DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.11.010
第26卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 11
2004年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2004

文章编号:1000-5404(2004)11-0963-04

论著

胍丁胺对大鼠离体肺动脉张力的调节及受体机制的初步研究

项德坤,高钰琪,黄庆愿,刘福玉 (第三军医大学高原军事医学系病理生理学与高原生理学教研室、全军高原医学重点实验室,重庆 400038)

提 要:目的 研究精氨酸(L-arginine)在精氨酸脱羧酶(arginine decarboxylase, ADC)脱羧基作用下生成的胍丁胺(agmatine, AGM)对离体肺动脉环的舒张作用,并探讨其作用机制。方法 分离Wistar大鼠肺动脉,制成肺动脉环,置于灌流槽中记录张力,观察AGM对离体大鼠肺动脉环的舒张效应以及去除内皮和多种阻断剂对AGM舒张作用的影响。结果 ①在苯肾上腺素(PE, 5×10^{-7} mol/L)引起肺动脉环预收缩的基础上,AGM($10^{-8}\sim2\times10^{-3}$ mol/L)剂量依赖性地舒张大鼠肺动脉。③去除内皮和应用NOS抑制剂N^{ω}-nitro-L-Arginine methyl ester(L-NAME 10^{-5}mol/L)、KCa^{2+}通道阻断剂四乙基胺(Tetraethylammonium, TEA 10^{-3}mol/L)、K_{ATP}通道阻断剂优降糖(Glybenclamide 10^{-6}mol/L)、COX抑制剂消炎痛(Indomethacin 10^{-5}mol/L)对AGM引起的舒张反应没有显著影响,③在高[Ca^{2+}](3×10^{-4} mol/L)引起肺动脉环预收缩的基础上,AGM也剂量依赖性地舒张大鼠肺动脉,α_2-肾上腺素能受体(α_2-adrenergic receptor, α_2-AR)和咪唑啉受体阻断剂(10^{-4} mol/L)可完全阻断AGM的舒张作用,α_2-AR拮抗剂(yohimbine)(10^{-4} mol/L)可部分阻断AGM对大鼠肺动脉环的舒张效应。结论 AGM可剂量依赖性地引起大鼠肺动脉舒张,这种舒张作用是非内皮依赖性的,与NO、PGI_2、KCa^{2+}和KATP通道无关,而是由α_2-AR和IR共同介导的。

关键词:胍丁胺;α_2-肾上腺素能受体;咪唑啉受体;肺动脉;大鼠
中图法分类号:R331.33;R392.11;R977.4 文献标识码:A

Regulatory effect of agmatine on vascular tone of isolated rat pulmonary artery and its receptor mechanisms

XIANG De-kun, GAO Yu-qi, HUANG Qing-yuan, LIU Fu-yu (Department of Pathophysiology and High Altitude Physiology, College of High Altitude Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the regulatory effect of agmatine (AGM) on the pulmonary arterial tone of the isolated pulmonary arterial rings of rats and the related mechanisms. Methods Pulmonary arteries isolated from Wistar rats were mounted in the muscle chamber for recording the changes of the pulmonary arterial tone. The effects of AGM on the vascular tone were recorded and the inhibitory effects of blockage of nitric oxide synthase (NOS), cyclooxygenase enzyme (COX), α_2-adrenergic receptor (α_2-AR), and imidazoline receptor (IR) were observed. Results (1) AGM (10^{-8} — 2×10^{-3} mol/L) relaxed the phenylephrine-preconstricted pulmonary arterial rings in a concentration-dependent manner. (2) Either in the intact or the endothelium-denuded rings, pretreatment with NOS inhibitor Nω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME 10^{-5}mol/L), KCa^{2+} channel inhibitor tetraethylammonium (TEA 10^{-3}mol/L), KATP channel inhibitor Glybenclamide (10^{-6}mol/L), and COX inhibitor indomethacin (10^{-5}mol/L) had no significant effect on the pulmonary arterial tone due to AGM. (3) AGM could relax the pulmonary arterial rings preconstricted by $CaCl_2$ (3×10^{-4} mol/L) in a concentration-dependent manner. Pre-incubation with idazoxan (10^{-4} mol/L), which could block both α_2-adrenergic receptor (α_2-AR) and imidazoline receptor, completely abolished the action of AGM. However, pre-incubation with yohimbine (10^{-4} mol/L), a selective α_2-AR antagonist, partially blocked the vascular relaxant effect of AGM. Conclusion AGM can cause pulmonary artery dilation in a concentration-dependent manner. The relaxant effect of AGM on rat pulmonary artery may be mediated by α_2-AR and IR.

Key words: agmatine; α_2-adrenergic receptor; imidazoline receptor; pulmonary artery; rat

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170405)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30170405)
作者简介:项德坤(1971-),男,河南省罗山县人,硕士研究生,主治医师,主要从事心血管疾病发病机制与防治方面的研究,现在解放军第285医院心血管内科。电话:(0310)4452238
通信作者:高钰琪,电话:(023)68752331, E-mail: gaoy66@yahoo.com
收稿日期:2004-03-02;修回日期:2004-05-10
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胍丁胺(agmatine, AGM)是精氨酸(L-arginine)在精氨酸脱羧酶(arginine decarboxylase, ADC)作用下脱羧基的产物,是一种内源性可乐定置换物质(clonidine displacing substance, CDS)[1~4]。近年来的研究表明,胍丁胺是一种新型的神经递质或调质,是咪唑啉受体(imidazoline receptor, IR)的激动剂和α_2-肾上腺素能受体(α_2-adrenergic receptor, α_2-AR)的非儿茶酚胺配基[5]。中枢神经和心血管系统组织均能合成并贮存AGM,而且在对心血管活动有重要调节作用的脑干区,以及外周血管上均存在IR和α_2-AR,提示AGM可通过作用于中枢和/或外周,参与心血管功能的调控,是一种新的内源性血管活性物质。Gao等[6]报道,静脉注射AGM可显著降低大鼠体循环压力和血管阻力。有关AGM对大鼠肺循环的作用和机制尚缺乏研究,本研究在离体肺血管模型上观察了AGM对肺动脉张力的调节作用,并初步探讨了其作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

Wistar大鼠34只,雄性,体质量(300±20)g,由第三军医大学实验动物中心提供。

1.2 仪器和试剂

ML118型多导生理记录仪(ADInstruments Pty Ltd, Australia),胍丁胺(agmatine·H_2SO_4 AGM)、N^{ω}-nitro-L-Arginine nethyl ester、Tetraethylammonium、Glybenclamide、Indomethacin、Phenylephrine、、Acetylcholine、Idazoxan和Yohimbine均为sigma公司产品。

1.3 实验方法

1.3.1 离体肺动脉环的制备 按照文献[7]的方法,脱颈臼处死大鼠并迅速打开胸腔,取出心肺放入4 ℃ Krebs液(mmol/L: NaCl 118、KCl 5.9、$NaHCO_3$ 25.5、$MgSO_4$ 1.2、$CaCl_2$ 2.5、NaH_2PO_4 1.2、glucose 5.6, pH 7.4)中洗净残血,分离双侧肺动脉,制成长约3 mm的血管环,置于盛有10 ml Krebs液的37 ℃恒温浴槽内,一端固定于浴槽底部,另一端连于MLT050型张力传感器,并持续通以95%O_2+5%CO_2混合气体,平衡,记录血管环张力。每15 min换液1次。观察不同静息张力下血管对KCl的反应,确定最适静息张力为2.0 g。用对10^{-5} mol/L Ach的舒张反应确定内皮完整性。每只动物制备4个血管环,抛硬币法随机配对分为2组。所有实验均在肺动脉环以最适静息张力下平衡1 h后进行。

1.3.2 实验过程

1.3.2.1 不同浓度胍丁胺对肺动脉环的影响 以5×10^{-7} mol/L苯肾上腺素(phenyl epinephrine, PE)预收缩血管,稳定后加入AGM,使其终浓度分别达10^{-8}、10^{-7}、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4}、10^{-3}、2×10^{-3} mol/L,观察并记录血管环的张力变化。

1.3.2.2 去内皮大鼠肺动脉环对AGM的反应 用机械法去除血管内皮,观察10^{-5} mol/L Ach对PE预收缩血管环的舒张作用,舒张反应小于最大收缩的10%为内皮去除。洗净、平衡后重复1.3.2.1的实验步骤。

1.3.2.3 抑制NOS对AGM舒张作用的影响 以NOS抑制剂L-NAME(10^{-5} mol/L)分别孵育内皮完整(+EC)和去内皮(-EC)肺动脉环,15 min后重复1.3.2.1的实验步骤。

1.3.2.4 阻断KCa^{2+}通道对AGM舒张作用的影响 以KCa^{2+}通道阻断剂四乙基胺(Tetraethylammonium, TEA)(10^{-3} mol/L)孵育内皮完整(+EC)的肺动脉环,15 min后重复1.3.2.1的实验步骤。

1.3.2.5 阻断K_{ATP}通道对AGM舒张作用的影响 以K_{ATP}通道阻断剂Glybenclamide(10^{-6} mol/L)孵育内皮完整(+EC)的肺动脉环,15 min后重复1.3.2.1的实验步骤。

1.3.2.6 阻断环氧合酶对AGM舒张作用的影响 以环氧合酶抑制剂消炎痛(10^{-5} mol/L)孵育内皮完整(+EC)的肺动脉环,15 min后重复1.3.2.1的实验步骤。

1.3.2.7 哨唑啉受体阻断剂(Idazoxan)和α_2-AR拮抗剂(Yohimbine)对AGM舒张作用的影响 采用Rodriguez等[7]的方法,将肺动脉环置于Krebs液中,最适静息张力下平衡1 h后,换成无钙平衡液(mmol/L: NaCl 1.85、KCl 127、$NaHCO_3$ 25、$MgSO_4$ 1.2、NaH_2PO_4 1.48、glucose 11, pH 7.4),平衡1 h。分别以idazoxan(10^{-4} mol/L)或yohimbine(10^{-4} mol/L)孵育内皮完整(+EC)的肺动脉环,15 min后以$CaCl_2$(3×10^{-4} mol/L)收缩血管,稳定后依次加入AGM,使其终浓度为10^{-8}~10^{-2} mol/L,记录血管环张力的变化。

1.4 统计学处理

血管舒张程度为占PE(5×10^{-7} mol/L)或$CaCl_2$(3×10^{-4} mol/L)引起的最大张力的百分数,以(%, $\bar{x}\pm s$)表示,行方差分析,组间比较采用q检验。

2 结果

2.1 胍丁胺对肺动脉环的舒张及去内皮和阻断NOS的影响

在PE 5×10^{-7} mol/L引起内皮完整大鼠肺动脉环预收缩的基础上,AGM(10^{-8}~2×10^{-3} mol/L)剂量依赖性地舒张大鼠肺动脉环,去除内皮和阻断NOS对AGM的舒张作用没有显著影响(表1)。

表1 AGM对不同条件下大鼠肺动脉环的舒张作用(%, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Tab 1 Relaxant effect of AGM on rat pulmonary arterial rings with or without endothelium and/or with or without NOS inhibitor (%, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Group	Concentration of AGM						
	10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L	10^{-6} mol/L	10^{-5} mol/L	10^{-4} mol/L	10^{-3} mol/L	2×10^{-3} mol/L
+EC	93.37±2.68	97.05±3.17	97.03±2.39	92.99±7.42	88.53±12.08	81.30±12.96	76.82±14.00
+EC+L-NAME	96.54±2.26	96.65±1.86	96.29±2.00	92.56±2.60	87.82±7.92	78.78±10.06	73.62±9.86
-EC	99.86±0.20	99.73±0.34	99.78±0.36	92.02±2.51	88.95±2.81	80.68±0.89	75.59±1.67
-EC+L-NAME	100.00±0.00	99.88±0.41	99.90±0.52	93.53±0.93	86.56±2.01	78.37±1.92	72.04±0.94

+EC: Endothelium intact rings; -EC: Endothelium-denuded rings

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2　阻断 KCa^{2+} 通道对AGM 舒张作用的影响

用TEA(10^{-3}mol/L)阻断 KCa^{2+} 通道后, 对 AGM 的舒张作用没有显著影响($P>0.05$)(表 2)。

2.3　阻断 KATP 通道对AGM 舒张作用的影响

用优降糖(10^{-6}mol/L) 阻断 K_{ATP} 通道后, 对 AGM 的舒张作用没有显著影响($P>0.05$)(表 3)。

2.4　阻断 COX 对AGM 舒张作用的影响

用消炎痛(10^{-5}mol/L)抑制环氧合酶后, 对 AGM 的舒张作用没有显著影响($P>0.05$)(表 4)。

2.5　Idazoxan 和 Yohimbine 对AGM 舒张作用的影响

在 $CaCL_2$(3×10^{-4} mol/L)引起的内皮完整大鼠肺动脉环预收缩的基础上, AGM($10^{-8}\sim10^{-2}$ mol/L)也引起剂量依赖性的血管舒张, 预先用 α_2-R 阻断剂 Yohimbine(10^{-4}mol/L) 后可部分阻断AGM 对大鼠肺动脉环的舒张作用, 而应用α_2-R 和 I_2-R 阻断剂 Idazoxan (10^{-4} mol/L)则可完全阻断 AGM 对大鼠肺动脉环的舒张反应(表 5)。

表 2　TEA 对 AGM 舒张大鼠肺动脉环的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Tab 2　Effects of TEA on AGM-induced relaxation in rat pulmonary arterial rings ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Group	Concentration of AGM							
	10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L	10^{-6} mol/L	10^{-5} mol/L	10^{-4} mol/L	5×10^{-4} mol/L	10^{-3} mol/L	2×10^{-3} mol/L
Control	97.38±6.01	97.22±4.42	95.08±5.06	93.84±7.70	88.07±12.75	77.09±8.39	61.40±25.20	53.25±9.80
TEA	98.06±5.86	97.59±6.44	96.28±6.30	94.10±6.10	90.19±8.70	69.07±9.13	62.64±15.77	45.04±6.92

表 3　优降糖对 AGM 舒张大鼠肺动脉环的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Tab 3　Effects of Glybenclamide on AGM-induced relaxation of rat pulmonary arterial rings ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Group	Concentration of AGM							
	10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L	10^{-6} mol/L	10^{-5} mol/L	10^{-4} mol/L	7×10^{-4} mol/L	10^{-3} mol/L	2×10^{-3} mol/L
Control	98.04±4.11	97.03±3.49	93.31±9.12	93.05±6.60	90.02±6.84	73.03±12.39	65.35±14.58	47.93±21.12
Glybenclamide	97.39±2.16	96.24±1.74	96.17±1.95	93.95±3.48	84.89±8.02	66.07±10.69	59.04±12.58	42.98±12.23

表 4　消炎痛对 AGM 舒张大鼠肺动脉环的影响($\bar{x}\pm s$, $n=4$)

Tab 4　Effects of indomethacin on AGM-induced relaxation of rat pulmonary arterial rings ($\bar{x}\pm s$, $n=4$)

Group	Concentration of AGM						
	10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L	10^{-6} mol/L	10^{-5} mol/L	10^{-4} mol/L	10^{-3} mol/L	2×10^{-3} mol/L
Control	99.58±2.34	99.28±2.09	99.43±6.19	88.97±8.85	75.74±8.15	40.00±11.39	27.95±14.44
Indomethacin	97.26±3.54	93.05±8.12	92.88±8.10	86.68±12.37	72.74±15.90	40.50±15.36	25.90±13.43

表 5　Yohimbine idazoxan 对胍丁胺舒张大鼠肺动脉环的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab 5　Effects of idazoxan and yohimbine on AGM— induced relaxation in rat pulmonary arterial rings ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Group	Concentration of AGM						
	10^{-8} mol/L	10^{-7} mol/L	10^{-6} mol/L	10^{-5} mol/L	10^{-4} mol/L	10^{-3} mol/L	2×10^{-3} mol/L
Control	100.00±0.22	99.24±1.01	99.32±0.77	92.76±5.32	76.44±5.49	55.94±7.50	49.6±6.92
Yohimbine	100.00±0.36	99.75±11.88	99.65±0.85	99.19±0.90	98.34±1.96 *	91.90±4.80 *	86.32±7.30 *
Idazoxan	99.78±0.53	99.80±4.01	99.65±0.64	99.84±0.57	99.33±1.12 *	99.96±3.81 *△	99.65±0.44 *△

*: $P<0.01$, *vs* control; △: $P<0.01$, *vs* idazoxan

3　讨论

新近的研究表明 AGM 在体内具有神经递质或调质和血管活性作用, 参与心血管功能的调控, 有关其作用和机制尚需研究。胍丁胺对体循环的作用已有一些观察[8~10], 有关其对肺血管的作用及机制尚少见报道。

本研究观察到, 在以苯肾上腺素或高 Ca^{2+} 引起预收缩的大鼠离体肺动脉模型上, 胍丁胺均可剂量依赖性地引起大鼠肺动脉舒张。本模型排除了中枢神经系统和循环激素等因素的影响, 胍丁胺引起离体肺血管舒张, 提示其可直接作用于肺血管本身。Morrissey 等[9] 报道, 胍丁胺可与体外培养的牛肺动脉内皮表面的 IR 结合, 引起细胞内 Ca^{2+} 增加, 进而激活 NOS 而促使NO 生成, 再通过 cAMP 系统引起血管舒张。Gonzalez 等[10] 的实验结果则显示, 胍丁胺可与大鼠尾动脉血管上 α_2-AR 结合而激活 NOS 使 NO 合成增加, 进产生舒血管效应。上述研究均提示, 胍丁胺是通过血管内皮-NO 系统起作用的。本研究结果显示, 无论是内皮完整还是去除内皮的肺动脉环, 胍丁胺均引起剂量地舒张, 且两组之间没有显著性差异($P>0.05$), 提示胍

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

丁胺的对肺血管的舒张作用是非内皮依赖性的。Li等[11]报道,向大鼠不同的血管床中注射胍丁胺引起不同的血管效应。在股部灌注环路中,胍丁胺剂量依赖性地升高后肢血管的灌注压,在肠系膜血管降低灌注压,在肾脏则引起双向反应,在上述血管床应用IR和α_2-AR阻断剂对胍丁胺血管效应的影响也不尽相同,提示在不同的血管,胍丁胺的效应不同。

精氨酸(L-arginine)在精氨酸脱羧酶(arginine decarboxylase, ADC)作用下脱羧基产生胍丁胺(agmatine, AGM),同时精氨酸可在一氧化氮合酶的作用下产生一氧化氮(Nitric oxide, NO)。有关AGM和NO的相互作用目前还不清楚[12]。有报道认为,AGM是作为NO合成的前体,且其舒血管作用可完全被NOS抑制剂L-NAME或去除肺动脉内皮细胞所取消[9]。而Galea等[13]的研究结果则显示,AGM不是NO的前体,而是NOS的竞争性抑制剂,可抑制NO的产生。本实验中应用NOS抑制剂L-NAME后,无论是内皮完整还是去除内皮的肺动脉环,均不影响AGM的舒张血管环效应,提示NO并没介入AGM对大鼠肺动脉的舒张效应。

血管平滑肌KATP通道和/或KCa^{2+}通道开放导致K^+外流引起超极化,以及环氧合酶活性增高、PGI_2产生增多是多种血管活性物质引起血管舒浅的重要机制。为了探讨其在胍丁胺舒张肺血管中的作用,本实验观察了KCa^{2+}通道阻断剂TEA、KATP通道阻断剂优降糖和环氧合酶抑制剂消炎痛对胍丁胺舒血管效应的影响,结果提示上述机制可能没有参与胍丁胺对肺动脉的舒张过程。

Molderings等[5]认为,人及多种动物的心血管组织中存在有咪唑啉结合位点和受体,有胍丁胺和可乐定替代物作为IR和α_2-AR的内源性配基存在于血液中,可能参与血管平滑肌细胞增殖和血压的调节。在血管平滑肌和内皮细胞上不仅有α_2-AR,而且有IR,血管平滑肌上的IR密度是α_2-AR的10倍[10]。刺激血管α_2-AR,通过抑制NA释放间接引起血管平滑肌的舒张。在家兔肺动脉、主动脉和心脏以及人的肺动脉,突触前IR介导抑制去甲肾上腺素释放,进而舒张血管。因此,AGM的舒张血管的作用似可应用α_2-AR的阻断剂yohimbine或α_2-AR和IR的阻断剂idazoxan加以阻断。有研究显示[11],单独应用IR阻断剂idazoxan或α_2-AR阻断剂均可抑制胍丁胺对下肢血管床的增压效应,胍丁胺对肠系膜血管的舒张作用可被idazoxan完全阻断,而不受yohimbine的影响。为了避免yohimbine和idazoxan对PE反应的影响,本实验中应用3×10^{-4} mol/L的Ca^{2+}代替PE引起大鼠肺动脉预收缩,进而观察yohimbine和idazoxan对胍丁胺舒张作用的影响。结果显示:在$CaCl_2$引起肺动脉环的基础上,α_2-AR和IR的阻断剂idazoxan可完全阻断AGM的舒肺动脉环的效应,α_2-AR的阻断剂yohimbine可部分阻断AGM的舒肺动脉环的效应,提示胍丁胺对肺血管的舒张作用是由α_2-AR和/或IR共同介导的。

有关胍丁胺调控肺血管张力的细胞内机制有待进一步深入研究。

参考文献:

[1] Reis D J, Regunathan S. Agmatine: a novel neurotransmitter[J]. Adv Pharmacol, 1998, 42: 645-649.

[2] Li G, Regunathan S, Barrow C J, *et al*. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain[J]. Science, 1994, 263(5149): 966-969.

[3] Ozyazgan S, Bicakci B, Ozaydin A, *et al*. The effect of agmatine on the vascular reactivity in streptozotocin-diabetic rats[J]. Pharmacol Res, 2003, 48(2): 133-138.

[4] Regunathan S, Reis D J. Imidazoline receptors and their endogenous ligands[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1996, 36: 511-544.

[5] Molderings G J, Gothert M. Imidazoline binding sites and receptors in cardiovascular tissue[J]. Gen Pharmacol, 1999, 32(1): 17-22.

[6] Gao Y, Gumusel B, Koves G, *et al*. Agmatine: a novel endogenous vasodilator substance[J]. Life-Sci, 1995, 57(8): 83-86.

[7] Wang H L, Voelkel N F. Norepinephrine induces lung vascular prostacyclin synthesis via alpha 1-adrenergic receptors[J]. J Appl Physiol, 1989, 67(1): 330-338.

[8] Rodriguez J, Garcia de Boto M J, Hidalgo A. Mechanisms involved in the relaxant effect of estrogens on rat aorta strips[J]. Life Sci, 1996, 58(7): 607-615.

[9] Morrissey J J, Klahr S. Agmatine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells[J]. Proc Assoc Am Physicians, 1997, 109(1): 51-57.

[10] Gonzalez C, Regunathan S, Reis D J, *et al*. Agmatine, an endogenous modulator of noradrenergic neurotransmission in the rat tail artery[J]. Br J Pharmacol, 1996, 119(4): 677-684.

[11] Li Q, Fan Z Z, Wang Y H, *et al*. Differential responses of regional vascular beds to local injection of agmatine in rats[J]. Sheng Li Xue Bao, 2001, 53(6): 451-455.

[12] Haulica I, Bild W, Iliescu R, *et al*. Preliminary research on possible relationship of NO with agmatine at the vascular level[J]. Rom J Physiol, 1999, 36(1-2): 67-79.

[13] Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, *et al*. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine[J]. Biochem J, 1996, 316(Pt 1): 247-249.

(编辑 张大春)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net