

· 中药药理与质量 ·

解毒活血方治疗冠心病的网络药理学机制研究

刘素丽, 吴辉, 黄庞宁, 陈秋岑

(广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405)

摘要:【目的】基于网络药理学技术探讨解毒活血方治疗冠心病的作用机制。【方法】以化合物生物利用度(OB)>30%且类药性(DL)>0.18为标准,通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)筛选解毒活血方中的活性成分及其对应靶标,从GeneCards和在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库获取冠心病相关靶标,利用韦恩(Venn)图获得疾病与药物共同作用靶标。借助Cytoscape 3.7.2软件构建活性成分-共同作用靶标网络。结合STRING数据库构建共同靶标蛋白互相作用网络,选取邻接节点数量排名前30位的靶标。利用生物学信息学软件(Bioconductor),通过R语言对共同靶标进行基因本体论(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,结合文献研究筛选出解毒活血方治疗冠心病的关键信号通路。【结果】从解毒活血方中共筛选出143个活性成分及220个对应靶标,从GeneCards和OMIM数据库中筛选出冠心病相关靶标10 717个,药物与疾病共同靶标204个。靶标蛋白互作网络中邻接节点数量排名前30位的靶标包括STAT3、JUN、AKT1、MAPK1、APP等。经GO和KEGG分析,解毒活血方治疗冠心病主要参与细胞因子受体结合、细胞因子活性、四吡咯结合、血红素结合、核受体的活性、G蛋白偶联受体活性、氧化还原酶活性、抗氧化活性、类固醇激素受体活性、类固醇结合、肾上腺素能受体活性、儿茶酚胺结合等生理过程及磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)-苏氨酸激酶(Akt)、流体剪切应力与动脉粥样硬化、高级糖化终产物及其受体(AGE-RAGE)、白细胞介素17(IL-17)、低氧诱导因子1(HIF-1)、肿瘤坏死因子(TNF)等生物信号通路。【结论】解毒活血方治疗冠心病的机制主要与调控炎症介质、动脉粥样硬化形成、血栓形成、血管内皮损伤、血管平滑肌收缩、心率等作用有关。PI3K-Akt、AGE-RAGE信号通路在下一步研究中应有所侧重。

关键词: 解毒活血方; 冠心病; 动脉粥样硬化; 网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)05-0985-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtm.2021.05.023

Study on Mechanism of Removing Toxins to Activate Blood Recipe for Treatment of Coronary Heart Disease Based on Network Pharmacology

LIU Su-Li, WU Hui, HUANG Pang-Ning, CHEN Qiu-Cen

(The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Removing Toxins to Activate Blood Recipe for the treatment of coronary heart disease by network pharmacology. **Methods** With the oral bioavailability (OB) > 30% and drug-like (DL) > 0.18 as the standard, the active ingredients and their corresponding targets in Removing Toxins to Activate Blood Recipe were screened out by Traditional Chinese Medicines Systems Pharmacology Platform (TCMSP) database, the coronary heart disease-related targets were obtained from the GeneCards and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases, and then the above common targets were achieved by using the Venn diagram. Furthermore, the active ingredients-common targets network was built by using Cytoscape 3.7.2 software, the protein-protein interaction (PPI) network (common target interaction network) was constructed by STRING database to select the top 30 targets according to the number of adjacent nodes, and then the gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis of the common targets were

收稿日期: 2020-08-07

作者简介: 刘素丽(1994-),女,硕士研究生; E-mail: 572148488@qq.com

通讯作者: 吴辉,男,博士,主任医师; E-mail: wuhui026@163.com

基金项目: 广州中医药大学“高水平大学建设”面上项目(编号: A1-AFD01817Z11054)

performed using the Bioconductor database and R language software. **Results** A total of 143 active ingredients and 220 corresponding targets from Removing Toxins to Activate Blood Recipe were screened out, 10 717 targets related to coronary heart disease were screened out from GeneCards and OMIM databases, there were 204 common targets for Removing Toxins to Activate Blood Recipe treating coronary heart disease. The top 30 targets according to the number of adjacent nodes in the PPI included STAT3, JUN, AKT1, MAPK1, APP, etc.. The GO and KEGG enrichment analysis results on Removing Toxins to Activate Blood Recipe for coronary heart disease showed that it was mainly involved in cytokine receptor binding, cytokine activity, tetrapyrrole binding, heme binding, nuclear receptor activity, G protein-coupled amine receptor activity, oxidoreductase activity, antioxidant activity, steroid hormone receptor activity, steroid binding, adrenergic receptor activity, catecholamine binding and other physiological processes, and PI3K-Akt signaling pathway, fluid shear stress and atherosclerosis, Agents that block advanced glycation end product (AGE) - receptor for AGEs (RAGE) signaling pathway, interleukin 17 (IL-17) signaling pathway, hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway and other biological signaling pathways. **Conclusion** The mechanism of Removing Toxins to Activate Blood Recipe for coronary heart disease is related with regulating inflammatory mediators, atherosclerosis, thrombosis, vascular endothelial injury, vascular smooth muscle constriction, heart rate, and so on. PI3K-Akt, AGE-RAGE signaling pathways should be focused on the further study.

Keywords: Removing Toxins to Activate Blood Recipe; coronary heart disease; atherosclerosis; network pharmacology

冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为当前严重威胁人类健康最常见的心血管疾病之一。根据《中国心血管病报告2018》^[1]数据显示,我国冠心病患者已逾1 100万,加强冠心病的中医药防治研究意义重大。冠心病属中医学“胸痹”“心痛”等病证范畴,其病位在心,涉及肝脾肾等脏,属本虚标实之证,本虚有气虚、阳虚、阴虚,标实有痰浊、血瘀、气滞、寒凝等^[2]。“瘀毒”“毒瘀”病机理论是阐释冠心病发生发展的重要学说^[3]。解毒活血方是广州中医药大学第一附属医院心血管科经验方,由黄芩、黄连、丹参、赤芍、川芎等中药组成,具有清热解毒、活血祛瘀功效。现代药理学研究表明,黄芩具有抗动脉粥样硬化、治疗冠心病的作用^[4];黄连具有抗炎、抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集等作用^[5];丹参具有抑制血小板聚集、扩张血管、抗动脉粥样硬化、改善微循环等作用^[6];赤芍具有抗炎、抗凝、抗血栓等作用^[7];川芎具有减轻血管内皮损伤等作用^[8]。可见,解毒活血方可从多重角度、多重作用途径治疗冠心病,但具体作用机制仍不明确。

网络药理学是通过数据挖掘及分析,探索中药方剂有效成分与疾病的关系、展现药物与疾病

间作用机制的科学方法。因此,本研究运用网络药理学探讨解毒活血方治疗冠心病的作用机制,以期为该方的临床应用及进一步的药理作用机制研究提供理论依据和研究思路,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 解毒活血方活性成分及相应靶标的筛选 借助中药系统药理学分析平台(TCMSP)(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>),依次输入关键词“黄芩”“黄连”“丹参”“赤芍”“川芎”,检索收集解毒活血方的活性成分,以生物利用度(OB) > 30%且类药物性(DL) > 0.18为条件,筛选出利用度及活性偏高的有效活性成分;并从该数据库筛选出解毒活血方中所有中药对应的靶标,与已筛选出的活性成分进行对比,筛选出该活性成分对应的靶标。应用通用蛋白质数据库(UniProt)(<http://www.uniprot.org/uploadlists/>),将获得的药物活性成分靶标进行通用名称注释。

1.2 冠心病靶标的收集及解毒活血方活性成分与冠心病共同作用靶标的获取 借助GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)及在线人类孟德尔

遗传(OMIM)数据库(<https://omim.org/>), 依次输入关键词“coronary heart disease”“CHD”, 检索获得冠心病相关靶标, 应用 Venny 2.1 软件(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)绘制解毒活血方活性成分靶标与冠心病相关靶标关系的韦恩图。此交集集中的靶标, 即活性成分与冠心病共同作用的靶标。

1.3 构建解毒活血方治疗冠心病活性成分-共同作用靶标网络及共同作用靶标互作网络 借助 Cytoscape 3.7.2 软件构建解毒活血方治疗冠心病活性成分-共同作用靶标网络, 将其互作关系进行可视化。将共同作用靶标借助 STRING 数据库在线检索(物种设为“Homo sapiens”), 绘制成靶标蛋白互作网络, 获取蛋白互作信息, 操作过程中将“minimum required interaction score”设为“highest confidence(0.900)”, 并将“display simplifications”设为“hide disconnected nodes in the network”, 其余参数保持默认设置。利用 R 语言软件, 根据靶标邻接节点的多少进行排序, 获取核心作用靶点, 选取数量排名前 30 位的靶标, 并以柱状图形式展现。

1.4 靶标的功能富集分析及相关通路的富集分析 借助 R 语言利用 Bioconductor 软件(<http://www.bioconductor.org/install/>), 将解毒活血方活性成分与冠心病共同作用的靶行基因本体论(GO)生物功能富集分析, 以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 并可可视化。

2 结果

2.1 解毒活血方活性成分及相关靶点的筛选 借助 TCMSp 数据库, 以 $OB > 30\%$ 且 $DL > 0.18$ 为条件, 筛选出解毒活血方中 143 个活性成分, 按 OB 大小降序排列, 选取前 20 个活性成分(见表 1)列举, 并筛选出以上 143 个活性成分对应的靶标, 且在 UniProt 数据库中找到其相应靶标进行通用名注释(若未找到相应靶标, 则删除), 共 220 个。

2.2 冠心病相关靶标收集及解毒活血方活性成分与冠心病共同作用靶标的获取 借助 GeneCards、OMIM 数据库筛选冠心病相关靶点, 共 10 717 个, 应用 Venny 2.1 软件, 绘制解毒活血方活性成分靶标与冠心病相关靶标关系的韦恩图(见图 1), 获得 204 个共同作用靶标。

2.3 构建解毒活血方治疗冠心病活性成分-共同作用靶标网络及共同作用靶标互作网络 借助 Cytoscape 3.7.2 软件将 143 个活性成分与 204 个共同作用靶标的互作关系以网络图形式进行可视化

表 1 解毒活血方中列举的 20 个活性成分

Table 1 The information of the top 20 active ingredients from Removing Toxins to Activate Blood Recipe

成分名称	OB(%)	DL
紫丹参萜醚(b)	110.32	0.44
(2R)-3-(3,4-二羟苯基)-2-[(Z)-3-(3,4-二羟苯基)丙烯酰]氧丙酸	109.38	0.35
麻黄甙(A)	104.95	0.78
黄芩新素	104.34	0.44
(Z)3-[2-[2-(3,4-二羟苯基)(E)乙烯基]3,4-二羟苯基)丙烯酸	88.54	0.26
芍药苷元	87.59	0.37
穆坪马兜铃酰胺	86.71	0.26
榄核莲黄酮	76.26	0.29
(6S)-6-羟基-1-甲基-6-羟甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-醌	75.39	0.46
5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	74.24	0.26
甲酰基丹参酮	73.44	0.42
丹参醌新酮 II	71.03	0.44
黄芩黄酮 II	69.51	0.44
2,6,2,4-四羟基-6-甲氧基查耳酮	69.04	0.22
脂肪酸	68.96	0.71
表丹参螺缩酮内脂	68.27	0.31
芍药苷	68.18	0.40
二氢木蝴蝶素	66.06	0.23
川芎嗪	65.95	0.27
芍药苷元酮	65.33	0.37

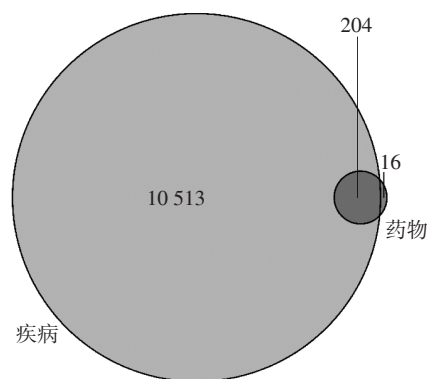


图 1 解毒活血方活性成分靶标与冠心病相关靶标的韦恩图
Figure 1 Venn diagram of the targets of the active ingredients of Removing Toxins to Activate Blood Recipe and the targets of coronary heart disease

(见图2),其中外圈三角形节点代表共同作用靶标,内圈正方形节点代表活性成分,中间菱形节点代表解毒活血方,圆形节点代表冠心病,边(节点之间的连线)代表节点之间的互作关系。从图2可见,一个活性成分可作用多个靶标,多个活性成分可作用一个靶标。

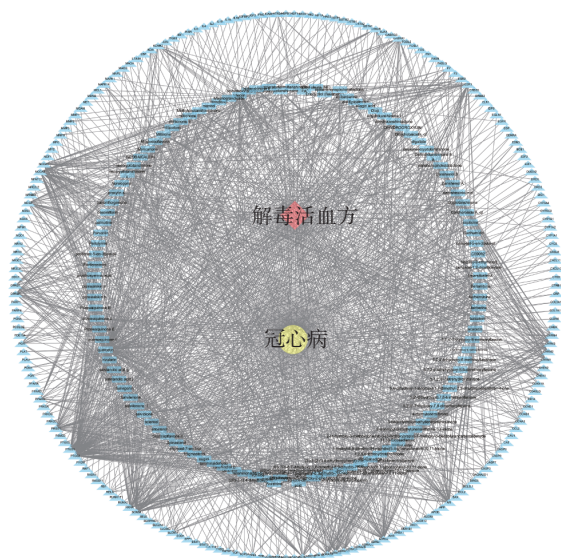


图2 解毒活血方治疗冠心病活性成分-共同靶标互作网络
Figure 2 Active ingredient-common target interaction network of Removing Toxins to Activate Blood Recipe

按照链接靶标数量降序排列,解毒活血方治疗冠心病前5位的活性成分主要有槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、丹参酮IIa、黄芩素等;按照链接活性成分数量降序排列,解毒活血方治疗冠心病前5位的主要靶标有PTGS2、PTGS1、SCN5A、NCOA2、ADRB2。将共同作用靶标,借助STRING数据库,绘制靶标互作网络(见图3),共显示177个靶标(数据库中未找到及离散的靶标均不显示),节点代表靶标,边代表靶标互作关系。

利用R语言软件,根据靶标邻接节点的多少进行排序,获取核心靶标,选取数量排名前30位的靶标,包括STAT3、JUN、AKT1、MAPK1、APP等,以柱状图(见图4)形式展现。

2.4 GO功能富集分析及KEGG通路的富集分析 借助R语言利用Bioconductor软件对共同靶点进行GO功能富集分析及KEGG通路富集分析,运行过程中以 $P < 0.05$ 为筛选条件。得到GO分析结果184个,选取前20位以气泡图(见图5)形式进行可视化。可见解毒活血方治疗冠心病的生物过程主要参与细胞因子受体结合、细胞因子活性、四吡咯结合、

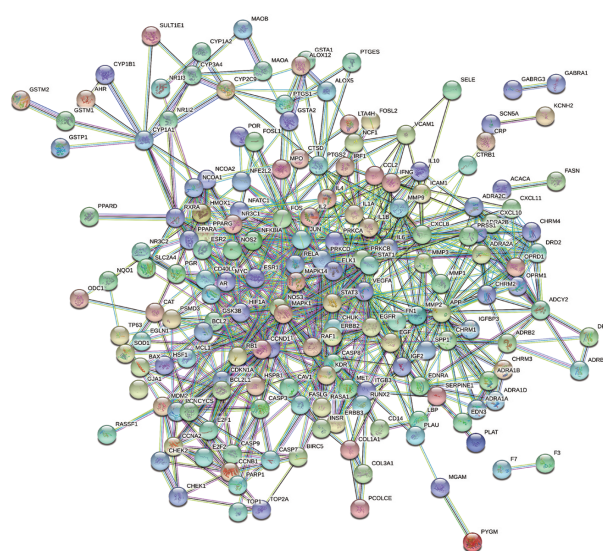


图3 共同作用靶标蛋白互作网络
Figure 3 PPI network of the common targets

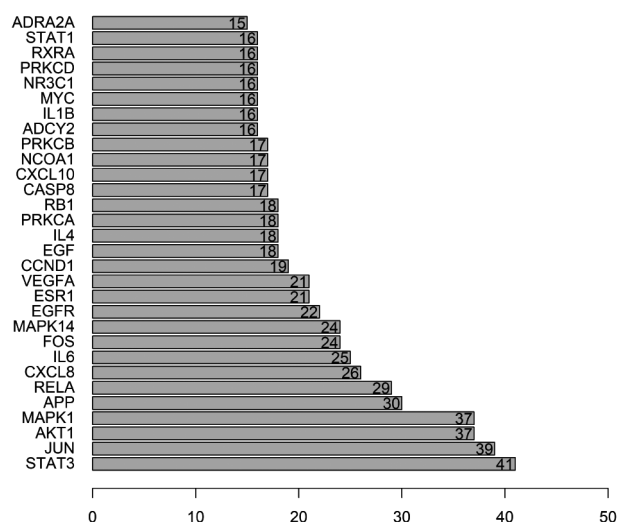


图4 邻接节点数排名前30位的核心靶标
Figure 4 The top 30 targets based on the number of adjacent nodes

血红素结合、核受体的活性、G蛋白偶联受体活性、氧化还原酶活性、抗氧化活性、类固醇激素受体活性、类固醇结合、肾上腺素能受体活性、儿茶酚胺结合等方面。

得到KEGG分析结果165个,选取前20位以气泡图(见图6)形式进行可视化。可见解毒活血方治疗冠心病的KEGG通路有磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)-苏氨酸激酶(Akt)信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、高级糖化终产物及其受体(AGE-RAGE)信号通路、白细胞介素17(IL-17)信号通路、低氧诱导因子1(HIF-1)信号通路、肿瘤

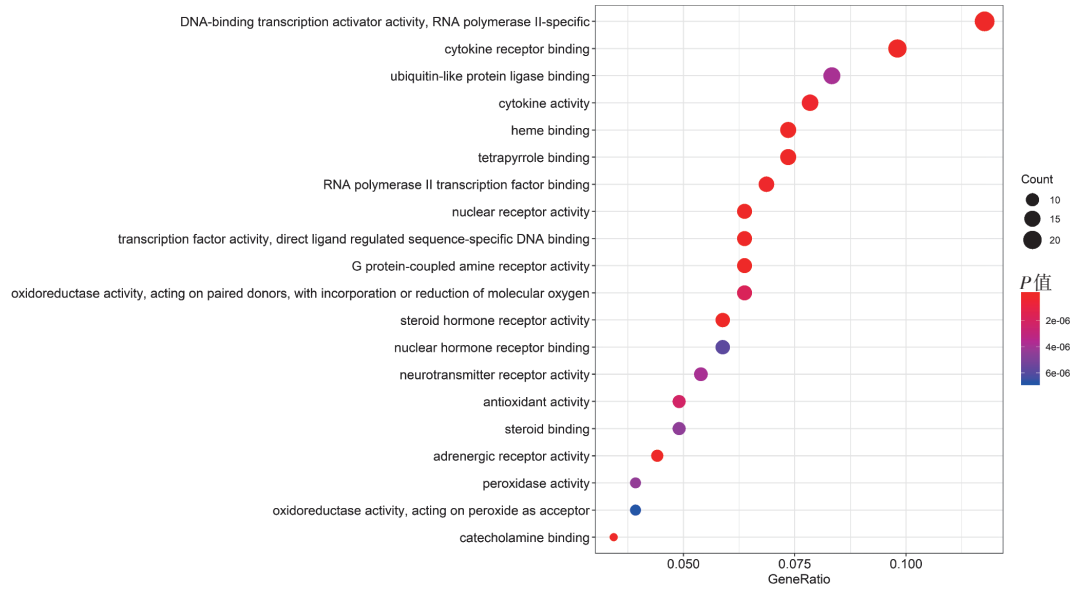


图5 解毒活血方对冠心病作用的前20位GO功能富集分析结果

Figure 5 The top 20 of GO biological process enrichment analysis results for effects of Removing Toxins to Activate Blood Recipe on coronary heart disease

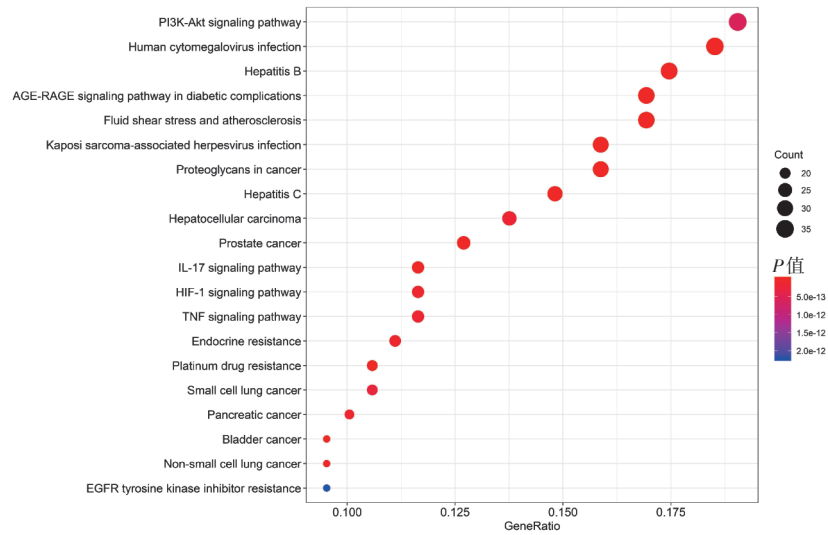


图6 解毒活血方对冠心病作用的前20位KEGG通路富集分析结果

Figure 6 The top 20 of KEGG pathway enrichment analysis results for effects of Removing Toxins to Activate Blood Recipe on coronary heart disease

坏死因子(TNF)信号通路等。

3 讨论

冠心病的主要病理基础是动脉粥样硬化, 在目前有关动脉粥样硬化发病机制的学说中, 炎症反应学说已得到公认^[9], 炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生、发展及斑块破裂、血栓形成等整个病理进程^[10-12]。结合该炎症机制学说, 本课题组针

对动脉粥样硬化及冠心病提出了中医“毒瘀”病机学说。该学说认为, 动脉粥样硬化发病机制中的各种致病因素如氧化低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、毒性氧自由基、凝血/纤溶产物和炎症细胞因子等, 相当于中医之“毒邪”, 其损伤血管内皮并进入内膜而启动血管壁内的炎症反应, 相当于“毒邪入侵”, “毒邪”稽留不去蕴久化热, 可致毒结致瘀等病理改变, 这些与炎症激活、斑块形

成、斑块溃烂/出血、血栓形成等一系列病理改变相关联,此即“毒损脉络”之过程。在该病机学说指导下,本课题组以解毒活血方为基础,针对解毒活血方治疗冠心病的临床疗效及机制进行了许多有益探索:临床研究表明,运用解毒活血方治疗非ST段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS),可显著改善该类患者临床症状,下调血清CD40、核因子 κ B(NF- κ B)的表达,提示解毒活血方治疗冠心病可能与其抗炎机制相关^[13];早期基础研究显示,解毒活血方可预防兔动脉粥样硬化易损斑块的形成,降低易损斑块内及血清TNF- α 、细胞间黏附分子1(ICAM-1)表达,抑制易损斑块底部和肩部的炎症,调节血脂,从而稳定斑块^[14-15]。基于此,进一步探索解毒活血方抗冠状动脉粥样硬化及稳定斑块的机制。

本研究结果显示,解毒活血方防治冠心病是多成分、多靶点、多机制的综合过程。根据GO及KEGG富集分析结果,其生物过程与细胞因子受体结合、细胞因子活性、四吡咯结合、血红素结合、核受体的活性、氧化还原酶活性、抗氧化活性、类固醇激素受体活性、类固醇结合、G蛋白偶联受体活性、肾上腺素能受体活性、儿茶酚胺结合等密切相关,解毒活血方干预冠心病涉及的信号通路主要包括PI3K-Akt信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、AGE-RAGE信号通路、IL-17信号通路、HIF-1信号通路、TNF信号通路等。结合文献发现:细胞因子有介导炎症、增加血小板数目及活性等作用,促进冠状动脉粥样硬化形成、增加粥样斑块的不稳定性、促进冠状动脉内血栓形成和痉挛等,与冠心病密切相关^[16];胆红素是一种具有天然抗氧化的四吡咯色素,血红蛋白的降解为其形成的主要途径,通过防止LDL-C的氧化修饰而防止动脉粥样硬化的形成^[17];核受体及其配体可参与调节血糖、血脂^[18],而血糖、血脂代谢异常是冠心病的独立危险因素;PI3K-Akt通路与炎症介导、心肌细胞凋亡、血管内皮再生等有关,与冠心病关系密切相关^[19];流体剪切应力与动脉粥样硬化斑块的形成密切相关^[20];HIF-1能够引起内皮细胞功能障碍、增殖、血管生成和炎症,通过多种途径在动脉粥样硬化的发病机理中发挥作用^[21];AGE-RAGE的激活可以诱导复杂的信号传导,从而导致炎症增加、氧化应激、钙沉积增

加和血管平滑肌细胞凋亡增加,导致动脉粥样硬化的发展,AGE-RAGE可能是通过这些机制成为冠心病发展的重要媒介^[22]。

综上所述,我们认为解毒活血方治疗冠心病主要与其参与调控的炎症介质、动脉粥样硬化形成、血栓形成、血管内皮损伤、血管平滑肌收缩、调节心率等有关,尤其与参与调控细胞因子及PI3K-Akt通路相关的炎症介导、动脉粥样硬化形成、血栓形成、血管内皮损伤等密切相关。而解毒活血方的应用进一步证实了“毒瘀互结”与冠心病的密切相关性,并证明了解毒活血法是用于治疗冠心病重要法则之一。另外值得关注的是,解毒活血方干预冠心病涉及的AGE-RAGE信号通路在冠心病的病理生理机制中扮演着重要的角色,作为重要的心脏代谢危险因素^[23],因此我们提出在下一步应用解毒活血方对冠心病的防治研究中,对AGE-RAGE信号通路的研究应有所侧重。

参考文献:

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.冠心病合理用药指南[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1-130.
- [2] 中国中西医结合学会心血管学会.冠心病中医辨证标准[J].中西医结合杂志,1991,11(5):257.
- [3] 徐嘉欣,吴辉,褚庆民,等.冠心痛毒瘀病机探析[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):170-173.
- [4] 王雅芳,李婷,唐正海,等.中药黄芩的化学成分及药理研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(1):206-211.
- [5] 盖晓红,刘素香,任涛,等.黄连的化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2018,49(20):4919-4927.
- [6] 马丙祥,董宠凯.丹参的药理作用研究新进展[J].中国药房,2014,25(7):663-665.
- [7] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595-602.
- [8] 舒冰,周重建,马迎辉,等.中药川芎中有效成分的药理作用研究进展[J].中国药理学通报,2006,22(9):1043-1047.
- [9] WEISSBERG P L, BENNETT M R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. New Engl J Med, 1999, 340(24): 1928-1929.
- [10] BHARADWAJ D, STEIN M P, VOLZER M, et al. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is fegamma receptor II [J]. J Exp Med, 1999, 190(4): 585-590.
- [11] BLANKENBERG S, TIRET L, BICKEL C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina[J]. Circulation, 2002, 106(1): 24-30.
- [12] LI J J, NIE S P, XU B, et al. Inflammation in variant angina: is there any evidence?[J]. Medical Hypotheses, 2007, 68(3):

- 635-640.
- [13] 孙策, 吴辉. 解毒活血方对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者外周血CD40、NF- κ B表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(6): 816-821.
- [14] 吴辉, 卿立金, 吴伟, 等. 解毒活血方对AS易损斑块兔模型易损斑块及CAM-1、TNF- α 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 877-879.
- [15] 卿立金, 吴辉, 吴伟, 等. 解毒活血方对AS兔模型血脂及粥样斑块的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(1): 32-34.
- [16] 王易, 杨跃进. 细胞因子在冠心病中的作用研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12): 950-952.
- [17] 杜戎. 血清胆红素与冠心病关系的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2004, 25(3): 232-234.
- [18] 周文, 赵爱宏, 赵立明, 等. 核受体及其配体的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(1): 59-64.
- [19] 潘晔, 殷佳, 蔡雪朦, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨中医药治疗冠心病的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(19): 4100-4104.
- [20] CHATZIZISIS Y S, COSKUN A U, JONAS M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(25): 2379-2393.
- [21] JAIN T, NIKOLOPOULOU E A, XU Q, et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis [J]. Pharmacol Ther, 2018, 183: 22-33.
- [22] FISHMAN S L, SONMEZ H, BASMAN C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 59.
- [23] KOSMOPOULOS M, DREKOLIAS D, ZAVRAS P D, et al. Impact of advanced glycation end products (AGEs) signaling in coronary artery disease [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(3): 611-619.

【责任编辑：侯丽颖】

四逆汤对阿霉素诱导的慢性心力衰竭大鼠内质网应激的影响

于游^{1,2}, 杜莹¹, 南明花², 李佳², 张好¹, 吕美君¹, 王莹¹, 吴瑾¹, 孙红²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁沈阳 110034)

摘要:【目的】探讨四逆汤对阿霉素诱导的慢性心力衰竭(CHF)大鼠内质网应激的影响。【方法】从90只大鼠中随机选取15只作为正常组, 其余大鼠腹腔注射阿霉素构建CHF模型, 同时, 正常组给予腹腔注射生理盐水。造模结束后, 正常组大鼠全部存活, 造模大鼠存活60只。再将60只CHF大鼠随机分为5组, 即模型组, 四逆汤低、中、高剂量组, 曲美他嗪组, 每组12只。四逆汤低、中、高剂量组分别给予1.4、4.2、12.6(生药)g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃, 曲美他嗪组给予曲美他嗪10 mg·kg⁻¹·d⁻¹灌胃, 正常组和模型组给予相同体积的生理盐水灌胃。连续给药4周。采用小动物超声测量左心室舒张末期直径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)和左心室缩短分数(LVFS)变化; 采用酶联免疫吸附分析(ELISA)检测血浆脑钠肽(BNP)和血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平; 采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术检测心肌组织葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)和活化转录因子4(ATF4)mRNA表达。【结果】与正常组比较, 模型组大鼠LVEDD显著增大, LVEF、LVFS均显著降低, 血浆BNP和AngⅡ含量升高, 心肌组织GRP78、PERK及ATF4 mRNA表达量升高($P < 0.01$); 与

收稿日期: 2020-03-23

作者简介: 于游(1986-), 女, 博士, 主治医师; E-mail: 454026117@qq.com

通讯作者: 杜莹(1986-), 女, 医学博士, 讲师; E-mail: 454026117@qq.com

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(编号: 20180550109); 沈阳市科技计划项目(编号: 18-013-0-73)