

# 补阳还五汤对缺血性心肌病大鼠心脏重构和细胞凋亡的影响

石哲玮

浙江省诸暨市人民医院心血管内科

DOI:10.12238/bmtr.v7i4.15493

**[摘要]** 目的: 探究补阳还五汤在改善缺血性心肌病大鼠心肌纤维化和凋亡过程中的作用。方法: 构建缺血性心肌病(ICM)动物模型并给予补阳还五汤灌胃治疗。将所有大鼠分为三组: 假手术组、ICM组、补阳还五汤治疗组。通过心脏彩超检测各组大鼠心脏功能; 通过Western blot实验检测各组大鼠心肌组织中纤维化和凋亡相关蛋白表达水平。结果: ICM组大鼠心脏功能较假手术组显著减退, 心肌组织中Collagen I、 $\alpha$ -SMA、Caspase3蛋白表达水平显著增加。补阳还五汤治疗组大鼠心脏功能较ICM组显著改善, 心肌组织中Collagen I、 $\alpha$ -SMA、Caspase3蛋白表达水平显著降低。结论: 补阳还五汤对ICM大鼠心脏功能的减退、心肌组织的纤维化以及细胞凋亡均具有改善作用。

**[关键词]** 补阳还五汤; 缺血性心肌病; 心脏纤维化; 凋亡

**中图分类号:** R322.1+1 **文献标识码:** A

## The Effect of Buyang Huanwu Decoction on Cardiac Remodeling and Apoptosis in Rats with Ischemic Cardiomyopathy

Zhewei Shi

Department of Cardiovascular Medicine, Zhuji People's Hospital of Zhejiang Province

**[Abstract]** Objective: To investigate the effect of Buyang Huanwu Decoction (BYHWD) on myocardial fibrosis and apoptosis in rats with ischemic cardiomyopathy (ICM). Methods: An ICM rat model was established, and BYHWD was administered via gavage. All rats were divided into three groups: sham-operated Group, ICM group, and BYHWD treatment group. Cardiac function was assessed using echocardiography. Western blot was used to detect the expression levels of fibrosis- and apoptosis-related proteins in myocardial tissue. Results: Compared with the sham-operated Group, rats in the ICM group showed significantly impaired cardiac function and increased expression of Collagen I,  $\alpha$ -SMA, and Caspase-3 proteins in myocardial tissue. Compared with the ICM group, rats in the BYHWD treatment group showed significant improvement in cardiac function and reduced expression of Collagen I,  $\alpha$ -SMA, and Caspase-3 proteins. Conclusion: Buyang Huanwu Decoction can improve cardiac dysfunction, myocardial fibrosis, and apoptosis in rats with ischemic cardiomyopathy.

**[Key words]** Buyang Huanwu Decoction; Ischemic Cardiomyopathy; Myocardial Fibrosis; Apoptosis

### 前言

缺血性心肌病(Ischemic Cardiomyopathy, ICM)是冠心病的一种特殊类型,其主要是由于冠状动脉粥样硬化、心肌长期缺血缺氧、心肌组织弥漫性纤维化引起的心脏收缩和舒张功能障碍。临床上主要表现为心绞痛和呼吸困难。ICM患者的预后较差,常合并有恶性心律失常、心源性休克、心源性猝死等不良事件的发生。心力衰竭(Heart Failure, HF)是ICM患者的主要并发症。由于目前临床上缺乏有效改善ICM患者心功能的药物,导致该类患者的远期预后不佳<sup>[1]</sup>。因此,亟需寻找更多能够有效改善ICM患者心脏功能的药物。

补阳还五汤是中医经典方剂,出自王清任的《医林改错》,由黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成,临床上主要用于中风之气虚血瘀证<sup>[2]</sup>。补阳还五汤在心血管疾病中的保护作用已得到广泛验证。李洁白等人的研究表明补阳还五汤可通过调控心肌钙转运蛋白的表达水平改善舒张性心力衰竭大鼠的预后<sup>[3]</sup>。张国鑫等人的研究表明补阳还五汤能够降低缺血再灌注损伤大鼠血清乳酸脱氢酶活性,抑制炎症反应,改善心脏功能<sup>[4]</sup>。然而,目前尚无研究阐明补阳还五汤对ICM的保护机制。

因此,本研究拟构建ICM动物模型并给予补阳还五汤灌胃

治疗,通过评价大鼠心脏功能、检测心肌组织中纤维化和凋亡相关蛋白表达水平,从而明确补阳还五汤对ICM大鼠的保护作用。

## 1 方法

### 1.1 实验动物

本实验从上海斯莱克实验动物有限公司采购200g雄性Sprague Dawley大鼠共18只,该公司的生产许可证编号为SCXK(沪)2012-0002。本实验动物主要饲养于温州医科大学实验动物中心和本院中心实验室,动物使用许可证编号为SYXK(浙)2015-0009。

### 1.2 分组及模型构建

根据本课题组前期研究成果,将18只雄性SD大鼠采用随机数表法平均分为3组:假手术组、ICM组、补阳还五汤治疗组,每组各6只。假手术组大鼠仅给予开胸处理。ICM组、补阳还五汤治疗组通过结扎冠状动脉前降支并饲养30天构建ICM动物模型。在造模完成后,补阳还五汤治疗组大鼠通过灌胃方式给予补阳还五汤治疗14天。

### 1.3 心脏超声检测

将大鼠仰卧固定于恒温操作台,剃除胸部毛发后涂抹超声耦合剂。使用高频超声探头从胸骨旁长轴和短轴视角进行成像,获取M型超声图用于测量左室射血分数(LVEF%)和左心室短轴缩短率(LVFS%)。

### 1.4 Western blot实验

将蛋白裂解液和心脏组织按一定比例混合后置于匀浆机中搅碎。然后用超声细胞破碎仪粉碎细胞。接着放入离心机中以12000转/分离心30min。离心结束后吸取上清液并对蛋白浓度进行测定。用10%分离胶对所配得的蛋白体系进行电泳,并在300mA恒定电流的条件下转膜1.5h,使用脱脂奶粉封闭2h,之后添加I抗Collagen I(1:1000)、a-SMA(1:1000)、Caspase3(1:1000)和GAPDH(1:5000),置于4℃冰箱内孵育过夜。第二天将孵育盒取出,用TBS-Tween洗涤三遍,每遍10min。接着孵育II抗2h,并再次用TBS-Tween洗涤三遍,采用曝光机对各蛋白条带进行显影,同时对灰度值展开分析。Collagen I、a-SMA和Caspase3蛋白以GAPDH蛋白作为参照。

### 1.5 统计学方法

本研究数据处理工具为SPSS 22.0软件。计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示,多组间的比较选择单因素方差分析,组间两两比较则采用Bonferroni校正的t检验,以P<0.05标识数据间有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 三组大鼠心脏功能的比较

心脏彩超结果表明,ICM组大鼠LVEF%、LVFS%较假手术组显著降低,补阳还五汤治疗组大鼠LVEF%、LVFS%较ICM组显著增加,见表1。由此可见,补阳还五汤可改善ICM大鼠的心脏功能。

2.2 三组大鼠心肌组织中纤维化和凋亡相关蛋白表达水平的比较

表1 三组大鼠心脏功能比较

	假手术组	ICM组	补阳还五汤治疗组
LVEF%	82.89±1.74	47.61±2.02*	62.58±2.09*
LVFS%	51.69±1.19	23.50±2.26*	36.63±2.65*

Western blot实验结果表明,ICM组大鼠心肌组织中纤维化相关蛋白Collagen I、a-SMA和凋亡相关蛋白Caspase3表达水平较假手术组显著增加,补阳还五汤治疗组大鼠心肌组织中纤维化相关蛋白Collagen I、a-SMA和凋亡相关蛋白Caspase3表达水平较ICM组显著降低,见表2。由此可见,补阳还五汤可抑制ICM大鼠心脏纤维化程度,同时改善细胞凋亡。

表2 三组大鼠Collagen I、a-SMA蛋白表达水平比较

	假手术组	ICM组	补阳还五汤治疗组
Collagen I	0.58±0.02	1.59±0.10*	1.21±0.12*
a-SMA	0.78±0.03	1.48±0.11*	1.06±0.18*
Caspase3	0.34±0.03	0.98±0.12*	0.72±0.09*

\*与假手术组相比P<0.05; #与ICM组相比P<0.05

## 3 讨论

本研究采用结扎冠状动脉前降支的方法构建ICM动物模型。接着,系统评价补阳还五汤在ICM大鼠体内发挥的心脏保护作用。研究结果表明补阳还五汤可通过改善心功能、抑制心肌纤维化以及减少细胞凋亡等多重机制发挥其心脏保护作用。

ICM是指由于冠状动脉粥样硬化病变导致心肌供血不足而引发的心脏疾病。心脏射血功能障碍是ICM最主要的病理改变之一。随着ICM患者左室收缩力下降,心输出量减少,最终导致HF的发生。邹永玲等人的研究发现补阳还五汤及其拆方可改善心肌梗死大鼠心功能并下调心肌组织MMP-9的表达<sup>[5]</sup>。在本实验中,心脏超声显示ICM组大鼠LVEF%和LVFS%显著降低。给予补阳还五汤治疗后,LVEF%与LVFS%均有显著回升。上述结果表明补阳还五汤可抑制ICM大鼠心肌重构、提高泵血功能。该作用可能与补阳还五汤中黄芪、当归等药物具有的补气活血、增强心肌收缩力的功效密切相关<sup>[6]</sup>。现代药理研究表明,黄芪具有增强心肌收缩、改善能量代谢的作用,而当归和川芎可调节心肌微循环、抑制血小板聚集,协同改善缺血区域血流供应,增强心肌组织修复能力<sup>[7]</sup>。由此可见,补阳还五汤可延缓ICM引起的心室重构过程,从而为ICM的临床治疗提供新思路。

心肌纤维化是ICM发生心室重构的关键环节,由心肌缺血、炎症及细胞凋亡等病理改变共同引发。在心肌纤维化过程中,大量心肌被胶原沉积取代,心肌顺应性下降,最终导致舒张与收缩功能进一步恶化<sup>[8]</sup>。刘必旺等人的研究发现补阳还五汤可从改善肺微循环的白细胞黏附、抗炎、抗纤维化等方面发挥抗肺纤维化的作用<sup>[9]</sup>。刘洪文等人的研究发现补阳还五汤可通过抑制TGF-β1/Smad3信号通路转导途径,降低骨骼肌纤维化程度,进

而延缓失神经肌萎缩的进程<sup>[10]</sup>。在本实验中,western blot实验结果表明ICM组大鼠心肌组织中Collagen I、 $\alpha$ -SMA蛋白表达水平较假手术组显著增加。补阳还五汤干预后,大鼠心肌组织中Collagen I、 $\alpha$ -SMA蛋白表达水平有所降低。现代药理研究表明,地龙、赤芍等药物具有抗炎抗纤维化作用,能够抑制心肌间质细胞异常激活,减少胶原合成<sup>[11]</sup>。由此可见,补阳还五汤可能通过抑制心肌纤维化改善ICM引起的心室重构。

细胞凋亡是心肌细胞在缺血环境下发生的不可逆损伤,过度凋亡将加重心功能的恶化。既往研究表明补阳还五汤能够通过调控心肌细胞的坏死性凋亡降低缺血再灌注大鼠血清乳酸脱氢酶活性,抑制炎症反应,改善心脏功能<sup>[4]</sup>。黄桂琼等人的研究发现补阳还五汤通过促进Hsp20的表达,从而起到抑制心肌细胞凋亡的作用<sup>[12]</sup>。在本实验中,western blot实验结果表明ICM组大鼠心肌组织中Caspase3蛋白表达水平显著增加,补阳还五汤干预后,大鼠心肌组织中Caspase3蛋白表达水平显著降低。由此可见,补阳还五汤可通过调控细胞凋亡实现对心脏的保护作用。

然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究仅探究了部分纤维化相关蛋白的表达水平,缺乏对ICM大鼠心肌组织病理变化的评价。其次,本研究未阐明补阳还五汤发挥心脏保护作用的具体信号调控通路。

#### 4 结语

综上所述,补阳还五汤可通过改善心功能、抑制心脏纤维化以及减少心肌细胞凋亡等多途径协同作用,发挥对ICM大鼠的保护作用。本研究为补阳还五汤在ICM治疗中的临床转化应用提供了理论依据和实验支撑。

#### [资金资助]

浙江省中医药科技计划项目: 2023ZF179。

#### [参考文献]

[1]杨雪圆,冯超,冯津萍.缺血性心肌病的预后及不良预后的危险因素分析[J].中华全科医师杂志,2023,22(4):386-393.

[2]刘俊娥,张继平.补阳还五汤药效物质基础的研究进展[J].中医药信息,2012,29(05):117-119.

[3]李洁白,沈晓旭.补阳还五汤对舒张性心力衰竭大鼠心肌钙转运蛋白表达水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(18):2974-2977.

[4]张国鑫,任文璞,曹子钧,等.补阳还五汤预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌坏死性凋亡的影响[J].中国体外循环杂志,2024,22(2):145-151.

[5]邹永玲,张洋,石志超.补阳还五汤及拆方对心肌梗死大鼠心功能及MMP-9的影响[J].吉林中医药,2020,40(7):930-932.

[6]续冬梅,张福生.补阳还五汤对心肌梗死后患者心脏重塑及心功能改善作用的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(5):298-300.

[7]王曼雅,左红举,段培,等.补阳还五汤其加减方应用于心系疾病的研究进展[J].首都食品与医药,2025,32(5):26-28.

[8]Sekulic M,Zacharias M,Medalion B. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure[J].Circ Heart Fail,2019,12(6):6006.

[9]刘必旺,赵换.补阳还五汤对特发性肺纤维化模型大鼠的改善作用机制[J].中国药房,2023,34(14):1671-1675.

[10]刘洪文,徐杰,尹立,等.补阳还五汤对失神经大鼠骨骼肌纤维化及TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(7):1655-1659.

[11]彭露婷,周光辉,朱永坤,等.基于细胞焦亡探讨补阳还五汤配方颗粒对病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化的抑制作用[J].中国医院药学杂志,2022,42(18):1886-1891.

[12]黄桂琼,周迎春,刘彬,等.补阳还五汤对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡及Hsp20表达的影响[J].贵阳医学院学报,2014,39(4):482-485,489.

#### 作者简介:

石哲玮(1990-),男,汉族,诸暨人,硕士,主治医师,心血管内科。