

[文章编号] 1007-3949(2010)18-09-0677-05

• 实验研究 •

通心络通过降低循环血管紧张素 Ang^{II} 水平及抑制局部氧化应激反应预防血管痉挛

谢莲娜^{1,2}, 曾定尹¹, 张海山¹, 孙丹萌¹, 庞雪峰¹, 关启刚¹

(1. 中国医科大学附属第一医院心内科, 沈阳 110001; 2 大连大学附属中山医院循环科, 大连 116001)

[关键词] 血管外膜损伤; 血管痉挛; 5-羟色胺; 血管紧张素 Ang^{II} ; 血管紧张素 Ang^{II} 受体; 氧化应激; 通心络

[摘要] 目的 探讨通心络超微粉剂预防硅胶管包裹大鼠颈动脉血管痉挛的机制。方法 48只雄性Wistar Kyoto大鼠分成4组: 对照组、小剂量通心络组[200 mg/(kg·d)]、中剂量通心络组[400 mg/(kg·d)]和大剂量通心络组[800 mg/(kg·d)]。用硅胶管包裹大鼠颈动脉造成血管外膜慢性损伤。包管手术前后各给药1周。术后1周用超声血流量仪测大鼠双侧颈动脉血流量, 并观察血管对局部应用5-羟色胺的反应。取大鼠心腔血测血清血管紧张素 Ang^{II} 浓度; 取双侧颈动脉标本, 用RT-PCR方法检测血管组织AT₁R、AT₂R及p22phox mRNA的表达。结果 硅胶管包裹大鼠颈动脉1周, 颈动脉血流量降低($P=0.0002$), 血管对5-羟色胺的收缩血管反应增强($P<0.05$), 血管组织AT₁R、AT₂R及p22phox的表达均明显增加(AT₁R增加135%, $P=0.0020$; AT₂R增加76%, $P=0.0061$; p22phox升高2.89倍, $P<0.0001$)。大剂量、中剂量通心络超微粉剂均能改善包管侧颈动脉血流量及血管对5-羟色胺的反应敏感性($P<0.05$), 降低大鼠血清血管紧张素 Ang^{II} 浓度(中剂量通心络组 $P=0.0480$; 大剂量通心络组 $P=0.0183$), 不影响包管侧颈动脉AT₁R mRNA表达($P>0.05$); 大剂量通心络轻度上调损伤部位血管组织AT₂R mRNA的表达(升高26%, $P=0.0323$)。小剂量通心络超微粉剂对包管侧颈动脉血流量、血管对5-羟色胺的收缩反应、循环血管紧张素 Ang^{II} 水平、血管血管紧张素 Ang^{II} 受体及p22phox mRNA表达均无明显影响($P>0.05$)。结论 通心络超微粉剂通过降低循环血管紧张素 Ang^{II} 水平以及抑制局部氧化应激反应有效预防血管外膜慢性损伤所致

的血流量减少及血管对5-羟色胺收缩反应敏感性增高。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Tongxinluo Prevented Vasospasm Through Lowering Circulation Angiotensin Ang^{II} Level and Restraining Local Oxidative Stress

XIE Lian-Na^{1,2}, ZENG Ding-Yin¹, ZHANG Hai-Shan¹, SUN Dan-Meng¹, PANG Xue-Feng¹, and GUAN Qi-Gang¹

(1. Cardiology Department, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Cardiology Department, Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China)

[KEY WORDS] Adventitia; Vasospasm; 5-Hydroxytryptamine; Angiotensin Ang^{II} ; Angiotensin Ang^{II} Receptors; Oxidative Stress; Tongxinluo[ABSTRACT] **Aim** The present study was undertaken to investigate the possible mechanism of Tongxinluo on preventing vasoconstriction and vascular hypersensitivity to 5-hydroxytryptamine induced by the injury of the adventitia.

Methods Wistar Kyoto rats were assigned to 4 treatments ($n=12$ for each group): vehicle, low dose of Tongxinluo [200 mg/(kg·d)], middle dose of Tongxinluo [400 mg/(kg·d)] and high dose of Tongxinluo [800 mg/(kg·d)]. After 1 week of treatment, adventitia injury was induced by positioning a silicone collar around the right carotid artery for one week. Blood flow and vascular reactivity to serotonin were determined 1 week after injury, the blood from the rat's heart was taken to measure the concentration of angiotensin Ang^{II} in the serum with the ELISA, and both side of carotids were harvested for RT-PCR analysis.

Results Collar-induced adventitia injury decreased the carotid blood flow ($P=0.0002$), increased the vascular reactivity sensitivity to 5-hydroxytryptamine and upregulated the expression of Ang Ang^{II} type 1 (AT₁) receptor (135% increase, $P=0.0020$), Ang Ang^{II} type 2 (AT₂) receptor (76% increase, $P=0.0061$), and p22phox (2.89 fold increase, $P<0.0001$) in collared arteries. Low dose of Tongxinluo did not affect vasoconstriction function, serum Ang Ang^{II} concentration, or the expressions of Ang Ang^{II} receptors and p22phox. Treatment with medium dosage and high dosage of Tongxinluo can effectively improve the carotid blood flow, normalize the hypersensitivity to 5-hydroxytryptamine (all with $P<0.05$), lower serum Ang Ang^{II} concentration (middle dosage group 26.31 ± 6.82 ng/L vs

[收稿日期] 2010-07-15 [修回日期] 2010-09-08

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划, 2005CB523310)

[作者简介] 谢莲娜, 博士, 教授, 研究方向为冠心病介入治疗、冠状动脉痉挛机制探讨及防治, Email为 xiel@vahoo.com.cn。通讯作者曾定尹, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病、高血压及心律失常疑难复杂疾病诊治、冠状动脉痉挛机制探讨及防治, Email为 zengheta@hotmail.com。张海山, 博士, 讲师, 研究方向为冠心病介入治疗、冠状动脉痉挛机制探讨及防治, Email为 zhanghaishan99@sohu.com。

45.21 ± 4.52 ng/L, $P = 0.0480$ high dosage group 20.51 ± 2.51 ng/L vs 45.21 ± 4.52 ng/L, $P = 0.0183$), restrained the increase of p22phox expressions (79.1% decreasing in middle dosage group $P = 0.0002$ 83.2% decreasing in high dosage group $P = 0.0001$), did not affect the AT₁ receptor expression while high dose of Tongxinluo increased AT₂ receptor expression. **Conclusion** Tongxinluo can effectively prevent the vasoconstriction and the vascular hypersensitivity to 5-HT induced by the adventitia injury in rat carotid through lowering serum Ang[Ⓢ] level and restraining the significantly enhanced oxidative stress induced by the adventitia injury.

通心络胶囊是根据中医络病理论研制的中药制剂,于1996年被中国药品监督管理局批准用于治疗冠心病心绞痛。用 IL-1 β 包裹猪冠状动脉外膜介导冠状动脉病变的动物模型的研究证实通心络超微粉剂能改善血管外膜慢性炎症刺激所致的冠状动脉痉挛^[1]。越来越多的证据显示血管外膜在调节血管张力方面具有重要的作用^[2]。利用外膜参与血管张力调节的机制建立血管外膜损伤致血管痉挛的动物模型并在此基础上进行干预有助于深入认识外膜调节血管张力的作用机制及观察抗痉挛药物的疗效。本实验用硅胶管包裹大鼠颈动脉建立血管外膜损伤的动物模型,在此基础上应用通心络超微粉剂进行干预,通过观察通心络超微粉剂对该动物模型血管收缩功能、循环血管紧张素[Ⓢ] (angiotensin[Ⓢ] Ang[Ⓢ])水平、受损血管组织 Ang[Ⓢ]受体表达以及局部氧化应激反应等的影响,探讨通心络超微粉剂预防血管痉挛的机制。

1 材料和方法

1.1 动物分组

12周雄性 Wistar Kyoto 大鼠 48只,体重 200~250 g(吉林大学动物实验室),分成 4组,每组 12只:对照组:1 mL 蒸馏水,每日一次灌胃;小剂量通心络组:通心络超微粉剂(河北石家庄以岭药业有限公司) 200 mg/kg 每日一次灌胃;中剂量通心络组:通心络超微粉剂 400 mg/kg 每日一次灌胃;大剂量通心络组:通心络超微粉剂 800 mg/kg 每日一次灌胃。治疗手术前 1周开始持续至包管术后 1周。每日上午 8~10 点给药。第一次手术日当天正常用药;第二次手术日当天不用药。

1.2 硅胶管包裹大鼠颈动脉手术

手术在室温下进行。腹腔内注射水合氯醛 30 mg/kg 麻醉大鼠,沿正中中线纵形切开颈部皮肤,暴露右侧颈动脉鞘,游离出右颈动脉(包管侧),长约 15~18 mm。用内径 1.5 mm,长 12.0 mm 的硅胶管纵向切开后包裹于 RCA 外,左侧颈动脉未处理,作为自身对照(对照侧)。逐层缝合伤口,让大鼠自主恢复。术后 3天每日一次腹腔注射青霉素 16万单位,预防感染。

1.3 大鼠颈动脉血流量测定

包管术后 1周(每组 6只),用以上方法麻醉大鼠,暴露双侧颈动脉,去除右颈动脉包裹的硅胶管。将颈动脉置于已预热的超声血流量探头(2PSB, Transonic Systems Inc 公司)内,稳定 2 min 后用超声实时外周血管血流量仪(TS42Q Transonic system Inc 公司)测定血流量(mL/min),同时用 MP150 多导生理记录仪(Biopac Systems 公司)记录颈动脉血流波形图。

1.4 5-羟色胺诱发实验

测完两侧基础颈动脉血流量后,用宽 4 mm 的 4 层厚纱布条围绕颈动脉中段。待血流量稳定,往纱布条上滴注用生理盐水配置的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) (Sigma 公司) 0.05 mL。局部 5-HT 用量依次递增:10、50、100 和 500 μ g。每次局部应用 5-HT 后持续观察 2 min,记录颈动脉血流量最大变化值,同时以 MP150 多导生理记录仪连续记录血流量变化波形图。取出纱布条。室温生理盐水局部冲洗后更换新纱布条。稳定 5~10 min 后进行下一浓度的 5-HT 诱发实验,直至结束。两侧颈动脉依次进行。血管对 5-HT 的反应以与自身基础血流量比变化的百分数表示。

1.5 标本采集及保存

每组 6 只大鼠,麻醉后,心腔穿刺取血 2 mL,分离血清, -20 $^{\circ}$ C 冰箱冷冻保存,留作 Ang[Ⓢ]检测。暴露双侧颈总动脉,仔细分离及取出硅胶管包裹部位颈动脉及对侧相同部位的颈动脉约 10 mm 长,装于冷冻管中, -80 $^{\circ}$ C 冰箱冷冻保存,用于 RT-PCR 检测。

1.6 血管紧张素[Ⓢ]浓度检测

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测大鼠血清中 Ang[Ⓢ]浓度,检测试剂盒购于晶美生物工程有限公司。按试剂盒说明书进行操作。

1.7 血管组织血管紧张素[Ⓢ]1型受体、血管紧张素[Ⓢ]2型受体及 p22phox mRNA 的表达

以 RT-PCR 方法测定血管组织 AT₁R、AT₂R 及 p22phox mRNA 的表达。用 TRIzol Reagent (Invitrogen Company) 从动脉标本中提取总 RNA 后进行 RT-PCR。大鼠 AT₁R、AT₂R 及 p22phox 引物由专人设计,日本 TaKaRa 宝生物工程(大连)有限公司合成。

AT₁R引物:上游 5'-TGT TCC CTT TCC TTA TCA T-3',下游 5'-GGG TTC AGG CAG TTG TTA-3',PCR产物长度为 283 bp AT₂R引物:上游 5'-TGG CTT GTC TGT CCT CAT-3',下游 5'-AGA CTT GGT CAC GGG TAA-3',PCR产物长度为 255 bp p22phox引物:上游 5'-TTG GTG CTT ACT CTA TTG TTG C-3',下游 5'-TAG GTG GCT GCT TGA TGG-3',PCR产物长度为 345 bp 以大鼠 GAPDH(上游 5'-AAT GCA TCC TGC ACC AA-3',下游 5'-GTA GCC ATA TTC ATT GTC ATA-3',PCR产物长度为 512 bp)作为内参。PCR扩增产物进行 1.2%的琼脂糖凝胶电泳(120 V, 45 min),凝胶成像系统扫描,输入计算机,应用 Quantity One凝胶定量软件(美国 Bio-Rad公司)测目的条带的积分吸光度,以 GAPDH 电泳条带作为参照,结果以目的基因 /GAPDH 二者积分吸光度的比值的百分数表示。

1.8 统计学处理

用 SPSS 13.0 统计分析软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两侧颈动脉血流量比较用配对 *t* 检验;多组间均数比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 通心络超微粉剂对大鼠颈动脉血流量的影响

对照组大鼠包管侧颈动脉血流量较对照侧颈动脉明显降低 ($P = 0.0002$)。小剂量通心络组包管侧颈动脉血流量与对照组比较差异无显著性,明显低

于自身对照侧颈动脉 ($P = 0.0043$);应用中剂量、大剂量通心络大鼠包管侧颈动脉的血流量较对照组明显改善(中剂量通心络组 $P = 0.017$,大剂量通心络组 $P = 0.009$),与自身对照侧颈动脉血流量比较差异无显著性。大剂量和中剂量通心络组之间比较差异无显著性 ($P > 0.05$ 表 1)。

2.2 不同剂量通心络组大鼠颈动脉对局部应用 5-羟色胺的反应

对照组包管侧颈动脉血流量下降程度明显大于对照侧。小剂量通心络组包管侧颈动脉对 5-HT 的反应与对照组比较差异无显著性;中剂量及大剂量通心络组,包管侧颈动脉对 5-HT 的反应的敏感性及 5-HT 诱发的血流量下降程度均明显小于对照组;中剂量组与大剂量组比较差异无显著性(表 2)。血流量变化率(%) = (应用 5-HT 后血流量 - 基础血流量) ÷ 基础血流量 × 100%。

表 1 不同剂量通心络超微粉剂干预大鼠两侧颈动脉血流量比较 (mL/min, $n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

分 组	包管侧	对照侧
对照组	2.79 ± 0.22 ^a	3.64 ± 0.26
小剂量通心络组	3.25 ± 0.48 ^a	4.72 ± 0.48
中剂量通心络组	4.32 ± 0.53 ^b	4.53 ± 0.65
大剂量通心络组	4.47 ± 0.53 ^b	4.48 ± 0.66

a为 $P < 0.05$ 与自身对照侧颈动脉比较; b为 $P < 0.05$ 与对照组包管侧颈动脉比较。

表 2 局部应用 5-羟色胺各组大鼠包管侧颈动脉血流量变化率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

5-HT (μg)	对照组	小剂量通心络	中剂量通心络	大剂量通心络
10	-16.93% ± 4.45%	-17.22% ± 8.21%	-5.83% ± 2.97%	-9.08% ± 5.79%
50	-39.87% ± 8.45%	-28.34% ± 6.45%	-11.13% ± 5.19% ^b	-13.92% ± 9.34% ^a
100	-47.57% ± 8.74%	-45.43% ± 7.68%	-14.33% ± 5.96% ^b	-17.54% ± 9.95% ^b
500	-69.22% ± 6.99%	-69.09% ± 5.26%	-34.00% ± 7.09% ^b	-39.93% ± 5.97% ^b

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$,与对照组比较。

2.3 通心络超微粉剂对循环血血管紧张素 Ⅱ水平的影响

与对照组比较小剂量通心络超微粉剂对循环血 AngⅡ浓度无明显影响 ($P > 0.05$);中剂量及大剂量通心络超微粉剂能明显降低血管外膜损伤大鼠血清 AngⅡ浓度(中剂量通心络组 $P = 0.0480$,大剂量通心络组 $P = 0.0183$);中剂量和大剂量通心络组之间比较差异无显著性 ($P > 0.05$ 表 3)。

表 3 不同剂量通心络超微粉剂治疗大鼠血清血管紧张素 Ⅱ浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

分 组	AngⅡ(ng/L)
对照组	45.21 ± 4.52
小剂量通心络组	45.47 ± 4.57
中剂量通心络组	26.31 ± 6.82 ^a
大剂量通心络组	20.51 ± 5.51 ^a

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.4 通心络超微粉剂对大鼠血管组织血管紧张素 Ang II 受体 mRNA 表达的影响

对照组包管侧颈动脉血管 AT_1R 及 AT_2R mRNA 表达较对照侧颈动脉明显增加, 其中 AT_1R mRNA 表达增加 135% ($P = 0.0020$), AT_2R mRNA 表达增加 76% ($P = 0.0061$)。与对照组比较, 通心络超微粉剂治疗 2 周, 包管侧颈动脉血管 AT_1R mRNA 表达无明显变化; 中剂量和小剂量通心络组包管侧颈动脉血管 AT_2R mRNA 表达无明显变化; 大剂量通心络组包管侧颈动脉血管 AT_2R mRNA 的表达比对照组增加 26% ($P = 0.0323$, 图 1 和表 4)。

2.5 通心络超微粉剂对氧化应激反应的影响

对照组包管侧颈动脉血管 p22phox mRNA 表达较对照侧颈动脉增加 2.89 倍 ($P < 0.0001$); 与对照组比, 小剂量通心络组包管侧颈动脉血管 p22phox mRNA 表达降低 30.5%, 但差异无统计学意义 ($P = 0.0732$); 中剂量通心络组包管侧颈动脉血管 p22phox mRNA 表达降低 79% ($P = 0.0002$); 大剂量通心络组包管侧颈动脉血管 p22phox mRNA 表达降低 83% ($P = 0.0001$), 中剂量与大剂量通心络组之间比较差异无显著性 ($P > 0.05$, 图 1 和表 4)。

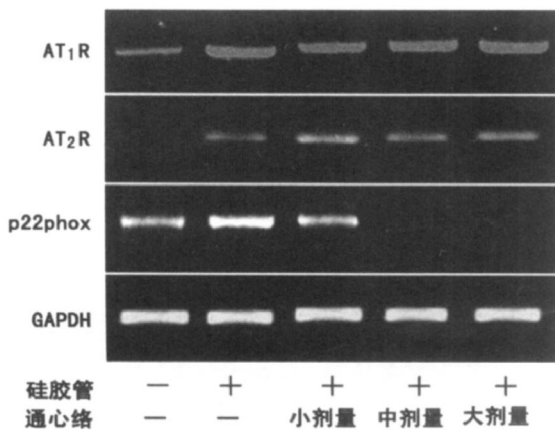


图 1 通心络超微粉剂对大鼠颈动脉血管紧张素 Ang II 受体及 p22phox mRNA 表达的影响

表 4 不同剂量通心络超治疗对大鼠颈动脉血管紧张素 Ang II 受体及 p22phox 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

分 组	$\text{AT}_1\text{R} / \text{GAPDH}$	$\text{AT}_2\text{R} / \text{GAPDH}$	p22phox / GAPDH
对照组对照侧	0.4919 \pm 0.0595	0.2436 \pm 0.0661	0.4152 \pm 0.0945
对照组包管侧	1.1571 \pm 0.0710 ^a	0.4287 \pm 0.1325 ^a	1.6151 \pm 0.1028 ^a
小剂量通心络	0.9888 \pm 0.1231 ^a	0.4938 \pm 0.0601 ^a	1.1225 \pm 0.2797 ^a
中剂量通心络	0.9238 \pm 0.1369 ^a	0.4441 \pm 0.0423 ^a	0.3376 \pm 0.0766 ^c
大剂量通心络	0.8579 \pm 0.0887 ^a	0.5402 \pm 0.1052 ^{ab}	0.2713 \pm 0.0586 ^c

a 为 $P < 0.01$, 与对照组对照侧颈动脉比较; b 为 $P < 0.05$; c 为 $P < 0.01$ 与对照组包管侧颈动脉比较。

3 讨论

大量的临床研究及动物实验证实动脉粥样硬化血管平滑肌细胞的收缩性增强, 血管对 5-HT、组织胺等自分泌激素的收缩血管活性高敏感^[3-5]。众多研究已证实硅胶管包裹兔颈动脉能引起与早期人类动脉粥样硬化病变相似的血管功能的变化: 血管平滑肌细胞的收缩性增强、对 5-HT 的收缩血管活性高敏感^[6-7]。本实验用硅胶管包裹大鼠颈动脉 1 周, 包管侧颈动脉血流量较对照侧颈动脉明显降低, 局部应用递增浓度的 5-HT, 血流量进一步下降。与对照侧比较发现, 包管侧颈动脉对局部应用 5-HT 的收缩反应敏感性及其反应强度均明显增加, 证实外膜慢性损伤能影响血管收缩功能, 导致血管痉挛。

硅胶管包裹大鼠颈动脉囊是根据中医络病理论研制的中药制剂, 主要成分包括: 水蛭、全蝎、蜈蚣、蝉蜕、土鳖虫五种虫药及人参、赤芍、冰片等多种草药, 目前在临床上主要用于治疗冠心病心绞痛。近期研究证实通心络胶囊具有多效性包括改善血管内皮功能、抗炎、抗血栓形成、抗氧化、扩张血管等作用^[8-11]。本实验结果显示通心络超微粉剂治疗两周能有效预防及改善硅胶管包裹对大鼠颈动脉血流量的影响及血管对 5-HT 高敏感, 说明通心络通过抑制刺激诱发的冠状动脉痉挛, 预防及缓解心绞痛发作。通心络方剂中多种有效成分累加或协同作用发挥其扩张血管的作用, 其中药物成分中的蝎子、蜈蚣、蝉衣三味虫药具有“搜风通络”, 扩张血管及缓解血管痉挛的作用。

Ang II 是最强的血管收缩物质之一, 其血管收缩功能主要由 AT_1R 介导^[12]。本实验结果显示: 硅胶包裹大鼠颈动脉 1 周, 损伤部位血管组织 AT_1R 的表达明显增加, 提示 Ang II 作用于上调的 AT_1R 参与血管外膜损伤所致的血管收缩性增强。中大剂量通心络超微粉剂治疗能明显降低血管外膜慢性损伤大鼠循环血 Ang II 水平, 不影响损伤部位血管 AT_1R mRNA 的表达, 提示通心络主要是通过降低循环血 Ang II 水平, 减少 Ang II 对 AT_1R 的刺激, 缓解血管收缩性增强及预防血管痉挛。

AT_2R 是扩血管受体, 是 Ang II 收缩血管作用的负性调节剂^[13]。 AT_2R 在胎儿组织中有高水平的表达, 出生后其表达快速下降。在许多病理状态下包括高血压以及血管损伤等, 血管 AT_2R 表达增加^[14-15]。本实验结果显示硅胶管包裹大鼠颈动脉 1 周, 损伤部位血管组织 AT_2R 表达明显增加。既往研究发现输注 Ang II 能增加成年大鼠血管 AT_2R

表达^[16], 因此推测血管外膜损伤刺激血管壁 AT₂R 表达的机制可能源于循环血 Ang Ⅱ水平增加。本研究证实增加通心络剂量能影响成年大鼠血管组织 AT₂R 表达, 使外膜损伤部位血管组织 AT₂R mRNA 表达进一步增加, AT₂R mRNA 的表达上调可能参与通心络预防血管痉挛的机制。有关大剂量通心络超微粉剂上调血管组织 AT₂R 表达的机制及其在血管外膜损伤中的作用需进一步研究。

目前认为氧化应激反应在血管损伤包括血管外膜损伤方面起着关键性作用。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶, 是血管细胞产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的主要来源, 是血管壁氧化应激反应的关键酶^[17]。经外膜应用 NADPH 氧化酶抑制剂 apocynin 能减少外膜损伤所致的血管内皮功能障碍^[18-19]。在颈动脉外膜损伤的兔动脉粥样硬化模型的研究中证实通心络超微粉剂能抑制血管外膜损伤所致的氧化应激反应^[20]。本实验发现硅胶管包裹大鼠颈动脉 1 周损伤侧血管组织 p22phox mRNA 表达较对侧明显增加, 应用通心络超微粉剂干预后, 血管组织中 p22phox 的表达下调。提示硅胶管包裹损伤血管外膜能刺激 NADPH 氧化酶的合成诱发氧化应激反应, 通心络超微粉剂能够抑制外膜损伤血管组织的氧化应激反应。氧化应激产物 ROS 是血管张力的重要调节剂。

本实验结果显示, 中剂量通心络超微粉剂能有效缓解血管外膜炎症所致的血管收缩性增强, 大剂量通心络超微粉剂在改善受损血管收缩性、降低循环血 Ang Ⅱ水平以及抑制局部氧化应激反应方面与中剂量通心络超微粉剂的作用相似。小剂量通心络超微粉剂不能有效的预防血管痉挛。

本实验以未手术的对侧颈动脉做自身对照研究, 如果设置仅分离血管但不包管的假手术组作对照会更有利于说明血管功能的改变以及 Ang Ⅱ受体表达和局部氧化应激反应的变化来源于硅胶管包裹对血管外膜的损伤。

通心络超微粉剂能有效预防血管外膜慢性损伤所致的血流量减少及血管对 5HT 反应的高敏感。通心络超微粉剂主要通过降低循环血 Ang Ⅱ水平、减少 Ang Ⅱ对 AT₁R 的刺激以及抑制外膜损伤所致的明显增强的氧化应激反应发挥其预防及缓解血管痉挛的作用。

[参考文献]

- [1] 关启刚, 曾定尹, 孙喜琢, 等. 通心络对 IL-1 β 介导的小型猪冠状动脉内膜增殖及 5HT 诱发的冠状动脉痉挛的抑制作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 34 (7): 627-631.
- [2] Gonzalez MC, Arrabal SM, Moleiro F, et al. Effect of removal of adventitia on vascular smooth muscle contraction and relaxation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, 280 (6): H2 876-881.
- [3] Ishida T, Kawashima S, Hirata K, et al. Serotonin-Induced Hypercontraction Through 5-Hydroxytryptamine 1B Receptors in Atherosclerotic Rabbit Coronary Arteries [J]. *Circulation*, 2001, 103 (9): 1 289-295.
- [4] McEldden EP, Clarke JC, Davies GJ, et al. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in Patients with stable angina and patients with variant angina [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324 (10): 648-654.
- [5] 关启刚, 程颖, 曾定尹, 等. 白细胞介素 1 β 介导的小型猪冠状动脉粥样硬化病变与药物诱发冠状动脉痉挛模型的研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (4): 241-244.
- [6] Dusting G, Curcio A, Harris PJ, et al. Supersensitivity to vasoconstrictor action of serotonin precedes the development of atheroma-like lesions in the rabbit [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990, 16 (4): 667-674.
- [7] Van Put DM, Van Hove CE, De Meyer GRY, et al. Dexamethasone influences intimal thickening and vascular reactivity in the rabbit collared carotid artery [J]. *Eur J Pharmacol* 1995, 294 (2-3): 753-761.
- [8] 张艳慧, 吉梅, 张艳秋, 等. 通心络胶囊对血脂异常患者内皮功能影响的临床研究 [J]. 疑难病杂志, 2005, 4 (2): 92-93.
- [9] 吴以岭, 游家华, 袁国强, 等. 通心络超微粉对高脂饮食兔胸主动脉 NF- κ B 胞间黏附分子 1 及血管细胞黏附分子 1 表达的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (3): 271-274.
- [10] Chen WQ, Zhong L, Zhang L, et al. Chinese medicine tongxinlu significantly lowers serum lipid levels and stabilizes vulnerable plaques in a rabbit model [J]. *J Ethnopharmacol* 2009, 124 (1): 103-110.
- [11] 关启刚, 曾定尹, 孙喜琢, 等. 通心络抑制白细胞介素 1 β 介导的小型猪冠状动脉早期炎症反应及内膜增殖 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (7): 575-580.
- [12] Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn Fao. Localization and function of angiotensin AT₁ receptors [J]. *Am J Hypertens* 2000, 13 (1 pt 2): 31S-38S.
- [13] Batenburg W, Garrelds M, Bemason C1. Angiotensin II type-2 receptor mediated vasodilation in human coronary micro-arteries [J]. *Circulation*, 2004, 109 (19): 2 296-301.
- [14] Savoia C, Touyz RM, VoPelM, et al. Angiotensin type 2 receptor in resistance arteries of type 2 diabetic hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (2): 341-346.
- [15] Barker TA, Massett PM, Korshunov VA, et al. Angiotensin II type 2 receptor expression after vascular injury: differing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade [J]. *Hypertension*, 2006, 48 (5): 942-949.
- [16] Bonnet F, Cooper ME, Carey RM, et al. Vascular expression of angiotensin type 2 receptor in the adult rat: influence of angiotensin II infusion [J]. *J Hypertens* 2001, 19 (6): 1 075-081.
- [17] Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD (P)H oxidase role in cardiovascular biology and disease [J]. *Circ Res* 2000, 86 (5): 494-501.
- [18] Paravicini TM, Gulhyan IM, Dusting QJ, et al. Increased NAD (P)H oxidase activity gp91phox expression and endothelium-dependent vasorelaxation during neointima formation in rabbits [J]. *Circ Res* 2002, 91 (1): 54-61.
- [19] Elsa C, Srinivasa R, Dille R, et al. Adventitial application of the NAD (P)H oxidase inhibitor apocynin in vivo reduces neointima formation and endothelial dysfunction in rabbits [J]. *Cardiovascular Res* 2007, 75 (4): 710-718.
- [20] 汤月霞, 梁春, 吴宗贵. 氧化应激在血管外膜损伤致内膜增生性病变中的作用及干预研究 [J]. 上海医学, 2007, 29 (S1): 14-18.

(此文编辑 李小玲)