

的含量升高。说明解郁颗粒能纠正 HPA 轴亢进，上调 AC-cAMP-PKA 信号通路，这可能是解郁颗粒抗抑郁的作用机制。

抑郁症的发病机制目前存在很多假说。解郁颗粒是治疗轻-中度抑郁中的 1 种，其临床疗效确切，但其作用机制尚不明确。本次试验中，体质量减少是抑郁大鼠的 1 个常见表现。盐酸氟西汀组和解郁颗粒大、中剂量组可以显著增加抑郁大鼠的体质量及饮食欲望。解郁颗粒能够显著的改善抑郁模型大鼠的行为状态，效果与盐酸氟西汀相似。说明中药解郁颗粒和西药氟西汀均对大鼠有抗抑郁作用。解郁颗粒治疗抑郁症能纠正 HPA 轴亢进，从而上调 AC-cAMP-PKA 信号通路，是否还通过其他机制发挥作用，尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 陈顺革, 刘秀娥, 张淑艳, 等. 养心汤加减联合盐酸舍曲林片治疗抑郁症的临床效果[J]. 陕西中医, 2016, 37(6): 676-677.
- [2] 张均田, 张庆柱. 神经药理学研究技术与方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 364-366.
- [3] 周志华, 周海虹, 陆汎, 等. 柴郁温胆汤及其拆方对抑郁大鼠血清 ACTH、COR 及海马 cAMP 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1): 59.
- [4] 邓颖. 情绪应激动物模型的建立及评估[J]. 华西医学, 2007, 22(4): 902-903.
- [5] 王永辉, 冯振宇, 刘慧宇, 等. 当归补血汤对慢性轻度不可预见性刺激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 154-157.
- [6] 蔡莉, 李荣, 吴清清, 等. 橙皮苷对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 229-233.
- [7] 陈姣, 楚世峰, 陈乃宏. 糖皮质激素与抑郁发病相关机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(11): 1493-1495.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)

黄芪甲苷对心肌梗死小鼠左心室功能与心脏重塑的影响及其机制研究

吴程程¹, 娄成龙², 韩淑萍¹

1. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院中药房, 浙江 杭州 310006
2. 杭州市红十字会医院中药房, 浙江 杭州 310003

[摘要] 目的: 研究黄芪甲苷对心肌梗死小鼠左心室功能和心脏重塑的影响及其可能机制。方法: 选取 32 只 C57/BL6 雄性小鼠, 制作心肌梗死动物模型, 分为空白组、模型组、假手术组和治疗组, 每组 8 只。假手术组经左前降支结扎, 治疗组给予黄芪甲苷注射液治疗。比较 3 组小鼠体质量、左心室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期径 (Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室质量、心脏质量等指标。结果: 与空白组比较, 模型组 LVEF、LVEDD 及心脏称重/体质量比均明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 假手术组 LVEF 明显升高, LVEDD、心脏称重/体质量比及左心室称重/体质量比均明显下降, 末端梗死区及梗死边缘区血管内皮生长因子高表达与血小板内皮细胞黏附分子 1 (VEGF high/PECAM-1 low) 标记的新生血管明显减少 ($P < 0.05$); 治疗组 LVEF 明显升高, LVEDD、心脏称重/体质量比及左心室称重/体质量比均明显下降 ($P < 0.05$)。与假手术组比较, 治疗组 LVEF 明显下降, LVEDD、心脏称重/体质量比及左心室称重/体质量比均明显升高 ($P < 0.05$)。结论: 黄芪甲苷注射液可改善心肌梗死小鼠左心室功能, 减缓小鼠心脏重塑, 其机制可能与黄芪甲苷刺激末端梗死区与梗死边缘区血管再生密切相关。

[关键词] 心肌梗死; 黄芪甲苷; 左心室功能; 心脏重塑; 动物实验; 小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0004-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.002

[收稿日期] 2018-07-09

[作者简介] 吴程程 (1988-), 女, 初级中药师, 研究方向: 中药药理。

Study on the Effect and Mechanism of Astragaloside IV on Left Ventricular Function and Cardiac Remodeling in Mice with Myocardial Infarction

WU Chengcheng, LOU Chenglong, HAN Shuping

Abstract: **Objective:** To study the effect and possible mechanism of astragaloside IV on left ventricular function and cardiac remodeling in mice with myocardial infarction. **Methods:** Selected 32 C57/BL6 male mice to make animal models with myocardial infarction, namely the blank group, the model group, the sham operation group and the treatment group, 8 mice in each group. The sham operation group was treated with the ligation of the left anterior descending artery, and the treatment group was treated with astragaloside IV injection. Compared the indexes of body mass, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular mass and heart weight in 3 groups. **Results:** Compared with the blank group, the LVEF, LVEDD and the ratio of heart weight to body mass of the model group were obviously increased, the difference being significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the LVEF of the sham operation group was obviously increased, while the LVEDD and the ratio of heart weight to body mass and the ratio of left ventricular mass to body mass were obviously decreased, and the number of the neovascularization labeling VEGF high/PECAM-1 low in the terminal infarction zone and the marginal zone of infarction was obviously decreased, the difference being significant ($P < 0.05$); the LVEF of the treatment group was obviously increased, while the LVEDD and the ratio of heart weight to body mass and the ratio of left ventricular mass to body mass were obviously decreased, differences being significant ($P < 0.05$). Compared with the sham operation group, the LVEF of the treatment group was obviously decreased, while LVEDD and the ratio of heart weight to body mass and the ratio of left ventricular mass to body mass were obviously increased, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The astragaloside IV injection can improve the left ventricular function of mice with myocardial infarction, slow down cardiac remodeling in mice. Its mechanism may be closely related to the stimulation of astragaloside IV on the regeneration of blood vessels in the terminal infarction zone and the marginal zone of infarction.

Keywords: Myocardial infarction; Astragaloside IV; Left ventricular function; Cardiac remodeling; Animal experiment; Mice

随着社会条件的改变、人们生活环境的变化及生活水平的提高,急性心肌梗死的患病率呈现逐年上升且年轻化的趋势。心脏重塑是心肌梗死慢性期的主要病理生理过程,若不采取有效的治疗措施,可直接造成心脏泵血功能进一步减弱,最终发展为慢性心力衰竭,甚至引起死亡。因此,有效改善心肌梗死患者的心脏功能,减少死亡事件发生的关键在于有效减缓心脏重塑的过程。但目前临床中常用的治疗药物难以有效发挥这一功能,患者远期预后效果不良,使得死亡事件高发。因此,探索一种有效且安全的治疗药物以改善心肌梗死患者预后,提高患者生存质量和生活质量显得尤为重要。已有动物模型实验表明,黄芪甲苷对心脏损伤动物的心功能有保护作用^[1]。为此,本研究通过构建心肌梗死小鼠模型,研究黄芪甲苷对左心室功能和心脏重塑的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级雄性 C57/BL6 小鼠共 32 只,8~12 周龄,体质量 21~25 g。动物合格证号为 SCXK(鲁)2017-0003。于浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院动物实验中心室清洁级环境中饲养,每 3~5 只为 1 笼,及时补充水分和饲料,定期通风换气,饲养温度 23℃~27℃,相对湿度 40%~

50%,每天光照 12 h。

1.2 主要试剂及仪器 体视显微镜购自上海万衡精密光学仪器厂,电子天平购自常州万泰天平仪器有限公司,小动物呼吸机购自深圳市瑞沃德生命科技有限公司;黄芪甲苷注射液购自北京佑宠生物科技有限公司,生理盐水由上海光语生物科技有限公司提供。

1.3 分组及模型制备 将小鼠分为空白组、模型组、假手术组和治疗组,每组 8 只。除空白组外,体视显微镜下分离左前降支,之后在左心耳下缘 3 mm 的位置精准结扎,由此制作小鼠心肌梗死模型。假手术组经左前降支结扎小鼠。黄芪甲苷溶于羟丙基- β -环糊精中,以制备 1 mg/mL 黄芪甲苷注射液。治疗组在心肌梗死手术当日开始经腹腔注射黄芪甲苷注射液 (10 mg/kg),空白组、模型组和假手术组均于腹腔注射等量的生理盐水,连续治疗 14 天。通过免疫荧光法对各组小鼠末端心肌梗死区及梗死边缘区的血管再生进行检测。把血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 高表达与血小板内皮细胞黏附分子 1 (Platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1) 低表达 (VEGF high/PECAM-1 low) 标记的血管记为再生血管。

1.4 检测指标 采用小动物彩色超声检测各组小鼠心脏功能,记录各组小鼠左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD);治疗2周后,观察小鼠心脏重塑、心脏称重和左心室称重,计算心脏称重/体质量的比值、左心室称重/体质量的比值。

1.5 统计学方法 将数据录入SPSS23.0统计学软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析法,两两比较采用SNK-*q*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠LVEF、LVEDD、心脏称重/体质量与左心室称重/体质量检测结果比较 见表1。与空白组比较,模型组LVEF、LVEDD及心脏称重/体质量均明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,假手术组LVEF明显升高,LVEDD、心脏称重/体质量及左心室称重/体质量均明显下降;治疗组LVEF明显升高,LVEDD、心脏称重/体质量及左心室称重/体质量均明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与假手术组比较,治疗组LVEF明显下降,LVEDD、心脏称重/体质量及左心室称重/体质量均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 各组小鼠LVEF、LVEDD、心脏称重/体质量与左心室称重/体质量检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF(%)	LVEDD(mm)	心脏称重/体质量(mg/g)	左心室称重/体质量(mg/g)
空白组	8	38.98 ± 4.85	4.78 ± 1.15	5.69 ± 1.23	4.30 ± 1.05
模型组	8	40.98 ± 5.13 ^①	4.80 ± 1.04 ^①	5.79 ± 1.14 ^①	4.27 ± 0.93 ^①
假手术组	8	61.06 ± 6.14 ^②	3.47 ± 0.58 ^②	4.57 ± 0.88 ^②	3.42 ± 0.79 ^②
治疗组	8	48.46 ± 6.94 ^{②③}	4.01 ± 0.85 ^{②③}	5.13 ± 0.98 ^②	3.75 ± 0.93 ^②

与空白组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与假手术组比较,③ $P < 0.05$

2.2 各组小鼠末端心肌梗死区及梗死边缘区血管再生情况 见图1。与空白组比较,模型组末端梗死区及梗死边缘区VEGF high/PECAM-1 low标记的新生血管明显增多;治疗组治

疗后末端梗死区及梗死边缘区VEGF high/PECAM-1 low标记的新生血管明显多于模型组,模型组末端梗死区及梗死边缘区VEGF high/PECAM-1 low标记的新生血管明显多于假手术组。

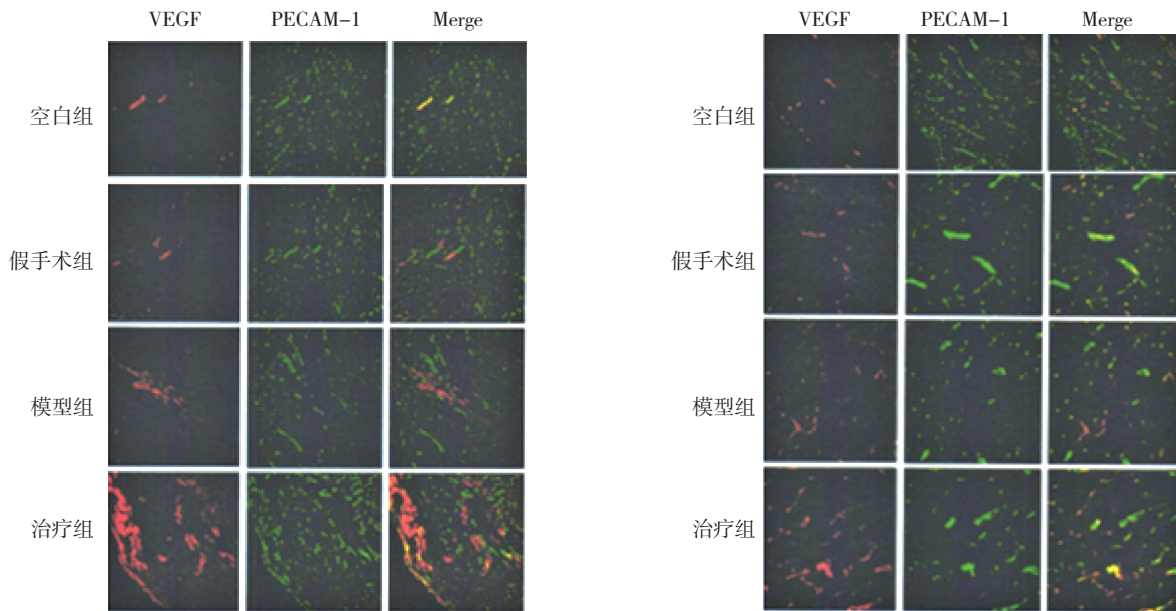


图1 各组小鼠末端心肌梗死区及梗死边缘区血管再生情况 (×400)

3 讨论

急性心肌梗死是在冠状动脉病变的同时,因冠状动脉血供严重减少甚至中断,导致相应的心肌出现急性、严重且持久的缺血而引发的疾病。治疗急性心肌梗死的关键在于尽早对急性闭塞的冠状动脉行再灌注治疗。目前临床中常用的冠状动脉搭桥术、溶栓治疗及经皮冠状动脉介入术等多种治疗手段的介

入,可有效减少心肌梗死患者急性期的死亡。急性心肌梗死及其导致的心力衰竭是引起患者发生心源性死亡的主要原因之一,患者在急性期后,因血流动力学改变及慢性缺血缺氧,导致心脏结构出现重塑,而进入心肌梗死的慢性期。心脏重塑包括诸多病理生理过程,如炎性细胞浸润、心肌基质降解、促进心肌氧化应激、内皮细胞功能受损、纤维化、凋亡亢进、促进

血管再生等。

黄芪性微温,味甘,具有驱风运毒、实卫敛汗及补肺健脾等作用,常用于治疗糖尿病、血液病、肝病、心脏疾病及衰老。现代药理学研究表明,黄芪可发挥护肝、调节机体免疫功能、抗病毒、抗疲劳、促使造血干细胞分化、增强心血管功能、促血管内皮细胞增殖、促血管再生等作用^[2]。黄芪甲苷是从黄芪中提取并纯化得到的一种有效活性成分,亦是一种可溶于水的传统中药,可发挥良好的心血管药理作用,如强心、降压、保护血管内皮细胞及心肌细胞、促进血管动力学稳定等。黄芪甲苷保护心血管功能的作用机制可能与其抗脂质过氧化、清除氧自由基、改善钙超载、促进心肌能量代谢、促进一氧化氮释放、抗纤维化、抗氧化应激及抗凋亡等功能相关^[3]。既往研究表明,黄芪甲苷可有效改善肾性高血压大鼠的血压,缓解主动脉内皮细胞损伤^[4],可减轻血管紧张素Ⅱ引起的主动脉平滑肌细胞的氧化应激损伤^[5],并可缩小缺血再灌注损伤小鼠的心肌梗死面积,改善心肌能量代谢,保护心脏功能^[6]。

本研究发现,治疗组 LVEF 的水平较模型组、空白组显著升高,心脏称重/体质量比值、左心室称重/体质量比值较模型组、空白组均显著下降。可见经黄芪甲苷注射液治疗,可改善心肌梗死小鼠心脏功能。在发生心肌梗死后,心脏重塑的病理生理过程伴随着心肌梗死面积的增加及心脏功能的减弱。治疗组 LVEDD 的水平较模型组、空白组显著下降,提示黄芪甲苷可减缓心肌梗死小鼠心脏重塑的过程。

在发生心肌梗死后,梗死边缘区血管减少且血管功能障碍等均可造成该区域血流灌注不足,引起缺血缺氧损伤,进而引起细胞基质降解、重塑及细胞凋亡、死亡等,且内皮细胞损伤亦会造成心肌细胞收缩异常,可进一步造成心脏重塑加重,使得心脏功能减弱^[7]。所以,基于增强梗死边缘区血流再灌注,进行有效的促血管再生治疗可起到保护心脏功能及延缓心脏重塑的显著作用。VEGF 是促进动脉再生和血管再生的主要途径,其配体 VEGF3 是血管再生的关键性标志物。PECAM-1,亦称为 CD31,其主要分布于内皮细胞膜上,亦是成熟血管内皮细胞的特异性标志物,对心血管屏障具有良好的保护作用。已有研究指出,黄芪甲苷具有促进心肌梗死小鼠血管新生的作

用^[8]。本研究治疗组治疗后末端梗死区及梗死边缘区 VEGF high/PECAM-1 low 标记的新生血管明显多于模型组、空白组。提示黄芪甲苷治疗可促血管再生,进一步改善末端梗死区与梗死边缘区血管密度,增强心肌组织灌注。

综上,黄芪甲苷注射液可改善心肌梗死小鼠左心室功能,减缓小鼠心脏重塑,其机制可能与黄芪甲苷刺激末端梗死区与梗死边缘区血管再生密切相关。

[参考文献]

- [1] 李苏,陈相建,吴恒芳,等.黄芪甲苷对小鼠心肌梗死后左心室功能的作用[J].中国病理生理杂志,2015,31(10):1798-1799.
- [2] 孙艳秋.黄芪注射液对大鼠脑缺血再灌注后细胞凋亡的影响[J].河北医学,2016,22(7):1147-1149.
- [3] 马海涛,王辉.黄芪甲苷对过氧化氢诱导损伤的人脐静脉内皮细胞的保护作用[J].郑州大学学报(医学版),2016,51(2):248-251.
- [4] 蒋洪强,张金国,谭洪勇,等.黄芪甲苷对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化和结缔组织生长因子表达的影响[J].中国循环杂志,2016,31(2):165-169.
- [5] 项协隆,邵思思,陈宇,等.黄芪甲苷对被动型 Heymann 肾炎大鼠 PERK 通路的影响[J].新中医,2018,50(4):10-14.
- [6] 李媛,吴增,靳晓飞,等.黄芪甲苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的影响[J].中国药理学通报,2018,34(1):108-112.
- [7] 唐斌,张金国,谭洪勇,等.黄芪甲苷对慢性心衰大鼠心肌纤维化及能量代谢的影响[J].中国病理生理杂志,2017,33(3):411-416.
- [8] 付卫云,刘暖,王延柯,等.黄芪甲苷通过调控 PKD1-HDAC5-VEGF 通路促进心肌梗死大鼠血管新生[J].中国病理生理杂志,2018,34(4):643-649.

(责任编辑:冯天保,钟志敏)