

[文章编号] 1000-4718(2009)01-0026-05

## 红花注射液对慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 肺动脉高压大鼠 COX-2 mRNA 和蛋白表达的影响\*

曾海环, 谢于鹏, 刘灵活, 王良兴

(温州医学院附属第一医院呼吸内科, 浙江温州 325000)

**[摘要]** 目的: 探讨红花注射液对慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 肺动脉高压大鼠环氧酶-2(COX-2) 基因表达的影响。方法: 将 SD 大鼠分为正常对照组、慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组、慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> + 红花注射液组。用原位杂交、电镜、放射免疫测定等方法, 观察各组大鼠肺动脉平均压(mPAP)、肺细小动脉显微结构、肺动脉 COX-2 基因及蛋白表达、血浆和肺匀浆血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>) 和 6-酮-前列腺素(6-keto-PGF<sub>1α</sub>) 含量的变化。结果: ①慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组 mPAP 显著高于正常组, 红花注射液组的 mPAP 显著低于慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组, 3 组间平均颈动脉压(mCAP) 无显著差异。②慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组与正常对照组相比血浆和肺匀浆 TXB<sub>2</sub> 浓度、TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 比值显著增高, 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 浓度显著下降; 红花注射液组与慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组相比血浆和肺匀浆 TXB<sub>2</sub> 浓度、TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 显著下降, 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 显著升高。③光镜下慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组与正常组相比, 肺细小动脉管壁面积/管总面积(WA/TA) 和肺细小动脉中膜厚度(PAMT) 均显著增高; 电镜下显示肺细小动脉中膜平滑肌细胞增生, 纤维细胞增多, 肺泡 II 型上皮细胞微绒毛脱落; 红花注射液组 WA/TA 和 PAMT 显著降低; 肺细小动脉中膜平滑肌细胞增生减轻, 纤维细胞少, 胶原纤维减少, 肺泡 II 型上皮细胞微绒毛丰富、结构清楚。④红花注射液组与慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组相比, COX-2 基因与蛋白表达明显增强, 而 COX-1 表达无明显变化。结论: 肺动脉 COX-2 基因表达增强可能是红花注射液减轻慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 性肺动脉高压和肺血管结构重建的重要机制之一。

**[关键词]** 红花; 环氧合酶-2; 低氧; 高碳酸血; 高血压, 肺性

**[中图分类号]** R363.2

**[文献标识码]** A

### Effect of safflower injection on expression of COX-2 mRNA and protein in chronic hypoxic hypercapnic rat pulmonary arterioles

ZENG Hai-huan, XIE Yu-peng, LIU Ling-jie, WANG Liang-xing

(Department of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China. E-mail: zhhwz@126.com)

**[ABSTRACT]** **AIM:** To study the effect of safflower injection on expression of COX-2 mRNA in chronic hypoxic hypercapnic rat pulmonary arterioles. **METHODS:** Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal control group, hypoxic hypercapnic group (B), hypoxic hypercapnia + safflower injection group (C). The concentration of TXB<sub>2</sub> and 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> in plasma and in lung were detected by the technique of radioimmunoassay. COX-2 mRNA was observed in arterioles from rats by the technique of *in situ* hybridization. **RESULTS:** ① Mean pulmonary arterial pressure(mPAP), weight ratio of right ventricle (RV) to left ventricle plus septum (LV+S) were much higher in B group than those in control group. No significant difference of mean carotid arterial pressure(mCAP) was observed in three groups. ② The concentration of TXB<sub>2</sub> and the ratio of TXB<sub>2</sub>/6-keto-PGF<sub>1α</sub> were significantly higher in B group than those in control group. ③ Light microscopy showed that vessel wall area/total area, the density of medial smooth muscle cells and the thickness of medial smooth cell layer were significantly higher in B group than those in control group. Electron microscopy showed proliferation of medial smooth muscle cells and collagenous fibers in pulmonary arterioles in B group. Safflower injection reversed the changes mentioned above. ④ Expression of COX-2 mRNA in pulmonary arterioles was much higher in C group than those in B group. Differences of COX-1 mRNA in pulmonary arterioles were not significant between these two groups. **CONCLUSION:** Safflower injection increases the expression of COX-2 mRNA in chronic hypoxic hypercapnic rat pulmonary arterioles, indicating an important mechanism that safflower injection inhibits the formation of hypoxic hypercap-

[收稿日期] 2007-11-16

[修回日期] 2008-05-06

\* [基金项目] 温州市科技局资助项目 (No. Y2005A051)

Tel: 0577-88069235; E-mail: zhhwz@126.com

nia pulmonary hypertension and pulmonary vessel remodeling.

[KEY WORDS] Safflower; Cyclooxygenase -2; Hypoxia; Hypercapnia; Hypertension, pulmonary

红花注射液是从中草药红花中提取精制而成,红花提取物具有改善微循环、抑制血小板聚集、扩张血管、清除氧自由基,促进一氧化氮(nitric oxide, NO)生成,抑制内皮素的作用<sup>[1]</sup>。我们先前的研究发现,慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠肺动脉环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)基因表达与肺动脉高压呈负相关<sup>[2]</sup>。本研究复制慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 肺动脉高压大鼠模型,采用原位杂交、免疫组化等方法,观察红花注射液对肺动脉 COX-2 基因及蛋白表达的影响,以探讨中药红花抑制慢性肺动脉高压的机制。

## 材 料 和 方 法

### 1 动物模型复制及分组

二级雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 30 只,体重 180-220 g (由本院实验动物中心提供),随机分为 3 组。①正常对照组(A组,10只):作为常压氧下的对照;②慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组(B组,10只):置于常压低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 舱内,使 O<sub>2</sub> 浓度维持在 8.5% - 11%,CO<sub>2</sub> 浓度维持在 5.0% - 6.5%。舱内水蒸气用无水 CaCl<sub>2</sub> 吸收,每天 8 h(8:00 - 16:00),每周 6 d,连续 4 周;③慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> + 红花注射液用药组(C组,10只):每次低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 前予红花注射液(山西安特生物制药公司,批号为 20060301,每毫升注射液相当于红花原生药 0.5 克) 2 mL/kg 腹腔注射,其它条件同 B 组。

### 2 肺动脉和颈动脉平均压的测定

动物饲养 4 周后,于第 2 d 称重,用戊巴比妥钠(35-50 mg/kg, ip)麻醉,仰卧固定,行颈正中切口,分离右颈外静脉和左颈总动脉,采用右心导管法测量大鼠肺动脉压力。将聚乙烯塑料导管从右颈外静脉插入右心室-肺动脉,导管另一端通过 YL-4 型压力传感器与 SJ-42 型四道生理记录仪相连肺动脉压力波,计算肺动脉平均压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)。颈总动脉插管,连接 YL-3 型压力传感器,通过 SJ-42 型四道生理记录仪测颈动脉平均压(mean carotid artery pressure, mCAP)。

### 3 测定右心室/左室+室间隔重量比

沿房室环去除心房,沿室间隔边缘剪下右心室,滤纸吸干后用电子天平分别称取右室(right ventricle, RV)和左室+室间隔(left ventricle plus septum, LV+S)的重量,以 RV/(LV+S)重量比来反映右心室重量的变化。

### 4 光镜标本制作及观察

放血处死大鼠,尽快取出肺组织,4%多聚甲醛固定,取固定后的肺,左肺门水平横切,石蜡包埋、切片,厚度 5 μm,HE 染色加 Weigert 法弹力纤维染色,显微镜观察并拍照。每只大鼠选 1 张肺组织切片,每张切片随机选取直径 50-200 μm 肺细小动脉 5 支,用图像分析仪心肺血管分析软件(华东理工大学研制)测定肺细小动脉管壁面积/管总面积(vessel wall area/total area, WA/TA)和肺细小动脉中膜厚度(media thickness of pulmonary arterioles, PAMT)。

### 5 电镜标本制作及观察

放血处死大鼠,取右肺门组织,水平横切取 1 mm × 1 mm × 1 mm 大小组织,用 2.5% 戊二醛做前固定,1% 锇酸做后固定,常规方法处理,半薄切片定位, LKB-2088 型超薄切片机制片,常规染色, HITA-CHI-7501SS 型透射电镜观察并拍照。

### 6 血浆和肺匀浆血栓素 B<sub>2</sub> (thromboxane B<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>) 和 6-酮-前列腺素 (6-Keto-PGF<sub>1α</sub>) 测定

应用放射免疫法测定血栓素 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) 和前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>) 的稳定代谢产物 TXB<sub>2</sub> 和 6-Keto-PGF<sub>1α</sub>, 反映 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 含量变化。试剂由北京华英生物技术研究所提供。

### 7 COX-1 和 COX-2 的免疫组织化学检测

I 抗:兔抗大鼠多克隆抗体(Santa Cruz), 1:100 稀释。II 抗、III 抗 SABC 检测试剂盒(购自武汉博士德生物工程有限公司)。采用 4% 多聚甲醛固定的肺组织石蜡切片, 3% 过氧化氢室温处理 10 min 后, 加正常兔血清封闭, 滴加 I 抗、II 抗、SABC、DAB 显色, 阳性结果呈棕黄色。每只大鼠选 1 张肺组织切片, 每张切片随机选取直径 50-200 μm 的肺内动脉 5 支, Image-Pro Plus 5.1 软件(Media Cybernetics) 检测肺内动脉管壁平均吸光度值作为管壁 COX-1 和 COX-2 的相对含量。

### 8 COX-1 mRNA 和 COX-2 mRNA 的原位杂交检测

8.1 寡核苷酸探针 地高辛标记的多聚核苷酸探针(武汉博士德生物工程有限公司)探针序列: COX-1: ①TGGAC CTGGC TTCGG AATTC ACTGC GGC-CC; ②AGGCA CTGCT GGATG CCTTC TCTCG CCA-GA; ③CTGGT CTGCC TCAAC ACCAA GACCT GTC-CC。COX-2: ①TTATA CTGGT CCCAC ACTCA TACAT; ②CGAAG GAAGG GAATG TTATT CACAA CGTTC; ③TTATT GCAGA TGAGA TGAGA GACTG AATTG AGGCA。

**8.2 杂交过程** 取出大鼠肺组织,迅速以4%多聚甲醛固定,常规脱水,透明石蜡包埋,连续切片,厚度5 cm,脱蜡至水,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温10 min 去除内源性过氧化物酶,3% 柠檬酸稀释的胃蛋白酶消化,分别加地高辛标记的 COX - 1 和 COX - 2 寡核酸探针杂交,封闭,滴加兔抗地高辛,滴加生物素化羊抗兔 IgG,3 - 32 二氨基苯联胺(DAB)显色,阳性结果呈棕黄色。每只大鼠选1张肺组织切片,每张切片随机选取直径50 - 200 μm 的肺细小动脉5支,Image - Pro Plus 5.1 软件(Media Cybernetics),测定管壁平均吸光度值作为肺细小动脉管壁 COX - 1 mRNA 和 COX - 2 mRNA 的相对含量,参照本研究室以前报道的方法<sup>[2]</sup>。

**9 统计学处理**

数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用 SPSS12.0 软件进行组间 *t* 检验。

**结 果**

**1 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠肺动脉高压参数的影响**

慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组 mPAP、RV/(LV + S)、WA/TA 和 PAMT 显著高于正常组;红花组 mPAP、RV/(LV + S)、WA/TA 和 PAMT 显著低于慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组;3 组间 mCAP 无显著差异,见表 1。

**表 1 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠肺动脉高压参数的影响**  
 Tab 1 Effects of Safflower injection on parameters of pulmonary hypertension induced by chronic hypoxic hypercapnia in rat ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Group	mPAP(mmHg)	RV/(LV+S)	mCAP(mmHg)	WA/TA	PAMT(μm)
A	10.55 ± 0.73	0.20 ± 0.02	128.12 ± 2.44	0.38 ± 0.10	17.37 ± 1.44
B	18.35 ± 0.63 **	0.27 ± 0.03 **	129.80 ± 2.59	0.62 ± 0.09 **	31.75 ± 1.37 **
C	14.57 ± 0.73 <sup>Δ</sup>	0.23 ± 0.03 <sup>ΔΔ</sup>	126.64 ± 2.11	0.51 ± 0.02 <sup>Δ</sup>	23.22 ± 1.13 <sup>Δ</sup>

A: control; B: hypoxic hypercapnia; C: hypoxic hypercapnia + safflower injection. \*\* *P* < 0.01 vs A group; <sup>Δ</sup>*P* < 0.05, <sup>ΔΔ</sup>*P* < 0.01 vs B group.

**2 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠肺细小动脉组织结构的影响**

光镜下,正常对照组肺细小动脉内弹力板自然弯曲,平滑肌层未见明显增厚,管壁均匀一致;而慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组中膜平滑肌细胞增生,管壁增厚;红花注射液组中膜平滑肌细胞增生减轻,管腔无明显狭窄。

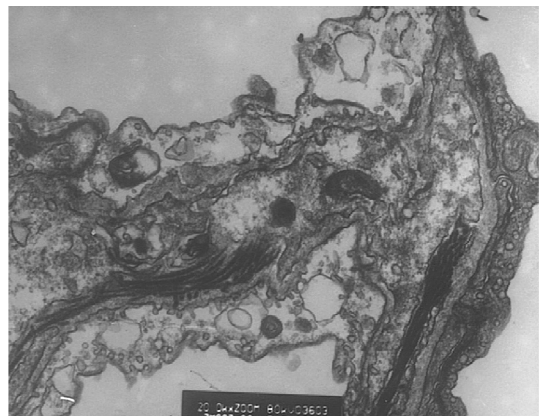
电镜下,正常对照组大鼠肺细小动脉内皮细胞扁平,中膜有 1 - 2 层平滑肌细胞,平滑肌细胞之间有散在的胶原纤维,外膜为疏松的结缔组织,有少量

成纤维细胞及胶原细胞;慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组大鼠肺细小动脉内皮细胞吞饮小泡增多,血管壁增厚,中膜平滑肌细胞增生,纤维细胞增多,胶原纤维密集,管腔明显狭窄,肺泡 II 型上皮细胞微绒毛脱落,板层小体空泡状,见图 1。红花注射液组肺细小动脉中膜平滑肌细胞增生减轻,平滑肌细胞肌丝清晰,色深,纤维细胞少,胶原纤维减少,肺泡 II 型上皮细胞微绒毛丰富、结构清晰、板层小体染色深,见图 2。



**Fig 1** The thickening of vessel wall, the proliferation of collagen fiber of lung in hypoxic hypercapnia group.

**图 1** 慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组血管壁增厚,胶原纤维增生



**Fig 2** The collagen fiber of pulmonary alveolus saeptum were significantly decreased in hypoxic hypercapnia + safflower injection group.

**图 2** 慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 红花组肺泡隔胶原纤维明显减少

**3 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠血浆、肺匀浆 TXB<sub>2</sub>、6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 含量及 TXB<sub>2</sub>/6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 的影响**

与正常对照组相比,慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组血浆和肺匀浆 TXB<sub>2</sub> 浓度、TXB<sub>2</sub>/6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 比值显著增高,6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 浓度显著下降;红花注射液对慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 引起的血浆和肺匀浆 TXB<sub>2</sub> 浓度的变化、TXB<sub>2</sub>/6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 比值有明显的抑制作用,见表 2、3。

表 2 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠血浆 TXB<sub>2</sub>、6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 含量及 TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 的影响

Tab 2 Effects of safflower injection on content of TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> and TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> in plasma of pulmonary hypertension induced by chronic hypoxic hypercapnic in rat ( $\bar{x} \pm s$ , n = 10)

Group	TXB <sub>2</sub> (ng/L)	6-Keto-PGF <sub>1α</sub> (ng/L)	TXB <sub>2</sub> /6-Keto-PGF <sub>1α</sub>
A	205.08 ± 7.26	145.61 ± 5.45	1.42 ± 0.28
B	348.30 ± 13.25**	124.00 ± 5.20**	2.75 ± 0.52**
C	262.15 ± 6.92 <sup>△△</sup>	148.88 ± 7.48 <sup>△△</sup>	1.78 ± 0.35 <sup>△△</sup>

\*\* P < 0.01 vs A group; <sup>△△</sup> P < 0.01 vs B group.

表 3 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠肺匀浆 TXB<sub>2</sub>、6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 含量及 TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 的影响

Tab 3 Effects of safflower injection on content of TXB<sub>2</sub>, 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> and TXB<sub>2</sub>/6-Keto-PGF<sub>1α</sub> in lung of pulmonary hypertension induced by chronic hypoxic hypercapnic in rat ( $\bar{x} \pm s$ , n = 10)

Group	TXB <sub>2</sub> (μg/g)	6-keto-PGF <sub>1α</sub> (μg/g)	TXB <sub>2</sub> /6-keto-PGF <sub>1α</sub>
A	32.20 ± 6.52	70.25 ± 6.27	0.45 ± 0.05
B	57.12 ± 5.87**	55.15 ± 3.48**	1.02 ± 0.08**
C	38.75 ± 6.79 <sup>△△</sup>	68.25 ± 6.50 <sup>△△</sup>	0.55 ± 0.07 <sup>△△</sup>

\*\* P < 0.01 vs A group; <sup>△△</sup> P < 0.01 vs B group.

#### 4 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠肺动脉 COX-1、COX-2 蛋白含量与 COX-1 mRNA、COX-2 mRNA 表达的影响

红花注射液组与慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组相比,大鼠肺动脉 COX-2 蛋白含量及 COX-2 mRNA 表达明显增强,见图 3、4 及表 4。而 COX-1 蛋白含量及 COX-1 mRNA 表达无明显变化,见表 4。

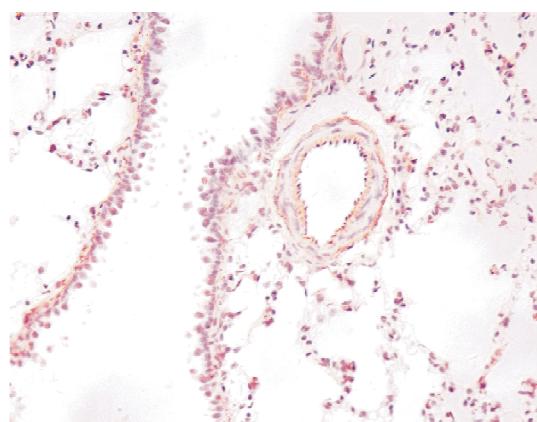


Fig 3 Hybridization *in situ* showed much COX-2 mRNA in pulmonary arterioles in hypoxic hypercapnia group.

图 3 原位杂交显示慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组大鼠肺细小动脉 COX-2 mRNA 含量增多

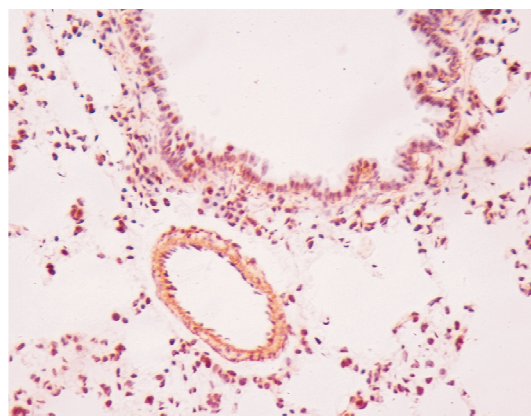


Fig 4 Hybridization *in situ* showed much COX-2 mRNA in pulmonary arterioles in hypoxic hypercapnia + safflower group.

图 4 原位杂交显示慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> + 红花组大鼠肺细小动脉 COX-2 mRNA 含量丰富

表 4 红花注射液对低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 大鼠肺细小动脉 COX-1、COX-2 表达的影响

Tab 4 Effects of safflower injection on expression of COX-1 and COX-2 protein, COX-1 and COX-2 mRNA in pulmonary arterioles of pulmonary hypertension induced by chronic hypoxic hypercapnia in rat ( $\bar{x} \pm s$ , n = 10)

Group	COX-1 protein	COX-2 protein	COX-1 mRNA	COX-2 mRNA
A	0.049 ± 0.005	0.047 ± 0.005	0.055 ± 0.006	0.045 ± 0.005
B	0.050 ± 0.005	0.082 ± 0.007**	0.054 ± 0.005	0.075 ± 0.006**
C	0.005 ± 0.006	0.130 ± 0.008 <sup>△△</sup>	0.056 ± 0.006	0.128 ± 0.007 <sup>△△</sup>

\*\* P < 0.01 vs A group; <sup>△△</sup> P < 0.01 vs B group.

### 讨 论

红花注射液是从中草药红花中提取精制而成,临床上广泛应用于心脑血管疾病,主要成分有红花苷、红花素、黄花素、总黄酮等。动物实验表明,红花注射液对血小板聚集有抑制作用,可增加血液纤维蛋白溶解活性,能显著提高大鼠的耐缺氧能力及耐疲劳能力。并具有改善微循环、扩张血管、清除氧自由基、促进 NO 生成、抑制内皮素的作用<sup>[1]</sup>。但至今尚未见红花注射液对慢性肺动脉高压作用的报道,本实验采用本研究室先期建立的更接近临床慢性阻塞性肺部疾病病理生理改变的低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 肺动脉高压动物模型,观察红花注射液对肺动脉高压和肺血管结构重建的作用。

本实验研究发现红花注射液组与慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组相比肺动脉压力、RV/LV + S 明显下降,而颈总动脉压力无明显改变。光镜下红花注射液组 WA/TA 和 PAMT 与慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组相比显著降低,电镜下观察,红花注射液组肺细小动脉中膜平滑

肌细胞增生减轻,平滑肌细胞肌丝清晰,色深,纤维细胞少,胶原纤维减少,肺泡 II 型上皮细胞微绒毛丰富、结构清楚、板层小体染色深。表明其对慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 引起的肺动脉高压和肺血管结构重建有改善作用。电镜下还可观察到少许平滑肌细胞核固缩,核膜间隙增宽,密体增多,表明红花可能存在诱导凋亡的作用。

环氧酶(COX)有两种同功酶 - COX - 1、COX - 2。COX - 1 是一种结构酶,稳定表达于多种组织中,产生具有生理作用的前列腺素(PGs),维护人体正常生理功能。COX - 2 在多数组织中不表达,当受到炎症、缺氧、内毒素及某些丝裂原的刺激时,COX - 2 可被诱导表达<sup>[3]</sup>。花生四烯酸是膜磷脂的正常组成成分,经环氧酶代谢为不稳定的前列腺素内过氧化物 PGG<sub>2</sub> 和 PGH<sub>2</sub>,后者被一种异构酶处理成均有生理活性的前列环素(PGI<sub>2</sub>)、血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、前列腺素 F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>)、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)等。TXA<sub>2</sub> 主要来自血小板,而 PGI<sub>2</sub> 则主要由血管内皮细胞生成。TXA<sub>2</sub> 与 PGI<sub>2</sub> 平衡失调在肺动脉高压形成中起着重要作用。研究发现 TXA<sub>2</sub> 具有收缩肺动脉、促进平滑肌细胞和纤维母细胞增殖的作用<sup>[4,5]</sup>,而前列环素作用则相反<sup>[6,7]</sup>。

Wort 等<sup>[8]</sup>报道,在培养的人肺动脉平滑肌细胞,COX - 2 能抑制 TNF - α 和 IFN - γ 诱导的内皮素 - 1 的释放。从 1999 年以来,特异性 COX - 2 抑制剂(SCOX - 2I)广泛应用于治疗各种急、慢性关节炎、软组织风湿病、癌性疼痛及手术后疼痛等疾病。但至今已发现存在许多问题,SCOX - 2I 导致心血管栓塞事件明显增多,可减少健康受试者尿前列环素排泄。目前认为,服用 SCOX - 2I 出现血栓可能是此类药物降低了前列环素的生成,从而导致血栓素与前列环素比值失衡<sup>[9,10]</sup>。本实验室先前的研究也发现,大鼠在低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 4 周后,肺动脉 COX - 2 基因表达增高,且与肺动脉高压呈负相关,推测 COX - 2 可能在慢性肺动脉高压形成中起调控作用。本实验发现红花注射液干预组与慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 组相比,COX - 2 基因及蛋白表达明显增强,TXB<sub>2</sub>、TXB<sub>2</sub>/6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 比值显著下降,6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 显著升高。推测在慢性低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 作用下,血管内皮细胞受损,血小板聚集,致使 TXB<sub>2</sub> 生成增多,而 6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 生成下降;红花注射液可能对 ADP 诱导的血小板聚集有抑制作用,并通过抑制 TXA<sub>2</sub> 合成酶的活性,使 TXB<sub>2</sub> 的生成减少,同时,红花注射液使肺动脉 COX - 2 表达增强,对于受损的血管内皮细胞具

有保护作用,由于 TXB<sub>2</sub> 的生成减少,使 PG 内过氧化物较多地蓄积,于是通过 PGI<sub>2</sub> 合成酶转变成 6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 增多,从而使 TXB<sub>2</sub>/6 - Keto - PGF<sub>1α</sub> 比值显著下降,这可能是红花注射液抑制低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 肺动脉高压肺血管重建的重要机制之一。以上研究表明红花注射液可能为防治 COPD、肺动脉高压较具前途的药物。

#### [参 考 文 献]

- [1] 裴永娜. 红花的药理作用和临床应用[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(2): 144 - 146.
- [2] 曾海环, 王良兴, 胡 颖, 等. 低 O<sub>2</sub> 高 CO<sub>2</sub> 对肺动脉环氧酶 - 2 基因表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2006, 22(1): 114 - 116.
- [3] 郭建友, 霍海如, 赵保胜, 等. 白细胞介素 1β 刺激对脑微血管内皮细胞 COX 活性、mRNA 表达和 PGE<sub>2</sub> 释放的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(4): 710 - 714.
- [4] Kohyama T, Liu X, Wen FQ, et al. Potentiation of human lung fibroblast chemotaxis by the thromboxane A<sub>2</sub> analog U - 46619[J]. J Lab Clin Med, 2002, 139(1): 43 - 49.
- [5] Craven PA, Studer RK, DeRubertis FR. Thromboxane/prostaglandin endoperoxide - induced hypertrophy of rat vascular smooth muscle cells is signaled by protein kinase C - dependent increases intracellular transforming growth factor - beta [J]. Hypertension, 1996, 28(2): 169 - 176.
- [6] Clapp LH, Finney P, Turcato S, et al. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 26(2): 194 - 201.
- [7] Weston MW, Isaac BF, Crain C. The use of inhaled prostacyclin in nitroprusside - resistant pulmonary artery hypertension[J]. J Heart Lung Transplant, 2001, 20(12): 1340 - 1344.
- [8] Wort SJ, Woods M, Warner TD, et al. Cyclooxygenase - 2 acts as an endogenous brake on endothelin - 1 release by human pulmonary artery smooth muscle cells: implications for pulmonary hypertension[J]. Mol Pharmacol, 2002, 62(5): 1147 - 1153.
- [9] Tseng CC, Wolfe MM. Nonsteroidal anti - inflammatory drugs[J]. Med Clin North Am, 2000, 84(5): 1329 - 1344.
- [10] Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group [J]. N Engl J Med, 2000, 343(21): 1520 - 1528.