

川芎嗪对离体家兔肠系膜动脉环收缩性能的影响

欧阳新平¹, 杨丝丝¹, 廖梓亘², 田绍文¹, 王 波², 何平平³, 周寿红¹

(1. 南华大学 生理学教研室, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学第二附属医院,
3. 南华大学护理学院)

摘要: **目的** 研究川芎嗪对家兔离体肠系膜动脉收缩性能的影响及其与血管内皮的关系。 **方法** 采用离体家兔肠系膜动脉环实验方法,以组胺为兔肠系膜动脉环的预收缩剂,测定血管张力变化,观察川芎嗪对血管收缩张力的影响;测定血管内皮完整组和去血管内皮组的张力变化,观察川芎嗪对血管收缩张力的影响是否为血管内皮依赖性的作用。 **结果** 川芎嗪抑制组胺引起的兔肠系膜动脉环收缩的作用与生理盐水对照组比较差异有显著($P < 0.001$);川芎嗪对于无论是内皮完整血管还是去内皮血管,都能使其由收缩状态转化为舒张状态($P < 0.001$),但是去内皮血管舒张程度显著低于内皮完整血管($P < 0.01$)。 **结论** 川芎嗪对收缩着的血管诱发的舒张作用具有部分内皮依赖性。

关键词: 川芎嗪; 肠系膜动脉; 内皮; 血管

中图分类号: R331.3

文献标识码: A

文章编号: 2095-1116(2011)04-0397-02

Effects of Tetramethylpyrazine on Contraction of the Rabbit's Mesenteric Artery Rings in Vitro

OUYANG Xin-ping, YANG Si-si, LIAO Zi-gen, et al

(The Department of Physiology, Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of tetramethylpyrazine (TMP) on contraction of the rabbit mesenteric artery rings and its relationship with vascular endothelial. **Methods** The bloodvessel tension responses to drug were measured by rabbit mesenteric artery rings endothelium being removed and intact endothelium in vitro. **Results** The rabbit mesenteric artery rings precontracted with histamine can be relaxed by TMP with a significant difference from saline control group ($P < 0.001$). The vasodilatation of TMP that the endothelium removed groups was significantly lower than the intact endothelium groups ($P < 0.01$). **Conclusions** The vasodilatation of TMP is partially dependent of endothelium.

Key words: tetramethylpyrazine; mesenteric artery; endothelium; vascular

川芎嗪(TMP)是中药川芎的主要活性成分,在临床上被广泛应用于各种缺血缺氧性疾病。川芎嗪具有对抗肾上腺素和氯化钾引起家兔离体动脉收缩的作用,能明显增加冠脉流量,降低动脉压及冠脉阻力,可增进微循环,能通过抑制血小板聚集而阻止动脉血栓的形成^[1,2]。但其对抗动脉收缩的机制现在还不十分清楚,本文用活体家兔肠系膜动脉观察TMP的作用与血管内皮的关系,旨在进一步搞清TMP对动脉的作用机理。

1 材料与方法

1.1 材料

动物:新西兰种家兔共8只,雌雄兼用,2.5 ± 0.4 kg,由南华大学实验动物中心提供。

药品与试剂:组胺(histamine, His)、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)购自Sigma公司;川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)购自安徽宣州 DELTA 天然有机化合物信息中心;其余试剂为国产分析纯。仪器:

BL-420F 计算机生物信号记录分析系统、张力换能器都购自成都泰盟科技有限公司,数字式超级恒温浴锅购自常州国华电器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 家兔离体肠系膜动脉环标本的制备 用钝器击昏家兔,颈椎脱臼处死后,打开腹腔,分离动脉,将取下的肠系膜动脉放入充有氧气、4℃的 Krebs-Hensleit 液(K-H 液)中。去除血管周围的组织,将动脉剪成 3 mm 的小段。血管环用两根银质微型挂钩贯穿血管管腔,横向悬挂在 10 mL 浴管内,下方固定,上方以一细线连于张力换能器,其静息张力调节为 200 mg,使用 BL-420F 生物机能实验系统记录血管环张力变化。浴液为 K-H 液,浴槽中持续充以低流量的氧气,37℃平衡 120 min,每 15 min 换液 1 次。

1.2.2 川芎嗪的舒张血管实验 取 3 mm 长的兔肠系膜动脉环一个,静息负荷 200 mg,平衡120 min,加 His 10⁻³ mol/L 使血管收缩达坪值时,加入 TMP 10⁻³ mol/L,观察血管环的舒张反应;另取一个动脉环以生理盐水为对照实验组,重复 8 次。

1.2.3 川芎嗪的内皮依赖性舒张血管实验 取 3 mm 长的兔肠系膜动脉环两个,其一用粗丝与血管相当的糙面钢丝插入血管环去内皮,静息负荷 200 mg,平衡 120 min,加 His 10⁻³ mol/L 使血管收缩达坪值时,观察 ACh 处理组(10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵ mol/L)及生理盐水组所诱导的血管舒张反应,检验内皮完整性。冲洗平衡 45 min,再以 His 10⁻³ mol/L使血管环达坪值,分别观察 TMP 处理组(10⁻⁴、10⁻³、10⁻² mol/L),及生理盐水组对血管环的舒张反应,重复 8 次。

1.3 统计学处理

所有资料用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,组间比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 川芎嗪对组胺诱发收缩的兔肠系膜动脉环的舒张作用

当用 10⁻³ mol/L His 诱发兔肠系膜动脉环收缩后,用 10⁻³ mol/L TMP 能明显引起收缩着的肠系膜动脉环舒张(30.82% ± 5.21%),而生理盐水组则舒张不明显(2.42% ± 0.82%),两者之间差异有显著性(*P* < 0.001)。

2.2 川芎嗪舒张血管与内皮的关系

用 10⁻³ mol/L His 使血管收缩达坪值时,在灌流液中递增浓度累积加入 10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵ mol/L

ACh,内皮完整(intact endothelium,IE)的血管产生明显的舒张反应,而去内皮(endothelium removed,ER)血管舒张作用消失,说明去血管内皮成功。而生理盐水对内皮完整血管及去内皮血管都几乎不产生舒张反应(表 1)。用川芎嗪来代替 ACh 重复上述实验时发现,无论是内皮完整血管还是去内皮血管,都能使其由收缩状态转化为舒张状态。但是去内皮血管舒张程度显著低于内皮完整血管(表 2)。

表 1 乙酰胆碱对组胺诱发收缩的两种兔肠系膜动脉环的舒张反应(%)

乙酰胆碱 (mol/L)	内皮完整血管		去内皮血管	
	生理盐水组	乙酰胆碱组	生理盐水组	乙酰胆碱组
10 ⁻⁸	1.86 ± 0.15	7.73 ± 0.69 ^a	1.95 ± 0.19	2.52 ± 0.12 ^b
10 ⁻⁷	1.75 ± 0.21	14.58 ± 3.12 ^a	2.03 ± 0.32	4.12 ± 0.58 ^{ab}
10 ⁻⁶	2.12 ± 0.32	20.35 ± 3.41 ^a	2.41 ± 0.26	5.41 ± 0.85 ^{ab}
10 ⁻⁵	2.15 ± 0.25	24.96 ± 5.84 ^a	2.16 ± 0.17	6.75 ± 1.04 ^{ab}

a:与生理盐水组比较,*P* < 0.01;b:与内皮完整血管比较,*P* < 0.01

表 2 川芎嗪对两种兔肠系膜动脉环的舒张反应(%)

川芎嗪 (mol/L)	内皮完整血管		去内皮血管	
	生理盐水组	川芎嗪组	生理盐水组	川芎嗪组
10 ⁻⁴	2.52 ± 0.91	25.47 ± 5.14	2.35 ± 1.05	10.36 ± 2.57 ^b
10 ⁻³	2.31 ± 0.75	31.72 ± 6.79 ^a	2.27 ± 0.81	13.23 ± 3.54 ^{ab}
10 ⁻²	2.89 ± 0.97	34.41 ± 6.83 ^a	2.83 ± 0.79	15.42 ± 3.62 ^{ab}

a:与生理盐水组比较,*P* < 0.001;b:与内皮完整血管比较,*P* < 0.01

3 讨 论

Ca²⁺ 是引起血管平滑肌收缩的一个关键因子^[3],血管平滑肌收缩所需要的 Ca²⁺ 来源于细胞外流入和细胞内释放。有研究表明,组胺可引起细胞内钙释放及外钙内流^[3]。另外也有研究表明,组胺诱导的血管收缩,与膜的去极化有关,而这种去极化,与电压依赖性钙通道开放有关,引起 Ca²⁺ 内流,导致血管收缩^[4]。本实验也证明 His 能诱发兔肠系膜动脉环收缩,并且 TMP 能明显引起收缩着的肠系膜动脉环舒张。

有研究表明,TMP 能抑制 NA 与 α 受体结合,或直接作用于平滑肌细胞^[5]。本实验使用 TMP 分别处理内皮完整血管及去内皮血管,都能使其由收缩状态转化为舒张状态,但是去内皮血管舒张程度显著低于内皮完整血管,此结果提示,川芎嗪对收缩着的血管诱发的舒张作用具有部分内皮依赖性。也就是说,

(下转第 431 页)

(上接第 398 页)

川芎嗪可能还可起到了外源性 NO 的作用,NO 是由血管内皮细胞释放的一种内源性弛缓因子,具有强力的血管舒张功能。川芎嗪可能通过激活 NOS,提高体内重要血管舒张因子 NO 的水平,从而舒张已收缩的血管。

参考文献:

- [1] 陈江斌,唐其柱,孙小梅,等. 川芎嗪对复氧后损伤心肌的影响[J]. 中国现代应用药学,2001,18 (3):190-191.
- [2] 夏腊梅,吴杰雄. 川芎嗪对心肌细胞核钙转运功能异常的保护[J]. 中国临床药理学与治疗学,2002,7 (2):

124-126.

- [3] Bolton TB, Gordienko DV, Pucovsk V, et al. Calcium release events in excitation-contraction coupling in smooth muscle[J]. Novartis Found Symp,2002,246:154-168.
- [4] Gokina NI, Bevan JA. Role of intracellular Ca^{2+} release in histamine-induced depolarization in rabbit middle cerebral artery [J]. AmJ Physiol Heart Circ Physiol,2000,278: H2105-H14.
- [5] 高 雪,杨 洁,元英进. 盐酸川芎嗪对血管紧张素 II 损伤内皮细胞的保护作用 [J]. 细胞生物学杂志,2007,29 (6):895-900.

(此文编辑 蒋湘莲)