

[文章编号] 1674-8115(2011)04-0392-05

· 论著 ·

## 蛋白激酶 C 不同亚型对丙泊酚血管舒张作用的影响

温翔宇<sup>1,2</sup>, 王莉<sup>1</sup>, 崔永耀<sup>3</sup>, 江伟<sup>1</sup>

(1. 上海交通大学附属第六人民医院麻醉科, 上海 200233; 2. 苏州大学研究生部, 苏州 215006; 3. 上海交通大学 基础医学院 药理学教研室, 上海 200025)

[摘要] 目的 探讨丙泊酚的血管舒张作用与蛋白激酶 C (PKC) 不同亚型间的关系。方法 将 SD 大鼠胸主动脉环随机分为内皮完整组( $n=36$ )和去内皮组( $n=36$ ), 每组各分 6 个亚组:① $10 \text{ nmol/L Go6976} + 1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + 丙泊酚处理组( $n=6$ );② $10 \mu\text{mol/L Rottlerin} + 1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + 丙泊酚处理组( $n=6$ );③ $2 \mu\text{mol/L PKC}\epsilon\text{-Pseudo}$ (假底物) +  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + 丙泊酚处理组( $n=6$ );④ $2 \mu\text{mol/L PKC}\theta\text{-Pseudo}$  +  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + 丙泊酚处理组( $n=6$ );⑤ $2 \mu\text{mol/L PKC}\zeta\text{-Pseudo}$  +  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + 丙泊酚处理组( $n=6$ );⑥ $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + 丙泊酚处理组(对照组,  $n=6$ )。PKC $\alpha$  抑制剂 Go6976、PKC $\delta$  抑制剂 Rottlerin、PKC $\zeta$ 、 $\theta$  和  $\epsilon$  假底物孵育血管环 30 min 后, 加  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  收缩血管环达峰值, 每 15 min 加递增浓度的丙泊酚( $1 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ), 观察血管张力的变化。结果 内皮完整时, Go6976、PKC $\epsilon$  假底物和 PKC $\theta$  假底物减小丙泊酚引起的血管舒张幅度, 与内皮完整的对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); Rottlerin 抑制丙泊酚的血管舒张效应, 且在  $1 \times 10^{-6}$  ~  $5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$  丙泊酚作用时将舒张效应转为收缩( $P < 0.05$ )。去内皮时, Rottlerin、PKC $\epsilon$  假底物和 PKC $\theta$  假底物分别增大相同浓度丙泊酚作用下的血管舒张幅度, 与去内皮对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); Go6976 和 PKC $\zeta$  假底物分别增大  $1 \times 10^{-5}$  ~  $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  丙泊酚作用下的血管舒张幅度( $P < 0.05$ )。结论 PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\theta$  参与了内皮完整时丙泊酚引起的血管舒张。

[关键词] 丙泊酚; 胸主动脉; 血管舒张; 蛋白激酶 C

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.04.002

[中图分类号] R614

[文献标志码] A

## Effects of different protein kinase C isoforms on vasodilation induced by propofol

WEN Xiang-yu<sup>1,2</sup>, WANG Li<sup>1</sup>, CUI Yong-yao<sup>3</sup>, JIANG Wei<sup>1</sup>(1. Department of Anesthesiology, The Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China;  
2. Department Postgraduate, Soochow University, Suzhou 215006, China; 3. Department of Pharmacology, Basic Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Objective To investigate the relationship between propofol-induced vasodilation and different protein kinase C (PKC) isoforms. Methods Vascular rings of SD rats were randomly divided into endothelium-intact group ( $n=36$ ) and endothelium-denuded group ( $n=36$ ), and each group was divided into 6 subgroups: ① $10 \text{ nmol/L Go6976} + 1 \times 10^{-6} \text{ mol/L norepinephrine (NA)}$  + propofol group ( $n=6$ ); ② $10 \mu\text{mol/L Rottlerin} + 1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + propofol group ( $n=6$ ); ③ $2 \mu\text{mol/L PKC}\epsilon\text{-Pseudo}$  +  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + propofol group ( $n=6$ ); ④ $2 \mu\text{mol/L PKC}\theta\text{-Pseudo}$  +  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + propofol group ( $n=6$ ); ⑤ $2 \mu\text{mol/L PKC}\zeta\text{-Pseudo}$  +  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + propofol group ( $n=6$ ); ⑥ $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  + propofol group (control group,  $n=6$ ). PKC $\alpha$  inhibitor Go6976, PKC $\delta$  inhibitor Rottlerin, PKC $\zeta$ -Pseudo, PKC $\theta$ -Pseudo and PKC $\epsilon$ -Pseudo were used to pretreat isolated thoracic aorta rings for 30 min. Then  $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L NA}$  evoked a steady maximal vasoconstriction, propofol was added in progressively increasing cumulative concentrations at a 15 min interval ( $1 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  and  $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ), and the changes of vascular tone were observed.

Results In endothelium-intact group, compared with endothelium-intact group, Go6976, PKC $\epsilon$ -Pseudo and PKC $\theta$ -Pseudo inhibited propofol-induced vasodilation ( $P < 0.05$ ). Rottlerin also inhibited propofol-induced vasodilation, and even

[基金项目] 国家自然科学基金(30972842); 上海市自然科学基金(09ZR1424000) (National Natural Science Foundation of China, 30972842; Shanghai Municipal Natural Science Foundation, 09ZR1424000)。

[作者简介] 温翔宇(1983—), 女, 硕士生; 电子信箱: wxyzjh@126.com。

[通信作者] 王莉, 电子信箱: liwang1118@hotmail.com。

reversed the effect ( $1 \times 10^{-6}$  to  $5 \times 10^{-5}$  mol/L propofol) ( $P < 0.05$ ). In endothelium-denuded group, compared with endothelium-denuded control group, Rottlerin, PKC $\theta$ -Pseudo and PKC $\epsilon$ -Pseudo enhanced propofol-induced vasodilation ( $P < 0.05$ ), and Go6976 and PKC $\zeta$ -Pseudo enhanced vasodilation induced by  $1 \times 10^{-5}$  to  $1 \times 10^{-4}$  mol/L propofol ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** PKC $\alpha$ , PKC $\delta$ , PKC $\epsilon$  and PKC $\theta$  involve in propofol-induced vasodilation in intact endothelium.

[Key words] propofol; thoracic aorta; vasodilatation; protein kinase C

丙泊酚在麻醉诱导和维持过程中导致的低血压对心血管疾病患者有害。丙泊酚对人体血管系统的影响复杂, 可影响体内外实验时的动、静脉循环<sup>[1]</sup>。体外血管研究发现, 丙泊酚可能影响细胞过程如内皮细胞功能<sup>[2]</sup>、钙信号<sup>[3]</sup>和交感神经传递<sup>[4]</sup>。丙泊酚引起的低血压还与其对中枢神经系统的影响有关<sup>[1]</sup>。

体外血管实验<sup>[5]</sup>证实, 丙泊酚通过两种机制引起血管舒张:一种是内皮依赖机制, 包括前列腺素的合成、一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成和内皮源性超级化因子的释放;另一种是丙泊酚对血管平滑肌的直接舒张作用。有研究<sup>[6]</sup>报道, 丙泊酚诱导的低血压与NO有关, 而内皮细胞中的NO大部分由活化的内皮源性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)合成。有研究<sup>[7-10]</sup>证实, 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)参与调节eNOS的功能和NO合成。PKC表达或活性的变化与动脉粥样硬化、循环障碍、心肌缺血再灌注损伤和休克有关<sup>[11-14]</sup>。本研究用离体大鼠胸主动脉血管环模型进行实验, 旨在了解PKC与丙泊酚血管舒张效应间的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

36只雄性SD大鼠, 体质量230~280 g, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。动物生产许可证号: SCXK(沪)2008-0016, 使用许可证号: SYXK(沪)2006-0010。

### 1.2 药品和仪器

特异PKC $\alpha$ 抑制剂Go6976、PKC $\delta$ 抑制剂Rottlerin、PKC $\epsilon$ 假底物、PKC $\theta$ 假底物和PKC $\zeta$ 假底物(Merck, 德国);去甲肾上腺素(norepinephrine, NA)、去氧肾上腺素(phenylephrine, PE)、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、戊巴比妥和丙泊酚由上海交通大学附属第六人民医院麻醉科实验室提供。KHS液的组成:118 mmol/L NaCl、4.8 mmol/L KCl、2.5 mmol/L CaCl<sub>2</sub>、1.2 mmol/L MgSO<sub>4</sub>、25 mmol/L NaHCO<sub>3</sub>、1.2 mmol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、11.0 mmol/L葡萄糖。仪器为ADInstruments PowerLab组织器官水浴系统(澳大

利亚)。

### 1.3 方法

**1.3.1 大鼠胸主动脉环的制备** SD大鼠用戊巴比妥(50 mg/kg)腹腔注射麻醉后, 颈椎脱臼处死, 固定、迅速游离胸主动脉, 置于KHS液中。小心除去血管周围的结缔组织, 剪成长约3 mm的血管环。

**1.3.2 血管环张力的维持** 打开ADInstruments PowerLab组织器官水浴系统后, 将血管环一端固定, 一端接张力换能器, 悬挂于恒温(37 °C)、充有混合气体(95% O<sub>2</sub>和5% CO<sub>2</sub>)并盛有10 mL KHS液的浴槽内。给予血管环1.5 g静息张力, 平衡60 min, 每15 min换液1次。用20 mmol/L KCl重复刺激血管环3次, 以诱发血管的最大收缩反应。待血管环稳定后, 用 $1 \times 10^{-6}$  mol/L PE收缩达峰值时, 加入 $1 \times 10^{-6}$  mol/L Ach判断血管内皮的完整性。若血管舒张幅度>80%, 则认为血管内皮完整; 若血管舒张幅度<10%, 则认为血管内皮有效剥脱。

**1.3.3 实验分组** 将制备的大鼠胸主动脉环随机分为内皮完整组( $n=36$ )和去内皮组(棉签去内皮)( $n=36$ ), 每组各分6个亚组:①10 nmol/L Go6976+ $1 \times 10^{-6}$  mol/L NA+丙泊酚处理组(Go6976组,  $n=6$ );②10 μmol/L Rottlerin+ $1 \times 10^{-6}$  mol/L NA+丙泊酚处理组(Rottlerin组,  $n=6$ );③2 μmol/L PKC $\epsilon$ -Pseudo+ $1 \times 10^{-6}$  mol/L NA+丙泊酚处理组(PKC $\epsilon$ 假底物组, PKC $\epsilon$ -Pseudo组,  $n=6$ );④2 μmol/L PKC $\theta$ -Pseudo+ $1 \times 10^{-6}$  mol/L NA+丙泊酚处理组(PKC $\theta$ -Pseudo组,  $n=6$ );⑤2 μmol/L PKC $\zeta$ -Pseudo+ $1 \times 10^{-6}$  mol/L NA+丙泊酚处理组(PKC $\zeta$ -Pseudo组,  $n=6$ );⑥ $1 \times 10^{-6}$  mol/L NA+丙泊酚处理组(对照组,  $n=6$ )。Go6976、Rottlerin、PKC $\zeta$ 、 $\theta$ 和 $\epsilon$ 假底物孵育血管环30 min后, 加入 $1 \times 10^{-6}$  mol/L NA诱导血管收缩达峰值, 每15 min依次加入递增浓度( $1 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  mol/L)的丙泊酚。

### 1.4 统计学方法

采用SAS 8.0软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 表示差异

有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 特异 PKC $\alpha$ 抑制剂 Go6976 对丙泊酚血管舒张作用的影响

在内皮完整组中, 10 nmol/L Go6976 预处理后,  $1 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  mol/L 丙泊酚引起的血管舒张幅度分别为( $4.01 \pm 2.77$ )%、( $8.54 \pm 3.81$ )%、( $16.14 \pm 3.88$ )%、( $33.27 \pm 4.27$ )% 和 ( $57.26 \pm 1.99$ )% ,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(图 1)。

在去内皮组中, 10 nmol/L Go6976 加强相同浓度丙泊酚引起的血管舒张幅度分别为( $30.24 \pm 3.46$ )%、( $47.60 \pm 3.83$ )% 和 ( $64.90 \pm 3.77$ )% ,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 1)。

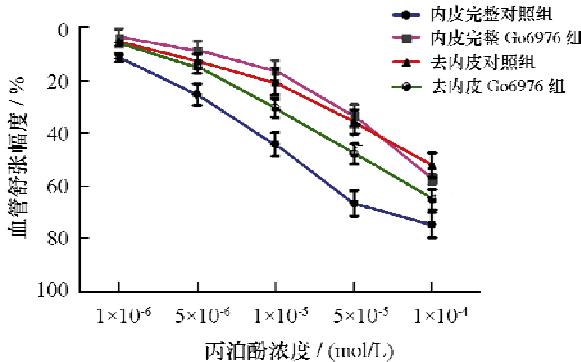


图 1 10 nmol/L Go6976 对丙泊酚血管舒张作用的影响

Fig 1 Effects of 10 nmol/L Go6976 on vasodilation induced by propofol

### 2.2 特异 PKC $\delta$ 抑制剂 Rottlerin 对丙泊酚血管舒张作用的影响

在内皮完整组中, 10  $\mu$ mol/L Rottlerin 抑制  $1 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  mol/L 丙泊酚引起的血管舒张, 幅度分别为( $-17.48 \pm 4.75$ )%、( $-29.14 \pm 3.55$ )%、( $-16.13 \pm 4.61$ )%、( $-0.76 \pm 4.72$ )% 和 ( $17.98 \pm 4.02$ )% ,与对照组比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )(图 2)。

在去内皮组中, 10  $\mu$ mol/L Rottlerin 加强相同浓度丙泊酚引起的血管舒张, 幅度分别为( $10.15 \pm 3.15$ )%、( $19.86 \pm 4.23$ )%、( $33.44 \pm 4.79$ )%、( $53.78 \pm 4.36$ )% 和 ( $68.35 \pm 2.57$ )% ,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 2)。

### 2.3 特异 PKC $\epsilon$ 假底物对丙泊酚血管舒张作用的影响

在内皮完整组中, 2  $\mu$ mol/L PKC $\epsilon$  假底物抑制

$1 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  mol/L 丙泊酚引起的血管舒张, 幅度分别为( $8.50 \pm 1.14$ )%、( $17.30 \pm 3.84$ )%、( $34.81 \pm 4.21$ )%、( $51.08 \pm 1.60$ )% 和 ( $59.83 \pm 4.35$ )% ,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 3)。

在去内皮组中, 2  $\mu$ mol/L PKC $\epsilon$  假底物加强相同浓度丙泊酚引起的血管舒张, 幅度分别为( $8.86 \pm 3.39$ )%、( $22.40 \pm 4.09$ )%、( $35.15 \pm 4.52$ )%、( $53.83 \pm 3.05$ )% 和 ( $64.19 \pm 2.54$ )% ,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 3)。

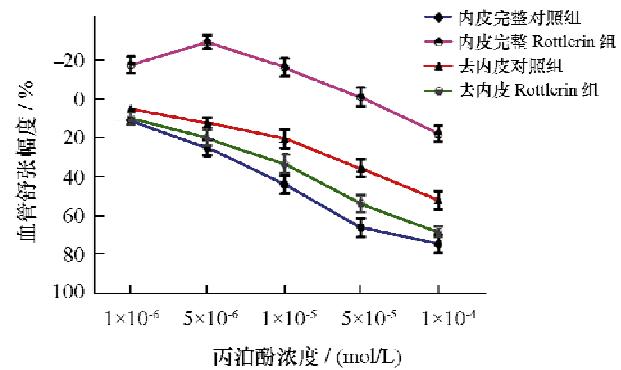


图 2 10  $\mu$ mol/L Rottlerin 对丙泊酚血管舒张作用的影响

Fig 2 Effects of 10  $\mu$ mol/L Rottlerin on vasodilation induced by propofol

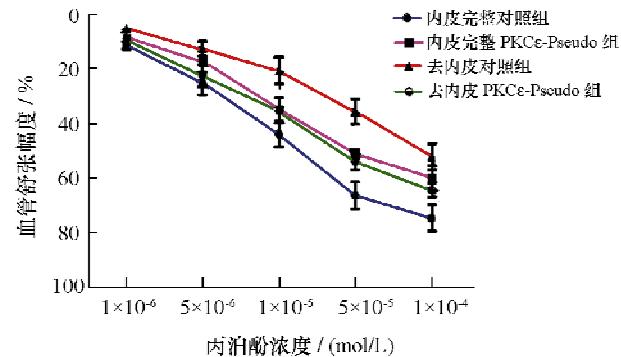


图 3 2  $\mu$ mol/L PKC $\epsilon$  假底物对丙泊酚血管舒张作用的影响

Fig 3 Effects of 2  $\mu$ mol/L PKC $\epsilon$  pseudosubstrate on vasodilation induced by propofol

### 2.4 特异 PKC $\theta$ 假底物对丙泊酚血管舒张作用的影响

在内皮完整组中, 2  $\mu$ mol/L PKC $\theta$  假底物抑制  $1 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  mol/L 丙泊酚引起的血管舒张, 幅度分别为( $8.53 \pm 2.33$ )%、( $15.29 \pm 2.31$ )%、( $28.53 \pm 4.23$ )%、( $47.47 \pm 4.76$ )% 和 ( $62.93 \pm 3.40$ )% ,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图 4)。

在去内皮组中, 2  $\mu$ mol/L PKC $\theta$  假底物加强相同浓度丙泊酚引起的血管舒张, 幅度分别为( $9.08 \pm$

$3.06\%$ 、 $(18.10 \pm 3.57)\%$ 、 $(35.46 \pm 3.39)\%$ 、 $(55.83 \pm 2.99)\%$ 和 $(67.85 \pm 2.78)\%$ ,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图4)。

## 2.5 特异 PKC $\zeta$ 假底物对丙泊酚血管舒张作用的影响

在内皮完整组中,  $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\zeta$  假底物对  $1 \times 10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  mol/L 丙泊酚引起的血管舒张幅度无明显影响, 与对照组的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(图5)。

在去内皮组中,  $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\zeta$  假底物加强  $1 \times 10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  mol/L 丙泊酚引起的血管舒张, 幅度分别为 $(30.69 \pm 4.28)\%$ 、 $(47.13 \pm 4.87)\%$ 和 $(60.41 \pm 2.91)\%$ , 与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(图5)。

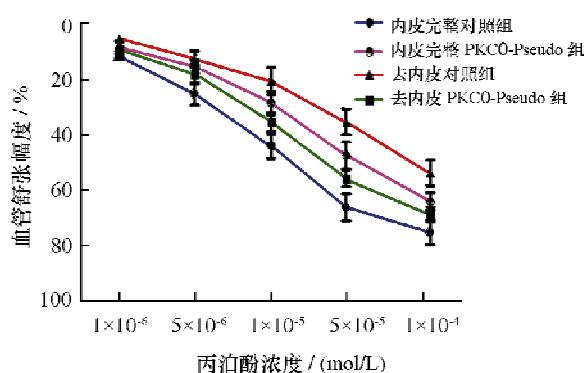


图 4  $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\theta$  假底物对丙泊酚血管舒张作用的影响

Fig 4 Effects of  $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\theta$  pseudosubstrate on vasodilation induced by propofol

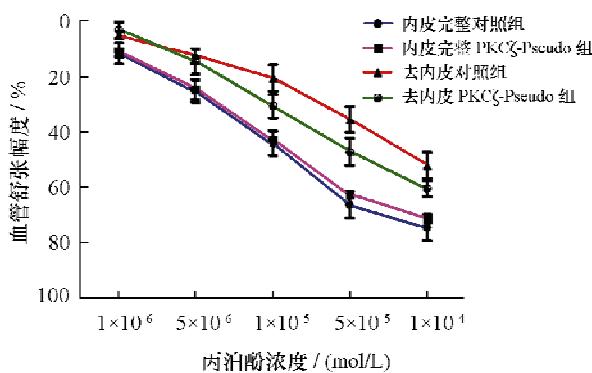


图 5  $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\zeta$  假底物对丙泊酚血管舒张作用的影响

Fig 5 Effects of  $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\zeta$  pseudosubstrate on vasodilation induced by propofol

## 3 讨 论

PKC 作为重要的信号转导分子, 以至少 10 种同工酶的形式存在, 包括经典型( $\alpha$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\gamma$ )、新型( $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\eta$ 、 $\theta$ )和非典型型( $\lambda$ 、 $\zeta$ )<sup>[15]</sup>。经典型 PKC 是二酰基甘油和  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性的; 新型 PKC 是非  $\text{Ca}^{2+}$  依赖

性的, 受二酰基甘油调节; 非典型型 PKC 是非二酰基甘油和  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性的, 但受其他甘油和神经磷脂的调节<sup>[16]</sup>。为研究 PKC 各亚型是否参与丙泊酚引起的血管舒张效应, 本研究分别用  $10 \text{ nmol/L}$  PKC $\alpha$  抑制剂 Go6976、 $10 \mu\text{mol/L}$  PKC $\delta$  抑制剂 Rottlerin、 $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\epsilon$  假底物、 $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\theta$  假底物和  $2 \mu\text{mol/L}$  PKC $\zeta$  假底物孵育血管环 30 min 后发现: 内皮完整时, 与内皮完整对照组相比, PKC $\alpha$  抑制剂 Go6976 明显抑制了丙泊酚引起的血管舒张; PKC $\delta$  抑制剂 Rottlerin 不仅抑制了丙泊酚的血管舒张, 且在  $1 \times 10^{-6}$  ~  $5 \times 10^{-5}$  mol/L 丙泊酚作用时, 舒张效应转为收缩; PKC $\epsilon$  假底物和 PKC $\theta$  假底物分别抑制了丙泊酚引起的血管舒张; 说明 PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\theta$  参与了内皮完整组丙泊酚引起的血管舒张。我们推测, 内皮完整的情况下, 丙泊酚引起 PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$  和  $\theta$  的活化, 进而激活 eNOS, 使得 NO 合成增加, 血管舒张。已有研究<sup>[11]</sup>显示, PKC 各亚型(PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ )的转位参与了丙泊酚诱导的 eNOS 的活化。PKC 广泛存在于机体的组织细胞内, 有催化肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶磷酸化, 使  $\text{Ca}^{2+}$  进入肌浆网, 降低细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的生理功能。因此, 活化的 PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$  和  $\theta$  也可能通过催化肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶磷酸化, 使  $\text{Ca}^{2+}$  进入肌浆网, 降低细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 引起血管舒张。去内皮时, 与去内皮对照组相比, PKC $\delta$  抑制剂 Rottlerin、PKC $\epsilon$  假底物和 PKC $\theta$  假底物分别加强相同浓度丙泊酚引起的血管舒张; PKC $\alpha$  抑制剂 Go6976 和 PKC $\zeta$  假底物分别加强丙泊酚( $1 \times 10^{-5}$  ~  $1 \times 10^{-4}$  mol/L)的血管舒张作用; 说明去内皮时 PKC $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\theta$  抑制临床浓度和超临床浓度丙泊酚引起的血管舒张效应, PKC $\alpha$ 、 $\zeta$  则抑制超临床浓度丙泊酚引起的血管舒张效应(全身麻醉期间丙泊酚血浆浓度低于  $3 \times 10^{-5}$  mol/L<sup>[17]</sup>), 即去内皮情况下, PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$  和  $\theta$  负性调节丙泊酚引起的血管舒张效应。

虽然本研究结果显示丙泊酚的血管舒张效应具有浓度依赖性, 但不同浓度药物的血管效应机制可能并不相同。Caliskan 等<sup>[5]</sup>研究结果显示: 高浓度时丙泊酚能够通过非特异性药理效应直接引起血管舒张, 这与本研究结果一致, 但 Go6976、Rottlerin、PKC $\epsilon$ 、 $\zeta$  和  $\theta$  假底物却不能完全抑制丙泊酚引起的血管舒张效应。PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$  和  $\theta$  参与调节丙泊酚引起的血管舒张效应这一发现尚未见报道, 其机制有待深入研究。

丙泊酚的血管舒张机制复杂, 实验中我们也观

察到其独立于内皮的现象,然而本研究主要集中于研究药物内皮依赖性的血管舒张机制。本研究显示,PKC $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 和 $\theta$ 介导了内皮完整时丙泊酚引起的血管舒张效应。结合实验结果,临床用丙泊酚麻醉诱导前,可根据患者的具体情况选用特异性的eNOS抑制剂、PKC特异性抑制剂及补充血容量,应用NA等升压药预防丙泊酚引起的低血压。总之,本研究结果为麻醉医师用丙泊酚麻醉诱导和维持时预防低血压的发生提供了新思路。

**致谢:**感谢上海交通大学基础医学院药理学教研室陈红老师给予技术上的帮助。

## [参考文献]

- [1] Wang L, Wu B, Sun Y, et al. Translocation of protein kinase C isoforms is involved in propofol-induced endothelial nitric oxide synthase activation [J]. Br J Anaesth, 2010, 104 (5): 606–612.
- [2] Gragasin FS, Davidge ST. The effects of propofol on vascular function in mesenteric arteries of the aging rat [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297 (1): H466–H474.
- [3] Yang M, Ding X, Murray PA. Differential effects of intravenous anesthetics on capacitative calcium entry in human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294 (5): L1007–L1012.
- [4] Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans [J]. Anesthesiology, 2005, 103 (1): 20–24.
- [5] Caliskan E, Kayhan Z, Tufan H. Propofol inhibits potassium chloride induced contractions of isolated human umbilical vessels [J]. Eur J Anaesthesiol, 2006, 23 (5): 411–417.
- [6] Cheng TH, Chen JJ, Chen CH, et al. Effects of propofol on cyclic strain-induced endothelin-1 expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. Anesthesiology, 2009, 110 (1): 74–80.
- [7] Corcoran TB, O'Shea A, Engel A, et al. The influence of propofol on P-selectin expression and nitric oxide production in re-oxygenated human umbilical vein endothelial cells [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2006, 50 (3): 348–354.
- [8] Motley ED, Eguchi K, Patterson MM, et al. Mechanism of endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and activation by thrombin [J]. Hypertension, 2007, 49 (3): 577–583.
- [9] Partovian C, Zhuang Z, Moodie K, et al. PKC alpha activates eNOS and increases arterial blood flow *in vivo* [J]. Circ Res, 2005, 97 (5): 482–487.
- [10] Rask-Madsen C, King GL. Differential regulation of VEGF signaling by PKC-alpha and PKC-epsilon in endothelial cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28 (5): 919–924.
- [11] Lorenzi O, Frieden M, Villemain P, et al. Protein kinase C-delta mediates von Willebrand factor secretion from endothelial cells in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) but not histamine [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6 (11): 1962–1969.
- [12] Bock-Marguette I, Shrivastava S, Pipes CC, et al. Thymosin beta4-mediated PKC activation is essential to initiate the embryonic coronary developmental program and epicardial progenitor cell activation in adult mice *in vivo* [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46 (5): 728–738.
- [13] Palaniyandi SS, Inaqaki K, Mochly-Rosen D. Mast cells and epsilon PKC: a role in cardiac remodeling in hypertension-induced heart failure [J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 45 (6): 779–786.
- [14] Sivaraman V, Hausenloy DJ, Kolvekar S, et al. The divergent roles of protein kinase C epsilon and delta in simulated ischaemia reperfusion injury in human myocardium [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46 (5): 758–764.
- [15] Sud N, Wedgwood S, Black SM. Protein kinase C $\delta$  regulates endothelial nitric oxide synthase expression via Akt activation and nitric oxide generation [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294 (3): L582–L591.
- [16] Jones JA, Stroud RE, Kaplan BS, et al. Differential protein kinase C isoform abundance in ascending aortic aneurysms from patients with bicuspid versus tricuspid aortic valves [J]. Circulation, 2007, 116 (11 Suppl): I144–I149.
- [17] Haba M, Kinoshita H, Matsuda N, et al. Beneficial effect of propofol on arterial adenosine triphosphate-sensitive K $^{+}$  channel function impaired by thromboxane [J]. Anesthesiology, 2009, 111 (2): 279–286.

[收稿日期] 2011-01-05

[本文编辑] 朱宝渊