

# 氧化槐果碱对离体大鼠胸主动脉环的舒张作用及其机制研究<sup>△</sup>

乔海琦<sup>1\*</sup>, 闫琳<sup>1</sup>, 余洋<sup>1</sup>, 常智<sup>1</sup>, 王佳玲<sup>1</sup>, 裴延敏<sup>1</sup>, 周茹<sup>1,2,3#</sup>(1.宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 2.宁夏回族医学现代工程研究中心与宁夏医科大学合作创新中心, 银川 750001; 3.宁夏医科大学教育部回族医学现代化重点实验室, 银川 750001)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3057-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.07

**摘要** 目的:研究氧化槐果碱(OSC)对离体大鼠胸主动脉环的舒张作用及其机制。方法:取大鼠胸主动脉环(简称“血管环”),以舒张率为指标,以K-H营养液为空白对照,分别考察不同质量浓度的OSC(0.2~1.0 mg/mL)对基础状态的正常血管环,以及经去甲肾上腺素(PE,  $1 \times 10^{-6}$  mol/L)预收缩的正常或去内皮血管环的舒张作用;分别以一氧化氮合酶抑制剂L-硝基精氨酸甲酯(L-NAME)、环氧合酶抑制剂吲哚美辛(INDO)预孵育大鼠正常胸主动脉环,以4种钾通道阻滞剂[氯化钡( $\text{BaCl}_2$ )、四乙基胺(TEA)、4-氨基吡啶(4-AP)、格列本脲(Gli)]预孵育去内皮血管环,同法考察不同质量浓度的OSC(0.2~1.0 mg/mL)对上述血管环的舒张作用。结果:与空白对照比较,不同质量浓度的OSC对基础状态的正常血管环的舒张率无显著影响( $P > 0.05$ ),但0.4~1.0 mg/mL的OSC能显著提高经PE预收缩的正常或去内皮血管环的舒张率( $P < 0.01$ ),且呈浓度依赖趋势。经L-NAME、INDO、4-AP、 $\text{BaCl}_2$ 预孵育后,不同质量浓度的OSC对经PE预收缩的正常或去内皮血管环的舒张率均无显著影响( $P > 0.05$ );而经TEA、Gli预孵育后,0.4~1.0 mg/mL的OSC可显著降低经PE预收缩的去内皮血管环的舒张率( $P < 0.01$ )。结论:OSC在试验剂量(0.2~1.0 mg/mL)范围内对基础状态的大鼠胸主动脉环无明显舒张作用,但0.4~1.0 mg/mL的OSC对经PE预收缩的正常或去内皮大鼠胸主动脉环均有明显舒张作用;其血管舒张的作用机制为非内皮依赖性,可能与受体操纵性钙通道、钙激活钾通道和ATP敏感钾通道有关。

**关键词** 氧化槐果碱;胸主动脉环;血管舒张;内皮依赖性;钾通道;钙通道;机制

## Study on Vasodilatory Effect of Oxysophocarpine on Isolated Thoracic Aortic Rings of Rats and Its Mechanism

QIAO Haiqi<sup>1</sup>, YAN Lin<sup>1</sup>, YU Yang<sup>1</sup>, CHANG Zhi<sup>1</sup>, WANG Jialing<sup>1</sup>, PEI Yanmin<sup>1</sup>, ZHOU Ru<sup>1,2,3</sup>(1. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Ningxia Modernization Engineering Technology Research Center for Hui Medicine and Ningxia Collaborative Innovation Center of Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China; 3. Modernization Key Laboratory for Hui Medicine Co-founded by Ningxia Hui Autonomous Region and Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the vasodilatory effect of oxysophocarpine (OSC) on isolated thoracic aortic rings of rats and its possible mechanism. METHODS: Thoracic aortic rings of rats were collected (called “vascular ring” for short). Using K-H nutrient solution as blank control and the diastolic rate as index, the effects of different concentrations (0.2-1.0 mg/mL) of OSC on normal vascular rings in basal state, normal or endothelium-free vascular rings pre-contracted by norepinephrine (PE,  $1 \times 10^{-6}$  mol/L) were investigated. After pre-culturing normal thoracic aortic rings by nitric oxide synthase inhibitor L-nitro-arginine methyl ester (L-NAME) and cyclooxygenase inhibitor indomethacin (INDO), as well as pre-culturing endothelium-free vascular rings by potassium ion channel blocker  $\text{BaCl}_2$ , tetraethylammonium (TEA) and 4-aminopyridine (4-AP), the diastolic effects of OSC of different concentrations (0.2-1.0 mg/mL) on the above vascular rings were investigated by using the same method. RESULTS: Compared with blank control, there was no significant effects of different concentrations of OSC on the diastolic rate of normal vascular rings in basal state ( $P > 0.05$ ), but 0.4-1.0 mg/mL OSC could significantly improve the diastolic rate of normal or endothelium-free vascular rings pre-contracted by PE ( $P < 0.01$ ), in concentration-dependent manner. After preculturing with L-NAME, INDO, 4-AP and  $\text{BaCl}_2$ , different concentrations of OSC had no significant effect on the diastolic rate of normal or endothelium-free vascular rings pre-contracted by PE ( $P > 0.05$ ). After pre-culturing with TEA and Gli, 0.4-1.0 mg/mL OSC could significantly reduce the diastolic rate of endothelium-free vascular rings pre-contracted by PE ( $P < 0.01$ ). CONCLUSIONS: OSC did not significantly dilate the thoracic aortic rings of rats in the basal state within the dose range (0.2-1.0 mg/mL), but OSC of 0.4-1.0 mg/mL have significant diastolic effects on the normal or endothelium-free thoracic aortic rings of rats pre-contracted with PE. The mechanism of thoracic aortic

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660674);2017年宁夏回族自治区科技创新领军人才培养项目(No.KJT2017005);2017年宁夏医科大学青年骨干人才培育计划(No.宁医校发[2017]119号)

\* 讲师,硕士。研究方向:心、脑、肺血管药理学。电话:0951-6980043。E-mail:30049905@qq.com

# 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:心、脑、肺血管药理学。电话:0951-6980693。E-mail:524816406@qq.com

rings dilation is endothelium-independent, which may be associated with receptor operational calcium channel,  $Ca^{2+}$ -activated potassium channels and ATP-sensitive potassium channels.

**KEYWORDS** Oxysophocarpine; Thoracic aortic rings; Vasodilation; Endothelium independent; Potassium channel; Calcium channel; Mechanism

苦豆子(*Sophora alopecuroides* Linn.)是豆科槐属多年生草本或基部木质化植物,俗称西豆根、苦甘草、布亚(维吾尔名)、胡兰-宝雅(蒙古名)等<sup>[1]</sup>,是宁夏特色药用植物,主要含有苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱(Oxysophocarpine, OSC)、槐定碱、苦豆碱等生物碱<sup>[2]</sup>。研究表明,苦豆子生物碱在抗病毒、抗肿瘤、抗炎等方面具有重要的药理活性,在心血管系统、中枢神经系统有良好的应用前景<sup>[3]</sup>。其中,苦参碱可拮抗苯肾上腺素对豚鼠主动脉环的收缩作用<sup>[3]</sup>,苦豆碱可拮抗去甲肾上腺素对大鼠主动脉环的收缩作用<sup>[4]</sup>,这为此类生物碱用于高血压等相关疾病的治疗奠定了基础。OSC作为苦豆子中分离的一种含量较高的生物碱<sup>[5]</sup>,已有研究发现其对炎症和非炎症所致的疼痛反应均具有明显的抑制作用<sup>[6]</sup>。然而,OSC是否和苦豆子中如苦参碱、苦豆碱等生物碱一样具有舒张血管环的作用尚未见报道。因此,本研究采用离体血管环灌流方法,考察OSC对离体大鼠胸主动脉环的舒张作用并探讨其作用机制,为筛选植物来源的心脑血管疾病治疗药物提供实验基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

HV-4型离体组织器官恒温灌流系统(成都泰盟科技有限公司);JZ-100型肌张力换能器(北京新航兴业科贸有限公司);Powerlab型生物信号采集分析系统(宁夏医科大学药理实验室);HH-S24型超级恒温水浴锅(菏泽大华仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

OSC原料药(批号:071218,纯度:98%)、氯化钡( $BaCl_2$ ,批号:X111J10J79704)均购自上海源叶生物科技有限公司;氯化乙酰胆碱(Ach,北京索莱宝科技有限公司,批号:601H013);苯肾上腺素(PE,上海和丰药业有限公司,批号:07150801);L-硝基精氨酸甲酯(L-NAME,批号:120373)、格列本脲(Gli,批号:131426)均购自上海易恩化学技术有限公司;吲哚美辛(INDO,上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:C1723020);4-氨基吡啉(4-AP,东京化成工业株式会社,批号:RWZZC-NC);四乙基铵(TEA,上海毕得医药科技有限公司,批号:ASU324);其余试剂均为分析纯,水为双蒸水。

K-H营养液为本课题组临用时自制(取NaCl 6.92 g、KCl 0.35 g、 $NaHCO_3$  2.21 g、 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$  0.28 g、 $KH_2PO_4$  0.16 g、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  0.29 g、葡萄糖 2.0 g,加水

1 L溶解后,用NaOH溶液调节pH为7.4),置于37℃的恒温水浴中保存,备用。

### 1.3 动物

SPF级SD大鼠60只,雄性,体质量为220~320 g,由宁夏医科大学实验动物中心提供,动物生产合格证号:SCXK(宁)2015-0001。动物饲养于环境温度、湿度适宜的环境中,自由进食饮水。本实验方案经宁夏医科大学伦理审查委员会审核通过(批准号:宁医大伦理第2016-033号)。

## 2 方法

### 2.1 胸主动脉环的制备

大鼠用10%乌拉坦腹腔注射麻醉后,于胸部正中切开,分离胸主动脉,迅速移入通有95% $O_2$ 和5% $CO_2$ 混合气体的K-H营养液中,立即清除血污,并小心剔除血管周围的脂肪和结缔组织。将血管剪成3~4 mm长的血管环,悬挂于离体组织器官恒温灌流系统的浴槽(37℃预热,容量为20 mL)内,一端用M型钩固定,另一端通过肌张力换能器连接生物信号采集分析系统并调节静息张力为2.0 g,持续通以95% $O_2$ 和5% $CO_2$ 混合气体,每20 min更换K-H营养液1次,在37℃下稳定60 min<sup>[7]</sup>。加入4 mol/L KCl溶液0.1 mL至浴槽,使血管环收缩达峰值后,以K-H营养液冲洗,重复上述操作3次,以诱发血管环达到最大收缩幅度后,可用于后续试验;同时,采用肌张力转换器检测并记录血管环最大收缩幅度。

### 2.2 去内皮胸主动脉环的制备

取“2.1”项下血管环(经KCl处理,下同),用与血管环内径相适应的棉棒从血管环内壁擦过,加入 $1 \times 10^{-6}$  mol/L PE溶液0.1 mL至浴槽,使血管环收缩;待血管张力稳定后,加入 $1 \times 10^{-5}$  mol/L Ach溶液0.1 mL使血管舒张。若血管环舒张幅度小于最大收缩幅度的5%,则可认为内皮去除完全,可用于后续试验。

### 2.3 OSC对正常胸主动脉环的影响考察

取“2.1”项下血管环,按累积加药法<sup>[8]</sup>每隔2 min往浴槽中加入OSC溶液(临用前以水配制成40 mg/mL的溶液)0.1 mL,使浴槽中OSC的累积质量浓度分别为0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mg/mL(对应给药时间点分别记为给药点1、2、3、4、5),作为OSC给药组;另取“2.1”项下血管环,除以K-H营养液代替OSC溶液外,其余步骤同法操作,作为空白对照组。采用肌张力换能器分别于给药点1、2、3、4、5时测定两组血管环张力,计算其舒张率:舒

张率(%)=加入OSC后血管环舒张幅度/KCl诱发血管环的最大收缩幅度×100%。试验重复6次,记录并比较不同时间点各组的血管环舒张率。

#### 2.4 OSC对PE预收缩的正常胸主动脉环和去内皮胸主动脉环的影响考察

取“2.1”项下血管环和“2.2”项下去内皮血管环,分别加入 $1 \times 10^{-6}$  mol/L PE溶液0.1 mL预收缩,然后按照“2.3”项下方法分为OSC给药组和空白对照组,并同法逐次加入OSC溶液或K-H营养液,分别测定各组血管环张力并计算舒张率。试验重复6次,记录并比较不同时间点各组的血管环舒张率。

#### 2.5 OSC对酶抑制剂预孵育的正常胸主动脉环的影响考察

取“2.1”项下血管环,分别加入 $1 \times 10^{-4}$  mol/L L-NAME溶液、 $1 \times 10^{-6}$  mol/L INDO溶液0.1 mL,于37℃预孵育20 min,分别作为L-NAME预孵育组、INDO预孵育组;另设OSC对照组,不加入L-NAME或INDO溶液预孵育。然后各组均加入 $1 \times 10^{-6}$  mol/L PE溶液0.1 mL预收缩血管环后,再按“2.3”项下方法逐次加入OSC溶液,分别测定各组血管环张力并计算舒张率。试验重复6次,记录并比较不同时间点各组的血管环舒张率。

#### 2.6 OSC对钾通道阻滞剂预孵育的去内皮胸主动脉环的影响考察

取“2.2”项下去内皮血管环,分别加入 $1 \times 10^{-3}$  mol/L BaCl<sub>2</sub>溶液、 $1 \times 10^{-2}$  mol/L TEA溶液、 $5 \times 10^{-3}$  mol/L 4-AP溶液、 $1 \times 10^{-5}$  mol/L Gli溶液0.1 mL,于37℃孵育20 min,分别作为BaCl<sub>2</sub>预孵育组、TEA预孵育组、4-AP预孵育组、Gli预孵育组;另设OSC对照组,不加入BaCl<sub>2</sub>、TEA、4-AP或Gli溶液预孵育。然后各组均加入 $1 \times 10^{-6}$  mol/L PE溶液0.1 mL预收缩血管环后,再按“2.3”项下方法逐次加入OSC溶液,分别测定各组血管环张力并计算舒张率。试验重复6次,记录并比较不同时间点各组的血管环舒张率。

#### 2.7 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用*t*检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 OSC对基础状态的正常胸主动脉环的影响

与空白对照组比较,OSC给药组正常血管环在不同时间点(对应的OSC累积质量浓度分别为0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mg/mL,下同)时的舒张率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示上述不同质量浓度的OSC对正常胸主动脉环均无明显舒张作用,详见表1。

表1 不同质量浓度OSC作用下基础状态的正常胸主动脉环的舒张率( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 1 Diastolic rate of normal thoracic aortic rings in basal state after treated with different concentrations of OSC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

给药点	空白对照组		OSC给药组	
	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%
1	0	3.17±0.12	0.2	2.69±0.07
2	0	3.43±0.05	0.4	3.03±0.10
3	0	3.37±0.23	0.6	3.01±0.16
4	0	3.45±0.20	0.8	2.74±0.02
5	0	3.09±0.37	1.0	3.00±0.21

#### 3.2 OSC对PE预收缩的正常胸主动脉环和去内皮胸主动脉环的影响

与空白对照组比较,OSC给药组经PE预收缩的正常血管环和去内皮血管环在给药点2、3、4、5时的舒张率均显著升高( $P < 0.01$ );且随时间延长,血管舒张率呈持续升高趋势,提示OSC对经PE预收缩的正常血管环和去内皮血管环均有舒张作用,且具有浓度依赖趋势,详见表2、表3。在不同质量浓度OSC作用下,正常血管环与去内皮血管环的舒张率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示OSC溶液对PE预收缩的血管环均有舒张机制,而与血管环内皮是否完整无关。

表2 不同质量浓度OSC作用下PE预收缩的正常胸主动脉环的舒张率( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 2 Diastolic rate of normal thoracic aortic rings pre-constructed by PE after treated with different concentrations of OSC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

给药点	空白对照组		OSC给药组	
	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%
1	0	35.26±0.07	0.2	37.14±0.17
2	0	35.38±0.19	0.4	43.96±0.21**
3	0	36.04±0.24	0.6	54.28±0.25**
4	0	36.15±0.14	0.8	67.38±0.06**
5	0	36.03±0.11	1.0	73.08±0.61**

注:与空白对照组比较,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, \*\* $P < 0.01$

表3 不同质量浓度OSC作用下PE预收缩的去内皮胸主动脉环的舒张率( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 3 Diastolic rate of endothelium-free thoracic aortic rings pre-constructed by PE after treated with different concentrations of OSC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

给药点	空白对照组		OSC给药组	
	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%
1	0	33.29±0.56	0.2	35.20±0.37
2	0	33.75±0.23	0.4	45.04±0.26**
3	0	33.28±0.16	0.6	57.31±0.47**
4	0	33.13±0.06	0.8	65.09±0.23**
5	0	33.10±0.08	1.0	71.69±0.18**

注:与空白对照组比较,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, \*\* $P < 0.01$

### 3.3 OSC对酶抑制剂孵育的正常胸主动脉环的影响

与OSC对照组比较,L-NAME预孵育组和INDO预孵育组经PE预收缩的正常血管环在给药点1、2、3、4、5时的舒张率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明OSC舒张血管的作用不受L-NAME、INDO的影响,详见表4、表5。

表4 不同质量浓度OSC作用下L-NAME预孵育的正常血管环舒张率( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 4 Diastolic rate of normal vascular rings pre-culturing with L-NAME after treated with different concentrations of OSC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

给药点	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%	
		OSC对照组	L-NAME预孵育组
1	0.2	37.44±0.15	38.01±0.26
2	0.4	41.69±0.20	45.37±0.45
3	0.6	54.32±0.77	57.66±0.18
4	0.8	61.54±0.28	63.24±0.19
5	1.0	65.41±0.60	69.50±0.57

表5 不同质量浓度OSC作用下INDO预孵育的正常血管环舒张率( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 5 Diastolic rate of normal vascular rings pre-culturing with INDO after treated with different concentrations of OSC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

给药点	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%	
		OSC对照组	INDO预孵育组
1	0.2	39.21±0.11	41.75±0.23
2	0.4	45.74±0.35	49.60±0.17
3	0.6	56.27±0.13	57.33±0.20
4	0.8	63.22±0.27	66.38±0.21
5	1.0	69.39±0.74	73.65±0.14

### 3.4 OSC对钾通道阻滞剂预孵育的去内皮胸主动脉环的影响

与OSC对照组比较,TEA预孵育组和Gli预孵育组经PE预收缩的去内皮血管环在给药点2、3、4、5时的舒张率均显著降低( $P<0.01$ ),表明OSC舒张血管的作用受EA和Gli的影响;BaCl<sub>2</sub>预孵育组和4-AP预孵育组经PE预收缩的去内皮血管环舒张率与OSC对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明OSC舒张血管的作用不受BaCl<sub>2</sub>和4-AP的影响,详见表6。

## 4 讨论

目前,我国城市和农村人口的致残和死亡原因中居首位的疾病为脑血管病,其主要分为出血性和缺血性脑血管病两种类型;其发病率逐年升高,病死率和致残率极高,对人类的生命安全造成重大威胁<sup>[9-10]</sup>。已有研究证实,多种药物在脑缺血细胞模型及动物模型上均表现出了良好的疗效,但能够进入临床试验并实际应用于临床的脑缺血治疗药物却很少,且疗效并不很乐观<sup>[11]</sup>。血管环模型在缺血性脑血管病的病理生理基础研究和抗

表6 不同质量浓度OSC作用下钾通道阻滞剂预孵育的去内皮血管环舒张率( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 6 Diastolic rate of endothelium-free thoracic aortic rings pre-culturing with potassium channel blocker after treated with different concentrations of OSC ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

给药点	OSC累积质量浓度,mg/mL	舒张率,%				
		OSC对照组	BaCl <sub>2</sub> 预孵育组	4-AP预孵育组	TEA预孵育组	Gli预孵育组
1	0.2	38.54±0.47	37.44±0.15	37.71±0.14	40.00±0.14	37.25±0.09
2	0.4	47.03±0.43	41.69±0.2	45.26±0.22	42.35±0.20**	40.30±0.11**
3	0.6	55.34±0.99	54.32±0.77	51.39±0.47	45.79±0.91**	43.50±0.74**
4	0.8	63.20±0.17	61.54±0.28	60.28±0.90	48.32±0.50**	47.77±0.16**
5	1.0	69.34±0.04	65.41±0.60	65.44±0.11	51.23±0.37**	50.05±0.26**

注:与OSC对照组比较,\*\* $P<0.01$

Note: vs. OSC control group, \*\* $P<0.01$

脑缺血的新药筛选中占有重要地位,利用离体血管环研究因血管活性异常而引发的各种疾病的治疗药物是一种常用的重要方法<sup>[12]</sup>。因此,本研究采用离体胸主动脉血管环模型来对OSC舒张血管的作用进行探讨。

血管舒张反应分为血管内皮依赖性舒张反应和非血管内皮依赖性舒张反应,前者主要与胸主动脉血管产生内皮源性舒张因子一氧化氮(NO)和前列腺素类物质有关<sup>[13]</sup>,后者主要与可影响平滑肌细胞中Ca<sup>2+</sup>内流的药物直接作用于血管平滑肌细胞有关<sup>[14]</sup>。血管平滑肌的收缩依赖于细胞外Ca<sup>2+</sup>内流和细胞内Ca<sup>2+</sup>释放,而Ca<sup>2+</sup>流入途径主要通过电压依赖性钙通道(VDC)和受体操纵性钙通道(ROCC)<sup>[15]</sup>。PE作用于血管 $\alpha_1$ 受体后,可使其ROCC开放,通过促使细胞外Ca<sup>2+</sup>内流来收缩血管<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,OSC对基础状态的正常血管环无明显舒张作用,但对PE预收缩的血管环有明显的舒张作用,并呈浓度依赖趋势,且其舒张血管环的作用并不因内皮完整或缺失而受到影响,表明OSC对血管环的舒张作用为非内皮依赖性,且可能与ROCC的开放与否有关。

NO和前列环素(PGI<sub>2</sub>)是血管内皮细胞释放的具有强大舒血管作用的血管活性物质。其中,NO是由L-精氨酸经一氧化氮合成酶(NOS)产生,可促使细胞内Ca<sup>2+</sup>的释放,降低细胞内Ca<sup>2+</sup>的浓度,从而起到扩张血管的作用,NOS是NO合成的关键限速酶<sup>[17]</sup>。PGI<sub>2</sub>由内皮细胞中的环氧合酶(COX)产生,作用于平滑肌的三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)受体,激活G蛋白和腺苷酸环化酶(AC),产生环磷酸腺苷(cAMP),从而舒张平滑肌<sup>[18]</sup>。L-NAME是NOS抑制剂,可抑制血管内皮合成释放NO<sup>[19]</sup>;INDO是COX抑制剂,可抑制血管内皮释放PGI<sub>2</sub><sup>[20]</sup>。本研究结果显示,经L-NAME或INDO预孵育后,OSC对经PE预收缩的正常血管环的舒张作用并未减弱,表明OSC的舒张血管作用与NO、PGI<sub>2</sub>释放无关,进一步证实了OSC的作用

机制为非内皮依赖性。

钾通道在调节血管平滑肌舒张和收缩过程中起着重要作用,其可激活血管平滑肌上的钾通道,引起细胞膜超极化,从而抑制细胞外Ca<sup>2+</sup>内流,起到舒张血管的作用<sup>[21]</sup>。血管平滑肌上主要有4种钾通道,分别为内向整流钾通道(Kir)、钙激活钾通道(KCa)、电压依赖性钾通道(KV)和ATP敏感钾通道(KATP)<sup>[22]</sup>,可分别被BaCl<sub>2</sub>、TEA、4-AP、Gli所阻滞<sup>[21-23]</sup>。本研究结果显示,经Kir阻滞剂BaCl<sub>2</sub>和KV阻滞剂4-AP干预后,OSC对经PE预收缩的去内皮血管环(去内皮是为了避免血管内皮可能产生一些对钾通道阻滞剂作用有影响的物质)的舒张作用并未减弱,表明OSC的舒张血管作用与Kir和KV无关;而经KCa阻滞剂TEA或KATP阻滞剂Gli干预后,OSC对经PE预收缩的去内皮血管环的舒张作用明显减弱,表明OSC的舒张血管作用可能与KCa和KATP有关。

综上所述,OSC在本试验剂量(0.2~1.0 mg/mL)范围内对基础状态的大鼠胸主动脉环无明显舒张作用,但0.4~1.0 mg/mL的OSC对经PE预收缩的正常或去内皮大鼠胸主动脉环均有明显舒张作用;其舒张血管的机制为非内皮依赖性,可能与ROCC、KCa和KATP有关。

### 参考文献

[1] 王汉卿.苦豆子植物资源化学[D].南京:南京中医药大学,2014.

[2] 郝伟亮,孟根达来,解红霞.苦豆子的化学成分及药理作用研究进展[J].中国药房,2016,27(13):1848-1850.

[3] YANG CY, YU Y, WU F, et al. Vasodilatory effects of aloperine in rat aorta and its possible mechanisms[J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61(5):293-301.

[4] ZHENG J, ZHENG P, ZHOU X, et al. Relaxant effects of matrine on aortic smooth muscles of guinea pigs[J]. *Biomed Environ Sci*, 2009, 22(4):327-332.

[5] 陈海燕,冷晓红,郭鸿雁,等. RP-HPLC法测定苦豆子总碱中苦参碱与氧化苦参碱、槐果碱与氧化槐果碱含量[J].西部中医药,2016,29(10):33-35.

[6] 余建强,刘红艳,姚婉霞,等.氧化槐果碱的镇痛作用及其机制研究[J].华西医学杂志,2011,26(3):232-234.

[7] 张珊珊. SPT对离体大鼠胸主动脉环和血管平滑肌细胞电流的影响[D].太原:山西医科大学,2013.

[8] 陈媛,任俊杰,武冬梅,等. 氮氯吡咪对预收缩大鼠胸主动脉血管的作用及其机制探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(12):1443-1446.

[9] 魏楠楠.中国人口死亡率变动研究[D].天津:天津财经大学,

学,2018.

[10] 岳伟.中国40岁及以上人群脑卒中患病率及相关危险因素的研究[D].天津:天津医科大学,2016.

[11] 潘燕.144例动脉粥样硬化性缺血性脑血管病患者脑血管造影分析[D].武汉:华中科技大学,2012.

[12] 李秋影,李欣欣,周王谊,等.血管环模型的研究[J].医学综述,2011,17(3):339-342.

[13] 蒋响,夏强.邻苯二甲酸二丁酯的收缩血管作用及其机制[J].中国药理学通报,2014,30(2):199-202.

[14] RHYU MR, KIM EY, YOON BK, et al. Aqueous extract of *Schizandra chinensis* fruit causes endothelium-dependent and-independent relaxation of isolated rat thoracic aorta[J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(9/10):651-657.

[15] URE AJ, DEL VALLE-RODRÍGUEZ A, LÓPEZ-BARNEO J. Metabotropic Ca<sup>2+</sup> channel-induced calcium release in vascular smooth muscle[J]. *Cell Calcium*, 2007, 42(4/5):513-520.

[16] 雀苏云,楼一层,侯靖.复方夏枯草活性部位对离体大鼠胸主动脉的舒张作用及机制研究[J].中国药师,2015,18(6):884-887.

[17] 周恒源,卞筱泓,许激扬,等.黄芩素对大鼠离体胸主动脉的舒张作用及其机制[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):167-171.

[18] 高秀艳,宋士军,崔同,等.阿魏酸对大鼠离体胸主动脉环的舒张作用及其机制[J].郑州大学学报,2013,48(4):459-462.

[19] 韩晶,韩冬,薛晶,等. NG-硝基精氨酸甲酯对慢性脑缺血大鼠记忆及诱导型一氧化氮合酶的影响[J].中国脑血管病杂志,2009,6(12):640-645.

[20] 朱依淳,殷明.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2016:276.

[21] 牛玉忠,韩玲军.橙皮素对大鼠肾动脉血管环的舒张作用机制探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(10):1097-1099.

[22] LIU SQ, ZANG WJ, LI ZL, et al. Voltage-activated potassium channel blockers inhibit anisodamine-induced relaxation of rabbit aortic smooth muscles precontracted with noradrenaline[J]. *Acta Physiol Sin*, 2005, 57(1):21-26.

[23] 孔德莲,姜娟,何清.格列本脲治疗缺血性脑卒中的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,6(36):9-10.

(收稿日期:2019-05-13 修回日期:2019-09-29)

(编辑:段思怡)