中国药理学与毒理学杂志 2010 24 (3): 191-195 ISSN: 1000-3002 CN: 11-1115/R

论著

ATP敏感性钾通道在U50488H抑制去氧肾上腺素诱导的乳大鼠心肌细胞肥大中的作用

张 蕾，王洪新，鲁美丽，吴国强，刘冬梅

（辽宁医学院细胞生物学与新药开发重点实验室，辽宁 锦州 121001）

收稿日期 2009-7-13 修回日期 网络版发布日期 2010-5-25 接受日期 2009-12-29

摘要 目的 研究ATP敏感性钾通道(K_{ATP})在κ-阿片受体激动剂U50488H抑制乳大鼠心肌细胞肥大中的作用。方法 以原代培养的新生大鼠心肌细胞为模型，应用去氧肾上腺素(PE)10 μmol·L^{-1}诱导心肌细胞肥大。细胞处理分为正常对照组、PE 10 μmol·L^{-1}模型组、5-羟基癸酸(5-HD)100 μmol·L^{-1}组，格列本脲(Gli)50 μmol·L^{-1}组、PE 10 μmol·L^{-1}+U50488H 1 μmol·L^{-1}组、PE 10 μmol·L^{-1}+Gli 50 μmol·L^{-1}+U50488H 1 μmol·L^{-1}组和PE 10 μmol·L^{-1}+5-HD 100 μmol·L^{-1}+U50488H 1 μmol·L^{-1}组，细胞培养液中先加入Gli 50 μmol·L^{-1}或者5-HD 100 μmol·L^{-1}，30 min后再加入U50448H 1 μmol·L^{-1}，30 min后最后加入PE 10 μmol·L^{-1}，48 h后进行指标检测，Lowry等法检测心肌细胞蛋白质含量；消化分离法及计算机图像分析系统检测心肌细胞体积；Western印迹法测定K_{ATP}通道K_{ir}6.2亚基的表达。结果 与正常对照组相比，PE 10 μmol·L^{-1}模型组使心肌细胞总蛋白质含量比正常细胞增加了52.2%，细胞体积增加了95.0%，而K_{ir}6.2的表达没有明显变化。与PE 10 μmol·L^{-1}模型组相比，细胞加入U50488H 1 μmol·L^{-1}后，心肌细胞总蛋白质含量和细胞体积分别降低了42.3%和47.9%，但是K_{ir}6.2表达增加了39.2%。与PE 10 μmol·L^{-1}+U50488H 1 μmol·L^{-1}组相比，在非选择性K_{ATP}通道阻滞剂Gli 50 μmol·L^{-1}或线粒体KATP通道阻滞剂5-HD 100 μmol·L^{-1}存在的情况下，K_{ir}6.2表达分别减少了49.3%和52.1%，U50488H抑制PE诱导的心肌细胞肥大作用减弱，并且两组之间没有显著差异。结论 U50488H可能是通过开放K_{ATP}通道，主要是线粒体K_{ATP}通道来抑制PE诱导的乳大鼠心肌细胞肥大。

关键词 钾通道 受体,阿片样,κ 阿片受体激动剂,U50488H 心肌病,肥厚性

分类号 R963，R972.4

Roles of the ATP-sensitive K^+ channel in inhibitory effects of U50488H on phenylephrine induced cardiac myocytes hypertrophy in neonatal rats

ZHANG Lei, WANG Hong-xin, LU Mei-li, WU Guo-qiang, LIU Dong-mei

(Key Laboratory of Cell Biology and Drug Research, Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, China)

Abstract

OBJECTIVE To study the contribution of the ATP-sensitive K^+(K_{ATP}) channel to the antihypertrophic effect of kappa opioid receptor(κ-OR) agonist U50488H in the hypertrophic cardiac myocytes from neonatal rats. **METHODS** The primary cultures of neonatal rats ventricular myocytes were used as models. The hypertrophic cardiac myocytes were induced by phenylephrine(PE) 10 μmol·L^{-1}. The cells were exposed to culture medium alone (normal control), 5-hydroxydecanoic acid (5-HD) 100 μmol·L^{-1}, glibenclamide(Gli) 50 μmol·L^{-1}, PE 10 μmol·L^{-1}+U50488H 1 μmol·L^{-1}, PE 10 μmol·L^{-1}+Gli 50 μmol·L^{-1}+U50488H 1 μmol·L^{-1} and PE 10 μmol·L^{-1}+5-HD 100 μmol·L^{-1}+U50488H 1 μmol·L^{-1} groups, respectively. After Gli 50 μmol·L^{-1} or 5-HD 100 μmol·L^{-1} firstly was added into cell medium, 30 min later, U50488H 1 μmol·L^{-1} was added into cell medium and cultured for 30 min before PE 10 μmol·L^{-1} was added into cell medium, 48 h later, total protein content was assayed by Lowry method. The cardiomyocyte volume was measured by computer photograph analysis system. K_{ir}6.2 expression was determined by Western blotting.

RESULTS Compared with normal control group, PE 10 μmol·L^{-1} increased the total protein content and the cardiomyocyte volume by 52.2% and 95.0%, respectively, but had no effect on K_{ir}6.2 expression. Compared with PE 10 μmol·L^{-1} group, κ-OR agonist U50488H reduced the total protein content and the cardiomyocyte volume by 42.3% and 47.9%, respectively, but K_{ir}6.2 expression was increased by 39.2%. Compared with PE 10 μmol·L^{-1}+U50488H 1

μmol • L^{-1} group, K_{ir}6.2 expression decreased by 49.3% and 52.1%, and the antihypertrophic effect of U50488H was attenuated in the presence of a nonselective K_{ATP} channel blocker Gli 50 μmol • L^{-1}, or a specific blocker of mitochondial K_{ATP} channel 5-HD 100 μmol • L^{-1}, and there was no significant deference between the 2 blockers. **CONCLUSION** K_{ATP}, especially the mitochondial K_{ATP}, mediates the antihypertrophic effects of U50488H.

Key words potassium channels receptors opioid kappa opioid receptor agonist U50488H cardiomyopathy hypertrophic

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2010.02.006

通讯作者 王洪新 jyhxwang@163.com