

Abstract Potential neuroprotective effect of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels on cerebral ischemia injury in rat was investigated. The right carotid common artery (CCA) and middle cerebral artery (MCA) of Wistar rat were temporarily occluded for 90 minutes and reperused afterwards. 7.5 mL of 25% *A. sinensis* extract for injection were dripped iv for six hours after reperfusion. The infarct volume were measured on the eighth day by image processing. The results showed that the infarct volume of the treated group were significantly smaller than that of the control group (74.72 ± 37.46) mm³ vs (123.84 ± 59.31) mm³ ($P < 0.05$). This is the first time to demonstrate by experiment that *A. sinensis* could decrease cerebral infarct volume, but the mechanism of its action need to be further investigated.

Key words *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels cerebral ischemia

槲皮素对压力超负荷所致大鼠心肌肥厚的影响

苏州医学院药理教研室(215007) 秦泰春* 顾振纶 刘世增

摘要 大鼠腹主动脉部分狭窄 5 周后,形成实验性心肌肥厚模型,心肌和左心室重量明显增加,心肌过氧化脂质(LPO)含量显著增加,SOD 活性下降,心肌和主动脉 Ca²⁺ 含量明显增加。给槲皮素 75、150 mg/kg 后均能明显降低心肌和左心室重量,降低心肌 LPO 含量,增加 SOD 活性,降低心肌和主动脉 Ca²⁺ 的含量,提示槲皮素抗心肌肥厚作用与清除氧自由基和钙拮抗有关。

关键词 槲皮素 心肌 肥厚 氧自由基 钙

心肌肥厚是心脏长期负荷过重时的一种慢性代偿机制,现已发现钙拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂^[1,2]可以有效地防治心肌肥厚,氧自由基可能参予心肌肥厚的发生和发展^[3],应用氧自由基清除剂有助于预防和治疗心肌肥厚。槲皮素(quercetin, Que)为广泛存在于天然植物中的黄酮类化合物,具有降血压、保护心肌缺血再灌注损伤、清除氧自由基、钙拮抗和蛋白激酶 C 抑制^[4~7]等作用。但 Que 对心肌肥厚的影响未见文献报道,我们通过狭窄大鼠腹主动脉形成心肌肥厚模型,观察了 Que 对心肌肥厚的逆转作用并探讨了其作用机制。

1 材料

1.1 动物: Sprague-Dawley 大鼠,雌雄兼用,体重 200~240 g,由苏州医学院实验动物中心提供。

1.2 药品:槲皮素购于中国预防医学科学院劳卫所,批号 911015,维拉帕米(verapamil, Ver)购于连云港制药厂,批号 920516,以二甲亚砷溶解后稀释成所需浓度。

1.3 仪器:原子吸收分光光度计为日立-18080 型,日立公司产品;紫外分光光度计为 752-C 型,上海第三分析仪器厂产品。

2 方法

2.1 心肌肥厚模型的建立和分组:取大鼠 36 只随机分为 5 组:对照组($n=6$),心肌肥厚组($n=12$),Que 75、150 mg/kg(分别 $n=6$)组,阳性对照组 Ver 10 mg/kg($n=6$)。参照文献^[8]制备腹主动脉部分狭窄模型(对照组只行假手术),术后第 2 天开始 ig Que 或 Ver,每日 1 次,对照组给相应容量蒸馏水,连续 5 周。

2.2 心肌重量参数的测定:将大鼠断头处

* Address: Qing Taichun, Department of Pharmacology, Suzhou Medical College, Suzhou

秦泰春 男,28 岁,1998 年于苏州医学院研究生毕业,获药理学专业硕士学位。现工作单位为浙江中医学院,主要从事心血管药物及中药戒毒新产品的开发。

死,开胸取心脏,表面吸干后,分别称心脏和左心室重量,测得全心重/体重值和左心室重/体重值,将左心室置液氮中备用。

2.3 心肌组织 SOD 和 LPO 的测定:取出大鼠心脏,用冷的生理盐水冲洗,于左心室区取出适当心肌组织,制成 10% 的匀浆液,4℃、11 000 r/min 离心 30 min,取上清液,按邻苯三酚自氧化法^[9]测 SOD 活性,按硫代巴比妥酸分光光度法^[10]测 LPO 的含量,蛋白质含量测定按 Lowery 法^[11]。

2.4 心肌和主动脉 Ca²⁺ 含量的测定:心肌 Ca²⁺ 含量测定按 Daly^[12]的方法在原子吸收分光光度计上于 422.7 nm 处测 Ca²⁺ 的含量,单位换算成 μmol/g 干重计算心肌 Ca²⁺ 含量。主动脉 Ca²⁺ 含量的测定参照文献方

法^[13]:取大鼠主动脉条,去离子水冲洗干净,精确称重后,于 100℃ 烘 6 h,置 1 mol/L 的 HNO₃ 中,37℃ 恒温振荡 12 h,玻璃匀浆器匀浆后,加 HNO₃ 2 mL,连续 37℃ 振荡 24 h,离心 12 000×g,10 min,取上清液,在原子吸收分光光度计上,于 422.7 nm 处测 Ca²⁺ 的含量,以 μmol/g 干重计算主动脉钙含量。

2.5 统计学处理:所有结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性差异用 *t* 检验。

3 结果

3.1 对压力超负荷所致大鼠心肌肥厚的影响:腹主动脉狭窄后,大鼠心肌和左心室重量明显增加,给 Que 后,大鼠心肌和左心室重量降低,与模型组相比差异显著,见表 1。

3.2 对心肌肥厚大鼠心肌组织 SOD 和

表 1 对心肌肥厚大鼠心脏重量参数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	体重 (g)	全心重 (mg)	左心室重 (mg)	全心重/体重 (mg/g)	左心室重/体重 (mg/g)
对照	—	6	224±16	685±16**	481±80**	3.07±0.22**	2.14±0.21**
模型	—	12	222±22	953±36	719±96	4.32±0.27	3.23±0.25
Que	75	6	217±20	865±52**	624±38*	3.97±0.29*	2.87±0.35*
	150	6	231±24	883±101*	623±54*	3.89±0.2**	2.74±0.26**
Ver	10	6	219±19	828±91**	583±57**	3.78±0.21**	2.67±0.23**

与模型组相比较:**P*<0.05 ***P*<0.01

LPO 的影响:腹主动脉狭窄后,大鼠心肌组织 SOD 活性降低,LPO 含量明显升高。给 Que 后,能升高肥厚心肌组织 SOD 活性,降低 LPO 含量,与模型组相差异显著,见表 2。

3.3 对肥厚大鼠心肌和主动脉 Ca²⁺ 含量的

影响:腹主动脉狭窄后,与对照组相比,大鼠心肌和主动脉 Ca²⁺ 含量显著升高,给槲皮素后,能降低肥厚大鼠心肌和主动脉 Ca²⁺ 含量,与模型组相比差异显著,结果见表 2。

4 讨论

表 2 对心肌肥厚大鼠心肌组织 SOD、LPO、Ca²⁺ 和主动脉 Ca²⁺ 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	SOD (U/g 蛋白)	LPO (nmol/L 蛋白)	心肌 Ca ²⁺ (μmol/g 干重)	主动脉 Ca ²⁺ (μmol/g 干重)
对照	—	6	19.17±2.52**	9.96±2.45**	1.82±0.31**	11.24±4.57**
模型	—	12	10.01±3.15	17.90±2.83	3.60±0.48	21.70±4.89
Que	75	6	14.22±3.21*	13.40±4.31*	3.01±0.27*	17.01±3.08*
	150	6	16.85±1.21**	11.88±1.09**	2.60±0.54**	14.10±3.91**
Ver	10	6	15.17±3.51*	13.48±1.2**	2.72±0.54**	14.88±5.08*

与模型组相比较:**P*<0.05 ***P*<0.01

在本文实验条件下,大鼠腹主动脉狭窄后,心肌和左心室重量增加形成显著性的心

肌肥厚,给 Que 后能降低心肌和左心室重量,明显抑制心肌肥厚的发展。 Ca^{2+} 与氧自由基在心肌肥厚的发生中起着重要的作用^[3,13]。腹主动脉狭窄后,血管阻力增加,心脏负荷加重,代偿性的引起心肌生长,同时大量的 Ca^{2+} 储存在心肌细胞和血管平滑肌细胞。使心肌和主动脉 Ca^{2+} 含量明显升高, Ca^{2+} 被公认是细胞生长过程中的第二信使,参与调节细胞的多种功能, Ca^{2+} 通道活化后通过特异的离子流激活胞核基因及增加胞浆蛋白质合成,促进心肌肥厚的发展^[1,14]。另外 Ca^{2+} 超负荷与氧自由基的产生又有一定的关系。 Ca^{2+} 本身及与其胞浆受体钙调蛋白结合后,激活蛋白酶、磷脂酶及粒细胞,产生白三烯、血栓素等促进氧自由基(OFR)的生成, OFR 可使膜脂质过氧化,膜通透性增加,导致更多的钙离子由细胞外进入细胞内,胞浆超负荷的钙又促进 OFR 的产生,形成恶性循环^[15]。腹主动脉狭窄后,心肌重量增加的同时,心肌 LPO 含量显著增加, SOD 活性下降,提示心肌肥厚的发生与氧自由基有密切联系。Que 为广泛存在于自然界中的黄酮类化合物,具有很强的抗活性氧作用,同时又是

一钙拮抗剂。实验结果表明,Que 能够降低心肌 Ca^{2+} 和主动脉 Ca^{2+} 含量。从而能够降低心肌肥厚大鼠心血管钙超负荷。能降低 LPO 含量、增加 SOD 活性、防止心肌的脂质过氧化反应,由此推测,Que 减轻压力超负荷大鼠的心肌肥厚可能与降低心血管钙超负荷及抑制心肌脂质过氧化反应有关。

参 考 文 献

- 1 Motz W ,et al. Hypertension,1989,13:43
- 2 Childs T J,et al. Hypertension,1990,16:662
- 3 郑云敏,等. 中华心血管病杂志,1993,21:379
- 4 顾振纶,等. 中国药理学报,1993,14(3):263
- 5 GU Z L,et al. Acta pharmacol Sin,1994,15(5):414
- 6 Duarte J,et al. Eur J Pharmacol,1994,262(1-2):149
- 7 Xiao D,et al. Acta Pharmacol Sin,1995,16:223
- 8 Lin J,et al. Circ Res,1988,62:1001
- 9 邹国林,等. 生物化学与生物物理进展,1986,(4):71
- 10 向 荣,等. 生物化学与生物物理进展,1990,17(3):241
- 11 Lowery O H,et al. J Biol Chem,1951,193(1):265
- 12 Daly M J,et al. Circ Res,1987,61:560
- 13 江 华,等. 中国药理学与毒理学杂志,1993,7(1):20
- 14 Marban E,et al. Hypertension,1990,15(6pt 1):652
- 15 Chambers D E,et al. J Mol Cell Cardiol,1985,17:145

(1998-12-07 收稿)

Effects of Quercetin on Cardiac Hypertrophy Induced by Pressure Overload in Rat

Qin Taichun, Gu Zhenlun and Liu Shizeng (Department of Pharmacology, Suzhou Medical College, Suzhou 215007)

Abstract Cardiac hypertrophy models of rat were prepared by coarctation of abdominal aorta for 5 weeks, which resulted in a significant increase of myocardium and left ventricular weights. Lipid peroxidation (LPO) products and calcium contents of myocardium and aorta were also increased with decrease of superoxide dismutase (SOD) activity. After treatment with quercetin 75 mg/kg and 150 mg/kg for 5 weeks, the myocardium and left ventricular weights decreased significantly. LPO products and calcium content of myocardium and aorta were lowered with increase of SOD activity. These results suggested that the effects of quercetin for the prevention of cardiac hypertrophy may be related to its ability to scavenge oxygen free radicals and antagonize calcium ions.

Key words quercetin cardiac hypertrophy oxygen free radical calcium antagonist

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅