

附斑的功能有机械结构功能和信号传递功能。细胞正是依靠“黏着斑”这种特殊结构将细胞嵌合在体内正确位置,从而保持细胞的正常结构和发挥其正常功能^[1,2]。本实验中,观察到动物出现四肢发冷、鼠尾颜色苍白等能量不足的反应;另外,生川乌水煎液的长期毒性实验结果显示,动物胃壁内分泌细胞线粒体肿胀,胃平滑肌细胞的线粒体嵴减少、肿胀明显,肠上皮细胞线粒体嵴部分消失,线粒体轻度肿胀。可见,生川乌可能是通过影响细胞骨架来影响细胞的正常结构和功能,出现细胞功能紊乱而产生毒性反应。

ECM-整合素-细胞骨架蛋白所构成的黏着斑是整合素信号传导的结构基础,许多信号蛋白通过与黏附斑结合,在整合素介导的信号传导中发挥作用,如局部黏附激酶(FAK),3-磷脂酰肌醇激酶(PI23K)等^[3,4]。在芯片结果中,FAK、PI23K均出现了阳性表达,可见二者的变化将直接影响黏附斑正常的生理结构和功能,这可能就是毒性产生分子基础。芯片结果中大量与细胞的锚定、骨架、运动、增殖和存活的基因(如Actin、CycD、CIAPs等)出现阳性表达。此外,与局部黏附相关的GTP结合蛋白Cdc42、Rac和Rho亦出现阳性表达。对与结合相关的GO进行统计结果也显示,药物对小鼠组织中多数与结合相关的基因有影响。可见,乌头类中药可能就是通过影响局部黏附作用来影响黏附斑进而导致黏附斑通路的异常而出现毒性。

成都中医药大学彭成教授在国家自然科学基金重点项目“乌头类有毒中药毒安全性研究”课题过程中,提出有毒中药的“毒性物质基础—毒作用机制—抗毒方法”的安全性评价模式。本研究正是在彭教授的“有毒中药安全性评价模式”思路指导下,运用基因芯片技术研究乌头类有毒中药的生川乌的毒性基因、毒性机制,为乌头类有毒中药毒性提供分子生物学依据。通过研究,寻找到了川乌对动物 Focal adhesion 通路影响的毒性效应基因,并对其毒作用机制进行了简单探讨。当然这些基因是否就是最终的毒性靶基因,更深入和细微的毒性机制又是什么,这些问题的解决一方面需要与本课题的其他研究结果互参;另一方面,需要对筛选出的毒性基因进行进一步锁定,对最感兴趣的基因进行原位杂交,进而对RNA和蛋白进行定位,并采用Western blotting进行蛋白水平层面的验证。

参考文献:

- [1] Blanchard A, Ohanian V, Critchley D. The structure and function of alpha-actinin [J]. *Muscle Res Cell Motil*, 1989, 10(4): 280-289.
- [2] Djinovic-Carugo K, Gautel M, Ylanne J, et al. The spectrin repeat: A structural platform for cytoskeletal protein assemblies [J]. *FEBS Lett*, 2002, 513(1): 119-123.
- [3] Faulkner G, Pallavicini A, Comelli A, et al. A filamin, actinin, and telethonin-binding protein of the Z-disc of skeletal muscle [J]. *Biol Chem*, 2000, 275(52): 41234-41242.
- [4] Sorimachi H, Freiburg A, Kolmerer B, et al. Tissue-specific expression and alpha-actinin binding properties of the Z-disc titin: implications for the nature of vertebrate Z-discs [J]. *Mol Biol*, 1997, 270(5): 688-695.

槲寄生黄酮苷对大鼠心肌缺血的保护作用及其机制

李 晶,刘清梅,王志勇,乔国芬,吕延杰,初文峰*

(哈尔滨医科大学 药理学教研室,黑龙江省生物医药重点实验室,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:目的 观察槲寄生黄酮苷对心肌缺血大鼠的保护作用,并进一步明确其对血小板激活因子(PAF)的调控作用。方法 结扎大鼠冠状动脉左前降支造成急性心肌梗死模型,通过观察不同剂量槲寄生黄酮苷(15、75 mg/kg)及PAF受体特异性阻断剂BN52021(10 mg/kg)对梗死范围的影响,对比评价槲寄生黄酮苷对缺血心肌的保护作用;分离正常大鼠心肌细胞,Fluo-3/AM荧光染色,采用共聚焦显微镜技术研究,预先给予不同剂量槲寄生黄酮苷30 min后对PAF(1×10^{-11} mol/L)诱导心肌细胞钙超载的拮抗作用。结果 与模型组比较,槲寄生黄酮苷和BN52021均可缩小大鼠梗死心肌范围,降低心肌梗死大鼠血清乳酸脱氢酶(LDH),丙二醛(MDA)水平,提高血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,并成剂量效应关系。PAF可直接诱导心肌细胞钙超载,而槲寄生黄酮苷和BN52021可直接对抗这种钙超载作用。结论 槲寄生黄酮苷对心肌缺血具有保护作用,作用机制与其抑制PAF

收稿日期:2008-05-08

基金项目:黑龙江省自然科学基金重点项目(ZY0501);中国博士后基金资助项目(20070410915);

黑龙江省青年科学基金资助项目(QC06C070)

作者简介:李 晶(1976—),女,黑龙江省哈尔滨市人,药理学硕士研究生。Tel: (0451) 55986019 E-mail: lj1325@163.com

*通讯作者 初文峰 E-mail: cwf76928@163.com

诱导心肌细胞内钙超载有关,PAF 信号通路阻断药物可能成为抗心肌缺血药物的研究靶点。

关键词:槲寄生;血小板激活因子(PAF);心肌缺血

中图分类号:R286.2 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2009)01-0078-05

Cytoprotective effects of flavonoid glycosides from *Viscum coloratum* on ischemic myocardial injuries of rats and its mechanism

LI Jjing, LIU Qing-mei, WANG Zhi-yong, QIAO Guo-fen, LU Yan-jie, CHU Wen-feng

(Biopharmaceutical Key Laboratory of Heilongjiang Province, Department of Pharmacology,

Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract : Objective To investigate the protective effects of *Viscum coloratum* flavonoid glycosides (VCFG) against ischemic myocardial injuries *in vivo* of rats and to further investigate its regulatory effect on platelet activating factor (PAF). **Methods** The model of acute myocardial infarction rats was constructed by ligating left descending anterior branch of coronary artery. The change of myocardial infarct size (MIS) was determined to evaluate the protective effect of PAFBN 52021 (10 mg/kg) and different doses of VCFG (15 and 75 mg/kg) on the myocardial ischemia of rats. Myocytes were isolated and fluorescent changes of the Fluo-3/AM-loaded cells were detected after 30 min of administration of different doses VCFG. The fluorescent intensities both before (FI₀) and after (FI) the drug administration were recorded by a laser scanning confocal microscope to observe the blocking effect of VCFG on PAF-induced Ca²⁺ overload. **Results** Compared with control group, MIS was reduced by VCFG and BN 52021 and changed level of LDH, MDA, and activity of SOD in infarcted rats was recovered by VCFG or BN 52021. PAF (1 × 10⁻¹¹ mol/L) significantly increased the intracellular free Ca²⁺ concentration ([Ca²⁺]_i). VCFG and BN 52021 had the inhibitory effect on PAF-induced Ca²⁺ overload in a dose-dependent manner. **Conclusion** VCFG has protective effects on myocardial ischemia of rats and the protective effects are likely mediated by the blocking of PAF-induced Ca²⁺ overload in cardiac myocytes. PAF Blockers may be candidate drugs for preventing cardiac injuries during ischemia/reperfusion of rats.

Key words: *Viscum coloratum* (Komar.) Nakai; platelet activating factor (PAF); myocardial ischemia

血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)是一种生物活性磷脂,参与多种心血管疾病,如心肌缺血和心律失常等疾病的生理病理过程^[1,2]。可降低和(或)阻滞 PAF 的试剂,如 BN 52021 已经用于改善 PAF 介导的生理病理学过程^[3]。迄今为止,除了在天然 PAF 受体阻断剂结构基础上的化合拮抗物质外,天然材料中也提取了一批 PAF 受体阻断剂,其中部分天然 PAF 拮抗物已经得到了临床的验证^[3]。早期临床试验揭示了 PAF 受体阻断剂的临床价值。本实验室的近期研究显示,PAF 可诱导心肌细胞内 Ca²⁺ 升高^[4],该研究提示应该更加关注传统中药中 PAF 受体阻断的作用。槲寄生作为一种传统中药,被用于治疗炎性关节疾病已有数十年^[5]。近来,临床试验发现槲寄生对 PAF 在体内外诱导血小板聚集和释放导致的心脑血管疾病有预防和治疗作用^[6],槲寄生黄酮类物质可能起到关键作用^[7]。本课题组提取了槲寄生黄酮苷(*Viscum coloratum* flavonoid glycosides, VCFG),研究其对心肌缺血的保护作用,并进一步明确其通过阻断 PAF 信号通路途径来保护缺血心

肌这一可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物:雄性 Wistar 大鼠,体质量 230~250 g,由哈尔滨医科大学实验动物中心提供。

1.2 药品与试剂:槲寄生黄酮苷提取物(含黄酮苷类物质 78.3%)由本实验室提取^[5,8];PAF、BN 52021、EGTA、HEPES 和胶原酶 均购自 Sigma 公司。乳酸脱氢酶(LDH),丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒购自南京建成生物研究所。

1.3 大鼠心肌梗死模型的建立及分组^[9]:给大鼠肝素(300 U)并 ip 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,辅助呼吸保持在 70 次/min 和 3 mL 潮气量。将动物仰卧固定于热板上保持体温在 37℃,记录装置(Nihon Kohden RM 6200; Tokyo)记录标准肢导心电图和动脉压。在左侧第 4 肋间打开 1 个小的切口,将生理盐水浸泡后的拴线在接近冠状动脉处绕过左冠状动脉前降支。线的末端穿过一个一英寸的双管聚乙烯管,管的末端被镀聚乙烯为了接触心脏时有一个平滑的接触面,轻柔地将管置于心脏表

面,在管外侧末端将拴线打 3 个结以保证其安全性,最后 1 个结位于管的末端。管和拴线组件置于体外,关闭切口。打开距离管的远侧端 2 mm 的结完成整个过程。Wistar 雄性大鼠随机分为 5 组:假手术组,模型组,槲寄生黄酮苷低、高剂量 (15、75 mg/kg) 组,BN 52021 组 (10 mg/kg),每组动物为 10 只。假手术组在打开胸腔后不进行结扎,其他各组在结扎前 60 min ip 给予不同剂量药物,然后对左前降支进行结扎。

1.4 梗死范围的测定:在大鼠结扎左前降支后,通过心电检测看到 ST 段升高,证明心肌缺血,60 min 后将心脏移出体外,分离心室组织,-4℃ 保存过夜。切割冰冻心室组织为 2 mm 切片,37℃ 条件下 1% 氯化三苯基四氮唑培养 30 min,正常心肌组织呈砖红色,梗死心肌呈白色。估计梗死心肌占左心室面积的百分比^[10]。

1.5 血清 LDH、MDA 和 SOD 的测定:在模型组大鼠形成心肌梗死 1 h 后,各组大鼠进行腹主动脉取血,根据试剂盒说明书测定各组血清中 LDH、SOD、MDA 水平。

1.6 对正常大鼠离体心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响:

1.6.1 大鼠心肌细胞的分离^[11]:采用体质量为 230~250 g 的雄性 Wistar 大鼠,根据杨宝峰教授提出的方法^[11]分离大鼠心肌细胞。处死大鼠,迅速开胸取出心脏,主动脉逆行插管连在 Langendorff 离体灌流装置上,先用正常台氏液 (mmol/L: NaCl 126、KCl 5.4、HEPES 10、NaH₂PO₄·2H₂O 0.33、MgCl₂·6H₂O 1.0、CaCl₂ 1.8、葡萄糖 10,pH 为 7.4) 灌流约 5 min,再用无钙台氏液 (正常台氏液去除 CaCl₂) 继续灌流至心脏停跳,最后用含胶原酶和小牛血清的无钙台氏液进行循环消化。当心脏变软,颜色变浅时剪取心肌组织,放在装有 Kraft-brune 液 (mmol/L: 谷氨酸 70、牛黄酸 15、KCl 30、KH₂PO₄ 10、HEPES 10、MgCl₂·6H₂O 0.5、葡萄糖 10、EGTA 0.5,pH 为 7.4) 的平皿中,用吸管轻轻吹打使细胞分散,置于 4℃ 冰箱中稳定 1~2 h 待用。整个实验过程中所有灌流液均用 95% O₂ + 5% CO₂ 饱和,温度控制在 36.5~37.5℃。选取杆状、横纹清晰无颗粒的细胞进行实验。

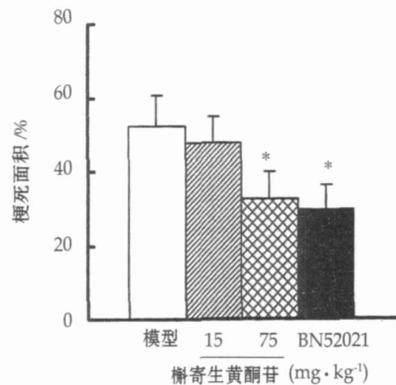
1.6.2 $[Ca^{2+}]_i$ 的测定:细胞接种于盖玻片稳定后,用正常台氏液洗涤 1 次,加入 Fluo-3/AM (20 mmol/L) 和 Pluronic F-127 (0.03%) 37℃ 恒温孵育 45 min,再用正常台氏液洗涤 1 次去除细胞外负载的 Fluo-3/AM。用激光扫描共聚焦显微镜实

时监测细胞荧光变化,在第 3 次和第 4 次扫描之间加入 PAF (1 × 10⁻¹¹ mol/L),计算机储存扫描结果,扫描时间长度为 10 min。槲寄生黄酮苷 (50、250 μg/mL) 组和 BN 52021 (1 μmol/L) 组,分别在给予 PAF 前给予槲寄生黄酮苷和 BN 52021 孵育 30 min。以给药后 (FI) 与给药前 (FI₀) 的荧光强度比 (FI/FI₀) 表示 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化。

1.7 统计分析:数据表示为 $\bar{x} \pm s$,统计学分析应用 *t* 检验和方差分析。

2 结果

2.1 对大鼠心肌梗死范围的影响:图 1 显示,低剂量槲寄生黄酮苷 (15 mg/kg) 对梗死心肌面积有一定的改善作用 (缩小 4.6%, *P* > 0.05);高剂量槲寄生黄酮苷 (75 mg/kg) 使心肌梗死的面积缩小 20.2% (*P* < 0.05)。作为阳性对照,在 PAF 受体特异性阻断剂 BN 52021 (10 mg/kg) 作用下心肌梗死面积缩小 22.7%。



与模型组比较: * *P* < 0.05
* *P* < 0.05 vs model group

图 1 槲寄生黄酮苷对心肌缺血大鼠心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effects of VCFG on myocardial infarction area of myocardial ischemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

2.2 对心肌梗死大鼠血清中 LDH、MDA 水平和 SOD 活性的影响:模型组大鼠血清 LDH 同假手术组比较显著升高 (*P* < 0.05),槲寄生黄酮苷组同模型组比较,LDH 均显著降低 (*P* < 0.05)。模型组 SOD 活性同假手术组比较显著降低 (*P* < 0.05),槲寄生黄酮苷高剂量组同模型组比较 SOD 活性显著升高 (*P* < 0.05)。模型组 MDA 水平同假手术组比较显著升高 (*P* < 0.05),槲寄生黄酮苷高剂量组同模型组比较 MDA 水平显著降低 (*P* < 0.05),见表 1。说明槲寄生黄酮苷可以降低心肌梗死大鼠血清 LDH、MDA 水平,提高血清 SOD 活性。

2.3 对 PAF 诱导正常大鼠心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 升高的影响:图 2-A 为 PAF 组和槲寄生黄酮苷 + PAF 组作用于心肌细胞的影像学图片,图 2-A-a 加入 PAF 前,图 2-A-b 加入 PAF (1×10^{-11} mol/L) 后 590 s,图 2-A-c 给予槲寄生黄酮苷 + PAF 前,

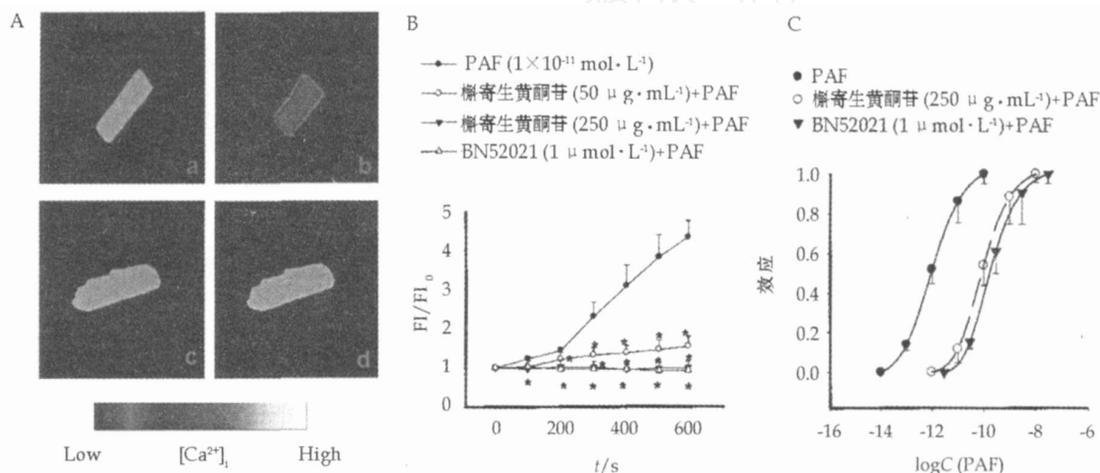
表 1 槲寄生黄酮苷对心肌缺血大鼠血清 LDH、MDA 水平和 SOD 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of VCFG on level of LDH and MDA, and activity of SOD in serum of myocardial ischemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)
假手术	-	8 803.33 ± 494.82	2.80 ± 0.79	88.81 ± 9.85
模型	-	16 003.33 ± 587.82 *	9.80 ± 1.34 *	18.81 ± 2.85 *
槲寄生黄酮苷	15	13 148.87 ± 599.65 *	7.80 ± 1.56 *	58.67 ± 6.34 *
	75	9 107.24 ± 947.66 * #	3.07 ± 1.67 * #	80.69 ± 13.77 * #
BN 52021	10	9 000.63 ± 878.88 * #	2.98 ± 1.54 * #	82.40 ± 19.54 * #

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs Sham group; # $P < 0.05$ vs model group



A-心肌细胞的荧光图像 B-剂量效应关系曲线(与 PAF 组比较: * $P < 0.05, n = 20$) C-竞争曲线
A-fluorescent images of cardiac myocytes B-dose-effect curve (* $P < 0.05$ vs PAF group, $n = 20$) C-competitive curve

图 2 槲寄生黄酮苷对 PAF 诱导正常大鼠心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 升高的影响

Fig. 2 Effects of VCFG on increasing $[Ca^{2+}]_i$ in myocytes of normal rats induced by PAF

3 讨论

机体在多种病理生理条件下可以释放 PAF,如败血症、过敏反应和局部缺血等^[12]。特定受体调控 PAF 的作用,PAF 受体 mRNA 存在于心脏等多种组织器官中^[13],Burghardt 等^[14]指出在缺氧症的新生小鼠心脏中 PAF 水平升高,这些证据证明 PAF 升高可以导致缺血的发生^[11]。因此,天然 PAF 受体阻断剂可用于缺血性心脏病的治疗,已被证实具有这种作用的 PAF 受体阻断剂包括海风藤酮和从银杏中提取的 BN 52021 等。PAF 受体阻断剂的研究进展在 PAF 病理生理作用的研究中发挥重要的作用^[3],本实验结果证明槲寄生黄酮苷可以缩小心

图 2-A-d 给予槲寄生黄酮苷 (250 μg/mL) + PAF (1×10^{-11} mol/L) 590 s 后。从图中可以看出 PAF 诱导了细胞内钙的超载,并且细胞形态学有显著改变;在预先给予槲寄生黄酮苷 30 min 后,PAF 所诱发的钙超载作用被槲寄生黄酮苷所预防,细胞形态没有显著变化。图 2-B 显示,PAF 引起心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 升高,在 590 s 时间点, F_t/F₀ 达 4.33 ± 0.41 ;预先使用 BN 52021 或不同剂量的槲寄生黄酮苷,都可抑制 PAF 诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 升高。另如图 2-B 所示,590 s 时间点,50 μg/mL 槲寄生黄酮苷 + PAF 组 F_t/F₀ 的值是 1.54 ± 0.24 ,而 250 μg/mL 槲寄生黄酮苷 + PAF 组的值是 0.98 ± 0.17 , ($P < 0.05, n = 20$)。说明槲寄生黄酮苷对 PAF 诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 升高的抑制作用具有剂量依赖关系。图 2-C 显示槲寄生黄酮苷 250 μg/mL 或 BN 52021 1 μmol/L 促使 PAF 量效曲线右移。

肌梗死范围,进一步说明 PAF 受体阻断剂在缺血性心脏病的治疗中具有潜在的价值,PAF 受体将成为改善心脏功能和预防缺血再灌注损伤药物的新的作用靶点。

细胞内钙超载是导致细胞损伤的重要原因。现在认为,钙超载是缺血再灌注损伤心肌细胞的根本机制。PAF 可以引起包括心肌细胞在内多种细胞的钙超载^[15]。PAF 可能通过诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 升高来损伤心肌细胞。早期临床试验发现槲寄生在心脑血管疾病中发挥积极的保护和治疗作用。本实验首次证实槲寄生黄酮苷对心肌缺血的保护作用是通过抑制 PAF 诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 升高而实现的。槲寄生黄酮苷对

PAF 诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 升高的抑制作用具有剂量效应关系,而且这种抑制作用是可逆的,说明槲寄生黄酮苷可能是 PAF 受体的竞争性抑制剂,为进一步理解槲寄生的抗缺血作用提供了新的线索。尽管槲寄生黄酮苷的有效成分还不完全明确,但是从槲寄生中提取到新的天然 PAF 受体阻断剂高圣草素-7-O-D-葡萄糖苷^[6],表明槲寄生黄酮苷对心肌损伤的保护作用归因于,或部分归因于高圣草素-7-O-D-葡萄糖苷^[6]。

参考文献:

- [1] Braquet P L, Touqui T Y, Shen T Y, *et al.* Perspectives in platelet activating factor research [J]. *Pharmacol Rev*, 1987, 9: 97-145.
- [2] Chakrabarty S, Thomas P, Sheridan D J. Contribution of platelets and platelet-activating factor (PAF) to the arrhythmogenic, haemodynamic and necrotic effects of acute myocardial ischaemia [J]. *Eur Heart J*, 1991, 12: 583-589.
- [3] Viossat I, Chapelat M, Chabrier P E, *et al.* Effects of platelet activating factor (PAF) and its receptor antagonist BN 52021 on isolated perfused guineapig heart [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1989, 38: 189-194.
- [4] Chu W F, Sun H L, Dong D L, *et al.* Increasing intracellular calcium of guinea pig ventricular myocytes induced by platelet activating factor through IP3 pathway [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98: 104-109.
- [5] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [6] Guan Z W, Liu X H, Liu H X, *et al.* Homoerydityl-7-O-D-glycoside-a receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2000, 9: 73-76.
- [7] Wagner H, Feil B, Seligmann O, *et al.* Phenylpropanes and lignans of *Viscum album* cardioactive drugs V [J]. *Planta Med*, 1986, 2: 102-104.
- [8] Chu W F, Qiao G F, Lu Y J, *et al.* Flavonoids from Chinese *Viscum coloratum*: antiarrhythmic efficacy and ionic mechanisms [J]. *Phytother Res*, 2006, 20: 1100-1102.
- [9] 潘振伟, 王志勇, 杜智敏, 等. 一种新心律失常大鼠模型的建立 [J]. *药理学报*, 2005, 40(7): 659-662.
- [10] Stamm C, Friehs I, Cowan D B, *et al.* Post-ischemic PKC inhibition impairs myocardial calcium handling and increases contractile protein calcium sensitivity [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51: 108-121.
- [11] 杨宝峰, 单宏丽, 龚冬梅, 等. 抗心律失常药物作用最佳靶点研究 [J]. *哈尔滨商业大学学报: 自然科学版*, 2002, 18(1): 1-5.
- [12] Montrucchio G, Alloati G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80: 1669-1699.
- [13] Alloati G, Montrucchio G, Mariano F, *et al.* Effect of platelet-activating factor (PAF) on human cardiac muscle [J]. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1986, 79: 108-112.
- [14] Burghardt C, Janero D R. The anoxic rat-heart myocytes produced and released PAF as a component of its ischemic-like pathology [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1987, 19 (Suppl): S69.
- [15] Nishihira J, Ishibashi T, Imai Y, *et al.* Mass spectrometric evidence for the presence of platelet-activating factor (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) in human amniotic fluid during labor [J]. *Lipids*, 1984, 19: 907-910.

丹参素异丙酯对大鼠肺动脉的舒张作用及机制

李 静, 马 欣, 臧伟进

(西安交通大学医学院 药理学系, 陕西 西安 710061)

摘要:目的 观察丹参素异丙酯的舒张血管作用,并探讨其作用机制。方法 以大鼠肺动脉为标本,采用离体血管灌流方法,观察丹参素异丙酯对去甲肾上腺素(NE)预收缩动脉的舒张作用以及血管内皮细胞、血管平滑肌在该效应中的作用。结果 丹参素异丙酯可浓度依赖性舒张 NE 预收缩的完整内皮血管,去内皮后该作用明显降低。可使 KCl 量效曲线右移,并能浓度依赖地抑制 NE 诱导的内钙释放和经受体操纵性钙通道(ROCC)的外钙内流。L-N-硝基精氨酸甲酯(L-NAME)、吲哚美辛以及 CsCl、四乙铵、格列本脲和 BaCl₂均可显著减弱丹参素异丙酯的舒血管作用,而普萘洛尔、美托洛尔及沙丁胺醇对丹参素异丙酯的舒血管效应无明显影响。结论 丹参素异丙酯可内皮依赖性地舒张大鼠肺动脉,其舒张血管效应可能与 NO、前列环素(PGL₂)途径以及钙通道、钾通道有关。

关键词:丹参素异丙酯;肺动脉;内皮细胞;钙通道;钾通道

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2009)01-0082-05

Relaxant effect of salianic acid A isopropyl ester on rat pulmonary artery and its mechanism

LI Jing, MA Xin, ZANG Wei-jin

(Department of Pharmacology, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relaxant effect of salianic acid A isopropyl ester (isopropyl 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoate) and its mechanism. **Methods** Isolated rat pulmonary artery

收稿日期:2008-06-09

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2007CB512005);国家自然科学基金资助项目(30770785);

教育部科技创新工程重大项目培育资金项目(705045)

作者简介:李 静(1981—),女,江苏无锡人,硕士生。Tel: (029) 82651564 E-mail: wx_xm@163.com