

量,而且测量时对动物几乎没有损伤,可用于中药药效学与药动学结合研究的可靠指标。

本实验中,发热模型组血药浓度的 t_{max} 为 0.87 h,而药物解热作用的显效时间为 2 h,达峰时间约 6 h,效应的峰值明显滞后于血药浓度的峰值。给药后每一时间点上浓度和效应不是严格的一一对应关系,因此利用 PK-PD 结合模型通过效应室将血药浓度与效应相联系。

本研究采用了经典药效学模型 S 形 E_{max} 模型、间接反应模型(药效产生抑制型模型和药效消除促进型模型),分别对药效学参数进行计算,统计学分析结果表明,药效的效应与浓度之间比较接近于间接反应模型中的药效产生抑制型模型。1969 年 Nagashima 等首先利用具有生理基础的间接反应模型,描述华法林通过改变凝血酶时间复合物的合成速率而影响凝血酶时间,1993 年 Dayneka 等详述了基本间接反应模型,并已用于心血管系统药物及镇静药物的效应分析,该模型以存在假想效应室为前提,药物在药效部位与受体结合后产生药效,或在效应室产生新的活性物质,或诱导基因的表达后产生药效,药效的滞后是药物从血浆到效应室的分布、合成新的活性物质、表达新的基因需要一定时间所造成的^[10]。

References:

- [1] Xu L H, Huang F, Chen T, et al. Antivirus constituents of radix of *Isatis indigotica* [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2005, 3(6): 359-361.
- [2] Huang F, Xiong Y T, Xu L H, et al. Pharmacokinetics of epigallocatechin gallate and anti-virus component of *Isatis indigotica*, in different extraction in rats [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2006, 37(6): 519-522.
- [3] Dayneka N L, Garg V, Jusko W. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses [J]. *J Pharma-cokin Biopharm*, 1993, 21: 457-460.
- [4] Jusko W J, Ko H C. Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 56: 406-410.
- [5] Ariens E J, Simonis A M. A molecular basis for drug action [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1964, 16: 137-141.
- [6] Granados-Soto V, López-Munoz F J, Hong E, et al. Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 272(1): 352-355.
- [7] Brown R D, Kearns G L, Wilson J T. Integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model for acetaminophen, ibuprofen, and placebo antipyresis in children [J]. *J Pharma-cokin Biopharm*, 1998, 26(5): 559-563.
- [8] Hanada K, Odaka K, Kudo A, et al. Effects of disopyramide and verapamil on renal disposition and nephrotoxicity of cisplatin in rats [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(10): 1589-1592.
- [9] Huang X H. Current researches on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling [J]. *Chin Clin Pharmacol Ther*, 2004, 9(11): 1205-1208.
- [10] Jose P U, Vinicio G S, Francisco J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: why? [J]. *Archives Med Res*, 2000, 31: 539-545.

葶苈子水提液对动物实验性心室重构的影响

郭娟,陈长勤*,沈云辉

(上海中医药大学 药理教研室,上海 201203)

摘要:目的 研究葶苈子水提液对异丙肾上腺素(ISO)诱发小鼠,L-甲状腺素(L-Thy)诱发大鼠实验性心室重构的影响。方法 小鼠每天 sc ISO 2 mg/kg,连续 7 d;大鼠每天 ip L-Thy 0.3 mg/kg,连续 10 d,制备心室重构动物模型。各组小鼠每天 ig 葶苈子水提液 6、12 g/kg 和美托洛尔 0.06 g/kg,连续 7 d 后,检测心脏指数、血浆环磷酸腺苷(cAMP)、心肌血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)量的变化;各组大鼠每天 ig 葶苈子水提液 4、8 g/kg 和卡托普利 0.02 g/kg 10 d 后,检测心脏指数、血浆中醛固酮(ALD)及左心肌 AngⅡ、羟脯氨酸(Hyp)量的变化。结果 模型小鼠的心脏指数、cAMP、AngⅡ量均明显升高,给予美托洛尔 0.06 g/kg 或葶苈子水提液 12 g/kg 均可抑制小鼠左心室重构和肥厚,降低心脏指数和血清 cAMP 水平及心肌 AngⅡ的量($P<0.05$)。模型大鼠也出现心肌纤维化,心脏指数、心肌 AngⅡ、血浆 ALD、心肌 Hyp 量均明显升高,给予卡托普利 0.02 g/kg 或葶苈子水提液 4、8 g/kg 均可降低大鼠心脏指数和 AngⅡ、ALD 及心肌 Hyp 水平($P<0.05$)。结论 葶苈子水提液具有抑制实验动物心肌梗大、心室重构的作用,其作用机制可能与抑制交感神经系统兴奋性及抑制 AngⅡ、ALD 等神经内分泌因子激活有关。

关键词:葶苈子;异丙肾上腺素(ISO);L-甲状腺素(L-Thy);心室重构;神经内分泌因子

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)10-1519-05

收稿日期:2007-01-08

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30572379);国家中医药管理局中医药科学技术研究专项基金资助项目(04DSZP30)

作者简介:郭娟(1974—),女,无族,四川绵阳人,博士,研究方向为中药药理学。

Tel: (021) 51322398 E-mail: guojuan338@yahoo.com.cn

*通讯作者 陈长勤 Tel: (021) 51322200 E-mail: cxchen6@hotmail.com

Effect of aqueous extract from *Semen Lepidii seu Descurainiae* on ventricular remodeling in experimental animals

GUO Juan, CHEN Chang-xun, SHEN Yun-hui

(Department of Pharmacology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of aqueous extract from *Semen Lepidii seu Descurainiae* (SLD) on myocardial hypertrophy induced by isoprenaline (ISO) and L-thyroxine (L-Thy) in experimental mice and rats. **Methods** The myocardial hypertrophy models of mice were prepared by daily sc ISO 2 mg/kg for 7 d and of rats by daily ip L-Thy 0.3 mg/kg for 10 d. The mice were given aqueous extract from SLD 6 and 12 g/kg or Metoprolol 0.06 g/kg by ig administration once a day for 7 d, then the changes of cardiac indexes, plasma concentration of cAMP, and angiotensin I (Ang I) content in myocardium were measured. The rats were given the aqueous extract from SLD 4 and 8 g/kg or Captopril 0.02 g/kg once a day for 10 d, then the changes of cardiac indexes, plasma concentration of ALD, Ang I content in left ventricle, and hydroxproline (Hyp) level were measured. **Results** Compared with the normal mice, cardiac indexes, plasma concentration of cAMP, and Ang I content were remarkably increased in the model group ($P < 0.05$), and the cardiac indexes, plasma concentration of cAMP, and Ang I content in myocardium were decreased significantly by Metoprolol 0.06 g/kg or the aqueous extract from SLD 12 g/kg ($P < 0.05$), so as to inhibit the left ventricular remodeling and myocardial hypertrophy. Compared with the normal rats, the myocardial fibrosis appeared and the cardiac indexes, plasma concentration of ALD, Ang I content, and Hyp level were remarkably increased in the model rats ($P < 0.05$). The cardiac indexes, plasma concentration of ALD, Ang I content, and Hyp level of rats were decreased by Captopril 0.02 g/kg or the aqueous extract from SLD 4 and 8 g/kg ($P < 0.05$). **Conclusion** The aqueous extract from SLD can attenuate the myocardial hypertrophy induced by ISO and L-Thy, and inhibit the ventricular remodeling in experimental animals. The mechanisms may be related to the inhibition of the excitability in sympathomimetic system and the activation of the neuroendocrine factor of Ang I and ALD as well.

Key words: *Semen Lepidii seu Descurainiae* (SLD); isoprenaline (ISO); L-thyroxine (L-Thy); ventricular remodeling; neuroendocrine factor

葶苈子 *Semen Lepidii seu Descurainiae* (SLD) 为十字花科植物独行菜 *Lepidium apetalum* Willd. 或播娘蒿 *Descurainia sophia* (L.) Webb ex Prantl 的干燥成熟种子, 味苦、辛, 性大寒; 归肺和膀胱经, 为临床常用中药, 最早载于《神农本草经》。具有泻肺降气、祛痰平喘、利水消肿的功效。用于痰涎壅盛、喘咳不得平卧。现代临床将葶苈子用于治疗心力衰竭, 有一定改善症状的作用, 基础研究也表明, 葶苈子的提取物因含有强心甘类物质而具有强心作用, 能增强心肌收缩力, 左心室心肌收缩和泵血功能^[1]。复方葶苈注射液能够降低肺动脉血压, 改善右心功能, 且具有一定的负性心率作用^[2]。但现代医学研究发现, 主要依靠加强心肌收缩力, 改善血流动力学的策略治疗慢性心功能不全的疗效并不理想, 患者的病死率居高不下, 寿命未见延长。近年临床上对慢性心衰的治疗策略已发生改变, 从短期的改善血液动力学措施, 转为长期的修复性防治。目的是通过抑制与心肌肥大、心室肥厚相关的刺激、介导因素, 从而抑制心室重构, 改善心肌的生物学功能, 改变衰竭心

脏的生物学性质。葶苈子是否具有抗心室重构作用尚未见报道。本实验通过异丙肾上腺素 (ISO) 诱发小鼠, L-甲状腺素钠 (L-thyroxine, L-Thy) 诱发大鼠造成实验性心肌肥厚、心室重构模型, 观察葶苈子水提液对心肌肥厚、心室重构动物的心脏指数及神经内分泌因子的影响, 以探讨葶苈子对心肌肥厚、心室重构的防治作用及其可能机制。

1 材料

1.1 动物: 昆明种小鼠 60 只, 雄性, 体重 20~22 g; SD 大鼠 55 只, 雄性, 体重 220~250 g, 购于上海中医药大学动物实验中心。

1.2 药品和试剂: 葶苈子 (批号 050102-5) 购于上海养和堂中药饮片有限公司 (经本校生药教研室赵志礼教授鉴定, 播娘蒿 *D. sophia* (L.) Webb ex Prantl。L-Thy (1 g, Sigma 公司, 批号 WA1331)。卡托普利 (25 mg, 上海衡山药业有限公司, 批号 050102)。盐酸 ISO 注射液 (1 mg/支, 上海禾丰制药有限公司, 批号 5E20007)。酒石酸美托洛尔片 (50 mg/片, 阿斯利康制药有限公司, 批号

0501027)。血管紧张素Ⅰ(AngⅠ,批号20051225)放免试剂盒、醛固酮(ALD,批号20051225)放免试剂盒购于北京北方生物技术研究。羟脯氨酸(Hyp)试剂盒,考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒购自南京建成试剂公司。环磷酸腺苷(cAMP)放免试剂盒由上海中医药大学核医学实验室提供。

1.3 药品和试剂的配制

1.3.1 葶苈子水提液的制备:取葶苈子200g,用8倍量水煎煮3次,每次煮沸30min,合并滤液浓缩至100mL(含生药2g/mL)备用,临用前配成适当浓度。

1.3.2 L-Thy的配制:取适量L-Thy粉,加入5g/L羧甲基纤维素钠液,配成0.03mg/mL的混悬液备用。

2 方法

2.1 抗ISO致小鼠心室重构作用:小鼠60只,随机分为5组(每组12只),分别为正常组,模型组,葶苈子水提液6.12g/kg组和美托洛尔0.06g/kg组。各组(除正常组)小鼠每天背部sc ISO 2mg/kg,连续7d,造成心室重构模型。正常组小鼠背部sc相同体积的生理盐水。治疗组在给予ISO后分别ig葶苈子水提液6.12g/kg或美托洛尔0.06g/kg;正常组、模型组ig相同体积的生理盐水,连续7d。于末次给药后禁食,不禁水12h,然后取血和心肌进行各项分析。

2.1.1 小鼠心脏指数的测定:小鼠称体重,摘眼球取血,脱颈椎处死,打开胸腔取心脏,用滤纸吸干水分,去除心房组织,沿室壁剪开,分离左、右心室,电子天平准确称取左心室质量和全心质量。计算全心质量/体重(HW/BW)指数,左心室质量/体重(LVW/BW)指数。

2.1.2 血浆cAMP测定:取血,加EDTA溶液50μL抗凝。血液3000r/min低温离心10min,取上清液待测cAMP。具体方法按试剂盒说明书进行。

2.1.3 心室组织AngⅠ测定:取心室组织准确称质量后,在冰水中迅速剪碎,加入预冷的生理盐水进行匀浆,制备成2%的组织匀浆液,1000r/min离心5min,取上清液测定AngⅠ。具体操作方法见试剂盒说明书。

2.2 抗L-Thy致大鼠心室重构作用:SD大鼠55只,随机分为5组(每组11只),分别为正常组、模型组,葶苈子水提液4.8g/kg组和卡托普利0.02g/kg组。除正常组外,各组连续10d ip L-Thy 0.3mg/kg,造成心室重构模型。正常组连续10d ip相

同体积生理盐水。给药组在给予L-Thy的同时分别ig葶苈子水提液4.8g/kg或卡托普利0.02g/kg;正常组和模型组ig相同体积的生理盐水,连续10d。于停药24h后禁食,不禁水12h,然后取血和心肌进行各项分析。

2.2.1 大鼠心脏指数的测定:大鼠称体重后腹主动脉取血。快速打开胸腔取心脏,用滤纸吸干水分,冰上去除心房组织,沿室壁剪开,分离左、右心室,电子天平准确称量左心室质量和全心质量。计算HW/BW指数及LVW/BW指数。

2.2.2 血浆ALD测定:腹主动脉取血,3000r/min低温离心10min,取上清液,用放射免疫法测定ALD的量。具体方法按试剂盒说明书进行。

2.2.3 心肌AngⅠ测定:取心室组织准确称质量后迅速剪碎,加入预冷的生理盐水进行匀浆,制备成2%的组织匀浆,1000r/min离心5min,取上清液,用放射免疫法测定左心室AngⅠ的量。具体操作方法见试剂盒说明书。

2.2.4 Hyp测定:具体操作方法见试剂盒说明书。考马斯亮蓝法测定总蛋白量,具体操作方法见试剂盒说明书。

2.3 统计学方法:所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用多组间单因素方差分析,组间两两比较用 q 检验。

3 结果

3.1 对ISO致心室重构小鼠心肌肥厚指数的影响:小鼠sc ISO 7d后,模型组HW/BW、LVW/BW指数分别比正常组明显升高($P < 0.05$);在用葶苈子水提液12g/kg和美托洛尔0.06g/kg ig 7d后,HW/BW、LVW/BW指数分别比模型组显著降低($P < 0.05$),结果见表1。

表1 葶苈子水提液对ISO致小鼠心肌肥厚小鼠心脏指数的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 1 Effect of aqueous extract from SLD on cardiac indexes of mice suffered from myocardial hypertrophy induced by ISO ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	(LVW/BW)/(mg·10g ⁻¹)	(HW/BW)/(mg·10g ⁻¹)
正常	—	30.26±1.608*	37.92±9.268*
模型	—	37.14±3.878	49.30±5.265
葶苈子水提液	6	31.77±4.486	42.40±5.349
	12	30.08±2.118*	40.43±2.253*
美托洛尔	0.06	29.87±2.196*	39.81±2.643*

与模型组比较: * $P < 0.05$ 下表同

* $P < 0.05$ vs model group, following Tables are same

3.2 对ISO致心室重构小鼠血浆中cAMP量的影响:与正常组比较,模型组小鼠血浆中cAMP的量明显升高($P < 0.05$)。与模型组比较,葶苈子水提液

12 g/kg 组小鼠血浆 cAMP 的量显著降低 ($P < 0.05$)。葶苈子水提液 6 g/kg 有降低小鼠血浆 cAMP 量的作用趋势,结果见表 2。

3.3 对 ISO 致心室重构小鼠心肌 Ang I 水平的影响:与正常组比较,模型组小鼠左心室心肌组织中 Ang I 的量明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较,葶苈子水提液 6、12 g/kg 组,美托洛尔组小鼠左心室心肌组织 Ang I 的量显著降低 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 葶苈子水提液对 ISO 致心肌肥厚小鼠血浆中 cAMP 及心肌中 Ang I 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 2 Effect of aqueous extract from SLD on levels of cAMP in plasma and Ang I in myocardium of mice suffered from myocardial hypertrophy induced by ISO ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	cAMP/(pg·mL ⁻¹)	Ang I/(pg·mg ⁻¹)
正常	—	37.18±26.45*	33.47±10.39*
模型	—	115.22±30.50	78.42±20.04
葶苈子水提液	6	64.82±31.44	41.17±10.48
	12	62.47±23.99*	49.97±20.07*
美托洛尔	0.06	58.77±31.21*	40.56±11.32*

3.4 对 L-Thy 致心室重构大鼠心肌肥厚指数的影响:大鼠 ip L-Thy 0.3 mg/kg 10 d,模型组 HW/BW、LVW/BW 指数比正常组明显升高 ($P < 0.05$);葶苈子水提液 4、8 g/kg 组和卡托普利 0.02 g/kg 组 HW/BW 比模型组显著降低 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 葶苈子水提液对 L-Thy 致心肌肥厚大鼠心脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=11$)

Table 3 Effect of aqueous extract from SLD on cardiac indexes of rats suffered from myocardial hypertrophy induced by L-Thy ($\bar{x} \pm s$, $n=11$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	(LVW/BW)/(mg·10 g ⁻¹)	(HW/BW)/(mg·10 g ⁻¹)
正常	—	24.297±1.256 2*	32.623±2.103 8*
模型	—	36.287±5.513 2	46.737±6.238 6
葶苈子水提液	4	28.928±1.663 9*	37.403±2.243 6*
	8	30.273±1.508 7	39.086±2.080 1*
卡托普利	0.02	29.159±2.124 1*	38.803±3.456 4*

3.5 对 L-Thy 致心室重构大鼠血浆 ALD 的量的影响:大鼠 ip L-Thy 0.3 mg/kg 10 d 同时用葶苈子水提液 4、8 g/kg,卡托普利 0.02 g/kg ig 10 d 后,血浆 ALD 量显著降低 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

3.6 对 L-Thy 致心室重构大鼠心肌组织 Ang I 量的影响:与模型组比较,葶苈子水提液 4 g/kg 组和卡托普利组,左心室心肌组织中 Ang I 的量显著降低 ($P < 0.05$),结果见表 4。

3.7 对 T-Thy 致心室重构大鼠心肌组织 Hyp 的

量的影响:与模型组比较,葶苈子水提液 8 g/kg 组和卡托普利 0.02 g/kg 组,左心室心肌组织中 Hyp 的量显著降低 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 4 葶苈子水提液对 L-Thy 致心肌肥厚大鼠血浆 ALD 及心肌 Ang I 和 Hyp 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=11$)

Table 4 Effect of aqueous extract from SLD on levels of ALD in plasma, Ang I, and Hyp in myocardium of rats suffered from myocardial hypertrophy induced by L-Thy ($\bar{x} \pm s$, $n=11$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ALD/(ng·mL ⁻¹)	Ang I/(pg·mg ⁻¹)	Hyp/(μg·g ⁻¹)
正常	—	0.093 22±0.001 43*	80.42±10.04*	147.53±29.77
模型	—	0.095 02±0.001 27	116.77±20.23	240.98±46.09
葶苈子水提液	4	0.093 24±0.001 26*	87.27±26.16*	194.28±57.01
	8	0.092 89±0.002 09*	92.44±23.87*	155.34±30.94*
卡托普利	0.02	0.091 68±0.002 26*	90.44±21.87*	155.53±53.53*

4 讨论

心室肥厚是心力衰竭的特征,同时也是决定心力衰竭发病率,病程进展和死亡率的因素。心室肥厚常继发于高血压和心肌梗死。心室肥厚通常涉及心室结构的改变,即发生心室重构。心室重构包括心肌细胞肥大、间质细胞如成纤维细胞增殖以及胶原增生,同时心脏的顺应性降低,射血功能受到明显影响。心室重构是由于血流动力学异常和神经内分泌紊乱相互作用的结果。近年来对心室重构发病机制认识的重要突破之一就是发现神经内分泌因子:肾素、血管紧张素、ALD、血管内皮素-1 等是心室重构发生与发展的重要因素。已发现,心脏超负荷时,持久的交感神经活性增强,除通过影响血流动力学和直接对心脏作用而诱发或加重心室重构外,还引起肾素分泌增多,导致全身及心脏局部组织的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的活化,并进一步使交感神经兴奋性增强,神经内分泌过度激活,形成恶性循环。RAAS 的激活使血管阻力增加和水钠潴留。在各种神经内分泌因素中,Ang I 和 ALD 对心室重构的影响最大。Ang I 具有较强的致心肌纤维化的作用,它可以通过 AT₁受体的介导直接作用于心脏成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 引起胶原合成的增加^[3];ALD 能使成纤维细胞增殖^[4],促进交感神经激活^[5],同时具有增加组织对 Ang I 的结合,使 Ang I 的生物学效应增强^[6],胶原合成增加,促进心室重构,加速心力衰竭的作用。

实验动物长期注射亚高剂量的 NA 或 ISO 均可诱发心肌肥大、心室重构。这两种模型在国内外学术界已有广泛应用,方法可靠^[7]。连续用 ISO 刺激

β -肾上腺素能受体,激活腺苷酸环化酶,引起交感神经亢进,从而使心率加快,心肌负荷增加,诱发心室重构。过量的甲状腺素能激活肾素-血管紧张素系统(remin-angiotensin system, RAS)^[6],并提高儿茶酚胺的敏感性。

本实验结果揭示这两种模型动物出现全心和左心指数显著增加,心肌组织局部或循环 Ang I、ALD 浓度提高,说明造模成功。cAMP 是第二信使物质,主要参与心脏兴奋、肾脏保水等,它的浓度上升与交感兴奋有关。葶苈子水提物降低了小鼠血浆 cAMP 浓度,提示其可能具有抑制交感神经兴奋性作用。L-Thy 致心室重构大鼠模型中,葶苈子水提物降低了心肌组织 Ang I、血浆 ALD 和心肌 Hyp 的量,说明葶苈子水提物具有抑制 RAAS 神经内分泌因子和心肌纤维化作用,这可能是葶苈子水提物保护心肌,抑制心肌肥大、心室重构的作用机制之一。本实验结果提示,葶苈子有望成为一种有效的抑制心肌肥大、心室重构,进而防治慢性心衰发生与发展的药物。

References:

- [1] Wu X L, Huang D L. The effect of the aqueous extract of Tinglizi on the left ventricular function of dog [J]. *J Chin Med Mater* (中草药), 1998, 21(5): 243-245.
- [2] Zhao H, Zhao M, Rong Z, et al. The effect of Tinglizi prescription injection on pneumocardial disease and pulmonary hypertension during the acute stage of onset [J]. *J Emerg Syndromes Tradit Chin Med* (中国中医急症), 2002, 11(5): 330-331.
- [3] Shen J P, Li R F. The responsiveness of the fibroblasts from the myocardium-infarcted rats to angiotensin I [J]. *Chin J Arterioscler* (中国动脉硬化杂志), 2002, 10(2): 115-117.
- [4] Neumann S, Huse K, Semrau R, et al. Aldosterone and D-glucose stimulate the proliferation of human cardiac myofibroblasts *in vitro*. [J]. *Hypertension*, 2002, 39(3): 756-760.
- [5] Barr C S, Lang C C, Hanson J, et al. Effect of adding spironolactone to Angiotensin converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76(17): 1259-1265.
- [6] Lijin P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(3): 865-879.
- [7] Chen C X, Fang W X. Advance in research of animal models of cardiac hypertrophy and the effects of Chinese traditional herbs on cardiac hypertrophy [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(4): 299-302.
- [8] Ocaranza M P, Diaz-Araya G, Chiong M, et al. Isoproterenol and angiotensin I-converting enzyme in lung, left ventricle, and plasma during myocardial hypertrophy and fibrosis [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 40(2): 246-254.

梓醇与小檗碱及其配伍对胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞的影响

刘芳芳,杨明伟*,王晓强,王开富,陆付耳

(华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所,湖北 武汉 430030)

摘要:目的 观察梓醇与小檗碱及其配伍对地塞米松诱导的胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖消耗、转运及这一过程中过氧化物增殖物激活受体(PPAR- γ) mRNA 表达的影响。方法 采用地塞米松诱导胰岛素抵抗细胞模型,分别给予罗格列酮、小檗碱、梓醇、梓醇+小檗碱进行干预,以葡萄糖氧化酶法检测培养液中葡萄糖消耗量,以 2-脱氧-[³H]-D-葡萄糖摄入法观察葡萄糖的转运率,以 RT-PCR 检测 PPAR- γ mRNA 的表达。结果 含或不含 10 nmol/L 胰岛素的条件下,梓醇、小檗碱及其配伍组胰岛素抵抗脂肪细胞的葡萄糖消耗量和转运率较模型组明显改善($P < 0.05, 0.01$),配伍组效应优于梓醇、小檗碱单药组($P < 0.05, 0.01$);且小檗碱组及配伍组 PPAR- γ mRNA 的表达降低($P < 0.05, 0.01$)。结论 梓醇、小檗碱均能增加葡萄糖消耗和转运,改善胰岛素抵抗,其作用不依赖胰岛素的存在,且小檗碱及两药配伍还能下调脂肪细胞 PPAR- γ mRNA 的表达水平,提示梓醇、小檗碱改善胰岛素抵抗的作用机制可能与罗格列酮不同。

关键词:梓醇;小檗碱;3T3-L1;葡萄糖消耗;葡萄糖转运;过氧化物增殖物激活受体(PPAR- γ) mRNA

中图分类号:R286.72

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)10-1523-04

Effect of catalpol, berberine, and their combination on insulin resistant 3T3-L1 adipocytes

LIU Fang-fang, YANG Ming-wei, WANG Xiao-qiang, WANG Kai-fu, LU Fu-er

(Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Affiliated Tongji Hospital,

Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Objective To study the effect of catalpol, berberine, and their combination on glucose

收稿日期:2007-01-04

基金项目:湖北省卫生厅中医药中西医结合课题

作者简介:刘芳芳(1981—),女,湖南衡阳人,在读研究生,研究方向为中西医结合内分泌专业。

Tel: (027) 83563304 Fax: (027) 83552220 E-mail: endocrinology027@yahoo.com.cn

* 通讯作者 杨明伟 Fax: (027) 83662148 E-mail: mwyang@tjh.tjmu.edu.cn