

# 黄芪多糖对自发性高血压大鼠心功能和心肌纤维化的影响及其机制研究

蒋征奎<sup>1\*</sup>, 李 晓<sup>2</sup>, 田锋奇<sup>1</sup>, 赵秀莉<sup>1#</sup>(1.郑州大学附属肿瘤医院药学部, 郑州 450008; 2.河南省植物天然产物开发工程技术研究中心/河南省科学院, 郑州 450002)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3505-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.15

**摘要** 目的:研究黄芪多糖对自发性高血压大鼠(SHR)心功能和心肌纤维化的影响及其机制。方法:将50只SHR随机分为模型组、卡托普利组(阳性药物,30 mg/kg)和黄芪多糖高、中、低剂量组(100、50、25 mg/kg),每组10只;另选10只京都大鼠作为正常组。各给药组大鼠ip相应药物,正常组和模型组大鼠ip等体积蒸馏水,每天1次,连续12周。记录大鼠左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室内压最大上升速率(+dp/dt<sub>max</sub>)、左室内压最大下降速率(-dp/dt<sub>max</sub>);测定大鼠心脏质量指数(HMI)、左心室质量指数(LVMI);检测大鼠心肌组织羟脯氨酸含量以及转化生长因子β1(TGF-β1)、过氧化物酶体增生体激活受体γ(PPAR-γ)mRNA及其蛋白的表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠LVSP、+dp/dt<sub>max</sub>、-dp/dt<sub>max</sub>降低,LVEDP、HMI、LVMI升高;心肌组织羟脯氨酸含量、TGF-β1 mRNA及其蛋白表达增加,PPAR-γ mRNA及其蛋白表达减少( $P<0.01$ )。与模型组比较,黄芪多糖高剂量组和卡托普利片组大鼠上述指标均明显改善( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );黄芪多糖中剂量组大鼠除LVEDP、PPAR-γ mRNA外其余各指标均明显改善( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );黄芪多糖低剂量组大鼠仅-dp/dt<sub>max</sub>明显升高,TGF-β1 mRNA表达明显降低( $P<0.05$ ),其余各指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:黄芪多糖可改善SHR心功能和心肌纤维化,其机制可能与下调心肌组织TGF-β1表达、上调PPAR-γ表达有关。

**关键词** 黄芪多糖;自发性高血压大鼠;心功能;心肌纤维化;羟脯氨酸

## Study on the Effects of Astragalus Polysaccharides on Heart Function and Myocardial Fibrosis in Spontaneously Hypertensive Rats and Corresponding Mechanism

JIANG Zhengkui<sup>1</sup>, LI Xiao<sup>2</sup>, TIAN Fengqi<sup>1</sup>, ZHAO Xiuli<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; 2.Henan Research Center of Plant Natural Products Development Engineering and Technology/Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of Astragalus polysaccharides on heart function and myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats (SHR) and corresponding mechanism. METHODS: 50 SHR were randomly divided into a model group, a captopril tablets group (positive drug, 30 mg/kg) and the groups of high, medium and low-dose (100, 50, 25 mg/kg) Astragalus polysaccharides, with 10 SHR in each group. Another 10 Wistar Kyoto rats were included into the normal group. The rats in the drug administration groups were given corresponding drugs ip, while those in the normal group and the model group were given isometric distilled water ip, once a day, for 12 consecutive weeks. The left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), left ventricular pressure rise rate (+dp/dt<sub>max</sub>) and left ventricular pressure decline rate (-dp/dt<sub>max</sub>) of the rats were recorded. The heart mass index (HMI) and left ventricular mass index (LVMI) thereof were determined. The level of hydroxyproline and the mRNA and protein expression of transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) in the cardiac muscle tissue thereof were detected. RESULTS: Compared to the normal group, the rats in the model group had lower LVSP, +dp/dt<sub>max</sub> and -dp/dt<sub>max</sub>, higher LVEDP, HMI and LVMI, as well as higher levels of hydroxyproline and the mRNA and protein expression of TGF-β1 and lower level of the mRNA and protein expression of PPAR-γ in the cardiac muscle tissue ( $P<0.01$ ). Compared to the model group, all the above-mentioned indexes of the rats in the group of high-dose Astragalus polysaccharides and the captopril tablets group were significantly improved ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); except for LVEDP and the mRNA expression of PPAR-γ, all the above-mentioned indexes of the rats in the group of medium-dose Astragalus polysaccharides were significantly improved ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); no statistically significant difference ( $P>0.05$ ) in all the above-mentioned indexes was shown between the model group and the group of low-dose Astragalus polysaccharides, except that the -dp/dt<sub>max</sub> of the latter was significantly higher and the level of the mRNA expression of TGF-β1 was obviously lower ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Astragalus polysaccharide can improve heart function and myocardial fibrosis in SHR by a mechanism which may be related to downregulating the expression of TGF-β1 and upregulating the expression of PPAR-γ in the cardiac muscle tissue.

\*主管药师,硕士。研究方向:中药药理学。电话:0371-65587172。  
E-mail:9809672@qq.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0371-65587175。E-mail:hzhaoxl@126.com

**KEYWORDS** Astragalus polysaccharides; Spontaneously hypertensive rats; Heart function; Myocardial fibrosis; Hydroxyproline

高血压是一种复杂的因素疾病,发病机制与交感神经系统活性增强、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活以及心肌肥厚等相关,其发展由遗传易感性和环境因素决定<sup>[1]</sup>。高血压不仅是一个重大的公共卫生问题,还是重要的心血管风险因素,约一半的心血管疾病死亡均由其引起。高血压性心脏病是指继发于高血压的心脏结构与功能异常,表现为左心室肥大、左心房扩大、左心室收缩和舒张功能不全等,是心律失常和心力衰竭的危险因素。其中,心功能异常作为高血压性心脏病标志,与高血压患者总体心血管风险相关,是经确证的高血压预后标志<sup>[2]</sup>。此外,长期的慢性压力和容量负荷、动态血压变异大以及动脉中层增厚还会促进以心肌间质胶原浓度升高和胶原特异性构型改变为特征的心肌纤维化的发生发展<sup>[3]</sup>。

黄芪多糖为我国传统中药黄芪的主要活性成分之一,由鼠李糖、木糖、阿拉伯糖、半乳糖等组成,具有调节机体免疫力<sup>[4]</sup>、抗氧化<sup>[5]</sup>、保护心血管<sup>[6]</sup>等作用。关鹏等<sup>[7]</sup>虽然在多柔比星诱导的心力衰竭大鼠模型中证实了黄芪多糖可改善大鼠心肌重构和心肌纤维化,但未阐明其机制是否与调节转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )、过氧化物酶体增生生物激活受体 $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )基因的表达相关。基于此,本文拟以自发性高血压大鼠(SHR)为模型,以左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室内压最大上升速率(+dp/dt<sub>max</sub>)、左室内压最大下降速率(-dp/dt<sub>max</sub>)以及心肌组织羟脯氨酸含量为指标,探讨黄芪多糖对SHR心功能和心肌纤维化的影响,并以TGF- $\beta 1$ 、PPAR- $\gamma$ 为指标探讨其作用机制,以期对黄芪多糖的临床应用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

T100 聚合酶链反应(PCR)扩增仪、PowerPac 电泳仪(美国 Bio Rad 公司);CPA225D 电子天平(德国 Sartorius 集团);DU-530 紫外分光光度计(美国 Beckman 公司);Multiskan MK3 酶标仪(美国 Thermo 公司);PowerLab 多导生理记录仪(澳大利亚 ADInstruments 公司)。

### 1.2 药品与试剂

黄芪多糖(天津赛诺制药有限公司,批号:20140622,纯度:≥98%);卡托普利片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:20140906,规格:12.5 mg/片);RNA 逆转录试剂盒(批号:20150709)、TGF- $\beta 1$ 、PPAR- $\gamma$ 以及 $\beta$ -actin、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)mRNA 引物序列均购自上海生工生物工程公司;TGF- $\beta 1$ 、PPAR- $\gamma$ 兔抗大鼠抗体、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)抗体(美国 Abcam 公司);二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(江苏碧云天生物技术研究所,批号:P0010);羟脯氨酸酶联免疫(ELISA)试剂盒(上海凯博生化试剂有限公司,批号:20150812);其余试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

50 只 SHR、10 只同源正常京都大鼠,SPF 级,♂,14 周龄,体质量 230~260 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[许可证号:SCXK(京)2012-0001]。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

适应性喂养 1 周后,将 50 只 SHR 随机分为模型组、卡托普利片(阳性药物)组和黄芪多糖高、中、低剂量组,并以 10 只同源正常京都大鼠为正常组。黄芪多糖高、中、低剂量组大鼠分别 ip 黄芪多糖 100、50、25 mg/kg(预实验中结果显示,100 mg/kg 剂量可以明显改善心功能和心肌纤维化,且大鼠状态较好;若增加剂量,大鼠状态变差,而药理作用无明显变化,故以此剂

量为本实验高剂量,其 0.5、0.25 倍剂量为本实验中、低剂量);卡托普利片组大鼠 ig 卡托普利 30 mg/kg(根据体表面积系数换算,为成人临床用量的等效剂量);正常组和模型组大鼠 ip 等体积蒸馏水,每天 1 次,连续 12 周。

### 2.2 指标检测

2.2.1 心功能 末次给药后 2 h,ip 10%水合氯醛麻醉大鼠;将大鼠固定,于颈部正中各皮切开皮肤,钝性逐层分离皮肤、肌肉,充分暴露气管和右颈动脉,切开气管行机械通气;切开右颈总动脉插入预先充满 0.3%肝素生理盐水的 PE-50 导管,连接 Powerlab 生理记录仪,观察大鼠心率和动脉血压。在计算机显示器辅助下,将导管插入大鼠左心室,记录 LVSP、LVEDP、+dp/dt、-dp/dt。

2.2.2 左心室肥厚指数 称大鼠体质量(BW)后,处死大鼠,开胸取心脏,用冷生理盐水冲洗血液,滤纸吸干心脏水分后称定心脏质量(HW)。再剪去右心室和心房组织,称定左心室质量(LVM),并计算大鼠左心室肥厚指数:心脏质量指数(HMI)=HW/BW,左心室质量指数(LVMI)=LVM/BW。

2.2.3 左心室心肌组织羟脯氨酸含量 采用 ELISA 法。称取 100 mg 心肌组织,加入 1 ml 磷酸盐缓冲液(PBS),于冰浴中匀浆,以离心半径为 15 cm、3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,按照试剂盒说明书操作,测定各组大鼠心肌组织羟脯氨酸的含量。

2.2.4 左心室心肌组织中 TGF- $\beta 1$ 、PPAR- $\gamma$  mRNA 表达 采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)法测定。取 100 mg 左心室心肌组织,匀浆,用 Trizol 试剂提取心肌组织总 RNA,采用紫外分光光度计测定其纯度和含量。将总 RNA 逆转录成 cDNA,作为 PCR 反应模板。反应体系为:10×PCR 缓冲液 2.5  $\mu$ l, 10 mmol/L 脱氧核糖核苷三磷酸 0.5  $\mu$ l, 25 mmol/L 氯化镁 1.5  $\mu$ l, 10 mmol/L 上、下游引物各 0.25  $\mu$ l, 10 mmol/L TaqMan 探针 0.25  $\mu$ l, 1.25 U TaqDNA 聚合酶, cDNA 2  $\mu$ l,再用去离子水补足体积至 25  $\mu$ l。荧光定量 PCR 读取循环阈值,计算目的基因 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 值,以目的基因 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 值为参数进行半定量分析<sup>[8]</sup>,试验重复 3 次。测定 TGF- $\beta 1$  采用  $\beta$ -actin 作为内参,测定 PPAR- $\gamma$  采用 GAPDH 作为内参。引物序列、扩增条件及产物大小见表 1。

表 1 引物序列、扩增条件以及产物大小

Tab 1 Primer sequence, amplification condition and product size

基因	引物序列	扩增条件	扩增长度
TGF- $\beta 1$	上游:5'-CTTCAGCTCCACAGAGAAGACTGC-3'	95 $^{\circ}$ C, 180 s; 95 $^{\circ}$ C, 50 s, 56 $^{\circ}$ C, 30 s,	298 bp
	下游:5'-CACGATCATGTTGGACAAGCTGCC-3'	72 $^{\circ}$ C, 60 s, 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C, 600 s	
$\beta$ -actin	上游:5'-GATGGTGGGTATGGGTCAAGGAC-3'	95 $^{\circ}$ C, 210 s; 95 $^{\circ}$ C, 45 s, 56 $^{\circ}$ C, 25 s,	632 bp
	下游:5'-GCTCATTGCCGATAGTGATGACTGC-3'	72 $^{\circ}$ C, 45 s, 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C, 600 s	
PPAR- $\gamma$	上游:5'-CCCTTTGGTGACTTTATGGAGC-3'	94 $^{\circ}$ C, 270 s; 94 $^{\circ}$ C, 30 s, 56 $^{\circ}$ C, 30 s,	266 bp
	下游:5'-GTGACAATCTGCCTGAGGCTCTG-3'	72 $^{\circ}$ C, 30 s, 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C, 300 s	
GAPDH	上游:5'-CCTTCATTGACCTCAAC-3'	95 $^{\circ}$ C, 180 s; 95 $^{\circ}$ C, 25 s, 56 $^{\circ}$ C, 30 s,	482 bp
	下游:5'-AGTTGTCATGGATGACC-3'	72 $^{\circ}$ C, 45 s, 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C, 300 s	

2.2.5 左心室心肌组织中 TGF- $\beta 1$ 、PPAR- $\gamma$  蛋白表达 采用 Western blot 法测定。取 100 mg 心肌组织,加入蛋白裂解液裂解,冰浴中匀浆提取总蛋白,采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。调至等浓度后加入上样缓冲液变性,行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)电泳,转膜后用 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h。加入 TGF- $\beta 1$ 、PPAR- $\gamma$  兔抗大鼠单克隆抗体(稀释比例均为 1:500),4  $^{\circ}$ C 孵育过夜,用 TBST 缓冲液洗膜 3 次;然后加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 抗体(稀释比例为 1:1 000),

室温孵育 1 h, 暗室曝光。采用 Quantity One 软件进行灰度分析。以样品 TGF-β1 灰度值与内参 β-actin 灰度值的比值表示 TGF-β1 蛋白的相对表达量, 以样品 PPAR-γ 灰度值与内参 GAPDH 灰度值的比值表示 PPAR-γ 的相对表达量。

### 2.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用方差分析, 组间两两比较行 *t* 检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 黄芪多糖对大鼠心功能的影响

与正常组比较, 模型组大鼠 LVSP、+dp/dt<sub>max</sub>、-dp/dt<sub>max</sub> 显著降低, LVEDP 显著升高 (P<0.01)。与模型组比较, 各给药组大鼠上述指标均不同程度改善, 其中黄芪多糖中、高剂量组和卡托普利片组大鼠 LVSP、+dp/dt<sub>max</sub> 显著升高; 黄芪多糖高剂量组和卡托普利片组大鼠 LVEDP 显著降低; 各给药组大鼠 -dp/dt<sub>max</sub> 显著升高 (P<0.05 或 P<0.01)。各组大鼠 LVSP、LVEDP、+dp/dt<sub>max</sub>、-dp/dt<sub>max</sub> 测定结果见表 2 (1 mm Hg=0.133 kPa)。

表 2 各组大鼠 LVSP、LVEDP、+dp/dt<sub>max</sub>、-dp/dt<sub>max</sub> 测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 The LVSP, LVEDP, +dp/dt<sub>max</sub> and -dp/dt<sub>max</sub> of rats in all groups ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	LVSP, mm Hg	LVEDP, mm Hg	+dp/dt <sub>max</sub> , mm Hg/s	-dp/dt <sub>max</sub> , mm Hg/s
正常组	128.19 ± 8.31	8.02 ± 1.13	3 057.35 ± 274.25	3 235.13 ± 352.57
模型组	102.15 ± 12.04*	11.49 ± 2.00*	2 482.70 ± 299.76*	2 278.85 ± 317.50*
黄芪多糖高剂量组	121.53 ± 12.32**	9.59 ± 1.67**	2 953.06 ± 304.25**	3 072.74 ± 377.39**
黄芪多糖中剂量组	116.89 ± 12.87*	9.84 ± 1.81	2 843.27 ± 339.41*	2 753.50 ± 391.15**
黄芪多糖低剂量组	108.30 ± 10.64	10.55 ± 1.66	2 611.26 ± 257.90	2 662.70 ± 335.10*
卡托普利片组	122.48 ± 12.19**	9.16 ± 1.59**	2 967.52 ± 298.83**	3 076.39 ± 364.84**

注: 与正常组比较, \*P<0.01; 与模型组比较, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01

Note: vs. normal group, \*P<0.01; vs. model group, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01

### 3.2 黄芪多糖对大鼠左心室肥厚指数及左心室心肌组织中羟脯氨酸含量的影响

与空白组比较, 模型组大鼠 HMI、LVMI 以及羟脯氨酸含量显著增加 (P<0.01)。与模型组比较, 各给药组大鼠 HMI、LVMI 以及羟脯氨酸含量均有不同程度降低; 除黄芪多糖低剂量组外, 其余各组上述指标差异均有统计学意义 (P<0.05 或 P<0.01)。各组大鼠 HMI、LVMI 和心肌组织羟脯氨酸含量测定结果见表 3。

表 3 各组大鼠 HMI、LVMI 和心肌组织羟脯氨酸含量测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n=10, \text{mg/g}$ )

Tab 3 The HMI and LVMI and the levels of hydroxyproline in the cardiac muscle tissues of all groups ( $\bar{x} \pm s, n=10, \text{mg/g}$ )

组别	剂量, mg/kg	HMI	LVMI	羟脯氨酸
正常组		2.98 ± 0.16	2.17 ± 0.13	33.93 ± 3.56
模型组		3.73 ± 0.24*	2.74 ± 0.19*	46.85 ± 5.04*
黄芪多糖高剂量组	100	3.33 ± 0.28**	2.45 ± 0.20**	39.52 ± 5.51**
黄芪多糖中剂量组	50	3.40 ± 0.29*	2.54 ± 0.21*	40.80 ± 5.87*
黄芪多糖低剂量组	25	3.56 ± 0.27	2.61 ± 0.21	44.51 ± 5.41
卡托普利片组	30	3.25 ± 0.27**	2.51 ± 0.19**	40.13 ± 5.62*

注: 与正常组比较, \*P<0.01; 与模型组比较, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01

Note: vs. normal group, \*P<0.01; vs. model group, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01

\*\*P<0.01

### 3.3 黄芪多糖对大鼠左心室心肌组织中 TGF-β1、PPAR-γ mRNA 及其蛋白表达的影响

与正常组比较, 模型组大鼠左心室心肌组织中 TGF-β1 mRNA 及其蛋白表达显著增强, PPAR-γ mRNA 及其蛋白表达显著减弱 (P<0.01)。与模型组比较, 各给药组大鼠上述指标均有不同程度改善, 其中黄芪多糖高剂量组、卡托普利片组大鼠 TGF-β1 mRNA 及其蛋白表达显著减弱, PPAR-γ mRNA 及其蛋白表达显著增强; 黄芪多糖中剂量组大鼠 TGF-β1 mRNA 及其蛋白表达明显减弱, PPAR-γ 蛋白表达显著增强; 黄芪多糖低剂量组大鼠仅 TGF-β1 mRNA 表达显著减弱 (P<0.05 或 P<0.01)。各组大鼠心肌组织中 TGF-β1、PPAR-γ mRNA 及其蛋白表达测定结果见表 4, 蛋白表达电泳图见图 1。

表 4 各组大鼠左心室心肌组织中 TGF-β1、PPAR-γ mRNA 及其蛋白表达测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 4 The levels of the mRNA and protein expressions of TGF-β1 and PPAR-γ in the cardiac muscle tissues of rats in all groups ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	TGF-β1		PPAR-γ	
	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
正常组	0.40 ± 0.06	0.34 ± 0.06	1.28 ± 0.08	1.17 ± 0.10
模型组	0.63 ± 0.08*	0.54 ± 0.06*	1.03 ± 0.10*	0.89 ± 0.11*
黄芪多糖高剂量组	0.47 ± 0.05**	0.41 ± 0.06**	1.18 ± 0.12**	1.07 ± 0.12**
黄芪多糖中剂量组	0.49 ± 0.07**	0.46 ± 0.07*	1.12 ± 0.12	1.05 ± 0.11**
黄芪多糖低剂量组	0.54 ± 0.07*	0.49 ± 0.06	1.08 ± 0.11	0.98 ± 0.10
卡托普利片组	0.48 ± 0.06**	0.43 ± 0.05**	1.17 ± 0.11**	1.06 ± 0.10**

注: 与正常组比较, \*P<0.01; 与模型组比较, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01

Note: vs. normal group, \*P<0.01; vs. model group, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01

\*\*P<0.01

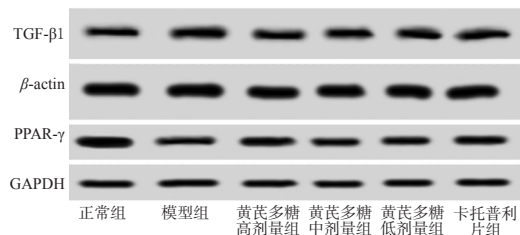


图 1 各组大鼠心肌组织中 TGF-β1、PPAR-γ 蛋白表达电泳图  
Fig 1 The electrophoregrams of TGF-β1 and PPAR-γ protein expression in the cardiac muscle tissues of rats in all groups

## 4 讨论

心脏是高血压损伤的靶器官之一, 其中心室肥厚和心肌纤维化是心脏事件中两个重要的独立危险因素。在本研究中, 与正常组比较, 模型组大鼠 HMI、LVMI 显著增加, LVSP、+dp/dt<sub>max</sub> 和 -dp/dt<sub>max</sub> 显著降低, LVEDP 显著升高, 表明 SHR 存在左心室肥厚和心功能变化, 即存在左心室结构与功能上的重构。左心室肥厚是在高血压左心室后负荷异常的状态下为降低室壁张力、维持心脏功能而代偿性出现的心肌肥厚。左心室肥厚严重影响患者预后, 因此, 在控制高血压的同时需预防和逆转左心室肥厚的发生发展, 从而降低心血管事件发生率<sup>[9]</sup>。高血压在引起左心室肥厚时, 结缔组织量增加致使心肌顺应性下降, 心脏舒张功能逐渐受损, 心功能出现异常<sup>[10]</sup>。在本研究中, 与模型组比较, 黄芪多糖各剂量组大鼠 HMI、LVMI、LVEDP 降低, LVSP、+dp/dt<sub>max</sub> 和 -dp/dt<sub>max</sub> 升高, 说明黄芪多糖可以改善 SHR 心功能异常, 效果与自发性高血压研究中最常

用的阳性对照药卡托普利片<sup>[11-12]</sup>效果相当。

心肌纤维化是继发于高血压的另一重要病理过程,主要表现为心脏间质成纤维细胞过度增殖以及细胞外基质过度沉积。心肌纤维化可导致心肌组织缺血缺氧,降低心室壁顺应性以及收缩功能,促使心功能减退<sup>[13-14]</sup>。心肌组织羟中脯氨酸的含量是反映心肌纤维化的常用指标。在本研究中,模型组大鼠左室心肌组织中羟脯氨酸含量明显高于正常组,说明自发性高血压可引起心肌纤维化,这与Cezar MD等<sup>[15]</sup>的报道一致。与模型组比较,黄芪多糖高、中剂量组大鼠左室心肌组织中羟脯氨酸含量明显减少,表明黄芪多糖能够抑制SHR大鼠的心肌纤维化。

TGF- $\beta$ 1是一种可影响多种细胞活动以及机体代谢的细胞因子,具有重要生物学效应,介导高血压、心肌肥厚、心肌纤维化等多种疾病的病理过程。据Martinka P等<sup>[16]</sup>报道,在压力感受反射受损小鼠模型中,血压频繁波动可激活压力敏感性和自分泌性信号通路,通过上调TGF- $\beta$ 1水平引起心肌肥厚和心功能不全。另有研究表明,TGF- $\beta$ 1通过活化多条通路的信号分子和激酶,诱导心肌成纤维细胞增殖以及细胞外基质沉积,介导血管紧张素II诱导的心脏重构<sup>[17-18]</sup>。PPAR- $\gamma$ 是一种重要的细胞分化转录因子,在血管、心肌组织中均有表达,在高血压的发生发展以及心肌纤维化过程中均扮演着重要角色<sup>[19]</sup>。在本研究中,与正常组比较,模型组大鼠左室心肌组织中TGF- $\beta$ 1 mRNA及其蛋白表达显著增强,PPAR- $\gamma$  mRNA及其蛋白表达显著减弱,提示TGF- $\beta$ 1、PPAR- $\gamma$ 介导SHR大鼠发生了心肌纤维化;而黄芪多糖各剂量组大鼠心肌组织中TGF- $\beta$ 1 mRNA及其蛋白表达较模型组均有不同程度减弱,PPAR- $\gamma$  mRNA及其蛋白表达较模型组均有不同程度增强,提示黄芪多糖抑制SHR大鼠心肌纤维化可能与下调TGF- $\beta$ 1表达、上调PPAR- $\gamma$ 表达相关。

综上所述,黄芪多糖可在一定程度上改善SHR的心功能和心肌纤维化,其机制可能与下调TGF- $\beta$ 1基因的表达、上调PPAR- $\gamma$ 基因的表达有关。

## 参考文献

- [1] Bátkai S, Thum T. MicroRNAs in hypertension: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(1):79.
- [2] Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(5):42.
- [3] 文娟, 黄志军, 袁洪. 高血压性心肌纤维化的药物治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(1):75.
- [4] 梁丽娟, 屠鹏飞, 赵奎君. 黄芪多糖的药理作用研究进展[J]. *中国药房*, 2010, 21(43):4 113.
- [5] Li XT, Zhang YK, Kuang HX, et al. Mitochondrial protection and anti-aging activity of astragalus polysaccharides and their potential mechanism[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2):1 747.
- [6] Dai H, Jia G, Liu X, et al. Astragalus polysaccharide inhibits isoprenaline-induced cardiac hypertrophy via suppressing Ca<sup>2+</sup>-mediated calcineurin/NFATc3 and CaMK II signaling cascades[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38(1):263.
- [7] 关鹏, 徐丙元, 李亚青, 等. 黄芪多糖对阿霉素诱导的心力衰竭模型大鼠的保护作用[J]. *解剖学报*, 2013, 44(5): 685.
- [8] 刘菲, 舒丽, 胡湘南, 等. 吡格列酮生物CQMUHS-03对3T3-L1细胞增殖分化的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(1):66.
- [9] Park HE, Youn TG, Kim HK. Different pattern of carotid and myocardial changes according to left ventricular geometry in hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(1):7.
- [10] 林星池, 丁彦春. 炎症介质在高血压左心室重构中的作用[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8(7):1 319.
- [11] 韩军, 宣佳利, 杨解人, 等. 芝麻素减轻自发性高血压大鼠肾脏纤维化作用及其机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(1):16.
- [12] 陈蓓蓓, 马睿玲, 孙少伯, 等. 当归对自发性高血压大鼠心肌miR-122的影响及其生物信息学分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4):345.
- [13] Danieis A, van Bilsen M, Goldschmeding R, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis actophysiologically[J]. *Oxford Engl*, 2009, 195(3):321.
- [14] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4):549.
- [15] Cezar MD, Damatto RL, Martinez PF, et al. Aldosterone blockade reduces mortality without changing cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(5):1 275.
- [16] Martinka P. Mechanisms of blood pressure variability-induced cardiac hypertrophy and dysfunction in mice with impaired baroreflex[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288(3):R767.
- [17] Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH, et al. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor- $\beta$  1[J]. *Mol Genet Metab*, 2000, 71(1/2):418.
- [18] Schultz Jel J, Witt SA, Glascock BJ, et al. TGF- $\beta$ 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(6):787.
- [19] Oyekan A. PPARs and their effects on the cardiovascular system[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2011, 33(5):287.

(收稿日期:2016-01-07 修回日期:2016-04-21)

(编辑:林 静)