

加味桃核承气汤对糖尿病心肌病大鼠NLRP3炎症小体的影响

张亚楠^{1,2}, 丁英钧^{1,2}, 徐华洲¹, 李子良¹, 司秋菊^{1,2*}

(1. 河北中医学院, 石家庄 050200;

2. 河北中医学院中西医结合研究所, 河北省中西医结合肝肾病证研究重点实验室, 石家庄 050200)

[摘要] 目的:探讨加味桃核承气汤对糖尿病心肌病大鼠NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体激活的影响。方法:选取3~4周龄SPF级雄性SD大鼠,随机分为正常组和造模组。造模组大鼠采用高脂饲料喂养4周后,给予链脲佐菌素(STZ)腹腔注射($35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)制备糖尿病大鼠模型,再按照空腹血糖随机分为模型组、加味桃核承气汤低、高剂量组($11.7, 23.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、盐酸二甲双胍组($67.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。各组连续灌胃给药8周后经超声成像平台检测大鼠心脏功能及结构。股动脉取血检测大鼠空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TC)、总胆固醇(TG);苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠心肌病理形态学改变;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测大鼠血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)及白细胞介素-18(IL-18)水平;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF- κ B p65蛋白表达的影响。结果:与正常组比较,模型组大鼠FBG、TC、TG水平显著升高($P<0.01$),左室射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS)明显降低($P<0.05$),HE染色可见心肌细胞肥大、心肌纤维化,血清中IL-1 β 、IL-18含量及心肌组织NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF- κ B p65蛋白表达均显著增高($P<0.01$)。与模型组比较,加味桃核承气汤低、高剂量组及二甲双胍组可有效降低大鼠FBG、TC、TG水平($P<0.05$),EF、FS均明显改善($P<0.05$),大鼠心肌组织病理学损伤明显改善,同时血清IL-1 β 、IL-18含量及心肌组织NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF- κ B p65蛋白表达均明显降低($P<0.05$),其中加味桃核承气汤高剂量组改善更明显。结论:桃核承气汤加味可通过抑制NLRP3炎症小体激活从而发挥保护心肌作用。

[关键词] 加味桃核承气汤; 糖尿病心肌病; NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体; 炎症反应

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)16-0059-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220780

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220208.1057.002.html>

[网络出版日期] 2022-02-08 11:02

Effect of Modified Taohe Chengqitang on NLRP3 Inflammasomes in Rats with Diabetic Cardiomyopathy

ZHANG Yanan^{1,2}, DING Yingjun^{1,2}, XU Huazhou¹, LI Ziliang¹, SI Qiuju^{1,2*}

(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China;

2. Hebei Key Laboratory of Integrative Medicine of Liver-Kidney Patterns, Institute of Integrative Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of modified Taohe Chengqitang on NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation in rats with diabetic cardiomyopathy. **Method:** SPF male SD rats aged 3-4 weeks were randomly divided into a normal group and an experimental group. The rats in the experimental group were fed on a high-fat diet for 4 weeks and then received intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) at $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ to induce the diabetes model. The rats in the experimental group were randomly divided into model group, low- and high-dose modified Taohe Chengqitang groups ($11.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and $23.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), and metformin hydrochloride group ($67.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) according to the fast blood glucose (FBG).

[收稿日期] 2021-12-13

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2019423089)

[第一作者] 张亚楠,在读硕士,从事中医药防治心血管疾病的机制研究,E-mail:18833446990@163.com

[通信作者] * 司秋菊,教授,硕士生导师,从事中医药防治心血管疾病的机制研究,E-mail:siqiuju@163.com

The cardiac function and structure of rats were detected by ultrasonic imaging after 8 weeks of continuous intragastric administration. Blood samples from the femoral artery were collected to detect FBG, triglyceride (TC), and total cholesterol (TG) of rats. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes in rat myocardium. Serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein expression of NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), cysteinyl aspartate-specific protease 1 (Caspase-1), and phosphorylated nuclear factor kappa-B p65 (p-NF- κ B p65) in the myocardium was detected by Western blot. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed increased levels of FBG, TC, and TG ($P<0.01$), decreased left ventricular ejection fraction (EF) and left ventricular fractional shortening (FS) ($P<0.05$), myocardial hypertrophy and myocardial fibrosis as revealed by HE staining, increased serum levels of IL-1 β and IL-18 and protein expression of NLRP3, ASC, Caspase-1, and p-NF- κ B p65 in myocardial tissues ($P<0.01$). Compared with the model group, the modified Taohe Chengqitang groups and the metformin group showed reduced levels of FBG, TC, and TG ($P<0.05$), restored EF and FS ($P<0.05$), improved pathological changes in myocardial tissues, and decreased serum levels of IL-1 β and IL-18 and protein expression of NLRP3, ASC, Caspase-1, and p-NF- κ B p65 in myocardial tissues ($P<0.05$). The improvement was more significant in the high-dose modified Taohe Chengqitang group ($P<0.05$). **Conclusion:** Modified Taohe Chengqitang can protect the myocardium by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasomes.

[Keywords] modified Taohe Chengqitang; diabetic cardiomyopathy; NLRP3 inflammasome; inflammatory response

糖尿病心肌病(DCM)发病机制复杂,包括代谢障碍、氧化应激、炎症反应、钙离子稳态失衡等途径,其中炎症反应发挥关键作用^[1],特别是在心肌细胞大量表达的NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体。研究证实抑制NLRP3炎症小体过度激活状态可有效减轻DCM患者心肌损伤,因此NLRP3炎症小体成为潜在的治疗靶点而备受关注。

桃核承气汤出自《伤寒杂病论》,本为泄热下瘀之基础方,再加黄芪、生地黄、麦冬等补益气阴之品,正邪兼顾,功善益气养阴、活血化瘀,恰和糖尿病“气阴两虚、瘀热互结”之病机。临床应用加味桃核承气汤防治糖尿病及其并发症,疗效确切^[2-3]。现代医学研究表明,桃核承气汤化裁方可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)通路激活、降低大鼠心脏组织缓激肽 β (Bradykinin β) mRNA表达,改善糖尿病大鼠心肌缺血状态,达到治疗DCM大鼠大血管病变作用^[4-5]。但加味桃核承气汤是否通过抑制NLRP3炎症小体活化从而对抗糖尿病心肌病,目前报道尚少。本研究拟建立大鼠DCM模型,观察加味桃核承气汤对DCM大鼠NLRP3炎症小体活化的影响,旨在探讨加味桃核承气汤治疗DCM的作用机制。

1 材料

1.1 动物 3~4周龄SPF级健康雄性SD大鼠48只,体质量101~125 g,由维通利华公司提供,动物生

产合格证号SCXK(京)2016-0006。河北中医学院河北省中西医结合肝肾病证研究重点实验室动物房饲养,温度控制在(23 \pm 2) $^{\circ}$ C,相对湿度45%~60%,每日黑暗和光照交替12 h。本实验经过河北中医学院实验动物伦理委员会批准,伦理审批号DWLL2020088。

1.2 药物与试剂 加味桃核承气汤由黄芪30 g,生地黄20 g,麦冬20 g,桃仁15 g,丹参20 g,桂枝10 g,大黄6 g,芒硝5 g,生甘草4 g组成,药物饮片均购自河北中医学院国医堂药房。中药浸泡后煎煮30 min,生大黄后下,煎煮完成后加入芒硝,合并两次水煎液并浓缩至含生药质量浓度为1.97 g \cdot mL⁻¹。盐酸二甲双胍(格华止,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字ABT0011);链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司,批号V900890);空腹血糖(GLU)试剂盒(贝克曼库尔特实验系统有限公司,批号AUZ3700);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)试剂盒(南京建成生物工程有限公司,批号分别为A110-1-1、A110-1-1);白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(上海森雄科技实业有限公司,批号分别为SXR026、SXR040);苏木素-伊红(HE)染液(珠海贝索生物技术有限公司,批号BA4025);NLRP3一抗、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)一抗、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)

一抗、磷酸化(p)-NF- κ B一抗(北京博奥森生物技术有限公司,批号分别为bs-10021R、bs-6741R、bs-0169R、bs-3485R);辣根过氧化物酶酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号ZB-2301); β -肌动蛋白(β -actin)抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号bs-0061R)。

1.3 仪器 D3024R型离心机(北京DragonLab公司);synergy H1型酶标仪(德国Biotec公司);7170A型全自动生化仪;CM1950型冰冻切片机(德国Leica公司);Flurochem 9900-50型数字凝胶成像系统(美国Alpha Innotech公司);Kodak Image Station 2000MM成像系统(美国Kodak公司);Mini-TransBlot型转膜仪、Quantity one灰度分析软件(美国Bio-Rad公司)。

2 方法

2.1 模型建立及实验分组 所有大鼠适应性喂养1周,随机选取8只为正常组,予以普通饲料喂养4周,其余40只大鼠高脂饲料喂养4周后按照单次 $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量腹腔注射STZ溶液(临用前溶于 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、pH 4.6的无菌柠檬酸盐缓冲液中,终浓度为1%),建立2型糖尿病模型^[6]。分别在3 d及7 d后测定大鼠FBG,若连续2次结果均 $\geq 16.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,且伴有饮多、食多及多尿症状者可视为造模成功。剔除未造模成功大鼠8只,将成模大鼠随机分为模型组、加味桃核承气汤低、高剂量组和二甲双胍组、正常组,每组8只,共5组大鼠。人与大鼠等效剂量 $11.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 作为加味桃核承气汤低剂量组,2倍剂量 $23.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 作为加味桃核承气汤高剂量组,二甲双胍组按照等效剂量 $67.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的标准溶于蒸馏水,给药体积均为 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$;同时正常组和模型组给予等体积蒸馏水,各组灌胃时间均为8周。

2.2 空腹血糖、血脂检测 给药前采用血糖仪检测各组大鼠空腹血糖水平;给药结束后,将大鼠禁食不禁水12 h,用戊巴比妥钠麻醉并股动脉取血。全血样品以 $2\ 500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min(离心半径10 cm,下同),分离血清,采用生化分析仪测定大鼠空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)的水平。

2.3 ELISA检测大鼠血清IL-1 β 、IL-18含量 大鼠股动脉采血,采血后 $2\ 500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,分离血清。采用ELISA法测定血清中IL-1 β 和IL-18的水平,实验步骤严格按试剂盒说明书执行。

2.4 大鼠心脏结构及功能检测

2.4.1 超声心动图检测 药物干预8周后,采用超声成像系统检测各组大鼠心功能,大鼠吸入异氟烷麻醉,后剃除四肢及胸部毛,观察大鼠左心室射血分数(EF)、左心室短轴缩短率(FS)数值,若EF、FS数值降低,说明DCM大鼠造模成功。

2.4.2 HE染色观察心脏组织病理形态学变化 心脏超声检查结束后随即处死大鼠,迅速取出心脏,分离心室肌,常规固定并进行石蜡切片,进行HE染色,普通光学显微镜下观察。

2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织ASC、Caspase-1、NLRP3、p-NF- κ B p65蛋白表达水平 剪取适量大鼠心肌组织,加入RIPA细胞裂解液, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜裂解。 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,测定蛋白浓度。根据蛋白定量结果,加入相应体积的总蛋白样品与2 \times 蛋白质上样缓冲液, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性10 min,进行SDS-PAGE电泳分离,转至PDVF膜,置于封闭液中封闭2 h。于封闭后的膜滴加目的蛋白一抗(1:700) $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日1 \times PBST洗涤3次,滴加相应二抗室温孵育90 min后PBST洗膜,显色并曝光,采用Quantity one软件测定目的条带灰度值。

2.6 统计学处理 所有资料使用SPSS 21.0统计软件进行处理,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对DCM大鼠FBG、TC、TG的影响 治疗前,与正常组比较,模型组大鼠FBG水平显著升高($P<0.01$);治疗后,与正常组比较,模型组FBG、TC、TG水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,加味桃核承气汤低、高剂量组及二甲双胍组FBG、TC、TG明显下降($P<0.05$),且加味桃核承气汤高剂量组较剂量组改善更为明显($P<0.05$)。见表1。

3.2 对DCM大鼠血清IL-1 β 、IL-18的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清中IL-1 β 、IL-18水平明显升高($P<0.05$);灌胃给药8周后,与模型组比较,各治疗组血清IL-1 β 、IL-18水平明显下降,且加味桃核承气汤高剂量组下降更明显($P<0.05$)。见表2。

3.3 对DCM大鼠心脏功能的影响 与正常组比较,模型组EF、FS水平明显降低($P<0.05$);与模型组比较,灌胃给药治疗8周后,各治疗组EF、FS数值升高($P<0.05$),且3组之间差异无统计学意义。见图1、表3。

3.4 对DCM大鼠心肌组织病理形态学影响 正常

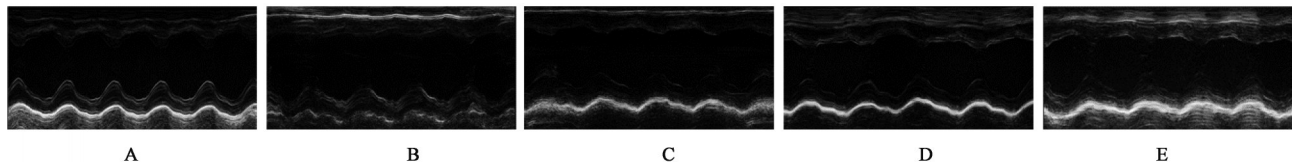
表 1 加味桃核承气汤对 DCM 大鼠 FBG、TC、TG 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	治疗前 FBG	治疗后 FBG	治疗后 TC	治疗后 TG
正常组		4.95±0.54	5.67±0.62	1.97±0.05	1.31±0.21
模型组		18.89±1.31 ¹⁾	23.20±2.05 ¹⁾	10.25±0.65 ¹⁾	5.69±0.78 ¹⁾
加味桃核承气汤低剂量组	11.7	18.61±0.96	15.15±1.25 ²⁾	5.63±0.41 ²⁾	3.76±0.21 ²⁾
加味桃核承气汤高剂量组	23.4	18.35±1.36	9.22±1.22 ^{2,3)}	3.63±0.27 ^{2,3)}	1.68±0.17 ^{2,3)}
二甲双胍组	0.07	18.42±1.06	10.60±0.60 ^{2,3)}	3.11±0.12 ^{2,3)}	1.89±0.32 ^{2,3)}

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$;与加味桃核承气汤低剂量组比较³⁾ $P<0.05$ (表 2 和表 4 同)

表 2 加味桃核承气汤对 DCM 大鼠 IL-1 β 、IL-18 影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	IL-1 β	IL-18
正常组		13.82±0.35	29.76±0.49
模型组		27.91±1.35 ¹⁾	67.76±3.58 ¹⁾
加味桃核承气汤低剂量组	11.7	22.40±0.91 ²⁾	43.89±1.99 ²⁾
加味桃核承气汤高剂量组	23.4	16.80±0.88 ^{2,3)}	33.19±2.64 ^{2,3)}
二甲双胍组	0.07	18.20±1.43 ^{2,3)}	32.39±2.35 ^{2,3)}



注:A.正常组;B.模型组;C.加味桃核承气汤低剂量组;D.桃核承气汤高剂量组;E.二甲双胍组(图 2、图 3 同)

图 1 加味桃核承气汤对 DCM 大鼠心脏功能的影响

Fig. 1 Effect of modified Taohe Chengqitang on cardiac function of DCM rats

表 3 加味桃核承气汤对 DCM 大鼠 EF、FS 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	EF	FS
正常组		79.46±2.51	50.23±2.36
模型组		59.76±7.21 ¹⁾	33.32±5.13 ¹⁾
加味桃核承气汤低剂量组	11.7	70.02±2.30 ²⁾	40.90±2.21 ²⁾
加味桃核承气汤高剂量组	23.4	75.60±3.62 ²⁾	46.14±3.48 ²⁾
二甲双胍组	0.07	75.10±0.78 ²⁾	45.87±0.72 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$

组大鼠心肌纤维呈柱状或分支柱状,胞浆呈弱嗜酸性,排列规整,可见明显横纹,细胞核为椭圆形,位于细胞中央,心肌纤维之间以闰盘相连;心肌纤维间少量的结缔组织中毛细血管丰富。模型组大鼠心肌纤维肥大,排列紊乱,胞浆嗜酸性增强,横纹不清,细胞核深染;少数心肌纤维肿胀,胞浆染色浅淡;可见少量坏死与凋亡的心肌纤维,偶见心肌细胞脂肪变性及心肌纤维的过度收缩现象;心肌纤维间质毛细血管呈轻度扩张、充血、水肿与少量炎性细胞浸润,可见轻度纤维化。加味桃核承气汤低剂

量组大鼠心肌纤维仍然肥大,排列紊乱,胞浆嗜酸性增强,横纹模糊不清,心肌纤维肿胀、轻度坏死与凋亡及心肌纤维过度收缩现象依然存在,未见心肌细胞脂肪变性;心肌间质纤维化减轻,毛细血管扩张、充血与炎性细胞浸润现象不明显。加味桃核承气汤高剂量组与二甲双胍组大鼠的心肌纤维与正常组者相似,排列规整,胞浆呈弱嗜酸性,横纹明显,细胞核椭圆形位于细胞中央;心肌间质未见明显纤维化现象,未见毛细血管扩张充血与炎细胞浸润。见图 2。

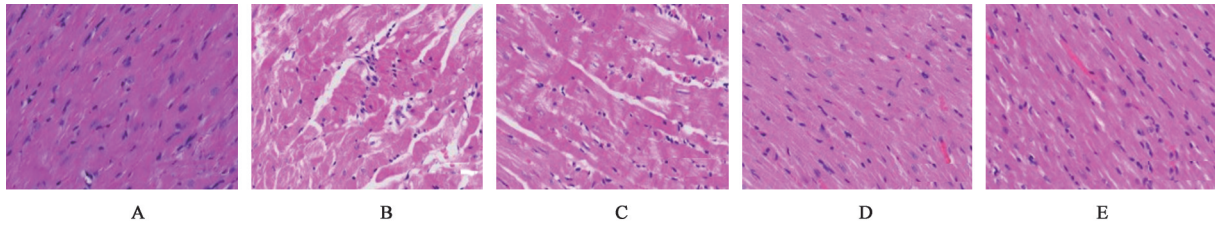


图2 加味桃核承气汤对DCM大鼠心肌组织病理形态学的影响(HE, ×400)

Fig. 2 Effect of modified Taohe Chengqitang on myocardial histopathology in DCM rats (HE, ×400)

3.5 对DCM大鼠心肌组织NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF-κB p65蛋白表达水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠心肌组织ASC、Caspase-1、NLRP3、p-NF-κB p65蛋白表达显著增加($P<0.01$);灌胃给药8周后,与模型组比较,加味桃核承气汤各

剂量组与二甲双胍组大鼠心肌组织ASC、Caspase-1、NLRP3、p-NF-κB p65蛋白表达显著降低,差异有明显统计学意义($P<0.05$),且加味桃核承气汤高剂量组较低剂量组改善更为明显($P<0.05$)。见表4、图3。

表4 加味桃核承气汤对DCM大鼠NLRP3、ASC、Caspase-1及p-NF-κB p65蛋白表达影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 4 Effect of modified Taohe Chengqitang on NLRP3, ASC, Caspase-1 and p-NF-κB p65 protein expression in DCM rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	NLRP3/ β -actin	ASC/ β -actin	Caspase-1/ β -actin	p-NF-κB p65/ β -actin
模型组		3.46±0.20 ¹⁾	2.30±0.05 ¹⁾	3.30±0.21 ¹⁾	2.41±0.67 ¹⁾
加味桃核承气汤低剂量组	11.7	2.80±0.16	1.86±0.08 ²⁾	2.75±0.08 ²⁾	1.97±0.45 ²⁾
加味桃核承气汤高剂量组	23.4	2.11±0.26 ²⁾	1.34±0.04 ^{2,3)}	2.02±0.07 ^{2,3)}	1.57±0.31 ^{2,3)}
二甲双胍组	0.07	1.50±0.27 ^{2,3)}	1.32±0.14 ^{2,3)}	1.78±0.44 ^{2,3)}	1.55±0.20 ^{2,3)}

注:设正常组各指标蛋白相对表达量为1

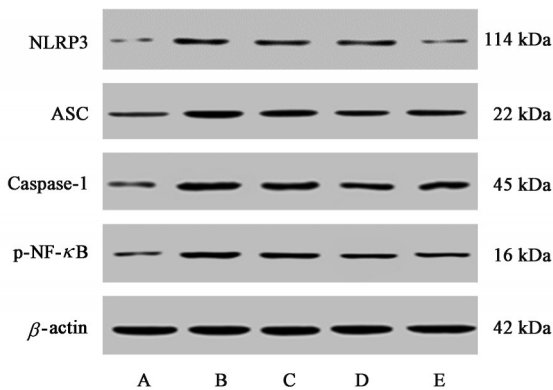


图3 各种大鼠NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF-κB p65蛋白电泳

Fig. 3 Electrophoresis of NLRP3, ASC, Caspase-1 and p-NF-κB p65 protein expressions in each group rats

4 讨论

中医学并无糖尿病心肌病对应病名,根据其临床表现,应该归属于中医学“消渴”“心悸”“胸痹”等范畴。熊曼琪教授认为“胃肠燥热”为糖尿病基本病因,燥热炽盛,耗气伤阴,灼血伤络,血行艰涩而成瘀血,涩滞心脉,故糖尿病心肌病基本病机为“气阴两虚,瘀热互结”^[7]。祝湛予教授提出,糖尿病日久其人伴见瘀血症状,并开创活血化瘀法治糖尿病之先河^[8]。桃核承气汤功善泄热下瘀^[9-10],临床应用广泛,不拘泥于膀胱蓄血证,凡是证属瘀热互结

者皆可加减应用。加味桃核承气汤由桃核承气汤加黄芪、麦冬、玄参、生地黄、丹参而成,大黄攻下瘀积,荡涤壅盛之热,芒硝咸寒,软坚散结,助大黄攻瘀泄热,桃仁滑利,善入血分而活血化痰,桂枝辛温,通阳理气,与大黄、芒硝、桃仁合用,相反相成,凉而不郁,气血同治,破血逐瘀;黄芪大补元气,健运中土。其活性成分黄芪多糖可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路活性,改善心功能,抑制心室重构,并减轻心肌损伤^[11-13];生地黄、麦冬性味甘寒质润,养阴生津又清热凉血,玄参咸寒润下,功善滋阴降火,三药合用以大补阴津,壮水制火;丹参入心经,功善活血祛瘀以疗胸痹心痛,研究表明丹参酮Ⅱ_A磺酸钠能够降低大鼠血清及心肌丙二醛(MDA),并提高一氧化氮(NO)含量,通过抑制氧化应激反应,从而保护心肌组织^[14-15];甘草护胃安中,调和诸药。全方益气养阴,泄热逐瘀,恰和糖尿病心肌病病机特点,邪正兼顾,攻补兼施。

DCM是由心脏超微血管病变和心肌代谢紊乱导致的心肌广泛局灶性坏死,以心肌肥大、间质纤维化、心肌舒张及收缩功能障碍为主要临床特点^[16-18],是糖尿病患者常见并发症和主要死亡原因之一。NLRP3炎症小体由NLRP3、ASC、Caspase-1组成^[19],其活化后会释放1L-1β、1L-18等炎症因子,

参与心脏炎症反应,导致心肌肥大、纤维化及心功能不全等病理改变^[20]。研究证实DCM动物心肌组织NLRP3炎症小体呈过度激活状态;基因沉默后的动物心脏炎症、心肌纤维化及心功能异常均得到显著改善^[21-22]。NF- κ B作为心肌组织炎症反应的重要转录因子,启动NLRP3的转录及表达,为NLRP3炎症小体活化提供物质基础^[23]。生理状态下,NF- κ B p65与抑制蛋白I κ B结合以三聚体形式呈现失活状态。相关刺激因素传递信号给IKK激酶,使I κ B蛋白磷酸化并将其从三聚体解离,促进NF- κ B p65磷酸化并易位至细胞核,继而p-NF- κ B p65参与调控NLRP3的基因与蛋白表达。NLRP3产生后在细胞质处于自我抑制状态,而持续高血糖状态将促使其活化。NLRP3与ASC通过pyrin结构域(PYD)结合,募集pro-Caspase-1并发生寡聚,为激活Caspase-1创造条件^[24]。具有活性的Caspase-1可以切割促白细胞介素-1 β (pro-IL-1 β)和促白细胞介素-18(pro-IL-18),并促进成熟IL-1 β 、IL-18分泌而诱发炎症级联反应及细胞焦亡,心肌细胞炎性坏死,造成心肌损伤^[25-26]。可以说,NLRP3炎症小体是DCM炎症反应的核心执行者,是参与和推动DCM发生发展的重要因素。因此,抑制NLRP3炎症小体过度活化是延缓DCM病程的关键手段。

本实验研究结果显示,模型组大鼠心肌组织NLRP3炎症小体(NLRP3、ASC、Caspase-1)蛋白表达显著增加,血清IL-1 β 、IL-18水平明显上升,且心脏超声及HE染色大鼠心脏结构与功能改变明显,提示大鼠心肌组织中NLRP3炎症小体过度活化,加速了DCM病情进展。中药干预8周后,DCM大鼠FBG、TC、TG下调,表明加味桃核承气汤可改善DCM大鼠血糖、血脂水平;HE染色及超声心动图表明加味桃核承气汤可明显改善DCM大鼠心功能及心室重构;ELISA和Western blot结果显示加味桃核承气汤可下调DCM大鼠血清IL-1 β 、IL-18含量及心肌组织NLRP3炎症小体(NLRP3、ASC、Caspase-1)、p-NF- κ B p65的蛋白表达,表明加味桃核承气汤可有效抑制NLRP3炎症小体活化,降低炎症因子水平,减轻炎症反应。

综上所述,本研究阐明了加味桃核承气汤可有效抑制NLRP3炎症小体过度活化,减轻心肌炎症反应,改善DCM大鼠的心脏功能,抑制心肌纤维化,延缓DCM病程进展。同时,随着桃核承气汤加味剂量增加,其抗炎、保护心肌作用越明显。研究证实NLRP3炎症小体是治疗糖尿病心肌病的潜在靶

点,为加味桃核承气汤治疗糖尿病心肌病提供了理论依据,丰富了中医药防治糖尿病心肌病的临床策略。但是,关于桃核承气汤加味的最佳服用剂量尚不明确,有待于进一步研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] WILLIAMS L J, NYE B G, WENDE A R. Diabetes-related cardiac dysfunction [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(2): 171-179.
- [2] 熊曼琪, 梁柳文, 林安钟, 等. 加味桃核承气汤治疗2型糖尿病的临床与实验研究[J]. *中西医结合杂志*, 1992, 12(2): 74.
- [3] 王廷春, 范冠杰, 欧翠柳. 加味桃核承气汤治疗糖尿病肾病138例临床观察[J]. *国医论坛*, 2000, 15(2): 10-12.
- [4] 邓小凤. 基于NF- κ B通路加味桃核承气汤及其化裁方防治糖尿病大血管病变的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [5] 范悦琳. 降糖三黄片对糖尿病大鼠心肌保护作用及对BRADYKININ β_1 调控机制的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [6] 汪悦, 杨阳, 邬颖华. 高能量饮食联合STZ诱导2型糖尿病肾病动物模型研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(92): 84-86.
- [7] 王学良, 朱章志, 熊曼琪, 等. 从心胃相关论治糖尿病心脏病[J]. *新中医*, 2009, 41(2): 5-6, 8.
- [8] 钱自奋. 祝谌予临床经验集[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993.
- [9] 于艳, 梁亮, 赵刚. 桃核承气汤联合中药灌肠治疗慢性肾功能衰竭的临床疗效及机制研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(3): 438-441.
- [10] 张玉鑫, 周冉冉, 陶晓华, 等. 谈桃核承气汤的方证要义与临床应用[J]. *世界中医药*, 2020, 15(14): 2175-2177.
- [11] 王瑜, 于瑞雪, 胡思博, 等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病模型大鼠的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(21): 2754-2758.
- [12] 曹征, 谢连娣, 范宗静, 等. 黄芪多糖联合lncRNA TUG1沉默对缺血再灌注人心脏微血管内皮细胞凋亡的影响[J]. *世界中医药*, 2021, 16(21): 3185-3190.
- [13] 王怡茹, 韦婧, 张一凡, 等. 黄芪中药制剂治疗糖尿病心肌病疗效的系统评价和Meta分析[J]. *世界中医药*, 2020, 15(18): 2717-2725, 2734.
- [14] 李彩蓉, 甘受益, 黄红霞. 丹参酮II_A磺酸钠对2型糖尿病大鼠心肌的保护作用[J]. *湖北科技学院学报: 医学版*, 2014, 28(6): 466-468.
- [15] 郑鹏, 王俊帅, 占大钱, 等. 丹参酮II_A通过NLRP3/Caspase-1信号通路对心肌成纤维细胞的保护作用[J]. *世界中医药*, 2021, 16(6): 916-919.
- [16] 冯新星, 陈燕燕. 糖尿病心肌病的研究进展[J]. *中国*

- 循环杂志, 2005, 30(1): 87-89.
- [17] MIKI T, YUDA S, KOUZU H, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and clinical features [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 149-166.
- [18] 施慧, 王靓, 方朝晖, 等. 丹蛭降糖胶囊干预糖尿病心肌损伤作用及机制的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(23): 5159-5165.
- [19] STROWIG T, HENAO-MEJIA J, ELINAV E, et al. Inflammasomes in health and disease [J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 278-286.
- [20] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-230.
- [21] SHAH M S, BROWNLEE M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes [J]. *Circ Res*, 2016, 118(11): 1808-1829.
- [22] WEN H, GRIS D, LEI Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(5): 408-415.
- [23] WANG S, ZHAO X, YANG S, et al. Salidroside alleviates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells by the TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 278: 48-53.
- [24] SHI Y. Caspase activation: Revisiting the induced proximity model [J]. *Cell*, 2004, 117(7): 855-858.
- [25] MANGAN M, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [26] YU ZW, ZHANG J, LI X, et al. A new research hot spot: The role of NLRP3 inflammasome activation, a key step in pyroptosis, in diabetes and diabetic complications [J]. *Life Sci*, 2020, 240: 117138.

[责任编辑 周冰冰]

·书讯·

医养结合护理对老年高血压患者血压控制的影响 ——评《老年病护理管理学》

高血压是最常见的心血管疾病,与遗传、环境、年龄、生活习惯等密切相关,发病机制及病因非常复杂。老年性高血压是指年龄60岁以上,血压持续或非同日3次以上超过高血压诊断标准,即收缩压 ≥ 140 mmHg,和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,称为老年性高血压。按照高血压三级预防原则,长期对中老年高血压患者进行精心的护理,包括病情监测、健康教育、心理护理、饮食调节、运动干预等,改变危害健康的生活方式,有效控制血压,防止并发症的发生。老年高血压的特点主要是血压波动大,夜间或清晨出现血压升高,或在进行体检测量血压时发现血压升高。部分患者也会出现一些非特异性症状,比如感觉头痛、头晕、疲劳、心悸等,可以导致心、脑、肾组织等靶器官受损,出现相应的症状。

《老年病护理管理学》由侯金荣主编,吉林科学技术出版社2019年出版。本书对老年病护理管理进行了详细探究。内容分十四章展开论述,其第一章和第二章对老年病护理管理的基本理论进行了分析。第三章和第四章分别对老年患者的日常生活护理,常见症状和体征护理进行了概述。第五章至第十三章针对不同科室的老年疾病护理展开了全面探究,包括呼吸系统、消化系统、神经系统、循环系统、内分泌系统、泌尿系统、血液系统、感官系统、骨科系统等。第十四章阐述了老年患者的临终关怀。该书介绍了综合护理干预对老年高血压患者的效果及对血压指标的影响,对护理人员的工作带来一定的帮助。在常规的护理的基础上,加进医养结合干预,对患者进行病情监测、健康教育、心理疏导、饮食调节、运动干预等能更好地帮助患者有效地控制血压,提高生活质量。住院患者每日由主管医生、责任护士进行查房,对患者血压和其他危险因素进行分级,记录症状、体征和靶器官损害的评估,掌握患者病情及身体、心理、社会情况,指导患者严格遵循医嘱用药,有头晕、头痛、恶心等症状立即就医。让患者正确掌握用药方法和规律,提高患者用药依从性,从而更好地保持血压平稳。对老年患者每月开展高血压相关知识讲座一次,包括平衡膳食、限盐少脂、适量活动、控制体重、戒烟限酒、避免情绪紧张等。采用医护人员面对面指导、跟踪随访等方式进行健康教育,向患者讲解测量血压的正确方法和注意事项,以减少患者的焦虑感,给予针对性的解释、疏导。在老年高血压患者治疗过程中,患者的饮食习惯和饮食方案对血压的控制影响较大,所以对患者要进行正确的饮食、健康知识和进行运动指导。老年高血压患者运动以有氧训练或耐力性运动为主,如慢走、太极拳、保健操等。根据老年高血压患者身体情况,选择合适的训练强度,由责任护理员陪伴指导,进行合适的运动量可使远端血管扩张,心脏输出量减少,血压下降。避免随意增加运动量或延长锻炼时间,避免做比赛性强的活动。运动锻炼宜小不宜大,宜慢不宜快,因为大而快的运动量既会引起头痛、头晕等症状,也可能产生脑血管意外以及心绞痛。合适的运动量,则可使远端血管扩张,心脏输出量减少,血压下降。老年高血压患者接受医养结合护理干预后,相比较传统的常规护理度更高,能使血压指标稳定,可以显著地缓解患者焦虑、紧张的情绪,使老年生活质量提高。

《老年病护理管理学》是护理学的一门专业课程,在生物-心理-社会医学模式和现代护理观的指导下,研究在医院、社区、家庭等环境中对老年人实施整体护理的一门重要的护理学科。老年护理的任务是通过教学使学生在已有的基础护理、健康评估、临床护理、预防保健和相关的医学、人文科学知识的基础上结合老年期身心变化和老年病的特点,运用现代老年护理理论和沟通技巧,通过护理程序对老人进行健康评估和整体护理,从而达到延缓衰老,满足老年人的健康需求既提高生活质量,达到健康老龄化的现代老年护理目标。同时便于医学院学生的自我学习,也适合专科学生和临床、社区在职护士学习。

(作者赵俊霞,河北北方学院附属第一医院,河北张家口 075000)