

五味子乙素对缺血性心肌病大鼠心功能及心肌纤维化的影响

张萍

浙江省诸暨市人民医院心电图室

DOI:10.32629/bmtr.v8i3.20493

[摘要] 目的：缺血性心肌病 (ischemic cardiomyopathy, ICM) 是一种由于长期心肌缺血导致的慢性心肌损伤。本研究主要目的是探究五味子乙素 (schisandrin B, Sch B) 对 ICM 大鼠心脏功能和心肌纤维化的保护作用。方法：将 SD 大鼠分为假手术组、模型组、Sch B 治疗组，通过结扎冠状动脉前降支构建 ICM 大鼠模型，给予腹腔注射 Sch B 治疗 4 周。采用心脏超声评估大鼠心脏功能，Western blot 检测心肌组织中纤维化相关蛋白表达水平。结果：与模型组相比，Sch B 治疗可显著改善 ICM 大鼠左室射血分数和短轴缩短率 ($P < 0.05$)，同时下调心肌组织中 TGF- β 1 和 Collagen I 蛋白表达水平 ($P < 0.05$)。结论：五味子乙素可显著改善 ICM 大鼠心脏功能，抑制心肌纤维化。

[关键词] 五味子乙素；缺血性心肌病；心功能；心肌纤维化

中图分类号：R285.5 文献标识码：A

Effect of Schisandrin B on Cardiac Function and Myocardial Fibrosis in Rats with Ischemic Cardiomyopathy

Ping Zhang

Electrocardiogram Room, Zhuji People's Hospital of Zhejiang Province

[Abstract] Objective: Ischemic cardiomyopathy (ICM) is a chronic myocardial injury resulting from prolonged myocardial ischemia. This study aimed to investigate the protective effects of schisandrin B (Sch B) on cardiac function and myocardial fibrosis in a rat model of ICM. Methods: Sprague-Dawley rats were divided into sham, model, and Sch B treatment groups. An ICM model was established by ligation of the left anterior descending coronary artery, followed by intraperitoneal administration of Sch B for four weeks. Cardiac function was evaluated by echocardiography, and the expression levels of fibrosis-related proteins in myocardial tissue were detected by Western blot. Results: Compared with the model group, Sch B treatment significantly improved left ventricular ejection fraction and fractional shortening in ICM rats ($P < 0.05$) and downregulated the protein expression of TGF- β 1 and collagen I in myocardial tissue ($P < 0.05$). Conclusion: Sch B markedly improves cardiac function and inhibits myocardial fibrosis in rats with ICM.

[Key words] Schisandrin B; Ischemic cardiomyopathy; Cardiac function; Myocardial fibrosis

引言

缺血性心肌病 (ischemic cardiomyopathy, ICM) 是一种由长期慢性心肌缺血导致部分心肌纤维化，进而引起心脏收缩与舒张功能受损的临床综合征^[1]。随着冠心病发病率不断攀升，ICM 已成为顽固性心力衰竭的主要病因之一，其 5 年病死率高达 50%~84%^[2]。目前，临床治疗主要依赖血运重建及心力衰竭等常规治疗方案，但难以逆转已发生的心肌重构，导致 ICM 患者的远期预后仍不理想^[3]。因此，寻找能够有效改善 ICM 患者心功能的药物具有重要的临床意义。

心肌重构是 ICM 进展的核心病理基础。长期缺血可导致心肌细胞丢失、成纤维细胞活化及细胞外基质过度沉积，最终诱发心肌纤维化^[4]。这一过程不仅损害心脏的收缩功能，还降低心室顺应性，进一步加剧心力衰竭的进展。因此，抑制心肌纤维化已成为改善 ICM 患者预后的关键治疗策略之一^[5]。

五味子乙素 (schisandrin B, Sch B) 是中药北五味子中含量最高的联苯环辛烯类木脂素，具有抗氧化、抗炎、抗纤维化等多种生物活性^[6]。既往研究表明，Sch B 可减轻心肌缺血再灌注损伤^[7]，抑制血管紧张素 II 诱导的心脏成纤维细

胞增殖与胶原沉积^[8], 并改善房颤大鼠的心房纤维化及心功能障碍^[9]。然而, Sch B 对 ICM 是否具有保护作用, 目前尚未见报道。

本研究拟通过结扎冠状动脉前降支构建 ICM 大鼠模型, 系统评估 Sch B 对 ICM 大鼠心功能及心脏纤维化的影响, 旨在为 ICM 的临床治疗提供新的候选药物。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠, 体重 220~250 g, 购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[许可证号: SCXK (浙) 2023-0001]。大鼠饲养于清洁环境中, 温度控制在 22±2℃, 相对湿度 50%±10%, 采用 12 小时光照/12 小时黑暗循环, 自由进食饮水。

1.1.2 主要试剂与抗体

五味子乙素(纯度≥98%)购自美国 Sigma-Aldrich 公司; 兔抗大鼠 TGF-β1、Collagen I、GAPDH 单克隆抗体及 HRP 标记的山羊抗兔二抗购自美国 Cell Signaling Technology 公司; BCA 蛋白定量试剂盒、ECL 化学发光液购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 ICM 大鼠模型建立与分组

采用左冠状动脉前降支结扎法构建 ICM 模型。具体步骤如下: 大鼠经腹腔注射 10%水合氯醛(3.5 mL/kg)麻醉后, 行气管插管并连接小动物呼吸机。于左侧第3~4肋间开胸, 暴露心脏, 在肺动脉圆锥与左心耳之间找到左冠状动脉前降支, 用 6-0 丝线结扎。逐层关胸后, 将大鼠单笼饲养, 连续 3 天腹腔注射青霉素(40 万 U/天)以预防感染。术后 4 周可形成稳定的缺血性心肌病模型。大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为 3 组(n=6/组): 假手术组: 开胸后仅穿线不结扎, 术后给予等体积生理盐水腹腔注射; 模型组: 结扎前降支, 术后给予等体积生理盐水腹腔注射; Sch B 治疗组: 结扎前降支, 术后给予 Sch B 40 mg/kg/d 腹腔注射治疗。将 Sch B 溶于生理盐水中, 术后第 2 天开始给药, 每日 1 次, 连续 2 周。

1.2.2 心功能检测

末次给药后 24 小时, 采用 Vevo 2100 小动物超声成像系统检测大鼠心功能。大鼠经异氟烷吸入麻醉后, 取左心室长轴切面和短轴切面, 测量左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD), 并计算左室射血分数(LVEF)和左室短轴缩短率(LVFS)。每个样本连续测量 3 个心动周期, 取平均值。

1.2.3 组织样本采集

超声检测结束后, 大鼠经过量麻醉处死, 迅速开胸取出

心脏, 用预冷 PBS 冲洗干净。心脏组织经液氮速冻后转移至 -80℃ 保存, 用于后续检测。

1.2.4 Western blot 检测

取梗死区边缘的心肌组织, 加入含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取总蛋白, 采用 BCA 法测定蛋白浓度。取 30 μg 蛋白经 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离后, 转移至 PVDF 膜。用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 小时, 分别加入 TGF-β1 (1:1000)、Collagen I (1:1000)、GAPDH (1:5000) 一抗, 4℃ 孵育过夜。TBST 洗涤 3 次后, 加入 HRP 标记的二抗 (1:5000), 室温孵育 1 小时。采用 ECL 化学发光法显影, Image J 软件分析条带灰度值, 以 GAPDH 为内参计算目的蛋白相对表达量。

1.2.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 组间两两比较采用 LSD-t 检验。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Sch B 可改善 ICM 大鼠的心脏功能

超声心动图检测结果显示, 与假手术组相比, 模型组大鼠 LVEF 和 LVFS 显著降低(P<0.05), 表明 ICM 模型构建成功。与模型组相比, Sch B 治疗组大鼠 LVEF 和 LVFS 均显著升高(P<0.05), 见表 1。

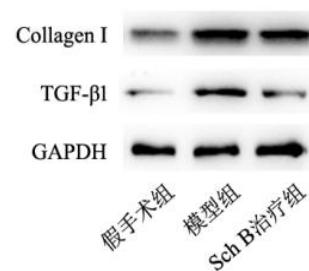
表 1 Sch B 对 ICM 大鼠心脏功能的保护作用

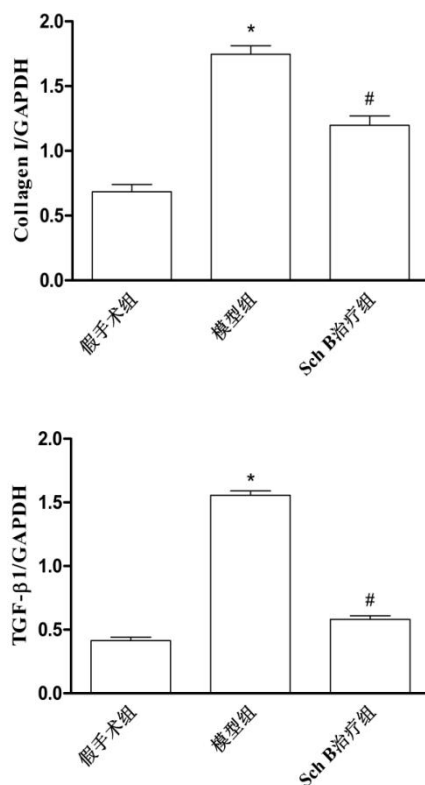
项目	假手术组	模型组	Sch B 治疗组	F	P
LVEF(%)	72.72±3.85	41.29±4.53*	52.93±4.31#	84.313	<0.01
LVFS(%)	57.13±0.93	32.79±0.83*	45.35±0.98#	1063.837	<0.01

注: LVEF: 左室射血分数, LVFS: 左室短轴缩短率; 与假手术组比较, *P<0.05; 与模型组比较, #P<0.05。

2.2 Sch B 减轻 ICM 大鼠心脏纤维化

Western blot 检测结果显示, 与假手术组相比, 模型组大鼠心肌组织中 TGF-β1 和 Collagen I 蛋白表达水平均显著升高(P<0.05)。与模型组相比, Sch B 治疗组大鼠心肌组织中 TGF-β1 和 Collagen I 蛋白表达水平均显著降低(P<0.05), 见图 1。





*: 与假手术组比较, $P < 0.05$; 与模型组比较, $P < 0.05$ 。

图1 Sch B抑制ICM大鼠心肌组织中纤维化相关蛋白表达

3 讨论

本研究探讨了Sch B对ICM大鼠的保护作用,结果显示Sch B可显著改善ICM大鼠的心脏功能,并下调心肌组织中TGF- β 1和Collagen I蛋白的表达水平。上述发现提示,Sch B可能通过抑制心肌重构与心脏纤维化,在ICM大鼠体内发挥心脏保护作用。

ICM的病理本质在于长期冠状动脉供血不足所导致的心肌细胞进行性丢失及细胞外基质重构。在这一过程中,心肌纤维化是核心病理环节:一方面,成纤维细胞被激活并转化为肌成纤维细胞,大量合成并分泌胶原蛋白等细胞外基质成分;另一方面,基质金属蛋白酶表达失衡,胶原降解能力减弱,最终导致胶原过度沉积^[10]。TGF- β 1是驱动纤维化进程的关键细胞因子,主要通过激活下游Smad信号通路,促进成纤维细胞活化及胶原合成^[11]。本研究结果显示,模型组大鼠心肌组织中TGF- β 1和Collagen I蛋白表达水平显著上调,证实了ICM可诱发心肌纤维化。心肌纤维化不仅是心功能下降的直接原因,也为后续心律失常、心力衰竭等并发症的发生奠定了结构基础^[12]。因此,抑制心肌纤维化是ICM治疗的重要干预靶点。

五味子乙素是从中药五味子中提取的主要木脂素类活性成分,具有抗氧化、抗炎及保肝等多种药理作用。华海燕

等研究发现,Sch B可通过抑制TGF- β 1/Smad信号通路减轻血管紧张素II诱导的心肌纤维化^[13];张文祥等进一步揭示,Sch B可抑制心脏成纤维细胞增殖及胶原沉积,其机制与调控PI3K/Akt/P27kip1信号通路密切相关^[14]。本研究在此基础上证实,在ICM动物模型中,Sch B可下调TGF- β 1和Collagen I蛋白表达,表明其具有明确的抗纤维化作用。

心肌纤维化是导致心室壁僵硬增加、顺应性下降,从而直接损害心脏舒张功能的主要原因之一;同时,纤维化区域心肌细胞减少、收缩单元丧失,会进一步削弱心脏收缩功能^[15]。本研究中,Sch B显著改善了ICM大鼠的心脏功能,提示其抗纤维化作用可能是改善心脏功能的核心机制之一。

尽管本研究取得初步成果,但仍存在一定局限性:首先,Sch B抗纤维化的具体分子机制尚未完全阐明,后续可采用通路特异性抑制剂进行深入验证;其次,本研究主要从抗纤维化角度阐述Sch B的治疗作用,后续可挖掘更多保护机制;此外,Sch B的最佳给药剂量、给药途径及用药频率仍需系统优化。

4 结论

Sch B可显著改善ICM大鼠的心脏功能,其作用机制与抑制心肌纤维化有关。本研究首次证实Sch B对ICM具有多维度的保护作用,为ICM的临床治疗提供了新的候选药物,也为传统中药五味子的现代应用拓展了新的方向。

[参考文献]

- [1]张瑾怡,张世忠.心血管疾病与心理疾病流行病学及相关机制研究新进展[J].中国全科医学.2024,27(8):893-899.
- [2]李广运,吕树志,李相芬,等.左西孟旦联合rhBNP对缺血性心肌病患者心力衰竭的改善作用及对ITBVI、Copeptin的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(3):297-301.
- [3]马凌云,冯广智,丁国斌,等.缺血性心肌病患者临床特征及预后影响因素分析[J].中国循证心血管医学杂志.2022,14(2):214-216.
- [4]周子默,周驰,杨雅元,等.心肌纤维化的发病及治疗研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2022,36(5):452-456.
- [5]郭静,卫雷,李鹤飞,等.红花黄色素调节TGF- β 1/Smads通路对糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化的影响[J].河北医学,2025,31(1):40-46.
- [6]李智,李汶泽,倪秀一,等.五味子提取物及其有效成分对心血管疾病的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2023,46(8):1827-1832.
- [7]赵志成,刘贵军.基于NF- κ B/MAPK通路探讨五味子甲素对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2024,22(18):3299-3305.
- [8]梁子涵,尹兰兰.五味子提取物及其活性成分抗炎作用

的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2023,39(11):1657-1661.

[9]黄艳冰,陈伟文,黄燕龙,等.五味子乙素对心肌梗死后大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(7):999-1003.

[10]徐丹,董朝阳,郭睿,等.基于心康冲剂调控慢性心力衰竭大鼠 JAK2/STAT3 通路抗心肌纤维化的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2023,43(8):1388-1393.

[11]张冠楠,牛丕莲,井瑞欣,等.芦丁对 TGF- β 1 诱导的心肌成纤维细胞纤维化的影响[J].天津中医药,2025,42(1):71-77.

[12]贾婉茹,项欣,王璐,等.慢性心力衰竭患者临床特征及心血管不良事件的危险因素分析[J].中国循证心血管医学杂志,2024,16(3):304-306.

[13]华海燕,严杰,秦宇芬.五味子乙素通过抑制心肌细胞

凋亡减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的实验研究[J].中国临床药理学与治疗学.2022,27(8):848-856.

[14]张文祥,顾惠贤,陈鹏德,等.复方玉液汤通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制糖尿病大鼠心肌细胞凋亡和炎症反应[J].南方医科大学学报,2024,44(7):1306-1314.

[15]毕小容,邓君,裴海峰,等.注射用重组人脑利钠肽联合尼可地尔治疗老年缺血性心肌病心力衰竭的临床疗效分析[J].老年医学与保健,2023,29(5):937-941.

作者简介：

张萍（1989-），女，汉族，诸暨人，本科，主管技师，心电图室。

基金项目：

诸暨市医药卫生课题项目：2023YW070。