

积雪草酸通过 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路影响急性心肌梗死模型大鼠血管新生及心室重构

荣霞¹, 史艳霞², 杜宇¹

(1. 四川大学华西第四医院急诊室/ICU, 四川省成都市 610041; 2. 张家口学院护理学院, 河北省张家口市 075000)

[关键词] SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路; 积雪草酸; 急性心肌梗死; 血管新生; 心室重构

[摘要] **目的** 基于急性心肌梗死(AMI)发生发展过程中沉默信息调节因子 3(SIRT3)/ β -连环蛋白(β -catenin)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)信号通路的变化,探讨积雪草酸(AA)对 AMI 模型大鼠血管新生及心室重构的影响及作用机制。**方法** 将 72 只 SD 大鼠按照体重均衡的原则随机分组,其中 12 只为空白对照组,剩余的大鼠制备 AMI 模型。造模成功后将大鼠采用随机数字表法分为 5 组:模型组、阳性对照组、AA 高剂量组、AA 中剂量组和 AA 低剂量组,每组 12 只。空白对照组和模型组给予生理盐水,阳性对照组给予阿司匹林肠溶片,药物干预组给予不同剂量的 AA。28 天后采用多普勒超声仪检测各组大鼠的血管新生和心室重构情况。采用逆转录-聚合酶链反应检测大鼠心肌 SIRT3、 β -catenin 和 PPAR γ mRNA 表达。采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核因子 κ B(NF- κ B)等炎症因子水平。**结果** 与空白对照组相比,模型组大鼠的心脏功能变差,微血管密度(MVD)增加,心肌 SIRT3、 β -catenin、PPAR γ mRNA 表达和血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平均升高($P < 0.05$);与模型组相比,各给药组大鼠的心脏功能明显改善,MVD 增加,心肌 SIRT3、 β -catenin、PPAR γ mRNA 表达均增加,血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平降低($P < 0.05$);与阳性对照组相比,AA 高、中、低剂量组大鼠的心脏功能改善,MVD 增加,心肌 SIRT3、 β -catenin、PPAR γ mRNA 表达均升高,血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平降低($P < 0.05$)。**结论** 积雪草酸抑制大鼠梗死心肌 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路,对 AMI 大鼠心肌组织具有一定的保护作用。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Asiatic acid affects angiogenesis and ventricular remodeling in rats with acute myocardial infarction by SIRT3/ β -catenin/PPAR γ signaling pathway

RONG Xia¹, SHI Yan-Xia², DU Yu¹

(1. Department of Emergency/ICU, Huaxi Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. School of Nursing, Zhangjiakou College, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

[KEY WORDS] SIRT3/ β -catenin/PPAR γ signaling pathway; Asiatic acid; Acute myocardial infarction; Angiogenesis; Ventricular remodeling

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of asiatic acid (AA) on angiogenesis and ventricular remodeling in acute myocardial infarction (AMI) rats and its mechanism, based on the changes of silent information regulator 3 (SIRT3)/ β -catenin/peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) signaling pathway during the development of AMI.

Methods A total of 72 SD rats was randomly divided into groups according to the principle of weight balance. 12 of them were in the blank control group, and the AMI model was made in the remaining rats. After successful modeling, according to the random number table method rats were randomly divided into 5 groups: model group, positive control group, AA high dose group, AA medium dose group and AA low dose group, 12 rats in each group. The blank control group and the model group were given normal saline, the positive control group was given aspirin enteric-coated tablets, and the drug intervention group was given different doses of AA. 28 days later, Doppler ultrasound was used to detect angiogenesis and ventricular remodeling in each group. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expres-

[收稿日期] 2018-02-12

[修回日期] 2018-05-10

[作者简介] 荣霞, 硕士, 住院医师, 研究方向为心血管病急症, E-mail 为 2291925365@qq.com。通讯作者杜宇, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管病急症, E-mail 为 1318641216@qq.com。

sions of SIRT3, β -catenin and PPAR γ mRNA in rat myocardium. The levels of inflammatory factors interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), nuclear factor κ B (NF- κ B) were detected by enzyme linked immunosorbent assay.

Results Compared with the blank control group, the cardiac function was worse, the microvascular density (MVD) increased, the expressions of SIRT3, β -catenin, PPAR γ mRNA and the serum levels of IL-6, TNF- α , NF- κ B were all increased, in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the cardiac function was obviously improved, MVD increased, the expressions of SIRT3, β -catenin and PPAR γ mRNA increased, and the levels of serum IL-6, TNF- α and NF- κ B decreased, in each AA drug administration group ($P < 0.05$). Compared with the positive control group, the cardiac function was improved, the MVD increased, the expressions of SIRT3, β -catenin and PPAR γ mRNA in the myocardium increased, and the levels of serum IL-6, TNF- α and NF- κ B decreased, in the high, middle and low dose groups of AA ($P < 0.05$).

Conclusion Asiatic acid inhibits SIRT3/ β -catenin/PPAR γ signaling pathway in infarcted myocardium of rats, and has protective effect on myocardial tissue of AMI rats.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由冠状动脉急性、持续性缺血缺氧而引起的心肌坏死, 临床上多表现为剧烈而持久的胸骨后疼痛, 伴有血清心肌酶活性增高, 同时可能并发心律失常、休克或心力衰竭, 是危害人体生命安全的一种常见疾病^[1]。近年来, 中国的 AMI 发生率呈现明显上升趋势, 目前国内 AMI 患者人数已达 200 万之多, 每年新发患者至少 50 万。AMI 发生后的心室重构是心肌梗死后心肌组织结构、心室大小、形态、功能发生变化的病理生理过程, 是心肌梗死后心脏功能进行性变化的主要病理生理机制, 其主要涉及炎症细胞因子的过度表达、神经内分泌调节以及氧化应激的过度激活等^[2-3]。目前, 治疗 AMI 的药物主要有瑞舒伐他汀^[4]、阿司匹林肠溶片、多巴胺^[5]等。

积雪草是伞形科植物积雪草 [Centella asiatica (L.) Urban] 的干燥全草, 收纳于 2015 年版《中国药典》(第一部), 其具有清热利湿、消肿解毒的功效, 主要用于治疗痧气腹痛、暑泻、湿热黄疸、血淋、吐血、咳血、疥癣、疔疮肿毒等^[6]。积雪草酸 (asiatic acid, AA), 又名亚细亚酸, 是中草药积雪草中的一种活性成分, 研究报道, AA 具有抗炎和抗氧化^[7]、保护心肌损伤^[8]、抗肝纤维化^[9]、缓解神经元损伤^[10]、抗肿瘤^[11] 等生物学活性。本研究在相关文献^[12-14] 报道的 AA 对于脑缺血再灌注损伤以及对心肌保护作用的基础上, 基于 AMI 发生发展过程中沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3)/ β -连环蛋白 (β -catenin)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 信号通路的变化, 探讨积雪草酸对 AMI 模型大鼠血管新生及心室重构的影响及作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物

本实验所用大鼠均由四川大学实验动物中心

提供 [许可证号: SCXK (川) 2017-0004], 72 只实验用大鼠均为健康雄性 SD 大鼠, 鼠龄均在 6~7 周龄, 大鼠体质量 180~220 g。

1.2 主要药品、试剂和仪器

(1) 药品、试剂: 阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司, 国药准字 J20171021); 积雪草酸 (湖州展舒生物科技有限公司, 生产批号 E1537); 逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 试剂盒 (北京 TransGen 公司); 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 试剂盒 (上海和序生物科技有限公司, 生产批号 EK0412); 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 试剂盒 [上海晶抗生物工程有限公司, 生产批号 JK-(a)-2161]; 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司, 生产批号 JKSJ-4526); 水合氯醛、生理盐水。

(2) 仪器: BS110S 型电子分析天平 (赛多利斯科学仪器有限公司); 动物呼吸机、XD-7100 心电图机 (上海医用电子仪器厂); 多普勒超声仪、CS-15R 冷冻离心机 (美国 Beckman 公司); BCD-629WDEYU1 型冰箱 (深圳市宝安区沙井广氏电器厂); Stepone Plus 荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司); ASP200S 型脱水机、EG1150 型石蜡包埋机、PM2235 型石蜡切片机、HI1210 型摊烤片机 (德国 Leica 公司); RT-6000 酶标仪 (雷社科学仪器有限公司); BX51 型生物显微镜 (日本 Olympus 公司); 5 mL 采血管、一次性采血针、移液枪、离心管。

1.3 动物模型制备

将 72 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周, 随机分出 12 只为空白对照组, 剩余大鼠按照文献^[2,13] 中的方法制备 AMI 模型。用 10% 的水合氯醛 (4 mL/kg) 进行大鼠腹腔注射麻醉, 气管插管, 接呼吸机和心电图机, 将大鼠胸骨左侧备皮、消毒, 在大鼠左侧 4 肋间剪开皮肤, 剥离肋间肌肉, 于第 3、4 肋间钝性开胸,

显露心脏,于前降支下约 2~3 mm 处结扎左冠状动脉前降支,观察左心室前壁部分心肌变白,部分收缩减弱,将心脏沿肋间间隙放回胸腔,迅速挤出胸腔内气体,拉紧荷包缝合线进行结扎,并缝合切口,心电图见 II 导联 ST 段较术前抬高 0.2 mV 以上则为造模成功。空白对照组不做任何手术处理。术后肌肉注射青霉素 4 万单位,连续 3 天,预防伤口感染。

1.4 分组及给药方法

将造模成功的大鼠采用随机数字表法分为 5 组(每组 12 只大鼠):模型组;阳性对照组(给予用生理盐水配制的阿司匹林肠溶片 100 mg/kg);积雪草酸(AA)高、中、低剂量组(分别给予用生理盐水配制的积雪草酸 120、100、80 mg/kg)。各组给予相应的药物,给药体积为 10 mL/kg,每天给药 1 次,连续给药 28 天。同时设定空白对照组。空白对照组和模型组给予等体积的生理盐水。

1.5 多普勒超声仪检测

大鼠心脏功能的检测采用多普勒超声仪完成,测量参数主要包括左心室射血分数、左心室短轴缩短率、左心室质量指数。

1.6 苏木素-伊红染色

取心肌石蜡切片 60℃ 烤片 2 h,趁热将其移入二甲苯 I、V 中脱蜡 2 h,然后分别用二甲苯 II、III 脱蜡 1 h,最后用二甲苯 IV 脱蜡过夜。用 100%、95%、90%、80% 酒精梯度水化,每次 5 min,再用蒸馏水漂洗 3 次,每次 5 min。苏木素染色 10 min,流水冲洗数秒,1% 盐酸酒精分化 10 s,流水冲洗 5 min,伊红染色 5 min,流水冲洗数秒。然后用 80%、90%、95%、100% 酒精梯度脱水,各 5 min,挥干酒精后中性树脂封片,用生物显微镜观察心肌组织病理结构的改变。

1.7 免疫组织化学 CD31 染色

给药 28 天,末次给药 1 h 后,各组选取一半大鼠采用 10% 水合氯醛(4 mL/kg)进行腹腔注射麻醉,腹主动脉采血,断颈处死大鼠,取出心脏用预先备好的冰冷的生理盐水冲洗心脏残留血液,用滤纸轻轻吸干液体,沿最大横径切开心脏,将上半部分心脏放于 4% 的多聚甲醛溶液中,室温放置过夜。已固定好的大鼠心脏用薄的切割刀片在心脏冠状面左心室最大横径处切约 2~3 mm 后的组织,加入目标抗体(CD31 抗体)产生抗原抗体反应。免疫组织化学 CD31 染色后,组织可见 CD31 阳性细胞被染成棕色或者棕黄色,主要散布在梗死周边区域,梗死区域不多见。选择在梗死周边区域棕色或者棕

黄色最多的 5 个区域采用显微镜拍照(200 和 400 倍)。计数微血管密度(microvascular density, MVD),取平均数作为该例的 MVD 值,具体方法:人工计数 5 张图片下棕色点的数量,将数量总和除以 5 个视野的总面积,得到单位面积下的血管数,然后再取这些血管密度的平均值即可。

1.8 RT-PCR 检测大鼠心肌 SIRT3、 β -catenin 和 PPAR γ mRNA 表达变化

参照文献^[14]的方法,大鼠麻醉后开胸,迅速取出心脏,用冷生理盐水洗净,滤纸吸干,剔除血管、脂肪等非心肌组织,分离左心室,再将分离的左心室分为两部分:一部分用 4% 多聚甲醛固定,经脱水、透明、包埋,制成心肌组织石蜡块;另一部分置于 EP 管,于液氮中保存待用。取保存于液氮中的心肌组织,按照说明书使用 Transzol 提取各组总 RNA。1% 琼脂糖凝胶电泳鉴定 RNA 完整性,分光光度计在 260 nm 处检测 RNA 的纯度。按照 RT-PCR 试剂盒操作步骤,将各组 mRNA 反转录为 cDNA。使用 Premier 7.0 软件设计引物,序列如表 1 所示。PCR 扩增条件:95℃ 预变性 5 min,95℃ 15 s,55℃ 退火 15 s,72℃ 延伸 30 s,共计 40 个循环。使用 Bio-Rad IQ5 荧光 PCR 仪自带分析软件对结果进行分析。

表 1. PCR 扩增引物序列

Table 1. PCR amplified primer sequence

项 目	引物序列
GAPDH	正向:5'-GGTGCTGAGTATGTCGTGGAG-3'
	反向:5'-TTGCTGACAATCTTGAGGGAG-3'
SIRT3	正向:5'-GCGUUGUGAAACCUGACAUTT-3'
	反向:5'-AUGUCAGGUUUCACAACGCTT-3'
PPAR γ	正向:5'-ATTCTGGCCCCACCAACTTCGG-3'
	反向:5'-TGGAAGCCTGATGCTTTATCCCCA-3'
β -catenin	正向:5'-GGAATGAAGCGCTGGCAACA-3'
	反向:5'-ACCAATGTCCAGTCCGAGATCA-3'

1.9 大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平测定

末次给药 1 h 后,采用 10% 水合氯醛(4 mL/kg)进行大鼠腹腔注射麻醉,腹主动脉采血,3000 r/min 离心 15 min 后保存血清,采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平,检测步骤严格按照各试剂盒说明书操作。

1.10 统计方法

所有数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组数据比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 动物死亡情况

整个实验过程中死亡大鼠共 8 只,其中灌胃导致死亡 4 只,造模引起的并发症导致死亡 4 只。包括空白对照组、模型组各 2 只,其余 4 组各 1 只。

2.2 积雪草酸对各组大鼠心脏功能的影响

与空白对照组相比,模型组大鼠的左心室射血

分数、左心室短轴缩短率均明显下降,左心室质量指数明显升高,表明 AMI 后大鼠的左心室在一定程度上发生了重构;与模型组相比,各给药组大鼠的左心室射血分数、左心室短轴缩短率均有不同程度的改善,左心室质量指数均有不同程度的减小;与阳性对照组相比,AA 中、高剂量组大鼠的左心室射血分数、左心室短轴缩短率明显升高,但是左心室质量指数与之相比无统计学差异(表 2、图 1)。

表 2. 积雪草酸对各组大鼠心脏功能的影响

Table 2. Effects of asiatic acid on cardiac function of rats in each group

分 组	大鼠数量	左心室射血分数(%)	左心室短轴缩短率(%)	左心室质量指数(g/m ²)
空白对照组	10	75.16±1.22	44.63±1.04	0.132±0.003
模型组	10	57.56±1.04 ^a	26.12±0.89 ^a	0.238±0.007 ^a
阳性对照组	11	60.56±1.17 ^{ab}	30.78±1.17 ^{ab}	0.153±0.011 ^{ab}
AA 低剂量组	11	61.83±1.09 ^{ab}	32.20±0.96 ^{ab}	0.146±0.005 ^{ab}
AA 中剂量组	11	64.02±0.87 ^{ab}	34.45±1.13 ^{ab}	0.156±0.007 ^{ab}
AA 高剂量组	11	63.64±0.92 ^{ab}	35.23±0.81 ^{ab}	0.155±0.008 ^{ab}

a 为 $P<0.01$,与空白对照组相比;b 为 $P<0.01$,与模型组相比。

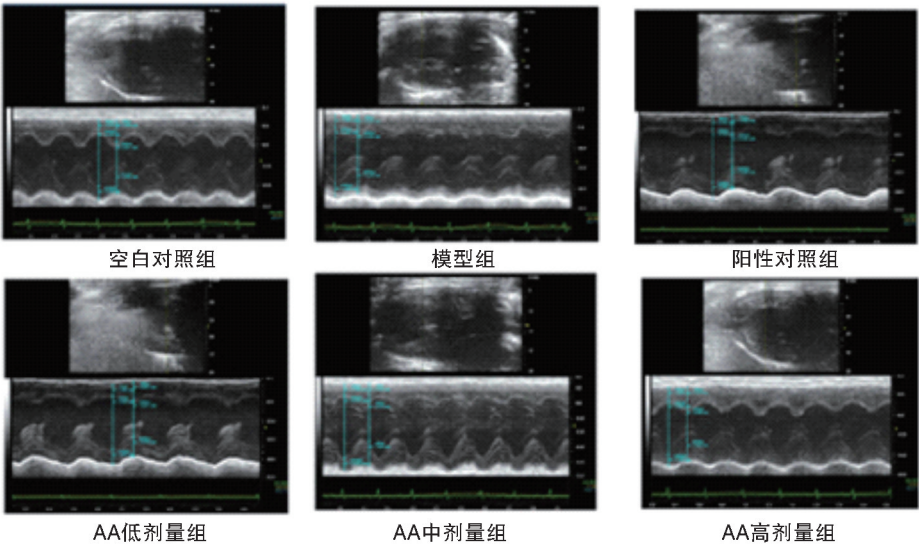


图 1. 各组大鼠超声心动图

Figure 1. Echocardiography of rats in each group

2.3 大鼠心肌组织病理结构的变化

AMI 大鼠的心肌细胞由正常的圆形或者椭圆形变成了长杆状,而且排列紊乱,局部可见心肌细胞变性、坏死;与模型组相比,各给药组的心肌组织

病变都比较轻微。AA 高剂量组心肌细胞排列较为整齐,颜色也比较深,可见少量的心肌细胞病变。与 AA 高剂量组相比,其他给药组心肌细胞病变则较为明显(图 2)。

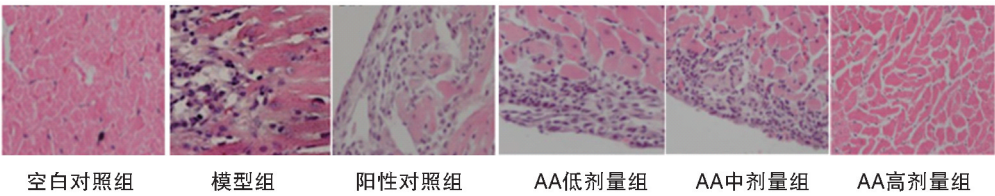


图 2. 大鼠心肌组织病理结构的变化(400×)

Figure 2. Pathological changes of myocardium in rats (400×)

2.4 大鼠免疫组织化学 CD31 染色结果

以 CD31 染色检测心肌梗死边缘区心肌组织 MVD,结果显示,模型组的 MVD 显著高于空白对照组 ($P<0.01$);各给药组的 MVD 显著高于模型组 ($P<0.05$);与阳性对照组相比,AA 低、中、高剂量组的 MVD 显著增高 ($P<0.05$);AA 低、中、高剂量组组间相比 MVD 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。说明积雪草酸对大鼠 AMI 后的心脏血管新生具有一定的促进作用(表 3、图 3)。

表 3. 各组大鼠免疫组织化学 CD31 染色结果

Table 3. Immunohistochemical CD31 staining of rats in each group

分 组	大鼠数	MVD(个)
空白对照组	5	5.94±0.37
模型组	5	11.80±0.55 ^a
阳性对照组	5	13.32±0.61 ^{ab}
AA 低剂量组	5	15.84±0.46 ^{ab}
AA 中剂量组	5	16.42±0.68 ^{ab}
AA 高剂量组	5	16.78±0.97 ^{ab}

a 为 $P<0.01$,与空白对照组相比;b 为 $P<0.05$,与模型组相比。

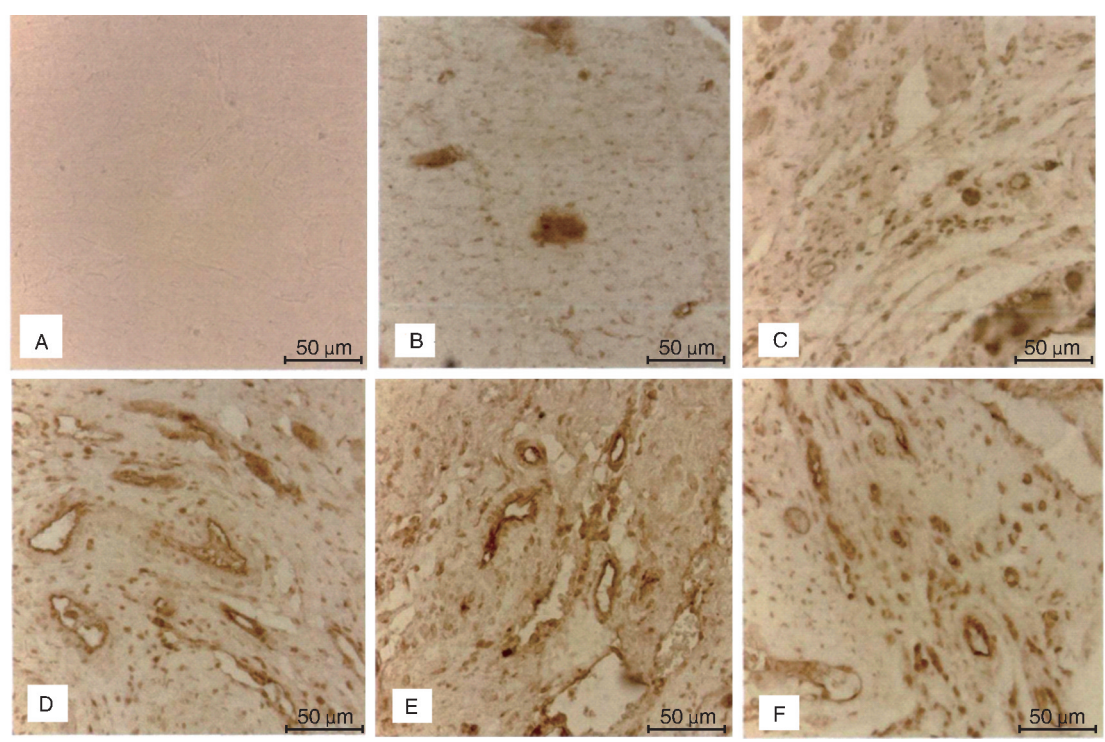


图 3. 各组大鼠免疫组织化学 CD31 染色结果 A 为空白对照组,B 为模型组,C 为阳性对照组,D 为 AA 低剂量组,E 为 AA 中剂量组,F 为 AA 高剂量组。

Figure 3. Immunohistochemical CD31 staining of rats in each group

2.5 大鼠心肌 SIRT3、 β -catenin 和 PPAR γ mRNA 表达变化

与空白对照组相比,模型组大鼠 SIRT3、 β -catenin 和 PPAR γ mRNA 表达均显著增加 ($P<0.05$);与模型组相比,各给药组大鼠 SIRT3、 β -catenin 和 PPAR γ mRNA 表达均显著增加 ($P<0.05$);与阳性对照组相比,AA 高、中、低剂量组的 SIRT3、 β -catenin 和 PPAR γ mRNA 的表达均显著增加 ($P<0.05$);AA 高剂量组 SIRT3、 β -catenin 和

PPAR γ mRNA 表达增加最明显 ($P<0.05$;图 4)。

2.6 大鼠血清 IL-6、TNF- α 和 NF- κ B 水平

与空白对照组相比,模型组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平显著升高;与模型组相比,各给药组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平显著下降;与阳性对照组相比,AA 低、中、高剂量组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平显著下降;AA 中、高剂量组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 水平低于 AA 低剂量组,但 AA 中、高剂量组之间差异无统计学意义(表 4)。

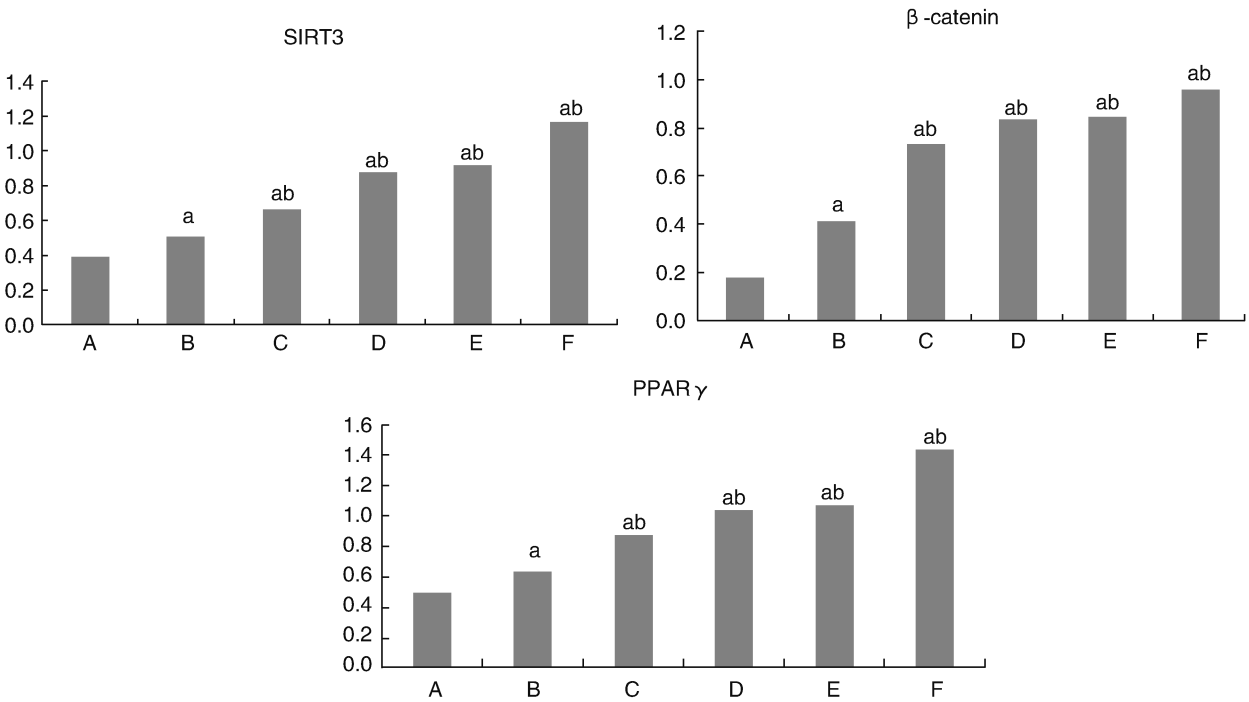


图 4. 大鼠心肌 SIRT3、 β -catenin 和 PPAR γ mRNA 表达变化 A 为空白对照组, B 为模型组, C 为阳性对照组, D 为 AA 低剂量组, E 为 AA 中剂量组, F 为 AA 高剂量组。a 为 $P < 0.05$, 与空白对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与模型组相比。

Figure 4. Changes of SIRT3, β -catenin and PPAR γ mRNA expressions in rat myocardium

表 4. 各组大鼠血清 IL-6、TNF- α 和 NF- κ B 水平

Table 4. Serum levels of IL-6, TNF- α and NF- κ B of rats in each group

分 组	大鼠数量	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	NF- κ B(ng/L)
空白对照组	10	74.23 $\pm$ 8.38	102.38 $\pm$ 9.27	670.11 $\pm$ 109.84
模型组	10	122.67 $\pm$ 17.59 ^a	219.88 $\pm$ 30.54 ^a	1011.26 $\pm$ 156.82 ^a
阳性对照组	11	114.30 $\pm$ 15.66 ^{ab}	191.16 $\pm$ 25.54 ^{ab}	870.55 $\pm$ 124.46 ^{ab}
AA 低剂量组	11	108.19 $\pm$ 15.22 ^{ab}	170.77 $\pm$ 19.36 ^{ab}	803.56 $\pm$ 137.48 ^{ab}
AA 中剂量组	11	102.33 $\pm$ 13.27 ^{ab}	155.28 $\pm$ 20.27 ^{ab}	757.92 $\pm$ 102.57 ^{ab}
AA 高剂量组	11	99.25 $\pm$ 10.12 ^{ab}	149.65 $\pm$ 16.93 ^{ab}	739.22 $\pm$ 110.44 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与空白对照组相比; b 为 $P < 0.01$, 与模型组相比。

3 讨 论

机体心肌组织包括实质细胞和间质细胞,间质细胞主要是心肌成纤维细胞,SIRT3 是一种去乙酰化酶,具有抗器官纤维化的作用,缓解器官的纤维化进程^[15-16]。PPAR 是一种核受体家族,由 PPAR α 、 β/δ 和 γ 三种亚型组成,机体的多种生命活动包括糖脂代谢、炎症反应、脂肪细胞的分化以及细胞增殖都有 PPAR γ 的参与^[17]。文献^[18]报道 PPAR γ 可以抑制血管新生,降低机体内增殖细胞核抗原、MVD 和血管内皮生长因子。研究者发现,PPAR γ 可以明显的降低心肌组织纤维化,可能是通过抑制激活心肌组织 NF- κ B,从而导致结缔组织生

长因子和晚期糖基化终末产物受体的表达。 β -catenin 可以促进心肌成纤维细胞的转化,从而引起心肌纤维化, β -catenin 与 PPAR γ 可以相互调控,也可以直接与 PPAR γ 发生关系。本研究结果显示,AMI 大鼠给予积雪草酸后,SIRT3 的表达明显改善,同时 SIRT3 可以激活 PPAR γ ,从而保护了心肌细胞,在后续治疗 AMI 的过程中,可以考虑将 AA 开发为 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路的特异性抑制剂或靶点药物。

MVD 是血管新生研究中普遍采用的一个指标,其可以直观和有效的反映新生血管数量和侧枝循环建立情况,CD31 是内皮细胞的一种特异性标志物,可以反映组织中的 MVD^[19]。本研究结果发现,

给予 AA 后 AMI 大鼠的 MVD 明显升高,显著优于空白对照组和模型组。AMI 后的炎症反应会使得炎症因子如 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 数量增多,从而导致心肌细胞肥大,心脏结构发生改变,而且还会使得心肌细胞凋亡,因此,抑制炎症因子的释放是治疗 MAI 的重要途径之一。研究发现,AA 可以抗急性肝损伤的炎症反应,对小鼠心肌缺血和心肌缺血再灌注损伤具有一定的保护作用^[10-12]。研究结果显示,给予 AA 明显降低了 AMI 大鼠的炎症因子水平,防止了更多并发症的发生。

综上所述,在 AA 的干预下,大鼠的 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路受到了抑制,AA 可以对 AMI 大鼠心肌组织产生一定的保护作用,同时可以促进 AMI 大鼠的血管新生。

[参考文献]

- [1] 章晓伟. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的临床疗效观察[J]. 医疗装备, 2016, 29(8): 139-140.
- [2] 柯峰, 左可可, 顾宁. “冠心 V 号”制剂对急性心肌梗死模型大鼠心室重构及炎症因子的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(1): 50-53.
- [3] 黄根牙, 顾新元, 唐利龙. 急性心肌梗死后早期心功能的变化及其调节机制[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(6): 851-854.
- [4] 孙尧, 霍艳慧, 于晓龙, 等. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠缺血心肌的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(3): 347-348.
- [5] 李秀芬, 毛岚·吐尔干, 比拉里·艾山, 等. 小剂量多巴胺联合重组人脑钠肽治疗急性前壁心肌梗死 PCI 术后合并心力衰竭患者的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3): 327-330.
- [6] 张蕾磊, 王海生, 姚庆强, 等. 积雪草化学成分研究[J]. 中草药, 2005, 36(12): 1761-763.
- [7] 齐志敏. 积雪草对急性肝损伤的抗炎与抗氧化应激作用及机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017; 18-21.
- [8] 李璠, 杨骏艺, 马超, 等. 积雪草对小鼠心肌缺血损伤的保护作用[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(1):

21-23.

- [9] 周炳杰. 积雪草对小鼠胆管结扎诱导的肝纤维化的治疗作用及机制的研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2017; 23-26.
- [10] 赵梦蝶, 耿骥, 郭文洁, 等. 积雪草对 MPTP 诱导小鼠帕金森样运动症状的影响[J]. 中成药, 2018(1): 33-39.
- [11] 孟艳秋, 张伟晨, 宁梓廷, 等. 积雪草 A 环开环衍生物的合成及体外抗肿瘤活性研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10): 1157-162.
- [12] 易晨龙. 积雪草对心肌缺血-再灌注损伤的保护作用及其机制的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2015; 18-20.
- [13] 袁雨培, 张鑫, 宋鹏, 等. 积雪草对脂多糖所致 H9C2 心肌细胞损伤的改善作用[J]. 广西医学, 2018, 40(1): 61-64.
- [14] 黄想. 积雪草通过激活 Akt/GSK-3 β /HIF-1 α 信号通路保护大鼠心肌细胞 H9c2 的缺氧/复氧损伤[D]. 南昌: 南昌大学, 2017; 15-17.
- [15] 李丽, 龙子江, 黄静, 等. 黄精多糖对急性心肌梗死模型大鼠 NF- κ B 介导的炎症反应及心肌组织形态的影响[J]. 中草药, 2015, 46(18): 2750-754.
- [16] 严芳英. SIRT3 通过调控 β -catenin/PPAR γ 通路抑制 ANG II 诱导的心肌成纤维细胞转分化[D]. 济南: 山东大学, 2017; 12.
- [17] Tan NS, Michalik L, Desvergne B, et al. Multiple expression control mechanisms of peroxisome proliferator activated receptors and their target genes[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 9(3): 99-105.
- [18] Paget MB, Murray HE, Bailey CJ, et al. Rotational CO culture of clonal beta-cells with endothelial cells: effect of PPAR gamma agonism in vitro on insulin and VEGF secretion[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 3(1): 662-668.
- [19] Majchrzak K, Kaspera W, Szymas J, et al. Markers of angiogenesis (CD31, CD34, rCBV) and their prognostic value in low-grade gliomas[J]. Neurol Neurochir Pol, 2013, 47(4): 325-331.

(此文编辑 曾学清)