◆针灸推拿◆

电针抑制AT1介导JAK/STAT通路治疗高血压左室肥厚大鼠实验研究

康永清，罗勇，唐新桥，吴双华，王婷

株洲市中心医院，湖南 株洲 412007

［摘要］**目的：**探讨电针治疗自发性高血压左室肥厚大鼠的信号传导机制。**方法：**自发性高血压大鼠（SHR）随机分为高血压左室肥厚组、电针穴位组、电针非穴组、AT1-R siRNA组及STAT siRNA组，以血压正常Wistar-Kyoto大鼠作为对照组，每组20只。观察大鼠治疗前后的血压、心脏结构改变、心肌纤维化情况、血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）浓度、血管紧张素受体1（AT1）mRNA、Janus激酶及转录的信号转导子及激活子（JAK/STAT）蛋白表达的情况。**结果：**电针穴位组治疗后大鼠收缩压下降，而高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA组和STAT siRNA组大鼠治疗后收缩压无明显下降，与电针穴位组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。电针穴位组大鼠的左心室质量指数（LVMI）小于高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA组和STAT siRNA组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。电针穴位组大鼠的左室短轴缩短率（LVFS）高于高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA组和STAT siRNA组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。HE染色切片可观察到：电针穴位组大鼠的心脏较高血压左室肥厚组大鼠心脏体积和心肌细胞横截面积缩小。电针穴位组大鼠心肌组织AngⅡ水平、血清血清型前胶原（PCⅢ）、层粘连蛋白（LN）、透明质酸（HA）水平均低于高血压左室肥厚组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。电针穴位组大鼠心肌组织AT1mRNA水平低于高血压左室肥厚组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA组JAK1、STAT3高表达，而电针穴位组JAK1、STAT3表达减少，两者差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**电针治疗可能是通过抑制AT1介导的JAK/STAT信号通路，抑制相关细胞因子和蛋白的表达，达到逆转大鼠左室肥厚的作用。

［关键词］高血压；左室肥厚；电针；血管紧张素受体1；Janus激酶及转录的信号转导子及激活子
［中图分类号］R245.3 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）24-0129-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.24.024

Effects of Electroacupuncture on Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Inhibiting AT1-Mediated JAK/STAT Pathway in Rats

KANG Yongqing, *LUO Yong*, *TANG Xinqiao*, *WU Shuanghua*, *WANG Ting*

Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou Hunan 412007, China

Abstract: Objective: To investigate the signal transduction mechanism of electroacupuncture in spontaneously hypertensive left ventricular hypertrophy rats. **Methods:** Spontaneous hypertensive rats (SHR) were randomly divided into hypertensive left ventricular hypertrophy group, electroacupuncture point group, electroacupuncture non-point group, AT1-R siRNA group and STAT siRNA group. Wistar-Kyoto

［收稿日期］2023-09-19
［基金项目］湖南省中医药科研计划项目（2021130）；株洲市中心医院院级课题（202237）
［作者简介］康永清（1976-），女，主治医师，E-mail：810420956@qq.com。
［通信作者］王婷（1983-），女，副主任医师，E-mail：3386114@qq.com。

rats with normal blood pressure were used as control group，with 20 rats in each group. Blood pressure，cardiac structure changes，myocardial fibrosis，angiotensin Ⅱ (AngⅡ) concentration，angiotensin receptor 1 (AT1) mRNA，Janus kinase and expression of transcriptional signal transducers and activators (JAK/STAT) protein were observed before and after treatment. **Results**：The systolic blood pressure of rats in the electroacupuncture point group decreased after treatment，but the systolic blood pressure of rats in the left ventricular hypertrophy group，the non-point group of electroacupuncture，the AT1-R siRNA group and the STAT siRNA group did not decrease significantly after treatment，and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The left ventricular mass index (LVMI) in electroacupuncture point group was lower than that in hypertensive left ventricular hypertrophy group，electroacupuncture non-point group，AT1-R siRNA group and STAT siRNA group，and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The left ventricular short axis shortening rate (LVFS) in electroacupuncture point group was higher than that in hypertensive left ventricular hypertrophy group，electroacupuncture non-point group，AT1-R siRNA group and STAT siRNA group，and the difference was statistically significant ($P<0.05$). HE staining showed that the heart volume and cross-sectional area of myocardium of rats in the electroacupuncture point group were smaller than those in the hypertensive left ventricular hypertrophy group. The levels of Ang Ⅱ in myocardial tissue，serum procollagen (PCⅢ)，laminin (LN) and hyaluronic acid (HA) in electroacupuncture point group were lower than those in hypertensive left ventricular hypertrophy group，with statistical significance ($P<0.05$). The AT1mRNA level of myocardial tissue in electroacupuncture point group was lower than that in hypertensive left ventricular hypertrophy group，and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expressions of JAK1 and STAT3 in hypertensive left ventricular hypertrophy group，electroacupuncture non-point group and AT1-R siRNA group were high，while the expressions of JAK1 and STAT3 in electroacupuncture point group were decreased，with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion**：Electroacupuncture may reverse left ventricular hypertrophy by inhibiting the expressions of related cytokines and proteins in JAK/STAT pathway mediated by AT1.

Keywords：Hypertension；Left ventricular hypertrophy；Electric acupuncture；Angiotensin receptor 1；Janus kinase and expressions of transcriptional signal transducers and activators

原发性高血压是一种多因素疾病，左室肥厚是高血压性心脏病的特征性改变之一，高血压患者中约三分之一会出现左室肥厚，与高血压患者的病情的严重程度及预后存在着密切的关联[1-2]。近年研究发现，Janus 激酶及转录的信号转导子及激活子(JAK/STAT)信号传导通路在高血压左室肥厚的发生发展中起着核心作用[3]。电针治疗能有效地降低高血压左室肥厚患者的血压，逆转左室肥厚，但机制不明确。本研究通过观察电针治疗对高血压左室肥厚大鼠信号传导通路相关基因蛋白的影响探讨其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 实验动物 自发性高血压大鼠(SHR)100 只，血压正常 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠 20 只，雄性，体质量 150～200 g，普通饲料喂养 7 d。SHR 经 7 d 观察血压持续稳定超过 150 mm Hg(1 mm Hg≈0.133 kPa)为合格。

1.2 主要试剂与仪器 缬沙坦片(商品名：代文；北京诺华制药公司；规格：每片 80 mg)；针具：一次性毫针 0.3 mm×15 mm(苏州华佗医疗器械有限公司)；HANS-200 电针治疗仪(北京华运安特科技有限责任公司)。STAT siRNA、血管紧张素受体(AT)、

AT1-RsiRNA 由上海吉凯基因化学技术有限公司合成并进行标记。

1.3 分组及处理 大鼠随机分为 6 组，每组 20 只。①正常血压对照组：血压正常 WKY 大鼠。②高血压左室肥厚组：自发性高血压左室肥厚大鼠。③电针穴位组：自发性高血压左室肥厚大鼠，针刺内关穴、太冲穴，深度约 5 mm，接电针治疗仪，频率 2 Hz，强度为 1 mA，电刺激 30 min。每天 1 次。④电针非穴组：自发性高血压左室肥厚大鼠，取固定非穴点(大鼠后肢足背侧第 3、4 跖骨间凹陷处)，余同电针穴位组。⑤AT1-R siRNA(电针穴位+AT1 基因干扰)组：自发性高血压左室肥厚大鼠，腹腔内注射导入方式转染 0.1 mL AT1-R siRNA。AT1-R siRNA 序列：5′-CAGTTTGTGCTTTCCATTA-3′，5′-GTAGTGTCTTCCTAGTATA-3′；余同电针穴位组。⑥STAT siRNA(电针穴位+ STAT 基因干扰)组：自发性高血压左室肥厚大鼠，腹腔内注射导入方式转染 0.1 mL STAT siRNA。STAT siRNA 序列：5′-AACAACATGTTCAAGAGA-3′，5′-AGCAGCAGCTGAACAACA-3′；余同电针穴位组。以上各组均处理 12 周。

1.4 观察指标 动物血压、大鼠心脏结构，计算左室短轴缩短率(LVFS)：LVFS=[(LVIDd-LVIDS)/LVIDd]×100%，左心室质量指数(LVMI)，光镜下观察左心室心肌肥大和心肌纤维化情况，心肌组织血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、血清血清型前胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)，心肌组织 AT1 mRNA 的表达和 JAK、STAT 蛋白水平。

1.5 统计学方法 应用 SPSS23.0 统计学软件进行处理。各检测指标统计数据符合正态分布的均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用方差分析，组间两两比较若方差齐时选择 LSD 法，方差不齐时选择 Tamhane 法进行方差分析。不符合正态分布的数据组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果

2.1 各组大鼠治疗前后血压变化情况 见表 1。电针穴位组大鼠治疗后收缩压下降，与治疗前比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，而高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA 组和 STAT siRNA 组大鼠治疗后收缩压无明显下降，与电针穴位组比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 各组大鼠 LVMI 及 LVFS 比较 见表 2。高血压左室肥厚组大鼠 LVMI 大于正常血压对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；电针穴位组大鼠的 LVMI 小于高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA 组和 STAT siRNA 组大鼠，差异有统计学意义($P<0.05$)。高血压左室肥厚组大鼠 LVFS 短于正常血压对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；电针穴位组大鼠的 LVFS 高于高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA 组和 STAT siRNA 组大鼠，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组大鼠治疗前后血压变化情况($\bar{x}\pm s$) mm Hg

组 别	鼠数	收缩压	
		治疗前	治疗后
正常血压对照组	20	122±10	118±10
高血压左室肥厚组	20	202±12	209±9①②
电针穴位组	20	202±10	156±8③
电针非穴组	20	201±11	211±10②
AT1-R siRNA 组	20	200±9	214±11②
STAT siRNA 组	20	203±11	212±10②

注：①与正常血压对照组比较，$P<0.05$；②与电针穴位组比较，$P<0.05$；③与本组治疗前比较，$P<0.05$

表 2 各组大鼠 LVMI 及 LVFS 比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	鼠数	LVMI(mg/g)	LVFS(%)
正常血压对照组	20	2.70±0.21	62.19±6.13
高血压左室肥厚组	20	4.55±0.20①②	46.32±4.99①②
电针穴位组	20	3.98±0.18	58.28±5.7
电针非穴组	20	4.48±0.21②	44.81±3.21②
AT1-R siRNA 组	20	4.59±0.21②	45.96±4.47②
STAT siRNA 组	20	4.62±0.23②	46.82±4.36②

注：①与正常血压对照组比较，$P<0.05$；②与电针穴位组比较，$P<0.05$

2.3 各组大鼠心肌病理学情况 高血压左室肥厚组大鼠较正常血压对照组大鼠的心脏明显增大。HE 染色切片可观察到：正常血压对照组心肌肌原纤维细胞排列整齐、致密，形态完整，胞核及核仁结构清晰；高血压左室肥厚组肌丝排列紊乱、松散，心肌细胞体积明显增大，形态不规整，胞核深染、增大、畸形，核仁模糊，心肌细胞横截面积大于正常血压对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。而电针穴位组大鼠的心脏较高血压左室肥厚组大鼠心脏体积和心肌细胞横截面积缩小。

2.4 大鼠心肌组织 AngⅡ、血清 PCⅢ、LN、HA 水平比较 见表 3。电针穴位组大鼠心肌组织 AngⅡ

水平、血清 PCⅢ、LN、HA 水平均低于高血压左室肥厚组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3 各组大鼠心肌组织 AngⅡ、血清 PCⅢ、LN、HA 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	鼠数	AngⅡ（pg/g）	PCⅢ（μg/L）	LN（μg/L）	HA（μg/L）
正常血压对照组	20	321.7±40.9	108.9±14.3	117.7±18.1	87.1±25.3
高血压左室肥厚组	20	548.7±39.5①②	185.2±22.4①②	198.5±20.2①②	172.3±28.8①②
电针穴位组	20	396.2±36.4	127.2±17.7	124.3±15.7	109.5±17.6
电针非穴组	20	561.4±42.0②	188.4±23.1②	197.4±23.0②	176.1±25.4②
AT1-R siRNA 组	20	552.8±43.1②	184.6±21.9②	198.6±22.1②	174.2±26.5②
STAT siRNA 组	20	541.9±42.5②	186.3±22.7②	199.3±24.5②	172.8±23.8②

注：①与正常血压对照组比较，$P<0.05$；②与电针穴位组比较，$P<0.05$

2.5 各组大鼠心肌组织 AT1 mRNA 表达比较 见表 4。电针穴位组大鼠心肌组织 AT1 mRNA 水平低于高血压左室肥厚组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 4 各组大鼠心肌组织 AT1 mRNA 表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	鼠数	AT1 mRNA
正常血压对照组	20	1.44±0.19
高血压左室肥厚组	20	2.42±0.32①②
电针穴位组	20	1.62±0.20
电针非穴组	20	2.53±0.34②
STAT siRNA 组	20	2.55±0.33②

注：①与正常血压对照组比较，$P<0.05$；②与电针穴位组比较，$P<0.05$

2.6 大鼠肥大心肌组织 JAK、STAT 蛋白表达比较 见图 1、表 5。高血压左室肥厚组、电针非穴组、AT1-R siRNA 组 JAK1、STAT3 高表达，而电针穴位组 JAK1、STAT3 表达减少，两者差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

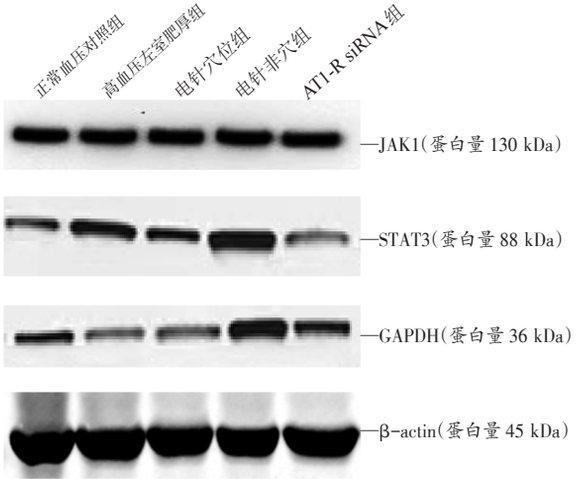


图 1 电针治疗对心肌信号通路相关蛋白表达的影响

表 5 各组大鼠肥大心肌组织 JAK、STAT 蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	鼠数	JAK1	STAT3
正常血压对照组	20	1.11±0.06	1.27±0.09
高血压左室肥厚组	20	1.23±0.09①②	1.44±0.13①②
电针穴位组	20	1.16±0.06	1.33±0.11
电针非穴组	20	1.24±0.10②	1.43±0.11②
AT1-R siRNA 组	20	1.22±0.09②	1.47±0.12②

注：①与正常血压对照组比较，$P<0.05$；②与电针穴位组比较，$P<0.05$

3 讨论

高血压左室肥厚主要病理特征是心肌细胞肥大和心肌间质纤维化。临床研究与实践证明长期有效的降压治疗通过降低室壁的张力和代偿性的扩张压力，降低收缩末、舒张末期的压力，有效地改善左室结构和功能。而电针治疗具有疗效确切、操作简便、价格低廉且能防治靶器官损害、降压作用缓和、不良反应少的优势，与西药长期服用有较大不良反应相比较，它是既不损伤组织器官，又能减轻疾病的安全可行的方法，日益引起关注[4-5]。

动物实验中，发现电针穴位治疗后高血压左室肥厚大鼠的血压较给药前明显下降。高血压左室肥厚组大鼠较正常血压对照组大鼠的心脏明显增大，心肌细胞体积增大，横截面积大于正常血压对照组，而电针穴位治疗后的大鼠心脏体积和心肌细胞横截面积缩小。高血压左室肥厚组大鼠的 LVMI 大于正常血压对照组大鼠，LVFS 小于正常血压对照组大鼠，而电针穴位治疗后大鼠的 LVMI 明显降低，LVFS 升高，更加证实了电针穴位能逆转高血压左室肥厚。高血压伴左室肥厚患者 AngⅡ、AT1 水平明显升高，两者可作为判断高血压病患者发生左室肥厚

的生物标志物，参与疾病的发生发展过程。本研究发现电针穴位组大鼠心肌组织 AngⅡ水平、血清 PCⅢ、LN、HA 水平均低于高血压左室肥厚组，而电针非穴组和 AT1-R siRNA 组、STAT siRNA 组 AngⅡ水平、血清 PCⅢ、LN、HA 水平均无明显下降。电针穴位组大鼠心肌组织 AT1 mRNA 水平低于高血压左室肥厚组，接近正常血压对照组，而电针非穴组和 STAT siRNA 组 AT1 mRNA 水平表达均无明显下降，提示电针穴位治疗可抑制 AngⅡ水平、血清 PCⅢ、LN、HA 和 AT1 mRNA 的表达。电针穴位治疗能逆转高血压左室肥厚可能与其降低血浆中 AngⅡ、抑制全身肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)有关。AngⅡ是导致左室肥厚的重要因子，它通过多种生物学效应参与心肌肥厚的发生发展过程，AngⅡ在高血压超负荷压力下释放异常增加，调节 AT1 受体基因的表达，促进心脏细胞内蛋白质和间质细胞增生，参与左室肥厚早期阶段的信号转导[6-7]。

有研究证实高血压心肌肥厚过程中 JAK/STAT 通路参与了心肌肥大的过程，参与调节血管紧张素的分泌，并导致了心室重构，AT1 可激活 JAK/STAT 通路导致 STAT 磷酸化和二聚体化，转移至核内，调控部分基因的表达，导致心肌细胞肥大和心肌间质纤维化而最终出现左室肥厚，抑制 JAK/STAT 通路则可抑制心肌细胞肥大和心肌间质纤维化的表达，从而缓解高血压左室肥厚的发展[8]。研究中高血压左室肥厚组和电针非穴组、AT1-R siRNA 组 JAK1、STAT3 高表达，而电针穴位组 JAK1、STAT3 表达减少，两者差异均有统计学意义($P<0.05$)，提示 JAK1 和 STAT3 可能是作为电针调控心肌细胞的靶点之一。

通过本研究可认为电针治疗可降低自发性高血压左室肥厚大鼠的血压，其作用机制可能是抑制了由 AT1 介导的 JAK/STAT 信号通路，从而抑制相关细胞因子和蛋白的表达，达到逆转左室肥厚的作用。

[参考文献]

[1] 娄莹，马文君，王子君，等. 中国高血压临床实践指南计划书[J]. 中华心血管病杂志，2022，50(7)：671-675.

[2] BOFFA R J，CONSTANTI M，FLOYD C N，et al. 成人高血压：NICE 指南更新概要[J]. 英国医学杂志中文版，2020，23(4)：225-231.

[3] MEHMET Y，AHMET A O，MERRILL H S，et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension[J]. Progress in Cardiovascular Diseases，2020，63(1)：10-21.

[4] 郑婕，孟智宏，申鹏飞，等. 基于动脉压力感受性反射探讨针刺人迎穴降压机制[J]. 辽宁中医药大学学报，2022，24(3)：181-187.

[5] 李晓霞，郑卉卉，孙素鹏，等. 电针治疗高血压的降压机制探讨[J]. 饮食保健，2021(1)：78.

[6] 蔚鹏程，薛艳君，吴娇娟，等. 电针太冲、足三里对自发性高血压大鼠心肌纤维化的改善作用[J]. 安徽中医药大学学报，2021，40(4)：64-68.

[7] 吴双华，王婷，罗勇，等. 复方七芍降压片干预 AT1 介导 JAK/STAT 通路逆转高血压大鼠左室肥厚实验研究[J]. 新中医，2022，54(9)：6-10.

[8] 阿燕·西合斯，罗健，邵明明，等. 淋巴细胞连接蛋白调控 JAK-STAT 信号通路在高血压血管重构中的作用[J]. 国际心血管病杂志，2021，48(3)：168-173.

(责任编辑：吴凌，李海霞)