

当代医学新进展研究

一氧化氮与医学

主编：赵锁安 主审：李新芳



河北人民出版社

一氧化氮与医学

主编:赵锁安 主审:李新芳



河北人民出版社

(冀)新登字 001 号

责任编辑:解京宁

封面设计:李欣

当代医学新进展研究

一氧化氮与医学

主编:赵锁安

河北人民出版社出版发行(石家庄市城乡街44号)

石家庄铁道学院印刷厂印刷

850×1168毫米 1/32 11印张 271,000字 1995年7月第1版

1995年7月第1次印刷 印数:1—2000 定价:15.60元

ISBN7-202-01765-2/12.18

前 言

“一氧化氮, 这么简单的分子, 空气中最平常的两种元素的组合, 居然能发挥如此重要的生物学作用。”这是不少科学家曾发出的感叹。

的确, 一个较长的时期以来, 科学界都是在致力于发掘生物体内复杂分子的机制, 对于象一氧化氮这样简单的小分子并未予以注意。然而, 自从 1986 年在 Rochester 召开的关于血管舒张机制的专题讨论会上, Furchgott 和 Ignarro 提出“内皮舒张因子可能是一氧化氮”的设想之后, 引起了科学界的极大兴趣。于是, 一个一氧化氮的研究热潮随即兴起。在短短的几年里, 研究进展之快, 探讨内容之深, 涉及范围之广, 获得信息之多, 简直令人叹为观止。于是, 1992 年, Science 杂志把一氧化氮评为“年度分子”, 1993 年, 宫坂胜之预言, 一氧化氮必将是振奋 20 世纪末科学界的气体分子。为了传播信息, 以期在一氧化氮的研究大潮中能起一点点推波助澜的作用, 谨以本书奉献给读者。

本书具有如下特点: (1) 系统性和独立性兼顾。既照顾了全书的前后连贯, 又注意了章节的专题成篇, 以便不同学科的读者择其所需。(2) 各章节内容的选择和篇幅的长短, 以我们掌握资料的多寡为依据。(3) 名词的称谓并未强求统一, 因为这是一个新兴领域, 所涉及的内容大都正在研究之中。为此, 书后附有名词对照。(4) 按系统成章节。各章内容既包括基础研究, 也涉及临床观察; 每章末尾列有参考文献, 参考文献的顺序依其在正文中出现的先后排列, 以便读者进一步追踪查核。

本书的适用对象为科学研究、临床医疗和理论教学工作。

本书的编写过程正处在该领域的研究高潮之中, 新的资料和观点使我们应接不暇, 加之我们水平有限, 仓促成书, 谬误和遗漏

之处,尚祈读者和同道指正。

本书在编写过程中,校领导给予了大力支持,并进行了具体的组织和指导,在此深表感谢。

编 者

一九九四年八月于石家庄

目 录

第一章 概论

- 第一节 一氧化氮与内皮舒张因子..... (1)
- 第二节 一氧化氮在体内的生成 (11)
- 第三节 一氧化氮的生物学效应 (21)

第二章 一氧化氮的药理学

- 第一节 一氧化氮合成酶竞争性抑制剂 (58)
- 第二节 一氧化氮诱导酶抑制剂——糖皮质激素 (65)
- 第三节 精氨酸的生理学与药理学 (66)
- 第四节 一氧化氮与有机硝酸酯类药物 (74)

第三章 一氧化氮与免疫系统

- 第一节 一氧化氮与免疫细胞 (95)
- 第二节 一氧化氮与细胞因子..... (105)
- 第三节 一氧化氮与非特异性免疫..... (111)
- 第四节 一氧化氮与自身免疫..... (115)
- 第五节 一氧化氮与移植免疫反应..... (118)
- 第六节 一氧化氮与肿瘤免疫..... (124)
- 第七节 一氧化氮与炎症..... (130)
- 第八节 一氧化氮与败血症..... (136)
- 第九节 一氧化氮与糖尿病..... (141)

第四章 一氧化氮与神经系统

- 第一节 一氧化氮与中枢神经系统..... (154)
- 第二节 一氧化氮与周围神经系统..... (160)
- 第三节 一氧化氮与嗅觉..... (167)
- 第四节 一氧化氮与疼痛..... (173)

第五章 一氧化氮与血液循环系统

- 第一节 一氧化氮与脑循环..... (188)

第二节	一氧化氮与冠脉循环	(191)
第三节	一氧化氮与肺循环	(198)
第四节	一氧化氮与高血压	(199)
第五节	一氧化氮与血小板	(205)
第六节	一氧化氮与动脉粥样硬化	(209)
第七节	一氧化氮与微循环	(214)
第八节	一氧化氮与休克	(215)
第六章 一氧化氮与呼吸系统		
第一节	一氧化氮与呼吸道	(229)
第二节	一氧化氮与肺脏	(232)
第三节	一氧化氮与肺循环	(235)
第四节	一氧化氮与某些肺疾病的治疗	(237)
第七章 一氧化氮与消化系统		
第一节	一氧化氮与非肾上腺素能非胆碱能神经	(246)
第二节	一氧化氮与胃肠粘膜保护	(257)
第三节	一氧化氮与胃肠道运动	(260)
第四节	一氧化氮与肝脏	(265)
第八章 一氧化氮与泌尿系统		
第一节	一氧化氮与肾脏功能	(284)
第二节	一氧化氮与尿毒症胃粘膜	(301)
第三节	一氧化氮与阴茎勃起	(305)
第九章 生物学模型中的一氧化氮测定		
(314)		
第十章 国内研究动态		
第一节	实验研究	(328)
第二节	临床研究	(337)
附 本书常用名词英汉对照		
(342)		

第一章 概论

一氧化氮(nitric oxide, NO),是人们早已熟知的一种小分子无机化合物。但是,也许正因为它的化学结构过于简单,长期以来在医学界未能引起对它的足够重视。由于机体的复杂性和生命的神秘感,使科学家们在探讨机体生命现象的本质时,往往会产生一种倾向,总是致力于去寻找一些结构较为复杂的有机物做为媒介分子。但是,自从 Furchgott (1986)提出“内皮舒张因子可能是 NO”的设想以后,学者们纷纷响应。于是,医学界对 NO 的研究产生了飞跃发展。在短短几年的时间里,研究进展之快,涉及范围之广,获得信息之多,都是前所未有的。研究发现,它不但具有多方面的生理学功能和病理学意义,而且,还展现出了广阔的药理学前景。为此,1992 年 Science 杂志曾把它评为“年度分子”(Molecule of the year)。1993 年,宫坂胜之曾预言,NO 必将是振奋 20 世纪末科学界的气体分子。

第一节 一氧化氮与内皮舒张因子

对于 NO 研究的崛起,原因尽管是多方面的,但是,其中主要的原因是它和内皮舒张因子的关系。

一、内皮舒张因子的发现

Furchgott 等(1980)在研究文献时发现,当时科学界对于乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)在血管效应方面的报道很不一致,尽管在

在体情况下,乙酰胆碱有很强的舒血管作用,但在离体情况下则不尽然,有的实验结果是使血管舒张,但也有实验结果却是使血管收缩。例如,有人用家兔胸主动脉条实验,当乙酰胆碱的浓度在 $0.1\mu\text{mol/L}$ 以上时,就使动脉产生收缩反应。于是,使 Furchgott 意识到,或许是血管的内皮在其中起着什么作用。

Furchgott 之所以考虑到血管内皮在其中所起的作用,一方面是因为他对文献中各种实验条件的认真分析,从中发现差别,如在体情况(内皮无损害)与离体情况的差别;另一方面是由于他敏锐的观察能力,如对操作过程的观察,发现在制备标本时内皮与异物摩擦后的结果(见后述)。另外还有一点值得一提,就是 Steinsland 的实验,在这里做为其中的一个小插曲。

Steinsland 在 Furchgott 的实验室做哲学博士论文时曾有这样一项研究:用灌流兔耳中央动脉的方法探讨乙酰胆碱所引起的舒张反应。他采用刺激该动脉周围肾上腺素能神经的方法使血管预先处于一定的收缩状态,然后用乙酰胆碱处理,可以明显地观察到对上述收缩反应的抑制作用。并认为乙酰胆碱的作用机制是激活了该肾上腺素能神经末梢的接头前膜上的 M 受体。当这些受体被激活后,就会对去甲肾上腺素的释放产生抑制作用,于是,血管的收缩也就受到了抑制。如果把去甲肾上腺素直接加在灌流液中,使血管处于收缩状态,用以代替刺激神经所造成的血管收缩。再加入乙酰胆碱时,则不能使这种血管收缩现象产生抑制效应。当时 Steinsland 的结论是,乙酰胆碱抑制血管收缩的机制是使神经末梢释放去甲肾上腺素的量减少而造成的,并不是直接作用于去甲肾上腺素这种物质的本身。

对于神经支配的机制,Steinsland 的结论无疑是正确的。但是他却忽视了另一个侧面,即灌流兔耳中央动脉实验的操作过程。在实验中,为了能准确地测定出不同灌流液到达该动脉的时间,在灌流液中加入了气泡,当气泡到达时,在视波器上会显示出波形变

化,这样,就能得知含有不同试剂的灌流液到达兔耳中央动脉的时间。然而他绝没有意料到,这些气泡却造成了血管内皮细胞的脱落。后来,当 Steinsland 获悉 Furchgott 用家兔的胸主动脉进行实验并成功地观察到了内皮依赖性舒张反应(endothelium - dependent relaxation)之后,对他以前的实验又重新进行了观察,结果与 Furchgott 的结论得到了相互印证。他在与 Furchgott 的书信往来中曾经较有感慨地谈到:只要操做过程仔细,避免灌流液中的气泡或其他原因对内皮细胞造成损伤,那么,对于去甲肾上腺素引起的兔耳动脉的收缩,乙酰胆碱确实是一种很有效的抑制剂(这一点与他前述实验的结果相反)。

回顾 Furchgott 等为了证明内皮细胞在乙酰胆碱引起的舒张反应中所起的作用,他们曾经进行过一系列很有意义同时也是饶有兴趣的实验。

在离体情况下,为什么乙酰胆碱对血管的效应如此不一致,起初他们百思不得其解。但通过周密分析,反复观察之后,终于捕捉到了其中的奥秘。他们注意到,在制备血管标本的过程中,如果血管的内表面摩擦过其他异物(当然这种摩擦是无意识的),血管条就失去了舒张反应的能力;如果操作很仔细,避免一切原因造成的对内皮的摩擦,这些标本就总是能显示出对乙酰胆碱的舒张反应,不管是动脉环(ring)、动脉横切条(transverse strip)还是动脉螺旋条(helical strip)。他们考虑到,这种无意的内皮与其他异物的摩擦,有可能是除掉了内皮细胞。于是他们用实验进行验证,终于发现,家兔的胸主动脉也好,其他部位的血管也好,对于乙酰胆碱诱发的舒张反应,血管内皮细胞的存在是必需的。如果用棉拭子轻擦内皮后,血管就失去了这种反应。

双标本灌流实验也证实了上述结论。即用两个血管条进行实验,其中一个血管条去除内皮,悬挂在浴槽内,去甲肾上腺素虽可使其收缩,但乙酰胆碱却不能使其舒张。若将另一个内皮完好的

血管条与上述去掉内皮的血管条同时悬挂在浴槽中,并以内皮对内皮的方向使这两个血管条靠在一起,好象一个“三明治”(sandwich)的样式。在用去甲肾上腺素使两个血管条产生一定程度收缩的基础上,再用乙酰胆碱处理,结果,不但可以使内皮完整的血管条发生舒张反应,同时也使去掉内皮的血管条发生舒张反应。后来,他们还应用了不同的动物,如兔、猫、鼠、豚鼠等,对不同部位的血管进行实验,都得到了相同的结果。这些有趣的实验使作者确认,血管内皮细胞中存在着一一种体液性物质,当乙酰胆碱作用于内皮细胞膜上的胆碱能受体时,就会引起此物质的释放,此物质进而作用于血管平滑肌,使平滑肌产生舒张反应。一旦血管失去内皮,乙酰胆碱也就失去了舒张血管的作用。当时,他们尚不知道这种物质的属性,暂定名为内皮舒张因子(endothelium - derived relaxing factor, EDRF)。

Furchgott 在回忆他们以往的工作时无不惋惜地说到:在过去的很多年里,我们之所以没能观察到乙酰胆碱以及有关的 M 受体激动剂对动脉条的舒张作用,就是因为制备这些标本时,由于操作的原因,把内皮细胞给擦掉了,因为当时对内皮细胞所起的作用一无所知。

Furchgott 的上述结论,相继得到了其他学者的证实。例如,Griffith 等(1984)和 Rubanyi 等(1985),他们用一条内皮完整的家兔主动脉作为“供体”,用另外一个去掉内皮的血管环作为“受体”。灌流时,将供体置于上游,受体置于下游,即让灌流液先流经供体,然后再流经受体。用乙酰胆碱对供体进行刺激,在供体产生舒张反应的同时,也会引起受体的舒张反应。后来,又有学者运用了新技术,离体培养血管内皮细胞,接种在去内皮的血管上,或者转种在微载体株上,经几代培养。当含有某些血管松弛剂的灌流液流过时,它们也能释放出 EDRF,使去掉内皮的血管舒张。

除乙酰胆碱外,象上述那样对血管具有内皮依赖性舒张反应

的物质还有一些,如:组胺、腺苷、凝血酶、P物质、钙离子载体 A23187 和缓激肽;还有一些其他类型的刺激,如:缺氧、血流增大以及电刺激等,也可引起内皮依赖性的血管舒张反应。但是,另外一些物质,如:硝基类血管扩张剂、 β 肾上腺素能激动剂、心钠素(cardionatrin)、牛阴茎缩肌抑制因子(bovine retractor penis inhibitory factor)、以及前列环素(prostacyclin)等,它们引起的血管舒张反应,并不依赖于血管的内皮。

Rapoport 等观察到,当血管内皮完整时,乙酰胆碱、组胺、A23187 在使血管舒张的同时,使组织中的 cGMP 的含量增加。而当血管去除内皮后,这些药物既不能使血管舒张,也不能使 cGMP 增加。这使作者推测,这些药物可促使 EDRF 的释放,进而激活鸟苷酸环化酶,使 cGMP 的含量增加,引起平滑肌松弛。

内皮舒张因子究竟是什么物质?它是由什么物质生成的?如何生成的?围绕着这些问题,近些年来人们做了大量的工作。

部分学者曾认为 EDRF 可能是花生四烯酸或是其他不饱和脂肪酸的代谢产物。

当用 ^{14}C 花生四烯酸孵化股动脉时,在用去甲肾上腺素使血管收缩的基础上,乙酰胆碱、ATP、凝血酶等物质均可产生剂量依赖性增加前列环素的代谢产物 6-OXO-PGF $_{1\alpha}$ 。且花生四烯酸的作用可被环氧化酶抑制剂吲哚美辛(indomethacin)、ETYA 所拮抗。但不少学者认为,EDRF 不象是花生四烯酸的环氧化酶的产物。因为对前列环素不敏感的血管也可出现 EDRF 调节的松弛作用。实验也证明 EDRF 不象是花生四烯酸的环氧化酶的产物。因为,众所周知阿斯匹林是一种很强的环氧化酶抑制剂,而在灌流时,即便是灌流液中阿斯匹林的浓度高至能完全抑制 PGH $_2$ 的合成时,也不影响 EDRF 的活性。

有的学者注意到,抗氧化剂是有依赖内皮的松弛作用的脂质氧化物的抑制剂,如:dithoreitol、nordihdropualaretic acid

dithiothreitol。Rubanyi 等(1985)报道,去甲肾上腺素、IPE、维生素 C 等药物与抗氧化剂一样,在生物鉴定灌注实验中灭活所释放的 EDRF。

有的学者也曾考虑到细胞色素 P-450 酶系统的产物,曾研究此酶的抑制剂 SK 和 F525A,它可抑制依赖内皮的松弛作用。可惜它本身是钙的拮抗剂,而 EDRF 的释放是钙依赖性的。也有的学者提出,EDRF 有可能是一种在它作用位点附近带有一个羰基的化合物。

虽然学者们提出了上述一些物质,但均未得到更多的证实。1986 年,根据酸化的 NO_2^- 产生的 NO 在药理学作用方面与 EDRF 的相似性, Furchgott 提出 EDRF 可能是 NO;与此同时, Ignarro 等也推测,EDRF 可能是 NO 或者是与之密切相关的一种物质。于是,引起了科学界的极大兴趣,并逐渐得到了大多数学者的承认。

二、一氧化氮与内皮舒张因子的关系

1986 年,在 Rochester 召开的关于血管舒张机制的专题研讨会上, Furchgott 和 Ignarro 同时提出,内皮舒张因子可能是一氧化氮。当时 Furchgott 等提出这一设想的理由是,根据他们的实验发现:①EDRF 和 NO 都是一种不稳定的能够引起血管平滑肌舒张的物质;②都能激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase),使环一磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的含量增加;③血红蛋白都能有效地选择性地抑制两者的作用;④两者的舒张活性都受着能产生超氧负离子(O_2^-)物质的抑制,都可由超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)所加强。

自从 Furchgott 等提出 EDRF 可能是 NO 的观点之后,大大激发了学者们的研究热情,纷纷用生物学的方法或化学的方法进行证实和进一步的深入探讨。在 Furchgott 实验室,用灌注兔的主动

脉做为 EDRF 的来源,在 Ignarro 实验室,用灌流牛的肺动脉和肺静脉做为 EDRF 的来源,为他们自己所提出的设想进一步提供了佐证。在后来的实验中,最有说服力的是 Palmer 等(1987)的研究。他们不但用生物学手段进行了测定,而且用化学的方法做了进一步证明。他们用培养的猪的主动脉内皮细胞做为供体,用去内皮的家兔主动脉条做为受体,经过多种指标的测定,发现 EDRF 与注入的 NO 具有相同的生物学特性。关于化学方法的研究也是如此,他们用化学发光法测定发现,当用缓激肽做为刺激物,对孵育的猪的主动脉内皮细胞进行刺激时,能引起内皮细胞释放 EDRF 的缓激肽的浓度,同样可以引起释放 NO,并具有浓度依赖性。而且,由这种细胞释放出的 NO 的量,可以定量地解释 EDRF 所引起的动脉条的舒张反应。从此,越来越多的学者认为,EDRF 的化学本质就是 NO,并且相继发现了一些新的证据。尽管如此,但用“EDRF 是 NO”的观点对某些现象尚不能做出满意的解释,也有不少学者做了大量工作之后,得出了否定的结论。因此,对于 EDRF 是否 NO 的问题一直存在着两种不同的意见。1989 年,美国实验生物学会曾有过一场激烈而有意义的争论,双方都提出了很有说服力的实验结果来进行论证。当时,所有学者情绪振奋,整个大厅座无虚席。

归纳前人的工作,认为 EDRF 是 NO 的学者大致有如下一些理由:

①两者的半衰期都很短。从牛主动脉实验中测出 EDRF 在 37℃ 时的半衰期为 6.4 ± 0.4 秒。NO 的半衰期在 5 秒左右。

②两者均可使组织中 cGMP 的含量升高。血管舒张剂、乙酰胆碱、钙离子载体 A23187 等所诱导释放的 EDRF 与 NO 及含 NO 的制剂一样,在舒张血管的同时,都增加组织中 cGMP 的含量,而且是时间与剂量依赖性的。

③两者松弛血管平滑肌和升高 cGMP 水平的作用均可被亚

甲蓝(methylene blue)和血红蛋白所抑制。乙酰胆碱、缓激肽和 NO 都能松弛牛的肺动脉和静脉,而氧合血红蛋白可使他们的剂量—反应曲线右移,说明这种作用是竞争性抑制的。氧合血红蛋白的作用可被一氧化碳(CO)大大减弱,而 CO 的这种作用又依赖于血红蛋白的存在。这就说明了:a. EDRF 与 NO 结合在血红蛋白或肌红蛋白同样的位置上;b. CO 和 NO 竞争结合血红素分子。

④两者均可被过氧化物所灭活及受超氧化物歧化酶所保护。

⑤在生化反应方面两者有共性。分光光度计的分析发现,NO 使血红蛋白光谱的变化特征与用乙酰胆碱或钙离子载体 A23187 作用于内皮细胞产生 EDRF 的冲洗液一致。

⑥新近资料表明,两者还有一些其他的生物学和药理学特性十分相似。现归纳于表 1-1。

尽管有上述诸多理由可以令人相信:EDRF 就是 NO。但是,持否定意见的学者所提出的证据也是具有极大说服力的。如:

①EDRF 与 NO 对平滑肌的作用不同。EDRF 的特异性很强,对血管平滑肌敏感,对其他的平滑肌几乎不发挥作用。即便是增加了 10 倍的血管内皮细胞数或加用 SOD,所释放的 EDRF 也不能松弛其他的平滑肌,如结肠平滑肌、支气管平滑肌和子宫平滑肌。而 NO 则特异性不高,显示出一种非选择性的平滑肌松弛剂的效应。

②EDRF 带负电,亲水性较强,与血红蛋白有一定的亲合力;而 NO 显中性。在肾上腺素诱导收缩的家兔主动脉里, NH_2/NH 、 COOH 、C18、Hb—琼脂糖等树脂可拮抗 EDRF 的松弛作用,而 NO 的松弛作用只被 Hb—琼脂糖所拮抗。

③运用核磁共振技术,分析光谱带的移动,发现从血管内皮释放的 EDRF 的性质与 NO 不同。

④用化学方法测定的 NO 的量与生物活性之间缺乏相关性,不能充分地解释 EDRF 的舒张活性。

表 1-1 EDRF 与 NO 的比较

特 性	EDRF	NO
内皮细胞释放	+	+
舒张血管平滑肌	+	+
抑制血小板聚集与粘附	+	+
诱导血小板解聚	+	+
稳定性($t_{1/2}$, s)	6.4 ± 0.4	5
通过生物检定的级联反应系统	3.6 ± 0.1	4.1 ± 0.2
通过聚丙烯管	30.9 ± 1.9	30.4 ± 2.2
受体	sGCase	sGCase
第二信使	cGMP	cGMP
作用被血红蛋白消除	+	+
作用被 SOD、细胞色素 C、M&B22948、MY5445 增强	+	+
作用不受 HL725、高铁血红蛋白影响	+	+
与超氧阴离子(O_2^-)反应	+	+
与 O_2 反应生成 NO_2^-	+	+
L-NMMA 抑制其生物合成	+	+

⑤具有相同舒张活性的 EDRF 溶液和 NO 溶液,当通过还原型的血红蛋白柱后,只是在 NO 溶液中出现典型的亚硝基血红蛋白的电子顺磁共振(electron paramagnetic resonance, EPR)的信号,而在 EDRF 溶液中则不能。

⑥尽管 EDRF 和 NO 的半衰期都很短,但是,在不同条件下,EDRF 有较大的变化范围,表现出 EDRF 比 NO 稳定得多。比如,在酸性条件下或在低温条件下,EDRF 就相当稳定。其中最有人说

服力的是 Angus 和 Cocks 的研究。他们发现,用缓激肽作为刺激剂,从培养的牛的主动脉内皮细胞释放的 EDRF 比 NO 稳定得多。如果将含有 EDRF 的溶液冷却到 0℃,其生物活性衰减得极其缓慢;在通以 N₂ 或 O₂/CO₂ 的情况下也是如此,60 分钟后对血管平滑肌仍有舒张活性。如果将此液体冻干,然后再加水溶解,重新溶解后的溶液所具有的舒张活性几乎与原来的溶液相同。这些都是 NO 所不具备的。

尽管认为 EDRF 是 NO 的学者,或从实验现象出发,或从理论上进行推测,对上述质疑做出了一些可能的解释,但终究不能令人十分满意。有的学者另提出了一些新的见解。

Angus 和 Cocks 认为,EDRF 可能是一种 NO 的稳定的前体。也就是说,是一种能够释放 NO 的物质。另一种可能是,缓激肽刺激培养的内皮细胞后,既可释放 NO,还可释放另一种物质(或另几种物质),后者能与 NO 反应形成一种产物,这种产物在低温条件下比 NO 稳定得多,但在较高的温度下,即与组织反应时的温度,则能释放 NO。这种产物可能与牛的阴茎缩肌中提取的抑制因子相似。

Myers (1990)也报道,从舒张血管的特性来看,S-nitrosocysteine 比 NO 更象 EDRF。

国人黎芸等(1990)采用郑永芳等建立的供受者双标本微量生物测定法,将大鼠的胸主动脉条同时放入微浴槽内,有内皮的供者置于浴槽的下部,去内皮的受者置于浴槽的上部,用克氏液恒温恒速自下而上经供者逆行流向受者。用硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)溶液作为 NO 的供给源。通过比较 EDRF 与硝普钠舒张大鼠主动脉平滑肌的效应及其相互作用,以研究 EDRF 是否 NO。结果发现:大鼠主动脉的内皮细胞在无活性物刺激时也能持续产生释放一种 EDRF,即基础释放的 EDRF,它可抑制 NO 的舒张反应;而 NO 作用于血管平滑肌后则可增强乙酰胆碱激发的 E-