

# 黄精多糖对急性心肌梗死模型大鼠心肌损伤的改善作用<sup>Δ</sup>

安晏<sup>1\*</sup>, 李雨朴<sup>1</sup>, 颜晓静<sup>2</sup>(1. 安阳职业技术学院中医系, 河南安阳 455000; 2. 孟河医派临方特色炮制研究综合实验室, 江苏常州 213003)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)13-1572-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.13.06

**摘要** 目的: 研究黄精多糖(PSP)对急性心肌梗死(AMI)模型大鼠心肌损伤的改善作用。方法: 将大鼠按照随机数字表法分为空白对照组、模型组、阿司匹林组(阳性对照, 25 mg/kg)和PSP低、中、高剂量组(0.5、1、2 g/kg), 每组10只。除空白对照组外, 其余大鼠均采用结扎左冠状动脉前降支以复制AMI模型。造模成功后, 空白对照组和模型组大鼠灌胃生理盐水, 给药组大鼠灌胃相应药物, 每天1次, 连续28天。末次给药后, 检测大鼠左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS); 观察大鼠心肌组织病理形态学变化; 采用酶联免疫吸附试验检测大鼠心肌组织中氧化应激相关指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、活性氧簇(ROS)]水平; 采用Western blot法检测大鼠左心室前壁组织中凋亡相关蛋白[B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶3(caspase-3)、caspase-8、caspase-9]和Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)通路相关蛋白(Wnt1、 $\beta$ -catenin)的表达水平。结果: 与模型组比较, PSP中、高剂量组和阿司匹林组大鼠LVEF、LVFS和心肌组织中SOD水平以及左心室前壁组织中Bcl-2蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ); 心肌组织中MDA、ROS水平和左心室前壁组织中Bax、caspase-3、caspase-8、caspase-9、Wnt1、 $\beta$ -catenin蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ); 心肌组织结构紊乱和炎性细胞浸润均减轻。结论: PSP可改善AMI模型大鼠的心肌损伤; 其作用机制可能与升高心肌组织中SOD水平, 降低MDA、ROS水平, 调控凋亡相关蛋白和Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路相关蛋白的表达有关。

**关键词** 黄精多糖; 急性心肌梗死; 氧化应激; Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路

## Improvement Effects of *Polygonatum sibiricum* Polysaccharides on Myocardial Injury of Acute Myocardial Infarction Model Rats

AN Yan<sup>1</sup>, LI Yuxin<sup>1</sup>, YAN Xiaojing<sup>2</sup>(1. Dept. of TCM, Anyang Vocational and Technical College, Henan Anyang 455000, China; 2. Comprehensive Laboratory for Characteristic Processing Research of Menghe Clinical Prescriptions, Jiangsu Changzhou 213003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the improvement effects of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides (PSP) on the myocardial injury of acute myocardial infarction (AMI) model rats. METHODS: The rats were randomly divided into blank control group, model group, aspirin group (positive control, 25 mg/kg), PSP low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.5, 1, 2 g/kg), with 10 rats in each group. Except for blank control group, AMI model was established by ligation of the anterior descending branch of the left coronary artery of rats in other groups. After modeling, blank control group and model group were given normal saline intragastrically, and administration groups were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 28 days. After last medication, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular short axis shorting rate (LVFS) of rats were detected. The morphological changes of myocardial tissue were observed. The levels of oxidative stress indexes (SOD, MDA, ROS) in myocardial tissue of rats were detected by ELISA. The expression of apoptosis-related proteins (Bcl-2, Bax, caspase-3, caspase-8, caspase-9) and the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway-related proteins (Wnt1,  $\beta$ -catenin) in left ventricular anterior wall tissue of rats were detected by Western blot assay. RESULTS: Compared with model group, the levels of LVEF and LVFS, the levels of SOD in myocardial tissue and protein expression of Bcl-2 in left ventricular anterior wall tissue were increased significantly in PSP medium-dose, high-dose groups and aspirin group ( $P < 0.05$ ); the levels of MDA and ROS in myocardial tissue, the protein expression of Bax, caspase-3, caspase-8, caspase-9, Wnt1 and  $\beta$ -catenin in left ventricular anterior wall tissue were decreased significantly ( $P < 0.05$ ); myocardial tissue structure disorder and inflammatory cell infiltration were reduced. CONCLUSIONS:

<sup>Δ</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.82074016)  
\* 讲师, 硕士。研究方向: 中药学。电话: 0372-5029275。E-mail: anyan555@163.com

PSP can relieve myocardial injury in AMI model rats; its mechanism may be related to increasing SOD level in myocardial tissue, decreasing MDA and ROS level, regulating

apoptosis-related proteins and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway-related proteins.

**KEYWORDS** *Polygonatum sibiricum* polysaccharides; Acute myocardial infarction; Oxidative stress; Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

急性心肌梗死(AMI)是一种常见的缺血性心脏病,是因冠状动脉供血急剧减少或中断导致急性缺血,从而引起严重而持续的心肌缺血性坏死<sup>[1-2]</sup>。近年来,组织工程和再生纳米医学等许多新方法被用于修复受损的心脏组织<sup>[3]</sup>,但是这些方法仍难以愈合由AMI所造成的心肌损伤。因此,寻找治疗AMI的药物具有重要意义。

在心肌梗死缺血的最初几分钟,心肌会产生强烈的氧化应激反应,进而发生心肌损伤和心肌细胞凋亡<sup>[4]</sup>。相关研究发现,Wnt/ $\beta$ -联蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)信号通路(包括Wnt1、 $\beta$ -catenin等19个成员)与心肌细胞凋亡、坏死和氧化应激等具有重要关系<sup>[5]</sup>。黄精是百合科植物滇黄精 *Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.、黄精 *P. sibiricum* Red.或多花黄精 *P. cyrtonema* Hua的干燥根茎,主要活性成分为黄精多糖(*P. sibiricum* polysaccharides, PSP);PSP是由4种不同化学结构的单糖构成,相对分子量为8 921<sup>[6]</sup>。现代药理研究表明,PSP具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗菌、调血糖、调血脂、抗病毒、增强免疫力等药理作用<sup>[7-9]</sup>。另有研究发现,PSP可改善心脏重塑模型小鼠的心功能<sup>[10]</sup>。但PSP是否可通过抗氧化、抗凋亡、调控Wnt/ $\beta$ -catenin通路作用来改善AMI尚不明确。

基于此,本研究以结扎左冠状动脉前降支的方法建立大鼠AMI模型,并检测PSP对模型大鼠氧化应激相关指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和活性氧簇(ROS)]、凋亡相关因子[B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶3(caspase-3)、caspase-8、caspase-9]和Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白(Wnt1、 $\beta$ -catenin)的影响,以期PSP的临床应用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有BX51型光学显微镜(日本Olympus公司),XELx800型酶标仪(美国Perkin Elmer公司),RM2235型轮转切片机、EG1160型包埋机、HI1220型烤片机(德国Leica公司),Centrifuge 5424R型低温高速离心机(德国Eppendorf公司),1659001型蛋白电泳仪、Trans-Blot SD型半干转膜仪(美国Bio-Rad公司),GIS-500型凝胶成像仪(杭州米欧仪器有限公司),1E33型超声心动图检查仪(荷兰Philips公司),ALC-V8S型小动物呼吸机(美国Harvard Apparatus公司),ECG型小动物心电图监测系统(美国Iworx公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

本研究所用主要药品与试剂有黄精多糖(纯度70%)、磷酸盐缓冲液(PBS,pH为6.0)(上海源叶生物科技有限公司,批号分别为S27804、R20861),胰蛋白酶(美国Gibco公司,批号25200056),阿司匹林肠溶片(沈阳奥吉娜药业有限公司,国药准字H20065051,规格100 mg),SOD酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海西格生物有限公司,批号XG-E0829),RIPA裂解液、BCA蛋白测定试剂盒、苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号分别为P0013K、P0011、C0105),MDA ELISA试剂盒、兔源Wnt1多克隆抗体、兔源 $\beta$ -catenin单克隆抗体、兔源caspase-3单克隆抗体、兔源caspase-8多克隆抗体、兔源caspase-9单克隆抗体、兔源Bax单克隆抗体、兔源Bcl-2单克隆抗体、兔源GAPDH单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白G二抗(美国Abcam公司,批号分别为ab238573、ab15251、ab68183、ab202068、ab25901、ab202068、ab32503、ab182858、ab8245、ab6721),ECL发光液(美国Thermo Fisher Scientific公司,批号34094),2,7-二氯荧光黄双乙酸盐(DCFH-DA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号CA1410);其余试剂为实验室常用规格,水为纯净水。

### 1.3 动物

本研究所用动物为SPF级SD大鼠,8周龄,雄性,体质量210~245 g,购自贵州省实验动物工程技术中心,动物生产许可证号为SCXK(黔)2018-0001,动物使用许可证号为SYXK(黔)2018-0001。大鼠饲养于温度为25℃、相对湿度为50%的环境中。所有大鼠均饲养1周后进行实验,实验过程严格遵循《实验动物管理条例》和有关动物研究指导原则进行。

## 2 方法

### 2.1 造模、分组与给药

将60只大鼠按照随机数字表法分为空白对照组、模型组、阿司匹林组(阳性对照,25 mg/kg,剂量根据文献[11]设置)和PSP低、中、高剂量组(0.5、1、2 g/kg,剂量根据文献[12]设置),每组10只。以1%戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔注射麻醉所有大鼠,并以仰卧位将其固定于手术台上。手术前,先以75%乙醇对大鼠胸部进行常规消毒,再用剪刀轻轻剖开其胸部皮肤和部分肋骨(手术过程中使用小动物呼吸机将大鼠的呼吸频率维持在100次/min,呼吸比维持在1:2,潮气量维持在8 mL);当大鼠

心脏显露后,除空白对照组外,用镊子将其余各组大鼠左冠状动脉前降支轻轻分离并进行结扎,直到左心室前壁部分心肌组织变为白色后将手术切口进行缝合,以复制AMI模型。空白对照组大鼠除不进行结扎外,其他手术过程同造模方法操作。当大鼠心电图Ⅱ导联提示ST段较结扎前抬高0.2 mV,则表明心肌梗死模型造模成功<sup>[13]</sup>。造模过程中,将造模失败或死亡的大鼠及时补齐。造模成功后,空白对照组和模型组大鼠灌胃等体积生理盐水,各给药组大鼠灌胃相应药物(临用时均以生理盐水配制),灌胃体积为1 mL,每天给药1次,连续28天。

## 2.2 大鼠心功能的检测

末次给药后24 h时,以1%戊巴比妥腹腔注射麻醉大鼠,然后将其固定在手术台上,采用超声心动图检测其左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS),以评价其心脏功能。

## 2.3 取材和处理

在心功能检测后,处死大鼠,取其心脏,分离左心室前壁组织和心肌组织。左心室前壁组织部分以4%多聚甲醛固定液浸泡24 h,备用;部分用于凋亡相关蛋白和Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白表达水平的检测。心肌组织用于氧化应激相关指标水平的检测。

## 2.4 大鼠心肌组织病理学形态观察

取“2.3”项下以4%多聚甲醛固定的大鼠左心室前壁组织,经梯度乙醇脱水、石蜡包埋、切片后,以二甲苯和梯度乙醇进行脱蜡和水合;然后将上述组织置于苏木精染色液中染色1 min,以自来水冲洗后,再置于盐酸乙醇溶液中浸泡3 s;继续以自来水冲洗后,将上述组织置于伊红染色液中染色1 min,再进行脱水、封闭,然后置于显微镜下观察。

## 2.5 大鼠心肌组织中氧化应激相关指标水平的检测

取“2.3”项下心肌组织适量,加入PBS,于低温条件下进行研磨,然后以12 000 r/min离心5 min,取上清液按照ELISA试剂盒说明书方法操作,采用酶标仪分别于490、695 nm波长下测定大鼠心肌组织中SOD、MDA的水平。另取“2.3”项下大鼠心肌组织适量,于无菌条件下加入PBS适量研磨,再以0.062 5%的胰蛋白酶消化,制成单细胞悬液;取该单细胞悬液适量,按DCFH-DA试剂盒说明书方法操作,采用流式细胞仪检测大鼠心肌细胞中ROS水平。

## 2.6 大鼠左心室前壁组织中凋亡相关蛋白和Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白表达水平的检测

采用Western blot法进行检测。取“2.3”项下大鼠左心室前壁组织适量,加入PBS适量研磨,再以0.062 5%

的胰蛋白酶消化,制成单细胞悬液;取该单细胞悬液以3 000 r/min离心5 min,弃上清液;取细胞沉淀加入裂解液提取总蛋白,然后采用BCA蛋白测定试剂盒检测蛋白浓度。蛋白经加热变性后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),转膜,以5%的脱脂牛奶封闭2 h;以TBST缓冲液清洗10 min×3次,加入GAPDH、Wnt1、 $\beta$ -catenin、caspase-3、caspase-8、caspase-9、Bax和Bcl-2的一抗(稀释度均为1:1 000),于4℃孵育过夜;以TBST缓冲液清洗10 min×3次,加入二抗(稀释度为1:2 000),孵育2 h;以TBST缓冲液清洗10 min×3次,加入ECL发光液显色,经全自动凝胶成像系统成像。采用Image J v1.8.0软件进行分析,以目的蛋白与内参(GAPDH)灰度值的比值表示目的蛋白的表达水平。

## 2.7 统计学方法

采用Graphpad Prism 7.0软件和SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 PSP对AMI模型大鼠心功能的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠的LVEF、LVFS均显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,PSP中、高剂量组和阿司匹林组大鼠的LVEF、LVFS均显著升高( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 各组大鼠心功能指标的检测结果( $\bar{x} \pm s, n = 10, \%$ )

Tab 1 Cardiac function indexes of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10, \%$ )

组别	LVEF	LVFS
空白对照组	63.26 ± 3.45	46.72 ± 1.83
模型组	41.35 ± 1.57 <sup>*</sup>	29.36 ± 1.58 <sup>*</sup>
阿司匹林组	60.28 ± 2.64 <sup>#</sup>	40.97 ± 1.34 <sup>#</sup>
PSP低剂量组	42.91 ± 1.76	29.84 ± 1.45
PSP中剂量组	56.25 ± 2.48 <sup>#</sup>	37.23 ± 1.27 <sup>#</sup>
PSP高剂量组	59.86 ± 2.72 <sup>#</sup>	40.13 ± 1.15 <sup>#</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$

### 3.2 PSP对AMI模型大鼠心肌组织病理学形态的影响

空白对照组大鼠心肌组织结构完整,心肌纤维排列整齐、无损伤;模型组大鼠心肌结构紊乱,有大量炎性细胞浸润等;PSP低剂量组大鼠心肌组织炎性细胞浸润较模型组未见明显减轻,PSP中、高剂量组和阿司匹林组大鼠心肌组织结构紊乱和炎性细胞浸润较模型组均减轻,详见图1。

### 3.3 PSP对AMI模型大鼠心肌组织中氧化应激相关指标水平的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠心肌组织中SOD水

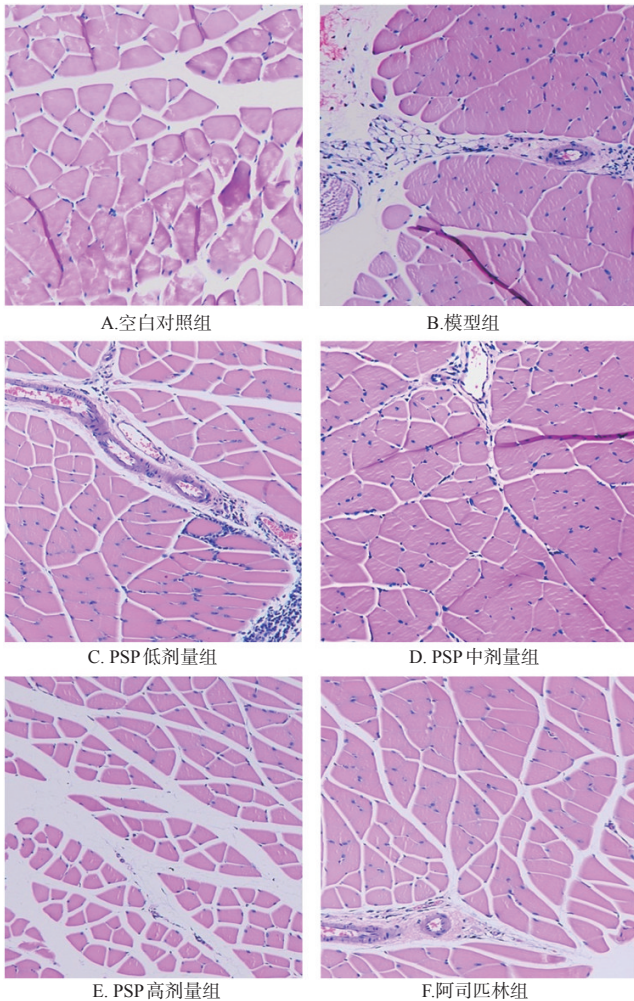


图1 PSP对AMI模型大鼠心肌组织病理学形态影响的显微图( $\times 100$ )

Fig 1 Micrograph of the effects of PSP on pathological morphology of myocardial tissue in AMI model rats ( $\times 100$ )

平显著降低,MDA、ROS水平均显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,PSP中、高剂量组和阿司匹林组大鼠心肌组织中MDA、ROS水平均显著降低,SOD水平均显著升高( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 各组大鼠心肌组织中SOD、MDA、ROS水平的检测结果( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 2 The levels of SOD, MDA and ROS in myocardial tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	SOD, U/mg	MDA, nmol/mg	ROS水平
空白对照组	90.36 ± 2.57	2.74 ± 0.42	43.51 ± 2.34
模型组	34.15 ± 1.64*	9.15 ± 0.67*	80.62 ± 3.15*
阿司匹林组	85.39 ± 2.54*	2.81 ± 0.34*	53.85 ± 2.31*
PSP低剂量组	43.92 ± 1.81	8.51 ± 0.49	78.27 ± 3.04
PSP中剂量组	83.15 ± 2.38*	3.13 ± 0.28*	60.48 ± 2.81*
PSP高剂量组	83.47 ± 2.92*	2.93 ± 0.39*	54.76 ± 2.47*

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, \* $P < 0.05$

### 3.4 PSP对AMI模型大鼠左心室前壁组织中凋亡相关蛋白表达的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠左心室前壁组织中Bax、caspase-3、caspase-8、caspase-9蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ),Bcl-2蛋白表达水平显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,PSP中、高剂量组和阿司匹林组大鼠左心室前壁组织中Bax、caspase-3、caspase-8、caspase-9蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ),Bcl-2蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ),详见图2、表3。

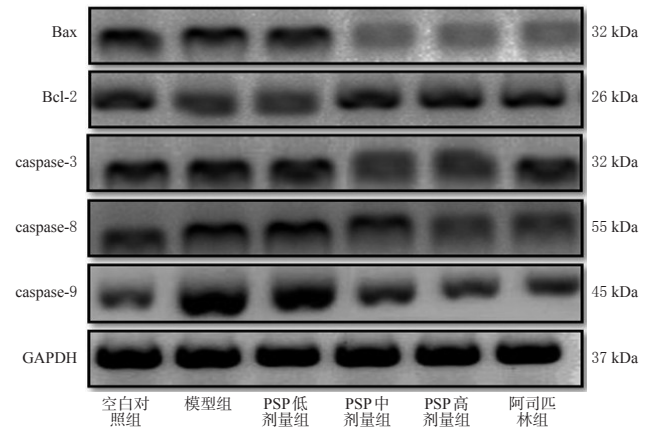


图2 PSP对AMI模型大鼠左心室前壁组织中凋亡相关蛋白表达影响的电泳图

Fig 2 Electrophoretogram of the effects of PSP on the expression of apoptosis-related proteins in left ventricular anterior wall tissue of AMI model rats

表3 各组大鼠左心室前壁组织中凋亡相关蛋白表达水平的测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 3 Expression of apoptosis-related proteins in left ventricular anterior wall tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	Bax	Bcl-2	caspase-3	caspase-8	caspase-9
空白对照组	0.99 ± 0.11	1.02 ± 0.08	0.97 ± 0.13	1.05 ± 0.12	0.96 ± 0.15
模型组	1.65 ± 0.17*	0.58 ± 0.14*	1.63 ± 0.14*	1.58 ± 0.09*	1.67 ± 0.12*
阿司匹林组	1.01 ± 0.13*	0.92 ± 0.10*	1.03 ± 0.15*	1.02 ± 0.10*	0.97 ± 0.18*
PSP低剂量组	1.61 ± 0.16	0.60 ± 0.13	1.57 ± 0.10	1.54 ± 0.11	1.62 ± 0.13
PSP中剂量组	1.13 ± 0.14*	0.87 ± 0.06*	1.10 ± 0.07*	1.04 ± 0.16*	1.08 ± 0.17*
PSP高剂量组	1.05 ± 0.12*	0.89 ± 0.09*	1.01 ± 0.09*	0.98 ± 0.13*	0.99 ± 0.15*

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, \* $P < 0.05$

### 3.5 PSP对AMI模型大鼠左心室前壁组织中Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白表达的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠左心室前壁组织中Wnt1、 $\beta$ -catenin蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,PSP中、高剂量组和阿司匹林组大鼠左心室前壁组织中上述蛋白表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),详见图3、表4。

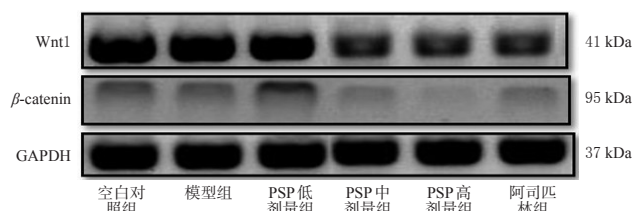


图3 PSP对AMI模型大鼠左心室前壁组织中Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白表达影响的电泳图

Fig 3 Electrophoretogram of the effects of PSP on Wnt/ $\beta$ -catenin pathway-related proteins in left ventricular anterior wall tissue of AMI model rats

表4 各组大鼠左心室前壁组织中Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白表达水平的测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 4 Expression of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway-related proteins in left ventricular anterior wall tissue of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	Wnt1	$\beta$ -catenin
空白对照组	0.96 $\pm$ 0.13	0.98 $\pm$ 0.12
模型组	1.45 $\pm$ 0.17*	1.53 $\pm$ 0.16*
阿司匹林组	0.98 $\pm$ 0.15*	0.99 $\pm$ 0.17*
PSP低剂量组	1.32 $\pm$ 0.16	1.43 $\pm$ 0.09
PSP中剂量组	0.99 $\pm$ 0.18*	1.01 $\pm$ 0.14*
PSP高剂量组	1.02 $\pm$ 0.17*	0.97 $\pm$ 0.19*

注:与空白对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,# $P<0.05$

Note:vs. blank control group,\* $P<0.05$ ;vs. model group,# $P<0.05$

#### 4 讨论

AMI是一种具有高病死率、高致残率的急性心血管疾病,其发病率逐年上升,并呈年轻化趋势,已成为一个突出的公共卫生和社会问题<sup>[1]</sup>。目前临床治疗AMI的方法有药物治疗和冠状动脉介入再灌注治疗等,虽具有一定疗效,但心肌梗死发生后的心肌坏死、心肌重构仍会导致心功能的不可逆损害<sup>[2]</sup>。

AMI的发病机制十分复杂,相关研究表明,氧化应激在AMI发生过程中具有重要作用<sup>[14]</sup>;当ROS降解受损时,将会扰乱机体正常的氧化还原功能,最终导致细胞氧化损伤<sup>[15-16]</sup>。另外,ROS还能激活磷脂酶,降解膜磷脂,损伤线粒体结构,使得线粒体肿胀破裂并释放凋亡相关物质进入细胞质<sup>[17]</sup>。研究表明,SOD可以中和组织产生的自由基,其过度消耗也是引起氧化应激损伤的重要原因<sup>[18]</sup>。MDA是脂质过氧化物终产物,与ROS水平呈正相关关系,是评估氧化应激损伤的敏感指标<sup>[19]</sup>。本研究发现,经PSP干预后,AMI模型大鼠心肌组织中MDA、ROS水平均显著降低,SOD水平显著升高,心功能指标LVEF、LVFS均显著升高,表明PSP可通过抗氧化作用,改善AMI所致大鼠心肌损伤。

AMI发生后,梗死部位的心肌细胞在缺氧、能量代谢异常等因素的影响下,可激活诱导细胞凋亡的信号通路<sup>[20]</sup>。研究表明,Bcl-2家族在细胞凋亡过程中具有重要作用,其主要成员有Bax和Bcl-2,其中Bcl-2发挥抑制凋亡的作用,而Bax则可通过拮抗Bcl-2的抑制凋亡作用减少细胞凋亡的发生<sup>[21]</sup>。研究证实,caspase家族是细胞凋亡过程中的重要执行者,参与调节了大部分细胞凋亡通路,该家族成员众多:caspase-8和caspase-9是凋亡启动子,位于信号通路的上游部分;caspase-3是凋亡的效应因子,当其被启动因子激活后,可诱导凋亡的发生<sup>[22]</sup>。本研究发现,经PSP干预后,AMI模型大鼠左心室前壁组织中Bax、caspase-3、caspase-8、caspase-9蛋白表达水平均显著降低,Bcl-2蛋白表达水平均显著升高,表明PSP可通过抑制心肌细胞凋亡,改善AMI所致大鼠心肌损伤。

在正常心肌组织中,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路处于失活状态;而在发生心肌缺血和心肌梗死的心肌组织中,该通路呈过度活化状态,且其活化后可诱导心肌细胞凋亡、促进心室重塑<sup>[6]</sup>。张韩等<sup>[23]</sup>研究发现,与正常心肌细胞比较,在缺氧复氧心肌细胞中Wnt1、 $\beta$ -catenin蛋白表达水平均显著升高,心肌细胞的凋亡水平也显著增强。还有研究发现,可通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路调控大鼠心肌梗死后的心肌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。本研究发现,经PSP干预后,AMI模型大鼠左心室前壁组织中Wnt1、 $\beta$ -catenin蛋白表达水平均显著降低,表明PSP可通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关蛋白的表达,改善AMI所致大鼠心肌损伤。

综上所述,PSP可改善AMI模型大鼠的心肌损伤;其作用机制可与升高心肌组织中SOD水平,降低MDA、ROS水平,调控凋亡相关蛋白和Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白的表达有关。

#### 参考文献

- [1] RAZVI S, LENG O, JABBAR A, et al. Sample timing, diagnosis of subclinical thyroid dysfunction and mortality in acute myocardial infarction: ThyAMI1 study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4): dgz143.
- [2] DEFILIPPIS A P, CHAPMAN A R, MILLS N L, et al. Assessment and treatment of patients with type 2 myocardial infarction and acute nonischemic myocardial injury[J]. Circulation, 2019, 140(20): 1661-1678.
- [3] AMANI H, MOSTAFAVI E, ARZAGHI H, et al. Webster: three-dimensional graphene foams: synthesis, properties, biocompatibility, biodegradability, and applications in tissue engineering[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(1):

- 193-214.
- [4] CHI R F, WANG J P, WANG K, et al. Progressive reduction in myocyte autophagy after myocardial infarction in rabbits: association with oxidative stress and left ventricular remodeling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44 (6) : 2439-2454.
- [5] 马彦娟,任芳,李闯,等. miRNA-124-3p抑制剂通过Wnt-catenin信号通路调节缺氧缺糖心肌细胞凋亡的研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(3):378-382.
- [6] 雷升萍,王靓,龙子江,等.黄精多糖通过对TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B通路抑制缺氧/复氧H9c2心肌细胞炎症因子释放[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(2):255-260.
- [7] 方欢乐,李晓明,李秋全,等.黄精多糖的提取及抗氧化作用的研究[J]. *生物化工*, 2018, 4(3):11-12.
- [8] 王艳,董鹏,金晨钟,等.黄精多糖组成及其抗氧化活性分析[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(5):2191-2199.
- [9] 孔瑕,刘娇娇,李慧,等.黄精多糖对高血脂症小鼠脂代谢相关基因mRNA及蛋白表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(18):3740-3747.
- [10] 马怀芬,方欢乐,师西兰,等.黄精多糖对心脏重塑小鼠心脏组织中ICAM-1、VCAM-1蛋白表达的影响[J]. *环球中医药*, 2018, 11(1):25-29.
- [11] 张潇潇,陈亭羽,喻昌木,等.阿司匹林对大鼠急性心肌缺血损伤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(18):2791-2794.
- [12] 尹新军,王贝贝,李新建,等.黄精多糖对自身免疫性心肌炎大鼠JAK/STAT通路及心肌纤维化的影响[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(1):26-32.
- [13] 史艳霞,马微.基于Nrf2/HO-1及NF- $\kappa$ B途径探讨积雪草酸对急性心肌梗死大鼠的影响及其作用机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11):1133-1139.
- [14] ANDO T, YOSHIHISA A, KIMISHIMA Y, et al. Prognostic impacts of nutritional status on long-term outcome in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur J Prev-Cardiol*, 2020, 27(19):2229-2231.
- [15] TSUTSUI H, KINUGAWA S, MATSUSHIMA S. Oxidative stress and heart failure[J]. *Am J Physiol Circ Physiol*, 2011, 301(6):H2181- H2190.
- [16] BARADARAN A, NASRI H, RAFIEIAN-KOPAEI M. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(4):358-367.
- [17] LIOCHEV S I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60:1-4.
- [18] HOLMSTRÖM K M, FINKEL T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(6):411-421.
- [19] VAN DEEL E D, LU Z, XU X, et al. Extracellular superoxide dismutase protects the heart against oxidative stress and hypertrophy after myocardial infarction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(7):1305-1313.
- [20] 尹智勇,杨俊元,祁宏. Bcl-2蛋白质家族调控细胞凋亡机制的研究进展[J]. *信阳师范学院学报(自然科学版)*, 2017, 30(2):340-344.
- [21] XU M, YANG L I, GUO R J, et al. Inhibition of cysteine cathepsin B and L activation in astrocytes contributes to neuroprotection against cerebral ischemia via blocking the tBid-mitochondrial apoptotic signaling pathway[J]. *GLIA*, 2014, 62(6):855-880.
- [22] ROBERTA E, ANDREA P, LUCIA T, et al. Synthesis and biological evaluation of papain-family cathepsin L-like cysteine protease inhibitors containing a 1, 4-benzodiazepine scaffold as antiprotozoal agents[J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(8):1817-1825.
- [23] 张韩,刘枫,鲁雪丽,等. MiR-27b靶向BNIP3对缺氧复氧心肌细胞Wnt/ $\beta$ -catenin通路及自噬的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(4):830-835.
- [24] LI J H, DAI J, HAN B, et al. MiR-34a regulates cell apoptosis after myocardial infarction in rats through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6):2555-2562.

(收稿日期:2021-03-05 修回日期:2021-04-12)

(编辑:唐晓莲)

## 《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅