

综 述

1. 分子生物学在心血管研究中的应用.....汤 健 (1)
2. 自由基对心血管的损伤与防护研究进展.....陈 修 (4)
3. 氧自由基与心肌缺血/再灌注损伤.....陈尚恭 句海松 (10)
4. 心血管钾通道的药理研究进展.....方达超等 (16)
5. 作用于钾通道的药物.....姚伟星 方达超 (22)
6. 内皮素研究的最新进展.....金满文 方达超 (26)
7. 内皮素的药理效应与生物学意义.....赵国举 任世兰 (32)
8. 血管平滑肌 α 肾上腺素受体及其信息传递研究进展.....韩启德 (36)
9. 抗高血压药物评价.....刘力生 (42)
10. 转换酶抑制剂的进展和临床药理.....江文德 诸骏仁 (43)
11. 抗高血压药物逆转心肌肥厚研究进展.....饶曼人 (47)
12. 溶栓药研究的发展.....江明性 (51)
13. 链激酶和尿激酶溶栓机理及其临床评价.....龙 平等 (54)
14. 抗血小板药研究进展.....徐理纳 (60)
15. 血小板激活因子与脑血管疾病.....芮耀诚 (65)
16. 抗动脉粥样硬化药研究进展概况.....吴葆杰 (70)
17. 钙拮抗剂治疗心肌梗塞及抗动脉硬化的研究进展.....朱接全 曾繁典 (74)
18. 抗心律失常药临床应用中的问题及今后发展方向.....陶 萍
19. 抗心律失常药的心脏作用及心脏外作用.....戴德哉 (77)
20. 心肌细胞早后去极化的发生机制及临床意义.....刘泰棣 (78)
21. 膜片钳制技术及其在心肌细胞离子通道研究上的应用.....李金鸣等 (83)
22. 白三烯和肺动脉高压.....王怀良等 (88)
23. 白三烯与脑血管疾病.....芮耀诚等 (92)
24. 脑血管病的实验动物模型研究进展.....严徽瑾 (94)
25. 脑缺血与兴奋性氨基酸.....冯亦璞 (98)
26. 白细胞对血管、心肌及脑组织的损害作用及药物防治的研究.....李新芳 唐汝愚 (101)
27. 无创估测心肌梗塞范围的方法及其在新药临床评价中的进展.....汤仲明 (104)
28. 特异性减慢心率药物的抗心肌缺血作用.....王逸平 陈维洲 (108)
29. 自发性高血压与中枢递质功能失调.....李德兴 孙安阳 (111)
30. 腺苷受体与腺苷的心血管作用.....高广猷 (115)
31. 增加组织供氧药物的研究现状.....李文汉
32. 抗凝血药研究进展.....李家增 (121)

论 文 摘 要

1. 钠通道阻滞剂作用机制的闸门相关受体假说及模型.....吴跃进 方达超 (125)

2. 大鼠肺动脉平滑肌 α 肾上腺素受体的亚型分析.....陈咏梅 韩启德 (125)
3. 1,5-bis (3,4-dimethoxyphenyl)-tetrahydro— (4H)
pyran (SZ-1) 对培养牛脑微血管内皮细胞上 ^3H -WEB2086
结合的影响.....孙笃新等 (125)
4. 心肌线粒体 Ca^{++} 摄取和 Na^{+} - Ca^{++} 交换的特性及赛庚啉的抑制作用
.....辛洪波 张宝恒 (125)
5. 赛庚啉对 [^3H] -d-cis-硫氮革酮与大鼠心肌细胞膜结合的
抑制作用.....辛洪波等 (126)
6. 764-3 对牛主动脉内皮细胞 PGI_2 、t-PA 释放影响.....罗小玲等 (126)
7. 粉防己碱对离体大鼠心脏钙反常的保护作用.....邓柯玉等 (126)
8. 三七皂甙阻滞 Ca^{++} 内流与突触膜 Na^{+} 、 K^{+} -ATP酶和 Ca^{++} 、 Mg^{++} -ATP酶
活性间关系.....金黎清 石琳 (127)
9. β 受体兴奋剂、阻滞剂和氨吡酮与人心肌细胞 β 受体亲和力研究.....廖 埔等 (127)
10. 内皮素-1 在无钙液中所致大鼠主动脉条收缩原理的探讨.....黄燮南 (127)
11. [异亮 3] Ang II 和自旋标记 Ang II 生物活性初步观察.....李长龄等 (128)
12. 钙离子通道拮抗剂受体的化学结构及一系列二氢吡啶类衍生物
对其拮抗作用.....温淑荣 Lam, Grant (123)
13. 脑内 γ -氨基丁酸能神经元对红藻氨酸心血管效应的影响.....张 力等 (129)
14. Cromakalim和Pinacidil拮抗内皮素-1 收缩离体猪冠状动脉的作用
.....王 玉等 (129)
15. 内皮素对豚鼠门静脉的自发活动及 $^{86}\text{Rb}^{+}$ 流出的影响.....金满文等 (129)
16. Cromakalim对内皮素的血流动力学作用的影响.....胡 燕等 (130)
17. 一种简便的血管紧张素 II 放射受体分析法.....李长龄等 (130)
18. 药物对大鼠中性白细胞活性氧生成的影响.....吴勇杰 李新芳 (131)
19. 豚鼠心交感神经末梢存在抑制去甲肾上腺素释放的组胺 H_3 受体.....罗晓星等 (131)
20. 冠状血管内皮细胞与再灌注心律失常的关系.....夏 勇 金满文 (132)
21. 间硝苯啶等对离体大鼠心脏缺血后左室顺应性及 β 受体的影响
.....姜 华 饶曼人 (132)
22. 河豚毒和维拉帕米对氯化铯所致猫在体心脏触发性活动的影响
.....谢来华 解景田 (132)
23. 国产单硝酸异山梨醇酯对心肌梗塞大鼠心肌损伤和心功能的保护作用
.....陶 亮 金其泉 (133)
24. 溴化二甲基苄防己甲素对离体大鼠工作心脏和培养心肌细胞缺氧
再灌注损伤的作用.....李 锐 王道生 (133)
25. 硝苯吡啶、阿斯匹林及两者并用对培养大鼠心肌细胞 ^{45}Ca 摄取
的影响.....董尔丹 石 山 (134)
26. N-乙酰半胱氨酸、半胱胺减轻心肌缺血再灌注损伤的作用机理
.....汤立达等 (134)
27. 阿替洛尔与哌唑嗪并用对急性心肌缺血的保护作用.....宛小平 (134)

28. 大鼠冠脉闭塞或缺血再灌所致心肌梗塞范围和特征的图象分析及药物作用的观察.....韩 岭 汤仲明 (134)
29. 阿斯匹林与硝苯吡啶并用对血小板聚集和血栓形成的影响.....董尔丹 石 山 (135)
30. 山莨菪碱对缺血再灌心肌损伤的保护作用及与细胞内钙的关系.....于宝蓉 谭月华 (135)
31. 3,6-〔二甲胺基〕-二苯骈碘杂六环枸橼酸盐对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用.....邓秀玲 邱培伦 (135)
32. 用CAIMA法比较Verapamil和Dopamine对失血性休克家兔的有益作用.....张玉珍等 (135)
33. 粉防己碱对实验性心肌缺血的保护作用.....李庆平等 (136)
34. 丹皮酚对正常及钙反常培养乳鼠心肌细胞的抗氧化作用.....唐景荣等 (136)
35. 活血化瘀药对再灌注损伤RBC的保护作用.....宣红玉等 (136)
36. 以鼠离体工作心脏评价牛磺酸对顿抑心肌的保护作用.....顾泽宗等 (137)
37. MHDF抗心肌缺血作用机理的研究.....肖文彬等 (137)
38. 2-〔对-〔二甲胺基〕苯乙烯〕碘化甲基吡啶对缺血心肌的保护及抗氧化作用.....张建林等 (138)
39. 转换酶抑制剂对急性心肌梗塞病死率及并发症的影响 (1519例阶段分析)——全国多中心随机双盲安慰剂对照临床研究.....全国CEI—AMI临床研究协作组 (138)
40. S—8744和硝酸甘油等对狗心肌缺血再灌流损伤的比较研究.....杨素娟等 (139)
41. 红景天甙对缺氧心肌细胞再给氧损伤的保护作用.....叶于聪等 (139)
42. 应用荧光探针——Fura-2 观察山莨菪碱对培养心肌细胞缺氧—复氧损伤的保护作用及其与细胞浆游离 Ca^{2+} 浓度的关系.....于宝蓉 谭月华 (140)
43. 当归总酸对心肌缺血的影响.....杨庆利 朱玉真 (141)
44. 丹参水溶性成分抗氧自由基和脂质过氧化作用.....李定友 徐理纳 (141)
45. 小檗胺对离体大鼠心脏缺血/再灌注损伤的保护作用机理.....张 伟等 (141)
46. 钠、钾—ATP酶和自由基在豚鼠心肌氧反常损伤中的作用.....郝建明等 (142)
47. 卡托普利对缺血再灌大鼠心肌多巴胺的影响.....汪巨峰等 (142)
48. 三磷酸腺苷—硫酸镁对实验性心肌缺血及心脏血流动力学的影响.....许哲虎等 (143)
49. SOD化学模拟物 Cu^{2+} -咪唑配合物保护再灌注损伤心肌与抗氧自由基作用.....贾菊芳等 (143)
50. 心痛口服液治疗冠心病心绞痛的实验研究.....齐 鸣等 (143)
51. 尼群地平对家兔急性心肌梗塞的保护作用及对血流动力学的影响.....王 敏等 (144)
52. 呋喃二氢吡啶 I 对犬急性心肌梗塞冠脉侧支循环的影响.....贾敏江等 (145)
35. 铃兰毒甙的抗氧化作用研究 (一).....陈晓光等 (145)
54. 中药复方心脉灵心血管药理作用研究.....孙 红等 (146)
55. 抗坏血酸减轻阿霉素导致的体外培养心肌细胞损伤.....朱向阳等 (136)
56. 槲皮素磷酸酯钾对冠脉流量、心肌耗氧量及实验性心肌梗塞的影响

-汤允昭等 (146)
57. 山莨菪碱对缺血一再灌损伤心肌的保护作用及其与组织钙含量的关系
.....于宝蓉 谭月华 (147)
58. 草间荊黄酮抗氧化作用的研究.....宋广群等 (147)
59. 通脉养心口服液对心肌缺血、血流动力学和血小板聚集的影响.....陈卫平等 (148)
60. 小檗胺对培养心肌细胞LDH和MDA的影响.....李光泽等 (148)
61. 受体激动剂甲苯噻嗪对大鼠离体工作心脏的作用.....董华进 胡定浩 (148)
62. 莲心碱对大鼠血流动力学及心房特性的影响.....王嘉陵等 (149)
63. 绿柱虫 γ -内酯二萜对豚鼠心房肌的作用.....许实波 项 辉 (149)
64. 刺五加抗哇巴因中毒作用的探讨.....叶秋荣等 (150)
65. 维生素C对再灌注心肌损伤的保护作用.....刘岐山等 (150)
66. 自由基与强心甙的心脏毒性.....陈芷芳等 (151)
67. 苜蓿四氢巴马汀对大鼠门静脉和豚鼠心肌的作用.....夏国瑾等 (151)
68. 丹参注射液治疗冠心病心绞痛前后血中SOD、TXB₂、6-k-PGF₁ α 变化
.....张龙生 王晓燕 (151)
69. 应用镭示踪技术观察山莨菪碱对缺血一再灌损伤心肌细胞膜的保护作用
.....于宝蓉 谭月华 (152)
70. AMG—I对麻醉犬心脏血流动力学的影响.....刘 岚 张丽英 (152)
71. 羟苯黄酮对麻醉犬心脏血流动力学的影响.....范礼理等 (152)
72. ³H-Leukotriene C₄ binding to intact bovine anterior cerebral
arterial smooth muscle cells in culture.....曾国钱等 (153)
73. 戊脉安对小鼠急性柯萨奇B₃病毒性心肌炎的影响.....徐 岩等 (153)
74. 铃兰毒甙的抗氧化作用研究(二).....宋广群等 (154)
75. 某些自由基清除剂对哇巴因致豚鼠心律失常的影响——自由基可能参与
洋地黄类的毒性过程.....黄仁彪 罗 潜 (154)
76. 普鲁托品抗实验性心律失常作用的研究.....陆泽安等 (154)
77. 阿魏酸钠(SF)对大鼠离体心脏再灌注所致心律失常的预防作用
.....吴建龙 王大元 (155)
78. Sotalol 对新生犬实验性心律失常的药理学研究.....白玉兰等 (155)
79. 国产乙吗噻嗪抗实验性心律失常的作用.....冯建林等 (156)
80. ATP、双异丙吡胺单独及联合用药抗实验性心房纤颤的研究
.....刘艳霞 王国祥 (156)
81. 牛磺酸与苯妥英钠或维拉帕米合用抗实验性心律失常的研究.....康 毅等 (157)
82. 牛磺酸、普萘洛尔单独及联合应用对大鼠再灌注心律失常及血流动力学
影响.....李 萍 王国祥 (157)
83. 牛磺酸、硫氮草酮单独及联合应用对大鼠再灌注心律失常的影响
.....李 萍 王国祥 (158)
84. 牛磺酸、艾司洛尔、柳胺苄心定、哌嗪嗪单独及各用抗缺血性
心律失常的研究.....黄金保 王国祥 (158)

85. 环原黄杨碱A的抗心律失常作用及其机理……………汪永孝等 (159)
86. 环原黄杨碱A抗心律失常作用及其与环维黄杨星D和胺碘酮作用的比较
……………汪永孝等 (159)
87. 环原黄杨碱A对正常和心力衰竭兔血流动力学的影响……………汪永孝等 (160)
88. 环原黄杨碱A、环维黄杨星D和胺碘酮对离体心肌变力作用的影响
……………汪永孝等 (160)
89. 环原黄杨碱A、环维黄杨星D和胺碘酮对离体心肌电生理特性的影响
……………汪永孝等 (160)
90. 环原黄杨碱A、环维黄杨星D和胺碘酮对离体心肌细胞跨膜动作电位的影响
……………汪永孝等 (161)
91. 环原黄杨碱A对心室肌除极最大速率抑制作用的特性……………汪永孝等 (161)
92. 86017对抗Langendorff灌注大鼠心脏低灌一再灌性室颤的效应 …… 安鲁凡等 (162)
93. 86017对心肌动作电位的影响……………于 锋等 (162)
94. 格列本脲和甲磺丁脲对大鼠心律失常及心室肌跨膜电位的作用……………张海林等 (162)
95. 赛庚啶抗实验性心律失常的作用……………于龙顺等 (162)
96. 蛇床子总香豆素的抗心律失常作用……………张志祖等 (163)
97. 烟浪丁对体外培养小鼠心肌细胞自发性搏动及动作电位的影响
……………王洪新、王维信 (163)
98. 亚硝酸钠对心肌细胞动作电位的影响……………张一红 郭季安 (164)
99. 呋喃二氢吡啶对豚鼠乳头状肌慢反应动作电位及犬心浦氏纤维
 I_{CaL} 、 I_{CaT} 的影响……………刘德强等 (164)
100. 苯海索对豚鼠乳头状肌电—机械活动及兔窦房结细胞动作电位的影响
……………姜 波等 (165)
101. 心肌 α_1 受体亚型及其对动作电位的影响……………王晓良 (165)
102. 心律平对新生犬及成年犬心浦氏纤维动作电位的影响……………郝丽英等 (166)
103. 家兔窦房结细胞超极化激活的内向电流 I_f 的测定及盐酸小檗碱对 I_f
作用初探……………孙晓东等 (166)
104. 豚鼠单一心肌细胞 Na^+-Ca^{2+} 离子交换的转运机制……………李金鸣等 (167)
105. 硫辛酸抗再灌期心律失常与外源性自由基所致动作电位异常的作用
……………高天礼 黄玉芝 (167)
106. DDPH对药物诱发心肌细胞后除极和触发活动的影响 …… 孙卓前 钱家庆 (167)
107. 蝙蝠葛苏林碱对心肌迟发后除极和触发活动的影响……………王镇辛等 (168)
108. 蝙蝠葛碱对豚鼠心室乳头状肌动作电位及慢内向离子流的影响
……………李胜男 张克义 (168)
109. 四氢小檗碱的抗心律失常作用……………张群英等 (169)
110. 小檗碱衍生物86017的抗心律失常作用 …… 王友群等 (169)
111. N-甲基小檗胺对豚鼠单一心肌细胞钙离子电流的 作用……………李金鸣等 (169)
112. 下丘脑后区微量注射印防己毒素对心室电稳定性的影响……………孙安阳 李德兴 (170)
113. 粉防己碱对培养大鼠心肌细胞搏动功能的影响及其钙拮抗作用……………王大元等 (170)

114. 粉防己碱及甲基莲心碱对心肌和血管抑制作用的选择性.....阎振林等 (170)
115. 金丝桃甙的钙内流阻滞作用.....陈志武等 (171)
116. 西洋参茎叶皂甙对家兔窦房结慢反应电活动和豚鼠右心房自律性的影响.....赵更生等 (171)
117. 利福平和西咪替丁对粉防己碱药效学和药动力学的影响.....陈春林 张才丽 (171)
118. 西洋参茎叶皂甙抗心律失常作用机理研究.....赵东科等 (177)
119. 新型强心药维那利酮对培养心肌细胞的作用及其机理.....邓 杰等 (172)
120. 羟苯氨酮对心力衰竭的治疗作用.....范礼理等 (172)
121. 羟苯氨酮的正性肌力作用与作用分析.....范礼理等 (173)
122. 羟苯氨酮的扩血管作用研究.....范礼理等 (173)
123. 氨基酮类化合物强心作用机制的研究.....叶益新等 (173)
124. 蚕蛹免疫肽AP对麻醉猫血压的影响.....刘承恩等 (174)
125. 海洋活性物质喹啉酮的正性肌力作用及其机制的研究.....岳丽霞 许实波 (174)
126. 国产单硝酸异山梨醇酯对正常大鼠血液动力学的影响.....金其泉等 (175)
127. 西洋参茎叶皂甙对血流动力学的影响.....金 毅 (175)
128. 古罗酸伯喹对心脏功能及血液动力学的影响.....梁日欣 (176)
129. 血管平滑肌细胞膜上的 Ca^{2+} 泵ATP酶——性质及其调节机制.....孙晓东等 (176)
130. 3,6-(二甲氨基)-二苯骈碘杂六环依地酸盐 (IHC-72) 对豚鼠心肌的作用.....姬广聚等 (177)
131. 钩藤碱及异钩藤碱对豚鼠心房生理特性的影响.....朱 毅等 (177)
132. 钩藤碱及异钩藤碱对豚鼠心房的负性变频和变力作用.....朱 毅等 (178)
133. K^{+} 通道阻滞剂及哇巴因对依血管内皮舒张作用的影响.....刘 确 胡文淑 (178)
134. 四逆散对麻醉犬血流动力学的影响.....苗小春 王义雄 (178)
135. 4-羟普萘洛尔的药代—药效学分析.....余细勇等 (179)
136. 粉防己碱对电刺激和 α 受体激动剂引起的毁脊髓大鼠升压反应的影响.....缪朝玉等 (179)
137. 钙剂治疗高血压的机制研究.....周长钰等 (179)
138. 自发性高血压大鼠的血压波动性和减压反射功能及Ketanserin的效应.....程 勇等 (180)
139. 间尼索地平对肾型高血压犬和大鼠血压的作用.....刘文虎等 (180)
140. 麻醉和去减压神经对Ketanserin降压作用的影响.....苏定冯等 (180)
141. 三丙酮胺的降压作用及其机制分析.....许实波等 (181)
142. 甲基莲心碱的降压作用研究.....胡文淑等 (181)
143. 瑶药苦丁茶(粗壮女贞)的降压作用.....陈 一等 (182)
144. MK-421对SHR血压、血浆ANP和主动脉AKP活性影响.....黄 申等 (182)
145. MK-421降压作用研究.....栗砚芬等 (182)
146. 二氢大蒜碱的降压作用.....陈必义等 (183)
147. 光脉黎芦碱的降压作用.....刘 燕等 (183)
148. 钩藤碱和异钩藤碱对麻醉犬血压及器官血流的作用.....石京山等 (184)

149. 脑区微灌流方法的建立	黄新祥等 (184)
150. 911 对小鼠全脑缺血的脑保护作用	冯亦璞等 (184)
151. 911 对大鼠全脑缺血及重灌早期纹状体细胞外液的嘌呤类代谢物的影响	胡 盾等 (185)
152. 丙咪嗪对兔离体基底动脉的作用	宋秀媛等 (185)
153. 三种钙拮抗剂对兔局部脑缺血脑钙积累和钠、钾、水转移的影响	徐国恒 可 君 (186)
154. 白花前胡石油醚提取物对犬低氧性肺血管收缩的影响	赵乃才等 (186)
155. 911 对大鼠急性脑缺血及纹状体细胞外氨基酸及多巴胺的影响	黄新祥等 (186)
156. 小檗胺对除极和激动剂引起离体猪大脑基底动脉收缩作用的影响	李柏岩 李文汉 (187)
157. 全心抑制引起的急性脑缺血模型——654-2 在脑复苏中的作用	彭新琦 可 君 (187)
158. 三七、珠子参及荞麦花粉水溶性黄酮部份对沙土鼠短暂性脑缺血 海马DND的影响	尹翠芬等 (188)
159. 正常及高血压大鼠 α_1 受体引起的正性频率及正性肌力作用	龚 俭 王晓良 (188)
160. 三七总皂甙、维拉帕米与去甲肾上腺素对麻醉大鼠、兔脑循环 作用的比较	吴杰雄 孙家钧 (189)
161. 酚妥拉明对野百合碱引起的大鼠肺动脉高压的影响	范纯富等 (189)
162. 对酚妥拉明降低肺动脉压作用机制的探讨	范纯富 刘可及 (189)
163. 汉防己甲素对缺氧性肺动脉高压犬肺循环血流动力学及血气的影响	王怀良等 (190)
164. 犬急性缺氧性肺动脉高压模型的研究方法	王怀良等 (190)
165. 肝素对大鼠正常肺动脉压及肺动脉高压的影响	王怀良等 (191)
166. 粉防己碱对电刺激和 α 受体激动剂引起的毁脊髓大鼠升压反应的影响	苏定冯等 (191)
167. 可乐定对小鼠和猫实验性脑缺血的保护作用	叶春玲 (191)
168. 红丝线草 (HSX) 的药理研究	杨美玲等 (192)
169. 蒺藜皂甙的药理作用	杨学义等 (192)
170. 川芎嗪对离体大鼠肺动脉张力和前列环素生物合成的影响	魏敏杰等 (192)
171. 益母草提取物及成分的心血管药理学作用	王昌恩等 (193)
172. 组胺 H_1 和 H_2 受体在兔灌流肺低氧性肺动脉加压反应中的作用	陈畦平 范亚兰 (193)
173. 枸叶的降压作用	刘培庆 曲均庆 (194)
174. 多巴胺受体抑制引起血压和心率升高机理的初步探讨	顾天华 张照英 (194)
175. 乙酰胆碱引起大鼠肺动脉的舒张收缩与cGMP的蓄积	刘俊英等 (194)
176. 苯海索降低兔局部脑缺血脑钙积累和钠、钾、水转移的作用	徐国恒 可 君 (195)
177. 三十四种活血化瘀中药对小鼠急性脑缺血、大鼠离体心脏灌流及培养	

乳鼠心肌细胞耗氧量的影响.....	高志平 孙 红 (195)
178. 拟生物碱IM-3对麻醉猫血流动力学的影响.....	叶丽虹等 (195)
179. 苯呋心胺对心血管系统的作用.....	伍湘瑾等 (196)
180. DDPH对豚鼠离体心房的作用.....	吴玉林等 (196)
181. 脑脉通对狗脑血液流量的影响.....	何功倍等 (196)
182. AA、EPA、DHA对兔主动脉条张力的影响.....	齐爱东等 (196)
183. 甲基黄酮醇胺盐酸盐对兔主动脉条 ^{45}Ca 跨膜流动的影响.....	龙 平等 (197)
184. 胍法新对保存内皮与去内皮离体大鼠胸主动脉环的作用.....	黎信英等 (197)
185. SM_{871} 对家兔血管内皮细胞保护作用.....	高 聆 周序斌 (198)
186. 钾通道阻滞剂BTHP和开放剂Pinacidil对豚鼠心房及气管的作用.....	刘志萍等 (198)
188. 黄体酮对离体大鼠胸主动脉收缩反应的影响.....	任先达等 (199)
188. 绿柱虫 γ -内酯二萜对兔主动脉条的扩张作用.....	项 辉 许实波 (199)
189. 阿托品类药物对家兔主动脉平滑肌细胞增殖的影响.....	张明志等 (199)
190. 前胡提取物对去甲肾上腺素和 K^+ 收缩兔肺动脉作用的影响.....	魏敏杰等 (200)
191. DHA、EPA对兔离体血管的作用.....	张黎华等 (200)
192. 三种抗精神病药物对兔离体心房肌、乳头肌和主动脉条作用的研究	马利成等 (201)
193. 血管平滑肌细胞膜上一个高亲和性 Ca^{2+} -ATP酶与 Ca^{2+} 泵ATP酶的对比研究	孙晓东等 (201)
194. 富含DHA精制鱼油抗动脉粥样硬化研究.....	周序斌等 (202)
195. CI-930对止血、血栓形成和AA引起的兔血流动力学改变的影响	姜远英等 (202)
196. 人脐静脉内皮细胞的原代培养及损伤与前列环素释放.....	余传林等 (202)
197. 丹皮酚抑制体外培养兔主动脉平滑肌细胞的生长及抗氧自由基作用	范盘生 石 琳 (203)
198. 济生降脂片的降血脂作用.....	万阜昌 黄道斋 (203)
199. 川芎嗪抑制家兔实验性动脉粥样硬化斑块形成的机制探讨.....	罗 蓉 叶松柏 (204)
200. 蒿芩子对大白鼠、家兔实验性高脂血症作用的研究.....	边学义等 (204)
201. 双降茶的降血脂作用.....	郑幼兰等 (204)
202. 酸枣油的化学成份及降血脂和抗血小板聚集作用.....	吴树勋等 (205)
203. 酸枣皂甙A和酸枣肉对大鼠血压、呼吸及ECG的影响.....	吴树勋等 (205)
204. 人参茎叶皂甙抗血小板聚集及脂质过氧化作用与增龄的关系.....	孙文静等 (205)
205. 大黄蛰虫丸及其胶囊剂对血液流变学的影响.....	冯玉书等 (206)
206. 蒙药萨木普勒诺尔希(萨木)和扎冲朱苏木(扎冲)合用对家兔 血液流变学的影响.....	杨玉梅等 (206)
207. 益心复脉口服液对心血管系统的药理作用.....	艾 莉等 (206)
208. 甲基黄酮醇胺盐酸盐对冠脉梗塞兔血浆 TXA_2 和 PGI_2 水平的影响.....	汤允昭等 (206)
209. 鱼油及二十碳五烯酸对纤溶功能的影响.....	鲁凤友等 (207)
210. Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mg^{2+} 对麻醉大鼠心功能的影响.....	濮家伉等 (207)

211. 血管平滑肌肌浆网钙泵抑制剂——Cyclopiazonic acid.....	邓汉武 (208)
212. 美兰对电刺激毁脑脊髓大鼠交感神经节前纤维诱发的后肢缩血管反应的影响	金万宝等 (208)
213. 中药白花前胡防治实验性心律失常的初步研究	常天辉等 (209)
214. 兔下丘脑后区微量注射印防己毒素对心室电稳定性影响.....	孙安阳 李德兴 (209)
215. HPLC紫外检测大鼠心肌中ATP.....	谢红光 刘立英 (210)
216. Cicaprost 对过氧化氢损伤离体大鼠心脏的保护作用.....	刘立英等 (210)
217. 心肌缺血时心表面NADH荧光照相及其所示缺血面积计算机图象分析方法	鄢文建等 (211)
218. 培养搏动心肌细胞中奎尼丁及西地兰的协和毒性作用.....	杨英珍等 (212)
219. 氟对窦房结细胞电活动的影响及其时间序列分析.....	秦成德等 (212)
220. 灯盏花素扩张血管作用机理的研究.....	陈一居等 (213)

列 题

综述列题.....	(213)
论文列题.....	(214)

消 息 报 道

溶栓制剂的新突破——抗栓酶3号 (Svate-3)	(219)
安可春 (ECOTRINR)	(219)
脑血栓片.....	(220)
沈阳市东陵制药厂新产品.....	(220)
氮复命 15HBC®	(221)

· 综述 ·

分子生物学方法在心血管研究中的应用

汤 健

(北京医科大学心肺内分泌研究室)

心血管的研究可以从整体、器官、组织、细胞和分子水平多层次上进行。但是近年来的研究说明,只有从分子水平上才能更深入阐明心血管疾病的发病机理,才能更精细地了解各种心血管药物作用本质。目前,几乎所有的分子生物学方法都已应用到心血管的研究过程中。这些方法主要有:(1)基因的克隆;(2)克隆的基因在异源性细胞中转录和表达;(3)基因的转录和调节;(4)多肽激素的转录后调节和分泌;(5)心血管病的分子遗传学;(6)转基因动物的研究;(7)基因工程和基因治疗等。

本文仅以血压调节为例,简述一些常用的分子生物学方法在血压和高血压研究中的应用。

(一) 染色体DNA的分子克隆。

DNA分子克隆就是从基因文库或cDNA文库调取所需的基因,了解目的基因结构、组成和染色体的定位。目前与心血管有关的许多基因如肾素、血管紧张素原、心钠素、加压素、内皮素、t-PA、载脂蛋白、ACh-受体、 α -受体,多种离子通道蛋白等等都被克隆出来。

如人的肾素基因,长约12.5kb,含有10个外显子和9个内含子,定位在第一号染色体上。在肾素基因的5'端有一CAATCA的帽子,3'端有一AATAA PolyA尾巴。这种基因可能发生在10~20万年之前。在基因5'端侧链内有启动子、增强子和多个调节片段(Regulated elements)。在小鼠,肾素基因与人不完全相同,它有Ren-1和Ren-2两种基因,只含有9个外显子和8个内含子。

人的心钠素基因全长约2.5kb,它含有三个外显子和二个内含子。人的心钠素基因定位在1号染色体(1P36),小鼠和大鼠定位在第4和5号染色体上。心钠素基因5'端长约600bp,其中含有增强子、启动子、组织特异性、糖皮质激素、SV-40等多个调节片段。

CGRP基因全长约10.0kb,它含有6个外显子和5个内含子,定位在11号染色体(11P15.4)上。在5'端非转录区含有TATAbox、增强子、Sp1结合区、cAMP结合区等多个调节片段等等。

通过cDNA的克隆,可以得到高纯度的蛋白质或多肽,了解其一级结构和多肽生物合成的过程。此外通过一些递减性基因克隆,还可能找到一些致病的特殊基因和发病的分子生物学机理。

(二) mRNA的表达。

通过分子杂交方法,我们可以了解不同组织中各种心血管活性多肽及其受体的分布,了解其合成的速率和水平。观察各种刺激条件下,对其mRNA及其合成速率的影响。例如应用cDNA探针,我们可以证明肾素和血管紧张素不仅可以产生于肾脏,而且在心血管系统

局部、肾上腺等亦有合成和分泌肾素的能力,所谓局部肾素—血管紧张素系统。例如,应用心钠素cDNA探针,我们发现肺和血管平滑肌细胞亦有ANPmRNA的存在。它们亦是体内ANP的一个重要来源。

此外应用分子杂交我们可以探测一些疾病状态下某些基因表达的变化。例如,我们应用不同癌基因探针发现,在高血压时ras、myc和fos癌基因表达过盛,它可能是高血压平滑肌细胞增生的一个重要原因。此外我们还发现,内皮素、NE和血管紧张素可以促进某些癌基因的表达,这可能是这些致高血压因子的一个重要作用机理。一些抗心血管病的药物如ANF、 Ca^{2+} 拮抗剂、 γ -INF等可以抑制血管紧张素或癌基因的表达,而达到治疗的目的。

(三) 基因转录和表达水平的调控。

在真核细胞基因的5'端有许多调节片段,称为顺式作用位点,它们可以调节基因的转录。其中一个重要的研究方法是将不同长度5'端调节片段与一个标记基因融合,并克隆到不同哺乳动物的细胞中进行表达。亦可用限制性内切酶,除去基因中某一调节片段,再与标记基因进行融合,观察在不同细胞中的表达状况。从而可以测定出在基因中各个调节片段及其作用。

例如应用这种方法可以精确地了解人的肾素基因中cAMP敏感的调节单位的位置,可以测定出在肾素基因中还有抑制基因表达的调节位点。若将这一抑制片段打断,肾素基因的表达就会增加。现在证明在颌下腺Ren-2基因表达比Ren-1高100倍,原因就在于此。此外,如果基因调节片段发生突变、缺失或移位,基因表达异常,血压调节亦会异常,这可能是原发性高血压形成的分子遗传学基础。

(四) 多肽类激素的转录后调节和分泌。

目前了解,多肽类激素的基因转录成mRNA,翻译成具有生物学活性多肽需要有一系列的加工过程,其中包括糖基化和一系列酶切加工过程。成熟的mRNA通常多编码成原始的前体蛋白或多肽,必须经过一系列蛋白水解过程,才能最终产生具有生物活性的多肽和蛋白质。如内皮素mRNA最初编码的是203个氨基酸组成preproET,以后通过双碱性氨基酸特异性内肽酶作用,生成39个氨基酸组成的bigET。再经内皮素转换酶的作用,使Trp-Val肽键水解,才能形成21个氨基酸组成的具有生物活性的内皮素。其它心血管活性多肽亦有类似加工过程。因此,一些心血管药物,亦可以作用于这些蛋白水解酶系统而发挥生物学效应,如ACEI。

此外在分泌型的蛋白质或多肽前体,其N端都有一个信号肽,它由15~25个疏水性氨基酸组成。它在核糖体上一经合成就可与6个蛋白质和一个7s RNA组成的信号识别颗粒(SRP)结合,在没有内质网膜的情况下,它可以阻止蛋白质进一步合成。若与内质网中SRP受体结合,此SRP可以被换置出来,核糖体和信号肽可与内质网中Ribophorin结合,蛋白质合成才能重新开始,并进入内质网的空隙间,形成蛋白质的前体。

(五) 限制性内切酶酶切片段长度多态性的分析(RFLPs)。

每一种基因都具有其特定的限制性内切酶的酶切图谱。经过限制性内切酶的作用,可将DNA酶切成不同长度的DNA片段。对一种内切酶,其水解片段长度和数目是一定的,因此,利用RFLPs分析正常及心血管疾病组织中某种基因的酶切图谱,并进行比较,即可了解在疾病时基因变化的位置和性质。应用这种方法已经成功地确定了一些糖尿病、镰刀形贫血等许多遗传性病基因突变的位点,探索出这些疾病的发病机理。

应用这种方法对一些遗传性高血压患者进行分析,发现肾素和一些癌基因的RFLPs发生了变化。在肾素基因,高血压大鼠的第一个内含子内缺失了一个长约650~700bp的核苷酸片段,其全部的N₁I酶切位点均丢失。此外,还有人应用EcoRI或HindⅢ进行原发性高血压大鼠fos-DNA多态性的分析,亦证明在SHR大鼠其RFLPs亦发生改变。这可能是遗传性高血压的一个重要发病原因。此外,应用RFLPs还可作为遗传性高血压诊断的一个新方法。

(六) 转基因动物。

转基因动物是应用分子生物学的方法,将重组的外源基因导入动物的受精卵,使其整合入动物的染色体,在动物体内得到表达并能遗传给后代的一类动物。应用这种方法不仅可以打乱生物体内原有的表达程序,了解某一基因表达的部位、作用和调节原理;还可以成功地制备出各种疾病的模型,了解各种基因在疾病发病中的作用及原理。例如将myc基因导入心肌细胞,可以产生心肌肥厚;将fps基因导入心脏,可以产生心律失常;将PAI基因导入体内,可以产生血栓形成;将肾素和血管紧张素基因制备转基因动物,可以产生高血压等。因此,现在认为应用转基因的技术和方法是研究复杂生命体系的一个极有用的探针。

(七) 基因工程。

基因工程是应用分子生物学的方法,生产出对人体有用的蛋白质和多肽的生物工程技术。目前在心血管系统的多肽类药物中,应用基因工程的方法已经生产出t-PA、Epo、SOD和心钠素。CGRP和载脂蛋白亦正在进行研究中。应用这种方法可以为人类提供许多应用化学合成和分离纯化难以得到的具有治疗作用的激素和蛋白质。在21世纪80%的产业将与生物工程有关,它对国民经济的发展具有十分重要的意义。

此外,应用基因工程的方法,还可以对外源性基因进行结构改造,生产出高效长效有组织特异性的新型药物。

(八) 基因治疗。

应用基因治疗心血管病亦有前瞻性发展前景。最近,已有人将重组的外源性基因通过逆转录病毒载体或脂质体波直接注入肌肉组织或心肌,已经成功地表达出目的基因的表达产物。应用导管法,在血管内注入重组的目的基因,可在血管内皮细胞中表达出基因产物。因此,我们可以将一些抗高血压或冠状动脉硬化基因直接输入体内,表达人体所需要的激素或蛋白质,以防治心血管病。还有人将t-PA基因转染血管内皮细胞,再将含有t-PA基因的内皮细胞植被于人类血管上亦取得了成功,它为冠状血管血栓形成的防治开辟了一个新途径。此外,应用反义DNA或RNA,导入体细胞内,还可抑制一些致高血压因素基因的表达。

最近,由于同源性基因表达和基因打靶技术的发展,使我们有可能对体内一些缺损和突变的基因进行特异性的修复和切割,这亦为一些遗传性心血管病的治疗,提供了一个新的方法。

总之,心血管病与肿瘤、免疫缺陷性疾病一样,随着分子生物学理论和技术的发展,越来越显示从分子水平上研究心血管疾病发病和药物作用的原理的重要性。尽管目前关于心血管病分子生物学研究还刚刚起步,还远不及肿瘤、免疫和其他学科那样广泛和深入。但是,这确是心血管疾病研究中的一个关键和核心。只有从分子生物学的角度来研究心血管病的病理和药理问题,才能更精确地阐明心血管病的发病原理,亦才能找到根本的防治途径和方法。

自由基对心血管的损伤与防护研究进展

陈 修 (湖南医科大学)

一、自由基的来源与损伤作用

(一) 体内来源

1. 中性白细胞^(1,2):

中性白细胞被激活时, 可通过NADPH氧化酶, 消耗氧发生“呼吸爆烈”, 产生自由基。心肌梗塞时, 特别是再灌注后, 心肌局部发生中性白细胞浸润, 反映这一反应的髓质过氧化酶(myeloperoxidase)在冠脉阻塞后90分钟增加6倍, 再灌注5小时后升高达23倍⁽³⁾, 人冠脉搭桥手术中, 随着冠脉堵塞与再供血, 肺中白细胞浸润与血浆中脂质过氧化物增加同时发生⁽⁴⁾。加以抗中性白细胞药物与抗体有保护心肌缺血再灌注损伤作用, 故一般认为中性白细胞是产生自由基损伤心血管的重要来源。但也有人认为中性白细胞浸润与心肌损伤的关系尚不能肯定⁽⁵⁾。

2. 血管内皮细胞:

心肌中含有黄嘌呤脱氢酶, 在缺血缺氧时可变为氧化酶, 可氧化黄嘌呤等产生氧自由基与尿素。但在人与家兔心肌中缺乏此酶, 故认为与这些种属的缺血再灌损伤关系不大。近年在血管内皮细胞培养缺氧与再给氧时(相当于整体缺血再灌注), 用电子自旋共振仪(ESR)可检测出氧自由基产生⁽⁶⁾; 用超氧化物歧化酶(SOD)与过氧化氢酶(catalase)可消除之; 说明内皮细胞中存在超氧阴离子(O_2^-) $\rightarrow H_2O_2 \rightarrow OH\cdot$ (羟自由基)途径。用氧嘌呤醇(oxypurinol)可抑制自由基产生, 表明内皮细胞中的黄嘌呤氧化酶介导 O_2^- 的产生, 因氧嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂。血管内皮细胞产生自由基造成自身损伤, 对心血管病有重要意义。

实际上中性白细胞与血管内皮细胞在产生自由基方面有互相促进作用。在心肌缺血再灌注时血管内皮细胞与粘附于其表面的中性白细胞共同产生初始的自由基, 造成缺血再灌注组织损伤。继而产生炎症过程, 引起更多的中性白细胞浸润, 形成持续产生自由基, 加重组织损伤⁽²⁾。

3. 化学物质体内氧化:

除正常线粒体中间代谢可产生自由基外, 许多外源性化学物质或药物在体内代谢时可产生自由基, 造成组织细胞损伤与毒性。例如含醌类的抗癌药: 阿霉素、丝裂霉素、Carbazilquinone⁽⁸⁾; 食物中槲皮素与Myricetin等黄酮类⁽⁷⁾; 儿茶酚胺类与神经黑色素(Neuromelanin)、神经毒等⁽⁹⁾, 四氯化碳、乙醇、尼古丁、Paraquat、3, 5, Dibutyl-4-hydroxytoluene (BHT) 等⁽¹⁰⁾, 这些物质常因释放自由基而造成细胞毒性。

(二) 实验产生自由基方法

1. 黄嘌呤氧化酶与黄嘌呤或次黄嘌呤或嘌呤^(11,12,13), 主要产生 O_2^- , 进一步变为 $OH\cdot$
2. $FeCl_3 + ADP + DHF$ (Dihydroxyfumarate) 产生 O_2^- 与 $OH\cdot$ ⁽¹⁴⁾
3. 电解灌流液产生多种自由基: O_2^- , $OH\cdot$, 1O_2 (单氧基) 与 H_2O_2 , $HClO$ 等^(15,16)
4. Rose bengal: 用适当光线照射后立即产生 1O_2 与 O_2^- ^(17,18)

(三) 自由基的组织损伤

自由基的组织损伤主要由最活泼的 $\text{OH}\cdot$ 引起,可引起下列病理损伤:

1. 膜脂质过氧化与膜蛋白损伤
2. 增加血管通透性,致组织水肿。血管紧张素Ⅱ引起的实验性高血压血管病有自由基产生导致血管损伤⁽¹⁹⁾
3. 损伤膜通道⁽²⁰⁾,导致钙内流与超负荷,膜电位变化可导致心律失常⁽²¹⁾。
4. 促进膜分解,花生四烯酸代谢增强, TXA_2 产生过多等。
5. DNA损伤:产生交联、螺旋破裂、DNA加合物、DNA-蛋白交联反应
6. 破坏蛋白质与受体:含SH蛋白特敏感,易氧化成-S-S-或硫氧化物,形成蛋白质交联反应,导致蛋白质活性基因或受体数目减少⁽¹⁰⁾。
7. 氧化肌球蛋白产生高铁肌球蛋白^(22,24)。

二、自由基对心血管的作用

(一) 自由基与心肌缺血再灌注损伤^(23,24)

许多资料表明心肌缺血再灌注损伤与自由基释放有关^(25,26,27)。用ESR测定发现犬心肌缺血后15分钟,冠状静脉血中出现自由基,再灌后剧增,持续达3小时,伴有心功能损伤⁽²⁸⁾。用水杨酸捕捉 $\text{OH}\cdot$ 的方法也表明心肌缺血再灌时有 $\text{OH}\cdot$ 产生⁽²⁹⁾。另一文献表明,结扎犬冠脉前降支造成心肌缺血后90分钟再灌,15秒即出现 $\text{OH}\cdot$,60分钟后达高峰。再灌5小时心肌梗塞范围高达43.6%,说明再灌损伤与 $\text{OH}\cdot$ 产生有平行关系⁽³⁰⁾。

(二) 自由基对心脏的损伤

自由基对心肌的基本作用是抑制⁽³¹⁾。电解产生的自由基增高LVEDP与冠脉血管阻力^(32,33),降低 $\text{dp/dt}_{\text{max}}$ 与心输出量,减少冠脉流量⁽³⁴⁾。黄嘌呤氧化酶与黄嘌呤可产生类似作用⁽³¹⁾。与心肌功能紊乱同时发生的生化变化为心肌中SOD减少,MDA增加⁽³³⁾,去甲肾上腺素释放增加⁽³⁴⁾。心肌细胞培养在缺氧时乳酸脱氢酶释放增加,心肌细胞膜流动性则降低⁽³⁵⁾。

(三) 自由基对血管与血管内皮细胞的作用

自由基对血管的作用甚为复杂,在不同条件下可产生收缩或舒张作用^(36,11)不但内皮细胞的健全与否影响血管反应,不同的自由基也产生不同的反应。 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的即时效应是使EDRF失活^(37,38),在有EDRF经常释放的血管引起收缩。 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 也能使交感递质去甲肾上腺素失活,在交感张力高的血管可引起舒张, $\text{OH}\cdot$ 则能激活鸟苷酸环化酶(Guanylate Cyclase),增加cGMP产生⁽³⁹⁾,从而舒张血管。 $\text{OH}\cdot$ 又能促进内皮依赖性血管舒弛⁽¹¹⁾,并可从血管内皮细胞或血管平滑肌细胞中释放EDRF类物质舒张血管。最近我们用瀑布灌流血管生物检定法研究发现,不论供体兔主动脉内皮细胞是否完整,或用胎牛主动脉内皮细胞培养生长于微球上并装柱作灌流实验,电解(1, 5, 10mA)灌流液均可释放EDRF类物质,使2~3个检定血管环有依次减弱的舒张,说明其不稳定;且可被NO的合成阻断剂硝基-L-精氨酸(Nitro-L-Arginine)阻断,又能被血红蛋白阻断,提示为EDRF类似物。电解的这一作用可被水杨酸钠($\text{OH}\cdot$ 捕捉剂)所抑制,提示 $\text{OH}\cdot$ 可能是主要的释放EDRF的自由基⁽⁴⁰⁾。电解产生的自由基不但松弛离体血管,也松弛在体灌流的肺血管。经U46619收缩而使家兔肺动脉压达高峰时,电解使之显著降低。据报告 $\text{OH}\cdot$ 可能是缓激肽松弛小鼠脑血管的中介物⁽⁴¹⁾。有人则认为它是内皮细胞衍生的脑血管收缩因子⁽⁴²⁾。可见实验条件不同,结果也

异。 H_2O_2 作为与氧自由基关系密切的活性氧化合物,可产生内皮依赖性脑血管^[43]、肺血管^[44]与冠状动脉^[11]舒张并可激活鸟苷酸环化酶升高cGMP^[44],但最近用牛肺内皮细胞培养实验发现 H_2O_2 反而降低cGMP^[45]。

自由基一方面对血管产生收缩或舒张的即时效应;另一方面由于对血管内皮细胞的损伤作用也产生后继效应。我们发现电解产生的自由基可使内皮细胞依赖性的乙酰胆碱(Ach)舒张兔主动脉作用显著降低,同时血管壁的SOD与PGI₂代谢物6-酮-PGF₁α显著降低,而脂质过氧化物MDA显著增高^[46]。电解也减弱Ach引起的冠脉舒张^[47]。值得注意的是,一般方波电场刺激也可产生自由基而松弛血管^[48,49],必须与电刺激引起神经传递反应加以区别。

由上可见,自由基灭活EDRF的作用与其直接或间接的血管作用及其对内皮细胞的损伤作用同时存在,构成极为复杂的作用,使实验结果解释混乱^[50]。同时自由基对血管的作用在整体条件下常与心脏有关。例如心肌缺血再灌注损伤诱发的自由基释放,在心肌梗塞前已引起血管内皮细胞损伤^[51],使血管舒张功能障碍,进而加速加剧心肌损伤。

我们在家兔肺血管灌流实验中发现电解产生自由基可损伤内皮细胞,使Ach的舒张作用反转为收缩,这一收缩作用可被阿托品阻断,提示为M受体激动所致^[52]。与此同时肺血管内皮细胞摄取5HT能力明显降低,电解前一次通过肺血管摄取³H-5HT达 $83 \pm 3\%$,电解后5与20分钟分别减为 $67 \pm 3\%$ 与 $39 \pm 7\%$ ^[53]。

值得注意的是自由基对心血管的影响日益扩大。最近报道氧合血红蛋白引起脑血管平滑肌细胞收缩是它释放OH·的结果^[54]。Rose bengal光照后快速产生¹O₂与O₂⁻立即引起大鼠心肌电生理变化,导致心律失常^[17],它并能加剧加快大鼠心脏灌流时缺血再灌引起的室性心律失常^[18]。

(四) 自由基与动脉粥样硬化

近年研究表明血浆低密度脂蛋白(LDL)与动脉粥样硬化形成关系密切,但LDL必须经过修饰(氧化)才起致病作用,LDL的氧化可被SOD或维生素E所抑制,且有赖于介导自由基生成的铁或铜离子存在,提示自由基参与了LDL的氧化^[55,56]。氧化LDL有广泛的病理作用^[57]:①损伤血管内皮细胞;②激活中性白细胞,增强其粘附力;③促血小板聚集;④促巨噬细胞摄取LDL并进入血管壁;⑤增强血管平滑肌对各种激动剂的收缩反应^[58]。Probucol是兼有抗氧化作用的降胆固醇药。在遗传性高血脂Watanabe家兔实验表明它在不明显降胆固醇情况下能抗动脉粥样形成,故认为是抗氧化作用的结果^[59,60],这为开拓抗自由基药物防治动脉粥样提供了线索。

另一方面,动脉粥样硬化的冠脉内皮细胞功能不全,对A23187,心钠素引起的EDRF释放与舒血管作用反应减弱^[61],且对NO的舒血管作用反应也降低^[62]。故改善内皮细胞功能是防治动脉粥样与冠心病的重要环节。

三、抗自由基物质^[63,64,8,10,15,23]

(一) 自由基清除剂与 H_2O_2 分解酶

1. O₂⁻清除剂: SOD (Mn SOD; Cu, Zn SOD; PEG-D PEG-SOD), VitC, β-胡萝卜素, N-2-巯基异丙酰甘氨酸, Mn SOD激活剂: 蛇毒因子C_{55a}, 肿瘤坏死因子, a, b, IL-1a, 1b. Cu, Zn SOD激活剂: 内毒素, 神经生长因子。

2. OH·清除剂: 甘露醇、葡萄糖、DMSO, 二甲硫脲, 甘氨酸, 巯基丙脯酸, 氯丙

嗉, 水杨酸钠等抗炎药(ketoprofen, 布洛芬, 消炎痛)。

3. $^1\text{O}_2$ 清除剂: 组氨酸, 金, DPBF (1,3,5-二酚异苯呋喃)。

4. HOCl清除剂: 牛磺酸(Taurine), 甘氨酸, N-乙酰半胱氨酸, 蛋氨酸。

5. H_2O_2 分解酶: 过氧化氢酶, 过氧化物酶。

(二) 嘌呤氧化酶抑制剂: 别嘌呤醇, 氧嘌呤醇, Inol, pterinaldehyde, dextran-7-deazaquanine。

(三) 铁络合剂: 去铁胺, putresine, 高铁蛋白。

(四) 中性白细胞抑制剂: 抗PMN血清, BW755c, 地塞米松等糖皮质激素, 布洛芬等抗炎药。

(五) 抗氧化物: 维生素A, C, E, 谷胱甘肽, 辅酶 Q_{10} , 白蛋白, 尿素, 胆红素, 硒, 前列腺素A, E, F, X, Ceruloplasmin等。

值得注意的是,某些常用的心血管药近年发现也有抗自由基作用,例如我们发现转化酶抑制剂含-SH的巯甲丙脯酸与不含-SH的Ramipril, Enalapril均有保护心肌缺血再灌损伤与抗自由基作用^(65,66,67,68,33)。巯甲丙脯酸与Ramipril也能保护血管内皮细胞的自由基损伤⁽⁴⁶⁾。Lisinopril与Ramipril还能保护肺血管内皮细胞对电解引起的缩血管反应及对5-HT的摄取降低⁽⁶⁹⁾。Ramipril能防止高血胆固醇对家兔主动脉内皮细胞的损伤⁽⁷⁰⁾。心得安^(71,72)和多种钙拮抗剂有抗心肌缺血与抗脂质过氧化作用^(73,71),其抗肌浆膜的脂质过氧化作用强度依次为: 硝苯啶>心得安>异搏定>硫氮草酮⁽⁷⁴⁾。我们在发现人参皂甙的抗心肌缺血作用后,在研究其作用机理时发现它有抗自由基抗脂质过氧化作用^(72,75,76,77,78)。这一结论近年在国外研究得到证实⁽⁷⁹⁾。人参皂甙兼有抗大鼠脑缺血再灌损伤作用⁽⁸⁰⁾,这一作用也与其抗自由基与抗脂过氧化作用有关^(81,82)。

近年我国研究中草药抗自由基作用取得良好成绩。五味子素不同化学单体的清除自由基作用及其构效关系得到阐明⁽⁸³⁾。古方龟龄集在日本研究表明有抗氧化作用⁽⁸⁴⁾。七种黄酮的抗自由基作用研究发现芦丁最强,槲皮素与Naringin其次⁽⁸⁵⁾。

国外研究抗自由基药物动态,除扩大范围如本节开始所列者外,对已肯定的抗自由基药如SOD和维生素E正进行化构改造或制剂改革,以减少其缺点,增加其特异性,以期用于临床。SOD因半衰期短不适临床应用,近年用聚乙二醇SOD(PEG-SOD)半衰期可达30小时,且可粘附于血管内皮细胞表面,增加其抗自由基作用^(2,86)。用遗传工程生产的SOD多聚体也准备进行临床试用⁽⁸⁶⁾。人工合成的维生素E同系物MDL74270动物试验认为有心肌保护选择性,且为水溶性,有利于临床试用⁽⁸⁷⁾。

参 考 文 献

1. 陈修. 中国药理学毒理学杂志 1988; 2: 314
2. Lucchesi BR, et al. J Mol Cell Cardiol 1989; 21: 1241
3. Mullane KM, et al. J Pharmacol Methods 1985; 14: 157
4. Royston D, et al. J Thoracic Cardiovas Surgery 1983; 91: 759
5. Reimer KA. J Mol Cell Cardiol 1989; 21: 1225
6. Zweier JL, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 4046
7. Canada AT, et al. Free Radical Biol Med 1990; 9: 441

8. Ellis LC. Art to Sci (Hyclone Lab Inc) 1990, 9 (2) : 1
9. Miquel J, et al (ed). CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine Vol 1 p.p.147—160, 1989
10. Doelman CJ, et al. Ibid 1990, 9 : 381
11. Rubanyi GM, et al. Am J Physiol 1986, 250:H815
12. Pallandi RT, et al. Circ Res 1987, 61:50
13. Miquel J, et al (ed). CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine Vol 1 p.p.263—274
14. Mak IT, et al. Circ Res 1990, 66:1449
15. Jackion CV, et al. J Pharmacol Methods 1986, 15:305
16. Jackion CV, et al. Am J Physiol 1986, 251:H1225
17. Hearse DJ, et al. Circ Res 1989, 65:146
18. Kusama Y, et al. Circ Res 1990, 67:481
19. Wilson SK. Circ Res 1990, 66:722
20. Miquel J, et al (ed). CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine Vol 1 p.p.117—126
21. Barrington PL. Free Radical Biol Med 1990, 9 : 355
22. Prasad MR, et al. Biochem J 1989, 263:731
23. Opie LH. Circulation 1989, 80:1049
24. Cohen MV. Ann Int Med 1988, 111:918
25. Bater JE, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1988, 82:2786
26. Zweier JL, et al. Ibid 1987, 84:1404
27. Bolli R, et al. Ibid 1989, 86 : 4695
28. Boll R, et al. J Clin Invest 1988, 82 : 476
29. Das DK, et al. Free Radical Biol Med 1990, 9 : A93
30. Kuzuya T, et al. Circ Res 1990, 66 : 1160
31. Prasad K, et al. Am Heart J 1989, 117 : 1196
32. Stewart DJ, et al. Am J Physiol 1988, 255 : H765
33. Pi XT, Chen X (皮修军, 陈修), J Mol Cell Cardiol 1989, 21 : 1261
34. Chahine R, Chen X (陈修) et al. J Mol Cell Cardiol 1991, in Press
35. Chen X, Su Z (陈修, 苏志) J Mol Cell Cardiol 1990, 22 (suppl I) : S93
36. Rubanyi GM. Free Radical Biol Med 1988, 4 : 107
37. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Am J Physiol 1986, 250 : H822
38. Gryglewski RJ, et al. Nature 1986, 320 : 454
39. Murad F, et al. Adv Cyclic Nucleotide Res 1978, 9 : 145
40. Chen X (陈修) et al. FASEB J 1991, 5 (5) : A1283
41. Rosenblum WI. Circ Res 1987, 61 : 601
42. Katusic ZS, et al. Am J Physiol 1989, 257 : H33