

大鼠实验性心肌肥厚与心肌 5-羟色胺含量的相关性

招明高*, 梅其炳, 张延凤, 姚秀娟, 赵德化

(第四军医大学药理学教研室, 陕西 西安 710032)

摘要:观察大鼠发生心肌肥厚时心肌组织中 5-羟色胺(5-HT)及血管紧张素-Ⅱ(Ang-Ⅱ)含量的变化,探讨 5-HT, Ang-Ⅱ与心肌肥厚发生的关系. 采用腹主动脉缩窄法建立压力超负荷心肌肥厚模型;注射甲状腺素($0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip, 每日 1 次, 连续 2~4 周)法建立体液性心肌肥厚模型;分别用荧光分光光度法和放射免疫分析法测定 5-HT 及 Ang-Ⅱ含量. 分别于主动脉缩窄后 4, 6, 8 周, 注射甲状腺素 2, 3, 4 周检测, 结果显示心肌肥厚程度逐渐加重;心肌组织中 5-HT 及 Ang-Ⅱ含量也逐渐增加, 并且 5-HT 含量增加与肥厚程度呈正相关. 结果提示 5-HT 与心肌肥厚的形成有关, 两者之间的相互关系尚待进一步研究.

关键词:心肌肥厚; 5-羟色胺; 血管紧张素-Ⅱ

中图分类号: R363.21

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2001)05-0392-03

心肌肥厚是临床常见的一种心血管疾病, 是心脏猝死的独立危险因素, 对其发病机制和防治的研究一直是该领域的研究热点. 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)作为一种内源性物质, 参与多种心血管疾病的发病. 研究表明, 5-HT 可诱导血管平滑肌肥厚和成纤维细胞增殖, 并间接加强去甲肾上腺素, 血管紧张素-Ⅱ(angiotensin-Ⅱ, Ang-Ⅱ)和甲状腺素对心脏的正性频率和收缩作用^[1], 但 5-HT 在心肌肥厚发病中的作用尚未见报道. 本研究旨在探索心肌肥厚形成与 5-HT 含量变化之间的关系, 为临床治疗心肌肥厚提供理论依据.

收稿日期: 2001-07-06 接受日期: 2001-09-09

作者简介:招明高(1968-), 男, 江苏六合人, 讲师, 医学博士, 主要从事心血管药理学研究; 梅其炳(1953-), 男, 四川泸州人, 教授, 主要从事心血管药理学研究.

* 联系作者. Tel: (029) 3374555, Fax: (029) 3374552, E-mail: mgzhao@163.net

1 材料与方法

1.1 动物及模型制备

♂ 6 周龄 Sprague-Dawley 大鼠, 体重(182 ± 11) g ($\bar{x} \pm s$), 由本校实验动物中心提供(陕动字 003 号). 32 只大鼠采用腹主动脉缩窄法建立压力负荷性心肌肥厚模型^[2], 假手术组除不用丝线结扎腹主动脉外, 所有步骤均与手术组相同, 分别于术后 4~8 周进行实验; 24 只大鼠 ip 甲状腺素($0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 1 次)建立体液性心肌肥厚模型^[3], 连续注射 2~4 周后进行实验.

1.2 生化测定

大鼠称重, 击昏后取出心脏, 4°C 生理盐水冲洗, 滤纸吸干心脏表面水分, 称取全心与左心室重量. 荧光分光光度法测定心肌组织 5-HT 含量^[4]; 放射免疫分析法测定心肌组织 Ang-Ⅱ含量^[5].

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 团体 t 检验进行统计学分析.

2 结果

采用大鼠全心湿重与体重比(HWW/BW)和左心室湿重与体重比(LVWW/BW)两个指标来衡量心肌肥厚程度. 从表 1 可见, 大鼠主动脉缩窄后 4 周即出现轻度心肌肥厚, 至 8 周时肥厚显著加剧; ip 甲状腺素 2 周后即出现轻度心肌肥厚, 至 4 周时肥厚显著加重, HWW/BW 和 LVWW/BW 均显著增加, 随时间延长心肌肥厚程度逐渐加重. 两种肥厚模型心肌组织中 5-HT 及 Ang-Ⅱ含量明显增加; 其中 5-HT 含量, 在主动脉缩窄引起心肌肥厚 8 周时明显高于甲状腺素 4 周时诱导的心肌肥厚组. 在主动脉缩窄和注射甲状腺素致心肌肥厚模型中, 5-HT 含量与肥厚程度指标 HWW/BW 呈显著正相关, 相关系数(r)分别为 0.9872($P < 0.05$)和 0.9450($P < 0.05$); 与此相比, Ang-Ⅱ与肥厚程度相关性不显著($r = 0.8872$, $P > 0.05$ 和 $r = 0.8481$, $P > 0.05$).

Tab 1. Relationship between degree of cardiac hypertrophy and concentration of 5-hydroxytryptamine(5-HT) and angiotensin- II (Ang- II) in myocardial tissue of rats

Group	Time after treatment/week	HWW/BW /g·kg ⁻¹	LVWW/BW /g·kg ⁻¹	5-HT /μg·g ⁻¹	Ang- II /ng·g ⁻¹
Control	8	2.6 ± 0.2	2.1 ± 0.1	0.30 ± 0.06	0.19 ± 0.08
Sham operation	8	2.5 ± 0.4	2.2 ± 0.3	0.28 ± 0.05	0.19 ± 0.06
Operation	4	2.9 ± 0.3 *	2.5 ± 0.2 * *	0.37 ± 0.04 *	0.26 ± 0.08
	6	3.2 ± 0.3 * *	2.7 ± 0.2 * *	0.43 ± 0.06 * *	0.28 ± 0.05 *
	8	3.4 ± 0.4 * *	2.9 ± 0.1 * *	0.51 ± 0.06 * * #	0.33 ± 0.06 * *
Thyroxine	2	3.0 ± 0.2 * *	2.7 ± 0.2 * *	0.32 ± 0.06	0.34 ± 0.07 * *
	3	3.4 ± 0.2 * *	2.9 ± 0.3 * *	0.36 ± 0.08 *	0.32 ± 0.06 * *
	4	3.5 ± 0.3 * *	3.0 ± 0.2 * *	0.40 ± 0.06 * *	0.34 ± 0.05 * *

Operation: rats were clipped in aorta to induce cardiac hypertrophy; sham operation: rats were treated as the operation group but not clipping in aorta; thyroxine: rats were given thyroxine 0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹, ip, once daily. HWW: heart wet weight; BW: body weight; LVWW: left ventricular wet weight. $\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$, compared with control; # $P < 0.01$, compared with thyroxine at 4 week.

3 讨论

心肌肥厚的病理生理机理目前尚未完全明确, 导致心肌肥厚因素包括机械性(压力或容积超负荷)和神经体液性(去甲肾上腺素, Ang- II, 甲状腺素等)因素. 心脏局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活, 与心肌肥厚的发生关系极为密切, 本研究结果发现两种肥厚心肌组织中 Ang- II 含量均显著增加, 也再次证实这一观点.

哺乳动物心脏发现有 5-HT 受体分布, 参与了高血压, 冠心病, 心律失常和心肌缺血的发病^[6]. 临床发现, 高血压患者心肌组织中 5-HT 的含量明显增加, 应用 5-HT 受体拮抗剂酮色林(ketanserin), 可显著降低血压并逆转心肌肥厚症状^[7,8], 这一治疗作用明显地提示 5-HT 参与心肌肥厚的发生和发展过程, 但酮色林除了通过扩血管降压作用外, 是否还直接阻断心肌细胞 5-HT 受体而逆转心肌肥厚症状, 尚无文献报道. 本研究发现, 两种模型肥厚心肌组织中 5-HT 含量均显著增加, 且与心肌肥厚程度成正相关, 提示 5-HT 作为一种内源性体液因子, 参与了心肌肥厚的发生和发展过程. 但 5-HT 是通过直接作用于心肌细胞和间质细胞, 导致心肌肥厚和间质重构, 还是通过间接作用, 尚有待进一步研究.

4 参考文献:

- [1] Frishman WH, Huberfeld S, Okin S, Wang YH, Kumar A, Shareef B. Serotonin and serotonin antagonism in cardiovas-

cular and non-cardiovascular disease[J]. *J Clin Pharmacol*, 1995, **35**(6):541-572.

- [2] Malik A, Shapiro JM, Yanics J, Rojas A, Geha AS. A simplified method for producing rapid ventricular hypertrophy in rats[J]. *Cardiovasc Res*, 1974, **8**(7):801-805.
- [3] Tomanek RJ, Butters CA, Zimmerman MB. Initiation of cardiac hypertrophy in response to thyroxine is not limited by age[J]. *Am J Physiol*, 1993, **264**(4 Pt 2):H1041-H1047.
- [4] Miller FP, Cox RH Jr, Snodgrass WR, Maickel RP. Comparative effects of *p*-chloroamphetamine and *p*-chloro-*N*-methylamphetamine on rat brain norepinephrine, serotonin and 5-hydroxyindole-3-acetic acid[J]. *Biochem Pharmacol*, 1970, **19**(2):435-442.
- [5] 温绍君, 汪家瑞, 何士大. 大鼠老化过程中心肌局部血管紧张素的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 1990, **18**(2):91-93.
- [6] Linden A, Desmecht D, Amory H, Lekeux P. Cardiovascular response to intravenous administration of 5-hydroxytryptamine after type-2 receptor blockade, by metrenperone, in healthy calves[J]. *Vet J*, 1999, **157**(1):31-37.
- [7] Cobo C, Alcocer L, Chavez A. Effects of ketanserin on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1990, **4**(Supp 1):73-76.
- [8] Vyssoulis GP, Karpanou EA, Pitsavos CE, Kourtis TK, Paleologos AA, Toutouzas PK. Comparison of ketanserin and celiprolol on regression of left ventricular hypertrophy in older hypertensive patients[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1992, **6**(4):419-424.

Relationship between experimental cardiac hypertrophy and concentration of 5-hydrotryptamine in myocardial tissue of rats

ZHAO Ming-Gao, MEI Qi-Bing, ZHANG Yan-Feng, YAO Xiu-Juan, ZHAO De-Hua

(Department of Pharmacology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: To study the changes in 5-hydrotryptamine (5-HT) and angiotensin-Ⅱ (Ang-Ⅱ) concentration in myocardial tissue of rats with cardiac hypertrophy and to elucidate the relationship between concentrations of 5-HT, Ang-Ⅱ and cardiac hypertrophy, rats were clipped in aorta and injected thyroxine ($0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip, once a day for 2 – 4 weeks) to establish pressure overload- and endocrine-induced cardiac hypertrophy model respectively. Radioimmunity and photometry were used to measure concentration of 5-HT and Ang-Ⅱ in myocardial tissue. After the aortae were clipped 4, 6, 8 weeks or the rats were injected thyroxine 2, 3, 4 weeks, 5-HT and Ang-

Ⅱ were measured in myocardial tissue. The results showed that the symptom of cardiac hypertrophy appeared significantly, the concentrations of 5-HT and Ang-Ⅱ increased markedly, showing the positive correlation between 5-HT concentration and the degree of cardiac hypertrophy. The results suggest that 5-HT be involved in pathogenesis of myocardial hypertrophy and the further study should be carried to elucidate their relationship.

Key words: myocardial hypertrophy; 5-hydrotryptamine; angiotensin-Ⅱ

(本文编辑 董立春)

欢迎订阅 2002 年《中国药理学与毒理学杂志》

《中国药理学与毒理学杂志》为中国药理学会,中国毒理学会和军事医学科学院共同主办的学术期刊,国内外公开发行。主要刊登实验药理学各分支学科的药理与毒理学研究论文,研究简报,研究短讯,专题评述,新技术方法的创建以及以本人工作为主的短篇综述等。

读者对象主要为从事药理学,毒理学,药学,医学和生物基础科学的工作者。

本刊为双月刊,每期 80 页,以 5 号字排版,用 70 克铜版纸印刷,国内每期定价 10.00 元,全年定价 60.00 元。国内邮发代号 82-140,全国各地邮局均可订阅。国外邮发代号 BM-1051,由中国国际图书贸易总公司(北京市 399 信箱)经办。

编辑部地址:北京市太平路 27 号。邮政编码:100850。电话:(010)68276743,(010)66931617。

E-mail: CJPT@nic.bmi.ac.cn