

芪参益气滴丸对心肌缺血大鼠的心肌保护作用及机制研究

杨泉 曹云山

102206 北京, 北京大学国际医院心血管内科(杨泉); 730000 甘肃兰州, 甘肃省人民医院心内科(曹云山)

通讯作者: 杨泉, Email: doctoryangquan@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.005

【摘要】 目的 探讨芪参益气滴丸对心肌缺血大鼠的心肌保护作用及作用机制。**方法** 选择健康清洁级雄性 SD 大鼠 60 只, 按随机数字表法分为假手术组、模型组、治疗组, 每组 20 只。采用结扎左冠状动脉前降支(LAD)的方法复制大鼠急性心肌梗死(AMI)模型。制模后, 治疗组灌胃芪参益气滴丸 0.135 g/kg, 假手术组和模型组给予等量生理盐水, 均每日 1 次, 连续给药 28 d。给药结束后, 用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清白细胞三烯 B₄(LTB₄)、前列腺素 E₂(PGE₂)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子水平; 测定血流动力学指标[左室收缩压(LVSP)、左室舒张期末压(LVEDP)、左室内压上升或下降最大速率($\pm dp/dt \max$)]、心脏/体重比值、左心室/全心比值、心肌梗死面积; 观察心肌组织病理学改变; 检测心肌组织炎症因子[胞质型磷脂酶 A₂(cPLA₂)、环氧合酶-2(COX-2)、5-脂氧化酶(5-LOX)]的 mRNA 和蛋白表达, 转化生长因子- β (TGF- β)/Smads 信号转导通路相关蛋白(TGF- β 1、Smad2/3、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白)及细胞凋亡相关因子蛋白(Bcl-2、Bax)的表达。**结果** 与假手术组比较, 模型组血清炎症因子水平、血流动力学指标 LVEDP、心脏/体重比值、左心室/全心比值、心肌梗死面积及心肌组织炎症因子的 mRNA 和蛋白表达水平、TGF- β /Smads 信号转导通路相关蛋白、细胞凋亡相关因子蛋白的表达水平均明显升高, LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 均明显降低。与模型组比较, 治疗组血清炎症因子水平[LTB₄(ng/L): 370.11 $\pm$ 46.98 比 633.23 $\pm$ 83.37, PGE₂(ng/L): 48.75 $\pm$ 26.35 比 131.25 $\pm$ 29.75, TNF- α (μ g/L): 177.28 $\pm$ 22.65 比 248.47 $\pm$ 16.21, IL-6(μ g/L): 493.22 $\pm$ 165.99 比 638.41 $\pm$ 191.66], LVEDP[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa): -2.03 $\pm$ 2.98 比 7.03 $\pm$ 1.39], 心脏/体重比值[(6.53 $\pm$ 0.11)% 比 (7.14 $\pm$ 0.24)%], 左心室/全心比值(0.26 $\pm$ 0.01 比 0.32 $\pm$ 0.02)、心肌梗死面积[(27.21 $\pm$ 2.87)% 比 (44.98 $\pm$ 1.52)%]及心肌组织炎症因子的 mRNA 和蛋白表达、TGF- β /Smads 信号转导通路相关蛋白表达、促凋亡因子 Bax 蛋白表达均明显降低(均 $P<0.05$), 而 LVSP(mmHg: 129.01 $\pm$ 11.93 比 108.11 $\pm$ 12.69)、 $\pm dp/dt \max$ (mmHg/s: 3 101.3 $\pm$ 378.6 比 2 105.3 $\pm$ 245.9)、 $-dp/dt \max$ (mmHg/s: 2 612.4 $\pm$ 249.7 比 1 654.4 $\pm$ 188.1)、抑凋亡因子 Bcl-2 蛋白表达均明显升高(均 $P<0.05$)。苏木素-伊红(HE)染色显示, 假手术组心肌细胞整体无明显病理改变; 模型组心肌细胞炎症因子浸润明显; 治疗组心肌病理改变较模型组明显改善。Masson 染色显示, 假手术组未见明显病理学改变, 心肌纤维轻微增生; 模型组胶原纤维增生严重; 治疗组纤维化程度较模型组明显改善。**结论** 芪参益气滴丸通过 TGF- β /Smads 信号通路降低心肌纤维化程度, 抑制心室重构; 通过减少 cPLA₂ 来抑制炎症因子释放, 减轻炎症反应; 并通过上调 Bcl-2、下调 Bax 的表达来抑制细胞凋亡, 减轻心肌损伤。

【关键词】 芪参益气滴丸; 心肌梗死; 冠心病; 转化生长因子- β /Smads 信号通路; 细胞凋亡

基金项目: 国家自然科学基金(81460072)

Study on mechanisms and myocardial protective effect of Qishen Yiqi dropping pills on rats with myocardial infarction Yang Quan, Cao Yunshan

Department of Cardiovascular system, Beijing University International Hospital, Beijing 102206, China (Yang Q);

Department of Cardiology, People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China (Cao YS)

Corresponding author: Yang Quan, Email: doctoryangquan@163.com

【Abstract】 Objective To approach the mechanisms and myocardial protective effect of Qishen Yiqi dropping pills on rats with myocardial infarction. **Methods** Sixty clean healthy male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham operation group, model group and observation group (each $n = 20$). The rat model of acute myocardial infarction (AMI) was established by ligation of left anterior descent (LAD) branch of coronary artery. After modeling, the rats in observation group were given 0.135 g/kg of Qishen Yiqi dropping pills, and sham operation group and model group were administered the same amount of normal saline, once a day for consecutive 28 days. At the end of treatment, the levels of serum inflammatory factors of leukotriene B₄ (LTB₄), prostaglandin E₂ (PGE₂), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); the changes of the indexes of hemodynamic [left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end-

diastolic pressure (LVEDP), the maximal rate of increase/decrease in left ventricular pressure ($\pm dp/dt \max$), the ratio of the heart weight/body weight, and the ratio of the left ventricular weight/heart weight (LVW/HW), the myocardial infarction area, myocardial histopathological changes were observed in the three groups; myocardial tissues inflammatory related factors [the mRNA and protein expressions of cytosolic phospholipase A2 (cPLA2), cyclooxygenase-2 (COX-2), 5-lipoxygenase (5-LOX)], and the expression levels of transforming growth factor- β (TGF- β)/Smads signal transduction pathway related protein (TGF- β 1, Smad2/3, Collagen I, Collagen III) and cell apoptosis related factors (Bcl-2, Bax) protein were measured. **Results** Compared with the sham operation group, levels of serum inflammatory factors, the index of LVEDP, the ratio of the heart weight/body weight, LVW/HW, myocardial infarction area, the mRNA and protein expression levels of inflammatory factors in myocardium, the expression levels of TGF- β /Smads signal transduction pathway related protein and the cell apoptosis related factors protein in model group were all significantly elevated, while LVSP and $\pm dp/dt \max$ were obviously decreased in model group. Compared with the model group, the levels of inflammatory factor in serum [LTB4 (ng/L): 370.11 ± 46.98 vs. 633.23 ± 83.37 , PGE₂ (ng/L): 48.75 ± 26.35 vs. 131.25 ± 29.75 , TNF- α (μ g/L): 177.28 ± 22.65 vs. 248.47 ± 16.21 , IL-6 (μ g/L): 493.22 ± 165.99 vs. 638.41 ± 191.66], LVEDP [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): -2.03 ± 2.98 vs. 7.03 ± 1.39], the ratio of the heart weight/body weight [(6.53 $\pm$ 0.11)% vs. (7.14 $\pm$ 0.24)%], LVW/HW (0.26 $\pm$ 0.01 vs. 0.32 $\pm$ 0.02), myocardial infarction area [(27.21 $\pm$ 2.87)% vs. (44.98 $\pm$ 1.52)%], mRNA and protein expression of myocardial inflammatory factors, the expression of TGF- β /Smads signal transduction pathway related protein, and the protein expression of Bax were all significantly decreased in observation group (all $P < 0.05$), LVSP (mmHg: 129.01 ± 11.93 vs. 108.11 ± 12.69), the $+dp/dt \max$ (mmHg/s: $3\ 101.3 \pm 378.6$ vs. $2\ 105.3 \pm 245.9$), the $-dp/dt \max$ (mmHg/s: $2\ 612.4 \pm 249.7$ vs. $1\ 654.4 \pm 188.1$), while the protein expression of Bcl-2 in observation group were obviously increased (all $P < 0.05$). It was demonstrated by hematoxylin-eosin (HE) staining that there were no obvious pathological changes in the sham operation group; obvious infiltration of inflammatory factors in myocardium was shown in model group; pathological changes in the observation group were significantly improved as compared with those in the model group. It was shown by Masson staining that there were slight hyperplasia of myocardial fibers and no obvious pathological changes in the sham operation group. Severe collagen hyperplasia was found in model group, and the degree of fibrosis in the observation group was significantly improved. **Conclusions** Qishen Yiqi dropping pills can reduce the degree of myocardial fibrosis and inhibit the ventricular remodeling via TGF- β /Smads signal transduction pathway. The dropping pills can also suppress the release of inflammatory factors by reducing cPLA2 to decrease the inflammatory response and inhibit apoptosis and alleviate myocardial injury by up-regulating the expression of Bcl-2 and down-regulating the expression of Bax.

【Key words】 Qishen Yiqi dropping pill; Myocardial infarction; Coronary artery disease; Transforming growth factor- β /Smads signal pathway; Apoptosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81460072)

冠心病是血液中的脂质沉着于动脉内膜上,堆积形成白色斑块并逐渐增多造成动脉腔狭窄而引起血流受阻,从而导致心肌缺血、心绞痛的一种心脏疾病,冠心病的发生是多种因素综合作用的结果,动脉粥样硬化是其主要的病理基础。随着人们生活水平的不断提高、生活节奏的加快、生活环境的逐渐恶化,冠心病发病率呈持续上升趋势,大大降低了人们的生活质量,因此,寻找预防和治疗冠心病的有效方法是亟待解决的问题。芪参益气滴丸的基本成分为黄芪、丹参、三七、降香油,具有益气通脉、活血止痛的功能,不良反应少^[1],临床上被广泛用于心血管疾病的治疗。本研究旨在探讨芪参益气滴丸对心肌缺血模型大鼠心肌的保护作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 健康清洁级雄性 SD 大鼠 60 只,体重 (250 $\pm$ 20) g,由湖南斯莱克景达公司提供,动物合格证号:SYXK(湘)2013-0005。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、急性心肌梗死(AMI)模型组、芪参益气滴丸治疗组,每组 20 只。

1.2 AMI 大鼠模型制备: 腹腔注射 4% 水合氯醛麻醉大鼠后,连接心电图机记录心电图,经口气管插管连接呼吸机。采用结扎左冠状动脉(冠脉)前降支(LAD)的方法复制 AMI 大鼠模型^[2];假手术组不结扎冠脉,其他操作同模型组。以心电图示 ST 段较术前抬高 1/2 以上、结扎处心脏室壁颜色苍白视为 AMI 模型制备成功。

1.3 给药方法: 制模成功后均肌肉注射 40 kU 青霉素预防感染,每日 1 次,连用 7 d。治疗组灌胃芪参益气滴丸 0.135 g/kg,假手术组和模型组给予等量生理盐水,均每日 1 次,连续给药 28 d。

1.4 伦理学: 本研究中相关动物的操作均遵守国家实验动物管理、使用指南以及伦理学标准。

1.5 检测指标及方法

1.5.1 血清炎性因子水平测定: 于给药 27 d 取眼眦血分离血清,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞三烯 B4(LTB4)、前列腺素 E₂(PGE₂)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,严格按照试剂盒(上海通蔚实业有限公司)说明书操作。

1.5.2 血流动力学指标测定: 给药 28 d 后, 用 4% 水合氯醛麻醉大鼠并固定, 分离颈总动脉, 将 BL-420 生物机能实验系统的压力传感微导管经颈总动脉送至左心室, 同时不断注入肝素抗凝, 记录颈主动脉压力曲线, 稳定 10 min 后记录左室收缩压 (LVSP)、左室舒张期末压 (LVEDP)、左室内压上升或下降最大速率 ($\pm dp/dt \max$), 重复 10 次, 取均值, 以反映左心室收缩和舒张功能。

1.5.3 心脏 / 体重比值和左心室 / 全心比值测定: 监测血流动力学指标后, 每组取 5 个心脏样品, 经导管注入氯化钾处死大鼠取心脏, 计算心脏 / 体重比值。随后沿纵轴切开心脏, 计算左心室 / 全心比值。

1.5.4 心肌组织病理学观察: 将称完左心室质量的心脏样品置于 4% 多聚甲醛水溶液中常规固定, 经脱水透明、石蜡包埋、切片, 分别进行苏木素 - 伊红 (HE) 染色和 Masson 染色, 于光镜下观察。

1.5.5 心肌梗死面积测定: 每组取 5 个心脏样品, 液氮速冻, 由结扎点向心尖部沿心脏长轴连续切片 (片厚 1 ~ 2 mm), 氯化三苯四唑 (TTC) 染色。肉眼观察缺血区组织呈灰白色, 正常组织呈砖红色。用图像处理软件计算梗死面积。梗死面积 = 缺血面积 / 左室总面积 $\times 100\%$ 。

1.5.6 实时定量反转录 - 聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测心肌组织炎症因子 mRNA 表达: 每组取 5 个液氮冻存的心肌组织标本, 用 TRIzol 法提取总 RNA, 经琼脂凝胶电泳鉴定 RNA 完整没有分解, 用实时定量 RT-PCR 检测胞质型磷脂酶 A2 (cPLA2)、环氧合酶 -2 (COX-2)、5- 脂氧化酶 (5-LOX) 的 mRNA 表达水平。引物由北京三博远志生物技术有限公司合成。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 、10 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 、15 s, 55 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s, 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因表达量。

1.5.7 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测炎症因子、转化生长因子 - β (TGF- β) / Smads 信号转导通路相关蛋白及细胞凋亡相关因子蛋白的表达: 每组取 5 个液氮冻存的心肌组织标本, 提取组织总蛋白, 用二喹啉甲酸 (BCA) 测定蛋白浓度, 将蛋白液与蛋白上样缓冲液混合后, 100 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 min, 经十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)、转膜、封闭, 加入一抗、二抗孵育, 最后经洗膜后进行显影和图像分析, 以 β -肌动蛋白 (β -actin) 作为参照蛋白。

1.6 统计学分析: 使用 SPSS 19.0 软件进行统计

分析, 符合正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清炎症因子水平比较 (表 1): 模型组血清 LTB4、PGE₂、TNF- α 、IL-6 水平均较假手术组明显升高 (均 $P < 0.01$); 治疗组上述各炎症因子水平均较模型组明显降低 (均 $P < 0.05$)。

表 1 芪参益气滴丸对 AMI 大鼠血清炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	LTB4 (ng/L)	PGE ₂ (ng/L)
假手术组	20	216.67 $\pm$ 23.34	28.91 $\pm$ 6.09
模型组	20	633.23 $\pm$ 83.37 ^a	131.25 $\pm$ 29.75 ^a
治疗组	20	370.11 $\pm$ 46.98 ^{ac}	48.75 $\pm$ 26.35 ^{bc}
组别	动物数 (只)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)
假手术组	20	154.91 $\pm$ 11.17	74.47 $\pm$ 31.09
模型组	20	248.47 $\pm$ 16.21 ^a	638.41 $\pm$ 191.66 ^a
治疗组	20	177.28 $\pm$ 22.65 ^{bc}	493.22 $\pm$ 165.99 ^{ad}

注: AMI 为急性心肌梗死, LTB4 为白细胞三烯 B4, PGE₂ 为前列腺素 E₂, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α , IL-6 为白介素 -6; 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与模型组比较, ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.05$

2.2 各组血流动力学指标比较 (表 2): 与假手术组比较, 模型组 LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 明显降低, LVEDP 明显升高 (均 $P < 0.05$); 与模型组比较, 治疗组 LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 均明显升高, LVEDP 明显降低 (均 $P < 0.05$)。

表 2 芪参益气滴丸对 AMI 大鼠血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)
假手术组	20	148.83 $\pm$ 13.88	-12.23 $\pm$ 2.33
模型组	20	108.11 $\pm$ 12.69 ^a	7.03 $\pm$ 1.39 ^a
治疗组	20	129.01 $\pm$ 11.93 ^b	-2.03 $\pm$ 2.98 ^{ab}
组别	动物数 (只)	$\pm dp/dt \max$ (mmHg/s)	$-\ dp/dt \max$ (mmHg/s)
假手术组	20	4495.3 $\pm$ 356.3	3677.5 $\pm$ 332.3
模型组	20	2105.3 $\pm$ 245.9 ^a	1654.4 $\pm$ 188.1 ^a
治疗组	20	3101.3 $\pm$ 378.6 ^{ab}	2612.4 $\pm$ 249.7 ^{ab}

注: AMI 为急性心肌梗死, LVSP 为左室收缩压, LVEDP 为左室舒张期末压, $\pm dp/dt \max$ 为左室内压上升或下降最大速率; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 各组心脏 / 体重比值、左心室 / 全心比值和心肌梗死面积比较 (表 3): 模型组心脏 / 体重比值、左心室 / 全心比值均高于假手术组 (均 $P < 0.01$); 治疗组心脏 / 体重比值、左心室 / 全心比值低于模型组 (均 $P < 0.01$)。假手术组心肌未见梗死灶; 模型组可见大片梗死区域; 治疗组心肌梗死面积较模型组明显减少 ($P < 0.01$)。

表 3 芪参益气滴丸对 AMI 大鼠心脏 / 体重比值、左心室 / 全心比值和心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	心脏 / 体重 比值 (%)	左心室 / 全心 比值	心肌梗死 面积 (%)
假手术组	5	6.01 ± 0.17	0.21 ± 0.02	0
模型组	5	7.14 ± 0.24 ^a	0.32 ± 0.02 ^a	44.98 ± 1.52
治疗组	5	6.53 ± 0.11 ^{ab}	0.26 ± 0.01 ^b	27.21 ± 2.87 ^b

注: AMI 为急性心肌梗死; 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$

2.4 各组心肌组织病理学观察(图 1): HE 和 Masson 染色显示, 假手术组心肌组织结构正常; 模型组病理改变明显, 胶原纤维增生严重; 治疗组心肌组织病理学改变及心肌纤维化程度较模型组明显改善。

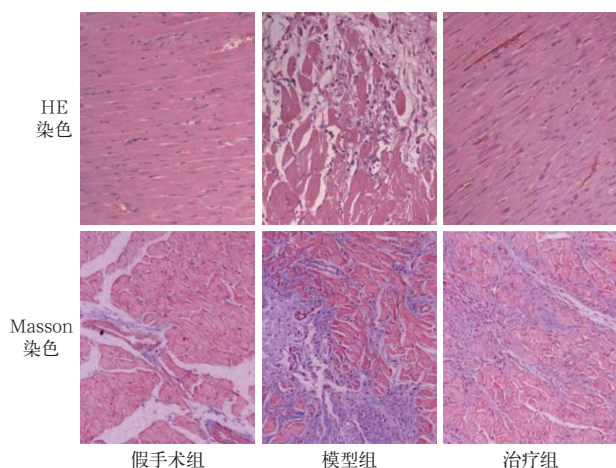


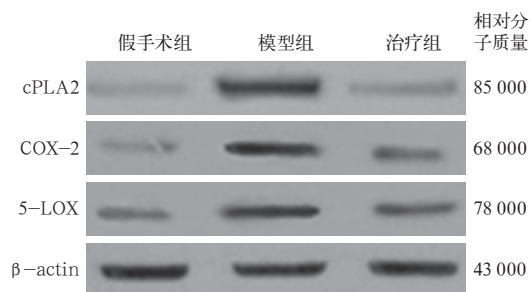
图 1 光镜下观察各组大鼠心肌组织病理学改变 HE 染色显示, 假手术组心肌细胞染色均匀, 排列整齐、致密, 结构清晰; 急性心肌梗死 (AMI) 模型组心肌细胞肥大, 细胞形态模糊, 排列紊乱, 核固缩碎裂, 胞质缺失, 细胞间隙变窄, 炎性因子浸润; 芪参益气滴丸治疗组细胞形态趋向正常。Masson 染色显示, 假手术组心肌纤维轻微增生; 模型组胶原纤维严重增生; 治疗组纤维化程度明显改善 中倍放大

2.5 各组心肌组织炎症因子的 mRNA 和蛋白表达比较(表 4; 图 2): 假手术组 cPLA2、COX-2、5-LOX 有一定的表达, 但相对含量较低; 模型组各炎症因子的 mRNA 和蛋白表达水平均高于假手术组 (均 $P < 0.01$); 治疗组各炎症因子的 mRNA 和蛋白表达水平均明显低于模型组 (均 $P < 0.01$)。

表 4 芪参益气滴丸对 AMI 大鼠心肌组织 cPLA2、COX-2、5-LOX 的 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	mRNA 表达 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)		
		cPLA2	COX-2	5-LOX
假手术组	5	1.00 ± 0.21	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.16
模型组	5	3.07 ± 0.40 ^a	1.95 ± 0.21 ^a	1.85 ± 0.19 ^a
治疗组	5	2.03 ± 0.25 ^{ab}	1.43 ± 0.017 ^{ab}	1.33 ± 0.22 ^{ab}

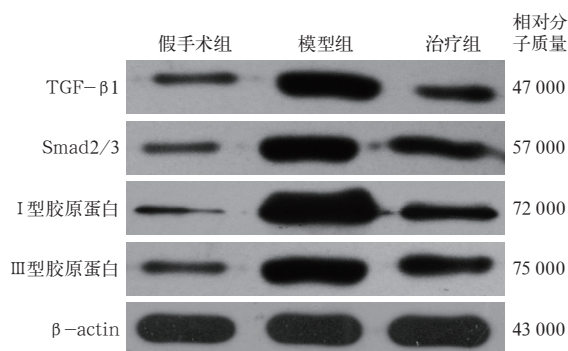
注: AMI 为急性心肌梗死, cPLA2 为胞质型磷脂酶 A2, COX-2 为环氧化酶-2, 5-LOX 为 5-脂氧化酶; 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, cPLA2 为胞质型磷脂酶 A2, COX-2 为环氧化酶-2, 5-LOX 为 5-脂氧化酶, β-actin 为 β-肌动蛋白

图 2 Western Blot 检测各组大鼠心肌组织 cPLA2、COX-2、5-LOX 的蛋白表达

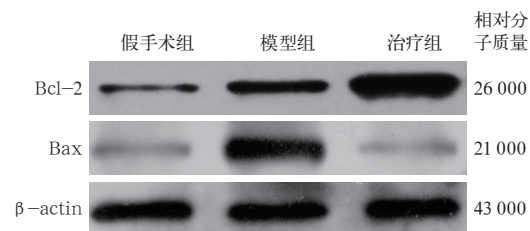
2.6 各组 TGF-β/Smads 信号转导通路相关蛋白表达比较(图 3): 模型组 TGF-β1、Smad2/3、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白表达均较假手术组明显上调; 治疗组各蛋白表达均较模型组明显下调。



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, TGF-β1 为转化生长因子-β1, β-actin 为 β-肌动蛋白

图 3 Western Blot 检测各组大鼠心肌组织 TGF-β/Smads 信号通路相关蛋白表达

2.7 各组细胞凋亡相关因子蛋白表达比较(图 4): 与假手术组比较, 模型组 Bax 和 Bcl-2 表达均上调, 但 Bax 表达升高更为明显, Bax/Bcl-2 比值升高; 与模型组比较, 治疗组 Bcl-2 表达上调, Bax 表达下调, Bax/Bcl-2 比值降低。提示芪参益气滴丸在降低促凋亡因子 Bax 表达的同时上调抑凋亡因子 Bcl-2 的表达, 从而抑制细胞凋亡。



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, β-actin 为 β-肌动蛋白

图 4 Western Blot 检测各组大鼠心肌组织凋亡相关蛋白表达

3 讨论

冠心病严重威胁着人类健康,心肌缺血缺氧、心室重构、心肌纤维化是其主要病理特点。左心室/全心比值是判断心室重构的标志性指标之一。TGF- β /Smads 信号转导通路在冠心病心室重构的发生发展中起重要作用。心肌梗死后心肌组织中 TGF- β 1 含量增多, TGF- β /Smads 信号转导通路被迅速激活,促进下游基因 I 型和 III 型胶原蛋白表达,使细胞基质胶原增加,促进纤维细胞迅速增殖并取代功能受损的心肌细胞,导致心肌纤维化,形成心室重构,进而导致心力衰竭(心衰)^[3-4]。本研究发现,芪参益气滴丸可通过降低心肌梗死(心梗)后 LVEDP,升高 LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 从而改善心功能及心肌细胞形态,减轻心肌纤维化,通过抑制 TGF- β /Smads 信号转导通路改善心梗后大鼠的心室重构。

抑凋亡因子 Bcl-2 和促凋亡因子 Bax 是与细胞凋亡密切相关的两个重要因子^[5]。研究表明, Bcl-2 和 Bax 在伤口愈合的细胞凋亡调控中起着重要作用^[6],在 AMI 者的心肌细胞凋亡中起着重要作用^[7], Bax/Bcl-2 比值下降可挽救心肌细胞^[8]。本研究显示,芪参益气滴丸在降低促凋亡因子 Bax 表达的同时可上调抑凋亡因子 Bcl-2 的表达,表明芪参益气滴丸可减少心肌细胞凋亡。

心梗与炎症反应并不是简单的一一对应关系,而是多种炎症因子之间共同调控的复杂过程。心梗发生时, IL-6、TNF- α 等促炎因子表达增多^[9],通过自分泌或旁分泌途径触发并促进其他炎症因子释放,从而诱导过度炎症反应的发生,造成心肌损伤。cPLA2 能催化磷脂水解为花生四烯酸和溶血卵磷脂,花生四烯酸通过 COX、LOX 途径,进一步代谢成为前列腺素、白细胞三烯、血栓素及血小板活化因子等^[10],这些产物可作为第二信使或进一步代谢成有效的炎症反应介导体,从而释放大炎症介质,导致炎症反应级联扩大和继续扩展。研究表明,芪参益气滴丸对 AMI 后炎症反应有一定的调节作用,并通过降低 IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,抑制 cPLA2 合成,从而减少下游炎症因子的释放。

中药具有多组分、多靶点、综合治疗的优势,这可能在心肌保护中发挥着重要的作用。芪参益气滴丸药效缓和、不良反应小,适宜作为心梗后二级预防长期用药。临床上可以将芪参益气滴丸与现代医学的各种治疗方法和手段联合使用来进行综合防

治,以期进一步提高冠心病等心血管疾病的防治水平,降低心梗的发病率和病死率。

参考文献

- [1] 杨素娟,王银娜,代国方,等.芪参益气滴丸治疗冠心病血运重建后心绞痛的疗效[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3 (1): 87-88.
Yang SJ, Wang YN, Dai GF, et al. Clinical effect for angina pectoris of CHD after myocardial revascularization by Qishen Yiqi Drop Pill [J/CD]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med (Electron), 2015, 3 (1): 87-88.
- [2] 王飞燕,李学文,全凌.影响大鼠心肌梗死模型存活率的因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6 (7): 862-863. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2008.07.062.
Wang FY, Li XW, Tong L. An analysis on the factors influencing survival rate of myocardial infarction model in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2008, 6 (7): 862-863. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2008.07.062.
- [3] 梁逸强. TGF- β /Smads 信号转导通路与心室重构的研究现状[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23 (16): 1817-1819. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.16.047.
Liang YQ. The research status on TGF- β /Smads signaling transduction pathway and ventricular remodeling [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2014, 23 (16): 1817-1819. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.16.047.
- [4] Yuan SM, Jing H. Cardiac pathologies in relation to Smad-dependent pathways [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 11 (4): 455-460. DOI: 10.1510/icvts.2010.234773.
- [5] Yamamura T, Otani H, Nakao Y, et al. IGF-I differentially regulates Bcl-xL and Bax and confers myocardial protection in the rat heart [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280 (3): H1191-H1200.
- [6] 崔玉芳,夏国伟,付小兵,等.放射复合伤口中 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达与细胞凋亡的关系研究[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13 (7): 404-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2001.07.006.
Cui YF, Xia GW, Fu XB, et al. Relationship between the expressions of Bax and Bcl-2 proteins and apoptosis in radiation combined wound of rats [J]. Chin Crit Care Med, 2001, 13 (7): 404-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2001.07.006.
- [7] 马中富,罗斌,叶任高,等.急性心肌梗死猝死者心肌细胞凋亡与 p53 蛋白和 Bcl2 蛋白表达[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12 (11): 645-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2000.11.011.
Ma ZF, Luo B, Ye RG, et al. Relationship of expression of p53 and Bcl2 with myocyte apoptosis in acute myocardial infarction with instantaneous death [J]. Chin Crit Care Med, 2000, 12 (11): 645-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2000.11.011.
- [8] 上官海娟,徐江,官洪山,等.当归对心肌梗死后心肌细胞凋亡和心室重构的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (1): 39-44. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2008.01.012.
Shangguan HJ, Xu J, Guan HS, et al. Effects of Radix Angelicae Sinensis on myocardial apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2008, 15 (1): 39-44. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2008.01.012.
- [9] 吴心语,张朝明,王刚,等.探讨白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等血清炎症因子在急性心梗中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (1): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.008.
Wu XY, Zhang CM, Wang G, et al. The application value of inflammatory cytokines interleukin-6, tumor necrosis factor- α and so on in the diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Chin J Lab Pathol, 2014, 6 (1): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.008.
- [10] Papadopoulos SM, Black KL, Hoff JT. Cerebral edema induced by arachidonic acid: role of leukocytes and 5-lipoxygenase products [J]. Neurosurgery, 1989, 25 (3): 369-372.

(收稿日期: 2017-04-06)