

- 2145-2154.
- [5] Akisu M, Kultursay N, Coker I, *et al.* Flunarizine and *Ginkgo biloba* extract reduce PAF concentration in the brain [J]. *Biol Neonate*, 1998, 74: 439-444.
- [6] Haines D D, Bak L, Ferdinandy P, *et al.* Cardioprotective effects of the calcineurin inhibitor FK506 and the PAF receptor antagonist and free radical scavenger, EGB761, in isolated ischemic/reperfused rat hearts [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35: 37-44.
- [7] Okada H, Watanabe Y, Kikuta T, *et al.* Bradykinin decreases plasminogen activator inhibitor-1 expression and facilitates matrix degradation in the renal tubulointerstitium under angiotensin-converting enzyme blockade [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 2404-2413.
- [8] 何新霞, 韩卫红, 薛燕, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂对糖尿病肾病患者肾功能的保护作用 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15(1): 34-35.
- [9] 余路, 邱鸿鑫, 陈文缘, 等. 糖尿病大鼠糖基化终产物与主动脉细胞外基质成分的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7(4): 311-314.
- [10] 汪建云, 印晓星. 糖尿病肾病中转化生长因子- $\beta_1$  信号转导与肾纤维化 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(4): 371-376.
- [11] Wang J Y, Yin X X, Wu Y M, *et al.* *Ginkgo biloba* extract suppresses hypertrophy and extracellular matrix accumulation in rat mesangial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(9): 1222-1230.
- [12] 李能娟, 李红. TGF- $\beta$ /Smad 信号通路及其在肾纤维化中的作用 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2007, 21(1): 88-91.
- [13] Wahab N A, Weston B S, Mason R M. Modulation of the TGF-beta/Smad signaling pathway in mesangial cells by CTGF/CCN2 [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 307(2): 305-314.
- [14] Ruperez M, Ruiz-Ortega M, Esteban V, *et al.* Angiotensin I increases connective tissue growth factor in the kidney [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163: 1937-1947.
- [15] 朱昭明, 杨素琴, 吴以岭. 通络 1 号对高糖状态下大鼠肾系膜细胞金属蛋白酶 2 及其抑制物 2 mRNA 影响的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(2): 121-123.
- [16] 史玉玲, 程晓芸, 吴国亭, 等. 氯沙坦对糖尿病大鼠肾组织 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 表达的影响 [J]. 东南大学学报, 2006, 25(1): 28-31.
- [17] Yu L, Border W A, Anderson I, *et al.* Combining TGF-beta inhibition and angiotensin I blockade results in enhanced antifibrotic effect [J]. *Kidney Int*, 2004, 66: 1774-1784.

## 葛根素对低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室 Apelin/APJ 系统的影响

黄萍, 龚永生, 范小芳, 张琴辉, 毛孙忠\*, 胡良冈

(温州医学院 肺心病研究室, 浙江 温州 325035)

**摘要:**目的 探讨葛根素防治慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室肥大的效应是否与新的小分子活性肽 Apelin 及其受体 (APJ) 有关。方法 清洁级 SD 雄性大鼠 30 只, 随机分为对照组、低氧高二氧化碳模型组和葛根素组。放免法测定血浆与右心室组织匀浆的 Apelin-36 水平, RT-PCR 检测右心室组织 Apelin 与 APJ mRNA 表达。结果 右心室与左心室加室间隔的质量比 [RV/(LV+S)]: 模型组明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 而葛根素组明显低于模型组 ( $P < 0.01$ ); 平均肺动脉压 (mPAP): 模型组明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 而葛根素组明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ); 平均颈动脉压 (mCAP) 各组间比较无显著统计学意义 ( $P > 0.05$ )。血浆 Apelin-36 水平: 模型组明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 葛根素组又高于模型组 ( $P < 0.05$ )。右心室肌匀浆 Apelin-36 水平: 模型组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 葛根素组又明显比模型组高 ( $P < 0.01$ )。右心室肌 Apelin mRNA 水平: 模型组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而葛根素组显著高于模型组 ( $P < 0.01$ )。右心室肌 APJ mRNA: 模型组低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而葛根素组高于模型组 ( $P < 0.05$ )。结论 葛根素防治低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室肥大的机制可能部分与调节 Apelin/APJ 系统有关。

**关键词:** 葛根素; Apelin/APJ; 右心室肥大; 肺动脉高压

**中图分类号:** R286, R563, R541.5

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2008)04-0565-05

## Effect of puerarin on Apelin/APJ system in right ventricle of pulmonary hypertensive rats induced by hypoxia-hypercapnia

HUANG Ping, GONG Yong-sheng, FAN Xiao-fang, ZHANG Qin-hui,  
MAO Sun-zhong, HU Liang-gang

(Institute of Cor Pulmonale, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

收稿日期: 2007-08-27

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (206464)

作者简介: 黄萍 (1980—), 女, 浙江温州人, 硕士在读, 研究方向为肺动脉高压的机制与防治。

Tel: (0577) 86699521

\* 通讯作者 毛孙忠 Tel: (0577) 86699521 E-mail: fxbwzmc@126.com

**Abstract: Objective** To investigate whether the effect of puerarin on right ventricle hypertrophy of pulmonary hypertensive rats induced by chronic hypoxia-hypercapnia was related to new peptide Apelin or its receptor (APJ). **Methods** Thirty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups, they are control group, hypoxia-hypercapnia 4-week model group, and hypoxia-hypercapnia 4-week plus puerarin group. The concentrations of Apelin-36 protein in plasma and homogenate of right ventricular muscle were detected by radioimmunoassay. The mRNA expressions of Apelin and APJ in right ventricular muscle were measured by semi-quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** The weight ratio of right ventricle to left ventricle plus septum [RV/(LV+S)] in model group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), but much lower in puerarin group than that in model group ( $P < 0.01$ ). The mean pulmonary arterial pressure (mPAP) in model group was markedly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), but much lower in puerarin group than that in model group ( $P < 0.05$ ). There was no difference of mean carotid pressure (mCAP) ( $P > 0.05$ ). The plasma concentration of Apelin-36 protein in model group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), and obviously higher in puerarin group than that in model group ( $P < 0.05$ ). The concentration of Apelin-36 protein in right ventricular muscle in model group was increased as compared with that in control group ( $P < 0.05$ ), and obviously higher in puerarin group than that in model group ( $P < 0.01$ ). The expression of Apelin mRNA in right ventricle in model group was markedly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ), but significantly higher in puerarin group than that in model group ( $P < 0.01$ ). The expression of APJ mRNA in right ventricle was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ), but higher in puerarin group than that in model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The mechanisms of puerarin in decreasing pulmonary hypertension and inhibiting right ventricle hypertrophy in rats chronically exposed to hypoxia-hypercapnia are partly associated with regulating Apelin/APJ system.

**Key words:** puerarin; Apelin/APJ; right ventricle hypertrophy; pulmonary hypertension

慢性低氧性肺动脉高压是慢性阻塞性肺部疾病向肺心病发展的关键环节。低氧性肺动脉高压、右心室肥大的发病机制十分复杂,迄今尚不完全明确。其中,舒缩血管的稳态调节因子起着重要的作用。Apelin 是新发现的小分子活性多肽,其受体为 G 蛋白耦联受体-血管紧张素受体 AT-1 相关的受体蛋白(APJ)。Apelin/APJ 广泛分布于哺乳动物与人的多种组织(脑、肺、心脏血管等)中<sup>[1]</sup>,对正常与病变心脏都具有正性肌力、舒张血管、降低血压的心血管保护作用<sup>[2]</sup>。初步研究表明肺动脉高压致右心室肥大患者血浆 Apelin 水平均降低,其生成减少和/或代谢异常可能是导致稳态失衡的重要因素之一,推测 Apelin 参与了肺动脉高压、右心室肥大的发生和发展<sup>[3]</sup>。

葛根素系豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 干燥根中的有效成分,具有扩张冠状动脉、改善微循环、清除氧自由基、抑制平滑肌细胞增生等作用,已广泛应用于心脑血管及肺部疾病的治疗<sup>[4]</sup>,前期研究发现葛根素有降低慢性低氧大鼠肺动脉压、改善肺血管改建的作用<sup>[5]</sup>,但机制尚未完全明了。本研究在慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠模型上,观察葛根素对 Apelin/APJ 信号

系统的影响,旨在进一步探讨葛根素对肺动脉高压大鼠右心室肥大的防治作用及其机制,为拓展其临床新用途提供实验依据。

## 1 材料

1.1 药物:葛根素注射液(天保康),由浙江康恩贝制药股份有限公司提供,批号 051004。

1.2 动物:清洁级雄性 SD 大鼠,体重 180~220 g,由温州医学院实验动物中心提供,许可证号 SYXK(浙)2005-0061。

1.3 仪器:常压低氧高二氧化碳清洁级动物饲养舱,自制;CYES I 型  $O_2$ 、 $CO_2$  气体测定仪,上海市嘉定学联仪表厂;Ultra-Turex T25 匀浆器,美国;GENE GENIUS 凝胶成像仪,美国;Wallace 1470 Wizard 全自动放免  $\gamma$  计数器,德国;Powerlab 生理记录仪,澳大利亚。

1.4 试剂:Apelin-36 放免试剂盒购自 Phoenix Pharmaceutical INC. (美国);抑肽酶(Aprotinin)购自 Sigma 公司;Trizol 购自 Gibco BRL. (美国);dNTP 购自 Clontech Co. (美国);mMuLV 逆转录酶、Taq 酶、RNasin 和 Oligo (dT) 15 Primer 购自 Promega Co. (美国);PCR 引物由赛百盛公司合成;其余试剂为市售分析纯。

## 2 方法

2.1 慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室肥大模型的制备:30 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组和葛根素组。将后两组大鼠放入常压低氧高二氧化碳动物饲养舱内,舱内吸入气氧气体积分数为 9%~11%,二氧化碳体积分数为 5%~6%,每天 9 h,每周 6 d,连续饲养 4 周。葛根素组每天进舱前 30 min ip 葛根素 (20 mg/kg<sup>[5]</sup>),对照组、模型组 ip 等量的生理盐水。

2.2 肺动脉压、颈动脉压、右心室与左心室加室间隔质量比的测定:动物饲养 4 周后,用戊巴比妥钠 (35 mg/kg) ip 麻醉,行颈正中切口,分离右颈外静脉和左颈总动脉。采用右心导管法自右颈外静脉插管至肺动脉,并行左颈总动脉插管;分别接入 Powerlab 生理记录仪,记录平均肺动脉压 (mPAP)、平均颈动脉压 (mCAP)。放血处死动物,迅速剪开胸腔取出心肺。将右下肺置于 4% 多聚甲醛中固定,其余肺组织置于 -80 °C 液氮内冷冻。剪去右心房组织,沿室间隔边缘剪下右心室,分别称取右心室游离壁 (RV) 和左心室加室间隔 (LV+S) 的质量,计算出 RV 与 (LV+S) 的质量比,作为右心室肥大的指标。

2.3 血浆和右心室肌匀浆 Apelin-36 水平的测定

2.3.1 制备血浆样本:颈动脉取血 2 mL 置于含 EDTA-Na<sub>2</sub> 的抗凝管中,4 °C、4 000 r/min 离心 10 min,取上清加入 10 μL 抑肽酶,于 -80 °C 冰箱保存待测。

2.3.2 制备右心室组织匀浆样本:右心室肌约 100 mg,置于 1 mol/L 冰醋酸 1 mL 中煮沸 10 min,冷却后,用 Ultra-Turex T25 匀浆器制备匀浆,4 °C、3 000 r/min 离心 20 min,取上清 -30 °C 保存待测。

2.3.3 标本检测:所有的检测均在 1 次实验中完成,按放射免疫分析试剂盒说明书操作测定 Apelin-36 水平。其半抑制浓度为 26 pg/管,与 Apelin-36 (鼠)、Apelin-16 (鼠,牛)、Apelin-13 (鼠,牛)、Apelin-12 (鼠,牛) 交叉反应性 100%,结合率为 25%。实验按说明书操作。

2.4 右心室组织中的 Apelin mRNA/APJ mRNA 的提取及测定

2.4.1 总 RNA 的提取:取部分右心室肌约 100 mg (提取总 RNA 和制备匀浆所需的右心室组织各取自同一大鼠的部分心肌),采用 Trizol 一步提取法提取心室肌总 RNA。各总 RNA 样本 A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> 值

为 1.8~2.0。

2.4.2 扩增引物设计与合成:PCR 引物由赛百盛公司合成,以大鼠 β-actin 作为内参照。引物序列见表 1。

2.4.3 PCR 反应条件:95 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 30 s,退火 30 s (退火温度见表 1),72 °C 延伸 40 s,热循环 (次数见表 1),最后 72 °C 延伸 5 min。扩增产物行琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像仪分析结果,目的基因 mRNA 的相对表达量以目的片段与相应 β-actin 的吸光度值的比值表示。重复 3 次独立实验。

表 1 RT-PCR 扩增的寡核苷酸引物及反应条件

Table 1 Oligonucleotide primers for RT-PCR amplification and conditions of reaction

|           | 靶序列                                  | 长度/退火温/循环 |      |    |
|-----------|--------------------------------------|-----------|------|----|
|           |                                      | bp        | 度/°C | 数  |
| Apelin-36 | 上游引物: 5'-TGCTCTGGCTCTCCTTACT-3'      | 190       | 59   | 32 |
|           | 下游引物: 5'-ATGGGTCCCTTATGGGAGAG-3'     |           |      |    |
| APJ       | 上游引物: 5'-TTCCTTCTAGGCACCACAGG-3'     | 413       | 61   | 32 |
|           | 下游引物: 5'-CTGTTTCCGGGATGTCAGT-3'      |           |      |    |
| β-actin   | 上游引物: 5'-CTGAGAGGGAATCGTCGTGAC-3'    | 357       | 60   | 32 |
|           | 下游引物: 5'-GTGCTAGGAGCCAGGGCAGTAATC-3' |           |      |    |

2.5 统计学处理:各组实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 11.5 软件行 One-way ANOVA 方差分析,组间比较用  $q$  检验。

## 3 结果

3.1 葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠 mPAP、RV/(LV+S) 及 mCAP 的影响:模型组 mPAP 比对照组升高 51.90% ( $P < 0.01$ ),而葛根素组比模型组降低 26.49% ( $P < 0.05$ );模型组 RV/(LV+S) 比对照组升高 35.44% ( $P < 0.01$ ),而葛根素组比模型组降低 19.85% ( $P < 0.01$ );各组大鼠 mCAP 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠 mPAP、mCAP 和 RV/(LV+S) 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Table 2 Effects of puerarin on mPAP, mCAP, and RV/(LV+S) in pulmonary hypertensive rats induced by chronic hypoxia-hypercapnia ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

| 组别  | 剂量/<br>(mg · kg <sup>-1</sup> ) | mPAP/<br>mmHg              | mCAP/<br>mmHg | [RV/(LV+S)]/<br>%          |
|-----|---------------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
| 对照  | —                               | 15.51 ± 2.91               | 118.6 ± 11.2  | 23.25 ± 2.18               |
| 模型  | —                               | 23.56 ± 3.72 <sup>**</sup> | 125.3 ± 10.3  | 31.49 ± 3.12 <sup>**</sup> |
| 葛根素 | 20                              | 17.32 ± 3.68 <sup>#</sup>  | 128.3 ± 8.7   | 25.24 ± 3.19 <sup>#</sup>  |

与对照组比较: \*\*  $P < 0.01$

与模型组比较: #  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

\*\*  $P < 0.01$  vs control group

#  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  vs model group

3.2 葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压

大鼠血浆和右心室心肌 Apelin-36 水平的影响;模型组血浆 Apelin-36 比对照组升高 69.27% ( $P<0.01$ ),葛根素组又比模型组升高 14.55% ( $P<0.05$ );模型组右心室肌 Apelin-36 比对照组升高 21.49% ( $P<0.05$ ),葛根素组又比模型组升高 65.96% ( $P<0.01$ )。见表 3。

表 3 葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠血浆、右心室肌 Apelin-36 水平的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

Table 3 Effects of puerarin on Apelin-36 concentrations in plasma and right ventricular muscle in pulmonary hypertensive rats induced by chronic hypoxia-hypercapnia ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别  | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 血浆/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | 右心室肌/(pg·mg <sup>-1</sup> ) |
|-----|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 对照  | —                         | 410±78                    | 6.19±1.09                   |
| 模型  | —                         | 694±120 <sup>*</sup>      | 7.52±1.25 <sup>*</sup>      |
| 葛根素 | 20                        | 795±73 <sup>#</sup>       | 12.48±1.04 <sup>#</sup>     |

与对照组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$

与模型组比较: # $P<0.05$  ## $P<0.01$

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs control group

# $P<0.05$  ## $P<0.01$  vs model group

3.3 葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室肌中 Apelin mRNA/APJ mRNA 表达的影响:模型组 Apelin mRNA 表达水平比对照组降低 34.57% ( $P<0.05$ ),而葛根素组比模型组升高 96.68% ( $P<0.01$ );模型组 APJ mRNA 比对照组降低 28.00% ( $P<0.05$ ),而葛根素组比模型组升高 63.06% ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室肌中 Apelin mRNA/APJ mRNA 表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

Table 4 Effects of puerarin on expressions of Apelin mRNA/APJ mRNA in right ventricular muscle of pulmonary hypertensive rats induced by chronic hypoxia-hypercapnia ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别  | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | mRNA 表达水平                |                          |
|-----|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
|     |                           | Apelin                   | APJ                      |
| 对照  | —                         | 1.325±0.190              | 0.962±0.236              |
| 模型  | —                         | 0.867±0.072 <sup>*</sup> | 0.692±0.176 <sup>*</sup> |
| 葛根素 | 20                        | 1.705±0.268 <sup>#</sup> | 1.129±0.119 <sup>#</sup> |

与对照组比较: \* $P<0.05$

与模型组比较: # $P<0.05$  ## $P<0.01$

\* $P<0.05$  vs control group

# $P<0.05$  ## $P<0.01$  vs model group

#### 4 讨论

Apelin 是新近发现的小分子活性肽,慢性缺氧时右心室组织中 Apelin/APJ 系统的改变可能是右心室肥大及功能障碍的重要机制<sup>[6]</sup>。葛根素已广泛

应用于治疗心脑血管疾病,大量研究工作表明,葛根素能有效降低慢性低氧高二氧化碳性大鼠的肺动脉高压及右心室肥大<sup>[5]</sup>。葛根素降低肺动脉压、防治右心室肥大的作用是否与 Apelin/APJ 系统有关,尚未见有报道。

本实验所采用的间断常压低氧高二氧化碳性大鼠模型,类似于慢性阻塞性肺部疾病的患者,由于通气功能障碍常导致肺泡低氧和二氧化碳潴留,以往众多的研究只考虑了低氧的因素,选用慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压模型可能更符合临床实际。

Apelin 是一重要的具有内源性保护作用的生理调节肽,具有舒张血管、正性肌力等广泛的作用。Apelin 与其受体 APJ 在心脏肥大、心力衰竭的发生发展中有着重要的作用<sup>[7]</sup>。本实验中发现慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠血浆和右心室匀浆中 Apelin-36 水平明显上调,mPAP 和 RV/(LV+S) 也明显高于对照组,这可能与低氧时代偿性的 Apelin 释放相对不足有关。同时,慢性低氧高二氧化碳性大鼠肺动脉高压和右心室肥大形成过程中,还有大量的缩血管与促增殖物质(如尾加压素Ⅱ、血管紧张素Ⅱ等)的参考。实验发现,慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室组织 Apelin mRNA 和 APJ mRNA 的表达均下调。Apelin 基因水平与蛋白水平表达的不一致,这可能与基因转录、蛋白质翻译、修饰中的某个环节有关系,其具体机制还不清楚。Szokodi 等<sup>[8]</sup>研究发现,机械牵拉培养的新生鼠心室肌细胞及慢性左室内压超负荷的整体动物模型中,Apelin mRNA 表达显著下调,提示机械应力参与了 Apelin mRNA 表达的调控。慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压时 Apelin 和 APJ mRNA 表达降低可能与缺氧性肺动脉高压使右心室压力负荷增加有关。此外,在先前实验中的低氧 1 周、2 周肺动脉高压大鼠模型上和慢性肺动脉高压的病人上<sup>[3,9]</sup>,观察到血浆与右心室组织匀浆中 Apelin-36 的蛋白表达下调;而在本实验所采用的低氧高二氧化碳 4 周肺动脉高压大鼠模型上却发现 Apelin-36 蛋白表达上调。推测 Apelin 表达的水平在疾病发展过程中的不同阶段可能有着不同的变化与意义;在肺动脉高压的晚期,血浆 Apelin 可能表现为显著降低。有文献报道 Apelin 的下降可作为判断肺动脉高压疾病严重程度的指标<sup>[10]</sup>。

在前期实验中曾观察不同剂量(10、20、40 mg/kg)的葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠的影响<sup>[5]</sup>,发现中剂量 20 mg/kg 的效果最佳,

故在本实验中仅采用了该剂量。实验结果显示,葛根素与模型组大鼠相比,mPAP、RV/(LV+S)明显下调,提示葛根素注射液具有降低慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压和右心室肥大的作用,与以往的研究相符。在本实验中首次发现,葛根素可进一步提高低氧大鼠右心室组织与血浆中的 Apelin 蛋白水平。同时,上调右心室组织中 Apelin mRNA/APJ mRNA 的表达。作为内源性正性变力物质的 Apelin,同时可抑制心肌细胞肥大<sup>[11]</sup>。据此,推测葛根素能促进肺动脉高压大鼠血浆与右心室中的 Apelin 蛋白表达,上调右心室组织中的 Apelin mRNA/APJ mRNA 表达。这可能是葛根素防治低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠右心室肥大、改善右心室功能的作用机制之一。

综上所述,葛根素具有防治低氧高二氧化碳性肺动脉高压与右心室肥大的作用,该作用至少部分是通过调节 Apelin/APJ 系统的表达来实现的,而其具体的调节机制尚有待进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] Marcos E, Fadel E, Sanchez O, *et al.* Serotonin induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2004, 94(9): 1263-1270.
- [2] Berry M F, Pirolli J, Jayasankar V, *et al.* Apelin has *in vivo* inotropic effect on normal and failing hearts [J]. *Circulation*, 2004, 110 (suppl 1): 187-193.
- [3] 项中一,李玉萍,陈少贤,等. 肺动脉高压患者血浆 Apelin 的变化及意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(4): 262-264.
- [4] 陈少贤,姜琴华,王良兴,等. 葛根素对急性肺血栓栓塞溶栓治疗后灌注损伤的影响 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(11): 1245-1250.
- [5] 范小芳,龚永生,胡良冈,等. 葛根素对慢性低 O<sub>2</sub>高 CO<sub>2</sub>大鼠肺动脉及右心室尾加压素 I 受体的 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(5): 575-578.
- [6] 龚永生,高钰琪,吴洲,等. 慢性缺氧性肺动脉高压大鼠右心室 apelin-APJ 基因表达降低 [J]. 西南国防医药, 2006, 16(2): 158-160.
- [7] Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, *et al.* Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin I-angiotensin type 1 receptor system [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(5): 778-781.
- [8] Szokodi I, Tavi P, Foldes G, *et al.* Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility [J]. *Circ Res*, 2002, 91(5): 434-440.
- [9] 龚永生,范小芳,高钰琪,等. 缺氧致大鼠心肺组织中 apelin 的表达降低 [J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(11): 1188-1190.
- [10] Kleinz M J, Davenport A P. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells [J]. *Regulatory Peptides*, 2004, 118(3): 119-125.
- [11] 余洋,黄德嘉. Apelin 对心肌细胞肥大的影响 [J]. 心脏杂志, 2006, 18(2): 185-189.

## 氧化槐定碱镇痛作用及其机制研究

姚婉霞,周俊俊,闫琳,金少举,蒋袁絮\*

(宁夏医学院基础学院 药理学教研室,宁夏 银川 750004)

**摘要:**目的 研究氧化槐定碱(OSR)的镇痛作用及维拉帕米(Ver)对OSR镇痛作用的影响。方法 采用小鼠醋酸扭体法,观察OSR的镇痛作用;采用热板法观察CaCl<sub>2</sub>和Ver对OSR镇痛作用的影响;采用硝酸还原酶法测定血清NO水平。结果 OSR呈剂量依赖性抑制醋酸导致的小鼠扭体反应,延长小鼠舔后足潜伏期,其镇痛作用可被CaCl<sub>2</sub>拮抗,被Ver增强;OSR镇痛作用同时未见其对小鼠血清NO水平产生明显的影响。结论 OSR有明显镇痛作用,Ver能增强OSR镇痛作用。

**关键词:**氧化槐定碱;维拉帕米;镇痛;一氧化氮

**中图分类号:**R286.1 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2008)04-0569-03

### Analgesic effect of oxysophoridine and its mechanism

YAO Wan-xia, ZHOU Jun-jun, YAN Lin, JIN Shao-ju, JIANG Yuan-xu

(Department of Pharmacology, Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the analgesic effect of oxysophoridine (OSR) and the influence of verapamil (Ver) on the antinociception of OSR when two drugs were co-administrated in mice. **Methods**

收稿日期:2007-05-24

基金项目:宁夏自然科学基金资助项目(0658);宁夏医学院重点科研项目(XZ200701)

作者简介:姚婉霞(1965—),女(回族),宁夏银川人,副教授,主要从事药理学教学、特色回药、神经药理学研究工作。

Tel: (0951) 4075023 E-mail: wanxia333@163.com

\* 通讯作者 蒋袁絮 Tel: (0951) 4075023 E-mail: jiangyx@nxmc.edu.cn