

Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠心功能的影响

李文文¹,徐斌^{2,3},童静¹,吴敬珍¹,景怡^{2,3},孔雪云^{2,3},吴祥^{2,3},陈琦^{2,3},蔡丹凤^{2,3},王素云^{2,3},成鹏^{2,3},余夕潮^{2,3},郭瑞¹,赵凤鸣¹,李伟^{2,3},李育^{1*},卞慧敏^{2,3*}

¹南京中医药大学医学与生命科学学院,²药学院,江苏南京 210023;³江苏省中药药效与安全性评价重点实验室,江苏南京 210023

[摘要] **目的:**观察川芎嗪衍生物(Liguzinediol)对普罗帕酮诱导的急性心力衰竭大鼠心脏的保护作用及机制。**方法:**静脉注射普罗帕酮复制大鼠急性心力衰竭模型,给予不同剂量的Liguzinediol(5.0、10.0、20.0 mg/kg)及阳性药西地兰(Digilanid C 0.045 mg/kg),用RM6240多道生理信号采集处理系统记录给药0、5、10、20、40、60、90、120 min时左心室内压最大上升/下降速率($\pm dp/dt_{max}$)、左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、平均收缩压(mean systolic pressure, MSP)、平均舒张压(mean diastolic pressure, MDP)和心率(heart rate, HR)的变化;Western blot、q-PCR检测钙离子(Ca^{2+})转运相关蛋白表达并探索其作用机制。**结果:**Liguzinediol 5.0、10.0和20.0 mg/kg均能有效升高模型大鼠 $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 、LVSP、MSP、MDP和HR。Western blot和q-PCR结果显示Liguzinediol可增加钙调素依赖蛋白激酶Ⅱ(Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ, CAMK Ⅱ)及其磷酸化蛋白P-CAMK Ⅱ、肌浆网 Ca^{2+} -ATP酶(sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase2a, SERCA2a)和磷酸化受磷蛋白(P-phospholamban, P-PLN)的表达,而兰尼碱受体2(ryanodine receptor 2, RyR2)和FK506结合蛋白12.6(FK506 binding protein 12.6, FKBP12.6)表达无显著差异。**结论:**Liguzinediol可明显改善急性心衰大鼠的血流动力学指标,其作用机制可能是通过调控CAMK Ⅱ改变细胞内 Ca^{2+} 浓度来增强心肌收缩力,改善心衰。

[关键词] Liguzinediol;急性心衰;心功能;CAMK Ⅱ

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1506-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20181104

Effect of liguzinediol on heart function in acute heart failure rats induced by propafenone

Li Wenwen¹, Xu Bin^{2,3}, Tong Jing¹, Wu Jingzhen¹, Jing Yi^{2,3}, Kong Xueyun^{2,3}, Wu Xiang^{2,3}, Chen Qi^{2,3}, Cai Danfeng^{2,3}, Wang Suyun^{2,3}, Cheng Peng^{2,3}, Yu Xichao^{2,3}, Guo Rui¹, Zhao Fengming¹, Li Wei^{2,3}, Li Yu^{1*}, Bian Huimin^{2,3*}

¹School of Medicine and Life Science, ²School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023;

³Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medicine, Nanjing 210023, China

[Abstract] **Objective:** To observe the protective effect and mechanism of liguzinediol on heart function in acute heart failure rats induced by propafenone. **Methods:** The rat model of acute heart failure was replicated by propafenone intravenous injection, and different doses of liguzinediol (5.0, 10.0 and 20.0 mg/kg) and the positive drug of digilanid C (0.045 mg/kg) were given. The left ventricular pressure was recorded by the RM6240 multichannel physiological signal acquisition and processing system for 0, 5, 10, 20, 40, 60, 90 and 120 min. The changes of maximum ascending/ descending rate ($\pm dp/dt_{max}$), left ventricular systolic pressure (LVSP), mean systolic pressure (MSP), mean diastolic pressure (MDP) and heart rate (HR) were observed, and calcium transport related protein expression was used to detect the mechanism of liguzinediol by Western blot. **Results:** Liguzinediol 5.0, 10.0 and 20.0 mg/kg could effectively increase the $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, LVSP, MSP, MDP and HR in model rats. Western blot and q-PCR results showed that the expression of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ (CAMK Ⅱ), P-CAMK Ⅱ, sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase2a (SERCA2a) and P-phospholamban (P-PLN) increased significantly after intervention with liguzinediol. There was no significant difference in ryanodine receptor 2 (RyR2) and FK506 binding protein 12.6 (FKBP12.6) expression. **Conclusion:** Liguzinediol can increase the intracellular calcium concentration and improve heart failure, and the mechanism may be through the regulation of CAMK Ⅱ.

[Key words] liguzinediol; acute heart failure; heart function; CAMK Ⅱ

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(11): 1506-1511, 1524]

[基金项目] 国家自然科学基金(81500310, 81573304);江苏省中药资源产业化过程协调创新中心(ZDXM-2-1);江苏高校“青蓝工程”资助

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liyu@njucm.edu.cn; hmbian@sina.com

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是指急性发作或加重的左心功能异常所致的心肌收缩力降低,使心排血量不能满足机体代谢需要,器官、组织灌注不足,同时出现体循环和(或)肺循环淤血的表现。心力衰竭是多数心血管疾病发展到后期出现的严重疾病,也是心血管疾病患者死亡的主要原因。目前治疗AHF的药物有正性肌力药、利尿药、血管扩张药等,但这些药物的安全窗窄,有心律失常、电解质紊乱等不良反应。川芎嗪衍生物(Liguzinediol)为川芎嗪进行结构修饰的产物,化学名为2,5-二羟甲基-3,6-二甲基吡嗪^[1-3]。前期研究发现Liguzinediol具有较强的正性肌力作用,且无心律失常等不良反应^[4]。本研究利用普罗帕酮静脉注射造成急性心力衰竭模型,来观察Liguzinediol对模型大鼠的心功能影响,并探索其机制,以期为临床用药提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

健康清洁级SD大鼠,体重220~250 g,69只,购自杰思捷动物有限公司,饲喂全价营养颗粒饲料,自由采食及饮水。适应性饲养1周后进行实验。

普罗帕酮(批号:20111027,广州白云山明兴制药有限公司);Liguzinediol(批号:20130506,纯度达99.57%,南京中医药大学药学院李伟教授提供);西地兰(Digilanid C,批号:af121004,上海旭东海普制药有限公司);肝素(批号:120212,上海如吉生物科技发展有限公司);水合氯醛(批号:20110329,天津市科密欧化学试剂有限公司);兰尼碱受体2(ryanodine receptor 2, RyR2)一抗(批号:Q2299345, Merck KgaA公司,德国);磷酸化兰尼碱受体2(P-ryanodine receptor 2, P-RyR2)一抗(批号:AF7454)、磷酸化钙调素依赖蛋白激酶II(P-Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, P-CAMK II)一抗(批号:AF3434)(Affinity Biosciences公司,美国);钙调素依赖蛋白激酶II(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CAMK II)一抗(批号:00004906, Proteintech公司,美国);肌浆网Ca²⁺-ATP酶(sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase2a, SERCA2a)一抗(批号:00005613, Proteintech公司,美国);磷酸化受磷蛋白(P-phospholamban, P-PLN)一抗(批号:G2314)、受磷蛋白(phospholamban, PLN)一抗(批号:G2611)、FK506结合蛋白12.6(FK506 binding protein 12.6, FKBP12.6)一抗(批号:00017628)(Santa Cruz公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物造模、分组及给药

动物10%水合氯醛腹腔麻醉(0.36 g/kg),将大鼠仰卧固定于恒温手术台上,颈部纵向切口,分离右颈总动脉,头端结扎进行左心室插管,首先注入适量肝素,然后向近心端插管,此时密切观察显示器,当动脉压下降到0 mmHg时,显示导管已经进入左心室,此时再将导管继续送入约0.2 cm,若左心室动脉压保持稳定,则固定导管,记录左心室内压。大鼠分离股动脉,由远心端插管,送入导管1 cm后固定,记录大鼠动脉压,大鼠四肢皮下插入心电图针形电极,输入多导仪测II导联心电图和心率(heart rate, HR)。术后记录15 min后,除空白对照组外,其余各组于舌下静脉按体重16.5 mg/kg给盐酸普罗帕酮,当左心室内压最大上升/下降速率($\pm dp/dt_{max}$)下降到基础值的2/3以下,右侧颈外浅静脉使用0.19 mg/(kg·min)剂量维持。当 $\pm dp/dt_{max}$ 能维持5 min不变,即标明心衰模型成功。将造模后的大鼠随机分为模型组(生理盐水6 mL/kg, n=10)、阳性药西地兰组(0.045 mg/kg, n=10)、Liguzinediol组(5.0、10.0、20.0 mg/kg, 各组n=10)。

1.2.2 大鼠心功能检测

待模型稳定5 min,进行舌下静脉给药,观察记录大鼠给药5、10、20、40、60、90、120 min后左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、平均收缩压(mean systolic pressure, MSP)、平均舒张压(mean diastolic pressure, MDP)和HR的变化,并计算变化率(%)=(给药后值-造模后值)/造模后值×100%。

1.2.3 Western blot检测心肌组织钙离子转运相关蛋白表达

称取心肌左心室组织重量,按每50 mg样本加入约500 μ L RIPA裂解液(含终浓度为1 mmol/L的PMSF),在冰浴中于玻璃匀浆器内充分裂解样本,获得裂解液后离心(4 $^{\circ}$ C, 12 000 r/min, 15 min),收集上清,采用BCA法定量蛋白。配制10%分离胶,按20 μ g蛋白上样量进行上样,同时加入5 μ L蛋白Marker,于恒流40 mA条件下进行电泳,当Marker各条带充分分开时可终止电泳。PVDF膜经甲醇活化15 s~5 min后,于低温环境下转膜,转膜条件:恒压80 V, 1.5 h。转膜完成后,用5%脱脂奶粉溶液封闭1 h,经TBST充分洗涤后(5 min/次, 3次),与相应目的蛋白:CAMK II、P-CAMK II、SERCA2a、RyR2、P-RyR2、PLN、P-PLN和FKBP12.6抗体结合,4 $^{\circ}$ C过夜。TBST充分洗涤后(5 min/次, 3次),与相应二抗

室温结合1 h, TBST充分漂洗(10 min/次, 3次), 于暗室中滴加ECL发光液, 于成像系统中曝光。

1.2.4 q-PCR检测心肌组织钙离子转运相关蛋白mRNA的表达

称取心肌左心室组织重量, 置于玻璃匀浆器中, 按100 mg:1 mL的比例加入TRIzol试剂, 按照试剂说明书进行操作。酶标仪检测RNA浓度, 然后进行逆转录, 获取cDNA, 按试剂盒说明立即进行qPCR反应。引物序列见表1。

表1 引物的核酸序列

基因	引物序列(5'→3')
CaMK II	上游:GGTTCACCGACGAGTATCAG
	下游:GTCCTCAAAGAGTTCGCCAC
SERCA2a	上游:TCTGACTTTCGTTGGCTGTG
	下游:GCCTTTGTTATCCCCAGTGA
RyR2	上游:TTGGCTTATTGGCTGTTG
	下游:ATCTCATACTCGTCTCCTGC
GAPDH	上游:CAACGACCCCTTCATTGACC
	下游:GAAGACGCCAGTAGACTCCA

1.3 统计学方法

用SPSS 21.0统计软件对多组数据进行单因素方差分析, 重复测量数据进行重复测量方差分析, 两两比较采用LSD检验, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Liguzinediol对普罗帕酮所致急性心衰大鼠心功能的影响

给予盐酸普罗帕酮后, LVSP明显下降, 静脉注射不同剂量的Liguzinediol后, LVSP逐渐升高, 呈剂量效应关系。心率在给药前后变化不大(图1)。

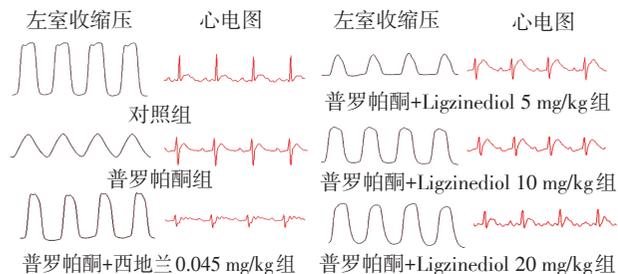
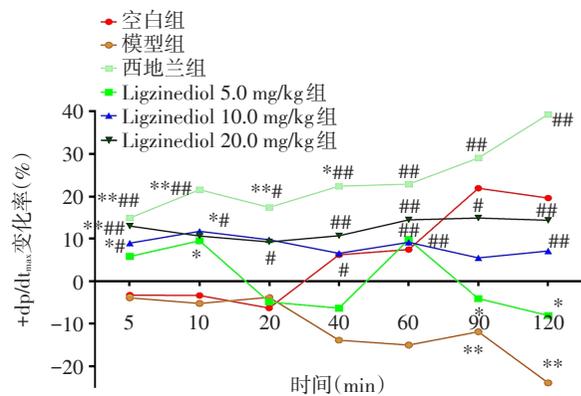


图1 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠模型心功能的影响

Figure 1 Effect of liguzinediol on cardiac function of acute heart failure rats induced by propafenone

2.2 Liguzinediol对模型大鼠+dp/dt_{max}的影响

普罗帕酮造模后大鼠+dp/dt_{max}下降明显(+dp/dt_{max}下降约40%), 和空白组相比差异显著($P < 0.01$)。变化率显示西地兰组和Liguzinediol各剂量组均有一定升高+dp/dt_{max}的作用, 其中西地兰组从5 min开始与模型组相比差异有统计学意义; Liguzinediol 5.0 mg/kg组在给药60 min与模型组相比差异有统计学意义, 10.0 mg/kg组在给药5、40、60、120 min时间点与模型组相比差异有统计学意义, 20.0 mg/kg组在给药5 min以及40~120 min, 与模型组相比差异有统计学意义(图2)。



与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ($n=10$)。

图2 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠模型+dp/dt_{max}的影响

Figure 2 Effect of liguzinediol on +dp/dt_{max} of acute heart failure rats induced by propafenone

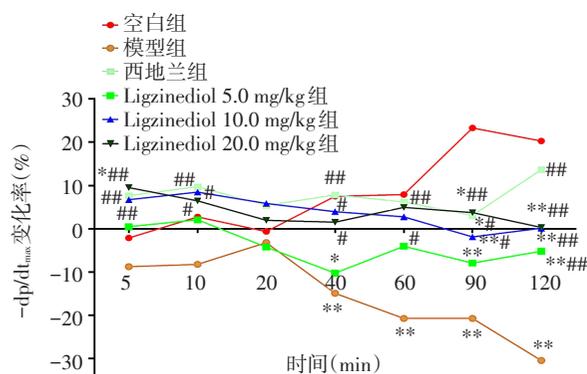
2.3 Liguzinediol对模型大鼠-dp/dt_{max}的影响

造模后大鼠-dp/dt_{max}显著下降(下降约40%), 和空白组相比有显著性差异($P < 0.01$)。变化率显示西地兰组和Liguzinediol各组在各时间点均有升高大鼠-dp/dt_{max}的趋势, 其中西地兰组和Liguzinediol 10.0、20.0 mg/kg在给药5、10 min以及40~120 min内与模型组相比差异有统计学意义; Liguzinediol 5.0 mg/kg组在给药60、120 min时与模型组相比差异均有统计学意义(图3)。

2.4 Liguzinediol对模型大鼠LVSP的影响

模型大鼠LVSP显著下降, 和空白组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。变化率显示西地兰组和Liguzinediol组均有一定升高LVSP的作用趋势, 其中西地兰组在给药5 min和120 min与模型组相比差异有统计学意义。Liguzinediol 5.0 mg/kg组与模型组差异无统计学意义, 10.0 mg/kg组在120 min与模型组相比差异有统计学意义, 20.0 mg/kg组在90 min和

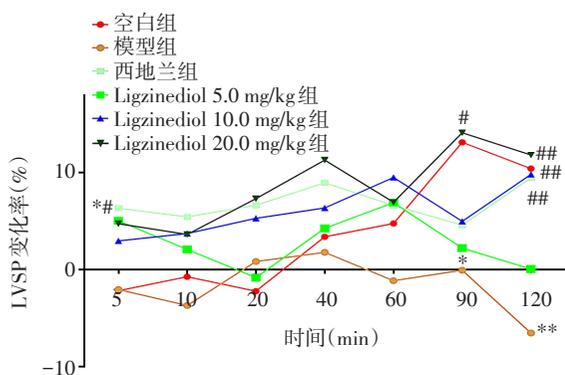
120 min时间点与模型组差异均有统计学意义(图4)。



与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ ($n=10$)。

图3 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠模型 $-dp/dt_{max}$ 的影响

Figure 3 Effect of liguzinediol on $-dp/dt_{max}$ of acute heart failure rats induced by propafenone



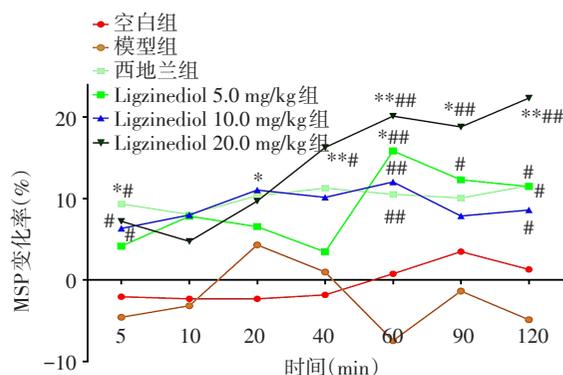
与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ ($n=10$)。

图4 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠模型LVSP的影响

Figure 4 Effect of liguzinediol on LVSP of acute heart failure rats induced by propafenone

2.5 Liguzinediol对模型大鼠MSP的影响

造模后大鼠MSP明显下降,和空白组相比有显著性差异($P < 0.01$)。变化率显示西地兰组和Liguzinediol各剂量组MSP均有升高趋势,其中西地兰组在给药后5、60、120 min与模型组相比差异有统计学意义。Liguzinediol 5.0 mg/kg组在给药后60~120 min与模型组相比差异有统计学意义;10.0 mg/kg组在给药5、60、120 min时MSP明显上升,与模型组相比差异有统计学意义;20.0 mg/kg组在给药5 min和40~120 min时与模型组相比差异有统计学意义(图5)。



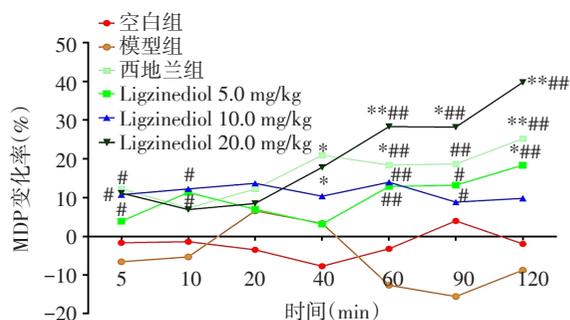
与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ ($n=10$)。

图5 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠模型MSP的影响

Figure 5 Effect of liguzinediol on MSP of acute heart failure rats induced by propafenone

2.6 Liguzinediol对模型大鼠MDP的影响

模型大鼠MDP下降明显,与空白组相比差异显著($P < 0.01$)。变化率结果显示西地兰组和Liguzinediol各剂量组均有升高MDP的趋势,其中西地兰组和Liguzinediol 20.0 mg/kg组在给药5 min和60~120 min与模型组比差异有统计学意义。Liguzinediol 5.0 mg/kg组在给药10 min和60~120 min与模型组比差异有统计学意义,10.0 mg/kg组在给药5、10、60、90 min时与模型组相比差异有统计学意义(图6)。



与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ ($n=20$)。

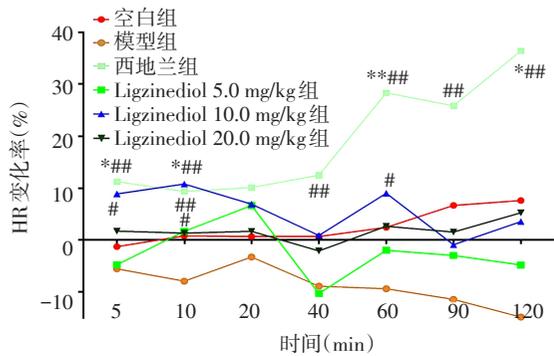
图6 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠模型MDP的影响

Figure 6 Effect of liguzinediol on MDP of acute heart failure rats induced by propafenone

2.7 Liguzinediol对模型大鼠HR的影响

造模后大鼠HR下降明显,与空白组相比差异显著($P < 0.01$)。变化率结果显示西地兰组在给药5、10 min以及40~120 min显著升高HR,与模型组相比差异有统计学意义。Liguzinediol 5.0 mg/kg组在

给药 10 min 与模型组差异有统计学意义, 10.0 mg/kg 组在给药 5、10、60 min 与模型组相比差异有统计学意义, 20.0 mg/kg 组与模型组差异无统计学意义(图7)。



与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ($n=10$)。

图7 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠模型心率的影响

Figure 7 Effect of liguzinediol on heart rate of acute heart failure rats induced by propafenone

2.8 Liguzinediol对模型大鼠心肌组织 P-CaMK II、CaMK II、P-RyR2、RyR2 和 SERCA2a 表达的影响

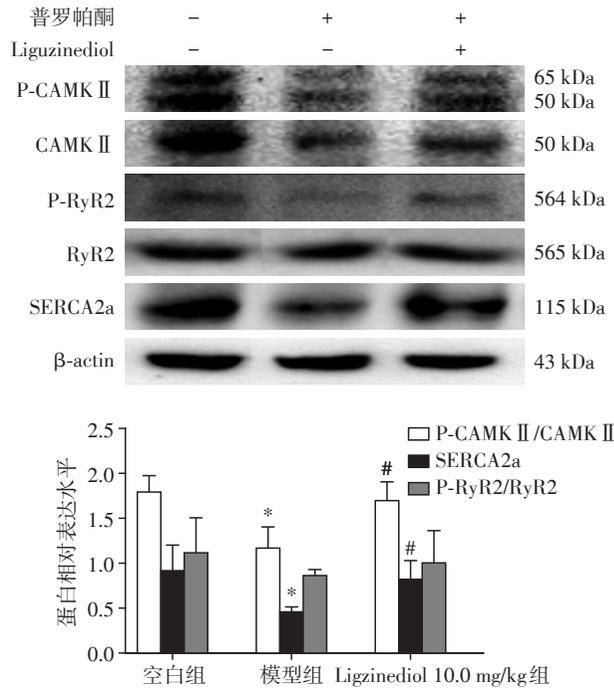
与空白组比较, 模型组 P-CAMK II/CAMK II 和 SERCA2a 蛋白和 mRNA 显著下降 ($P < 0.05$), RyR2 蛋白和 mRNA 表达略有下降, 但差异无统计学意义; 与模型组比较, 药物组 P-CAMK II/CAMK II、SERCA2a 蛋白和 mRNA 明显上升 ($P < 0.05$), RyR2 蛋白和 mRNA 表达略有上升, 但差异无统计学意义, 提示 Liguzinediol 对普罗帕酮诱发的 CAMK II、SERCA2a 含量下降有明显的抑制作用(图8,9)。

2.9 Liguzinediol对模型大鼠心肌组织 FKBP12.6、PLN 及 P-PLN 表达的影响

模型组 FKBP12.6 蛋白表达及 P-PLN/PLN 比值明显下降, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。药物组与模型组相比 P-PLN/PLN 比值明显增加 ($P < 0.05$), 而 FKBP12.6 的表达差异无统计学意义。以上结果表明 Liguzinediol 能改善因普罗帕酮诱发的 P-PLN/PLN 比值下降趋势(图10)。

3 讨论

普罗帕酮为 Ic 类抗心律失常药物^[5], 广泛用于转复异位心动过速, 具有较强的钠通道阻滞和膜稳定能力。过量使用普罗帕酮会导致心脏多部位传导阻滞, 导致心律失常, 引起急性心衰。由于临床上导致心衰的发病原因有很多, 为了研究 Liguzine-



与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$ ($n=3$)。

图8 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠心肌 P-CAMK II、CAMK II、P-RyR2、RyR2 和 SERCA2a 蛋白的影响

Figure 8 Effect of liguzinediol on P-CAMK II, CAMK II, P-RyR2, RyR2 and SERCA2a proteins in cardiac myocardium of acute heart failure rats induced by propafenone

diol 对急性心衰的保护作用, 选择普罗帕酮致心衰模型来研究^[6]。实验结果表明模型组大鼠 LVSP、+dp/dt_{max} 等指标均明显下降, 与对照组比较差异有统计学意义, 说明模型复制成功。给予 Liguzinediol 后各个剂量组都明显改善模型大鼠 + dp/dt_{max}、LVSP、MSP、MDP 和 HR, 降低 -dp/dt_{max}, 说明 Liguzinediol 可明显增强心肌收缩力, 提示 Liguzinediol 能够加强普罗帕酮所致心衰大鼠的心肌收缩力, 改善心功能。

进一步研究发现人类心衰和心衰实验模型中细胞内 Ca²⁺转运异常是心衰的特征之一^[7]。Ca²⁺对心肌收缩-耦联起着至关重要的作用, 70% 的游离 Ca²⁺由 SERCA2a 重新泵入肌浆网储存, 30% 通过细胞膜上的 Na⁺-Ca²⁺交换体 (Na⁺/Ca²⁺ exchanger, NCX) 泵出胞外, 其余的通过其他途径如肌膜 Ca²⁺-ATP 酶泵出^[8]。正常心脏收缩的每个周期中进入细胞内的 Ca²⁺与泵出的 Ca²⁺量相等, 即通过 RyR2 释放的 Ca²⁺与 SERCA2a 重吸收的 Ca²⁺相等, 通过 L 型 Ca²⁺通道进入的 Ca²⁺与由 NCX 泵出的 Ca²⁺相等。另外 NCX 可通过激

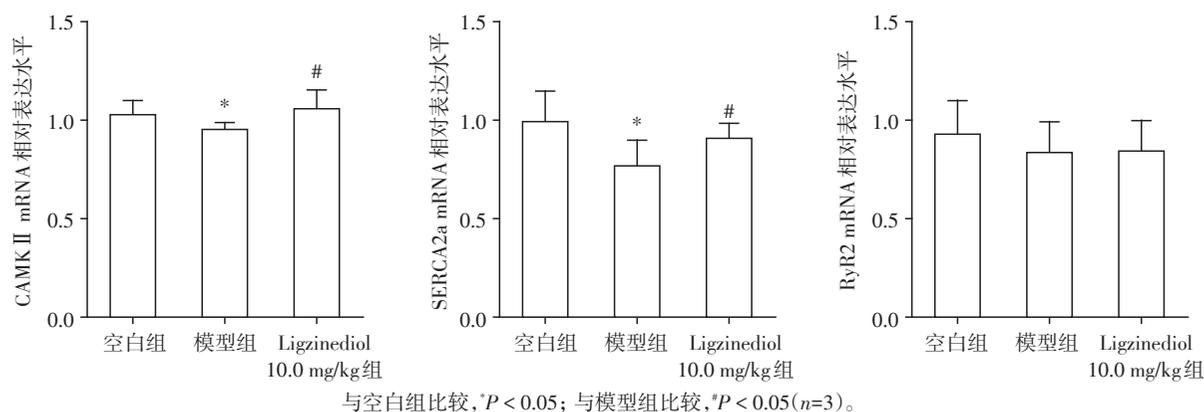
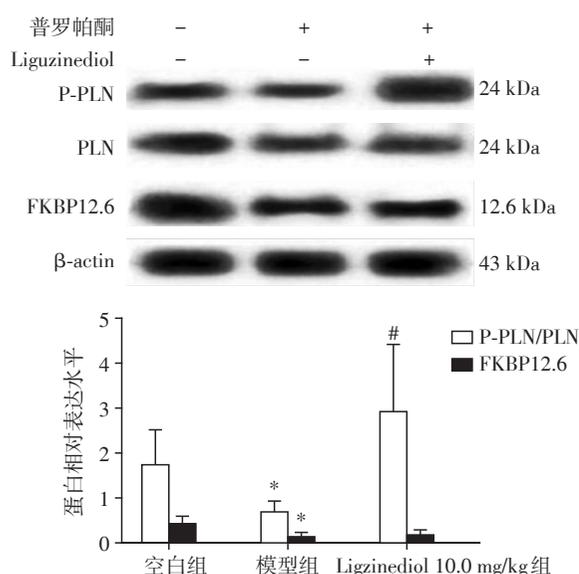


图9 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠心肌CAMK II、SERCA2a和RyR2的mRNA影响

Figure 9 Effect of liguzinediol on CAMK II, SERCA2a and RyR2 mRNAs in cardiac myocardium of acute heart failure rats induced by propafenone



与对照组相比,* $P < 0.05$; 与模型组比较,* $P < 0.05$ ($n=3$)。

图10 Liguzinediol对普罗帕酮诱导的急性心衰大鼠心肌FKBP12.6、PLN及P-PLN蛋白的影响

Figure 10 Effect of liguzinediol on FKBP12.6, PLN and P-PLN proteins in cardiac myocardium of acute heart failure rats induced by propafenone

活CAMK II启动细胞凋亡和坏死,进而诱导心肌缺血再灌注损伤^[9]。以上参与Ca²⁺体内循环的蛋白任何一个发生表达和活性异常都会导致胞内钙稳态失常,细胞内Ca²⁺的动态平衡失衡是心衰出现心肌收缩功能不全和心律失常的主要原因^[10-11]。心力衰竭发生时,心肌细胞内Ca²⁺循环障碍,肌浆网Ca²⁺浓度下降,导致心肌收缩力下降。本研究结果显示,普罗帕酮造模后,大鼠心肌内P-CAMK II/CAMK II、SERCA2a、FKBP12.6蛋白表达和P-PLN/PLN比值降低、RyR2表达略有下降,提示舒张期肌浆网钙泵

SERCA2a对Ca²⁺摄取能力下降,导致舒张期渗漏,心肌收缩力下降。给予Liguzinediol后,CAMK II水平明显升高,PLN磷酸化增加,SERCA2a活性增加,表明舒张期肌浆网对Ca²⁺摄取能力增强,肌浆网Ca²⁺储存增多会诱导Ca²⁺释放,心肌收缩能力增强。给药后RyR2和FKBP12.6表达未发生明显变化,可能是由于实验本身为急性模型,造模2h内动物还处于急性代偿期,药物对RyR2及其调节蛋白FKBP12.6的表达未显示显著作用。CAMK II、SERCA2a、RyR2调节Ca²⁺摄取,能迅速降低舒张期胞内Ca²⁺浓度使得心肌舒张,同时也为收缩期Ca²⁺释放做好储存准备;而RyR2和FKBP12.6直接调节肌浆网Ca²⁺释放,直接影响收缩期钙瞬变,影响心肌收缩力(图11)。

综上所述,普罗帕酮造模的大鼠心肌组织中RyR2和SERCA2a蛋白表达异常,心肌收缩力降

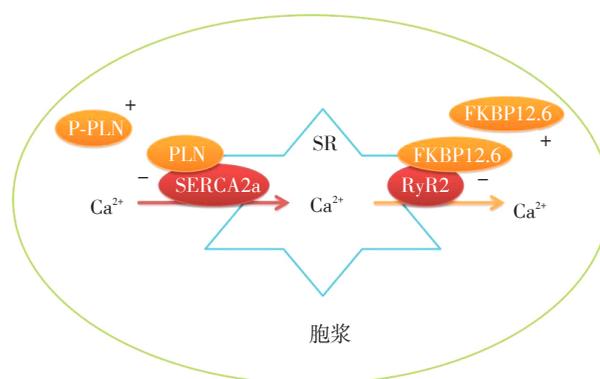


图11 肌浆网Ca²⁺摄取与释放通路

Figure 11 The pathway of uptaking and releasing Ca²⁺ in sarcoplasmic reticulum

(下转第1524页)

- ology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(7):156-169
- [5] 许桃,何帮顺,林康,等.长链非编码RNA遗传多态性作为肿瘤标志物的研究进展[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(4):556-561
- [6] Chung S, Nakagawa H, Uemura M, et al. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(1):245-252
- [7] Li L, Jia F, Bai P, et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):299-303
- [8] Li L, Sun R, Liang Y, et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1):104
- [9] Guo H, Ahmed M, Zhang F, et al. Modulation of long non-coding RNAs by risk SNPs underlying genetic predispositions to prostate cancer [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(10):1142-1150
- [10] Zheng J, Huang X, Tan W, et al. Pancreatic cancer risk variant in LINC00673 creates a miR-1231 binding site and interferes with PTPN11 degradation [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(7):747-757
- [11] Huang X, Zhang W, Shao Z. Association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4):BSR20180365
- [12] Sattarifard H, Hashemi M, Hassanzarei S, et al. Association between genetic polymorphisms of long non-coding RNA PRNCR1 and prostate cancer risk in a sample of the Iranian population [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(6):1152-1158
- [13] Yang L, Lin C, Jin C, et al. lncRNA-dependent mechanisms of androgen-receptor-regulated gene activation programs [J]. *Nature*, 2013, 500(7464):598-602
- [14] He BS, Sun HL, Xu T, et al. Association of genetic polymorphisms in the lncRNAs with gastric cancer risk in a Chinese population [J]. *J Cancer*, 2017, 8(4):531-536
- [15] Yang L, Qiu M, Xu Y, et al. Upregulation of long non-coding RNA PRNCR1 in colorectal cancer promotes cell proliferation and cell cycle progression [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):318-324
- [16] Chu H, Chen Y, Yuan Q, et al. The HOTAIR, PRNCR1 and POLR2E polymorphisms are associated with cancer risk: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):43271-43283
- [17] Peleteiro B, Cavaleiro-Pinto M, Barros R, et al. Is cardiac cancer aetiologically different from distal stomach cancer? [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2011, 20(2):96-101

[收稿日期] 2018-07-27

(上接第1511页)

低。用Liguzinediol干预后,CAMK II、SERCA2a、FKBP12.6和PLN功能逐渐恢复,心肌收缩力增强,缓解心脏衰竭。结合前期工作发现Liguzinediol可通过影响肌浆网对Ca²⁺的存储和释放,来实现其正性肌力作用,从而改善心功能,同时还具有水溶性好、安全性高的特点,具有广阔的开发前景。

[参考文献]

- [1] 陈磊,李伟,陈龙,等.川芎嗪仲醇类衍生物的合成及其正性肌力活性研究[J].*中国药学杂志*, 2013, 48(13):1118-1122
- [2] 刘贞兴,李伟,陈龙,等. Liguzinediol甲基替代衍生物的合成及其正性肌力活性研究[J].*中国新药与临床杂志*, 2014, 33(5):357-363
- [3] Liu Z, Li W, Wen HM, et al. Synthesis, biological evaluation, and pharmacokinetic study of novel liguzinediol prodrugs [J]. *Molecules*, 2013, 18(4):4561-4572
- [4] 郭瑶,周静,卞慧敏,等.川芎嗪衍生物liguzinediol对戊巴比妥钠致急性心力衰竭大鼠血流动力学的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6):170-174
- [5] Garcia A. Adverse effects of propafenone after long-term

therapy with the addition of citalopram [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2008, 6(2):96-99

- [6] 李梦婷,彭成,谢晓芳.心力衰竭小型动物模型研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(5):213-219
- [7] Luo M, Anderson ME. Mechanisms of altered Ca²⁺ handling in heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 113(6):690-708
- [8] Frank KF, Bölc B, Erdmann E, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(1):20-27
- [9] 孔令恒,梁飞,陈玉龙,等.钠钙交换体激活CaMK II介导大鼠离体心脏缺血再灌注损伤[J].*中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(1):28-34
- [10] Mora MT, Ferrero JM, Romero L, et al. Sensitivity analysis revealing the effect of modulating ionic mechanisms on calcium dynamics in simulated human heart failure [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0187739
- [11] Zhang Y, Jiao L, Sun L, et al. lncRNA ZFAS1 as a SERCA2a inhibitor to cause intracellular Ca²⁺ overload and contractile dysfunction in a mouse model of myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2018, 122(10):1354-1368

[收稿日期] 2018-04-28