及仪器

鼠抗人 α -平滑肌肌动蛋白单克隆抗体(α -SMA, 克隆号: 1A4, 即用型)、鼠抗人增殖细胞核抗原(PCNA, 克隆号: PC10, 即用型)购自福州迈新生物技术开发公司。原位细胞死亡检测试剂盒(*in situ* cell death detection kit, POD) 购自 Roche 公司, 0.25% 胰蛋白酶、免疫组化试剂盒(SP-9000)、显色剂(AEC 和 DAB)购自北京中山生物技术有限公司。大鼠血压心率测定仪(RBP-1B 型, 北京中日友好医院临床研

收稿日期: 2007-10-24 接受日期: 2007-12-10

福建医科大学附属协和医院重点学科基金资助项目

* 通讯作者。Tel: 0591-83357896-8475, Fax: 0591-8332215,

E-mail: honghuashan@medmail.com.cn

究所), 显微镜(Olympus BX41, 日本), 计算机辅助图像分析系统(Image-Pro Plus, Version: 4.5, Media Cybernetics, Inc, USA), 电子天平(FA2004型, 上海天平仪器厂)。

1.4 方法

1.4.1 给药方法 每日 8:00 替米沙坦高剂量组(TeH)、替米沙坦低剂量组(TeL)分别给予替米沙坦 $8 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 、 $0.8 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 溶于 2 ml 蒸馏水中灌胃, SHR 组及 WKY 组予 2 ml 蒸馏水灌胃。18 周后结束实验。

1.4.2 观察项目及检测方法 (1) 大鼠无创血压测定 大鼠于 40°C 预热 15 min, 用大鼠 RBP-1B 型大鼠血压仪测量大鼠清醒安静状态下尾动脉的收缩压(SBP)。实验开始及之后每两周测一次血压。

(2) 标本收集及组织化学染色^[1] 实验结束时予以氯胺酮/地西洋混合($75/5 \text{ mg}/\text{kg}$)腹腔注射麻醉, 于颈总动脉分叉上 0.5 cm 处剪下左侧颈总动脉, 予以 PBS 液冲洗管腔后立即置入 10% PBS 甲醛固定, 取颈总动脉分叉处下方 0.5 cm 以下部分, 颈总动脉分叉下 0.5 cm 处朝上, 进行垂直石蜡包埋, 连续切片, 制成 $4 \mu\text{m}$ 切片。每组每条血管的切片依序取第 4~6 张行弹力纤维和胶原纤维的双重染色法(P/VB 法)染色。第 7~9 张, 行 HE 染色。

(3) 各组大鼠颈动脉中膜增生程度测定 在弹力纤维和胶原纤维的双重染色法(P/VB 法)染色的切片, 可见内、外弹力膜间是血管中膜, 在计算机辅助图像分析系统下, 随机取 10 处分别测颈动脉中膜厚度, 取平均值, 同一条血管的 3 张切片再次取平均值, 即为颈动脉中膜厚度(MT); 测颈动脉外弹力膜圈内面积及内弹力膜圈内面积, 中膜横截面积 = 外弹力膜圈内面积 - 内弹力膜圈内面积, 同一条血管的 3 张切片取平均值, 即为颈动脉中膜横截面积(MCSA)。

(4) 中膜细胞平均核面积测定^[2] 用计算机辅助图像分析系统, 在 HE 染色下每张切片随机取 10 个高倍视野, 分别测量中膜细胞核面积, 并分别取平均值, 即为中膜细胞平均核面积。

(5) S-P 免疫组化染色 每组每条血管的切片依序取第 10~12 张行 $\alpha\text{-SMA}$ 免疫组化染色, 第 13~15 张行 PCNA 免疫组化染色。严格按说明书操作, 简述如下: 切片常规脱蜡至水化, 3% 过氧化氢溶液封闭内源性过氧化物酶活性, $\alpha\text{-SMA}$ 、PCNA 均用微波修复, 分别滴加抗体 $\alpha\text{-SMA}$ 、PCNA, 置湿盒 4°C 温育过夜, 通用型生物素标记鼠二抗 37°C 温育 30

min, 以上各步骤间用 PBS 冲洗 2 min 共 3 次。 $\alpha\text{-SMA}$ 用 AEC 显色, 阳性信号呈红色; PCNA 用 DAB 显色, 阳性信号呈棕黑色。镜下控制反应时间, 蒸馏水中止反应, 苏木素复染。DAB 显色切片经酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片; AEC 显色切片用水性封片剂封片。PCNA 免疫组化染色每张切片随机选择 10 个高倍视野, 计数平均动脉中膜 PCNA 阳性细胞数占中膜细胞总数百分比, 即颈动脉中膜细胞增殖指数(PI)。

(6) 原位末端标记(TUNEL)法标记凋亡细胞 每组每条血管的切片依序取第 16~18 张, 严格按说明书操作, 简述如下: 石蜡切片常规脱蜡至水化, 用 0.25% 胰蛋白酶 37°C 温育 30 min, 滴加 $50 \mu\text{l}$ 的 TUNEL 反应混合液, 在湿盒中 37°C 温育 60 min, 滴加 $50 \mu\text{l}$ 转化剂-POD, 在湿盒中 37°C 温育 30 min; 以上各步骤间用 PBS 冲洗 2 min 共 3 次。用 AEC 显色, 阳性细胞核呈红色。镜下控制反应时间, 蒸馏水中止反应, 苏木素复染, 水性封片剂封片。每张切片随机选择 10 个视野, 计算平均动脉壁中膜 TUNEL 阳性细胞数占中膜细胞总数百分比, 即颈动脉中膜细胞凋亡指数(AI)。

1.5 统计学方法

各组实验数据用均数士标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间差异用单因素方差分析和 q 检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义, 以 $P < 0.01$ 为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠收缩压的变化

SHR 组 12 周龄时的 SBP 明显高于 WKY 组 [172.0 ± 9.8 mmHg vs (123.4 ± 5.1) mmHg, $P < 0.01$], SHR 各组间无显著性差异。治疗两周后(14 周龄)TeH 组的

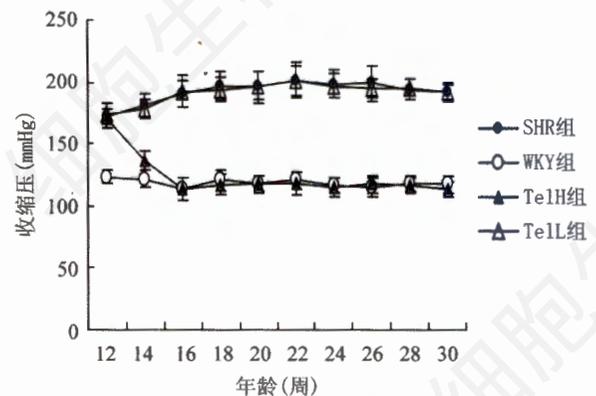


图1 各组大鼠血压的变化



图2 各组大鼠颈动脉 α -SMA 免疫组化染色

AEC 显色, 苏木素复染, 阳性呈红色, 为血管平滑肌细胞(VSMCs)。A: SHR 组, B: WKY 组, C: TelH 组, D: TelL 组。

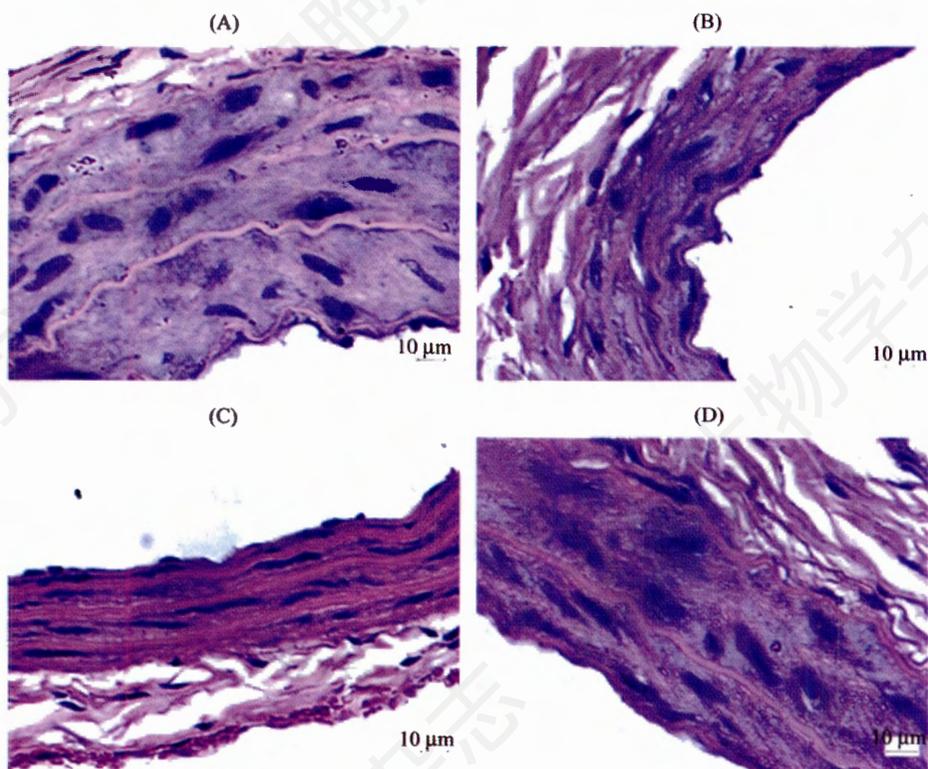


图4 各组大鼠颈动脉 HE 染色

可见 30 周龄 SHR 的颈动脉中膜肥厚, 中膜 VSMCs 核面积明显增大, 两治疗组 VSMCs 核面积明显减小。A: SHR 组, B: WKY 组, C: TelH 组, D: TelL 组。

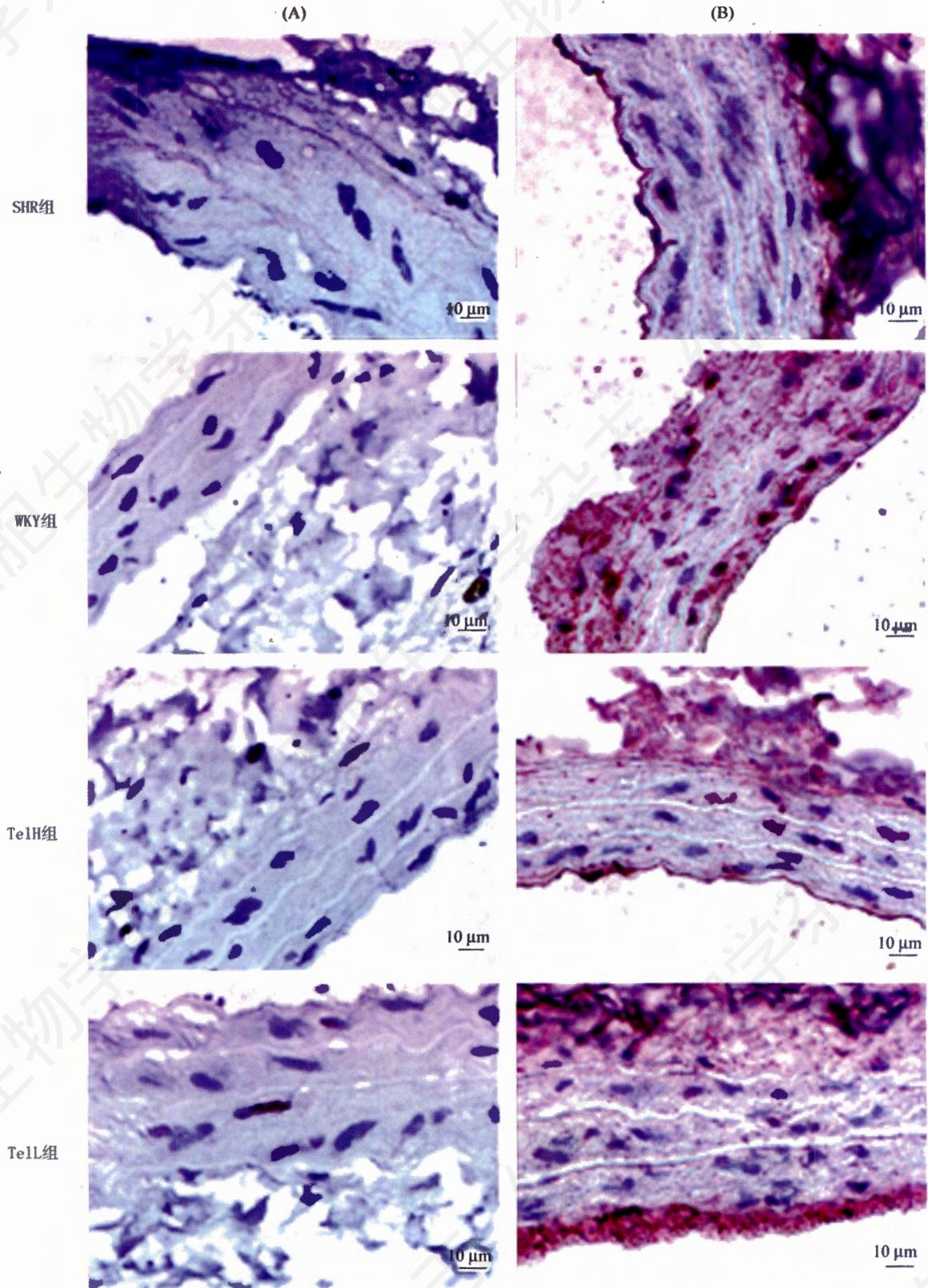


图5 各组大鼠颈动脉的PCNA免疫组化染色及TUNEL标记细胞

A列: 各组大鼠颈动脉的PCNA免疫组化染色, DAB显色, 阳性细胞核呈棕黑色; B列: 各组大鼠颈动脉TUNEL标记细胞, AEC显色, 阳性细胞核呈红色。

SBP 明显下降, 与 SHR 组有显著性差异 $[(130.3 \pm 7.8) \text{ mmHg vs } (170.5 \pm 8.0) \text{ mmHg}, P < 0.01]$, 其降压作用持续至实验结束, 但 TelL 组的 SBP 与 SHR 组均无显著性差异 $(P > 0.05)$ 。如图 1 所示。

2.2 各组大鼠颈动脉中膜的厚度及横截面积变化

30 周龄 SHR 的颈动脉中膜肥厚明显, SHR 组颈动脉中膜厚度(MT)、中膜横截面积(MCSA)较 WKY 组均明显增高 $[(71.77 \pm 8.23) \mu\text{m vs } (43.97 \pm 5.28) \mu\text{m}, (0.136 \pm 0.017) \text{ mm}^2 \text{ vs } (0.098 \pm 0.011) \text{ mm}^2, P < 0.01]$ 。经过 18 周替米沙坦治疗后, 血管中膜肥厚明显减轻, TelH 组的 MT、MCSA 较 SHR 组显著下降 $[(44.19 \pm 4.18) \mu\text{m vs } (71.77 \pm 8.23) \mu\text{m}, (0.101 \pm 0.009) \text{ mm}^2 \text{ vs } (0.136 \pm 0.017) \text{ mm}^2, P < 0.01]$, TelL 组的 MT 较 SHR 组也明显下降 $[(64.86 \pm 5.03) \mu\text{m vs } (71.77 \pm 8.23) \mu\text{m}, P < 0.05]$, TelL 组的 MCSA 较 SHR 组无明显变化 $[(0.125 \pm 0.010) \text{ mm}^2 \text{ vs } (0.136 \pm 0.017) \text{ mm}^2, P > 0.05]$; TelH 组的 MT、MCSA 较 TelL 组显著下降 $[(44.19 \pm 4.18) \mu\text{m vs } (64.86 \pm 5.03) \mu\text{m}, (0.101 \pm 0.009) \text{ mm}^2 \text{ vs } (0.125 \pm 0.010) \text{ mm}^2, P < 0.01]$ 。

2.3 平滑肌细胞在 SHR 颈动脉重构中的变化

2.3.1 各组大鼠颈动脉中膜细胞类型判定 如图 2 所示, 各组颈动脉切片行 α -SMA 免疫组化染色, 结果: 颈动脉中膜呈阳性反应, 说明颈动脉中膜细胞类型为 VSMCs。

2.3.2 各组大鼠颈动脉中膜平滑肌细胞平均核面积的比较 如图 3、图 4 所示, 各组颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积大小依次为: SHR 组、TelL 组、TelH 组、WKY 组, 说明 SHR 颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积明显大于 WKY, 而 TelH 组的 VSMCs 平均核面积较 SHR 组的明显减小 $[(34.36 \pm 4.73) \mu\text{m}^2 \text{ vs } (53.27 \pm 6.05) \mu\text{m}^2, P < 0.01]$, TelL 组较 SHR 组也减小 $[(47.92 \pm 5.78) \mu\text{m}^2 \text{ vs } (53.27 \pm 6.05) \mu\text{m}^2, P < 0.05]$ 。

2.3.3 各组大鼠颈动脉中膜 VSMCs 增殖、凋亡的比较 如图 5 所示, 血管壁的内膜、中膜、外膜均有 PCNA 及 TUNEL 标记阳性细胞, 各组颈动脉中膜 PCNA 染色阳性的 VSMCs 数无明显差别, 而颈动脉中膜 TUNEL 阳性的 VSMCs 数 SHR 组较 WKY 组明显减少, 而 TelH、TelL 组较 SHR 组明显增多。如图 6 所示, 各组颈动脉中膜 VSMCs 的 PI 无显著性差异 $(P > 0.05)$ 。

颈动脉中膜 VSMCs 的 AI 在各组中变化如图 7 所示, 其中 SHR 组明显低于 WKY 组 $(P < 0.01)$, 而 TelH、TelL 组明显高于 SHR 组 $(P < 0.01)$ 。颈动脉中膜 VSMCs 的 PI/AI 在各组中变化如图 8 所

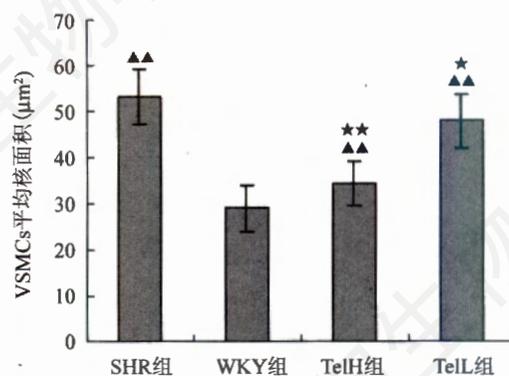


图3 各组大鼠颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积
▲▲ $P < 0.01$ vs WKY 组; ** $P < 0.01$ vs SHR 组, * $P < 0.05$ vs SHR 组。

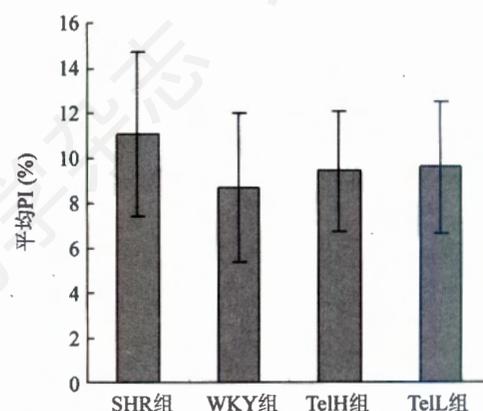


图6 各组大鼠颈动脉 VSMCs 的增殖指数(PI)

示, 其中 SHR 组明显高于 WKY 组 $(P < 0.01)$, 而 TelH、TelL 组明显低于 SHR 组 $(P < 0.01)$, 尤其是 TelH 组较接近 WKY 组的水平。说明 30 周龄的 SHR 颈动脉 VSMCs 的增殖与 WKY 无明显差异, 但 VSMCs 的凋亡明显减少, 导致 VSMCs 的增殖/凋亡失衡, 而替米沙坦治疗增加 VSMCs 的凋亡, 从而使其增殖/凋亡趋于平衡。

2.4 颈动脉中膜血管平滑肌细胞平均核面积及 AI 与颈动脉中膜横截面积(MCSA)的相关性分析

颈动脉中膜 MCSA 综合反映了颈动脉中膜的增生程度, 故选它与颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积及 AI 进行相关性分析。颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积与中膜 MCSA 呈正相关 $(r = 0.536, P < 0.01)$, 颈动脉中膜 VSMCs 的 AI 与中膜 MCSA 呈显著负相关 $(r = -0.872, P < 0.01)$ (图 9)。

3 讨论

本研究结果显示: 30 周龄的 SHR 颈动脉中膜厚

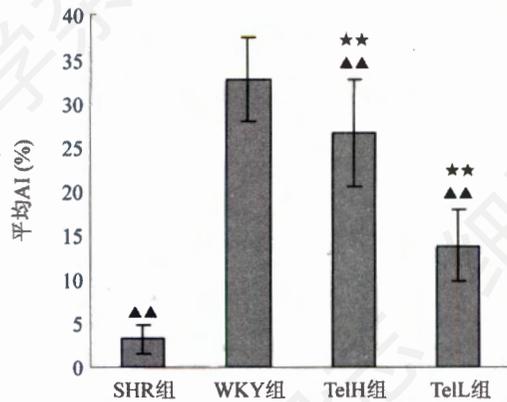


图7 各组颈动脉 VSMCs 的凋亡指数(AI)
▲▲ $P < 0.01$ vs WKY 组; ** $P < 0.01$ vs SHR 组。

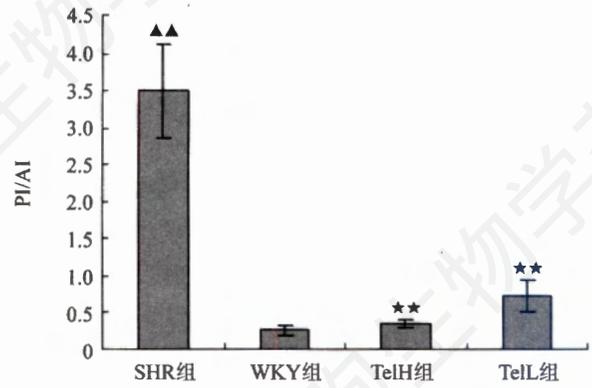


图8 各组大鼠颈动脉 VSMCs 的 PI/AI
▲▲ $P < 0.01$ vs WKY 组; ** $P < 0.01$ vs SHR 组。

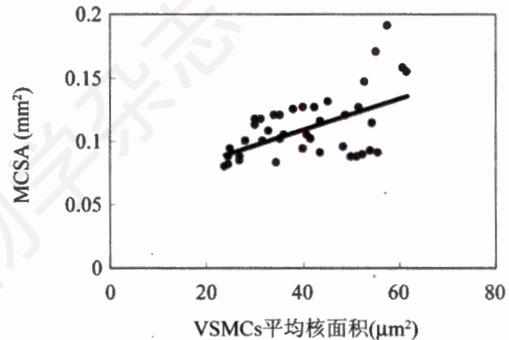
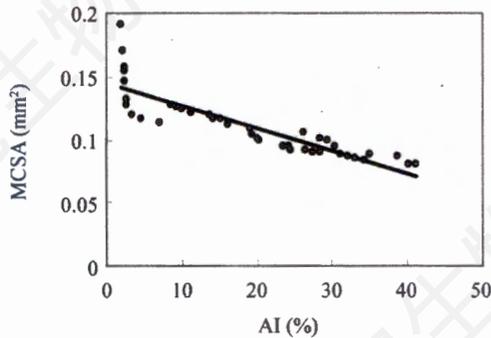


图9 颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积及 AI 与颈动脉中膜 MCSA 的相关性分析

度(MT)、MCSA 较 WKY 均有明显增高($P < 0.01$), 说明 SHR 颈动脉中膜发生了明显肥厚的重构。替米沙坦治疗后 TelH 组的 SBP 明显下降($P < 0.01$), 其降压作用持续至实验结束, 但 TelL 组的 SBP 与 SHR 组均无显著性差异($P > 0.05$)。同时经替米沙坦治疗后 TelH、TelL 组的 MT 均明显减小($P < 0.05$), TelH 组的 MCSA 也明显减小($P < 0.01$), 说明替米沙坦的治疗不但能降低 SHR 的血压, 同时能改善 SHR 颈动脉重构, 特别是高剂量治疗效果更为明显。

为了说明 SHR 颈动脉中膜肥厚重构的细胞学机制, 本研究先应用 α -SMA 标记 SHR 和 WKY 的颈动脉壁, 结果各组中膜均呈阳性反应, 说明 SHR 和 WKY 的中膜是由 VSMCs 组成。因此, SHR 颈动脉中膜肥厚的细胞生物学机制主要是 VSMCs 的变化引起。VSMCs 总体积的增加可导致高血压动脉壁肥厚的重构, VSMCs 总体积的增加可以是 VSMCs 体积的增大(肥大), 也可以是 VSMCs 的数量增加(增殖或是凋亡减少)。

VSMCs 的肥大可表现为 VSMCs 的横截面积增

大, 横截面积大小有多种表示方法, 本研究采用 Levy 等^[2]的方法以 VSMCs 的核面积来反映 VSMCs 的面积。本实验结果(图 3、图 4)显示, 30 周龄 SHR 组颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积显著大于 WKY 组, 提示 SHR 组 VSMCs 的面积明显大于 WKY 组, 进一步分析显示颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积与中膜 MCSA 呈正相关(图 9), 以上均说明 VSMCs 的肥大参与了 SHR 颈动脉中膜肥厚重构的发生与发展的过程。

本研究采用 PCNA 标记增殖的 VSMCs, 应用颈动脉中膜细胞 PI 反映 VSMCs 的增殖。实验结果(图 5、图 6)显示: 30 周龄的 SHR 颈动脉血管壁 VSMCs 增殖细胞与 WKY 比较无明显增多, 而且各组的 PI 均无明显差异, 说明 VSMCs 的增殖并非导致 SHR 颈动脉中膜肥厚的主要细胞生物学机制。

凋亡是一种普遍存在的细胞的程序性死亡, 凋亡是部分细胞更新的基本条件^[3], VSMCs 的凋亡在血管重构中起着不可低估的作用^[4]。本研究采用 TUNEL 以反映颈动脉中膜细胞凋亡并计算 AI。结果(图 5、图 7)显示, 30 周龄的 SHR 颈动脉 VSMCs 凋亡数目明

显减少, SHR 组的 AI 比 WKY 组减少 90.71% ($P < 0.01$), 与 Lemay 等^[5]报道类似, 提示 SHR 后期细胞凋亡的减少可能参与 SHR 颈动脉的重构。而颈动脉中膜 VSMCs 的 AI 与中膜 MCSA 呈显著负相关(图 9), 提示 VSMCs 的凋亡在颈动脉重构中可能起重要作用。

PI/AI 是 VSMCs 增殖/凋亡指数的比值, 正常情况下要处于动态平衡状态才能保持正常组织结构和功能。黄文新等^[6]通过研究 SHR 主动脉 VSMCs 凋亡的变化, 结果认为大动脉的重构是 VSMCs 增殖与凋亡失衡的结果。本实验结果显示, PI/AI 比值 SHR 组比 WKY 组增高了 11.85 倍, 说明 SHR 的 VSMCs 增殖/凋亡明显失衡, 增殖/凋亡的失衡参与了 SHR 颈动脉的重构。

本研究应用替米沙坦的干预, 来进一步阐明上述的 VSMCs 的凋亡减少、细胞肥大是 SHR 颈动脉重构的主要细胞学机制。结果提示替米沙坦治疗后 TelH 组的颈动脉中膜 VSMCs 平均核面积明显降低 45.78% ($P < 0.01$), TelL 组颈动脉中膜的 VSMCs 平均核面积降低了 10.04% ($P < 0.05$), 进一步说明 SHR 颈动脉 VSMCs 的肥大是颈动脉中膜肥厚的细胞学机制之一。替米沙坦治疗后 TelH、TelL 组颈动脉 VSMCs 的凋亡数目明显增多, 两组的 AI 均较 SHR 组明显增加, 进一步说明 VSMCs 凋亡的减少是导致 SHR 颈动脉中膜肥厚的细胞学机制之一。经替米沙坦治疗后 TelH、TelL 组的 PI/AI 比值均明显下降, 尤其是大剂量的替米沙坦效果更为明显, 使 PI/AI 趋于接近 WKY 的平衡状态。

VSMCs 增殖-凋亡的失衡参与了颈动脉的重构, 治疗高血压不仅要通过降压改善血流动力学及减轻血管结构的适应性改变, 更重要的是纠正 VSMCs 的增殖-凋亡的失衡^[6]。多种因素如 Ang II、转化生长因子 β (TGF- β)、一氧化氮(NO)等控制细胞增殖与凋亡的平衡, 其中 Ang II 在 VSMCs 生长中发挥重

要作用^[7]。Dzau 等^[8]研究表明血压的变化影响血管壁张力, 血管壁张力增加促使分裂因子产生, 诱导 VSMCs 增殖, 并导致局部 Ang II 生成增多, 从而诱导血管局部生长因子的自分泌增加, 促进 VSMCs 的增生、肥大及迁移。

AngII 受体拮抗剂主要通过阻断 AngII 的 AT₁ 受体和保护血管内皮, 从而逆转血管重构^[9]。有报道^[10] AT₁ 受体拮抗剂可能通过促进 Fas 基因的表达, 抑制 Bcl-2 基因的表达, 从而诱导 VSMCs 的凋亡, 增加 VSMCs 的凋亡率。替米沙坦高选择性地阻断 Ang II 的 AT₁ 受体, 更完全、更有效地阻断 AT₁ 受体, 诱导 VSMCs 的凋亡, 使 VSMCs 的增殖-凋亡趋于平衡, 从而改善颈动脉的重构。本实验结果显示, 高剂量替米沙坦能明显降低 SHR 的血压, 而低剂量则无降压作用, 但两者均能使 VSMCs 的增殖-凋亡趋于平衡, 改善 SHR 颈动脉的重构, 但高剂量替米沙坦效果更为明显, 提示替米沙坦改善 SHR 颈动脉的重构除与降压作用有关外, 可能还存在降压以外的作用, 这一结果尚未见文献报道。

综上所述, 颈动脉中膜 VSMCs 的肥大及增殖-凋亡的失衡可能在 SHR 颈动脉重构中起重要作用, 替米沙坦通过其降压和减轻 SHR 颈动脉中膜 VSMCs 的肥大, 诱导 VSMCs 的凋亡, 使增殖-凋亡趋于平衡等机制, 从而减轻 SHR 颈动脉的重构。

参考文献(References)

- [1] 王泊云等. 病理学技术, 北京: 人民卫生出版社, 2000, 130
- [2] Levy BI et al. *Clin Exp Hypertens A*. 1989, 11: 487
- [3] Hamet P et al. *Hypertension*. 2001, 37: 760
- [4] 吴明等. *心脏杂志*, 2005, 17: 160
- [5] Lemay J et al. *J Vasc Res*. 2001, 38: 462
- [6] 黄文新等. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25: 401
- [7] 李悦梅等. *中国动脉硬化杂志*. 2003, 11: 171
- [8] Dzau VJ. *Hypertension*, 2001, 37: 1047
- [9] Schiffrin EL et al. *Circulation*, 2000, 101: 1653
- [10] Marchand EL et al. *Circ Res*, 2003, 92: 777

The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Carotid Arteries Remodeling of Spontaneously Hypertensive Rats and the Intervention Study of Telmisartan

Hong Chen^{1,2}, Hua-Shan Hong^{1*}, Yong-Ping Liu², Jian-Fang Ma², Qiong Jiang¹

¹Department of Cardiovascular Diseases, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China;

²Nanking Military Fuzhou Gen Hosp 476 Hospital, Fuzhou 350002, China)

Abstract To investigate the role of vascular smooth muscle cells (VSMCs) and the effects of telmisartan on carotid arteries remodeling in spontaneously hypertensive rats (SHR). 12 week-old-male SHRs were randomized to 3 groups ($n=10$ for each), including untreated SHR group, telmisartan high dose (TelH) group and telmisartan low dose (TelL) group. Age and sex matched Wistar Kyoto rats were served as control group (WKY). Systolic blood pressure (SBP) of rats, media thickness (MT), medial cross-sectional area (MSCA), mean nuclear area, VSMCs proliferating index (PI) and apoptosis index (AI) of carotid arterial were studied. The results showed that: ① The SBP level in TelH group was significantly decreased when compared to that in SHR group ($P<0.01$). Moreover, the lower SBP in TelH group was kept until to the end of experiment. However, there was not different between SHR group and TelL group ($P>0.05$). ② The MT, MCSA in SHR group were higher than those in WKY group respectively ($P<0.01$ for each). The MT, MCSA in TelH group were lower than those in SHR group respectively ($P<0.01$ for each). The MT was reduced in TelL group when compared with SHR group ($P<0.05$). ③ The mean nuclear area of carotid arterial media of both TelH and TelL group was significantly lower than that in SHR group respectively ($P<0.05$ for each). ④ PI was not obviously difference in each group ($P>0.05$). AI in SHR group was lower than that in WKY group ($P<0.01$). AI in TelH, TelL group was higher than that in SHR group respectively ($P<0.01$). PI/AI in SHR group was higher than that in WKY group ($P<0.01$). PI/AI in TelH, TelL group was lower than that in SHR group ($P<0.01$). ⑤ AI in carotid arterial media was significantly negative correlated with medial cross-sectional area (MSCA) ($r=-0.871$, $P<0.01$). To sum up both hypertrophy and proliferation-apoptosis ratio disequilibrium of VSMCs may play an important role in the pathogenesis of carotid arteries remodeling in SHR. Besides its antihypertension, Telmisartan could attenuate significantly the remodeling of carotid arteries in SHR through decreasing hypertrophy and increasing apoptosis of VSMCs to proliferation-apoptosis ratio of VSMCs in carotid arteries of SHR.

Key words spontaneously hypertensive rats; carotid arteries remodeling; vascular smooth muscle cells; telmisartan

Received: October 24, 2007 Accepted: December 10, 2007

This work was supported by the Foundation of Principal Subjects of Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University

*Corresponding author. Tel: 86-591-83357896-8475, Fax: 86-591-8332215, E-mail: honghuashan@medmail.com.cn