维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)05-0506-05

苯环喹溴铵的一般药理学研究

李 娟,周远大

(重庆医科大学附属第一医院临床药理研究室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨一类新药苯环喹溴铵的一般药理作用。方法:将苯环喹溴铵分为大、中、小剂量鼻粘膜给药后,观察苯环喹溴铵对小鼠精神神经活动、激怒反应、自主活动、支气管腺体分泌和小肠蠕动的作用;并观察对 Beagle 犬血压、心电图、心率、心律以及呼吸频率和幅度的影响。结果:苯环喹溴铵对动物中枢神经系统有一定的抑制作用(后可缓解),能减少支气管的腺体分泌,降低小肠的蠕动,但对呼吸频率和幅度以及心血管系统无明显影响。结论:苯环喹溴铵对动物的心血管和呼吸系统无明显影响,但对中枢神经系统有一定抑制作用,并可减少支气管腺体分泌、抑制小肠蠕动。

【关键词】苯环喹溴铵;中枢神经系统;心血管系统;呼吸系统;腺体;小肠

【中国图书分类法分类号】R965.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-09-14

Experimental study on general pharmacological actions of bencycloquidium bromide

LI Juan, et al

(*Laboratory of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the general pharmacological actions of bencycloquidium bromide. *Methods*: Bencycloquidium bromide was administered through nasal mucosa in high, medium and low doses to mice and beagle dogs. The psycho-nervous action, enraging response, voluntary movement, bronchus gland excretion, small intestine peristalsis of mice were observed, and the cardiovascular and respiratory reactions of beagle dogs were detected. *Results*: Bencycloquidium bromide had no obvious effect on cardiovascular and respiratory systems of beagle dogs; but it had inhibitory action on central nerve system of mice which can be relieved later. It could also decrease the excretion of bronchus gland and the peristalsis of small intestine. *Conclusion*: Bencycloquidium bromide had no obvious effect on cardiovascular system and respiratory system in animals; but had certain inhibitory action on central nerve system, and could decrease the excretion of bronchus gland and inhibit the peristalsis of small intestine in animals.

【Key words】Bencycloquidium bromide; Central nerve system; Cardiovascular system; Respiratory system; Gland; Small intestine

苯环喹溴铵是在戊乙奎醚基础上合成的又一抗胆碱新药,其不良反应少,抗胆碱作用强。近年来随着对胆碱能神经递质及受体的研究,发现鼻超敏反应患者鼻粘膜胆碱乙酰转移酶及 M 受体增多[1],提示副交感神经对变应性鼻炎起着重要的作用。而且经本研究室的药效学研究发现,其对实验性的动物变应性鼻炎具有较好的治疗和预防作用,且具有较好的抗炎、止痒等作用。

现今,治疗变应性鼻炎的一线药物主要包括皮质类固醇和抗组胺药物,尽管皮质类固醇的安全性已得到了业界的广泛认可[2],但对其可能导致的局部副作用和全身副作用仍是阻碍临床广泛应用的主要问题。用抗组胺药防治变应性鼻炎在国外已应用 10 余年,但其对心血管功能和神经系统的潜在副作用也不可忽视[3]。所以为了探讨苯环喹溴铵应用的安全性,本室结合 M 受体在全身的分布情况,对其进行了一般药理学的研究,以初步阐明其对不同器官受体亚型作用的选择性和安全性。

作者介绍:李 娟(1977-),女,药师,博士生,主要研究方向:新药开发与药代动力学。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物 苯环喹溴铵,白色粉末,由北京世桥生物制药有限公司提供(批号:0404051)。

1.1.2 实验动物 健康、合格一级昆明种小鼠,体重为 18g~22g,由重庆医科大学实验动物中心提供;Beagle 犬 6~7kg,由四川养麝研究所提供。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1.3 仪器 LMB-2B 二道生理记录仪（成都仪器厂）；MPA-V 型多导生物信号分析系统(第二军医大学)；ECG6511 型心电图机（上海光电医用电子仪器有限公司)；2IL-2 型小鼠自主活动仪(中国医学科学院药物研究所)；YSD-4 型药理多用仪(安徽蚌埠医学院)。

1.2 方法

1.2.1 苯环喹溴铵对中枢神经系统的影响

1.2.1.1 苯环喹溴铵对小鼠神经精神系统的影响 在室温为20℃实验室中，选取小鼠 40 只，雌雄各半，参照文献[4]将小鼠随机分为苯环喹溴铵高、中、低剂量组（剂量分别为小鼠 LD50 的 1/5、1/10、1/20，即分别为 23.46mg/kg 体重，11.73mg/kg 体重，5.86mg/kg 体重）和空白对照组(给予等容溶媒)，共 4 组：每组 10 只，均为鼻粘膜给药，给药量为 5μl/10g 体重，给药后观察小鼠 60min 内步态活动、翻正反射、逃避反应和对攻击的防御能力等行为活动。

1.2.1.2 苯环喹溴铵对小鼠自主活动的影响 在室温 20℃实验室中，选取小鼠 40 只，雌雄兼用，分组及给药剂量和方法同前。用电脑程控 CS-2 型小鼠自主活动仪(中国医学科学院药物研究所出品)记录小鼠活动次数，于各试验组动物给药前和给药后 5min，10min，30min 和 1h 分别测试 3min 内小鼠的活动次数，分组统计各试验组用药前后活动次数，各用药组间以及与溶媒对照组比较，判断苯环喹溴铵对中枢神经系统有无抑制作用。

1.2.1.3 苯环喹溴铵对小鼠激怒反应的影响 在室温 20℃实验室中，参照文献方法[4]，用药理生理多用仪 YSD-4 型，选定时间为连续 B，A 频率为 4Hz，刺激 0.5s，电压 110V 为阈电压，两两配对选取 40 只雄性小鼠，分组及给药剂量同前(每组 5 对小鼠)。分别测试各组每对动物给药前激怒时所需的刺激次数，然后休息 10min，各试验组动物行鼻粘膜给药。于给药后 5min，10min，30min 和 1h 分别测试各组每对动物激怒时的刺激次数。分组统计各试验组用药前后激怒时的刺激次数，与溶媒对照组比较，判断苯环喹溴铵对中枢神经系统有无抑制作用。

1.2.2 苯环喹溴铵对麻醉犬血压、心电图的影响 参照文献[4]，选取健康合格一级 Beagle 犬 24 只，雌雄兼用，随机将选取的 Beagle 犬分为苯环喹溴铵大剂量组 3.2mg/kg 体重、中剂量组 1.6mg/kg 体重、小剂量组 0.8mg/kg 体重和溶媒对照组(等容量溶媒)，共 4 组，每组 6 只犬。各组试验动物均行鼻粘膜喷药。用 3%戊巴比妥钠溶液 30mg/kg 体重静脉注射麻醉后，右股动脉插入塑料导管，连接于 MPA-V 型多导生物信号分析系统(第二军医大学生产)，管内用 30μ/ml 肝素溶媒抗凝，记录血压。先记录给药前基础血压，观察 10min，待血压无明显变化后，各组动物再鼻粘膜给相应药物，于给药后分别记录 5min、10min、15min、30min 和 1h 动脉血压，分组统计各组动物血压变化，各给药组与溶媒对照组比较，判断药物对血压的影响。同时，用 ECG6511 型心电图机(上海光电医用电子仪器有限公司生产)测定给药前后 II 导联心电图变化，分组统计各组动物 P 波电压(mv)、QRS 波群时间(ms)、R 波电压(mv)、PR 间期(ms)、ST 偏移幅度(mv)、QT 间期(ms)、T 波电压(mv)、心率和心律变化。

1.2.3 苯环喹溴铵对麻醉犬呼吸频率和幅度的影响 参照文献[4]，选取健康合格一级 Beagle 犬 24 只，雌雄兼用，分组及给药剂量同前。各组试验动物均行鼻粘膜给药。用 3%戊巴比妥钠溶液 30mg/kg 体重静脉注射麻醉后，用蛙心夹夹住犬剑突处皮肤，垂直连接于 LMB-2B 二道生理记录仪张力传感器，记录给药前和给药后 5min、10min、15min、30min 和 1h 的呼吸频率和幅度变化，分组统计各组动物呼吸频率和幅度的变化并与溶媒对照组比较。

1.2.4 苯环喹溴铵对小鼠气管分泌的影响 参照文献[5]，选取健康合格小鼠 240 只，雌雄各半，随机分为溶媒对照组，哌仑西平组(3.5mg/10g 体重，临床药理学)，NH_4Cl 组(1g/kg 体重，中药药理研究方法学)，苯环喹溴铵大剂量组(23.46mg/kg 体重，1/5LD50)，中剂量组(11.73mg/kg 体重，1/10 LD50)，小剂量组(5.86mg/kg 体重，1/20 LD50)，共 6 组，每组 40 只小鼠，均行鼻粘膜给药，给药容量为 5μl/10g 体重。每组动物分别于给药后 1h，2h，3h，4h 处死，处死前 0.5h 行腹腔注射 5%的酚红溶液 0.1ml/10g 体重。处死后的小鼠用 5%的 $NaHCO_3$ 冲洗气管，共冲洗 3 次，每次 1ml，将 3 次冲洗气管液体合并，用 Uvmini-R40 分光光度计在波长 546nm 处比色测定酚红的 OD 值，按酚红标准曲线计算各组动物气管冲洗液酚红含量，分组统计并与溶媒对照组比较。

1.2.5 苯环喹溴铵对小鼠肠蠕动的影响 参照文献[6]，选取合格小鼠 60 只，随机分为阿托品组（0.25%），新斯的明组（0.002%），苯环喹溴铵大、中、小剂量组(取小鼠腹腔注射 LD50 量的 1/5、1/10 和 1/20)和溶媒组。各组动物均行鼻粘膜给予相应的药物，给药容量为 5μl/10g 体重，给药后立即灌服 1%碳末溶液 0.2ml/只。30min 后将各组动物均行处死，打开腹腔，分离出小肠，从幽门至盲部剪断小肠，测量小肠全长和碳末运行距离，计算碳末在小肠的运行率。

碳末运行率=碳末运行距离(cm)/小肠全长(cm)×100%

1.2.6 统计学处理 各组均数差异的显著性以 Excel 行 t 检验，$P < 0.05$ 认为组间差异具有显著性，$P < 0.01$ 认为组间差异具有高度显著性。

2 结 果

2.1 苯环喹溴铵对中枢神经系统的抑制作用

2.1.1 苯环喹溴铵对小鼠神经系统的抑制作用 苯环喹溴铵大、中、小剂量小鼠鼻粘膜给药后，动物步态活动(每分钟在实验台上活动距离)有明显降低，给药后 5min、30min 动物步态活动减慢，翻正反射降低，攻击和逃避反应能力减弱，与溶媒对照组间有明显区别。结果表明，苯环喹溴铵鼻粘膜给药后

维普资讯 http://www.cqvip.com

对小鼠神经精神系统有一定的抑制作用。

2.1.2 苯环喹溴铵对小鼠自主活动的抑制作用 苯环喹溴铵大、中、小剂量组小鼠鼻粘膜给药后，分别记录测试 5min，10min，30min 和 1h 小鼠 3min 内自主活动次数，结果表明各用药组与溶媒对照组某些时间点间有显著差异（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。结果如表 1 所示。

表 1 苯环喹溴铵对小鼠自主活动的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

组别	药物剂量(mg/kg)	给药前活动次数	给药后不同时间活动次数			
			5min	10min	30min	1h
溶媒对照组	等容溶媒	61.1±10.28	55.6±21.61	46.0±21.97	50.2±21.85	30.5±16.83
苯环喹溴铵喷鼻剂						
大剂量组	23.46	52.8±11.25	28.8±14.63**	33.9±23.98	23.9±21.79*	25.3±24.1
中剂量组	11.73	58.6±7.96	39.5±7.25*	29.8±11.08	22.3±13.61**	26.2±15.96
小剂量组	5.86	55.4±7.03	46.4±10.99	37.4±12.44	28.1±17.68*	32.4±18.11

与溶媒对照组比较，*$P<0.05$；**$P<0.01$

由表 1 可知，苯环喹溴铵对中枢神经系统有一定的抑制作用。

2.1.3 苯环喹溴铵对小鼠激怒反应的影响 苯环喹溴铵大、中、小剂量喷鼻给药后，分别测试 5，10，30min 和 1h 小鼠激怒次数，结果大、中、小剂量给药后各时间点与溶媒对照组间有明显差异（$P<0.01$），如表 2 所示。

由表 2 可知，苯环喹溴铵对中枢神经系统有抑制作用。

2.2 苯环喹溴铵对麻醉犬血压、心电图的影响

苯环喹溴铵大、中、小剂量鼻粘膜给药后 5min、10min、15min、30min 和 1h 平均动脉压与溶媒对照组间无显著差异（$P>0.05$）。如表 3 所示。

苯环喹溴铵大、中、小剂量鼻粘膜给药后 5min、10min、15min、30min 和 1h 对麻醉犬心率、心律、心电图 P 波电压、PR 间期、QRS 波群时间、R 波电压、ST 偏移幅度、T 波与 QT 间期均无明显影响，与溶媒对照组比较亦无显著差异（$P>0.05$）。提示苯环喹溴铵对麻醉犬血压、心率、心律、心电图均无明显影响。

2.3 苯环喹溴铵对麻醉犬呼吸频率和幅度的影响

表 2 苯环喹溴铵对小鼠激怒反应的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

组别	药物剂量(mg/kg)	刺激电压和阈值	给药后激怒反应刺激次数				
			给药前	5min	10min	30min	1h
溶媒对照组	等容溶媒	110V 连续(B)，4Hz 刺激 0.5s	19.6±1.82	20.8±2.95	22.8±2.17	21.0±2.55	20.2±1.48
苯环喹溴铵喷鼻剂							
大剂量组	23.46	同上	17.8±1.64	97.2±20.47**	99.0±17.82**	95.4±28.43**	83.6±29.58**
中剂量组	11.73	同上	18.8±2.28	101.4±22.02**	99.0±19.17**	106±13.42**	87.0±19.87**
小剂量组	5.86	同上	18.6±2.41	85.2±18.31**	73.8±6.72**	67.4±12.95**	48.0±15.25*

与溶媒对照组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$

表 3 苯环喹溴铵对麻醉犬血压的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	药物剂量	给药前 MAP	给药后不同时间 MAP(mmHg)				
	(mg/kg)	(mmHg)	5min	10min	15min	30min	1h
溶媒对照组	等容溶媒	142.26±10.22	143.1±15.84	142.93±15.69	143.46±16.66	142.73±16.86	142.87±17.70
苯环喹溴铵喷鼻剂							
大剂量	3.2	148.77±11.8	145.13±9.23	144.24±5.89	143.72±8.38	152.30±4.8	150.94±5.31
中剂量	1.6	154.69±9.18	155.78±8.75	157.01±7.15	156.47±6.91	153.96±6.27	147.18±8.47
小剂量	0.8	148.51±6.61	150.20±8.24	148.8±11.25	148.00±9.11	148.25±8.65	147.74±6.98

与溶媒对照组比较，各组均为 $P>0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 4 苯环喹溴铵对麻醉犬呼吸频率的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	药物剂量 (mg/kg)	给药前呼吸频率 (次/分)	给药后不同时间呼吸频率(次/分)				
			5min	10min	15min	30min	60min
溶媒对照组	等容溶媒	25.17±2.71	25.33±2.34	26.00±3.16	25.17±3.92	24.83±2.86	25.00±3.69
苯环喹溴铵喷鼻剂							
大剂量	3.2	25.83±3.25	25.83±5.49	27.5±5.36	26.83±4.22	26.0±5.25	25.17±5.00
中剂量	1.6	27.5±7.89	30.5±12.10	31.0±11.98	30.17±11.62	29.17±10.44	27.33±7.58
小剂量	0.8	24.67±11.11	24.67±11.47	24.67±11.31	24.0±11.87	23.33±10.15	24.67±11.31

与溶媒对照组比较,各组均为 $P<0.05$

表 5 苯环喹溴铵对麻醉犬呼吸幅度的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	药物剂量 (mg/kg)	给药前呼吸幅度(mV)	给药后不同时间呼吸幅度(mV)				
			5min	10min	15min	30min	60min
溶媒对照组	等容溶媒	2.03 ± 0.39	2.04 ± 0.40	2.07 ± 0.39	2.01 ± 0.33	2.13 ± 0.36	2.02 ± 0.36
苯环喹溴铵喷鼻剂							
大剂量	3.2	1.90 ± 0.30	1.91 ± 0.35	1.92 ± 0.33	2.02 ± 0.34	1.81 ± 0.47	1.89 ± 0.34
中剂量	1.6	2.76 ± 0.71	3.08 ± 1.14	3.10 ± 1.23	3.03 ± 1.13	3.18 ± 1.22	3.12 ± 1.30
小剂量	0.8	2.58 ± 1.36	2.74 ± 1.34	2.74 ± 1.61	2.69 ± 1.26	2.99 ± 1.35	3.07 ± 1.94

与溶媒组比较,各组均为 $P>0.05$

表 6 苯环喹溴铵对小鼠气管分泌的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量(mg/kg)	给药后不同时间处死小鼠所得的气管分泌酚红浓度(μg/ml)			
		1h	2h	3h	4h
溶媒对照组	等容溶媒	2.54±0.382	2.24±0.195	1.54±0.204	1.32±0.235
NH_4Cl 组	1000	2.68±0.842	4.32±1.225**	2.47±0.976**	2.72±0.695**
哌仑西平组	350	2.25±0.691	2.13±0.565	1.52±0.582	1.32±0.356
大剂量组	23.46	1.74±0.287**	1.51±0.456**	1.48±0.424	1.40±0.431
中剂量组	11.73	2.23±0.507	1.61±0.506**	1.58±0.544	1.44±0.602
小剂量组	5.86	2.51±0.652	2.01±0.644	1.48±0.518	1.47±0.664

与溶媒组比,*$P<0.05$,**$P>0.01$

表 7 苯环喹溴铵喷鼻剂对小鼠肠蠕动的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量	小肠长度(cm)	碳末运行距离(cm)	碳末运行率(%)
溶媒对照组	等容溶媒	40.6±4.6	23.4±4.7	58.3±0.13
阿托品组	0.25%	43.1±4.3	12.4±8.8	28.0±0.18**
新斯的明组	0.002%	38.2±4.3	22.7±4.7	59.5±0.12**
大剂量组	11.45mg/kg	38.8±5.9	12.5±3.0	32.7±0.09**
中剂量组	5.76mg/kg	36.7±7.8	16.0±4.1	37.6±0.10**
小剂量组	2.88mg/kg	33.4±6.0	12.6±4.5	44.7±0.12*

与溶媒组比,*$P<0.05$,**$P<0.01$

苯环喹溴铵大、中、小剂量鼻粘膜给药后各时间点对麻醉犬的呼吸频率均无明显影响,与溶媒对照组间无差异($P>0.05$),如表 4,5 所示。

由表 4,5 可知,苯环喹溴铵对麻醉犬的呼吸频率、呼吸幅度无明显影响。

2.4 苯环喹溴铵对小鼠气管分泌的抑制作用

2.4.1 标准曲线的制备 配制酚红溶液 6 种浓度,分别为 0.2μg/ml,0.4μg/ml,1μg/ml,2.5μg/ml,5μg/ml,10μg/ml,相应的吸光度值分别为 0.013,0.026,0.113,0.281,0.546,1.042。则通过直线回归得直线方程:

维普资讯 http://www.cqvip.com

Y= -0.00161+0.1053X。

2.4.2 各组的浓度值比较结果　如表 6 所示。

由表 6 所示，与溶媒组比较，哌仑西平组和小剂量组的酚红分泌浓度无差异，NH_4Cl 组的 2,3,4h 酚红分泌浓度均明显多于溶媒组，苯环喹溴铵大剂量组的 1,2h 的酚红分泌浓度明显少于溶媒组，中剂量组 2h 的酚红分泌浓度明显少于溶媒组。提示苯环喹溴铵对小鼠气管分泌有一定的抑制作用。

2.5　苯环喹溴铵对小鼠肠蠕动的抑制作用

结果如表 7 所示，苯环喹溴铵能明显降低小鼠的小肠蠕动，与空白溶媒组有显著差异（$P<0.01$）。

3　讨　论

苯环喹溴铵为一新型抗胆碱药物，本研究室的主要药效学的实验表明，其对变应性鼻炎的各种症状都有一定的改善作用。一般药理研究可作为新药毒性评价的先导，所以本实验就从一般药理学角度出发结合 M 受体在全身的分布特点，观察不同剂量苯环喹溴铵对正常动物心血管、呼吸、神经、胃肠几大系统和腺体分泌的影响。实验结果显示，苯环喹溴铵对犬的呼吸系统和心血管系统无明显影响；对小鼠的中枢神经系统短时内有一定的抑制作用，但休息 8h 后可恢复；能明显减少小鼠的支气管分泌和降低小鼠的肠蠕动。

据李新[7]等人的报道，现今按分子生物学的分类，共有 5 种 M 受体亚型：脑组织中 5 种亚型均存在，但 M2 含量甚少；心肌细胞中主要存在 M1 和 M2 两种亚型，其中 M2 与心肌收缩有关，M1 则可导致心率下降；支气管平滑肌和小肠平滑肌以及一些外分泌腺均含有 M2 和 M3 两种受体。所以由上述实验结果苯环喹溴铵对中枢的抑制作用可能与其能通过血脑屏障，作用于中枢的 M 受体有关，但具体的亚型尚不清楚；其对心血管系统无明显影响，说明其可能未作用于 M1 和 M2 受体；而对腺体和小肠的作用，使我们推测苯环喹溴铵可能主要是作用于 M3 受体。

综上所述，可以看出苯环喹溴铵的选择性较同类抗胆碱药阿托品为高，毒副作用较小，安全性较高，值得进一步开发并应用于临床。

参　考　文　献

[1] Kubo N,Minami T,Hori Y,et al.Enhanced parasympathetic nerve activities in experimentally-induced nasal hypersensitivity[J]. Acta Otolaryngol Suppl,1989;463:14-20.

[2] Mehle ME.Are nasal steroids safe [J].Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg,2003;11:201-205.

[3] 张　罗,周　兵,韩德民.变应性鼻炎研究进展(二):药物治疗[J].耳鼻咽喉—头颈外科,2003;12,10(6):368-373.

[4] 周远大,陈　康,何海霞,等.野马追一般药理作用实验研究[J].中国药房,2005;16(2):94-96.

[5] 徐叔云，主编. 药理实验方法学[M]. 北京：人民卫生出版社，2002.1359.

[6] 徐叔云，主编.药理实验方法学[M].北京：人民卫生出版社，2002.1313.

[7] 李　新.M 受体的研究进展[J].国外医学分册,2001;28(1):26-28.

(上接第 496 页)

卫生出版社,2002.1028-1029.

[2] Teiger E,Than VD,Richard L,et al.Apoptosis in pressure overload-induced heard hypertrophy in the rat[J].J Clin Invest,1996;97(12):2891-2897.

[3] 陈卫兵,蒲　红,秦永文,等.自发性高血压大鼠左心室重构中的细胞凋亡[J].中国动脉硬化杂志,2001;9(4):289-293.

[4] Wang XS,Diener K,Jannuzzi D,et al.Molecular cloning and characterization of a novel protein kinase with a catalytic domain homologous to mitogen-activated protein kinase kinase kinase[J].J Biol Chem,1996;271:31607-31611.

[5] Yamaguchi O,Higuchi Y,Hirotani S,et al.Targeted deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates left ventricular remodeling[J].PNAS,2003;100(26):15883-15888.

[6] Steve J,Charette HL,Landry J,et al.A kinase-independent function of ASK1 in caspase-independent cell death [J].J Biol Chem,2001;276(39):36071-36074.

[7] Liu JJ,Peng LM,Bradley CJ,et al. Increased apoptosis in the heart of genetic hypertension, associated with increased fibroblases [J].Cardiovascular res,2000;45:729-735.

[8] Gustafsson AB,Gottlieb RA.Mechanisms of apoptosis in the heart[J].J Clin Immunol,2003;23(6):447-459.

[9] Izumiya Y,Kim S,Izumi Y,et al.Apoptosis signal-regulating kinase 1 plays a pivotal role in angiotensin Ⅱ-induced cardiac hypertrophy and remodeling[J].Circ Res,2003;93:874.

[10] Hirotani S,Otsu K,Nishida K,et al.Involvement of nuclear factor-[kappa]B and apoptosis signal-regulating kinase 1 in G-protein-coupled receptor agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. Circulation,2002;105:509-515.