

## · 博士之窗 ·

## 中药红景天对大鼠缺血心肌 Flt-1、KDR 及 Tie-2 表达的影响

李 剑<sup>1</sup> 范维琥<sup>1</sup> 敖 红<sup>2</sup> 黄爱民<sup>2</sup> 罗心平<sup>1</sup> 施海明<sup>1</sup> 李 勇<sup>1</sup>

**摘要** 目的 观察中药红景天对大鼠心肌梗死后心肌内血管内皮生长因子(VEGF)各受体表达的影响。方法 在确定造模成功的基础上将大鼠随机分为 4 组:模型组、红景天组、阳性对照组及假手术组。饲养 6 周后处死动物,摘取心脏制作石蜡切片,进行标准免疫组化染色操作。染色后切片在 IMS 细胞图像分析系统中用免疫组化定量软件进行定量分析。计算阳性面积(area)和平均光密度值(OD)。观察缺血心肌 VEGF 受体 Flt-1、KDR 及血管生成素(angiotensin)的受体 Tie-2 的表达情况。结果 中药红景天可提高红景天组大鼠心肌 Flt-1 与 Tie-2 的表达,与阳性对照组、模型组比较差异有显著性( $P < 0.05$ );红景天组心肌局部 KDR 的表达较假手术组和未干预组增加( $P < 0.05$ ),但与阳性对照组、模型组比较,差异无显著性。结论 中药红景天可能通过改变缺血心肌 Flt-1 及 Tie-2 的表达,达到促进血管新生,改善心肌缺血的作用。

**关键词** 红景天;血管新生;血管内皮生长因子受体

**Effect of Rhodiola on Expressions of Flt-1, KDR and Tie-2 in Rats with Ischemic Myocardium** LI Jian, FAN Wei-hu, AO Hong, et al *Department of Cardiac Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040)*

**Abstract Objective** To investigate the effect of rhodiola on expression of vascular endothelial growth factors receptors(VEGFR) in myocardium of rats after myocardial infarction. **Methods** On the basis of successful establishment of myocardial infarction rat model, the experimental animals were divided into the model group, the rhodiola group, the positive control group and the sham-operated group, they were sacrificed after 6 weeks feeding. Their hearts were resected and embedded in paraffin to make sections with standard immunohistochemistry stain. Then the stained slices were analyzed in the IMS cell image analysis system using immunohistochemical quantitative analysis software. The field of vision of left ventricular myocardial tissue in three sites selected from the marginal area of infarction in each slice were determined, the mean value was then converted to positive area. Meanwhile, the mean optical density(OD) was calculated and the various expressions of VEGFR, i.e. Flt-1, KDR and angiotensin receptor(Tie-2) were measured. **Results** The expressions of Flt-1 and Tie-2 in myocardial tissue were significantly increased in the rhodiola treated group after treatment, showing significant difference as compared with those in the positive control group and the model group( $P < 0.05$ ). The expression of KDR in myocardium after rhodiola intervention was higher than that in the sham-operated and non-intervened group( $P < 0.05$ ), but insignificantly different to that in the positive control group and model group. **Conclusion** Rhodiola could improve angiogenesis to ameliorate myocardial ischemia by regulating the expression of Flt-1 and Tie-2 in ischemic myocardium.

**Key words** rhodiola; angiogenesis; vascular endothelial growth factor receptors

## 心肌缺血时的血管新生和生长因子的作用关系密

基金项目:上海市科委基础研究项目(No. 03JC14018)

作者单位:1. 复旦大学附属华山医院内科(上海 200040) 2. 复旦大学动物实验中心

通讯作者:李 剑,博士, Tel: 021-62489999 转 1604, Fax: 021-

62480242, E-mail: njl@medmail.com.cn

切,这些生长因子绝大部分是肽类生长因子家族的成员,其中包括血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体。在冠心病治疗中,活血疗法及其方药的研究是我国中西医结合领域相当活跃并取得较大进展的一个方面,我们已有部分工作证实<sup>〔1〕</sup>活血中药具有一定的促血管新生作用。红景天是景天科红景天属多年生草本

植物或亚灌木野生植物,近年来对红景天属药用植物红景天的药理实验表明,红景天具有抗缺氧作用,因此,我们选择红景天进行缺血心肌促血管新生研究。

## 材料与方法

### 1 材料

1.1 大鼠 8 周龄雄性 SD 大鼠 120 只,购自复旦大学动物实验中心。

1.2 中药 红景天原药 购自上海仲意达药房。

1.3 免疫组化试剂及仪器 免疫组化抗体:Ⅷ抗体,购自美国 Santa Cruz 公司,稀释度为 1:200;KDR 抗体、Flt-1 抗体、Tie-2 抗体,均购自美国 Santa Cruz 公司,稀释度均为 1:50;IMS 细胞图像分析系统以及医学图像分析软件,由上海申腾信息技术有限公司提供;摄像机:PANASONIC,型号:MV-CP410;显微镜:OLYMPUS BH2。

### 2 方法

2.1 大鼠造模 雄性 SD 大鼠 120 只,从中随机取出 12 只归入未干预组,108 只进行手术造模。造模方法:以标准方法<sup>[2,3]</sup>全麻开胸,结扎左前降支制作心肌梗死(心梗)模型,手术前后即时记录Ⅱ导联心电图,以结扎部位以下心肌变白、搏动减弱、心电图出现 ST 段弓背向上明显抬高为造模成功。

2.2 分组与治疗 在确定造模成功的基础上将大鼠随机分为以下几组:模型组:在心梗造模后开始每天单用生理盐水 2 ml 灌胃,共 6 周;红景天组:在造模后开始每天予红景天煎剂 2 ml(剂量为 3 g 生药/kg 体重)灌胃,共 6 周;阳性对照组:于开胸结扎冠脉后立即在结扎处周围予基本的成纤维细胞因子(bFGF)喷洒 3 次(125AU/次),术后始每日皮下注射肝素 1 次(1250 U/kg)共 5 天;假手术组:在开胸后不结扎冠脉,而仅在相应部位用无线缝针穿空 1 次即缝合胸壁。未干预组:不作任何干预,同步饲养 6 周。

2.3 免疫组化检测及分析 6 周后处死动物,摘取心脏置于 10% 福尔马林溶液中固定后,制作厚度 4 μm 的石蜡切片,进行标准免疫组化染色操作。染色后切片在 IMS 细胞图像分析系统中用免疫组化定量软件进行定量分析。每张切片在左室心肌梗死边缘区中随机观察 3 个视野(×200),用细胞图像分析软件测量,平均计值后换算为阳性面积(area),同时用该软件计算平均光密度值(OD)。

2.4 统计学方法 检测结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间差异比较用单因素方差分析中的多重比较  $q$  检验。万方数据

用 SPSS 10.0 进行统计分析。

## 结 果

1 造模手术中和术后死亡 47 只,剩余 61 只,造模死亡率为 43.5%。各组 6 周后完成实验的大鼠情况为:红景天组 13 只;模型组 12 只;阳性对照组 11 只;假手术组 13 只;未干预组 12 只。

### 2 心肌局部 Flt-1、KDR 及 Tie-2 表达情况

2.1 免疫组化检测结果 见图 1。红景天组较模型组的染色阳性率高,在组织中可以看见较多圆形管腔,管腔内可以看见红细胞。

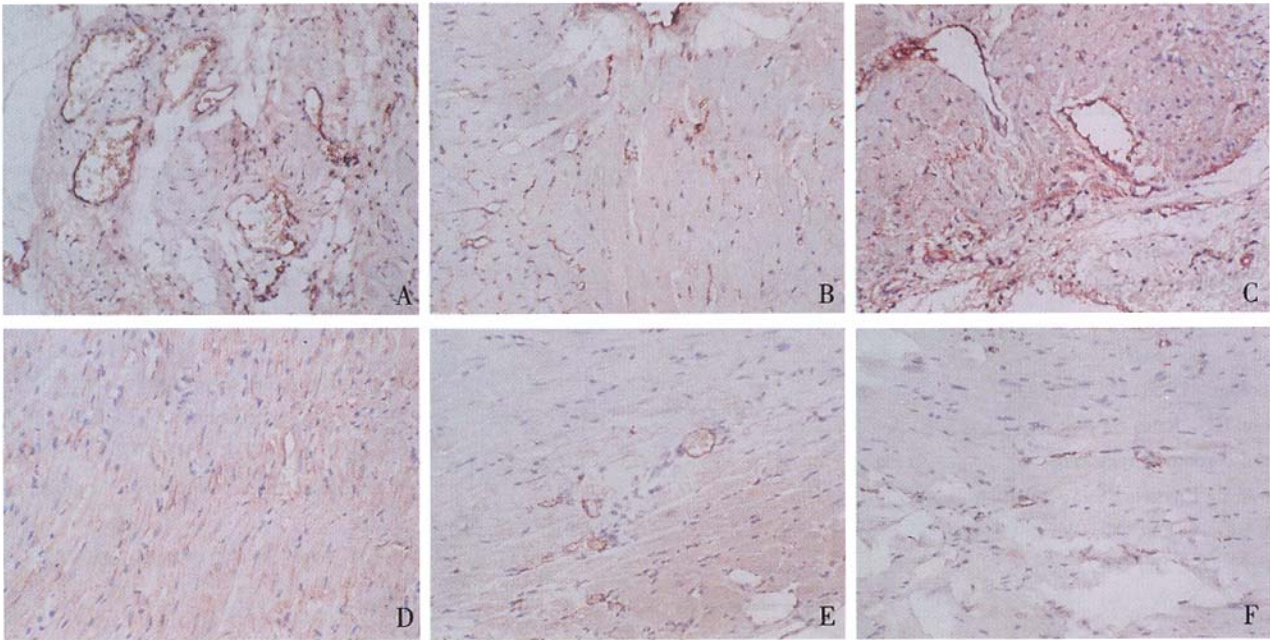
2.2 IMS 图像分析仪量化结果 见表 1。红景天干预后,心肌局部 Flt-1 的表达面积较其余各组明显增高,KDR 的表达红景天组较假手术组和未干预组明显增高( $P < 0.05$ )。较阳性对照组和模型组稍有增高,差异无显著性;红景天组心肌局部的 Tie-2 的表达较其余各组也明显增高( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

心肌缺血时的血管新生是由生长因子的作用而引起的,这些生长因子绝大部分是肽类生长因子家族的成员,包括血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体<sup>[4]</sup>。VEGF 是已知最重要的血管生成因子,在生理性和病理性包括肿瘤血管生成过程中发挥关键调节作用<sup>[5]</sup>,它也是内皮细胞高度特异的促有丝分裂原和促血管通透性因子。

fms 样酪氨酸激酶-1(fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1)和激酶插入嵌合受体/胎肝激酶-1(kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1, KDR/Flk-1)是血管内皮细胞上主要的 VEGF 受体,均属于糖蛋白,但两种受体又有很大的区别。Flt-1 分子量为 180kD,此受体与配基结合的相对亲和力较高,它们主要在内皮细胞上分布,主要生物学功能是参与内皮细胞形成管腔,不能诱导细胞增殖(不能激活 MAP 激酶),但可诱导细胞迁移。而 KDR 分子量为 200kD,其与配基结合的相对亲和力较低,KDR 主要在内皮细胞上表达,在内皮细胞分化和有丝分裂发生过程中起重要作用,还能诱导细胞增殖,也可诱导细胞迁移。VEGF 和 KDR、Flt 受体作为关键的血管内皮细胞特异因子信号传递途径分子参与病理条件的血管生成<sup>[4]</sup>。

血管生成素(angiotensin)受体 Tie 家族与 VEGF 受体家族一样,都属于酪氨酸激酶受体,它包括 Tie-1



注:A:红景天组 Flt-1;B:模型组 Flt-1;C:红景天组 KDR;D:模型组 KDR;E:红景天组 Tie-2;F:模型组 Tie-2

图 1 各组动物 Flt-1、KDR 及 Tie-2 表达(免疫组化染色×200)

表 1 各组动物心肌 Flt-1、KDR 及 Tie-2 表达结果比较 (x̄±s)

组别	n	area			OD 值		
		Flt-1	KDR	Tie-2	Flt-1	KDR	Tie-2
红景天	13	37543.85±15659.1	29235.92±7031.8	27505.77±10364.2	10.92±1.70	11.08±1.32	9.92±1.49 <sup>△</sup>
模型	12	20399.50±6614.3*	28645.58±11103.8	20885.58±5891.0*	8.00±0.85*	10.75±1.42	7.92±1.17
阳性对照	11	22064.09±5585.2*	26308.18±12952.8	20013.55±3726.4*	8.73±1.01*	10.18±1.33	11.18±1.47
假手术	13	17715.08±5843.7*	14880.69±4576.0**	18040.54±3942.5*	7.69±1.18*	8.46±0.97**	8.38±0.87
未干预	12	19245.08±4843.5*	17024.83±6025.6**	17229.50±2103.9*	8.83±1.80*	7.50±1.09**	9.08±1.44

注:与红景天组比较,\**P*<0.05,\*\**P*<0.01;与模型组比较,<sup>△</sup>*P*<0.05

和 Tie-2 (Tek 鼠源) 两个成员,主要分布于内皮细胞和造血细胞表面。胚胎发育、肿瘤生长、伤口愈合等过程中,Tie 受体表达上调。Tie-2 的配基有 4 个,而 Tie-1 的配基目前仍未发现。Tie-2 几乎只在血管内皮细胞和早期造血细胞表面表达,在处于静止期的血管,如动脉、静脉、毛细血管有表达,而胚胎发育、伤口愈合等血管发育过程表达上调<sup>[6]</sup>。

我们以往的研究结果表明,活血中药具有较好的促进血管新生的作用,可能对冠状动脉血管侧支形成有比较理想的药理效应。华山医院心内科在鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)模型上已经证实了有 30 多味中药具有较明显的促血管新生活性,其中在作用 4~6 周时,促血管新生作用明显<sup>[7]</sup>。红景天是景天科红景天属多年生草本植物或亚灌木野生植物,对红景天属药用植物红景天的药理试验表明,红景天提取的有效成分具有抗肿瘤、抗缺氧、增强记忆力、抗衰老、抗辐射等作用。

国内外研究表明<sup>[8]</sup>,KDR 为血管新生的关键性受体,由缺血所诱导表达,和缺血心肌组织的多少相关。本研究中,模型组、红景天组、阳性对照组大鼠的 KDR

表达面积与强度均较假手术及未干预组表达显著上升,模型组、红景天组、阳性对照组大鼠组间差异不明显。提示红景天可能对该调控途径影响不明显。

在实验中观察到,红景天组大鼠心肌的 Flt-1 和 Tie-2 表达明显增加,与其他各组比较,差异有显著性。如前所述,Flt-1 与 VEGF 结合可以导致内皮细胞增殖、游走,而 Tie-2 在 VEGF 的长期作用下将使新生血管生长,增加血管网形成,因而它们表达的增加可以促进血管新生,增加新生血管网面积,减少心肌细胞因缺血而导致的数量减少,保护心梗后的心功能。提示中药红景天促进血管新生与 Flt-1 和 Tie-2 的表达有关,也说明红景天促进血管新生并非通过单一的途径进行,是多途径进行的,其导致的血管新生面积更大,时间更加持久。

我们的研究显示,心梗后应用红景天促进血管新生,保护心肌细胞,其机制可能和 Flt-1 和 Tie-2 的表达增加有关,但 Flt-1 和 Tie-2 表达增加的具体途径和意义还有待于进一步深入研究。

## 参 考 文 献

- 1 施海明,罗心平,曾治宇,等.黄芪注射液对心肌梗塞后大鼠左室胶原改建影响的研究.中国中西医结合杂志 1999 ;19 (增刊):1—2.  
Shi HM, Luo XP, Zeng ZY, et al. Effects of astragalus membrane injection on left ventricular collagen remodeling after myocardial infarction in rats. Chin J Integr Tradit West Med 1999 ;19 (Suppl):1—2.
- 2 Selye H, Brajusz E, Grasso S, et al. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. Angiology 1960 ;11:398—407.
- 3 DiBona GF, Jones SY, Brooks VL. ANG II receptor blockade and arterial baroreflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. Am J Physiol 1995 ;269 5 Pt 2. ):R1189—1196.
- 4 Shyu KG, Chang CC, Wang BW, et al. Increased expression of angiotensin-2 and Tie2 receptor in a rat model of myocardial is-

- chaemia/reperfusion. Clin Sci (Lond) 2003 ;105 (3):287—294.
- 5 Maulik N, Das DK. Potentiation of angiogenic response by ischemic and hypoxic preconditioning of the heart. J Cell Mol Med 2002 ;11:13—24.
- 6 Abdulmalek K, Ashur F, Ezer N, et al. Differential expression of Tie-2 receptors and angiotensins in response to in vivo hypoxia in rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001 ;281 (3):L582—590.
- 7 Wang SS, Zheng ZG, Weng YQ, et al. Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts. Life Sci 2004 ;74:2467—2478.
- 8 Waltenberger J, Kranz A, Beyer M. Neovascularization in the human heart is associated with expression of VEGF-A and its receptors Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). Results from cardiomyopathy in ischemic cardiomyopathy. Angiogenesis 1999 ;3 (4):345—351.

(收稿 2004-09-22 修回 2005-02-03)

## 英译《中医妇科学》的几点体会

曲 凡 周 珏

笔者对导师马宝璋教授主编的国家本科规划教材《中医妇科学》第6版,上海科学技术出版社,1997进行了英译,同时还与一些学习中医的外国留学生进行了广泛交流。下面就中医妇科学的英译问题谈几点体会。

## 1 中医妇科学名词术语的英译

1.1 应以解释性翻译为主,不必刻意追求高信息密度。译者对中医妇科学理论的理解要准确、透彻,这样的译语才能做到“信”、“达”。如英译“五不女”时,就要明确其所指为女性先天生理缺陷和畸形所致的不孕,故译为“Five types of female sterility due to congenital factors”,再如“经行吐衄”要明晰其具体的含义,故译为“Haematemesis and epistaxis within menstruation”,“盛胎”所指的是受孕之初,按月行经而无害于胎儿的,这里的“按月行经”有别于正常情况下的月经,如译做“menstruation”就不能传达其确切含义,译为“Menorrhagia at the beginning of pregnancy”为佳。中医妇科学名词术语的英译的最大难点就在于准确把握原词的确切内涵,力争真实地再现原文信息。

1.2 准确掌握名词术语的内涵和外延及其相互区别。如中医学的“胞宫”除了包括子宫的实体外,还包括两侧的输卵管和卵巢,虽然它也有“子宫”的别名,但此“子宫”远非彼“子宫”,故将其译为“uterus”就不准确,应音译为“Pao-gong”;再如“崩漏”与西医的“功血”并不完全对应,译为“Dysfunctional uterine bleeding”就与原文有一定距离,根据“崩漏”的定义:妇女不在行经期间,阴道突然大量出血,或淋漓下血不断者,同时结合二者间的相互关系:“崩为漏之甚;漏为崩之渐”将其译为“Metrorrhagia and metrorrhagia”更妥。

## 1.3 从西医名词术语的英译语中探寻中医妇科名词术语

的相关词素。在词素层面翻译中,构成原文词的每一个词素在译入语的对应词中有一定的相应词素。词素层面是分析词汇的基础和依据,是学习和掌握英语词汇的钥匙,还是中医妇科学名词术语词素层面汉英翻译中的有效翻译成分。采用词素翻译法,可使中医妇科名词术语译语信息密度提高、科学性增强。如“肾阳虚型不孕”译为“Hyponephroyang sterility”;“脾阳虚型带下”译为“Hyposplenoyang leukorrhagia”。根据科技英语的词素构词法原则,可以大胆灵活地进行词素翻译,如“胞宫虚寒”译为“Sthenic frigidity in paogong”。

2 “辨证”英译 辨证论治是中医学的特色之一,英译中医妇科学同样也需要“辨证”。众所周知,英文属形合性语言,汉语属意合性语言。中医妇科学语言往往言简意赅,有些词汇具有多层含义。这就决定了同一个中医妇科学词汇,在不同的环境中译语也会有所不同,这并不是因为要避免重复,而是出于准确透彻再现原文信息的需要。如“带下”一词有广义、狭义之分,广义带下泛指妇产科疾病而言,而狭义带下又有生理病理之别,因此“带下医”中的“带下”应取其广义而译为“Gynecologist and obstetrician in ancient times”。《傅青主女科》中的“夫带下俱是湿症”及《素问·骨空论》所说的“任脉为病……女子带下瘕聚”中的“带下”就应取其病理性的狭义带下之意而译,故译为“leukorrhagia”。而《沈氏女科辑要》引王孟英说“带下,女子生而即有,津津常润,本非病也”中的“带下”是指生理性的狭义带下之意,译为“discharge”为妥。

总之,中医妇科学英译的要旨在于向读者传达古老的中医妇科学知识,而不是文学或哲学知识。所以,在将源语言转化为目标语言的英译过程中既要考虑目标语言读者的承受能力,又要强调翻译的科学性、简洁性、标准性和信息性。

(收稿 2004-11-17)