

精氨酸及RGD肽类体外血管活性作用评价¹

吉小莉 王 峰 温宁明 (空军总医院 北京 100036)

摘要 用L-精氨酸及精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸即RGD序列的短肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-苯乙酰胺对正常血压及原发性高血压大鼠离体动脉血管的舒张作用进行了研究。结果发现：L-精氨酸和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-苯乙酰胺对于两种动物的血管平滑肌均有程度不等的舒张作用，且该舒张作用显示出剂量依赖性和内皮依赖性。药效动力学分析表明，L-精氨酸和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-苯乙酰胺舒张血管的半数有效浓度分别为 10^{-7} 和 10^{-6} mol/L，二者Ac-RGD-PEA最大舒张效应对于不同处置的不同动物约为4~20%左右。实验结果提示L-精氨酸及其衍生物对于血压的调节及高血压的治疗有一定的作用。

关键词 L-精氨酸 多肽类 血管舒张 高血压

L-精氨酸(L-arginine, L-Arg)与内皮衍生的血管舒张物质(EDRF)的关系是近十年来心血管生理的研究热点,为了解L-Arg及其短肽对离体血管的舒张作用,我们用L-Arg和自己合成的具有RGD序列的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-苯乙酰胺(Ac-RGD-PEA)对于正常及高血压大鼠的血管活性作用进行了初步的探讨。

1 材料与方法

1.1 材料

L-精氨酸 美国SIGMA公司产品;精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-苯乙酰胺(Ac-RGD-PEA)由本科化学室自己合成,高效液相色谱纯度为93%以上。

1.2 方法

成年雄性Wistar大鼠(WKY由军事医学科学院实验动物中心提供),体重250~300g,击昏后快速开胸取出主动脉,分离结缔组织后剪成2~3mm长血管环,置Krebs-Henseleit生理液(KHS, pH 7.50±0.10, 95%O₂+5%CO₂, 37±0.5°C)浴槽中稳定、预激、加2g基础张力、平衡后,依次累

积加入按等比系列(浓度范围 10^{-8} ~ 10^{-3} mol/L)配制的不同浓度的药物溶液,记录血管舒张情况。成年雄性原发性高血压大鼠(SHR由中国医学科学院阜外医院实验动物科提供),体重250~300g,实验方法同上。

2 结果

2.1 L-Arg对血管的作用

L-Arg对于正常及高血压大鼠动脉肌条均有直接舒张作用,正常大鼠的血管舒张性显著地大于高血压大鼠($P<0.05$);两种动物的血管反应均具内皮依赖性($P<0.05$)和剂量依赖性($P<0.05$)。

2.2 Ac-RGD-PEA对WKY和SHR血管的舒张作用

Ac-RGD-PEA对于正常血压及高血压大鼠的血管平滑肌有直接的舒张作用,从图2可见,较低浓度时,血管舒张曲线上升的幅度较缓,表明药物效应的发生的速度较慢,Ac-RGD-PEA舒张血管作用是内皮依赖性的,内皮完整时血管舒张能力较大,与去内皮血管反应性相比,即具有内皮依赖性和剂量依赖性($P<0.05$)。

¹ 国家自然科学基金资助项目 编号39400168

表1 精氨酸及 Ac-RGD-PEA 药效动力学参数

(N=6, M±S)

药物	动物	E _{max} (%)	K (10 ⁻⁷ M)	D ₅₀ (μmol/L)
L-ARG	WKY+ED	19.5±3.8	3.46±0.8	3.46±0.8
	WKY-ED	13.5±3.3	6.11±1.5	6.11±1.5
	SHR+ED	5.5±1.3	6.37±1.6	6.37±1.6
	SHR-ED	4.0±1.0	8.87±2.2	8.87±2.2
Ac-RGD-PEA				
Ac-RGD-PEA	WKY+ED	11.5±2.8	2.28±0.6	22.8±5.7
	WKY-ED	10.0±2.4	3.78±0.9	37.8±9.4
	SHR+ED	5.5±1.3	7.00±1.7	70.0±17.4
	SHR-ED	5.0±1.2	1.84±0.4	18.4±4.2

注: WKY, 正常血压大鼠; SHR, 原发性高血压大鼠; +/-ED: 有/无内皮

Ac-RGD-PEA 为 10⁻⁶ mol/L, L-Arg 在 10⁻⁷ mol/L。

3 讨论

一氧化氮(NO)由体内 NO 合成酶代谢 L-精氨酸上胍基而形成, 是一种内皮衍生的血管舒张因子 EDRF (Endothelium-derived relaxing factor), L-精氨酸及其衍生物产生的 NO 现已发现具有多种临床上防治心血管疾病的意义^[1], 如治疗高血压、冠心病、慢性心功能不全以及抑制血小板聚集^[2]等作用。在本实验中, L-精氨酸和 Ac-RGD-PEA 对于正常血压及高血压大鼠的血管平滑肌均有程度不等的舒张作用, 且这种作用具有内皮依赖性和剂量依赖性。实验结果提示 L-精氨酸和 Ac-RGD-PEA 对于血压有一定的调节作用, 对高血压病的防治可能有一定的临床前景。

较高浓度时 L-精氨酸和衍生物 Ac-RGD-PEA 对于血管舒张作用强度相似, 但在低浓度时两者的作用强度有差异 (P<0.05), L-精氨酸的作用大于 Ac-RGD-PEA。L-精氨酸和 Ac-RGD-PEA 的作用是在体内 NO 合成酶的作用下生成 NO 而发挥作用, NO 的生成取决于 L-精氨酸上取代基的性质^[3], 而这种取代基的性质决定了药物效应的大小与产生药物效应的时间的快慢。在相同实验条件下, L-精氨酸和 Ac-RGD-PEA 作用的差异可能与取代基有关, 但确切机制尚有待进一步的深入研究。

(下转第18页)

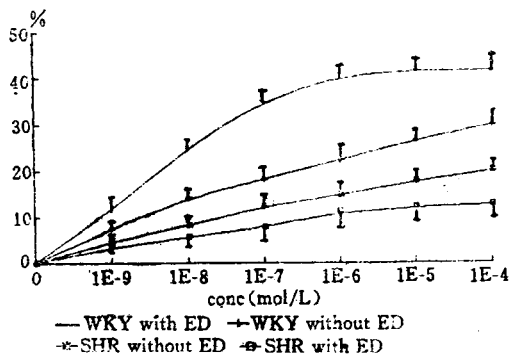


图1 L-Arg 对 WKY 和 SHR 血管的舒张作用

对比图1和图2可以发现, 高浓度时二者舒张血管的活性相似, 但在低浓度时, L-Arg 产生血管舒张效能大于 Ac-RGD-PEA, 表明 L-Arg 产生效应的时间快于 Ac-RGD-PEA。

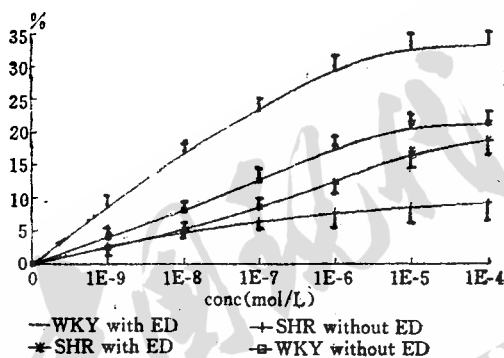


图2 Ac-RGD-PEA 对 WKY 和 SHR 血管的舒张作用

2.3 精氨酸和 Ac-RGD-PEA 舒张血管作用的药物效动力学

精氨酸及其有机衍生物舒张血管作用的效动力学参数用 Scatchard 法计算, 所得结果见表1。

从药效动力学参数可以看出, 二种药物中 E_{max} 值最大即效应最强 L-Arg 和 Ac-RGD-PEA 对于 WKY 血管平滑肌 (内皮完整) 的作用, 而对于 SHR 血管平滑肌的作用最弱, 每一种药物对于 WKY 和 SHR 均具有内皮依赖性, 内皮完整的血管平滑肌反应效应大于去内皮血管平滑肌, WKY 的反应性大于 SHR, 提示高血压大鼠对于精氨酸及 Ac-RGD-PEA 的反应性降低, M 值 (EC₅₀)

(上接第11页)

参 考 文 献

- 1 John B Warren, Francoise Pons and Adrian JB Brady. Nitric Oxide biology: implications for cardiovascular therapeutics Cardiovasc Res 1994; 28: 25—30.
- 2 王建昌, 温守明等. RGD 肽类血小板聚集抑制剂

的研究. 空军总医院学报 1994; 10(3):128—129.

- 3 Farhat MY, Rawmell PW, and Thomas G. Endothelium-mediated effects of N-substituted arginine on the isolated perfused rat kidney. J Pharmacol Exper Ther 1990; 255; 473—477.

收稿日期: 1995—03—21

Vasodilative Effects of L-arginine and RGD Peptide to Isolated Aortic
Rings of WKY and SHR Rats

Ji Xiao-Li, Wang Feng, Wen Shou-ming

(Department of Clinincal Pharmacology, General Hospital of Air Force,
Beijing 100036)

Abstract The study investigated the effects of L-arginine and its analoguc Ac-Arg-Gly-Asp-NHC₂H₄C₆H₅(AC-RGD-PEA) in vascular tissucs of normotensive and hypertensiverats. Rat aortic rings, with or without endothelium, were suspended inorgan chambers for the measure-ment of isometric tension. L-arginine and Ac-RED-PEA evoked concentration-dependent relax-ation in aortic rings both with and without endothelium arranged with 10^{-9} to 10^{-3} mol/L. The vasodilater effects showed the endothelium dependence. The pharmacodynamic parameters exerted that the half effective concentration (EGD)] were 10^{-7} for L-arginine and 10^{-5} mol/L for Ac-RGD-PAE respectively, both L-arginine and Ac-RGD-PAE maximum effects were responcees about 4—20% vasodilation. The results suggesled that L-arginine and Ac-RGD-PEA may be a role in the regulation of bloodpressure and therapeutic effect for hypertension.

Key words L-arginine, Polypeptides vasodilation, hypertension

(on page 10)