

[文章编号] 1000- 4718(2005)01- 0063- 05

# 白细胞介素- 2 对心肌 $\beta$ - 肾上腺素受体作用的调制\*

王琳琳, 夏强<sup>△</sup>, 陈莹莹, 曹春梅, 张雄

(浙江大学医学院生理教研室, 浙江 杭州 310031)

**[摘要]** 目的: 研究生理浓度白细胞介素- 2(IL- 2)对 $\beta$ - 肾上腺素受体激动剂异丙肾上腺素(ISO)心肌细胞效应的调制作用及其信号途径。方法: 采用酶解分离的成鼠心室肌细胞模型,用视频跟踪系统测定单个心室肌细胞的收缩幅度、最大收缩速度和最大舒张速度( $\pm dL/dt_{max}$ );以Fura- 2/AM为钙探针,用细胞内双波长钙荧光系统检测心肌 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化。结果: ①ISO显著增加心肌细胞的收缩幅度和 $\pm dL/dt_{max}$ , $2 \times 10^3$  U/L的IL- 2预处理15 min对心肌细胞的收缩没有影响,但是使心肌细胞对ISO的反应明显降低;②ISO浓度依赖性地增加心肌细胞的钙瞬态值, $EC_{50}$ 为 $(0.12 \pm 0.01) \mu mol/L$ 。 $2 \times 10^3$  U/L的IL- 2预处理15 min对心肌细胞的钙瞬态值没有影响,但是使心肌细胞对ISO的反应曲线显著降低, $EC_{50}$ 为 $(0.44 \pm 0.06) \mu mol/L$ ;③20 mg/L CTX预处理12 h可显著增加心肌细胞的钙瞬态值, $2 \times 10^3$  U/L的IL- 2处理5 min可显著降低钙瞬态值;④Forskolin显著增加单个心肌细胞的钙瞬态值,IL- 2 $2 \times 10^3$  U/L预处理15 min后,forskolin增加钙瞬态值的最大效应降低。结论: 生理浓度的IL- 2( $2 \times 10^3$  U/L)能够显著抑制ISO对单个分离心肌细胞的正性肌力作用和钙瞬态值增高作用。IL- 2的调制作用可能是通过抑制Gs蛋白,降低AC的活性来实现的。

**[关键词]** 心肌; 细胞; 白细胞介素- 2; 异丙肾上腺素

**[中图分类号]** R363

**[文献标识码]** A

Finkel等<sup>[1]</sup>报道免疫调节因子白细胞介素- 2(interleukin- 2, IL- 2)对仓鼠心室乳头肌具有明显的负性肌力作用。本实验室近期的研究也发现,IL- 2对酶解分离单个心肌细胞具有剂量依赖性抑制收缩力作用,并降低细胞内钙水平<sup>[2,3]</sup>。但是,作为内源性存在的细胞因子,其在等于或低于生理浓度时,对心肌有无作用或作用方式如何未见报道。已知,心脏的优势神经支配是交感神经,交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)可引起心脏的正性变时、变传导和变力作用。大量资料显示,IL- 2与交感神经递质NE之间关系密切。急性和慢性应用IL- 2分别增加下丘脑室旁核和正中隆起及弓状核对NE的利用<sup>[4]</sup>;0.1  $\mu g/L$ 的IL- 2作用80 min可显著减少脾交感神经末梢对NE的释放<sup>[5]</sup>;在心房标本上,IL- 2可促进离体心房内交感神经末梢对NE的释放<sup>[6]</sup>;IL- 2可使大鼠尾动脉对去甲肾上腺素的反应曲线左移,使血管对NE的敏感性增加<sup>[7]</sup>。以上资料提示IL- 2可能与心脏交感神经递质NE之间存在重要的交互作用。因此,本实验采用无神经体液因素影响的酶解分离的单个心肌细胞作为实验模

型,观察生理浓度的IL- 2对 $\beta$ - 肾上腺素受体激动剂异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)心肌效应的调制作用及其信号途径。

## 材 料 和 方 法

### 1 动物

健康雄性Sprague- Dawley(SD)大鼠,体重220- 260 g,由本院实验动物中心提供。

### 2 药品

IL- 2,上海华新生物高技术公司产品。I型胶原酶、牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)、霍乱毒素(cholera toxin, CTX)、二甲基亚砷(dimethylsulphoxide, DMSO)、forskolin和Fura- 2/AM均为Sigma公司产品。Forskolin和Fura- 2/AM,用DMSO溶解,4  $^{\circ}C$ 保存。

### 3 心室肌细胞酶解分离

大鼠断头处死后,迅速打开胸腔,取出心脏。置于4  $^{\circ}C$  Tyrode氏液中洗净血液,并迅速固定于Largendorff灌流装置,进行逆行恒流灌流(流速10 mL/min, 37  $^{\circ}C$ )。先以无钙Tyrode液灌流5 min,再以含I型胶原酶0.3 g/L的无钙Tyrode液灌流10 min后,取下心脏。将心室肌剪碎吹打,于含0.1% BSA的无钙Tyrode氏液37  $^{\circ}C$ 孵育15 min。细胞悬液用

[收稿日期] 2003- 06- 27 [修回日期] 2003- 10- 27

\* [基金项目] 浙江省自然科学基金青年人才专项资金资助 (No. RC99038)

<sup>△</sup>通讯作者 0571- 87217146; E- mail: xiaqiang@zju.edu.cn

200 μm 的尼龙网过滤后,逐步复钙至 1.25 mmol/L 浓度,然后在室温下静置 1-2 h 后备用。无钙 Tyrode 液成分如下 (mmol/L): NaCl 100, KCl 10, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 5.0, 葡萄糖 20.0, 牛磺酸 10.0, MOPS 10.0 (pH 7.4)。溶液均以 95% O<sub>2</sub>+ 5% CO<sub>2</sub> 饱和。

#### 4 细胞内游离钙的测定

细胞用 1 μmol/L 的 Fura-2/AM (钙指示剂) 室温下负载 30 min 后,洗涤 3 次。取 100 μL 细胞悬液于浴槽中,以 95% CO<sub>2</sub>+ 5% O<sub>2</sub> 饱和的改良 K-H 液持续灌流。稳定后,施加频率为 0.2 Hz,强度为 50 V 的电场刺激,用细胞内双波长钙荧光系统(T. I. L. L., 德国)检测单个心肌细胞内游离钙离子浓度,荧光激发波长分别为 340 nm 和 380 nm,发射波长 510 nm,其荧光比值可反映细胞内钙离子浓度。改良 K-H 液成分如下 (mmol/L): NaCl 118.0, KCl 4.7, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, CaCl<sub>2</sub> 1.25, 葡萄糖 10.0, pH 7.3-7.4。

#### 5 实验分组及过程

在本实验室以前的工作中发现, IL-2 (2.5-200) × 10<sup>3</sup> U/L 对大鼠右心室乳头肌和单个心肌细胞收缩力以及单个心肌细胞内钙瞬态有直接的浓度依赖性抑制作用<sup>[2,3,8]</sup>,对心肌细胞收缩力和细胞内钙瞬态的抑制作用一致<sup>[3,8]</sup>。在本实验中选用的 IL-2 浓度(2 × 10<sup>3</sup> U/L)为无明显肌力作用的浓度。实验共分为 A、B 两大组。A 大组:单个心肌细胞收缩力测定组。A<sub>0</sub> 组(空白对照组):对心肌细胞不作任何处理,稳定后,连续观察 20 min; A<sub>1</sub> 组(ISO 组):稳定后,电刺激诱导心肌细胞收缩 15 min,加入 1 × 10<sup>-7</sup> mol/L ISO,记录 ISO 作用达最大效应时的收缩力参数; A<sub>2</sub> 组(IL-2+ ISO 组):稳定后,2 × 10<sup>3</sup> U/L IL-2 预处理 15 min,再加入 1 × 10<sup>-7</sup> mol/L ISO,记录 ISO 作用达最大效应时的收缩力参数。B 大组:单个心肌细胞钙瞬态测定组。B<sub>0</sub> 组(空白对照组):对心肌细胞不作任何处理,连续观察; B<sub>1</sub> 组(ISO 组):从低浓度开始每隔 3.5 min 累积加入 ISO,浓度分别为 1 × 10<sup>-9</sup>、3 × 10<sup>-9</sup>、1 × 10<sup>-8</sup>、3 × 10<sup>-8</sup>、1 × 10<sup>-7</sup>、3 × 10<sup>-7</sup>、1 × 10<sup>-6</sup>、3 × 10<sup>-6</sup> 和 1 × 10<sup>-5</sup> mol/L,每一浓度的 ISO 大约在 3.5 min 达最大效应,记录钙瞬态值; B<sub>2</sub> 组(IL-2+ ISO 组):2 × 10<sup>3</sup> U/L IL-2 预处理 15 min,再从低浓度开始每隔 3.5 min 累积加入 ISO,浓度分别为 1 × 10<sup>-9</sup>、3 × 10<sup>-9</sup>、1 × 10<sup>-8</sup>、3 × 10<sup>-8</sup>、1 × 10<sup>-7</sup>、3 × 10<sup>-7</sup>、1 × 10<sup>-6</sup>、3 × 10<sup>-6</sup> 和 1 × 10<sup>-5</sup> mol/L,每一浓度的 ISO 作用达最大效应后记录钙瞬态值; B<sub>3</sub> 组(forskolin

组):加入 1 μmol/L forskolin,记录在 15 min 达最大效应时的钙瞬态值; B<sub>4</sub> 组(IL-2+ forskolin 组):2 × 10<sup>3</sup> U/L IL-2 预处理 15 min,再加入 1 μmol/L forskolin,记录最大效应时的钙瞬态值; B<sub>5</sub> 组(cholera toxin 组):20 mg/L cholera toxin 预处理 12 h 后,记录 15 min 的钙瞬态值; B<sub>6</sub> 组(cholera toxin+ IL-2 组):20 mg/L cholera toxin 预处理 12 h 后,加入 2 × 10<sup>3</sup> U/L IL-2,记录 15 min 的钙瞬态值。

#### 6 统计学处理

各组数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 Student-t 检验和方差分析。

### 结 果

#### 1 IL-2 对 ISO 单个酶解分离心肌细胞效应的影响

ISO (0.1 μmol/L) 显著增加酶解分离的单个心肌细胞的收缩幅度和  $\pm dL/dt_{max}$ 。2 × 10<sup>3</sup> U/L 的 IL-2 本身对心肌细胞的收缩幅度和  $\pm dL/dt_{max}$  没有影响,预处理 15 min 后再加入 ISO (0.1 μmol/L),此时心肌细胞对 ISO 的反应显著降低(图 1)。ISO (0.001-10 μmol/L) 浓度依赖性地增加酶解分离心肌细胞的钙瞬态峰值,EC<sub>50</sub> 为 (0.12 ± 0.01) μmol/L。2 × 10<sup>3</sup> U/L 的 IL-2 本身对心肌细胞的钙瞬态峰值没有影响,但是 IL-2 预处理 15 min 使心肌细胞对 ISO 的反应曲线显著降低,EC<sub>50</sub> 为 (0.44 ± 0.06) μmol/L (图 2, 3)。

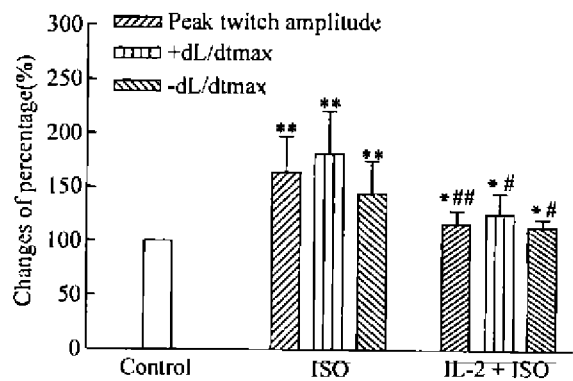


Fig 1 Effects of ISO on the peak twitch amplitude and  $\pm dL/dt_{max}$  in the isolated cardiomyocytes pretreated with IL-2. Values presented as mean  $\pm s$  are percentage of the corresponding values following electrical stimulation only. The isolated cardiomyocytes were pretreated with IL-2 at 2 × 10<sup>3</sup> U/L for 15 min before administration of ISO at 0.1 μmol/L. n = 6 and n = 13 for groups with and without IL-2, respectively.  $\bar{x} \pm s$ . \* P < 0.05. \*\* P < 0.01 vs control group; # P < 0.05, ## P < 0.01 vs ISO group.

图 1 IL-2 对 ISO 单个酶解分离大鼠心肌细胞最大收缩幅度、最大收缩速度和最大舒张速度 ( $\pm dL/dt_{max}$ ) 效应的影响

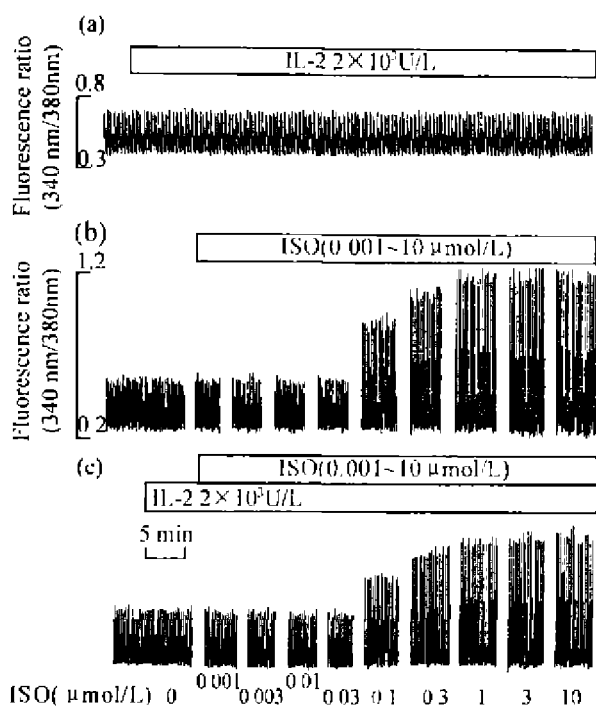


Fig 2 Dose-related effects of ISO on the electrically induced  $[Ca^{2+}]_i$  transient in the rat ventricular myocyte pretreated with IL-2. The cardiac myocytes were pretreated with IL-2 at  $2 \times 10^3$  U/L for 15 min before administration of ISO at concentration range from 0.001 to 10  $\mu$ mol/L. Original recordings of electrically induced  $[Ca^{2+}]_i$  transient upon perfusion with IL-2 for 47 min at  $2 \times 10^3$  U/L (a) or ISO at concentration range from 0.001 to 10  $\mu$ mol/L (b) alone or both IL-2 at  $2 \times 10^3$  U/L and ISO at concentration range from 0.001 to 10  $\mu$ mol/L (c).

图2 IL-2对ISO单个酶解分离大鼠心肌细胞钙瞬态值效应的影响

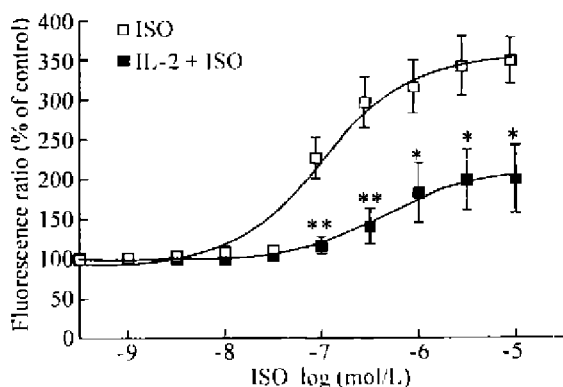


Fig 3 Dose-related effects of ISO on the electrically induced  $[Ca^{2+}]_i$  transient in the rat ventricular myocyte pretreated with IL-2. The cardiac myocytes were pretreated with IL-2 at  $2 \times 10^3$  U/L for 15 min before administration of ISO at concentration range from 0.001 to 10  $\mu$ mol/L. Values presented as mean  $\pm$  s are percentage of the corresponding values following electrical stimulation only.  $n = 8$  and  $n = 9$  for groups with and without IL-2, respectively.  $\bar{x} \pm s$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs group ISO.

图3 IL-2对ISO单个酶解分离大鼠心肌细胞钙瞬态值效应的影响

## 2 IL-2对CTX预处理心肌细胞的影响

20 mg/L CTX 预处理 12 h 可显著增加分离心肌细胞的钙瞬态幅值, 可达空白对照的 230% 左右。  $2 \times 10^3$  U/L 的 IL-2 加入后, 5 min 内就显著降低钙瞬态值, 在 10-15 min 作用稳定(图 4)。

## 3 IL-2对forskolin心肌效应的影响

为研究 IL-2 对 ISO 的作用是否与 AC 有关, 选用 AC 激活剂 forskolin (1  $\mu$ mol/L) 处理心肌, 观察 IL-2 对其作用的影响。图 5 显示, forskolin 显著增加单个心肌细胞的钙瞬态值; 经过 IL-2  $2 \times 10^3$  U/L 作用 15 min 后, forskolin 增加钙瞬态值的最大效应降低。

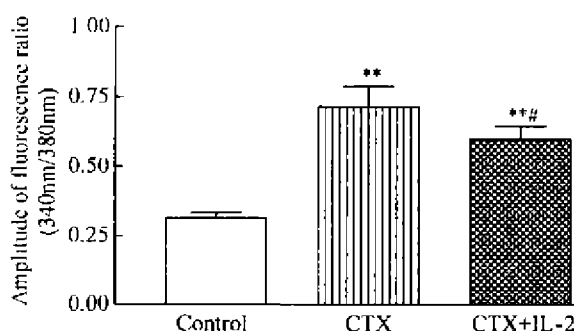


Fig 4 Effects of IL-2 on the electrically induced  $[Ca^{2+}]_i$  transient in isolated single ventricular myocytes pretreated with cholera toxin (CTX). The ventricular myocytes were incubated with 20 mg/L CTX for 12 h. They were then loaded with Fura-2/AM for determination of electrically induced  $[Ca^{2+}]_i$  with a spectrofluorometric method. Then the ventricular myocytes were incubated with  $2 \times 10^3$  U/L IL-2.  $n = 5$  and  $n = 4$  for groups with and without IL-2, respectively.  $\bar{x} \pm s$ . \*\*  $P < 0.01$  vs control group; #  $P < 0.05$  vs CTX-treated group (CTX).

图4 IL-2对CTX预处理心肌细胞钙瞬态值的影响

## 讨 论

在我们以前的实验中观察到 IL-2 ( $2.5 - 200 \times 10^3$  U/L) 对心肌细胞收缩力和钙瞬态值都有显著的抑制作用<sup>[2,3,8]</sup>。在本实验中首次发现, 生理浓度的 IL-2 ( $2 \times 10^3$  U/L), 本身对心肌没有作用, 能够显著抑制 ISO 的心肌正性变力作用。IL-2 在临床上主要用于恶性肿瘤、感染和免疫功能低下的患者的治疗<sup>[9,10]</sup>, 所用的药物浓度非常高, 达  $3 \times 10^6$  U/m<sup>2</sup>/d<sup>[11]</sup>, 所以接受 IL-2 免疫治疗的患者表现出显著的心血管毒性反应。而 IL-2 作为内源性免疫调节因子, 它在血浆中的浓度很低, 大约在  $(0.5 - 2.5) \times 10^3$  U/L 之间<sup>[12]</sup>。我们的实验首次证实了 IL-

- 2 在生理低浓度时,对心肌细胞无直接的抑制作用,却可以显著抑制心肌细胞对 ISO 的反应。

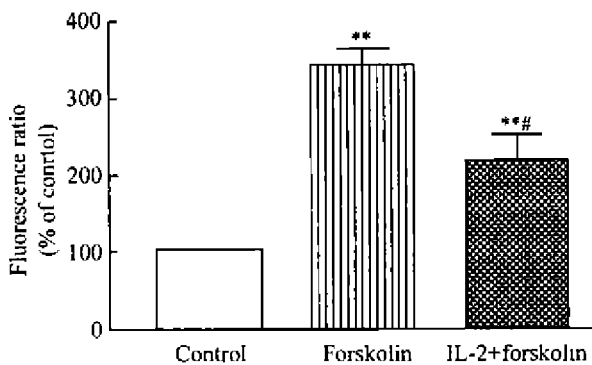


Fig 5 Effect of forskolin (1  $\mu$ mol/L) on electrically - induced  $[Ca^{2+}]_i$  transient in the isolated single rat ventricular myocyte pretreated with IL- 2 ( $2 \times 10^3$  U/L) for 15 min. Values presented as mean  $\pm$ s are percentage of the values in the same cells following electrical stimulation only.  $n = 8$  and  $n = 7$  for groups with and without IL- 2, respectively.  $\bar{x} \pm s$ . \*\*  $P < 0.01$  vs control group; #  $P < 0.05$  vs group forskolin.

图 5 IL- 2 和 forskolin 对单个酶解分离大鼠心肌细胞钙瞬态值的影响

ISO 的心肌效应和作用途径已经得到公认。ISO 与  $\beta$ - 肾上腺素受体结合,通过 Gs 蛋白激活 AC-cAMP 途径,使胞浆内钙离子浓度增加,心肌表现出正性变时、变力及变传导作用。为了研究 IL- 2 抑制 ISO 效应的作用机理,我们发现 IL- 2 可显著抑制 CTX 的作用,说明 IL- 2 可通过抑制 Gs 蛋白的功能,调制 ISO 的心肌效应,即 Gs 蛋白是 IL- 2 调制  $\beta$ - 肾上腺素受体作用的环节之一。为了明确 AC 在 IL- 2 调制作用中的地位,观察了 IL- 2 对 AC 激活剂 forskolin 作用的影响,发现 IL- 2 对 AC 有抑制作用,这与本实验室发现的 IL- 2 降低心肌细胞 cAMP 浓度的报道是一致的<sup>[13]</sup>。显然,抑制 AC 的活性,降低胞浆内 cAMP 的浓度是 IL- 2 调制作用的另一环节。从以上结果中,还可以发现,IL- 2 对 CTX 作用的抑制程度小于对 forskolin 作用的程度,提示 IL- 2 调制作用可能主要是通过影响 AC 来实现。

到目前为止,还没有确切的报道表明心肌细胞上有 IL- 2 受体的表达。本实验室发现,IL- 2 通过心肌细胞上的  $\kappa$ - 阿片受体介导抑制心肌细胞收缩力和钙瞬态值,并且其受体后下游信号途径包括 PTX 敏感的 Gi 蛋白和磷脂酶 C<sup>[2,3]</sup>。我们推测,IL- 2 的调制作用有可能是通过  $\kappa$ - 阿片受体介导,通过其下游信号途径中的 PTX 敏感的 Gi 蛋白抑制  $\beta$ - 肾

上腺素能受体的下游信号途径中的成分(Gs 蛋白和 AC)。

总之,本研究首次发现了生理浓度的 IL- 2 ( $2 \times 10^3$  U/L) 能够显著抑制 ISO 对单个分离心肌细胞的正性变力作用和钙瞬态值增高作用。IL- 2 的调制作用可能是通过抑制 Gs 蛋白、降低 AC 的活性来实现的。有关 cAMP 及其下游的信号转导成分是否作为调制对象参与 IL- 2 对 ISO 心肌效应的调制作用尚有待进一步地研究。

[参 考 文 献]

[1] Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide[J]. Science, 1992, 257(5068): 387- 389.

[2] 曹春梅,夏 强,叶治国,等. 白介素- 2 对心肌细胞  $[Ca^{2+}]_i$  的作用及其信号转导途径[J]. 生理学报, 2001, 53(6): 425- 430.

[3] Cao CM, Xia Q, Chen YY, et al. Opioid receptor- mediated effects of interleukin- 2 on the  $[Ca^{2+}]_i$  transient and contraction in isolated ventricular myocytes of the rat[J]. Pflugers Arch, 2002, 443(4): 635- 642.

[4] Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Central monoamine activity following acute and repeated systemic interleukin- 2 administration[J]. Neuroimmunomodulation, 2000, 8(2): 83- 90.

[5] Bogнар II, Albrecht SA, Farasaty M, et al. Effects of human recombinant interleukins on stimulation- evoked noradrenaline overflow from the rat perfused spleen[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1994, 349(5): 497- 502.

[6] Sterin- Borda L, Perez LC, Borda ES, et al. Effects of IL- 2 on the myocardium. Participation of the sympathetic system[J]. J Mol Cell Cardiol, 1996, 28(12): 2457- 2465.

[7] Favalli L, Lanza E, Rozza A, et al. Evaluation of the cardiovascular toxic effect of recombinant interleukin- 2 in rats[J]. Anticancer Res, 1990, 10(6): 1693- 1698.

[8] 曹春梅,夏 强,沈岳良,等. 白细胞介素- 2 改变心肌细胞钙瞬态的频率依赖性[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(10): 1320- 1324.

[9] Marolda R, Belli F, Prada A, et al. A phase I study of recombinant interleukin 2 in melanoma patients. Toxicity and clinical effects[J]. Tumori, 1987, 73(6): 575- 584.

[10] Schechter D, Nagler A. Recombinant interleukin- 2 and recombinant interferon alpha immunotherapy cardiovascular toxicity[J]. Am Heart J, 1992, 123(6): 1736- 1739.

[11] Chambrier C, Mercatello A, Tognet E, et al. Hormonal and metabolic effects of chronic interleukin- 2 infusion in cancer patients[J]. J Biol Response Mod, 1990, 9(2): 251- 255.

[12] Cimino G, Amadori S, Cava MC, et al. Serum interleukin-

2 (IL-2), soluble IL-2 receptors and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels are significantly increased in acute myeloid leukemia patients [J]. *Leukemia*, 1991, 5(1): 32-35.

activity of sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, but decreases its sensitivity to calcium in rat cardiomyocytes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(2): 572-580.

[13] Cao CM, Xia Q, Bruce IC, et al. Interleukin-2 Increases

## Modulation of interleukin-2 on the positive effect of isoproterenol in the isolated cardiomyocytes

WANG Lin-lin, XIA Qiang, CHEN Ying-ying, CAO Chun-mei, ZHANG Xiong  
(Department of Physiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310031, China)

**[ABSTRACT]** **AIM:** To explore the effects and mechanism of interleukin-2 (IL-2) on the positive effect of isoproterenol (ISO) in the isolated rat cardiomyocytes. **METHODS:** Enzymatically isolated cardiomyocytes were used. Peak twitch amplitude and maximal velocity of shortening/relaxation ( $\pm dL/dt_{\max}$ ) in the isolated cardiomyocytes were recorded with a microscope coupled to a charge-coupled device camera and  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  transients were determined with a fluorometric ratio method by using Fura-2/AM as  $\text{Ca}^{2+}$  indicators. **RESULTS:** ① ISO increased the peak twitch amplitude and  $\pm dL/dt_{\max}$  of the isolated cardiomyocytes. Perfusion for 15 min with IL-2 at  $2 \times 10^3$  U/L, which had no effect at all, attenuated the enhancing effect of ISO on the peak twitch amplitude and  $\pm dL/dt_{\max}$ . ② ISO increased the  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  transients of the single ventricular myocytes in a dose dependent manner and the corresponding  $\text{EC}_{50}$  values of ISO was  $(0.12 \pm 0.01) \mu\text{mol/L}$ . Perfusion for 15 min with IL-2 at  $2 \times 10^3$  U/L, which had no effect on the  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  transient at all, attenuated the enhancing effect of ISO and the corresponding  $\text{EC}_{50}$  was  $(0.44 \pm 0.06) \mu\text{mol/L}$ . ③ The electrically induced  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  transient was significantly increased by pretreatment with 20 mg/L cholera toxin for 12 h. The elevation of the  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  transient induced by cholera toxin was significantly attenuated by  $2 \times 10^3$  U/L IL-2. ④ Forskolin ( $1 \mu\text{mol/L}$ ), the activator of adenylyl cyclase, significantly increased the electrically induced  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  transient, which was attenuated by IL-2 at  $2 \times 10^3$  U/L. **CONCLUSION:** IL-2 inhibits the positive effect of isoproterenol in the isolated single ventricular myocytes, in which Gs protein and adenylyl cyclase are involved.

**[KEY WORDS]** Myocardium; Cells; Interleukin-2; Isoproterenol