

• 研究论文 •

黄芪甲苷衍生物 ASId 治疗慢性心力衰竭的机制研究

罗文继¹, 陈旭¹, 郝春华², 王维亭², 赵专友^{2*}

1. 福安市中医院, 福建 福安 355000

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨黄芪甲苷衍生物 ASId 治疗慢性心力衰竭的作用机制。**方法** 大鼠、犬提取心肌细胞膜检测酶活性; 大鼠结扎冠脉引起心肌梗死后取左心室, 利用免疫组织化学检测心肌肥厚信号转导通路的钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN) 表达情况。**结果** ASId 对大鼠和犬心肌细胞膜 Na^+/K^+ -ATPase 均有抑制作用, 其 IC_{50} 分别为 $(1.58 \pm 0.27) \times 10^{-6}$ 和 $(1.41 \pm 0.16) \times 10^{-7}$ mol/L, 在受试剂量下 ($10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L) 对 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase 活性无明显抑制作用; 免疫组化研究表明, ASId 0.5、1.0 mg/kg 可显著降低 CaN 表达, 与模型对照组比较, 其表达分别下降 73.1% ($P < 0.01$)、78.0% ($P < 0.001$), 提示 ASId 抗心肌肥厚机制与抑制心肌肥厚信号转导通路的重要关键因子 CaN 有关。**结论** ASId 治疗心衰机制与 Na^+/K^+ -ATPase 抑制产生的即刻心肌收缩效应, 以及抗心肌肥厚的远期效应有关。

关键词: 黄芪甲苷衍生物; ASId; 心力衰竭; Na^+/K^+ -ATPase; $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase; CaN; 心肌肥厚

中图分类号: R972.1 R541.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)06-0416-05

Mechanisms of astragaloside IV derivative on chronic heart failure

LUO Wen-ji¹, CHEN-Xu¹, HAO Chun-hua², WANG Wei-ting², ZHAO Zhuan-you²

1. Fu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fu'an 355000, China

2. State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the mechanisms of astragaloside IV derivative (ASId) used in the treatment of the chronic heart failure. **Methods** The myocardial cell membrane was extracted from rats and dogs and the enzyme activity was detected. The calcineurin phosphatase (calcineurin, CaN) expression of signal transduction pathways of myocardial hypertrophy in left ventricle from myocardial infarction rats was also detected by immunohistochemistry. **Results** The Na^+/K^+ -ATPase activity from both rats and dogs were inhibited except for $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase activity at the dose of $10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L. The IC_{50} values were $(1.58 \pm 0.27) \times 10^{-6}$ and $(1.41 \pm 0.16) \times 10^{-7}$ mol/L, respectively. ASId (0.5 and 1.0 mg/kg) could significantly decrease CaN expression by 73.1% ($P < 0.01$) and 78.0% ($P < 0.001$) compared with the control group, which could indicate that the role of ASId on myocardial hypertrophy may be related with CaN, and the key factor of signal transduction pathways of myocardial hypertrophy. **Conclusion** The mechanism of ASId on heart failure is concerned with the immediate myocardial contraction by inhibiting Na^+/K^+ -ATPase, as well as the long-term effects by relieving myocardial hypertrophy.

Key words: astragaloside IV derivative (ASId); heart failure; Na^+/K^+ -ATPase; $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase; CaN; myocardial hypertrophy

随着人口老龄化, 以及高血压病、冠心病等心血管病发病率的上升, 心力衰竭患病率在逐渐增加, 其特征是心功能进行性降低, 但发病机制目前仍不完全清楚。近年来, 随着其治疗的策略不断发展, 氧化应激、心肌重塑等新理论机制更加受到重视,

新靶点、新干预措施为心衰治疗开辟了新途径。

对于慢性心衰急性进展期、顽固性心衰以及心衰终末期患者, 为改善症状, 目前临床推荐方案为可短期静脉给予正性肌力药物, 如磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂米力农、 Na^+/K^+ -ATPase 抑制剂西地

收稿日期: 2011-09-21

作者简介: 罗文继 (1975—), 男, 福建福安人, 主管中医师, 研究方向为中医临床。Tel: (0593)6956741 E-mail: 1615947544@qq.com

*通讯作者 赵专友 E-mail: zhaozu@163.net

兰等。心肌肥厚是心衰发病的重要诱因,预防与逆转心肌肥厚是近年来心衰治疗的重要策略。引起心肌肥厚的信号转导通路较为复杂,有部分靶点与心肌肥厚的治疗密切相关,其中信号分子钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)是重要的关键因子,也是一个颇有治疗潜力的靶点。黄芪甲苷是从黄芪中提取的有效成分,药理实验表明其具有抗氧化、增强免疫力、增强心肌收缩力等作用,用于治疗病毒性心肌炎、心衰^[1-5]。黄芪甲苷衍生物(astragaloside IV derivative, ASId)为astragaloside IV (ASIV)的改构体,改构后其水溶性增加,本课题组研究发现ASId能够减轻心肌细胞氧化损伤,抑制心肌细胞肥厚^[6]。本研究主要观察ASId对慢性心力衰竭不同发病机制信号通路中关键分子表达的影响,探讨其防治心力衰竭发生、发展的作用机制。

1 实验材料

1.1 药品及试剂

受试药:ASId (0.4 mg/mL,天津药物研究院新药创新中心,批号20070929),临用时用生理盐水配制成所需浓度的药液供动物给药用。

阳性对照药:盐酸喹那普利(上海医药工业研究院,批号CN051),白色粉末。西地兰注射液(上海第二军医大学朝晖制药厂生产,批号990702;上海旭东海普药业有限公司产品,批号090403),规格每支0.4 mg/2 mL。米力农注射液(鲁南贝特制药有限公司,批号100104),规格每支5 mg/5 mL。临用前用生理盐水稀释至所需浓度供实验用。

空白对照溶剂:无色透明液体(天津药物研究院新药创新中心,批号20070929),临用时用生理盐水配制成所需浓度的药液供动物给药用。

ATP酶测试试剂盒(高速,南京建成生物工程有限公司,批号20100312),CaN抗体(美国BD公司,批号610259),DAB试剂盒(美国Invitrogen公司,批号00-2014),BCA蛋白定量试剂盒(北京盖宁金诺生物技术有限公司,批号PR101-01)。

1.2 实验动物

比格犬(安徽省阜阳市维光实验动物中心,动物许可证号SCXK(皖)06-001),饲养在由中央空调系统调控的2.5 m×1.5 m单间饲养室内,室温(26±2)℃。

Wistar大鼠,北京维通利华实验动物技术有限公司,SPF级,动物许可证号SCXK(京)2007-0001。

1.3 仪器

Vivid 3 Pro彩色多普勒超声仪(GE公司,以色列),MP-100数据采集系统(美国Biopac公司),722型光栅分光光度计(上海第三分析仪器厂),SC-5型人工电动呼吸机(上海医疗器械股份有限公司),BP310S电子天平(德国Sartorius),PK121R低温冷冻离心机(意大利ALC公司),HH-4数显恒温水浴锅(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司),Sunrise酶标仪(奥地利Tecan公司),Nikon倒置显微镜(日本Eclipse公司)。

2 方法

2.1 对Na⁺/K⁺-ATPase的作用

2.1.1 心肌细胞膜制备 Wistar大鼠,体质量180~200 g,雌雄各半。击昏大鼠,迅速开胸,取心脏,立即置于95% O₂+5% CO₂饱和的冷KHB液中,轻轻挤压心脏,排空心脏内残余血液,剪取左心室前壁心肌,去掉心内、外膜,称取0.4 g左右心肌,加入9倍体积的生理盐水,在冰浴中剪碎,匀浆。将匀浆液以4 000 r/min离心5 min,取上清液,6 000 r/min离心20 min,在沉淀物心肌细胞膜中加入生理盐水制备2%的混悬液。置-20℃保存待测,注意避免反复冻存而影响ATP酶活性。

经3%戊巴比妥钠30 mg/kg静脉麻醉后取犬心脏,心肌细胞膜制备方法同大鼠。

2.1.2 给药方案 提取的心肌细胞膜随机分为5组,每组6个样本。采用药物直接孵育后检测酶活性。正常组加生理盐水,溶剂对照组加溶剂,受试药组加ASId,阳性药组分别加西地兰和米力农,浓度均为1×10⁻⁸、3×10⁻⁸、1×10⁻⁷、3×10⁻⁷、1×10⁻⁶、3×10⁻⁶、1×10⁻⁵ mol/L。

2.1.3 心肌细胞膜蛋白测定 根据BCA蛋白定量试剂盒说明书,将蛋白标准品稀释为100、250、500、750、1 000 μg/mL,各取20 μL加入1 mL染液,室温静置10 min,分光光度计读取595 nm吸光度(A)值。以浓度为横坐标,A值为纵坐标作标准曲线。取20 μL心肌细胞膜混悬液加入1 mL染液反应后,读取595 nm处A值,根据标准曲线求出相应蛋白浓度。

2.1.4 酶活性抑制率测定 根据ATP酶测试试剂盒说明测定心肌细胞膜Na⁺/K⁺-ATPase和Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase活性。取70 μL心肌细胞膜混悬液和30 μL药液加入相应试剂37℃反应20 min,TCA终止反应,以4 000 r/min离心10 min,取上清100 μL

加入 2 mL 定磷剂 45 °C 反应 20 min, 冷却至室温后用分光光度计读取 660 nm 处 A 值。根据下列公式计算抑制率。

酶活力抑制率 = (溶剂对照测定管 A 值 - 给药测定管 A 值) / (溶剂对照测定管 A 值 - 溶剂对照空白管 A 值)

2.2 对心肌肥厚信号转导通路的干预

2.2.1 标本采集 Wistar 大鼠, 经冠脉结扎引起心肌梗死, 约 4 周后, 经超声心动图检测选取 32 只左心室缩短分数 (FS) 下降超过 30% 的慢性心衰大鼠。按 FS 随机分成 4 组, 每组 8 只, 另取 8 只假手术动物作正常对照, 开始缓慢 iv 给药, 每日 1 次, 连续 2 周; 给药体积均为 1.0 mL/kg。假手术组和模型对照组给予空白溶剂, 受试药组给予 ASId, 剂量分别为 0.5、1.0 mg/kg, 阳性药组给予喹那普利, 剂量为 1.0 mg/kg。给药 2 周后, 动物经 12% 水合氯醛 (360 mg/kg, ip) 麻醉, 心脏用 4% 甲醛灌注, 取左室室间隔, 置 4% 甲醛中固定, 切片。

2.2.2 CaN 检测 采用生物素 - 链霉菌抗生物素蛋白 - 过氧化酶 (biotin SP-HRP) 法检测促肥厚相关蛋白 CaN 的表达; 显微镜下观察核呈棕黄色者为阳性细胞。显微镜下 (10×40) 计数 3 个视野, 计算平均阳性细胞数占总细胞的比值。

2.3 统计学处理

采用组间非配对 *t* 检验进行统计学处理, 比较均数差异的显著性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 Na^+/K^+ -ATPase 的抑制作用

与正常组相比, 溶剂对照组大鼠心肌细胞膜 Na^+/K^+ -ATPase 活性未见明显下降。与溶剂对照组相比, ASId 能明显抑制大鼠心肌细胞膜 Na^+/K^+ -ATPase 活性, IC_{50} 为 $(1.58 \pm 0.27) \times 10^{-6}$ mol/L。阳性药西地兰 IC_{50} 为 $(2.88 \pm 0.28) \times 10^{-7}$ mol/L。ASId 3×10^{-6} mol/L 与西地兰 3×10^{-7} mol/L 作用相当。ASId 在受试剂量下 ($1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L) 对 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase 活性无明显抑制作用; 与正常组相比, 溶剂对照组犬心肌细胞膜 Na^+/K^+ -ATPase 活性未见明显下降。与溶剂对照组相比, ASId 能明显抑制犬心肌细胞膜 Na^+/K^+ -ATPase 活性, IC_{50} 为 $(1.06 \pm 0.48) \times 10^{-6}$ mol/L。阳性药西地兰 IC_{50} 为 $(1.41 \pm 0.16) \times 10^{-7}$ mol/L。ASId 3×10^{-6} mol/L 与西地兰 3×10^{-7} mol/L 作用相当。ASId 在受试剂量下 ($1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L) 对 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase 活性无明显抑制作用。结果见表 1~4。

3.2 对心肌肥厚信号通路信号转导因子 CaN 影响

ASId 0.5、1.0 mg/kg 可显著降低 CaN 比率, 与模型对照组比较, 可分别下降 73.1% ($P < 0.01$)、78.0% ($P < 0.001$)。结果见表 5。

表 1 ASId 对大鼠心肌细胞膜 Na^+/K^+ -ATPase 活性抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of ASId on inhibition ratio of Na^+/K^+ -ATPase activity in myocardial cell membrane of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%	组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%
正常对照	—	0	正常对照	—	0
溶剂对照	—	-0.88±7.46	溶剂对照	—	-1.19±3.62
ASId	1×10^{-8}	3.41±0.37	西地兰	1×10^{-8}	6.20±0.75***
	3×10^{-8}	6.00±1.94		3×10^{-8}	12.90±2.26***
	1×10^{-7}	18.75±2.47***		1×10^{-7}	24.76±3.60***
	3×10^{-7}	30.70±5.51***		3×10^{-7}	47.10±6.35***
	1×10^{-6}	43.38±3.38***		1×10^{-6}	78.29±2.97***
	3×10^{-6}	54.81±5.06***		3×10^{-6}	76.76±5.87***
	1×10^{-5}	52.30±4.78***		1×10^{-5}	77.70±6.01***

与溶剂对照组比较: *** $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs solvent control group

表 2 ASId 对犬心肌细胞膜 Na^+/K^+ -ATPase 活性抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effect of ASId on inhibition ratio of Na^+/K^+ -ATPase activity in myocardial cell membrane of dogs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%	组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%
正常对照	—	0	正常对照	—	0
溶剂对照	—	-0.39±3.41	溶剂对照	—	-0.64±7.34**
ASId	1×10^{-8}	2.61±1.57	西地兰	1×10^{-8}	7.28±2.15**
	3×10^{-8}	10.67±3.59***		3×10^{-8}	24.10±5.17***
	1×10^{-7}	20.95±6.25***		1×10^{-7}	39.67±5.56***
	3×10^{-7}	35.28±6.71***		3×10^{-7}	65.14±3.42***
	1×10^{-6}	47.41±8.38***		1×10^{-6}	87.67±2.08***
	3×10^{-6}	61.22±8.19***		3×10^{-6}	85.37±6.67***
	1×10^{-5}	56.99±5.70***		1×10^{-5}	85.56±5.67***

与溶剂对照组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs solvent control group

4 讨论

Na^+/K^+ -ATPase 又叫钠泵^[7], 存在于大多数动物细胞的细胞质膜中, 其胞外部分具有哇巴因 (ouabain) 的特异性结合位点。在某些组织如在肾小管各节段, Na^+/K^+ -ATPase 是由 α 、 β 、 γ 亚基组成。 γ 亚基属于 I 型膜蛋白, 它可能通过与 α 亚基

表3 ASId对大鼠心肌细胞膜Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase活性抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of ASId on inhibition ratio of Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase activity in myocardial cell membrane of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%	组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%
正常对照	—	0	正常对照	—	0
溶剂对照	—	1.44 ± 6.24	溶剂对照	—	0.44 ± 4.94
ASId	1 × 10 ⁻⁸	0.80 ± 10.41	米力农	1 × 10 ⁻⁸	3.86 ± 7.48
	3 × 10 ⁻⁸	5.05 ± 11.98		3 × 10 ⁻⁸	4.72 ± 9.25
	1 × 10 ⁻⁷	3.65 ± 8.00		1 × 10 ⁻⁷	4.78 ± 2.38
	3 × 10 ⁻⁷	5.47 ± 7.95		3 × 10 ⁻⁷	7.07 ± 9.22
	1 × 10 ⁻⁶	3.97 ± 11.50		1 × 10 ⁻⁶	9.19 ± 6.70*
	3 × 10 ⁻⁶	2.40 ± 10.88		3 × 10 ⁻⁶	7.32 ± 4.52*
	1 × 10 ⁻⁵	2.45 ± 12.82		1 × 10 ⁻⁵	2.76 ± 10.47

与溶剂对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs solvent control group

表4 ASId对犬心肌细胞膜Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase活性抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of ASId on inhibition ratio of Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase activity in myocardial cell membrane of dogs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%	组别	浓度/ (mol·L ⁻¹)	抑制率/%
正常对照	—	0 ± 0	正常对照	—	0 ± 0
溶剂对照	—	0.86 ± 5.65	溶剂对照	—	1.32 ± 4.18
ASId	1 × 10 ⁻⁸	1.00 ± 4.99	米力农	1 × 10 ⁻⁸	3.89 ± 1.72
	3 × 10 ⁻⁸	3.14 ± 1.93		3 × 10 ⁻⁸	4.23 ± 2.29
	1 × 10 ⁻⁷	4.70 ± 2.11		1 × 10 ⁻⁷	5.65 ± 2.13*
	3 × 10 ⁻⁷	5.73 ± 2.79		3 × 10 ⁻⁷	8.85 ± 4.52*
	1 × 10 ⁻⁶	5.39 ± 2.63		1 × 10 ⁻⁶	9.39 ± 3.09**
	3 × 10 ⁻⁶	6.03 ± 2.57		3 × 10 ⁻⁶	8.93 ± 2.94**
	1 × 10 ⁻⁵	6.15 ± 1.89		1 × 10 ⁻⁵	8.51 ± 3.73*

与溶剂对照组非配对t检验比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs solvent control group in non-paired t-test

表5 ASId对CaN比率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effect of ASId on proportion of CaN ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CaN/%
假手术	—	0.88 ± 1.06
模型对照	—	4.28 ± 2.02 ^{△△△}
ASId	0.5	1.15 ± 1.23**
	1.0	0.94 ± 0.84***
喹那普利	1.0	1.96 ± 1.71*

与假手术组比较: ^{△△△}P<0.001

与模型对照组比较: *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

^{△△△}P<0.001 vs Sham group;

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 vs model control group

羧基末端相互作用,调节钠钾ATP酶与ATP、钠钾离子的亲和力。Na⁺/K⁺-ATPase不仅是主动跨膜转运钠钾离子的载体蛋白,也是一种P2型ATP酶,通过水解ATP,释放ADP;同时,Na⁺/K⁺-ATPase也是内源性洋地黄物质的受体,通过在质膜上与临近蛋白之间的相互作用,并在细胞内组装信号转导的复合物,引发信号转导的级联反应,从而介导内源性洋地黄物质(endogenous digoxin-like substances, EDLS)如哇巴因等增加心脏和血管的收缩性,促进正常细胞的肥大与增殖^[8]。本实验体外酶检测结果表明ASId对大鼠和犬心肌细胞膜Na⁺/K⁺-ATPase均有抑制作用,二者无统计学差异,说明无种属特异性;ASId在受试剂量下(1 × 10⁻⁸~1 × 10⁻⁵ mol/L)对Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase活性无明显抑制作用。因此证明ASId主要通过抑制Na⁺/K⁺-ATPase,增加细胞内Ca²⁺的量,从而增强心肌收缩力。

钙信号涉及Ca²⁺内流、细胞内钙库释放、钙调素(CaM)及CaN激活等环节,最终将Ca²⁺信号传入细胞核内。细胞内游离钙离子([Ca²⁺]_i)的变化是触发细胞增殖相关信号转导的始动因素之一^[9]。([Ca²⁺]_i)升高可激活Ca²⁺依赖的信号转导蛋白(如MAPK)和上调许多转录因子(c-fos、c-jun、Ras和NF-κB等)的表达,促进细胞增殖^[10]。CaM是广泛分布于真核细胞内的一种钙结合蛋白,其表达减少可抑制某些因素引起的平滑肌细胞增殖和迁移。CaN是被Ca²⁺活化的多功能信号酶,CaN介导的脱磷酸化和核转位作用在信号转导途径中是一中枢性事件。它不仅本身可介导多条信号传导通路,而且通过其去磷酸化作用可对其他信号通路进行调节,使Ca²⁺信号与其他第二信使的调节机制发生“交谈”,协同调节细胞的功能^[11]。本研究提取了心肌梗死大鼠心脏,通过免疫组织化学方法观察CaN表达变化,结果发现ASId对心肌重塑信号通路中的关键信号因子CaN有抑制作用,提示ASId对心肌肥厚的抑制与CaN有关。

综上所述,ASId对心衰治疗作用可能通过抑制Na⁺/K⁺-ATPase发挥即时作用,而通过抗心肌肥厚作用发挥远期效果。当然,心衰的机制中的其他通路分子机制,诸如氧化应激、细胞凋亡等还需进一步研究。

参考文献

- [1] Wang W T, Zhao Z Y, Han Y M, et al. Effects of astragaloside IV derivative on heart failure in rats [J].

- Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 48-53.
- [2] Wu W P. The experimental study of astragaloside IV on cardiac effect [J]. *J Chin Med Mater*, 2005, 28: 591-592.
- [3] Xu X L, Ji H, Gu S Y, *et al.* Protective effects of astragaloside IV on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in mice [J]. *J China Pharm Univ*, 2007, 38(5): 451-455.
- [4] 王 畅, 张艳军, 冯 英, 等. 黄芪甲苷对短暂性前脑缺血模型大鼠海马神经再生的影响 [J]. *中草药*, 2009, 40(5): 754-758.
- [5] 关凤英, 李 红, 杨世杰. 黄芪甲苷预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤后细胞凋亡的保护作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1146-1150.
- [6] Hao C H, Wang W T, Zhao Z Y, *et al.* Protection of astragaloside derivate on oxidative stress and hypertrophy in cardiomyocytes [J]. *Chin Herb Med*, 2011, 3(1): 54-59.
- [7] Koricanac G, Tepavcevic S, Zakula Z, *et al.* Interference between insulin and estradiol signaling pathways in the regulation of cardiac eNOS and Na⁺/K⁺-ATPase [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 655(1-3): 23-30.
- [8] Giannatselis H, Calder M, Watson A J. Ouabain stimulates a Na/K-ATPase-mediated SFK-activated signalling pathway that regulates tight junction function in the mouse blastocyst [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23704.
- [9] Mauban J R, Remillard C V, Yuan J X. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of ion channels [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 415-420.
- [10] Han H J, Han J Y, Heo J S, *et al.* ANG II-stimulated DNA synthesis is mediated by ANG II receptor-dependent Ca²⁺/PKC as well as EGF receptor-dependent PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signal pathways in mouse embryonic stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211: 618-629.
- [11] 陈雪彦, 刘焕龙, 潘振华, 等. 间尼索地平对 5-羟色胺诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖中 Ca²⁺/CaM/CaN 通路的影响 [J]. *药理学学报*, 2010, 45(1): 49-54.

《中草药》杂志 2012 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊，月刊，国内外公开发行。

本刊创刊于 1970 年 1 月，2011 年荣获“第二届中国出版政府奖”（国家新闻出版行业最高奖），曾荣获中国期刊方阵“双奖期刊”、第二届国家期刊奖（中国期刊界最高奖）、第三届国家期刊奖提名奖、中国精品科技期刊、“新中国 60 年有影响力的期刊”，2004—2010 年连续 6 年荣获“百种中国杰出学术期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA 千刊表”，并被美国《国际药文摘》（IPA）、荷兰《医学文摘》（EM）、波兰《哥白尼索引》（IC）、英国《质谱学通报（增补）》（MSB-S）、荷兰《斯高帕斯数据库》（Scopus）、日本科学技术振兴机构中国文献数据库（JST）、英国皇家化学学会系列文摘（RSC）、美国《乌利希期刊指南》（Ulrich PD）、美国剑桥科学文摘社（CSA）数据库、英国《国际农业与生物科学研究中心》（CABI）等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分；药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法；药理实验和临床观察；药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文，并辟有中药现代化论坛、综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持，本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期，增加信息量，2011 年本刊扩版为 208 页，定价 35.00 元。国内邮发代号：6—77，国外代号：M221。请到当地邮局订阅。

本刊已正式开通网上在线投稿系统。欢迎投稿、欢迎订阅！

编辑部地址：天津市南开区鞍山西道 308 号

电 话：(022) 27474913 23006821

电子信箱：zcy@tiprpress.com

邮 编：300193

传 真：(022) 23006821

网 址：www.中草药杂志社.中国；www.tiprpress.com（在线投稿）