

T型钙通道在心肌肥厚大鼠心肌细胞钙内流中的作用

徐东杰, 陈相健, 盛红专, 徐晋丹, 卞智萍, 杨 笛, 曹克将, 张寄南*
(南京医科大学第一附属医院心脏科, 心血管病研究所, 江苏 南京 210029)

摘要: 目的 研究 T 型钙通道在心肌细胞钙离子内流中的作用及其对心脏兴奋-收缩耦联的可能影响。方法 测定选择性 T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔对培养的 SD 乳大鼠心室肌细胞和二肾一夹心肌肥厚大鼠心室肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响。结果 血管紧张素 II (Ang II) 刺激使乳大鼠心室肌舒张期细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 增高, 收缩期细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 降低, $[Ca^{2+}]_i$ 上升和下降的时间延长。米贝拉地尔 $1.25 \sim 5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度依赖性降低 Ang II 引起的细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 变化。在心肌肥厚模型大鼠, 咖啡因刺激后, $[Ca^{2+}]_i$ 增幅和最高 $[Ca^{2+}]_i$ 明显降低。而米贝拉地尔 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (灌胃给药 7~9 周) 组加入咖啡因刺激后细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 增幅和最高 $[Ca^{2+}]_i$ 明显增高。结论 T 型钙通道异常开放可以引起心肌细胞内钙超载。阻断 T 型钙通道, 可能通过改善肌浆网摄取及释放钙的功能而抑制心肌细胞钙超载。

关键词: 钙通道, T 型; 钙通道阻滞药; 米贝拉地尔; 肥厚, 心室; 钙, 细胞内

中图分类号: R972

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2005)05-0338-05

心肌细胞内钙离子调控是心脏兴奋-收缩耦联 (excitation-contraction coupling, ECC) 的中心环节。心肌细胞膜表面存在两种类型的钙通道: L 型及 T 型钙通道。L 型钙通道在 ECC 中起重要的作用, 而多数动物心肌细胞 T 型钙通道在出生后不久即逐渐消失^[1]。病理状况下, 大鼠肥厚心肌细胞 T 型钙通道重

新表达^[2]。T 型钙通道对胞内钙离子平衡及钙调蛋白功能, 特别是肌浆网蛋白的调控目前尚未明确。本研究通过培养的心肌细胞及整体模型, 利用选择性 T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔 (mibefradil) 与 L 型钙通道相比, 直接抑制作用选择性为 1020:1^[3], 探讨 T 型钙通道对胞内钙离子流变化及肌浆网钙调蛋白摄取和释放钙离子功能的影响。

1 材料和方法

1.1 动物、主要试剂与仪器

SD 乳大鼠 (出生 3 d 内), 雌雄不限, 购自南京医科大学实验动物中心。SD 大鼠, ♂, 160~180 g, 购自中国科学院上海实验动物中心。

Fura-2/AM 购自美国 Alexis 公司; 培哚普利 (perindopril) 由法国施维雅公司提供; 米贝拉地尔由瑞士罗氏制药有限公司 P. Weber 赠送; 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 购自 Sigma 公司; 倒置显微镜 (IX70, Olympus); 离子图像分析系统 (TILL INC), 光源 (疝灯, 荧光转换速度小于 2 ms) 经光纤与倒置显微镜相连, 激发光经专用滤光片过滤后由 CCD 采集 (-15°C 制冷), 输入计算机, 专用软件 (Imaging Software Till 4.0) 采集图像及分析结果。

1.2 乳鼠心肌细胞培养及分组

乳鼠心肌细胞分离及培养方法参照文献^[4]。预贴壁 90 min, 以时差法除去成纤维细胞, 细胞密度 $2 \times 10^8 \text{ L}^{-1}$, 2 mL 种入预先放入灭菌盖玻片的 6 孔培养板中, 48 h 后换用 4% 小牛血清的培养液继续培养 24 h, 之后随机分为 7 组: 正常对照组, Ang II $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组, Ang II $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 分别加米贝拉地尔 $1.25, 2.5, 5$ 和 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组, Ang II $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 加培哚普利 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组。Ang II 与米贝拉地尔或培哚普利同时加入, 72 h 后实时测定细胞内钙离子浓度 ($[Ca^{2+}]_i$)。

1.3 大鼠心肌肥厚模型制备、分组及心肌细胞分离

大鼠二肾一夹 (2K1C) 心肌肥厚模型的建立参

收稿日期: 2004-12-09 接受日期: 2005-07-08

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目 (BK2001117); 国家自然科学基金资助项目 (30200374)

作者简介: 徐东杰, 男, 心血管内科博士研究生, 主治医师, 主要从事分子心脏病学及心脏电生理研究。

* 联系作者 E-mail: jinanzh 506 @ yahoo. com Tel: (025) 83718836-6479 Fax: (025) 83718168

考文献[5]。大鼠随机分为5组:模型组,培哌普利 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹组,米贝拉地尔 8 和 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹组,假手术组作为正常对照组。术后 d 3 起经灌胃方式给药,给药时间 7~9 周(平均 8 周)。所有大鼠处死前行颈动脉插管测定血压,并称量左、右肾脏重量及全心和左室重量并留取组织包埋。按 Smith 等^[6]提出的标准,选择左右肾脏重量比介于 40%~90%的大鼠作为研究对象。SD 大鼠单个心室肌细胞的分离采用酶解方法,参考文献^[7]。单个心室肌细胞呈柱状,宽度为 10~30 μm,长度为 80~150 μm,细胞膜光整,细胞质透亮且具有清晰的横纹。

1.4 [Ca²⁺]_i测定

Fura-2 荧光测定 [Ca²⁺]_i 的方法和浓度计算参照文献^[8,9]。Fura-2/AM 终浓度 2 μmol·L⁻¹,孵育后清洗 3 次,置于倒置显微镜下,选择合适的心肌细胞,测定发射波长 340 nm 与 380 nm 时细胞内平均荧光强度值,计算出 [Ca²⁺]_i。

培养乳鼠心肌细胞:([Ca²⁺]_i)_D 为舒张期细胞 [Ca²⁺]_i(基线的平均值);([Ca²⁺]_i)_S 为收缩期细胞 [Ca²⁺]_i(最高 [Ca²⁺]_i);*t*_{1/2α} 为 [Ca²⁺]_i 由最低值上升至峰值一半所需时间,主要反映肌浆网钙释放通道的功能;*t*_{1/2β} 为 [Ca²⁺]_i 由峰值下降至一半所需的时间,主要反应肌浆网钙摄取通道的功能。[Ca²⁺]_i 增幅 (%) = [([Ca²⁺]_i)_S - ([Ca²⁺]_i)_D] / ([Ca²⁺]_i)_D

× 100%。

肥厚心肌细胞:([Ca²⁺]_i)_B 为加入咖啡因 20 mmol·L⁻¹前 [Ca²⁺]_i 的平均值;([Ca²⁺]_i)_{max} 为加入咖啡因后 [Ca²⁺]_i 的最高值,反映肌浆网内钙离子的储备。咖啡因刺激后 [Ca²⁺]_i 增幅 (%) = [([Ca²⁺]_i)_{max} - ([Ca²⁺]_i)_B] / ([Ca²⁺]_i)_B × 100%。

1.5 统计学分析

实验数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 10.0 统计软件,组间比较用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 米贝拉地尔对血管紧张素 II 所致乳鼠心肌 [Ca²⁺]_i 变化的影响

表 1 结果可见,与正常组相比,Ang II 组 ([Ca²⁺]_i)_D 水平明显升高,而 ([Ca²⁺]_i)_S 水平和 [Ca²⁺]_i 增幅明显降低,*t*_{1/2α} 及 *t*_{1/2β} 明显延长,表明 Ang II 使心肌细胞内钙超载。同时给予选择性 T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔 1.25~5 μmol·L⁻¹ 可浓度依赖性地降低 Ang II 引起的细胞内钙超载,说明其改善肌浆网释放和摄取 Ca²⁺ 的功能。而给予 10 μmol·L⁻¹ 米贝拉地尔, [Ca²⁺]_i 反而异常性增高,说明米贝拉地尔只在一定浓度范围内有效。同时给予培哌普利 3 μmol·L⁻¹ 也可以降低对 Ang II 引起的细胞 [Ca²⁺]_i 的超载。

Tab 1. Effect of mibefradil (Mib) on intracellular calcium concentration ([Ca²⁺]_i) in cultured newborn rat ventricular cells treated by angiotensin II (Ang II)

Agent /μmol·L ⁻¹	<i>n</i>	([Ca ²⁺] _i) _D /nmol·L ⁻¹	([Ca ²⁺] _i) _S /nmol·L ⁻¹	[Ca ²⁺] _i increment/%	<i>t</i> _{1/2α} /ms	<i>t</i> _{1/2β} /ms
Normal	34	73 ± 5	390 ± 56	434 ± 63	107 ± 18	500 ± 114
Ang II 0.01	8	113 ± 14 ^{**}	265 ± 29 [*]	139 ± 22 ^{**}	180 ± 13 ^{**}	725 ± 150 ^{**}
Ang II + Mib 1.25	9	128 ± 13 ^{**}	305 ± 38	138 ± 21 ^{**}	170 ± 11 ^{**}	683 ± 202 ^{**}
Ang II + Mib 2.5	25	62 ± 7 ^{##}	340 ± 47	444 ± 72 ^{##}	156 ± 38 ^{**}	710 ± 179 ^{**}
Ang II + Mib 5	41	51 ± 6 ^{**##}	400 ± 93 [#]	677 ± 141 ^{##}	119 ± 37 ^{##}	367 ± 90 ^{##}
Ang II + Mib 10	37	142 ± 10 ^{**}	(-)	(-)	(-)	(-)
Ang II + Per 3	5	43 ± 2 ^{**##}	288 ± 19 [*]	559 ± 119 [#]	150 ± 40	427 ± 76

Neonatal rat ventricular myocytes were incubated for 48 h, then with 4% bovine serum for 24 h. Ang II and Mib or perindopril (Per) were added at the same time, 72 h before [Ca²⁺]_i measurement. ([Ca²⁺]_i)_D: diastolic [Ca²⁺]_i; ([Ca²⁺]_i)_S: systolic [Ca²⁺]_i; [Ca²⁺]_i increment = [([Ca²⁺]_i)_S - ([Ca²⁺]_i)_D] / ([Ca²⁺]_i)_D × 100%; *t*_{1/2α}: the half time from baseline to the maximum concentration of calcium; *t*_{1/2β}: the half time from the maximum concentration of calcium to baseline. $\bar{x} \pm s$. * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01, compared with normal group; # *P* < 0.05, ## *P* < 0.01, compared with Ang II alone group.

2.2 米贝拉地尔对心肌肥厚大鼠心肌 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响

图 1 可见,心肌肥厚模型组部分心肌细胞存在肌浆网钙震荡现象,是由于胞内钙超载引起的肌浆网自发性钙的释放,可以导致细胞的去极化甚至产生自律收缩。表 2 结果可见,咖啡因刺激后,肥厚心肌 $([Ca^{2+}]_i)_{max}$ 和 $[Ca^{2+}]_i$ 增幅明显降低。米贝拉地尔 $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组咖啡因刺激后 $([Ca^{2+}]_i)_{max}$ 和 $[Ca^{2+}]_i$ 增幅与模型组相比明显增加,说明 T 型钙通道可调控肌浆网钙调蛋白的功能,特别是钙释放通道的功能。

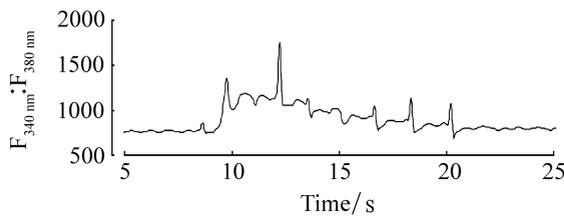


Fig 1. Calcium quake caused by calcium overload in ventricular myocyte of rat with hypertrophic heart. $F_{340\text{ nm}}:F_{380\text{ nm}}$: the ratio of fluorescence intensity at 340 nm and 380 nm.

3 讨论

钙离子在细胞内的空间分布不同,其浓度处于动态平衡状态,在异常情况或受到刺激时,其分布会发生相应的变化,从而产生心脏的机械收缩。正常心肌细胞内的钙储备主要是在肌浆网中。肌浆网的主要功能是调控细胞内游离钙与储备钙的平衡,参与调控的环节包括肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶、受磷蛋白

(phospholamban, PLB) 磷酸化状态和 PLB/SERCA2a 比率及肌浆网钙释放通道的状态。通过 L 型钙通道内流的钙离子可触发肌浆网钙释放而引起心肌细胞的 ECC。在生理状况下,从 T 型钙通道内流的钙离子可以触发肌浆网的钙释放,但由于通道的流量较小及开放时间的较短(大致为 L 型钙通道的 1/3),流入的钙也较少,T 型钙通道在心肌 ECC 机制中所起的作用较小^[10]。胚胎期及出生后不久大鼠心肌细胞内 T 型钙通道的表达较高,病理状况下,特别在 Ang II 刺激下,大鼠肥厚心肌细胞的 T 型钙电流增强^[11]。

选择性 T 型钙通道阻滞剂米贝拉地尔 $1.25\sim 5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对 Ang II 引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 改变呈浓度依赖性抑制,使 $([Ca^{2+}]_i)_D$ 降低, $([Ca^{2+}]_i)_S$ 升高, $t_{1/2\alpha}$ 及 $t_{1/2\beta}$ 明显缩短,表明随着对 T 型钙通道抑制作用的增强,经过 T 型钙通道内流的钙离子明显减少,从而降低了 Ang II 所致的细胞内的钙超载,逆转了 Ang II 所致的肌浆网功能,特别是其钙储备功能损伤。这种对心肌细胞内钙离子调控的影响可能涉及 T 型钙通道后的信号通路,通过对钙调蛋白的影响改善胞内的钙超载现象。而 $t_{1/2\alpha}$ 的缩短一方面可能与肌浆网钙释放通道功能改善有关,另一方面由于 L 型钙通道在心肌细胞膜上的空间分布多集中于 T 管附近,而 T 型钙通道可能与之不同,且由于 T 型钙通道激活后开放时间较短,影响了 T 型钙通道在 ECC 中的调控作用。而抑制 T 型钙通道后,更多的钙离子经 L 型钙通道内流,使得 ECC 的效率大为提高,从而产生 $t_{1/2\alpha}$ 的缩短^[12]。在 Ang II $10\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ + 米贝拉地尔 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组, $[Ca^{2+}]_i$ 反而增高,这一“钙

Tab 2. Effect of mibefradil on $[Ca^{2+}]_i$ of ventricular myocytes of rats with hypertrophic heart before and after caffeine

Group	n	$([Ca^{2+}]_i)_B/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$([Ca^{2+}]_i)_{max}/\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$[Ca^{2+}]_i$ increment/%
Normal	5	107 ± 9	680 ± 176	532 ± 127
Hypertrophy	11	131 ± 28	313 ± 107*	140 ± 38**
Hypertrophy + Mib 8	5	120 ± 13	363 ± 118*	202 ± 43**
Hypertrophy + Mib 25	5	103 ± 32	506 ± 141#	392 ± 98#
Hypertrophy + Per 1	5	107 ± 8	491 ± 63# #	359 ± 84* #

Hypertrophic hearts were prepared by two-kidney one clip method. Single ventricular myocyte was isolated after administration of mibefradil $8, 25\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ and perindopril $1\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, ig, respectively, for 7-9 weeks. $([Ca^{2+}]_i)_B$: the basic $[Ca^{2+}]_i$; $([Ca^{2+}]_i)_{max}$: the maximum $[Ca^{2+}]_i$ after application of $20\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ caffeine; $[Ca^{2+}]_i$ increment = $\frac{([Ca^{2+}]_i)_{max} - ([Ca^{2+}]_i)_B}{([Ca^{2+}]_i)_B} \times 100\%$. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with normal group; # $P < 0.05$, # # $P < 0.01$, compared with hypertrophy group.

反常”现象 Eberhard 等^[13]在心脏成纤维细胞中也曾报道过,当米贝拉地尔浓度大于 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,培养细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加,这种反常的增加与胞外钙离子浓度无关,推测可能与 IP_3 诱发的钙释放有关。这种现象并不存在于其他钙通道阻滞剂中,如维拉帕米的浓度增加到 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 也无此效果。本实验结果表明在心室肌细胞上可能存在同样的现象,发生的机制可能与成纤维细胞中相同。

咖啡因可用于评价肌浆网调控胞浆内钙的功能^[14]。它通过激活肌浆网膜表面雷诺定(ryanodine)受体而增加细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$,其作用较为迅速,且对雷诺定受体的作用可逆,加入的速度必须较快。本实验采用配套的输出针尖,加药系统采用程控方式直接将咖啡因加入细胞旁,保证了咖啡因的快速作用。

2K1C大鼠存在明显的肾素-血管紧张素系统的激活,是其导致心肌重构的重要病理生理基础。肾素-血管紧张素系统的激活,特别是 Ang II 的增高激活丝裂霉素活化蛋白激酶途径,使得 T 型钙通道在原先几乎不表达的成年大鼠心肌细胞膜上重新表达^[11]。本实验分离出单个心室肌细胞,在含有 $1.8 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1} \text{Ca}^{2+}$ 的溶液中呈静息状态,无自主收缩, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 随时间无明显的变化。心肌肥厚模型组部分细胞存在肌浆网钙震荡现象(图 1),这是由于肌浆网钙离子储备增加时自发释放钙离子,造成静息状态时胞内钙离子的震荡,干扰了正常的细胞收缩活动及电活动。米贝拉地尔 $25 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组在咖啡因刺激后细胞 $([\text{Ca}^{2+}]_i)_{\text{max}}$ 和 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增幅明显提高。结果提示抑制重新表达的 T 型钙通道可能改善肌浆网的功能,特别是增加肌浆网的储备功能,减轻肥厚心肌细胞的钙超载现象。

本研究结果表明,T 型钙通道参与细胞内钙离子的调控过程,进而影响心肌细胞 ECC,特别在肥厚心肌细胞中起一定的作用。抑制 T 型钙通道可降低细胞内钙超载,改善钙调蛋白的功能,其具体的作用环节有待进一步研究。

4 参考文献:

- [1] Shorofsky SR, Balke CW. Calcium currents and arrhythmias: insights from molecular biology [J]. *Am J Med*, 2001, **110**(2):127-140.
- [2] Martinez ML, Heredia MP, Delgado C. Expression of T-type Ca^{2+} channels in ventricular cells from hypertrophied rat hearts [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**(9):1617-1625.
- [3] Bezprozvanny I, Tsien RW. Voltage-dependent blockade of diverse types of voltage-gated Ca^{2+} channels expressed in *Xenopus* oocytes by the Ca^{2+} channel antagonist mibefradil (Ro40-5967) [J]. *Mol Pharmacol*, 1995, **48**(3):540-549.
- [4] Fang WW, Xu JD, Chen XJ, Wu XH, Zhang JN. Effect of bosentan on atrial natriuretic peptide secretion of cultured neonatal SD rat cardiomyocytes [J]. *Acta Nanjing Med Univ* (南京医科大学学报), 2000, **20**(6):427-428.
- [5] Sheng HZ, Yang D, Zhang JN. Role of perindopril on calcineurin and mitogen-activated protein kinases in cardiac hypertrophy of renovascular hypertensive rats [J]. *Chin J Cardiol* (中华心血管病杂志), 2004, **32**(11):999-1003.
- [6] Smith SH, Bishop SP. Selection criteria for drug-treated animals in two-kidney, one clip renal hypertension [J]. *Hypertension*, 1986, **8**(8):700-705.
- [7] Tytgat J. How to isolate cardiac myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 1994, **28**(2):280-283.
- [8] Noda N, Hayashi H, Miyata H, Suzuki S, Kobayashi A, Yamazaki N. Cytosolic Ca^{2+} concentration and pH of diabetic rat myocytes during metabolic inhibition [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1992, **24**(4):435-446.
- [9] Nagata K, Liao R, Eberli FR, Satoh N, Chevalier B, Apstein CS, et al. Early changes in excitation-contraction coupling: transition from compensated hypertrophy to failure in Dahl salt-sensitive rat myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, **37**(2):467-477.
- [10] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling [J]. *Nature*, 2002, **415**(6868):198-205.
- [11] Ferron L, Capuano V, Ruchon Y, Deroubaix E, Coulombe A, Renaud JF. Angiotensin II signaling pathways mediate expression of cardiac T-type calcium channels [J]. *Circ Res*, 2003, **93**(12):1241-1248.
- [12] Kitchens SA, Burch J, Creazzo TL. T-type Ca^{2+} current contribution to Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release in developing myocardium [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, **35**(5):515-523.
- [13] Eberhard M, Miyagawa K, Hermsmeyer K, Erne P. Effects of mibefradil on intracellular Ca^{2+} release in cultured rat cardiac fibroblasts and human platelets [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1995, **353**(1):94-101.
- [14] Zucchi R, Ronca-Testoni S. The sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease states [J]. *Pharmacol Rev*, 1997, **49**(1):1-51.

T-type calcium channels contribute to calcium influx in myocytes of rats with hypertrophic heart

XU Dong-Jie, CHEN Xiang-Jian, SHENG Hong-Zhuan, XU Jin-Dan,

BIAN Zhi-Ping, YANG Di, CAO Ke-Jiang, ZHANG Ji-Nan*

(Institute of Cardiovascular Disease Research, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: **AIM** To study the effect of T-type calcium channels in calcium influx of cardiomyocyte and the possible influence to excitation-contraction coupling. **METHODS** Effects of mibefradil, a selective T-type channel blocker, on intracellular concentration of calcium ($[Ca^{2+}]_i$) in cultured newborn rat ventricular cells treated by angiotensin II (Ang II) and ventricular myocytes of rat with hypertrophic heart induced by two-kidney one clip were recorded. **RESULTS** The diastolic $[Ca^{2+}]_i$ raised and systolic $[Ca^{2+}]_i$ dropped in cultured neonatal rat ventricular cells when stimulated with Ang II. At the same time, the ascending and descending time of $[Ca^{2+}]_i$ was also delayed. Mibefradil $1.25 - 5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ reduced the change in $[Ca^{2+}]_i$ induced by Ang II in a concentration-dependent manner. In ventricular myocytes of rat with hypertrophic heart, the maximum $[Ca^{2+}]_i$ and increment of $[Ca^{2+}]_i$

decreased significantly after stimulated with caffeine, while mibefradil ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig, for 7 - 9 weeks) treatment increased that significantly after stimulated with caffeine. **CONCLUSION** The abnormal open of T-type calcium channel can induce calcium over-load in cardiomyocytes. Block of T-type calcium channel may inhibit the calcium over-load by improving the function of releasing and absorbing calcium of sarcoplasmic reticulum.

Key words: calcium channels, T-type; calcium channel blockers; mibefradil; hypertrophy, ventricular; calcium, cytosolic

Foundation item: The project supported by Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2001117); and by National Natural Science Foundation of China (30200374)

* Corresponding author.

(本文编辑 董立春)

欢迎订阅 2006 年《中国药理学杂志》

《中国药理学杂志》是我国药学界创刊最早、发行量较大、反映我国药理学各学科进展和动态的最具权威性和影响的综合性学术核心期刊之一。读者为高、中级药理学工作者以及其他医药卫生人员。内容包括药理学各学科,辟有专家笔谈、综述、论著(内容包括中药及天然药物、药理、药剂、临床药理学、药品质量及检验、药物化学、生物技术)、药物与临床、新药介绍、药学史、药事管理、学术讨论、科研简报等栏目。创刊 50 年来在医药卫生界享有很高声誉。连续三次获得国家奖,三次荣获中国科协优秀科技期刊一等奖。本刊还拥有中国学术期刊光盘版、国家科委万方数据库版 Chininfo 网,被美国工程索引(EI)光盘版收录。

本刊为半月刊,大 16 开,80 页,每期定价 10 元(全年 240 元)。国内邮发代号 2-232,国外代号 SM313。欢迎广大读者通过当地邮局或直接向本刊编辑部订阅。

编辑部地址:北京西城区西直门外南路 5 号 2202 室,邮政编码:100044。

电话/传真:(010)68325106;(010)88366062;

E-mail: zgyxzz@cpa.org.cn; zgyxzz@periodicals.net.cn