

分期相关,差异有统计学意义($P < 0.01$),而同患者的性别及年龄无关($P > 0.05$),说明 FIB 和 D-二聚体的增高与食管癌的恶性程度相关。因此术前检测该两项指标对预测食管癌的浸润和淋巴结转移具有一定的价值,而且对研究 FIB 和 D-二聚体高表达的患者进行抗凝治疗具有一定的临床意义。对本组 60 例患者的 5 年生存率预后单因素分析显示性别和年龄对术后生存率的影响无统计学差异,而淋巴结转移、p-TNM 分期、FIB 和 D-二聚体的表达水平则影响患者的预后。其中 FIB 和 D-二聚体的表达水平与患者的生存期呈明显的负相关。

恶性肿瘤具有多种生物学特性,对特异性血清肿瘤标志物的检测在肿瘤诊治和预后判断上具有重要作用。但是与食管癌相关的特异性肿瘤标志物还在探索中。目前国内外对食管癌患者凝血指标同临床指标之间相关性及其预后因素的研究尚未报道。通过本研究作者认为:由于 FIB 和 D-二聚体的化验相对

经济简便,临床上可将其与 p-TNM 分期相结合,作为食管癌患者的病程进展程度和预后判断的参考指标,更好的进行个体化治疗。

参考文献

- 1 林粤,韩玲霞.恶性肿瘤患者凝血指标测定的临床评价[J].现代中西医结合杂志,2006,15(5):636-637
- 2 Elalamy L,Verdy E, Gerolziafas G, *et al.* Pathogenesis of venous thromboembolic disease in cancer[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2008, 56(4):184-194
- 3 姜正华,朱慕,桑慧颖,等.肺癌患者凝血常规指标检测的临床意义[J].临床肺科杂志,2009,14(6):56-58
- 4 Tang JQ, Fan Q, Wu WH, Jia ZC, *et al.* Extrahepatic synthesis of coagulation factor VII by colorectal cancer cells promotes tumor invasion and metastasis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(24):3559-3565
- 5 黄松音,段朝晖,梁穆兴,等.肿瘤患者凝血指标变化的临床意义[J].止血与血栓,2002,8(4):156-157
- 6 龚帅,樊青霞,陈道云.7996 食管癌患者凝血功能检测及临床意义探讨[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(9):1376-1378

(收稿:2012-04-24)

(修回:2012-05-29)

基于气相色谱-质谱的肥胖抵抗大鼠尿液代谢组学研究

辛衍代 季虹 刘兴艳 张丽 荣海钦

摘要 目的 对肥胖抵抗大鼠尿液进行代谢组学分析,研究高糖高脂饮食对非肥胖型代谢紊乱的影响,探讨非肥胖型 2 型糖尿病的发病机制。**方法** 建立肥胖抵抗大鼠模型,取静脉血,测其生化指标,同时对尿液进行气相色谱-质谱分析,得到的数据进行代谢组学分析。**结果** 除羧基戊二酸($RSD = 11.77\%$)外,其他 14 种代谢物的相对标准偏差(RSD)均在 10% 以内, R^2Y 和 Q^2 值分别为 0.929 和 0.905;与对照组相比,肥胖抵抗组大鼠尿液中能量代谢过程的相关代谢物羟基乙酸、苏氨酸、丝氨酸、丁二酸、延胡索酸、2,3-二羟基-丁酸、苹果酸、羧基戊二酸减少,同时与肠道菌群代谢相关的代谢物对羟基苯甲酸、葡萄糖醇、反式乌头酸、果糖、葡萄糖、肌醇含量也明显减少。**结论** 饮食干预 16 周之后,肥胖抵抗组大鼠能量代谢过程中的主要代谢物发生异常,基于 GC-MS 的代谢组学分析方法能较为全面的反应能量代谢状况,发现差异代谢物,可用于非肥胖型 2 型糖尿病发病机制的研究。

关键词 气相色谱-质谱 代谢组学 尿液 肥胖抵抗

Gas Chromatography - Mass Spectrometry Based Metabonomic Studies of the Urine from the Non-obese Rats. Xin Yandai, Ji Hong, Liu Xingyan, Zhang Li, Rong Haiqin. Shandong Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Shandong 250062, China

Abstract Objective A GC-MS based methodology was developed in order to investigate the differences of the metabolite profiles of the urine from the Wistar rats after 16 weeks of high-fat and high-sugar feeding. **Methods** A obesity resistant rat model was constructed and the biochemical criteria in dnding the level of fasting plasma glucose, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein and lower density lipoprotein were analyzed. The metabolites in the urine were exhaustively separated and detected by GC-MS. Multivariate metabonomics analysis was performed after peak alignment. Collected data were transformed, the peak alignment between different chromatograms was performed to generate the peak table, then orthogonal signal correction filtered partial least-squares discriminate anal-

作者单位:250062 济南,山东省内分泌与代谢病研究所

通讯作者:荣海钦,电子信箱:haiqinrong@126.com

ysis (OSC - PLS - DA) was carried out to model the data ($R^2 = 0.929$, $Q^2 = 0.905$) and discover metabolites with a significant concentration change in the obesity resistant rats. **Results** Compared with the controls, the obesity resistant rats showed lower levels of glycolic acid, serine, threonine, butane diacid, fumaric acid, 2,3 - dihydroxy - butyric acid, malic acid, carbonyl glutaric acid, p - hydroxybenzoic acid, p - hydroxyphenyl acetic acid, glucitol, trans - aconitic acid, fructose, glucose, inositol, meantime the serum sugar (4.19 ± 0.47 vs 6.48 ± 1.16) and insuline (4.29 ± 0.58 vs 6.20 ± 1.35) increased. **Conclusion** After 16 weeks, the obesity resistant rats showed clear metabolic dysfunctions of glucose, lipid and amino acid. The results showed that GC - MS based metabonomics analysis could be helpful for understanding the mechanism of the non - obese metabolic disease, especially type 2 diabetes mellitus.

Key words GC - MS; Metabonomics; Urine; Non - obesity

代谢组学的研究方法能对生物流体中的代谢产物和代谢中间物进行定性定量分析,发现由疾病过程引起的代谢异常,帮助人们更好地理解病变过程及机体内物质的代谢途径,还有助于疾病的生物标志物的发现和辅助临床诊断的目的^[1,2]。气相色谱 - 质谱 (GC - MS) 联用技术具备较为完善的质谱数据库,其操作简便,且具有较强的分离分析能力,已得到广泛的应用^[3,4]。由生活因素特别是高糖高脂饮食导致的肥胖型 2 型糖尿病等代谢性疾病已引起人们的高度重视,而肥胖抵抗型 2 型糖尿病等代谢性疾病目前研究较少。尿液是整体代谢终产物输出的主要途径之一,尿液中代谢物的波动不仅能够反映机体整体代谢的特征,还可能是局部组织或器官功能异常的外在表现,且尿液样品的收集无创、方便等特点使操作简便易行。本研究建立了一套基于 GC - MS 技术的代谢组学分析方法,用于研究高糖高脂饮食导致的肥胖抵抗 Wistar 大鼠模型的物质能量代谢特点。大鼠尿液经样品前处理之后进行 GC - MS 分析,采集的数据经过峰匹配、归一化校正、正交信号校正技术 (OSC) 滤噪后进行多变量分析,寻找差异代谢物,以对非肥胖型 2 型糖尿病等代谢性疾病的发病机制有更深入的了解。

材料与方法

1. 试剂和仪器: 尿酸 (172U/mg, TOYOBO)、甲醇 (色谱纯, TEDIA)、吡啶 (色谱纯, Fluka)、正庚烷 (色谱纯, 科密欧)、BSTFA (ALDRICH)。气相色谱 - 质谱联用仪 (Agilent 7890A - 5975C), 配有自动进样器, 高速低温离心机 (Eppendorf Centrifuge 5417R)。高糖高脂饲料: 20% 动物脂肪, 5% 的葡萄糖, 5% 的果糖, 5% 的胆固醇, 其他的为基础饲料。

2. 肥胖抵抗大鼠模型的建立: 选用雄性 Wistar 健康大鼠, 体重 250 ± 20 g, 从山东大学实验动物中心购买。适应性喂养 1 周后随机挑选 8 只大鼠喂养基础饲料, 作对照组 (CR), 其他 20 只喂养高糖高脂饮食, 16 周后称体重, 按照体重增加量再次排序, 上 1/3 大鼠 (7 只) 为肥胖组大鼠, 与中间 1/3 大鼠 (6 只) 均剔除, 下 1/3 大鼠 (7 只) 为肥胖抵抗组大鼠 (OR), 即本

研究的实验对象^[5]。为测定相关指标, 把对照组及肥胖抵抗组大鼠放入代谢笼收集 24h 尿液, -20°C 保存^[6]。并禁食 8h 后尾静脉采集空腹血, 测生化指标。

3. 样品前处理: 取 200 μl 尿于 1.5ml 离心管中, 加 20 μl 尿酶的磷酸盐缓冲液 (50mg/ml), 37°C 反应 30min, 以去除尿中的尿素, 加 600 μl 甲醇, 震荡混匀, 超声 30s, -20°C 放置 10min, 高速离心机离心 (4°C , 转速 10000r/min), 10min, 取上清液 400 μl , 真空干燥, 加入 50 μl 甲氧胺的吡啶溶液 (15mg/ml), 25°C 脎化 16h, 加 40 μl BSTFA, 70°C 衍生 30min, 加 70 μl 正庚烷混匀, 离心取上清, 准备分析^[7]。

4. 分析条件: 进样 1 μl , 分流比 10:1。色谱柱: DB - 5MS (30m $\times$ 0.25mm $\times$ 0.25 μm)。柱温: 70°C 持续 2min $\rightarrow$ 以 $7^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度加热至 180°C $\rightarrow$ 以 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度加热至 250°C $\rightarrow$ 以 $25^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度加热至 290°C , 然后再持续 10min。进样口温度: 270°C 。接口温度: 280°C 。离子源温度: 230°C 。载气: 氦气。载气流速: 40cm/s。电离方式: EI。电子能量: 70eV。扫描范围: 40 ~ 500m/z。

5. 数据处理: 根据 GC - MS 总离子流图中各峰的保留时间进行峰匹配, 峰面积经归一化法校正后导入 SIMCA - P11.5 (Umea, Sweden) 进行多变量分析, 得到的可能标志物导入到 SPSS 11.5 进行非参数检验 (Mann - Whitney U, $P < 0.05$)^[8]。利用 NIST 质谱数据库对可能标志物做鉴定, 通常匹配度 > 800 (最高值 1000) 且可能性 $> 80\%$ 的鉴定结果较为可信^[9]。

结 果

1. 生化指标: 高糖高脂饮食干预 16 周之后, 称重、测空腹血生化指标。肥胖抵抗组体重并未有显著变化 (331 ± 30 g vs 303 ± 45 g), 但是空腹胰岛素、血糖均显著升高 ($P < 0.05$), 表明肥胖抵抗大鼠已发生了胰岛素抵抗和糖代谢紊乱。低密度脂蛋白、总胆固醇显著升高 ($P < 0.05$), 高密度脂蛋白显著下降 ($P < 0.05$), 而甘油三酯却显著下降 (0.68 ± 0.15 mmol/L vs 0.42 ± 0.17 mmol/L, $P < 0.05$, 表 1)。这说明肥胖抵抗大鼠的脂代谢也已发生紊乱, 研究发现 2 型糖尿病人胰岛素抵抗和超低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白有密切的关系^[10]。糖、脂代谢异常表明代谢紊乱的模型建立成功。

表 1 肥胖抵抗组 and 对照组生化指标

组别	体重 (g)	血糖 (mmol/L)	胰岛素 (μIU/ml)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
对照组	331 ± 30	4.19 ± 0.47	4.29 ± 0.58	0.68 ± 0.15	1.55 ± 0.18	0.77 ± 0.11	0.33 ± 0.06
肥胖抵抗组	313 ± 45	6.48 ± 1.16 *	6.20 ± 1.35 *	0.42 ± 0.17 *	3.60 ± 2.21 *	0.47 ± 0.25 *	1.34 ± 1.01 *

* 与对照组比较, $P < 0.05$

2. GC-MS 数据的多变量分析:GC-MS 采集的数据经峰匹配、归一化校正之后进行多变量分析。主成分分析(PCA)是一种无师监督模式识别方法,可以直观地在多维空间上描述样品间的差异。从图 1 可以看出质控样本较好的聚合在一起,说明本实验的分析误差小于样本间的固有差异。但是对照组和肥胖抵抗组的差异不明显,这主要是由于尿样在收集过程中会产生多余的干扰因素,需要对数据进行滤噪处理^[11]。正交信号校正技术(OSC)能滤掉与类别判断正交的变量信息,消除多余的干扰因素,有利于模式识别分类的成功^[2]。数据经 OSC 滤噪之后进行了最小二乘判别分析(PLS-DA),由图 2A 可看出,对照组和肥胖抵抗组大鼠分别在不同的区域,具有较大的差别,模型的 R^2Y 和 Q^2 值分别为 0.929 和 0.905,说明模型具有较好的预测能力。过拟合测试中 R^2 截距和 Q^2 截距分别为 0.0775 和 -0.28,说明模型不存在过度拟合^[12]。PLS-DA 模型载荷图(图 2B)反映了输出变量对样品分类的影响,距离载荷矩阵图中心远的为可能的生物标志物,对这些化合物做非参数检验,最终得到 15 个代谢物在正常对照组和模型组之间有显著性差异($P < 0.05$,表 2)。和对照组相比肥胖抵抗组大鼠尿中羟基乙

酸、苏氨酸、丝氨酸、丁二酸、延胡索酸、2,3-二羟基-丁酸、苹果酸、羧基戊二酸、对羟基苯甲酸、对羟基苯乙酸、葡萄糖醇、反式乌头酸、果糖、葡萄糖、肌醇含量减少。

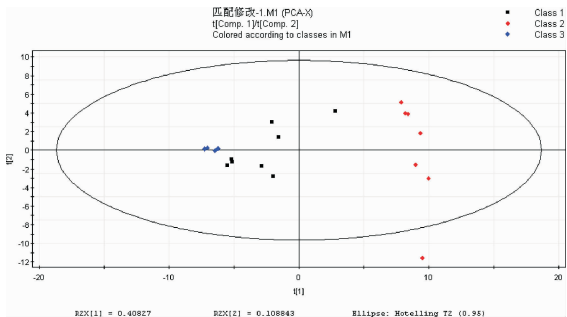


图 1 大鼠尿样的主成分分析得分图

Class 1. 正常对照组;Class 2. 肥胖抵抗组;Class 3. 质控样品

讨 论

1. 尿酶加入量的确定:同一尿样,分别加入 5、10、20μl 尿酶,其余处理方法相同。经过 GC-MS 分析发现,加入 20μl 尿酶能把尿液中含有的大部分尿素去除,效果较好,因此本实验尿酶加入量为 20μl(图 3)。

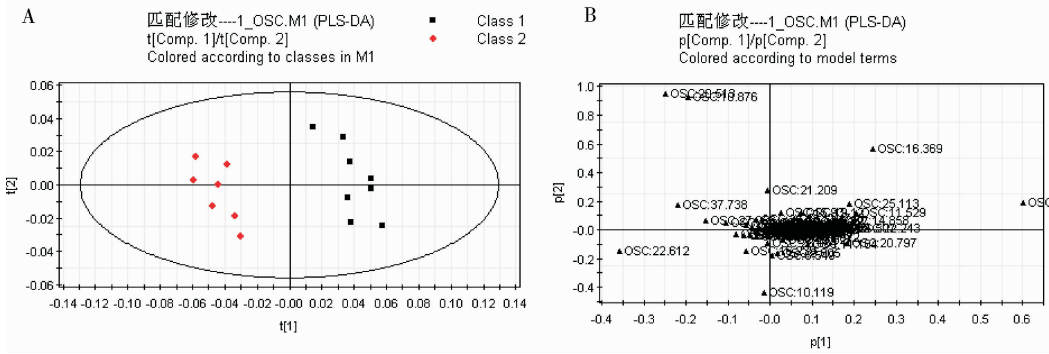


图 2 大鼠尿样的 OSC-PLS-DA 分析的得分图(A)和载荷图(B)

Class 1. 正常对照组;Class 2. 肥胖抵抗组

2. 方法精准度的验证:取一尿样,分别取 200μl 尿于 2 个 1.5ml 离心管中,作为质控样品(QC),与肥

胖抵抗组、对照组一起进行样品前处理,建立分析序列进行 GC-MS 分析,每分析 8 个样品质控样品各进

表 2 肥胖抵抗组和对照组差异代谢物

差异代谢物	RT/(min)	Fold (OR/CR)	RSD(%)
羟基乙酸	6.791	0.74	4.29
丝氨酸	10.42	0.06	5.16
苏氨酸	11.164	0.11	5.13
丁二酸	11.529	0.44	2.92
延胡索酸	12.108	0.16	4.05
二羟基酪氨酸	12.422	0.26	7.59
苹果酸	14.858	0.14	3.36
羧基戊二酸	15.867	0.62	11.77
对羟基苯甲酸	17.014	0.73	2.35
对羟基苯乙酸	17.228	0.64	3.17
葡萄糖醇	18.989	0.59	1.11
反乌头酸	19.12	0.58	6.31
果糖	21.505	0.36	2.43
葡萄糖	21.975	0.19	1.39
肌醇	25.113	0.26	4.44

RT. 保留时间; Fold (OR/CR). 肥胖抵抗组和对照组差异代谢物相对浓度的比值; RSD(%) . 质控样品中差异代谢物的峰面积的相对标准偏差

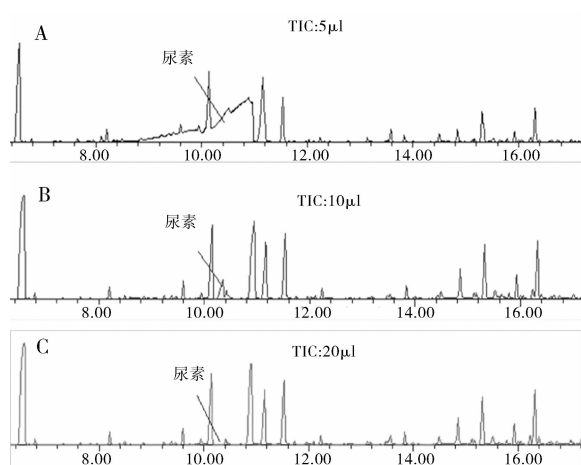


图 3 尿素加入量的确定

A. 5 μ l 尿酶溶液; B. 10 μ l 尿酶溶液; C. 20 μ l 尿酶溶液

样 1 次, 共 6 次。提取共有峰, 计算相对标准偏差。表 2 列出的是质控样本中部分化合物的相对标准偏差, 羧基戊二酸的相对标准偏差较大为 11.77, 其他的均在 10% 以内, 重现性良好。

3. 高糖高脂干预后肥胖抵抗组大鼠尿液代谢组学差异: 尿液是人体整体代谢终产物输出的主要途径之一, 尿液中代谢物的波动不仅能够反映机体整体代谢的特征, 还可能是局部组织或器官功能异常的外在表现。研究发现糖调节受损的大鼠尿液中肠道菌群的代谢物(二甲胺、三甲胺)的浓度升高, 认为肠道菌群的改变可能和胰岛素的抵抗有关系。本实验发现肥胖抵抗组大鼠尿液中对羟基苯甲酸、对羟基苯乙酸

显著减少, 它们是肠道菌群代谢饮食中的芳香族氨基酸和多酚类物质的产物, 它们的减少表明长期的高糖高脂饮食可能改变了宿主的肠道菌群的结构, 这可能和胰岛素抵抗有关系。三羧酸循环是三大营养物质氧化供能的共同代谢途径, 三羧酸循环的状况是机体能量代谢水平的综合反映。丁二酸、延胡索酸、羧基戊二酸、苹果酸是三羧酸循环主要的中间代谢物, 它们减少, 表明饮食干预组大鼠出现胰岛素抵抗, 糖酵解减弱, 能量代谢出现异常。苏氨酸、丝氨酸减少, 表明氨基酸代谢出现异常, 韩晓菲等研究发现氨基酸代谢谱与糖尿病患者血糖高低之间存在相关性, 且苏氨酸等 7 种氨基酸代谢与血糖高低密切相关, 有研究显示这可能和肾小管受损有关。本实验结果显示肥胖抵抗组尿液中肌醇含量较对照组明显减少, 提示肌醇代谢明显异常。肌醇具有类似于维生素 B₁ 和维生素 H(生物素)的作用, 是人类与动物维持正常生理功能不可缺少的低分子有机物, 能促进肝和脂肪的代谢, 肌醇的耗竭也将影响肾小管上皮细胞正常的生理功能, 引起细胞肥大, 抑制细胞增殖并促进前胶原的合成与分泌, 引起肾间质的纤维化而不可逆的, 严重者进展为终末期肾衰竭。Nissen 等通过动物实验证实肌醇与成年后糖耐量低减及胰岛素抵抗有关联。

本实验研究建立了 GC-MS 代谢组学分析方法, 并将其应用高糖高脂饮食干预的非肥胖型大鼠尿液的代谢指纹分析。GC-MS 采集的数据经峰匹配、归一化校正之后进行多变量分析, 模型具有很好的预测能力, R²Y 和 Q² 值分别为 0.929 和 0.905, 发现 15 个代谢物含量异常, 血清生化指标也出现异常, 表明在经过高糖高脂饮食干预 16 周之后, Wistar 大鼠虽然体重没有明显变化, 但是糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢发生异常, 而且肠道菌群的结构也可能发生变化, 这对非肥胖型代谢性疾病, 尤其是非肥胖型 2 型糖尿病的发病机制的研究有重要意义。

参考文献

- Holmes E, Wilson ID, Nicholson JK. Metabolic phenotyping in health and disease[J]. Cell, 2008, 134(5): 714-717
- Li X, Lu X, Xu G, et al. Comprehensive two-dimensional gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry for metabolomics: Biomarker discovery for diabetes mellitus[J]. Analytica Chimica Acta, 2009, 633(2): 257-262
- Zheng XT, Shen J, Liu Q, et al. Plasma fatty acids metabolic profiling analysis of coronary heart disease based on GC-MS and pattern recognition[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2009, 49(2): 481-486
- Qiu Y, Su M, Jia M, et al. Application of ethyl chloroformate derivat-

- ization for gas chromatography – mass spectrometry based metabonomic profiling [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2007, 583(2): 277 – 283
 - 5 Levin BE. Arcuate NPY neurons and energy homeostasis in diet – induced obese and resistant rats[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(2): 382 – 387
 - 6 孙晖, 孙文军, 杨昆, 等. 基于临床化学及代谢组学的实验性 2 型糖尿病大鼠模型评价研究[J]. *中国中医药*, 2010, 8(10): 1
 - 7 Jiye A, Trygg J, Gullberg J, *et al.* Extraction and GC/MS analysis of the human blood plasma metabolome [J]. *Anal Chem*, 2005, 77(24): 8086 – 8094
 - 8 Qiu Y, Cai G, Jia W, *et al.* Serum metabolite profiling of human colorectal cancer using GC – TOFMS and UPLC – QTOFMS [J]. *Journal of Proteome Research*, 2009, 8(11): 4844 – 4850
 - 9 Major HJ, Williams R, Wilson AJ, *et al.* A metabonomic analysis of plasma from Zucker rat strains using gas chromatography/mass spectrometry and pattern recognition[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20(22): 3295 – 3302
 - 10 Pereira S, Marliss EB, Morais JA, *et al.* Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(1): 56 – 63
 - 11 卢红梅, 梁逸曾. 代谢组学分析技术及数据处理技术[J]. *分析测试学报*, 2008, 27(3): 325 – 332
 - 12 袁凯龙, 石先哲, 路鑫, 等. 洛沙坦治疗糖尿病的气相色谱代谢组学 [J]. *中国医学科学院学报*, 2007, 29(6): 719 – 724
- (收稿: 2011 – 08 – 22)
(修回: 2011 – 09 – 15)

高浓度姜黄素对大鼠心室肌细胞瞬时外向钾电流和内向整流钾电流的影响

施 通 吴 辉 刘付丽 杜永均 高元兴 岳 军 徐旭仲

摘 要 **目的** 研究高浓度姜黄素对大鼠心室肌细胞瞬时外向钾电流(I_{to})和内向整流钾电流(I_{kl})的影响。**方法** 采用急性酶解分离法获得大鼠心室肌细胞,以全细胞膜片钳技术记录 I_{to} 和 I_{kl} ,观察 50 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素对 I_{to} 和 I_{kl} 的影响。**结果** 50 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素对 I_{to} 和 I_{kl} 通道电流的抑制率分别是 $(84 \pm 11)\%$ ($P < 0.05$) 和 $(59 \pm 8)\%$ ($P < 0.01$)。它使 I_{to} 和 I_{kl} 通道电流密度 – 电压曲线电流幅度减小,但不改变其整流特性。**结论** 50 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素能明显抑制大鼠心室肌细胞 I_{to} 和 I_{kl} 电流,提示其可能存在心脏毒性作用。

关键词 姜黄素 瞬时外向钾电流 内向整流钾电流 心室肌细胞 心脏毒性 大鼠

Effects of High Concentration Curcumin on Transient Outward Potassium Current and Inward Rectifier Potassium Current in Ventricular Myocytes of Rat. Shi Tong, Wu Hui, Liu Fuli, Du Yongjun, Gao Yuanxing, Yue Jun, Xu Xuzhong. Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To determine the effects of curcumin on transient outward potassium current (I_{to}) and inward rectifier potassium current (I_{kl}) in ventricular myocytes of rats. **Methods** Single ventricular myocytes of rats were obtained by enzymatic dissociation method. Whole – cell patch clamp technique was used to record transient outward potassium current (I_{to}) and inward rectifier potassium current (I_{kl}). The effects of curcumin (50 $\mu\text{mol/L}$) on them were observed. **Results** The inhibition rates of curcumin (50 $\mu\text{mol/L}$) on I_{to} and I_{kl} were $(84 \pm 11)\%$ ($P < 0.05$) and $(59 \pm 8)\%$ ($P < 0.01$) respectively. The current density – voltage curve of I_{to} and I_{kl} was shifted, but their rectifier characteristics were not changed. **Conclusion** Curcumin (50 $\mu\text{mol/L}$) could strongly inhibit the currents of I_{to} and I_{kl} , so it may bring cardiotoxicity.

Key words Curcumin; Transient outward potassium current; Inward rectifier potassium current; Ventricular myocytes; Cardiotoxicity; Rat

姜黄素 (curcumin) 是姜科姜黄属植物姜黄 (*Curcuma longa L*) 的活性成分, 它在 1815 年首次被 Vogel 和 Pelletier 从根茎中提取的一种酚类天然色素,

但直到 1870 年才被 Daube 获得纯晶体姜黄素, 大约 30 年后 Ivanov 和 Gajevsky 才阐明其结构^[1,2]。在传统的印第安医学中它被用以治疗各种各样的疾病, 包括风湿病、躯体疾病、皮肤病、消化功能紊乱、间歇性发热、白斑病和闭经等^[3,4]。最近几年, 大量研究数据阐明了姜黄素非在体条件下的潜在药理学作用, 包括抗微生物、抗病毒、抗真菌、抗炎和抗肿瘤等作用。

作为一种纯天然成分, 姜黄素被美国食品和药物

基金项目: 温州市科技局基金资助项目 (Y20070035)

作者单位: 325000 温州医学院附属第一医院麻醉科 (施通、吴辉、刘付丽、高元兴、岳军、徐旭仲); 325035 温州医学院健康与环境生态研究所 (杜永均)

通讯作者: 吴辉, 电子信箱: wzwuhui@139.com