

基础研究

DOI: 10.11699/cyxh20130915

5-羟色胺受体拮抗剂在预防压力过超载诱导的小鼠心肌肥大中的作用

武 刚,程 璐

(新疆医科大学附属中医医院心内二科,乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的:探讨 5-羟色胺 3(5-hydroxytryptamine₃, 5-HT₃)受体拮抗剂在预防压力过超载诱导的小鼠心肌肥大中的作用。**方法:**将 32 只昆明小鼠随机分为假手术组($n=8$)、主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)模型组($n=8$)、TAC+昂丹司琼(ondansetron, Ond)组($n=8$)及 TAC+托烷司琼(tropisetron, Tro)组($n=8$)4 组;给予 TAC 手术,并在术后 3 d 分别给予 Ond 及 Tro 进行干预,4 周后处死,测量各组小鼠的体质量、心脏质量、左心质量及心脏/体质量比值及左心室/体质量比值,并检测血浆去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平及进行心脏病理切片 Masson's 染色。18 只小鼠随机分为对照组($n=6$)、Tro 组($n=6$)、Ond 组($n=6$),不进行 TAC 手术,观察血浆 NE 浓度变化。**结果:**5-HT₃受体拮抗剂 Ond、Tro 能够对压力负荷诱导的心肌肥大有着很好的保护作用。同时能降低血浆中 NE 水平($F=7.96, P=0.001$)。**结论:**5-HT₃受体拮抗剂能够对压力负荷诱导的心肌肥大有着很好的保护作用,机制之一可能是通过遏制交感神经的过度兴奋。

【关键词】5-羟色胺受体 3;心肌肥大;昂丹司琼;托烷司琼

【中国图书分类法分类号】R542.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-12-24

Role of 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists in protecting pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats

WU Gang, CHENG Lu

(Department of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the role of 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) receptor antagonist in the prevention of pressure overload induced myocardial hypertrophy. **Methods:** Thirty-two Kunming mice were randomly divided into four groups: sham-operation group ($n=8$), transverse aortic constriction (TAC) group ($n=8$), TAC + ondansetron (Ond) group ($n=8$) and TAC + tropisetron (Tro) group ($n=8$). TAC operation was performed and Ond and Tro intervene was followed on 3 d postoperatively. Rats were killed 4 weeks later and their body weight, heart weight, left heart weight, heart/weight ratio and left ventricular/weight ratio were measured and counted. Plasma norepinephrine (NE) levels were detected and heart pathological Masson staining was conducted. Eighteen Kunming mice were randomly divided into control group ($n=6$), Tro group ($n=6$) and Ond group ($n=6$). TAC operation was not performed and changes in plasma NE levels were observed. **Results:** Ond and Tro reduced the elevated plasma NE levels in mice with cardiac hypertrophy ($F=7.96, P=0.001$). Ond and Tro exerted positive effect on pressure overload induced myocardial hypertrophy. **Conclusions:** 5-HT₃ receptor antagonists can protect cardiac hypertrophy and restore desensitization of cardiac adrenergic responsiveness, the mechanism of which may be through reducing the sympathetic activity.

【Key words】5-hydroxytryptamine₃ receptor; cardiac hypertrophy; ondansetron; tropisetron

心肌肥大是心脏一种强有力的代偿形式,当心脏后负荷增加时常以心肌肥厚作为主要的代偿机制,肥厚心肌的收缩力增强,克服后负荷阻力,使心排量维持正常。然而它不是无限度的,如果病因历久而不能被消除,在不同病理刺激下则引起心肌出现重构,肥大心肌的功能便不能长期维持正常而

终转向心力衰竭^[1-2]。交感神经过度兴奋是促进心力衰竭的一个重要病理机制,其中包括肾素-血管紧张素系统的激活^[3],诱导心肌细胞凋亡,增强心脏的氧化应激^[4-5]等。因此,对交感神经的调节是一个治疗心脏肥大及心力衰竭的有效方法。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),又名血清素,其作为神经递质,主要分布于松果体和下丘

作者介绍:武 刚, Email: wugang_wg1@163.com,

研究方向:心血管疾病介入治疗。

脑,可能参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节。5-HT 受体是一种吲哚衍生物,5-HT 受体超家族可分为 7 种亚型(5-HT₁-7),5-HT₃ 在兴奋心脏交感神经发挥着重要的作用^[6]。

目前研究表明 5-HT₃ 受体可能与抑制交感神经兴奋有关,本研究通过建立小鼠主动脉缩窄术(transverse aortic constriction,TAC)模型,模拟出心肌肥大的病理改变,以探讨 5-HT₃ 受体拮抗剂在防治心肌肥大中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 动物和材料

本实验所有程序均获得新疆医科大学动物保健及使用委员会批准。

实验动物为雄性 4 周龄昆明小鼠,体质量(body mass,BM)22~26 g,共 50 只。实验前进行 1 周的适应性饲养,即将其放置于温度 22℃~24℃,湿度为 55%~60%动物房自由饮食。

1.2 TAC 术模型的建立

小鼠腹腔注射 13%乌拉坦和 0.5%氯醛糖麻醉,剂量标准为 0.65 ml/100 g 体质量。而后将其仰卧固定于手术台,气管插管,以剪断其胸腔左侧第 2 肋骨,拨开左右 2 片胸腺,暴露搏动的升主动脉弓。继以 27 G 针头,沿升主动脉自然生长方向放置,用 5-0 丝线与主动脉结扎后,拔出针头,即制成 TAC 小鼠模型^[7]。缩窄程度约为 75%。

1.3 分组

按实验设计,本实验的分组按 2 层分别进行,即实验分组和对照分组,均为完全随机方式分组。

第 1 层,实验分组:共使用 32 只小鼠,均建立为 TAC 小鼠模型。具体分法为:于实验开始前,随机分出:sham 组(假手术组, $n=8$)、TAC 组(TAC 模型组, $n=8$)、TAC+昂丹司琼(ondansetron,Ond)组($n=8$)及 TAC+托烷司琼(tropisetron,

Tro)组($n=8$)。术后第 3 天开始每天腹腔注射 Ond 2.5 mg/kg 或 Tro 2.5 mg/kg,sham 组每天腹腔注射生理盐水 1.0 ml。4 周后处死动物,采集血液制备血浆,取下心脏于 10%甲醛固定。

第 2 层,对照分组:共使用 18 只小鼠,不进行 TAC 手术。具体分法为:于实验开始前随机分出:对照组(纯对照组, $n=6$)、Tro 组($n=6$)、Ond 组($n=6$),直接每天腹腔注射 Ond 2.5 mg/kg 或 Tro 2.5 mg/kg,对照组每天腹腔注射生理盐水 1.0 ml。

1.4 检测指标

测量各组小鼠的 BM、心脏质量(heart mass,HM)、左心室质量(left ventricular mass,LVM)及 HM/BM、LVM/BM,ELISA Kit(南京建成,中国)法测定血浆中去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)浓度;心脏标本进行石蜡切片制作,Masson's 染色。

1.5 心肌细胞实验

取 1 d 龄乳鼠提取心肌细胞进行原代培养。心肌细胞贴壁后进行诱导心肌肥大反应。具体做法:于 6 孔板上分别进行阴性对照组、苯肾上腺素(phenylephrine,PE)组、PE+Ond 组及 PE+Tro 组的对应实验。即:除阴性对照组外,其余 3 组分别加入 PE 50 μ mol/L,刺激 12 h 后换液,PE+Ond 组换液后加入 Ond 50 μ g/L,PE+Tro 组换液后加入 Tro 50 μ g/L,继续培养到第 3 天,进行 4%多聚甲醛固定,免疫组化检测 α -actinin (Santa Cruz,USA)形成变化。采用 Image-pro plus(Media Cybernetics,USA)对细胞面积进行计算。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 10.0 统计软件包,计量资料均通过正态性检验,文中以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各质量指标的 4 组间比较分析

详细结果如表 1 所示。

2.1.1 BM(g) 各组间均无统计学差异($F=2.08$, $P=0.126$)。参见表 1。

表 1 3 个质量指标的 4 组间分析比较 ($n=8$)

Tab.1 Comparison on three individual quality indicators among four groups ($n=8$)

组别	BM (g)	HM (mg)	LVM (mg)	HM/BM (mg/g)	LVM/BM (mg/g)
A1: sham 组	42.6 $\pm$ 2.0	242 $\pm$ 11	166 $\pm$ 10	5.6 $\pm$ 1.0	3.8 $\pm$ 0.8
A2: TAC 组	39.7 $\pm$ 2.9	387 $\pm$ 20	264 $\pm$ 14	10.0 $\pm$ 2.8	6.8 $\pm$ 1.5
A3: TAC+Ond 组	40.5 $\pm$ 2.3	291 $\pm$ 22	231 $\pm$ 19	7.4 $\pm$ 1.3	5.8 $\pm$ 1.0
A4: TAC+Tro 组	41.6 $\pm$ 2.6	315 $\pm$ 28	233 $\pm$ 23	7.6 $\pm$ 1.6	5.6 $\pm$ 1.2
整体比较: F 值, P 值	2.08,0.126	65.24,0.000	45.73,0.000	7.96,0.001	9.34,0.000
多重比较: P 值					
A2 vs. A1	0.027	0.000	0.000	0.000	0.000
A3 vs. A1	0.100	0.000	0.000	0.056	0.002
A3 vs. A2	0.535	0.000	0.001	0.008	0.095
A4 vs. A1	0.428	0.000	0.000	0.035	0.004
A4 vs. A2	0.139	0.000	0.001	0.013	0.047
A4 vs. A3	0.378	0.031	0.830	0.823	0.732

2.1.2 HM(mg) 对 4 组 HM 进行比较发现, sham 组 HM 最小, 与其余 3 组比有统计学差异, 2 个用药组与 TAC 组比较, 质量较小, 其中 TAC+Ond 组 HM 增加最少(表 1)。

2.1.3 LVM(mg) 在对各组 LVM 比较发现, 进行 TAC 手术的 3 组小鼠 LVM 与 sham 组比较均有增大, 但 2 个用药组 LVM 增大幅度较 TAC 组小(表 1)。

2.1.4 HM/BM(mg/g)及LVM/BM(mg/g) TAC 手术后与 sham 组比较, 均有增高, 用药后又能明显抑制 TAC 手术致使的比值增大(表 1)。

2.2 各组心率监测结果及比较

同时对 4 组小鼠心率监测发现: sham 组为 (560.44 ± 69.36) 次/min; TAC 组为 (647.20 ± 79.52) 次/min; TAC+Ond 组 (483.61 ± 53.63) 次/min; TAC+Tro 组为 (497.46 ± 70.95) 次/min, 经统计发现与 TAC 组比较, TAC+Ond 组和 TAC+Tro 组均降低心率, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 各组心率监测结果及比较 ($n=8$)

Tab.2 Heart rate monitoring results of each group and their comparison ($n=8$)

组别	心率 (次/min)
A1: sham 组	560.44 ± 69.36
A2: TAC 组	647.20 ± 79.52
A3: TAC+Ond 组	483.61 ± 53.63
A4: TAC+Tro 组	497.46 ± 70.95
整体比较: F 值, P 值	9.37, 0.000
多重比较: P 值	
A2 vs. A1	0.018
A3 vs. A1	0.034
A3 vs. A2	0.000
A4 vs. A1	0.079
A4 vs. A2	0.000
A4 vs. A3	0.692

2.3 心肌 Masson's 染色结果

如图 1 所示, 对心肌进行 Masson's 染色发现, 进行 TAC 手术后, 梗死区心肌纤维纤维化并呈蓝色染色, 较为广泛, 能看到显著的心脏纤维化现象(光镜下, 广泛性、多灶性心肌纤维化, 伴邻近心肌纤维萎缩, 部分心肌纤维肌浆空泡化, 尤以内膜下区明显)。通过 Image-pro plus 分析软件对各组心肌横断面积及横断面中蓝染的纤维化区域进行计算, 以总横断面积为 100%, 确定纤维化面积占总面积的百分比。而使用 5-HT₃ 受体抑制剂进行干预后, 蓝染区域明显缩小, 心脏纤维化程度下降。对各组心肌纤维化程度进行统计, 结果显示 TAC 组心肌纤维化较 sham 组升高 ($P < 0.01$), 给予 Tro 及 Ond 2 种药物进行干预后, 心肌纤维化从 TAC 组的 19.3% 下降至 2.4% 与 2.1%, 与 TAC 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 3)。

2.4 5-HT₃ 受体拮抗剂对于 PE 诱导的心肌细胞肥大数据分析

在体外, 5-HT₃ 受体拮抗剂对于 PE 诱导的心肌细胞肥大无作用。为了排除 5-HT₃ 受体拮抗剂抑制心肌肥大是直接通过作用于心肌细胞, 本研究设计了体外实验进行验证。

如图 2 所示, 无论是使用 Ond 还是 Tro 进行干预, 仍无法遏制 PE 诱导的 α -actinin 形成。通过 Image-pro plus 分析软件, 以每组随机 8 个细胞作为统计, 通过勾勒细胞轮廓以计算单个细胞表面积, 将数据收集整理并进行组间统计分析, 发现 PE 组细胞面积较对照组大, 即使加入 2 种 5-HT₃ 受体阻断剂的 PE+Tro 组及 PE+Ond 组也不能遏制 PE 诱导的心肌细胞肥大。详细数据及组间比较见表 4。

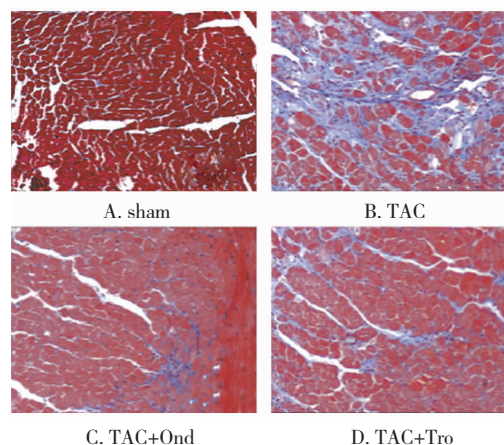


图 1 各组心脏纤维化程度 (Masson's 染色, $200 \times$)

Fig.1 Cardiac fibrosis degree in 4 groups (Masson's staining, $200 \times$)

表 3 各组化心脏纤维化资料及比较 ($n=8$)

Tab.3 Data of cardiac fibrosis and their comparison ($n=8$)

组别	心脏纤维化程度
A1: sham 组	1.55 ± 0.16
A2: TAC 组	19.31 ± 3.21
A3: TAC+Ond 组	2.09 ± 0.24
A4: TAC+Tro 组	2.42 ± 1.07
整体比较: F 值, P 值	207.74, 0.000
多重比较: P 值	
A2 vs. A1	0.000
A3 vs. A1	0.529
A3 vs. A2	0.000
A4 vs. A1	0.315
A4 vs. A2	0.000
A4 vs. A3	0.702

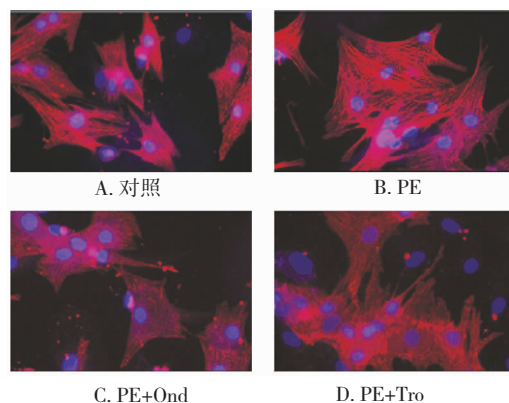


图 2 PE 诱导的心肌细胞肥大

Fig.2 PE-induced cardiac hypertrophy

表 4 各组心肌细胞肥大数据及比较 ($n=8$)Tab.4 Data of cardiac hypertrophy and their comparison ($n=8$)

组别	心肌细胞肥大数据
A1: sham 组	25.8 ± 2.1
A2: TAC 组	51.5 ± 2.7
A3: TAC+Ond 组	46.2 ± 2.3
A4: TAC+Tro 组	48.1 ± 2.2
整体比较: F 值, P 值	197.03, 0.000
多重比较: P 值	
A2 vs. A1	0.000
A3 vs. A1	0.000
A3 vs. A2	0.000
A4 vs. A1	0.000
A4 vs. A2	0.007
A4 vs. A3	0.118

2.5 5-HT₃ 受体拮抗剂能降低心肌肥大小鼠的血浆 NE 水平

实验发现,当进行了 5-HT₃ 受体拮抗剂干预后,血浆 NE 水平有着大幅度的下降,即 5-HT₃ 受体拮抗剂能降低心肌肥大小鼠的血浆 NE 水平,如表 5 所示。经单因素方差分析:4 组整体间有统计学意义。多重比较显示:TAC 组小鼠血浆 NA 水平较 sham 组升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

实验还发现:当换成未接受 TAC 手术的正常小鼠,同时进行 5-HT₃ 受体拮抗剂干预时,血浆 NE 水平并未有统计学差异。如表 6 所示。

表 5 各组血浆 NE 水平资料及比较(接受 TAC 手术) ($n=8$)Tab.5 Plasma NE levels in each group and their comparison (receiving TAC surgery) ($n=8$)

组别	血浆 NE 水平
A1: sham 组	4.08 ± 0.49
A2: TAC 组	8.79 ± 2.16
A3: TAC+Ond 组	4.10 ± 0.90
A4: TAC+Tro 组	3.85 ± 1.01
整体比较 F 值, P 值	27.14, 0.000
多重比较: P 值	
A2 vs. A1	0.000
A3 vs. A1	0.977
A3 vs. A2	0.000
A4 vs. A1	0.724
A4 vs. A2	0.000
A4 vs. A3	0.703

注:比较方法同表 1

表 6 各组血浆 NE 水平资料及比较(未接受 TAC 手术) ($n=8$)Tab.6 Plasma NE levels in each group and their comparative (not receiving TAC surgery) ($n=8$)

组别	血浆 NE 水平
A1: 对照组	3.78 ± 1.43
A2: Tro 组	3.15 ± 1.36
A3: Ond 组	3.58 ± 1.40
整体比较 F 值, P 值	0.43, 0.659

3 讨 论

大量研究结果显示,5-HT 能够诱发心肌肥大^[8],其主要作用机制是通过活化 5-HT₂ 受体实现的^[9]。封闭 5-HT₂ 受体能够有效地抑制心肌肥大^[10-12]。5-HT₃ 受体有着兴奋交感神经传入神经作用。本研究推测:5-HT₃ 受体也许能够抑制交感神经的兴奋,其拮抗剂也许能够对心肌肥大有着很好的遏制作用。在研究中发现 5-HT₃ 受体拮抗剂能够遏制压力负荷增大诱发的心肌肥大,恢复 β -肾上腺素能受体的敏感性,其作用机制可能是通过降低交感神经的兴奋来达到的。

5-HT 又名血清素。最早是从血清中发现的作为自体活性物质,约 90%合成和分布于肠嗜铬细胞,通常与 ATP 等物质一起储存于细胞颗粒内^[13-14]。在刺激因素作用下,5-HT 从颗粒内释放、弥散到血液,并被血小板摄取和储存,储存量约占全身的 8%。5-HT 作为神经递质,主要分布于松果体和下丘脑,可能参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节。5-HT₃受体在体内分布广泛,包括中枢神经系统、外周神经系统及各种细胞。中枢神经系统 5-HT 含量及功能异常可能与精神病和偏头痛等多种疾病的发病有关^[15]。5-HT 必须通过相应受体的介导才能产生作用,它的受体分型复杂,已发现 7 种受体亚型,通过激活不同的 5-HT 受体亚型,可具有不同的药理作用^[16]。5-HT₃受体是一种配体门控离子通道受体,广泛分布于中枢神经系统及外周神经系统中,在外周神经系统其多分布于交感神经节、副交感神经节及迷走传入神经^[17-18]。研究显示:5-HT₃受体拮抗剂能够遏制原发性高血压的化学感受器反射,预防心律失常的同时并不引起血流动力学改变而产生副作用。

本研究中运用了 2 种 5-HT₃ 受体拮抗剂:Ond 和 Tro,均为高选择性拮抗 5-HT₃ 受体药物。两者均能够在小鼠模型中遏制压力负荷增大诱发的心肌肥大,降低血浆中 NE 水平。与 sham 组比较,2 种拮抗剂在遏制压力负荷增大诱发的心肌肥大上无显著的疗效差异。

导致心肌肥大因素如果不能去除,最终会发展到心力衰竭。交感神经兴奋性的改变是心肌肥大发展到心力衰竭的一个重要病理生理因素。因此对交感神经系统进行有效调节是一个很好的防治心肌肥大的手段。 β -肾上腺素能受体拮抗剂的运用正基

于此机制。在目前的研究中,发现 5-HT₃ 受体拮抗剂 Ond 和 Tro 能够对压力负荷诱导的心肌肥大有着很好的保护作用。同时能降低心肌肥大小鼠血浆中 NE 水平;在细胞水平中,Ond 和 Tro 能够减轻心肌纤维化程度。因此推断 5-HT₃ 受体拮抗剂对心脏的保护作用机制之一是通过遏制交感神经的过度兴奋。与直接的 NE 受体拮抗剂不同的是,5-HT₃ 受体拮抗剂抑制交感神经系统是通过一种间接的方式完成的。5-HT₃ 受体拮抗剂目前常被用于临床控制癌症患者化疗所产生的恶心和呕吐症状并获得了良好的效果。本研究认为其同时是一种防治心肌肥大新型药物。

由于本研究样本量较小,所得出的结论只是初步的实验性结果,还需要进一步的验证。但设想 5-HT₃ 受体拮抗剂能够作为一种潜在的新型防治心肌肥大药物进行更深入的研究,并最终能在临床进行推广使用。

参 考 文 献

- [1] Kang Y J. Cardiac hypertrophy: a risk factor for QT-prolongation and cardiac sudden death[J]. *Toxicol Pathol*, 2006, 34(1): 58-66.
- [2] Topkara V K, Mann D L. Role of micromas in cardiac remodeling and heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(2): 171-182.
- [3] Wright J W, Mizutani S, Harding J W. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies[J]. *Heart Fail Rev*, 2008, 13(3): 367-375.
- [4] Zhang G X, Kimura S, Nishiyama A, et al. Cardiac oxidative stress in acute and chronic isoproterenol-infused rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(1): 230-238.
- [5] Dong D L, Chen C, Huo R, et al. Reciprocal repression between microRNA-133 and calcineurin regulates cardiac hypertrophy: a novel mechanism for progressive cardiac hypertrophy[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 946-952.
- [6] Perlini S, Palladini G, Ferrero I, et al. Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy[J]. *Hypertension*, 2005, 46(5): 1213-1218.
- [7] Lairez O, Calise D, Bianchi P, et al. Genetic deletion of MAO-A promotes serotonin-dependent ventricular hypertrophy by pressure overload[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(4): 587-595.
- [8] Choi E Y, Chang W, Lim S, et al. Rosuvastatin inhibits norepinephrine-induced cardiac hypertrophy via suppression of Gh[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(26): 56-62.
- [9] Monassier L, Laplante M A, Jaffre F, et al. Serotonin 5-HT_{2B} receptor blockade prevents reactive oxygen species-induced cardiac hypertrophy in mice[J]. *Hypertension*, 2008, 52(2): 301-307.
- [10] Porvasnik S L, Germain S, Embury J, et al. PRX-08066, a novel 5-hydroxytryptamine receptor 2B antagonist, reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(2): 364-372.
- [11] Seidel M F, Weinreich G F, Stratz T, et al. 5-HT₃ receptor antagonists regulate autonomic cardiac dysfunction in primary fibromyalgia syndrome[J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27(11): 1025-1030.
- [12] Pinarli F G, Elli M, Dagdemir A, et al. Electrocardiographic findings after 5-HT₃ receptor antagonists and chemotherapy in children with cancer[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47(5): 567-571.
- [13] Afzal F, Qvigstad E, Aronsen J M, et al. Agents increasing cyclic GMP amplify 5-HT₄-elicited positive inotropic response in failing rat cardiac ventricle[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2011, 384(6): 543-553.
- [14] Takaoka H, Esposito G, Mao L, et al. Heart size-independent analysis of myocardial function in murine pressure overload hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(6): H2190-2197.
- [15] Wallerstedt S M, Törnebrandt K, Bodelsson M. Characteristics of contractile 5-HT receptors in isolated human omental arteries: presence of 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1996, 78(1): 50-54.
- [16] Zhao M G, Mei Q B, Zhang Y F, et al. Relationship between experimental cardiac hypertrophy and concentration of 5-hydroxytryptamine in myocardial tissue of rats[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2010, 15(2): 392-394.
- [17] Vega L L, Munoz E, Calzado M A, et al. The 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron inhibits T cell activation by targeting the calcineurin pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(3): 369-380.
- [18] Nebigil C G, Jaffre F, Messaddeq N, et al. Over expression of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in heart leads to abnormal mitochondrial function and cardiac hypertrophy[J]. *Circulation*, 2003, 107(25): 3223-3229.

(责任编辑:冉明会)