

番石榴叶总黄酮对高血压模型大鼠心肌肥厚的改善作用[△]

余淑华^{1*}, 何春琳¹, 张培¹, 杨东伟² (1. 郑州大学附属郑州中心医院高血压科, 郑州 450007; 2. 郑州大学附属郑州中心医院心内科, 郑州 450007)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)02-0191-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.02.11



摘要 目的 研究番石榴叶总黄酮对高血压模型大鼠心肌肥厚的改善作用。方法 从60只健康SD大鼠中随机取10只作为正常组;另外50只大鼠复制高血压模型,将其中建模成功的44只采用随机体质量排序法分为模型组、茴香霉素组[p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)激活剂,1 mg/kg]、番石榴叶总黄酮+茴香霉素组(200 mg/kg 番石榴叶总黄酮+1 mg/kg 茴香霉素)、番石榴叶总黄酮组(200 mg/kg),每组11只。正常组和模型组大鼠灌胃3%羟甲基纤维素钠溶液,其余各组大鼠灌胃相应药液,每天1次,连续6周。检测大鼠血压(收缩压、舒张压、平均动脉压)水平和心脏指数、左心室指数;检测大鼠心肌组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6水平;观察大鼠心肌组织的病理形态学变化;检测大鼠心肌组织中p38 MAPK、磷酸化p38 MAPK(p-p38 MAPK)、细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)、磷酸化ERK1/2(p-ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、磷酸化JNK(p-JNK)蛋白的表达水平。结果 与正常组比较,茴香霉素组、模型组大鼠的收缩压、舒张压、平均动脉压水平,心脏指数、左心室指数和心肌组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平以及p-p38 MAPK、p-ERK1/2、p-JNK蛋白的表达水平均显著升高($P < 0.05$);心肌细胞肥大,心肌纤维走向紊乱,心肌纤维间结缔组织疏松水肿、增生,炎症细胞浸润增多等。与茴香霉素组、模型组比较,番石榴叶总黄酮+茴香霉素组、番石榴叶总黄酮组大鼠上述指标水平均显著降低($P < 0.05$);心肌细胞稍大,排列尚可,心肌细胞肥大程度及结缔组织疏松水肿、增生情况减轻,且番石榴叶总黄酮组的改善效果更为显著($P < 0.05$)。结论 番石榴叶总黄酮可降低高血压模型大鼠的血压水平,并改善其心肌肥厚,其作用机制可能与抑制p38 MAPK信号通路活性及炎症因子表达有关。

关键词 番石榴叶总黄酮;高血压;心肌肥厚;p38丝裂原活化蛋白激酶;炎症因子;大鼠

Improvement effects of total flavonoids of *Psidium guajava* leaves on myocardial hypertrophy in hypertensive model rats

YU Shuhua¹, HE Chunlin¹, ZHANG Pei¹, YANG Dongwei² (1. Dept. of Hypertension, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China; 2. Dept. of Cardiovascular Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the improvement effects of total flavonoids of *Psidium guajava* leaves on myocardial hypertrophy in hypertensive model rats. **METHODS** Ten rats were randomly selected from 60 healthy SD rats as the normal group; other 50 rats established hypertensive model, and 44 rats with successful modeling were randomly divided into model group, anisomycin group [p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) activator, 1 mg/kg], total flavonoids of *P. guajava* leaves+ anisomycin group (200 mg/kg total flavonoids+1 mg/kg anisomycin) and total flavonoids of *P. guajava* leaves group (200 mg/kg) by random volume mass ranking method, with 11 rats in each group. Rats in normal group and model group were given 3% hydroxymethylcellulose sodium solution, and other groups were given relevant solution intragastrically, once a day, for consecutive 6 weeks. Blood pressure (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure), cardiac index and left ventricular index were measured. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-6 in myocardial tissue were detected. The pathomorphological changes of myocardial tissue were observed. The expression of p38 MAPK, phosphorylated p38 MAPK (p-p38 MAPK), extracellular regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2), phosphorylated ERK1/2 (p-ERK1/2), c-Jun N-terminal kinase (JNK) and phosphorylated JNK (p-JNK) in myocardial tissue were detected. **RESULTS** Compared with normal group, the systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, cardiac index, left ventricular index as well as the levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 and protein expression of p-p38 MAPK, p-ERK1/2 and p-JNK in myocardial tissue were increased significantly in anisomycin group and model group ($P < 0.05$); it was also found that hypertrophy of cardiomyocytes, disorder of myocardial fibers, looseness, edema and proliferation of connective tissue between myocardial fibers, increased infiltration of inflammatory cells, etc. Compared with anisomycin group and model group, the levels of above indexes in total flavonoids of *P. guajava* leaves+ anisomycin group and total flavonoids of *P. guajava* leaves group were decreased significantly ($P < 0.05$); cardiomyocytes were slightly larger and arranged reasonably; the degree of myocardial

[△] 基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(No. LHGJ20191058)

* 副主任医师。研究方向:冠心病、高血压。E-mail:lcx110_xcl@163.com

hypertrophy, looseness, edema and proliferation of connective tissue were relieved, and the improvement effect of total flavonoids of *P. guajava* leaves group was more significant ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS** The total flavonoids of *P. guajava* leaves can reduce blood pressure and improve myocardial hypertrophy in hypertensive model rats. Its mechanism may be related to the inhibition of p38 MAPK signal pathway activity and the expression of inflammatory factors.

KEYWORDS total flavonoids of *Psidium guajava*; hypertension; myocardial hypertrophy; p38 mitogen-activated protein kinase; inflammatory factors; rat

高血压是一种常见的慢性疾病,也是心脏对慢性压力、容量负荷的一种反应,左心室心肌肥厚为其早期并发症之一^[1]。若不及时干预,持续性心肌肥厚可引发心力衰竭、恶性心律失常甚至猝死,是导致心血管疾病患病率、病死率升高的危险因素之一^[2]。因此,临床治疗高血压不仅需调整血压水平,还应防治高血压性心肌肥厚,以改善患者预后。

目前,西医在控制高血压性心肌肥厚上仍无特效治疗药物。研究显示,天然植物中提取的黄酮类化合物在心肌梗死、缺血再灌注损伤等疾病中具有心肌保护作用^[3-4]。番石榴叶是一种常用中草药,具有甘平养胃、生津止渴、敛涩固阴等功效,其有效成分番石榴叶总黄酮已被证实对血管紧张素Ⅱ诱导的乳鼠心肌细胞肥大具有抑制作用^[5],但番石榴叶总黄酮是否对高血压性心肌肥厚具有改善作用,尚不明确。p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路存在于大多数细胞中,可将细胞外刺激信号转导至细胞内,从而参与调控细胞增殖、分化、凋亡等过程,已被证实为高血压治疗靶点之一,且在心肌肥厚的发生发展中具有重要作用^[6]。因此,基于该信号通路研究药物的降压和心肌肥厚的改善作用机制具有积极的指导意义。基于此,本研究复制大鼠高血压模型,以探讨番石榴叶总黄酮对该模型大鼠血压和心肌肥厚的改善作用,并基于 p38 MAPK 信号通路深入研究其作用机制,以期为番石榴叶总黄酮的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有:BP-2010A 型小动物无创血压仪(深圳市瑞沃德生命科技有限公司),Vevo2100 型微小超声心动图仪(加拿大 VisualSonics 公司),Multi-Skan3 型酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),Image Quant LAS4000 型生物分子成像仪(美国 Danaher 公司)等。

1.2 主要药品与试剂

番石榴叶总黄酮浸膏由天津市医药科学研究所制剂中心制备,每 3.5 kg 原药材制成浸膏 700 g;茴香霉素对照品(p38 MAPK 通路激活剂,批号 190212,纯度 $\geq 99\%$)购自上海懋康生物科技有限公司;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (inter-

leukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 酶联免疫吸附试验试剂盒均购自南京金益柏生物科技有限公司(批号分别为 JEB-13521、JEB-13493、JEB-13635);苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;兔抗大鼠 p38 MAPK 单克隆抗体、兔抗大鼠磷酸化 p38 MAPK (phosphorylated p38 MAPK, p-p38 MAPK)单克隆抗体、兔抗大鼠细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinase1/2, ERK1/2)单克隆抗体、兔抗大鼠磷酸化 ERK1/2(phosphorylated ERK1/2, p-ERK1/2)单克隆抗体、兔抗大鼠 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)单克隆抗体、兔抗大鼠磷酸化 JNK (phosphorylated JNK, p-JNK)单克隆抗体、兔抗大鼠 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G 二抗(批号分别为 181206、181115、190514、190628、180827、200105、190817、200424)均购自北京博奥森生物技术有限公司;其余试剂均为实验室常用规格,水为纯净水。

1.3 动物

本研究所用动物为 SPF 级健康 SD 雄性大鼠,7 周龄,体质量 260~280 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司上海分公司,动物生产许可证号为 SCXK(沪)2017-0011。实验前将大鼠在温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 55%、12 h 光照环境中适应性喂养 7 d,期间自由摄食、饮水。本研究经郑州大学附属郑州中心医院动物伦理委员会批准,且动物处置符合“3R”原则。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

从 60 只健康 SD 大鼠中随机取 10 只作为正常组,另 50 只大鼠建立高血压模型,具体方法如下:大鼠腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(50 mg/kg,下同)进行麻醉,于双肾动脉上段 0.5 cm 处行腹主动脉分离,放置一小圆棒(直径 0.6 mm),一同结扎腹主动脉和小圆棒;将小圆棒抽出,使腹主动脉缩窄,然后缝合伤口^[7]。造模 4 周后,采用小动物无创血压仪检测大鼠安静状态下的尾动脉血压,当收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 时(1 mmHg=0.133 3 kPa),表明造模成功。本研究造模成功的大鼠共 44 只。

将 44 只造模成功的大鼠采用随机机体质量排序法分为模型组、茴香霉素组(1 mg/kg)、番石榴叶总黄酮+茴

香霉素组(200 mg/kg 番石榴叶总黄酮+1 mg/kg 茴香毒素)、番石榴叶总黄酮组(200 mg/kg), 每组 11 只。茴香毒素剂量参考文献[8]设置, 番石榴叶总黄酮剂量参考文献[9]设置。正常组大鼠术中仅分离腹主动脉, 不作其他处理。正常组、模型组大鼠灌胃 3% 羟甲基纤维素钠溶液, 其余各组大鼠灌胃相应药液, 灌胃体积均为 10 mL/kg, 每天 1 次, 连续 6 周。

2.2 大鼠血压水平的检测

末次给药后 24 h, 采用尾袖法将各组大鼠的尾部连接至小动物无创血压仪, 然后检测各组大鼠的收缩压、舒张压、平均动脉压(平行测定 3 次, 取平均值)。

2.3 大鼠心肌肥厚指标的检测

血压检测结束后, 各组随机取 5 只大鼠, 称定体质量, 随后腹腔注射 2% 戊巴比妥钠进行麻醉, 快速断头处死, 打开胸腔取出心脏, 以生理盐水冲洗, 残余液体以滤纸吸除干净, 然后称定全心质量; 将心脏置于冰块上, 去除大血管、心包组织, 沿室间隔去除心房、右心室, 称定左心室湿质量; 分别计算心脏指数(心脏指数=全心质量/体质量)、左心室指数(左心室指数=左心室湿质量/体质量)。

2.4 取材及处理

从各组剩余大鼠中随机取 5 只, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠进行麻醉, 快速断头处死, 迅速打开胸腔, 剥取心脏, 沿房室环剪除心房及右心室游离壁, 即得心肌组织。将各组大鼠的心肌组织分为 3 份, 其中 2 份置于液氮中冷冻保存, 1 份置于 4% 多聚甲醛中固定, 备用。

2.5 大鼠心肌组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平的检测

采用酶联免疫吸附试验进行检测。各组分别取 1 份冻存的心肌组织, 以生理盐水冲洗, 冰浴条件下研磨, 以制备 10% 心肌组织匀浆; 将组织匀浆以 10 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 按酶联免疫吸附试验试剂盒说明书方法操作, 采用酶标仪于 450 nm 波长处测定大鼠心肌组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平。

2.6 大鼠心肌组织病理形态学观察

取各组固定于 4% 多聚甲醛中的心肌组织适量, 以流水冲洗, 再进行乙醇梯度脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片(厚度为 4 μ m)。将所有切片经乙醇梯度脱蜡后进行 HE 染色, 然后于光学显微镜下观察各组大鼠心肌组织的病理形态学变化。

2.7 大鼠心肌组织中 p38 MAPK 信号通路相关蛋白表达水平的检测

采用 Western blot 法进行检测。取各组另 1 份冻存的心肌组织适量, 加入裂解液裂解, 以 14 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 以 BCA 法测定蛋白含量。蛋白经煮沸变性后, 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,

然后转膜, 以 5% 脱脂奶粉封闭 1 h; 以 TBST 洗膜 10 min \times 4 次, 加入 p38 MAPK、p-p38 MAPK、ERK1/2、p-ERK1/2、JNK、p-JNK、 β -actin 一抗(稀释度均为 1:1 000), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜; 以 TBST 洗膜 10 min \times 4 次, 加入二抗(稀释度为 1:2 500), 室温孵育 2 h; 以 TBST 洗膜 10 min \times 4 次, 加入 ECL 试剂显色 5 min, 采用生物分子成像仪显影曝光。采用 Image J v1.8.0 软件对条带灰度值进行分析, 以目的蛋白与内参 β -actin 灰度值的比值表示目的蛋白的表达水平。

2.8 统计学方法

采用 SPSS 19.0 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, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 番石榴叶总黄酮对大鼠血压水平的影响

与正常组比较, 模型组和茴香毒素组大鼠的收缩压、舒张压、平均动脉压水平均显著升高($P<0.05$); 与模型组和茴香毒素组比较, 番石榴叶总黄酮组、番石榴叶总黄酮+茴香毒素组大鼠的上述血压水平均显著降低($P<0.05$); 与番石榴叶总黄酮+茴香毒素组比较, 番石榴叶总黄酮组大鼠的上述血压水平均显著降低($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 各组大鼠血压水平的检测结果($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	<i>n</i>	收缩压	舒张压	平均动脉压
正常组	10	120.62 \pm 2.02	88.62 \pm 3.26	102.32 \pm 2.85
模型组	11	152.13 \pm 4.25 ^a	120.13 \pm 3.05 ^a	134.21 \pm 2.69 ^a
茴香毒素组	11	168.62 \pm 5.21 ^a	129.65 \pm 4.25 ^a	146.32 \pm 3.23 ^a
番石榴叶总黄酮组	11	130.65 \pm 2.12 ^{bcd}	94.21 \pm 1.68 ^{bcd}	114.21 \pm 1.62 ^{bcd}
番石榴叶总黄酮+茴香毒素组	11	141.62 \pm 3.15 ^{bc}	112.51 \pm 2.12 ^{bc}	128.12 \pm 2.03 ^{bc}

a: 与正常组比较, $P<0.05$; b: 与模型组比较, $P<0.05$; c: 与茴香毒素组比较, $P<0.05$; d: 与番石榴叶总黄酮+茴香毒素组比较, $P<0.05$

3.2 番石榴叶总黄酮对大鼠心肌肥厚指标的影响

与正常组比较, 模型组和茴香毒素组大鼠心脏指数、左心室指数均显著升高($P<0.05$); 与模型组和茴香毒素组比较, 番石榴叶总黄酮组、番石榴叶总黄酮+茴香毒素组大鼠心脏指数、左心室指数均显著降低($P<0.05$); 与番石榴叶总黄酮+茴香毒素组比较, 番石榴叶总黄酮组大鼠心脏指数、左心室指数均显著降低($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 各组大鼠心肌肥厚指标的检测结果($\bar{x} \pm s$, $n=5$, mg/g)

组别	心脏指数	左心室指数
正常组	3.08 \pm 0.12	1.76 \pm 0.11
模型组	4.31 \pm 0.32 ^a	2.91 \pm 0.31 ^a
茴香毒素组	4.95 \pm 0.42 ^a	3.85 \pm 0.34 ^a
番石榴叶总黄酮组	3.34 \pm 0.16 ^{bcd}	2.03 \pm 0.18 ^{bcd}
番石榴叶总黄酮+茴香毒素组	3.75 \pm 0.25 ^{bc}	2.38 \pm 0.24 ^{bc}

a: 与正常组比较, $P<0.05$; b: 与模型组比较, $P<0.05$; c: 与茴香毒素组比较, $P<0.05$; d: 与番石榴叶总黄酮+茴香毒素组比较, $P<0.05$

3.3 番石榴叶总黄酮对大鼠心肌组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平的影响

与正常组比较,模型组和茴香霉素组大鼠心肌组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组和茴香霉素组比较,番石榴叶总黄酮组、番石榴叶总黄酮+茴香霉素组大鼠心肌组织中上述指标水平均显著降低($P < 0.05$);与番石榴叶总黄酮+茴香霉素组比较,番石榴叶总黄酮组大鼠心肌组织中上述指标水平均显著降低($P < 0.05$)。结果见表3。

表3 各组大鼠心肌组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平的检测结果($\bar{x} \pm s, n=5, \text{pg/mL}$)

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-6
正常组	125.16 \pm 2.54	42.31 \pm 2.65	205.68 \pm 10.62
模型组	171.15 \pm 4.63 ^a	68.03 \pm 3.12 ^a	493.25 \pm 12.24 ^a
茴香霉素组	187.65 \pm 5.32 ^a	75.16 \pm 3.18 ^a	546.28 \pm 15.13 ^a
番石榴叶总黄酮组	134.24 \pm 1.05 ^{bcd}	55.12 \pm 2.32 ^{bcd}	342.15 \pm 10.23 ^{bcd}
番石榴叶总黄酮+茴香霉素组	154.25 \pm 2.69 ^{bc}	61.24 \pm 2.85 ^{bc}	402.02 \pm 11.65 ^{bc}

a:与正常组比较, $P < 0.05$;b:与模型组比较, $P < 0.05$;c:与茴香霉素组比较, $P < 0.05$;d:与番石榴叶总黄酮+茴香霉素组比较, $P < 0.05$

3.4 番石榴叶总黄酮对大鼠心肌组织病理形态学的影响

正常组大鼠心肌结构完整,心肌细胞正常,心肌纤维排列整齐,无细胞肿胀。模型组和茴香霉素组大鼠心肌细胞异常肥大,心肌纤维走向紊乱、横径增加,心肌纤维间结缔组织疏松水肿、增生,炎症细胞浸润增多,且茴香霉素组大鼠上述症状更为严重。与模型组和茴香霉素组比较,番石榴叶总黄酮组、番石榴叶总黄酮+茴香霉素组大鼠心肌细胞稍大、排列尚可,心肌细胞肥大程度及结缔组织疏松水肿、增生情况减轻,炎症细胞浸润减少,其中番石榴叶总黄酮组大鼠改善更显著。结果见图1(正常组略)。

3.5 番石榴叶总黄酮对大鼠心肌组织中p38 MAPK信号通路相关蛋白表达的影响

与正常组比较,模型组和茴香霉素组大鼠心肌组织中p-p38 MAPK、p-ERK1/2、p-JNK蛋白的表达水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组和茴香霉素组比较,番石榴叶总黄酮组、番石榴叶总黄酮+茴香霉素组大鼠心肌组织中上述3种蛋白的表达水平均显著降低($P < 0.05$);与番石榴叶总黄酮+茴香霉素组比较,番石榴叶总黄酮组大鼠心肌组织中上述3种蛋白的表达水平均显著降低($P < 0.05$)。结果见图2、表4。

4 讨论

长时间高血压可引起心脏结构异常,诱发心肌肥厚,主要特征为心肌细胞肥大、细胞间质增生及蛋白含量增多^[10]。心肌肥厚是一种病理状态代偿反应,为心脏负荷、炎症因子等多种外界因素及心肌内在缺陷共同作

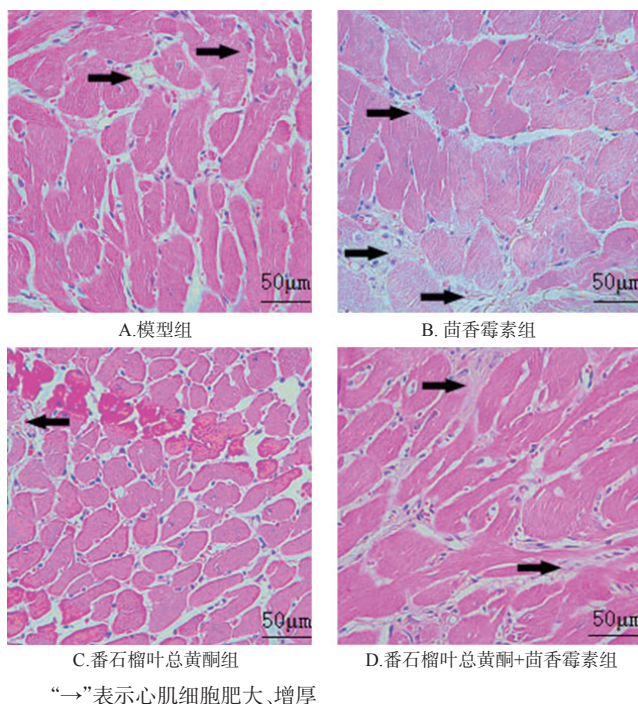


图1 各组大鼠心肌组织的病理形态学显微图(HE染色)

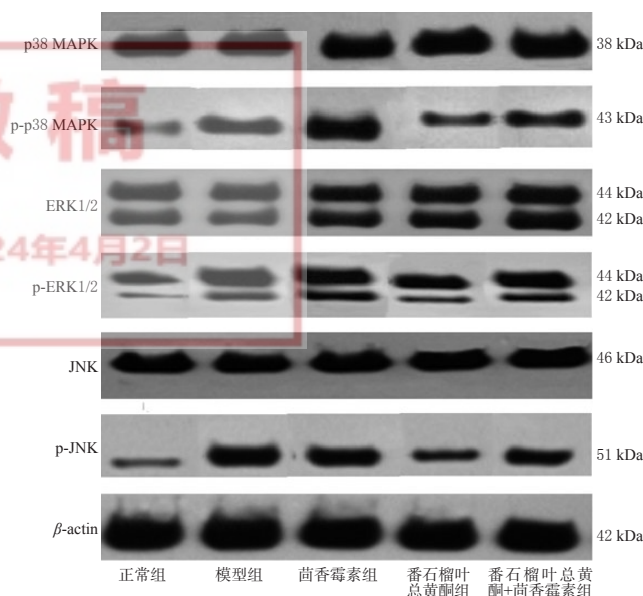


图2 各组大鼠心肌组织中p38 MAPK信号通路相关蛋白表达的电泳图

用的结果^[11]。因此,在控制血压的同时,减轻机体炎症反应、抑制心肌细胞肥大、减轻心功能损害是治疗高血压性心肌肥厚的关键。近年来,临床用于控制血压、抑制心肌肥厚以及减轻心功能损害的药物逐渐增多,但仅有少数高血压患者的症状得以控制^[12]。中医药防治高血压所致心肌肥厚的临床研究虽起步较晚,但进展较快,逐渐引起临床高度关注。

相关报道显示,异叶青兰总黄酮、杭白菊总黄酮、槭寄生总黄酮等多种植物黄酮类成分对实验动物心肌肥厚具有明显的抑制作用,表明黄酮类化合物对心肌肥厚具

表4 各组大鼠心肌组织中p38 MAPK信号通路相关蛋白表达水平的检测结果($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	p38 MAPK	p-p38 MAPK	ERK1/2	p-ERK1/2	JNK	p-JNK
正常组	0.82±0.06	0.28±0.03	0.78±0.07	0.25±0.02	0.78±0.08	0.18±0.02
模型组	0.82±0.07	0.45±0.05 ^a	0.79±0.06	0.51±0.05 ^a	0.79±0.04	0.39±0.04 ^a
茴香霉素组	0.83±0.07	0.75±0.08 ^a	0.78±0.06	0.68±0.07 ^a	0.78±0.06	0.52±0.06 ^a
番石榴叶总黄酮组	0.83±0.05	0.33±0.02 ^{bcd}	0.78±0.05	0.31±0.02 ^{bcd}	0.78±0.07	0.23±0.02 ^{bcd}
番石榴叶总黄酮+茴香霉素组	0.82±0.09	0.40±0.04 ^{bc}	0.79±0.08	0.42±0.03 ^{bc}	0.78±0.05	0.31±0.03 ^{bc}

a: 与正常组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与茴香霉素组比较, $P < 0.05$; d: 与番石榴叶总黄酮+茴香霉素组比较, $P < 0.05$

有潜在的治疗作用^[13-15]。基于此,本文研究了番石榴叶总黄酮对高血压模型大鼠心肌肥厚的改善作用。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6可诱导炎症反应,促进心肌细胞凋亡,进一步造成心肌组织坏死^[16]。本研究结果显示,经番石榴叶总黄酮干预后,大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压、心脏指数、左心室指数及心肌组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平均显著降低;进一步病理学研究发现,大鼠心肌细胞稍大、排列尚可,心肌细胞肥大程度及结缔组织疏松水肿、增生情况减轻,炎症细胞浸润减少。这表明番石榴叶总黄酮对高血压模型大鼠心肌肥厚的改善作用与抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达有关。

p38 MAPK信号通路是真核细胞的重要通路,活化的p38 MAPK进入细胞核后,可激活其下游底物,如ERK1/2、JNK等,从而调控细胞的生长^[17]。有关报道显示,p38 MAPK信号通路参与了心肌缺血、心肌肥厚、心力衰竭等病理过程,抑制该通路可减轻心肌肥厚^[18]。另外,p38 MAPK信号通路还是细胞外多种炎症刺激信号转导至细胞核内的重要通路,当其被激活后,可参与调控TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子的表达,在高血压及其并发症的发生发展中具有重要作用^[19]。茴香霉素是常用的p38 MAPK信号通路激活剂^[20],因此,本研究以茴香霉素为参照,探讨番石榴叶总黄酮是否可通过影响p38 MAPK信号通路活性来改善高血压模型大鼠的心肌肥厚。结果显示,经茴香霉素干预后,该组大鼠心肌肥厚程度较模型组大鼠更为严重,心肌组织中p-p38 MAPK、p-ERK1/2、p-JNK蛋白表达水平均显著升高,表明激活p38 MAPK信号通路可促进高血压模型大鼠的心肌肥厚。而经番石榴叶总黄酮干预后,该组大鼠心肌组织中上述3种蛋白的表达水平均显著降低;进一步经番石榴叶总黄酮和茴香霉素联合干预后显示,该组大鼠心肌组织中上述蛋白表达水平较番石榴叶总黄酮组显著升高,表明番石榴叶总黄酮可通过抑制p38 MAPK信号通路活性而改善高血压模型大鼠的心肌肥厚。

综上所述,番石榴叶总黄酮可降低高血压模型大鼠的血压水平,并改善其心肌肥厚,其作用机制可能与抑制p38 MAPK信号通路活性及炎症因子表达有关。

参考文献

[1] SINGH M V, CICHA M Z, NUNEZ S, et al. Angiotensin

II-induced hypertension and cardiac hypertrophy are differentially mediated by TLR3- and TLR4- dependent pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(5): H1027-H1038.

[2] CUNNINGHAM K S, SPEARS D A, CARE M. Evaluation of cardiac hypertrophy in the setting of sudden cardiac death[J]. *Forensic Sci Res*, 2019, 4(3): 223-240.

[3] 张晓慧, 刘建东, 于峰伟, 等. 山楂叶总黄酮对急性心肌梗死大鼠心功能的影响及其机制探讨[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(7): 701-707.

[4] 尹佳, 杨若晗, 赵晓东, 等. 蒙药广枣叶总黄酮对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(16): 2253-2257.

[5] 刘敏敏, 周迎春. 番石榴叶总黄酮对Ang II诱导的乳鼠心肌细胞肥大的抑制作用及机制[J]. *山东医药*, 2019, 59(17): 28-31.

[6] 刘翠翠, 杨晨, 杨涛, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨银杏叶治疗高血压病潜在作用机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(3): 468-478.

[7] 郑颖, 李中华, 李强, 等. 小檗碱对大鼠高血压左室肥厚心肌表达miRNA-29b的影响及抑制心肌纤维化的作用机制[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(14): 19-22, 198.

[8] HADWEN J, FAROOQ F, WITHERSPOON L, et al. Anisomycin activates utrophin upregulation through a p38 signaling pathway[J]. *Clin Transl Sci*, 2018, 11(5): 506-512.

[9] CAMARENA-TELLO J C, MARTÍNEZ-FLORES H E, GARNICA-ROMO M G, et al. Quantification of phenolic compounds and in vitro radical scavenging abilities with leaf extracts from two varieties of *Psidium guajava* L[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(3): 34.

[10] XU L J, WANG N, CHEN X X, et al. Quantitative evaluation of myocardial layer-specific strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography among young adults with essential hypertension in China[J]. *Medicine*, 2018, 97(39): e12448.

[11] FAN C M, FAST V G, TANG Y W, et al. Cardiomyocytes from CCND2-overexpressing human induced-pluripotent stem cells repopulate the myocardial scar in mice: a 6-month study[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 137: 25-33.

(下转第202页)