

3, 5, 4'-三甲基白藜芦醇对豚鼠心室肌细胞钠电流和钾电流的影响

杜景霞^{1,2}, 陈静波², 杨斐², 李艳¹, 王建刚¹, 金满文²(1.河南科技大学医学院药理教研室, 洛阳 471000; 2.华中科技大学同济医学院, 武汉 430030)

摘要: 目的 研究 3, 5, 4'-三甲基白藜芦醇(trans-resveratrol derivative 3,5,4'-trimethoxystilbene, TMS)对豚鼠心室肌细胞钠电流(I_{Na})和钾电流(I_{K1})的直接作用, 探讨其心肌保护作用。方法 用全细胞膜片钳技术记录 TMS 对单个心室肌细胞 I_{Na} 和 I_{K1} 的作用。结果 TMS($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可快速抑制豚鼠心室肌细胞 I_{Na} , 用药后 3 min 左右即开始起效, 10 min 时抑制率为 $(36.8\pm 5.6)\%$ ($P<0.005$), 洗脱后可完全恢复; $1, 3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMS 未影响 I_{Na} 大小。TMS 不改变 I_{Na} 的最大激活电压, 也不影响 I_{K1} 的大小。 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 使半数最大失活电压($V_{1/2}$)由 $(-87.0\pm 3.3)\text{mV}$ 变化到 $(-96.7\pm 3.5)\text{mV}$ ($P<0.001$), 使失活曲线斜率(S)由 $(4.9\pm 0.3)\text{mV}$ 变化到 $(5.4\pm 0.3)\text{mV}$ ($P<0.01$); 使半数最大激活电压($V_{1/2}$) $(-38.9\pm 1.4)\text{mV}$ 变化到 $(-47.3\pm 1.3)\text{mV}$ ($P<0.001$), 未改变激活 S。结论 TMS 可直接作用于豚鼠心室肌细胞, 快速抑制 I_{Na} , 且此作用快速、可逆。

关键词: 3, 5, 4'-三甲基白藜芦醇; 心室肌细胞; 钠电流; 钾电流

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)03-0192-06

作者简介: 杜景霞, 女, 硕士, 讲师 Tel: 13721699515 E-mail:dujingxia2005@163.com

Effects of 3,5,4'-Trimethoxystilbene on Sodium and Potassium Current in Guinea Pig Ventricular Myocytes

DU Jingxia^{1,2}, CHEN Jingbo², YANG Fei², LI Yan¹, WANG Jiangang¹, JIN Manwen² (1. Medical College of Henan University of Science and Technology, Pharmacology Department, Luoyang 471000, China; 2. Department of Pharmacology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of trans-resveratrol derivative 3,5,4'-trimethoxystilbene(TMS) on sodium current(I_{Na}) and potassium current(I_{K1}) in guinea pig ventricular myocytes, and to investigate the mechanism of cardioprotection. **METHODS** Single cardiac myocytes were isolated by enzyme, and the effect were assessed by applying whole-cell patch clamp technique. **RESULTS** TMS($10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) was shown to inhibit I_{Na} of guinea pig ventricular myocytes and acted quickly (about 3 min), and the inhibition ratio was $(36.8\pm 5.6)\%$ ($P<0.005$) in 10 mins, and its effects were reversible completely after a 10 min washout. 1, $3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMS didn't decrease I_{Na} . The maximal activating voltage of I_{Na} and I_{K1} were not changed. For availability, $V_{1/2}$ and S were $(-87.0\pm 3.3)\text{mV}$ and $(4.9\pm 0.3)\text{mV}$ for control and $(-96.7\pm 3.5)\text{mV}$ ($P<0.001$) and $(5.4\pm 0.3)\text{mV}$ ($P<0.01$) in $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMS. For activation, $V_{1/2}$ were $(-38.9\pm 1.4)\text{mV}$ for control and $(-47.3\pm 1.3)\text{mV}$ ($P<0.001$) in $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMS, S could not be changed. **CONCLUSION** TMS can exhibit direct inhibitory effects on I_{Na} in guinea pig ventricular myocytes, and these effects were reversible completely.

KEY WORDS: 3, 5, 4'-trimethoxystilbene; ventricular myocytes; sodium current; potassium current

白藜芦醇(RES)是一种非黄酮类多酚化合物, 化学名为 3, 5, 4'-三羟基-反-二苯代乙烯(3, 5, 4'-trihydroxystilbene)。天然的 RES 存在于葡萄皮、花生及中药虎杖等 72 种植物中, 是一种植物抗毒素, 在恶劣环境或是在植物受到霉菌感染时产生^[1]。1992 年 Seimann 和 Creasy 报道在红葡萄酒中发现了 RES 的存在^[2]。RES 是红葡萄酒中发挥心血管保护作用的主要功能成分之一, 对其保护机制研究较多, 包括抗氧化^[3-4], 抑制血小板聚集^[5], 增加 eNOS 和 nNOS 的表达并提高其活性而舒张血管^[6-7], 抗血管平滑肌细胞增殖^[8], 抑制血管紧张素 II 引起的心肌细胞肥大^[9]、抗心律失常^[6]等作用。也有报道 RES 对豚鼠心室肌细胞钠、钙电流的快速抑制作用^[10-11]。TMS 是 RES 的甲基化衍生物, 已证明其有抗血管增殖^[12]、抗炎抗过敏^[13]、抗肿瘤^[14]等作用, 且作用强度优于 RES, 尚未见 TMS 对心肌细胞电生理参数的作用报道。鉴于 TMS 可能更具应用前景, 本试验探讨 TMS 对豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 和 I_{K1} 的影响, 观察是否有直接的作用, 探讨其心肌保护机制。

1 材料与方法

1.1 溶液和试剂

Tyrod 液成分: NaCl, KCl, CaCl_2 , MgCl_2 , NaH_2PO_4 , Glucose, HEPES 分别为 135, 5.4, 1.8, 1, 0.33, 10, $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 用 NaOH 调节 pH 至 7.3。无钙台氏液为 Tyrod 液中去掉 CaCl_2 。记录 I_{Na} 的电极外液: NaCl, choline-Cl, CsCl, MgCl_2 , HEPES, CaCl_2 , Glucose 分别为 5, 120, 20, 1,

5, 1, $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 用 CsOH 调节 pH 至 7.3, 加入 $200\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ CdCl_2 阻断 Ca^{2+} 电流。记录 I_{Na} 的电极内液: NaCl, CsCl, CsF, MgCl_2 , Cs-EGTA, HEPES, Mg-ATP, GTP 分别为 5, 110, 20, 2.5, 5, 5, 5, $0.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 用 CsOH 调节 pH 至 7.3。记录 I_{K1} 的电极外液为 Tyrod 液, 加入 $200\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ CdCl_2 阻断 Ca^{2+} 电流, 加入 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TTX 阻断 Na^+ 电流。记录 I_{K1} 的电极内液: KCl, K-glutamate, $\text{MgCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Mg-ATP, EGTA, HEPES, GTP 分别为 20, 110, 1.0, 5, 5, 10, $0.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 用 KOH 调节 pH 至 7.2。保存细胞用的 KB 液成分: KCl, KH_2PO_4 , Glucose, HEPES, Taurine, MgSO_4 , Potassium glutamate, EGTA 分别为 10, 10, 20, 10, 10, 1.8, 120, $0.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 用 KOH 调节 pH 至 7.2。

RES 从湖南洪江华光生物有限责任公司购进, 批号: 20040408, 纯度 99.11%。TMS 由华中科技大学同济医学院食品药品评价中心合成, 批号: 20060701, 纯度 99.9%。临用前用二甲基亚砜(DMSO)溶解, 配制成储备液浓度为 $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 避光保存。临用前稀释至少 1 000 倍。胶原酶 II 型和蛋白酶 E 购自 Worthington 公司。HEPES, BSA, EGTA, choline-Cl, Taurine, Mg-ATP, GTP, K-glutamate 均为 Sigma 公司产品。其余药品为国产分析纯。

1.2 豚鼠心室肌细胞分离

采用酶解法制备单个心室肌细胞。体重 280~330 g 的豚鼠, ♀ ♂ 不拘, 经 20%氨基甲酸乙

酯($120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)腹腔麻醉后进行气管插管,开胸,下腔静脉给予肝素 $500 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$,分离主动脉并插管,肺动脉减压,迅速取下心脏在 37°C 恒温 and 供氧 ($100\% \text{ O}_2$) 条件下行 Langendorff 灌流(主动脉压 70 cm 水柱)。先以 Tyrode 液灌流 3 min ,再以无钙台氏液冲洗 3 min 后,用含 II 型胶原酶 10.5 mg ,蛋白酶 E 1.05 mg ,BSA 25 mg 的无钙台氏液 25 mL 循环灌流 $35\sim 40 \text{ min}$,取下心脏,除去心房,取一小块儿左室心肌,稍剪后置于 KB 液中轻轻吹打至细胞分离,即得到分离的单个心肌细胞。细胞放于 4°C 保存,静置 $1\sim 2 \text{ h}$ 后用于实验。

1.3 全细胞膜片钳记录

采用全细胞膜片钳记录方法,在电压钳制下记录心肌细胞 I_{Na} 和 I_{K1} 。吸取细胞保存液数滴,加入 1 mL 细胞池内,待细胞沉底贴壁后,用细胞外液灌流,直至实验结束停止灌注。在倒置显微镜下选择横纹清晰无颗粒感,膜光滑完整,立体感强的杆状静止细胞为实验对象。 I_{Na} 记录在 20°C 左右完成, I_{K1} 记录在室温下(23°C 左右)完成。

玻璃毛坯(外径 1.5 mm ,南京泉水教学实验器材厂),经微电极拉制仪(Sutter, Japan)两步拉制后,尾端注射充灌电极内液。将电极固定于电极把持器上,通过把持器侧面吸管给予电极尖端一定正压并使其进入液面,记录 I_{Na} 入水电阻为 $1.0 \text{ M}\Omega$ 左右,记录 I_{K1} 入水电阻为 $2.5 \text{ M}\Omega$ 左右。补偿液接电位后,调节三维操纵器并用微调将电极尖端移向细胞表面,放掉正压,轻施负压进行封接,使封接电阻达 $1 \text{ G}\Omega$ 以上,即形成高阻封接。补偿 CFast 后,继续施加脉动负压冲破膜片形成全细胞记录模式。 I_{Na} 和 I_{K1} 钳制电位分别为 -100 mV 和 -50 mV ,补偿串联电阻 R_s (记录 I_{Na} 的 $R_s < 2.5 \text{ M}\Omega$,值稳定)和 CSlow,以减少钳位误差和记录信号的失真。通过膜片钳放大器(HEKA, EPC-10, Germany)发放刺激冲动,激发的电流信号经 AgCl-Ag 电极引导、放大器放大,由 A/D 转换器转换为数字信号,存于硬盘中以备分析。电流信号经截止频率 2.9 kHz 的四阶贝塞尔低通滤波,采样频率 5 kHz 。

1.4 数据处理

实验资料采用“PULSE+PULSEFIT”软件包测定,资料分析和图表处理采用 Excel 和 Sigma Plot 软件。试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行统计。

2 结果

2.1 豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 随时间变化的特点

形成全细胞模式后,在电压钳模式下,保持电位 -130 mV ,给予幅值 -35 mV ,时程 40 ms 的去极化刺激引出一内向电流 I_{Na} 。连续观察 50 min 豚鼠心室肌细胞 I_{Na} ($n=9$) 的变化,见图 1。可见从破膜后 13 min 至 50 min 电流处于稳定状态,给药及洗脱均在这段时间内完成。

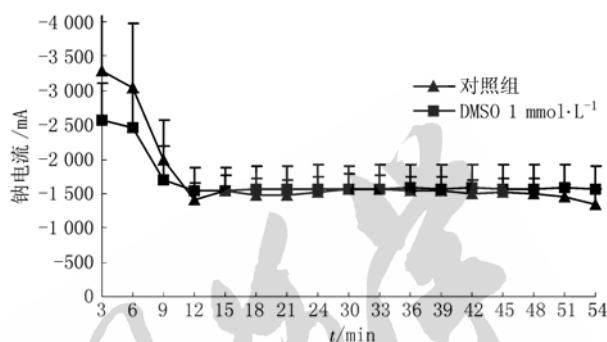


图 1 豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 的时间依从性以及 DMSO 对它的影响 ($n=9$)

Fig 1 Time-dependent of I_{Na} and the effect of DMSO on it in guinea pig ventricular myocytes ($n=9$)

2.2 DMSO 对豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 的影响

DMSO 用钠外液稀释 1000 倍后持续灌注细胞,实验方法同上,可以看出 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ DMSO 对 I_{Na} 没有任何影响,见图 1。

2.3 TMS 对豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 的影响

实验方法同上,观察 TMS ($1, 3, 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 对心室肌细胞 I_{Na} 的作用。发现 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ TMS 降低 I_{Na} 峰值,作用快 (3 min 左右), 10 min 时抑制率为 $(36.8 \pm 5.6)\%$ ($P < 0.005$),洗脱后可完全恢复。 $1, 3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对 I_{Na} 抑制率分别为 $(5.5 \pm 0.9)\%$, $(4.7 \pm 0.7)\%$,均不具明显的抑制作用 ($P > 0.05$),见图 2。

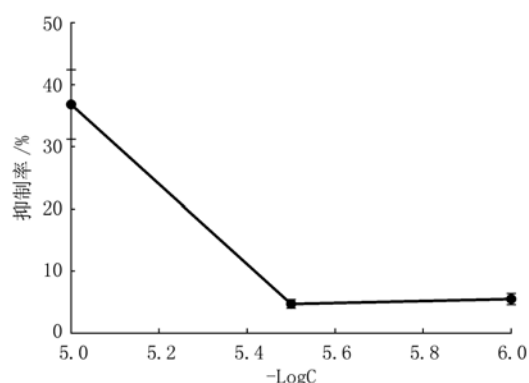


图 2 TMS 对豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 的抑制百分率

Fig 2 Percent change of I_{Na} after TMS in guinea pig ventricular myocytes

2.4 TMS 对豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 电流-电压曲线 (I-V 曲线) 的影响

保持电位 -130 mV, 以 5 mV 的阶跃, 给予 $(-80 \sim +15)$ mV, 时程 40 ms, 频率 0.1 Hz 的去极化脉冲, 得到 I_{Na} 的 I-V 曲线。本实验条件下, 豚鼠心室肌细胞的最大激活电压在 -30 mV 左右, 加入 TMS $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 8 min 后, 最大激活电压不变, 但各电压条件下的 I_{Na} 峰值均降低, 在 -30 mV, I_{Na} 从给药前的 (-13.31 ± 3.6) pA/pF 降低到 (-9.49 ± 3.27) pA/pF ($n=7$), 见图 3。

2.5 TMS 对豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 稳态激活和失活曲线的影响

采用标准双脉冲刺激法研究 I_{Na} 的失活。保持电位 -130 mV, 预先给以 5 mV 间距, 幅值 $(-130 \sim -55)$ mV, 频率 0.1 Hz, 时程 1000 ms 的去极化条件刺激脉冲, 每次条件刺激后将膜电位钳制在 -35 mV 上 25 ms, 记录峰电流。以记录的 I_{Na} 与最大激活时的 I_{max} 之比 (即 availability) 对条件脉冲电压作图得出 I_{Na} 的失活曲线。 I_{Na} 的稳态激活曲线是跟据 I-V 计算所得, 电导 g 是各个脉冲电压下的电流与相应的脉冲电压之比, 然后计算出 g/g_{max} (即 activation) 对条件脉冲电压作图得出 I_{Na} 的激活曲线。根据 Boltzmanne 方程 $y=1/(1+\exp(V_m-V_{1/2})/S)$ 对上述二曲线进行拟合, 得到失活 $V_{1/2}$ 为 (-87.0 ± 3.3) mV, S 值为 (4.9 ± 0.3) mV (3 个样本 $n=5$), $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMS 分别使失活 $V_{1/2}$ 和 S 变化至 (-96.7 ± 3.5) mV ($P<0.001$) 和 (5.4 ± 0.3) mV

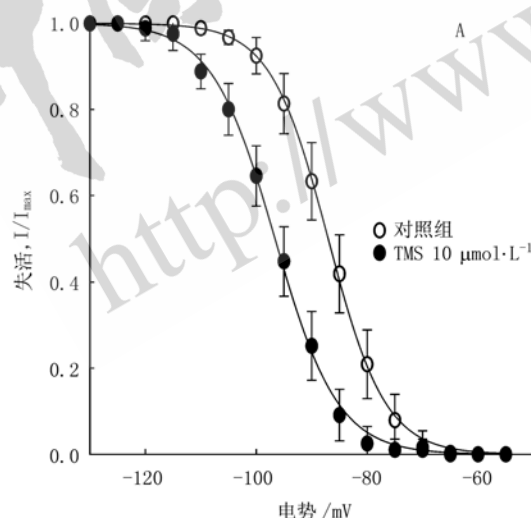


图 4 激活和失活曲线均左移, 符合 Boltzmann 分布

A-电压依赖性失活曲线; B-电压依赖性激活曲线

Fig 4 Negative shift of activation and availability curve, they fitted to Boltzmann distribution

A-voltage dependence of availability; B-voltage dependence of activation

($P<0.01$)。得到激活 $V_{1/2}$ 为 (-38.9 ± 1.4) mV, S 值为 (-6.0 ± 0.4) mV (3 个样本 $n=5$), $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMS 分别使激活 $V_{1/2}$ 和 S 变化至 (-47.3 ± 1.3) mV ($P<0.001$) 和 (-5.2 ± 0.7) mV, 但不具统计学差异, 见图 4。

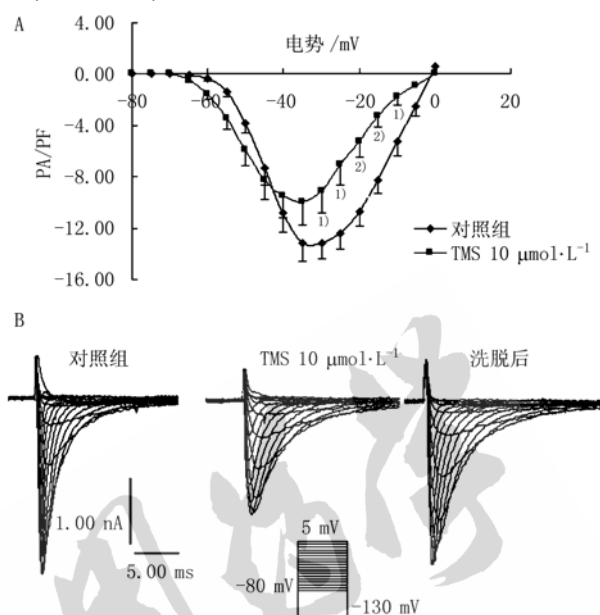


图 3 TMS ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 抑制豚鼠心室肌细胞 I_{Na} ($n=5$, $\bar{x} \pm s$)

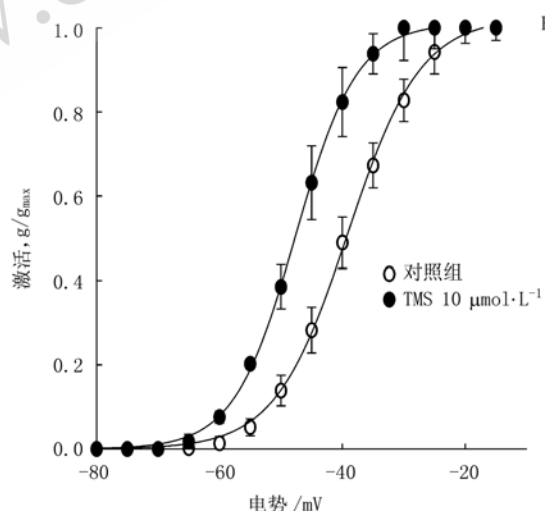
A-TMS ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 用药前后 I-V 曲线的变化, $^1P<0.05$, $^2P<0.01$; B-给药前后代表性的示例图

注: 钳制点位 -130 mV, 串刺激从 $(-80 \sim +5)$ mV, 阶跃 5 mV, 频率 0.1 Hz

Fig 3 TMS ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) blocks I_{Na} in guinea pig ventricular myocytes ($n=5$, $\bar{x} \pm s$)

A-control current-voltage (I-V) relationships and with TMS ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $^1P<0.05$, $^2P<0.01$; B-control representative recording and protocol

Note: series stimulus from -130 mV to between -80 mV and $+5$ mV at 0.1 Hz



2.6 TMS 对豚鼠心室肌细胞 I_{K1} 的影响

保持电位 -50 mV ，以 10 mV 的阶跃，给予 $(-100\sim+40)\text{ mV}$ ，时程 300 ms ，频率 0.1 Hz 的方波脉冲刺激，得到一系列不随时间改变的稳态电流即 I_{K1} 。它在超极化时为内向电流，电流幅值较大，当去极化时转变为外向电流，并呈现很强的内向整流特性，加入 TMS $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 15 min 并未看到 I_{K1} 的变化。

3 讨论

在神经、心脏和骨骼肌等可兴奋组织，细胞膜上的钠通道在跨细胞膜动作电位的除极化过程中执行着传导钠离子电流的功能。钠离子通道活动异常将会导致一系列疾病的发生，如在心脏，钠离子通道活动紊乱，会影响心肌的电生理特性，出现心律失常等严重后果。很多药物都是通过影响钠离子通道而发挥治疗作用的，如 I 类抗心律失常药、局麻药及某些抗癫痫药等。

心肌细胞膜上存在着大量的钠-钙交换体 ($I_{Na/Ca}$)，它是一种双向转运蛋白，正常状态下，钠-钙交换电流以内向电流为主，使细胞内钙离子外排，这是维持胞内钙离子浓度的重要机制之一。 $I_{Na/Ca}$ 对细胞内 Na^+ 浓度的变化十分敏感。心肌细胞内 Na^+ 浓度的升高促使 $I_{Na/Ca}$ 反向转运，导致 Ca^{2+} 内流，并由此诱发肌浆网释放 Ca^{2+} ，最终使得胞内 Ca^{2+} 增加^[15]，致胞内钙稳态的破坏。

胞内钙稳态的破坏在再灌注损伤的发展中起重要作用^[16]。缺血再灌时使心肌细胞恢复正常的钙稳态，挛缩带坏死和梗死面积均可受到抑制。已有报道 RES 对豚鼠心室肌细胞钙、钠电流具有快速抑制作用^[10-11]，二者相辅相成保护心肌免受胞内钙超载的损伤。TMS 是 RES 的甲基化衍生物，结构相似。RES 在心血管方面的保护作用已深为人知，而对 TMS 的心血管保护作用还知之甚少。

先前的研究表明 RES($10, 30, 100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 浓度依赖性的抑制豚鼠心室肌细胞 I_{Na} ，对 I_{Na} 的抑制率分别为 $(6.7\pm 2.7)\%$ ， $(17.3\pm 3.1)\%$ 和 $(52.7\pm 10.2)\%$ 。本试验发现 TMS 对豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 也具有类似于 RES 的快速抑制作用，洗脱后也可完全恢复，且药效显著强于 RES， $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TMS 对 I_{Na} 抑制率为 $(36.8\pm 5.6)\%$ ， $1, 3\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对 I_{Na} 抑制率分别为 $(5.5\pm 0.9)\%$ ， $(4.7\pm 0.7)\%$ 。先前的研究已证实甲基化衍生物 TMS 作用强于 RES，如抗血管增殖、抗炎抗过敏、抗肿瘤等，笔者的试

验更进一步证实了此作用。可见，甲基化衍生物 TMS 比 RES 更具有潜在的心肌保护作用。

I_{K1} 通道表达普遍，功能多样，如调控静息膜电位、维持细胞内钾稳态、控制心脏节律和激素分泌等。在大多数细胞(包括心肌细胞、骨骼肌细胞和内分泌细胞等)的主要作用是维持细胞静息膜电位，也参与心脏的复极末期。因此对 I_{K1} 电流的生理调控将会对细胞兴奋性有显著影响。本试验研究发现 TMS 不影响 I_{K1} ，说明它在发挥其他药理学作用的同时并不影响心室肌的兴奋性，因此对于稳定正常的心脏节律具有一定的作用。但是 TMS 对钙电流是否具有直接作用，对钠电流和钙电流的直接作用是否与心肌保护密切相关，还需要进一步的药理学实验证实，笔者的试验为此奠定了一定的基础。

REFERENCES

- [1] JANG M, CAI L, UDEANI G O, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes [J]. *Science*, 1997, 275(5297): 218-220.
- [2] SIEMANN E H, CREASY L L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine [J]. *Am J Enol Vitic*, 1992, 43 (1): 49-52.
- [3] PARTHA S R, MAULIK G, GERALD A C, et al. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27 (1/2):160-169.
- [4] CAO Z, LI Y. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 489(1/2): 39-48.
- [5] PENDURTHI U R, WILLIAMS J T, RAO L V. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(2): 419-426.
- [6] HUNG L M, SU M J, CHEN J K, et al. Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(6): 774-781.
- [7] ABDALLA M, MOWAFY E. Resveratrol activates membrane-bound guanylyl cyclase in coronary arterial smooth muscle: a novel signaling mechanism in support of coronary protection [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(5): 1218-1224.
- [8] POUSSIER B, CORDOVA A C, BECQUEMIN J P, et al. Resveratrol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis [J]. *J Vasc Surg*, 2005, 42(6): 1190-1197.
- [9] CHENG T H, LIU J C, LIN H, et al. Inhibitory effect of resveratrol on angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004, 369(2): 239-244.
- [10] REGINALD L, MARK A S, KENNETH T M, et al. The red

- wine polyphenol, resveratrol, exerts acute direct actions on guinea-pig ventricular myocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 519(1-2): 1-8.
- [11] DU J X, ZHANG X H, HU Y, et al. Effects of resveratrol on sodium current in guinea pig ventricular myocytes [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2008, 25(4): 290-293.
- [12] BELLERI M, RIBATTI D, NICOLI S, et al. Antiangiogenic and vascular-targeting activity of the microtubule-destabilizing trans-resveratrol derivative 3,5,4'-trimethoxystilbene [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(5): 1451-1459.
- [13] MATSUDA H, TEWTRAKUL S, MORIKAWA T, et al. Anti-allergic activity of stilbenes from Korean rhubarb (*Rheum undulatum* L): structure requirements for inhibition of antigen-induced degranulation and their effects on the release of TNF-alpha and IL-4 in RBL-2H3 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(18): 4871-4876.
- [14] SCHNEIDER Y, CHABERT P, STUTZMANN J, et al. Resveratrol analog (Z)-3,5,4'-trimethoxystilbene is a potent anti-mitotic drug inhibiting tubulin polymerization [J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(2): 189-196.
- [15] LEVI A J, SPITZER K W, KOHMOTO O, et al. Depolarization induced Ca entry via Na-Ca exchange triggers SR release in guinea-pig cardiac myocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1994, 266(4): H1422-H1433.
- [16] GROSS G J, KERSTEN J R, WARLTIER D C. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(5): 1898-1904.

收稿日期: 2009-05-08