

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.006

金丝桃苷改善脓毒症模型大鼠心肌损伤作用机制研究

夏 骏¹, 姚晓丽², 刘 潭¹, 刘伯毅^{1△}, 方志成¹

(1. 十堰市太和医院·湖北医药学院附属太和医院重症医学科, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北医药学院基础医学院, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨金丝桃苷经缺氧诱导因子-1 α /血红素加氧酶-1(HIF-1 α /HO-1)信号通路对脓毒症模型大鼠心肌细胞的改善作用。方法 将120只SD大鼠随机分为正常对照组(A组,等体积生理盐水)、模型组(B组,等体积生理盐水)、阳性药对照组(C组,地塞米松10 mg/kg)和金丝桃苷低、中、高剂量组(D₁组、D₂组、D₃组,10,20,40 mg/kg),各20只。腹腔注射10%水合氯醛(0.3 mL/kg)建立脓毒症大鼠模型。各组腹腔注射相应药物,给药1次,12 h后处死动物。检测大鼠的血流动力学指标;以酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中心肌肌钙蛋白I(cTnI)、脑钠肽(BNP)和心脏组织匀浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平;以苏木精-伊红(HE)染色切片观察心脏结构病理变化;以免疫组化染色法测定大鼠心脏HIF-1 α 和HO-1蛋白表达水平。结果 与A组比较,B组左心室收缩压(LVSP)、左室压最大升高率(+dp/dt_{max})、左室压最大降低率(-dp/dt_{max})、HIF-1 α 和HO-1水平均显著降低,左心室舒张末压(LVEDP)、cTnI、BNP、TNF- α 和IL-1 β 水平均显著升高(P<0.05);与B组比较,C组、D₁组、D₂组、D₃组的LVSP,+dp/dt_{max},-dp/dt_{max},HIF-1 α 和HO-1水平均显著升高,LVEDP,cTnI,BNP,TNF- α 和IL-1 β 的水平均显著降低,且呈剂量依赖性(P<0.05)。与C组比较,D₁组、D₂组LVSP,+dp/dt_{max},-dp/dt_{max}均显著降低,LVEDP,cTnI,BNP,TNF- α ,IL-1 β ,HIF-1 α ,HO-1水平均显著升高(P<0.05),D₃组各指标无显著差异(P>0.05)。A组大鼠心脏组织结构无明显病理变化;B组大鼠心肌细胞边界模糊,可见大量炎性细胞浸润和坏死区域;D₁组、D₂组、D₃组大鼠心肌炎性细胞浸润数量减少,细胞结构及边界较B组明显好转。结论 金丝桃苷对脓毒症模型大鼠的心肌损伤具有一定改善作用,其作用机制可能与金丝桃苷通过诱导HIF-1 α /HO-1信号通路,激活脓毒症大鼠HIF-1 α 和HO-1蛋白的表达有关。

关键词: 金丝桃苷; 缺氧诱导因子-1 α /血红素加氧酶-1信号通路; 脓毒症; 心肌损伤; 作用机制; 大鼠

中图分类号: R965; R972

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)05-0021-05

Mechanism of Hyperoside Improving Myocardial Injury in Model Rats with Sepsis

XIA Jun¹, YAO Xiaoli², LIU Tan¹, LIU Boyi¹, FANG Zhicheng¹

(1. Department of Intensive Medicine, Taihe Hospital · Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000;

2. College of Basic Medicine, Hubei Medical College, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To investigate the improvement effect of hyperoside on myocardial cells of septic rats through hypoxia-inducible factor-1 α /heme oxygenase-1(HIF-1 α /HO-1) signaling pathway. **Methods** Totally 120 SD rats were randomly divided into normal control group(group A, equal volume of normal saline), model group(group B, equal volume of normal saline), positive drug control group(group C, 10 mg/kg of dexamethasone) and hyperoside low-dose, medium-dose and high-dose groups(groups D₁, D₂ and D₃, 10, 20 and 40 mg/kg of herb-drug), 20 rats in each group. The rat models with sepsis were constructed by intraperitoneal injection of 0.3 mL/kg of 10% chloral hydrate. The rats in each group were intraperitoneally injected with the corresponding drugs for once and the killed 12 h after administration. The hemodynamic indexes of rats were detected. The levels of cardiac troponin I(cTnI) and brain natriuretic peptide (BNP) in serum, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in the homogenization of cardiac tissue were detected by Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). The heart tissues were stained with hematoxylin eosin(HE) to observe the pathological changes of heart structure. The expression levels of HIF-1 α and HO-1 protein in the hearts of rats were detected by

第一作者: 夏骏, 男, 大学本科, 住院医师, 研究方向为危重病诊治与监测, (电子信箱)235026441@qq.com。

△通信作者: 刘伯毅, 男, 大学本科, 主任医师, 副教授, 研究方向为神经危重症诊治与监测, (电子信箱)liuboyi66@163.com。

[6] 尤晓敏, 吕旭峰, 杨悦. 我国公立医院药品带量采购制度实施状况研究[J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4345-4349.
[7] 许丹华, 王飞, 严伟. 常用他汀类药物比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1112-1117.
[8] 胡善联. 带量采购的经济学理论基础和影响分析[J]. 卫生软科学, 2019, 33(1): 3-5.
[9] 林淑芳, 李佩芬, 刘济泳, 等. 盐酸右美托咪定的药理作用和临床应用价值[J]. 中国实用医药, 2019, 14(30): 89-91.
[10] 谈在祥, 范舜. 药品“4+7”带量集中采购背景下医药企业的挑战与应对[J]. 卫生经济研究, 2019, 36(8): 13-15.
[11] 胡伟, 杨悦. 带量药品集中采购模式推广问题与对策研究[J]. 中国执业药师, 2014, 11(11): 35-39.

[12] 黎东生, 白雪珊. 带量采购降低药品价格的一般机理及“4+7招采模式”分析[J]. 卫生经济研究, 2019, 36(8): 10-12.
[13] 舒茜, 姚嵘, 王艳翠, 等. 药品带量采购政策的利益相关者分析[J]. 卫生经济研究, 2019, 36(8): 8-9.
[14] 夏雅睿, 常峰. 新形势下药品集中采购模式发展趋势研究[J]. 招标与投标, 2019, 7(3): 47-50.
[15] 于长永. “4+7”药品带量采购的实践效果与制度隐忧[J]. 西南民族大学学报(人文社科版), 2020, 41(4): 34-39.
[16] 陈昊, 饶苑弘. 新时代的药品带量采购实践与思考[J]. 中国药物经济学, 2019(7): 19-26.

(收稿日期: 2020-04-23; 修回日期: 2020-07-24)

immunohistochemical staining. **Results** Compared with those in group A, the left ventricular systolic pressure(LVSP), maximum increase rate of left ventricular pressure($+dp/dt_{max}$), maximum decrease rate of left ventricular pressure($-dp/dt_{max}$), levels of HIF-1 α and HO-1 in group B were significantly decreased, while the left ventricular end diastolic pressure(LVEDP), cTnI, BNP, TNF- α and IL-1 β in group B were significantly increased($P < 0.05$). Compared with those in group B, the LVSP, $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, the levels of HIF-1 α and HO-1 in groups C, D₁, D₂ and D₃ were significantly increased, while the LVEDP, the levels of cTnI, BNP, TNF- α and IL-1 β in groups C, D₁, D₂ and D₃ were significantly decreased with a dose-dependent manner($P < 0.05$). Compared with those in group C, the LVSP, $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$ in groups D₁ and D₂ were significantly decreased, while the LVEDP, the levels of cTnI, BNP, TNF- α , IL-1 β , HIF-1 α and HO-1 in groups D₁ and D₂ were significantly increased($P < 0.05$), and those indexes in group D₃ had no significant difference($P > 0.05$). In group A, there was no obvious pathological change in the heart tissue structure of rats. In group B, the border of cardiomyocytes was blurred, and a large number of inflammatory cell infiltration and necrotic areas were visible. In groups D₁, D₂ and D₃, the number of inflammatory cell infiltration was decreased, and the cell structure and border were significantly improved compared with those in group B. **Conclusion** Hyperoside has a certain improvement effect on myocardial injury in model rats with septic, its mechanism may be that hyperoside activates the expression of HIF-1 α and HO-1 proteins in septic rats by inducing the HIF-1 α /HO-1 pathway.

Key words: hyperoside; hypoxia-inducible factor-1 α /heme oxygenase-1 signaling pathway; sepsis; myocardial injury; mechanism; rats

脓毒症是全身性有害炎症反应,死亡率高,多由多器官功能障碍和衰竭引发^[1-2],多表现为心功能不全^[3]。目前,尚不清楚脓毒症的病理生理学机制,故其治疗是非特异性的且通常是无效的^[4]。有研究表明,其发生机制通常与败血症性心肌功能障碍有关,包括过度氧化应激、心肌细胞凋亡、心脏收缩功能障碍和持续性炎症^[5]。缺氧诱导因子-1(HIF-1)调控着许多控制心血管系统所必需的细胞过程的基因,包括代谢、血管生成、细胞存活和氧传递^[6]。HIF-1 α 是HIF-1的主要功能亚单位,可通过诱导血红素加氧酶-1(HO-1)激活HIF-1 α ,使其具有心脏保护作用。HO-1被认为是多种组织中对氧化应激和炎症反应最重要的心脏保护蛋白^[7]。金丝桃苷为黄酮醇苷类化合物,具有抗炎、利尿、止咳等作用,可提高心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌超氧化物歧化酶(SOD)活力,改善心肌功能^[8],且可有效减少氧自由基生成,保护心肌。本研究中探讨了金丝桃苷通过调节HIF-1 α /HO-1信号通路改善脓毒症大鼠心肌损伤的作用机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:PowerLab System型分析系统(澳大利亚 Instruments 公司);Thermo Scientific™ Multiskan™ GO型酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司);BX53型显微镜(日本奥林巴斯公司)。

试剂:地塞米松(STZ,美国 Sigma 公司,纯度为99.99%,批号为30648957);肌钙蛋白I(cTnI,批号为20649215),脑钠肽(BNP,批号为20364952),肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,批号为20846213),白细胞介素1 β (IL-1 β ,批号为20563214),酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒,均购自上海优宁维生物有限公司;金丝桃苷(南京建成生物工程研究所,纯度为99.99%,批号为190108);二氨基联苯胺(DAB)染色试剂盒(宝生

物工程大连有限公司,批号为203695);HIF-1 α 和HO-1蛋白抗体(美国 Abcam 公司,批号分别为20136542,20613524)。

动物:SPF级12周龄SD大鼠120只,体质量为210~280g,雌雄各半,购自重庆医科大学实验动物中心,动物生产许可证号为SCXK(渝)2018-0003,动物使用许可证号为SYXK(渝)2018-0027,动物质量合格证号为001906127。试验期间所有大鼠均饲养于清洁级动物房内,温度为18~25℃,相对湿度为60%~70%,动物自由取食、饮水,自动控制光照/黑暗交替(12h/12h)。本研究已获得十堰市太和医院伦理委员会审查和批准,符合动物伦理学标准要求。

1.2 动物建模、分组及给药

选取120只SD大鼠,采用随机数字表法分为正常对照组(A组)、模型组(B组)、阳性药对照组(C组,地塞米松10mg/kg),金丝桃苷低、中、高剂量组(D₁、D₂、D₃组,生药10,20,40mg/kg),各20只。各组大鼠在禁食、禁饮12h后,腹腔注射10%水合氯醛0.3mL/kg,麻醉后消毒腹部皮肤,在腹部纵切3cm切口,打开腹腔,分离大鼠盲肠;A组不作其他处理,缝合伤口,其余各组结扎盲肠末端,使用9号针头刺穿盲肠3次,轻压使粪便溢出,关闭腹腔,缝合伤口。术后,D₁组、D₂组、D₃组和C组腹腔注射相应药物,A组、B组腹腔注射等体积生理盐水,给药1次,12h后处死动物。12h内各组大鼠提供相同的饲养环境和饮食。

1.3 观察指标

血流动力学:使用肝素盐水(500U/mL)填充导管,从右颈动脉将导管插入左心室,使用PowerLab记录左室收缩压(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)、左室内压最大上升速率($+dp/dt_{max}$)和左室内压最大下降速率($-dp/dt_{max}$)。

血清及心脏组织炎症因子:试验末期,腹腔注射

10%水合氯醛 0.3 mL/kg,取大鼠心脏非抗凝血 3 mL,4 °C离心(2 500 r/min)15 min,取上层血清置新的 1.5 mL EP管中,-80 °C保存,备用。称取大鼠心脏组织 0.1 g,置玻璃研磨器中,加入 1 mL磷酸盐缓冲液(PBS),充分研磨,4 °C离心(2 500 r/min)15 min,取上层血清,-80 °C保存,备用。按 ELISA 试剂盒说明书方法检测血清中 cTnI 及 BNP 和心脏组织上清液中 TNF- α 及 IL-1 β 含量。

心脏病理组织切片:试验末期,腹腔注射 10%水合氯醛,取大鼠心脏组织,生理盐水漂洗,置甲醛水溶液中固定,48 h 后取部分心脏组织制作苏木精-伊红(HE)染色切片,显微镜下观察大鼠心脏结构病理变化。

心脏 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平:取心脏病理组织切片的组织蜡块,切成 5 μ m 厚度,置防脱载玻片上,经脱蜡(二甲苯)、水化(梯度乙醇)处理后进行如下操作,PBS 浸泡 3 次,每次 5 min,晾干;将切片置枸橼酸钠缓冲液中,煮沸 15 min,进行抗原修复,PBS 浸泡 3 次,每次 5 min;3%双氧水浸泡 10 min,去除内源性酶,PBS 浸泡 3 次,每次 5 min;每张切片的组织上滴加 50 μ L 山羊血清,封闭 30 min;弃去山羊血清,不清洗,加 50 μ L 一抗孵育,4 °C 过夜;次日,弃去一抗,PBS 浸泡 3 次,每次 5 min,晾干,滴加 50 μ L 二抗[生物素标记的羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)]孵育 30 min;弃去二抗,PBS 浸泡 3 次,每次 5 min,滴加 DAB 显色剂,显微镜下观察组织颜色,适时终止;用 PBS 洗去 DAB 显色剂,滴加苏木素复染 5 min,自来水冲洗,1%盐酸乙醇(75%)溶液分化 5 s,自来水冲洗 5 min,蓝化;依次经过 70%,80%,90%,95%乙醇和无水乙醇各 5 min,二甲苯 20 min 后用中性树脂封片。显微镜下观察 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平。采用双盲法判定免疫组化结果,由 2 位未参与前期试验且有病理工作经验的工作人员在 100 倍显微镜下采用半定量分析法统计蛋白表达结果。阳性细胞表达率,0 分为无表达,1 分为表达 1%~25%,2 分为表达 25%~50%,3 分为表达 50%~75%,4 分为表达

75%以上;染色强度,0 分为无颜色,1 分为浅黄色,2 分为黄色,3 分为棕黄色。两者得分相乘作为最后得分,0 分为-,1~2 分为+,3~4 分为++,5~6 分为+++,>6 分为++++。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,多重比较采用 SNK-q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标

与 A 组比较,B 组 LVSP,+dp/dt_{max},-dp/dt_{max} 均显著降低,LVEDP 显著升高($P < 0.05$);与 B 组比较,C 组、D₁ 组、D₂ 组、D₃ 组 LVSP,+dp/dt_{max},-dp/dt_{max} 均显著升高,LVEDP 显著降低($P < 0.05$),且呈剂量依赖性($P < 0.05$);与 C 组比较,D₁ 组、D₂ 组 LVSP,+dp/dt_{max},-dp/dt_{max} 均显著降低,LVEDP 显著升高($P < 0.05$),D₃ 组无显著差异($P > 0.05$)。详见表 1。

2.2 血清及心脏组织炎症因子水平

与 A 组比较,B 组 cTnI,BNP,TNF- α ,IL-1 β 水平均显著升高($P < 0.05$);与 B 组比较,C 组、D₁ 组、D₂ 组、D₃ 组 cTnI,BNP,TNF- α ,IL-1 β 水平均显著降低($P < 0.05$),且呈剂量依赖性($P < 0.05$);与 C 组比较,D₁ 组、D₂ 组 cTnI,BNP,TNF- α ,IL-1 β 水平均显著升高($P < 0.05$),D₃ 组各指标无显著差异($P > 0.05$)。详见表 2。

2.3 心脏组织病理结构

A 组大鼠心脏组织结构无明显病理变化;B 组大鼠心肌细胞边界模糊,细胞排列紊乱,可见大量炎性细胞浸润和坏死区域;D₁ 组、D₂ 组可见少量炎性细胞浸润,细胞结构及边界较 B 组明显好转;D₃ 组和 C 组心肌细胞排列整齐,细胞结构完整,边界清晰,无炎性细胞浸润。详见图 1。

2.4 心脏组织 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平

与 A 组比较,B 组 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$);与 B 组比较,C 组、D₁ 组、D₂

表 1 大鼠血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Tab. 1 Comparison of hemodynamic indexes of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	+ dp/dt _{max} (mmHg/s)	- dp/dt _{max} (mmHg/s)
A 组	144.3 ± 13.2	8.1 ± 1.2	3 122.5 ± 263.2	2 609.6 ± 213.4
B 组	121.2 ± 16.5 ^a	13.4 ± 1.5 ^a	2 594.3 ± 221.6 ^a	1 732.9 ± 156.2 ^a
C 组	141.7 ± 11.9 ^b	8.7 ± 1.3 ^b	3 097.2 ± 279.6 ^b	2 586.7 ± 231.5 ^b
D ₁ 组	129.8 ± 12.5 ^{bc}	11.3 ± 1.5 ^{bc}	2 756.8 ± 269.4 ^{bc}	1 993.4 ± 201.2 ^{bc}
D ₂ 组	135.7 ± 12.3 ^{bcd}	10.1 ± 1.7 ^{bcd}	2 899.4 ± 271.3 ^{bcd}	2 249.7 ± 223.1 ^{bcd}
D ₃ 组	141.3 ± 15.7 ^{bde}	8.6 ± 1.2 ^{bde}	3 092.5 ± 286.4 ^{bde}	2 593.6 ± 247.5 ^{bde}

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$;与 C 组比较,^c $P < 0.05$;与 D₁ 组比较,^d $P < 0.05$;与 D₂ 组比较,^e $P < 0.05$ 。表 2 同。

Note:Compared with those in group A,^a $P < 0.05$;compared with those in group B,^b $P < 0.05$;compared with those in group C,^c $P < 0.05$;compared with those in group D₁,^d $P < 0.05$;compared with those in group D₂,^e $P < 0.05$;as well as Tab. 2.

表2 大鼠血清及心脏组织炎症因子比较($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n=20$)
Tab. 2 Comparison of inflammatory factors in serum and heart tissue of rats in each group($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n=20$)

组别	血清		心脏组织	
	cTnI	BNP	TNF- α	IL-1 β
A组	0.68 \pm 0.05	0.85 \pm 0.10	22.53 \pm 3.21	4.67 \pm 0.49
B组	3.52 \pm 0.29 ^a	2.94 \pm 0.27 ^a	47.32 \pm 5.61 ^a	13.91 \pm 1.29 ^a
C组	0.95 \pm 0.11 ^b	1.01 \pm 0.11 ^b	24.21 \pm 2.65 ^b	5.75 \pm 0.61 ^b
D ₁ 组	2.68 \pm 0.29 ^{bc}	2.54 \pm 0.31 ^{bc}	41.25 \pm 4.66 ^{bc}	10.55 \pm 1.17 ^{bc}
D ₂ 组	1.95 \pm 0.21 ^{bcd}	1.79 \pm 0.15 ^{bcd}	31.94 \pm 3.25 ^{bcd}	8.72 \pm 0.94 ^{bcd}
D ₃ 组	1.01 \pm 0.12 ^{bde}	1.04 \pm 0.10 ^{bde}	24.55 \pm 2.73 ^{bde}	5.78 \pm 0.58 ^{bde}

表3 大鼠心脏组织 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平(半定量分析法)比较(只, $n=20$)

Tab. 3 Comparison of HIF-1 α and HO-1 protein expression levels in heart tissues of rats in each group(semi-quantitative assessment, rat, $n=20$)

组别	-(0分)		+(1-2分)		++(3-4分)		+++ (5-6分)		++++ (>6分)	
	HIF-1 α	HO-1	HIF-1 α	HO-1	HIF-1 α	HO-1	HIF-1 α	HO-1	HIF-1 α	HO-1
A组	1	1	4	3	5	5	8	10	2	1
B组	9	8	7	9	4	3	0	0	0	0
C组	2	2	4	5	7	6	7	7	0	0
D ₁ 组	6	5	6	8	7	5	1	2	0	0
D ₂ 组	4	4	6	7	6	6	4	3	0	0
D ₃ 组	2	2	4	6	8	5	6	7	0	0

D₁组、D₂组 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性 ($P < 0.05$); 与 C 组比较,

D₁组、D₂组 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$), D₃组无显著差异 ($P > 0.05$)。详见表3和图2。

3 讨论

金丝桃苷可能通过 HIF-1 α /HO-1 信号通路减轻心脏免疫应激反应, 从而减轻脓毒症性心肌功能障碍。本研究中, 脓毒症大鼠心肌形态和功能的致命损伤表现为心肌结构破坏, 心肌细胞凋亡, HIF-1 α /HO-1 活性, LVSP, dP/dt_{max} 和 -dP/dt_{max} 水平均降低, LVEDP 水平升高, 腹腔注射金丝桃苷后, 发现以剂量依赖的方式逆转以上改变。表明金丝桃苷可能诱导心肌细胞 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白的表达, 减少心肌细胞凋亡, 减轻心脏氧化应激反应, 预防脓毒症性心功能不全, 从而提高动物存活率。

脓毒症是一种对感染者全身有害的炎症反应, 主要导致患者肺功能障碍, 其他器官如心脏和肾脏的功能障碍为继发于肺功能的障碍^[9-10]。一般情况下, 心脏功能障碍(如心力衰竭、心律失常、心肌缺血)常继发于肾功能或肺功能的突然恶化^[11], 故感染性心功能不全发生后, 应保护心脏免受心功能损害。

HIF-1 α 具有心脏保护作用, 因其为 HO-1 的关键调节因子, HO-1 是组织中最重要的心脏保护蛋白之一^[12-13], 催化血红素氧化并产生 CO、胆红素和铁蛋白, 均有助于细胞抵抗氧化损伤和死亡机制, 以上作用机制涉及过氧化氢酶的上调^[14]。心脏特异性过表达中,

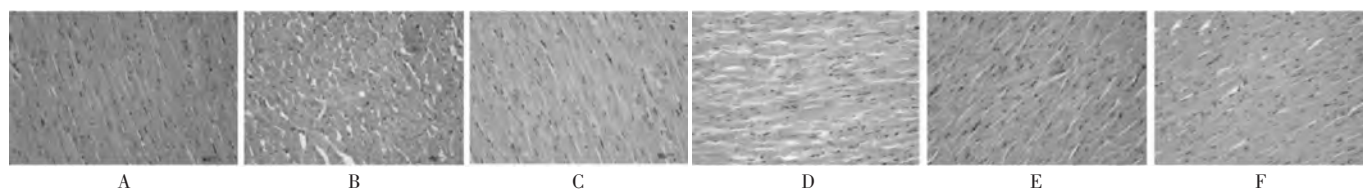


图1 各组大鼠心脏组织病理图(HE染色, $\times 200$)

A. Group A B. Group B C. Group C D. Group D₁ E. Group D₂ F. Group D₃
Fig. 1 Histopathology of the heart tissues of rats in each group(HE staining, $\times 200$)

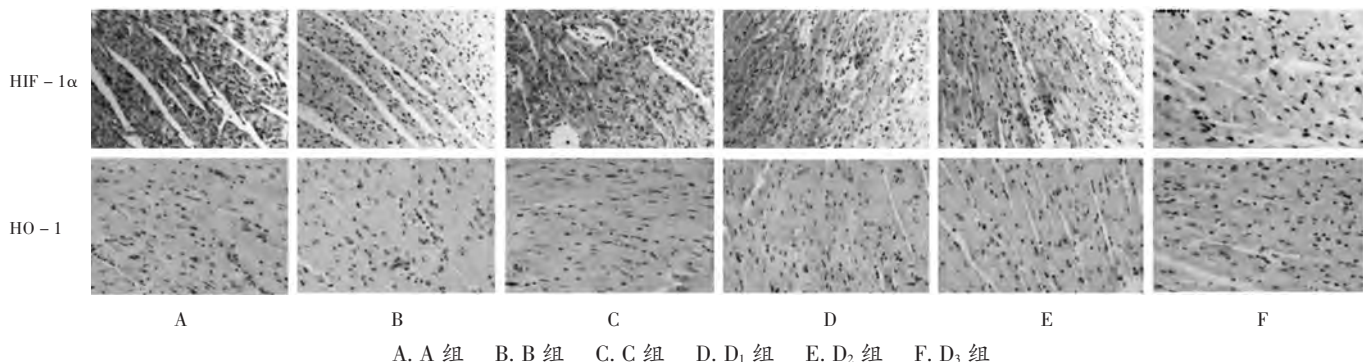


图2 大鼠心脏组织 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白表达水平图(免疫组化染色, $\times 200$)

A. Group A B. Group B C. Group C D. Group D₁ E. Group D₂ F. Group D₃
Fig. 2 The expression of HIF-1 α and HO-1 protein in the heart tissue of rats in each group(immunohistochemical staining, $\times 200$)

HO-1可减轻心肌缺血再灌注损伤^[15]。此外,用HIF-1激活剂进行心脏预处理可减轻缺血后心肌损伤^[16]。因此,HO-1被认为可对缺血再灌注损伤提供即时和延迟保护。本研究中金丝桃苷呈剂量依赖性地诱导HIF-1 α 和HO-1蛋白的表达,这可能与降低脂质过氧化、心肌细胞凋亡、心肌母源抗体(MDA)水平及改善心功能有关。

现有研究证实,金丝桃苷可提高机体免疫力。一定剂量的金丝桃苷可显著增强大鼠T淋巴细胞和B淋巴细胞的活性,调节相关炎症因子的分泌^[17]。cTnI, BNP, TNF- α , IL-1 β 等炎症因子与心肌受损程度密切相关^[18]。本研究结果发现,在脓毒症模型大鼠中,cTnI, BNP, TNF- α , IL-1 β 的表达量均显著增加,炎症因子的过度表达导致机体发生自身免疫性心肌损伤。腹腔注射金丝桃苷后,大鼠炎症因子的表达量均下调,且表达量与金丝桃苷剂量成反比,具有显著的剂量-效应关系。表明脓毒症可导致机体发生自身免疫性损伤,而金丝桃苷可通过调节机体免疫系统逆转脓毒症造成的损伤。

综上所述,金丝桃苷对脓毒症心肌损伤大鼠心脏具有一定保护作用。其作用机制可能是金丝桃苷通过诱导HIF-1 α /HO-1信号通路,激活脓毒症大鼠HIF-1 α 和HO-1蛋白的表达,从而减轻过强的免疫应答对机体造成的损伤,以扭转脓毒症导致的大鼠心肌损伤,为脓毒症性心肌损伤的临床治疗提供理论依据。

参考文献

[1] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(5):486-489.

[2] CHUNG KP, CHEN GY, CHUANG TY, et al. Increased plasma acetylcarnitine in sepsis is associated with multiple organ dysfunction and mortality: a multicenter cohort study[J]. Crit Care Med, 2019,47(2):210-218.

[3] WANG SM, LIU GQ, XIAN HB, et al. LncRNA NEAT1 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF- κ B signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11):4898-4907.

[4] PERTZOV B, ELIAKIM-RAZ N, ATAMNA H, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) for the treatment of sepsis in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2019,25(3):280-289.

[5] ZHANG WX, HE BM, WU Y, et al. Melatonin protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by regulating apoptosis and autophagy via activation of SIRT1 in mice[J]. Life Sci, 2019, 217:8-15.

[6] FIALHO MLS, JAMIL AHA, STANNARD GA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential

in cardiovascular disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019,1865(4):831-843.

[7] 孙瑞雪,姜泓,张宁梅,等. 血清Copeptin、HIF-1 α 、CT-1水平与新生儿败血症心肌损伤的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志,2019,47(5):462-464.

[8] 马文帅,郭万刚,尚福军,等. 金丝桃苷对H9C2细胞缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019, 21(3):294-298.

[9] FAN YW, JIANG SW, CHEN JM, et al. A pulmonary source of infection in patients with sepsis-associated acute kidney injury leads to a worse outcome and poor recovery of kidney function[J]. World J Emerg Med, 2020, 11(1):18-26.

[10] PARK I, KIM M, CHOE K, et al. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury[J]. Eur Respir J, 2019,53(3):1800786.

[11] 张懿,布祖克拉·阿布都艾尼,彭鹏,等. 脓毒症继发性心功能障碍动物模型的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2019,31(6):785-788.

[12] JIANG LF, ZENG H, NI LH, et al. HIF-1 α preconditioning potentiates antioxidant activity in ischemic injury: the role of sequential administration of dihydrotanshinone I and protocatechuic aldehyde in cardioprotection[J]. Antioxid Redox Signal, 2019,31(3):227-242.

[13] LI J, ZHOU WJ, CHEN W, et al. Mechanism of the hypoxia inducible factor 1/hypoxic response element pathway in rat myocardial ischemia/diazoxide preconditioning[J]. Mol Med Rep, 2020,21(3):1527-1536.

[14] MAAMOUN H, BENAMEUR T, PINTUS G, et al. Crosstalk between oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in endothelial dysfunction and aberrant angiogenesis associated with diabetes: a focus on the protective roles of heme oxygenase (HO)-1[J]. Front Physiol, 2019, 10:70-90.

[15] WANG J, XIE DQ, HONG DQ, et al. Attenuation of myocardial ischemia reperfusion injury by geniposide preconditioning in diabetic rats[J]. Curr Res Transl Med, 2019,67(2):35-40.

[16] CHI Y, MA Q, DING XQ, et al. Research on protective mechanism of ibuprofen in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(10):4465-4473.

[17] HU XS, LI HJ, FU LJ, et al. The protective effect of hyperin on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. Microb Pathog, 2019,127:116-120.

[18] MA T, KANDHARE AD, MUKHERJEE-KANDHARE AA, et al. Fisetin, a plant flavonoid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in experimental rats: the decisive role of caspase-3, COX-II, cTn-I, iNOs and TNF- α [J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(1):105-118.

(收稿日期:2020-03-24;修回日期:2020-08-13)