

壮通饮预处理对冠心病血瘀证大鼠 Ang II, AT-1R, Cx43 及其对再灌注损伤的影响

黄小珊¹, 张世田², 唐汉庆^{2*}, 黄岑汉², 刘燕平¹, 蓝凤齐¹, 赵秋华², 李克明²

(1. 广西中医药大学, 南宁 530000; 2. 右江民族医学院, 广西百色 533000)

[摘要] **目的:**观察壮通饮(Zhuangtongyin, ZTY)对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞的血管紧张素Ⅱ(AngⅡ), 血管紧张素Ⅱ1型受体(AT-1R), 缝隙连接蛋白43(Cx43)mRNA表达水平和蛋白水平的影响, 并探讨ZTY预处理在大鼠心肌缺血再灌注损伤过程中对大鼠心肌细胞的保护机制。**方法:**采用随机分组的方法将SPF级SD大鼠分为空白组, 假手术组(只穿线, 不结扎), 模型组, 壮通饮低、中、高剂量组(6.8, 13.6, 27.2 g·kg⁻¹)和复方丹参组(0.08 g·kg⁻¹)。连续灌药4周后, 通过结扎左冠状动脉前降支30 min, 再灌注60 min, 建立冠心病血瘀证再灌注损伤模型, 术中监测大鼠心电图指标, 记录心律失常发生情况, 再灌注结束后, 取下心脏组织, 用实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测大鼠心肌组织中AngⅡ, AT-1R, Cx43 mRNA的表达水平, 用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠心肌组织中AT-1R, Cx43的蛋白表达水平。**结果:**壮通饮各剂量组和模型组比较均可以减少心肌缺血再灌注损伤模型大鼠心律失常的发生($P < 0.05$)。与空白组、假手术组比较, 模型组、壮通饮各剂量组、复方丹参组的AngⅡ, AT-1R mRNA表达均上调, Cx43 mRNA表达均下降($P < 0.05$)。与模型组比较, 壮通饮各剂量组、复方丹参组的AngⅡ, AT-1R mRNA表达均下降, Cx43 mRNA表达均上升, 各剂量组之间, 中剂量组AngⅡ, AT-1R mRNA下降, Cx43 mRNA表达上升最明显($P < 0.05$)。壮通饮各剂量组与复方丹参组比较无统计学意义。空白组与假手术组比较, 无显著性差异。与空白组、假手术组比较, 模型组、壮通饮各剂量组、复方丹参组的AT-1R蛋白表达均上调, Cx43蛋白表达均下降($P < 0.05$)。与模型组比较, 壮通饮各剂量组、复方丹参组的AT-1R蛋白表达均下降, Cx43蛋白表达均上升, 各剂量组之间, 中剂量组AT-1R蛋白下降, Cx43蛋白表达上升最明显($P < 0.05$)。壮通饮各剂量组与复方丹参组对比无统计学意义。**结论:**ZTY对心肌缺血再灌注损伤有保护作用, 降低再灌注心律失常的发生, 其作用机制可能与壮通饮能调控AngⅡ-(AT-1R)-Cx43通路, 导致Cx43表达上调有关。

[关键词] 壮通饮; 冠心病血瘀证; 再灌注损伤; 血管紧张素Ⅱ(AngⅡ); 血管紧张素Ⅱ1型受体(AT-1R); 缝隙连接蛋白43(Cx43)

[中图分类号] R285.5; R22; R24; R2-031; R253.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0157-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181053

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1058.043.html>

[网络出版时间] 2018-03-09 13:38

Interventive Effect of Zhuangtongyin on Expression of Ang II, AT-1R and Cx43 in Rats with MIRI

HUANG Xiao-shan¹, ZHANG Shi-tian², TANG Han-qing^{2*}, HUANG Cen-han²,

LIU Yan-ping¹, LAN Huang-qi¹, ZHAO Qiu-hua², LI Ke-ming²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

2. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Zhuangtongyin (ZTY) on the mRNA expression of angiotensin II (Ang II), angiotensin-receptor 1 (AT-1R) and connexin 43 (Cx43) in rats with myocardial

[收稿日期] 20171123(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81460658); 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻1347003-4)

[第一作者] 黄小珊, 在读硕士, 从事中医诊疗与辨证论治的客观化、规范化研究, Tel: 0771-2757676, E-mail: 931796093@qq.com

[通信作者] *唐汉庆, 博士, 副教授, 从事民族医药与中西医结合基础研究, Tel: 0776-2849479, E-mail: phdtanghanqing@163.com

ischemia-reperfusion injury (MIRI), and explore the protective mechanism of ZTY pre-treatment on cardiac myocytes in rats during MIRI process. **Method:** SPF grade SD rats were randomly divided into normal group, sham-operated group (thread without ligation), model group, ZTY low dose group ($6.8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), ZTY middle dose group ($13.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), ZTY high dose group ($27.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and compound Danshen group ($0.08 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). After drug treatment for continuous 4 weeks, the left anterior descending coronary artery was ligated for 30 min, and then reperfused for 60 min to establish reperfusion injury model in blood stasis syndrome type coronary heart disease. ECG monitoring was performed during operation and the occurrence of arrhythmia was recorded. After reperfusion, their heart tissues were taken and the Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) was used to detect the Ang II, AT-1R and Cx43 mRNA expression in myocardial tissues; Western blot method was used to detect the AT-1R and Cx43 protein expression in myocardial tissues. **Result:** ZTY low dose group, middle dose group and high dose group can reduce the incidence of arrhythmia in rats with myocardial ischemia reperfusion as compared with model group ($P < 0.05$). As compared with the normal group and sham operation group, the Ang II and AT-1R mRNA expression levels were increased significantly, and Cx43 expression levels were reduced in model group, all ZTY groups and compound Danshen group ($P < 0.05$). As compared with the model group, the Ang II and AT-1R mRNA levels were reduced and Cx43 mRNA expression levels were increased in all ZTY groups and compound Danshen group ($P < 0.05$), and the effect was most significant in ZTY middle dose group ($P < 0.05$). There was no significant difference between ZTY groups and compound Danshen group in Ang II, AT-1R and Cx43. There was no significant difference between normal group and sham operation group. Compared with normal group, the myocardial ischemia-reperfusion injury rats, ZTY low, middle, high dose group and compound Salvia Pellet dose group myocardial organization AT-1R is increased significantly ($P < 0.05$), Cx43 reduced ($P < 0.05$). Compared with ischemia-reperfusion injury rats, ZTY low, middle, high dose group and compound Salvia Pellet dose group myocardial organization AT-1R is reduced significantly ($P < 0.05$), Cx43 increased ($P < 0.05$), ZTY middle dose group better than other group ($P < 0.05$). There was no significant difference between ZTY each dose group and compound Salvia Pellet dose group in AT-1R and Cx43. **Conclusion:** ZTY can reduce myocardial ischemia-reperfusion arrhythmia and have protective effects on myocardial ischemia-reperfusion injury, and the mechanism may be associated with regulating Ang II - (AT-1R) -Cx43 pathway and up-regulating Cx43 expression in myocardial tissues.

[Key words] Zhuangtongyin; blood stasis syndrome of coronary heart disease; reperfusion injury; angiotensin II (Ang II); angiotensin-receptor 1 (AT-1R); connexin 43 (Cx43)

冠心病血瘀证由于血流动力学等的改变,造成心肌缺血,易引起急性心肌梗死(AMI),严重危害患者生命。及时恢复血液流通是重要治疗策略。然而,AMI再灌注伴有损伤,心律失常是临床最常见的再灌注损伤形式。其中室性心律失常(VA)发生率较高,且容易导致死亡。目前对于冠心病血瘀证易引发VA的生理机制并不完全清楚,但近来的研究表明血管紧张素II(Ang II),血管紧张素II 1型受体(AT-1R),缝隙连接蛋白(Cx43)在VA的发生中具有重要作用^[1-4]。壮通饮是壮族医者的常用验方,由扶芳藤、田七、黄花倒水莲3味广西特色壮药配伍而成,用药精简,被广泛应用于治疗糖尿病肾病、心血管疾病、风湿骨痛等病证,疗效确切^[5-6]。本课题组通过前期实验发现^[7],壮通饮对冠心病心

肌缺血血瘀证大鼠心肌有一定保护作用,在一定程度上延缓病情进展,但是仍然较缺乏有关该方在预防心肌缺血再灌注损伤相关机制的研究。本实验运用实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测壮通饮预处理对心肌缺血再灌注大鼠心肌Ang II,AT-1R,Cx43 mRNA表达水平影响以及蛋白免疫印迹法(Western blot)检测壮通饮预处理对心肌缺血再灌注大鼠心肌AT-1R,Cx43蛋白表达量的影响,以进一步明确壮通饮预处理对心肌缺血再灌注大鼠心肌的保护机制。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠100只,雌雄各半,体重(200±20)g,鼠龄3个月,由右江民族医学院实验动物中心提供[合格证号SCXK(桂)2012-0003],

实验研究得到右江民族医学院实验动物伦理委员会批准(编号 H2014-015),适应性喂养 1 周后进行实验。

1.2 药品和试剂 0.9% 氯化钠注射液(广西裕源有限公司,批号 L16060402);75% 乙醇(衡阳原野实业有限公司,批号 150908);碘伏消毒液(山东利尔康医疗科技股份有限公司,批号 160318B);水合氯醛(成都市科龙化工试剂厂,批号 2015031101);壮通饮水煎液(由扶芳藤、三七、黄花倒水莲 3 味药组成,分别购于广西仁济堂中药饮片有限公司,批号 151101;江西樟树天齐堂有限公司,批号 20131023;广西张益堂中药饮片有限公司,批号 1602092);复方丹参滴丸(天津天士力制药集团股份有限公司,批号 151115);三氯甲烷(西陇科学股份有限公司,批号 20160929);琼脂糖(美国 Invitrogen 公司,批号 0000328796);总 RNA 提取试剂盒(批号 DP419),反转录试剂盒(FastQuant cDNA 第一链合成试剂盒,批号 KR106);Real-time PCR 试剂盒(天根 SuperReal 荧光定量预混试剂增强版,天根生物有限公司,批号 FP205);引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成;gap junction protein, alpha1 43 kDa 抗体,angiotensin II receptor, type1 抗体(美国 Proteintech 公司,批号 15386-1-AP, 25343-1-AP);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 TA-08)抗体稀释液(北京索莱宝科技有限公司,批号 03210P);Super Signal 底物发光液(北京高新桥生物科技有限公司,批号 105433)。

1.3 仪器 罗氏 LightCycler96 型实时荧光定量 PCR 仪(美国罗氏公司);077526 型心电图机(上海光电医用电子仪器有限公司);V-100 型小动物呼吸机(上海玉研科学仪器有限公司);DYY-6D 型电泳仪、转膜仪(北京市六一仪器厂);DW-40L276 型超低温冰箱(中国海尔公司);PTC-200 型普通梯度 PCR 仪,Powerpac He 型 Western blot 电泳系统, GelDoc2000 型凝胶成像系统(美国伯乐公司)。

2 方法

2.1 分组及处理 将 100 只 SPF 级 SD 大鼠给予普通饲料,自由饮水,适应性饲养 1 周,随机取 10 只为空白组,15 只为假手术组,其余为造模组。壮通饮原方由扶芳藤 30 g,参三七 15 g,黄花倒水莲 20 g 组成,具体各药用量按 6:3:4 折算。各药由右江民族医学院民族医药教研室提供并经过李克明副主任医师鉴定,药物文火水煎 2 次过滤去渣,合并水煎液后在液体包装机中浓缩成含生药 2.72 g·mL⁻¹ 溶

液,过滤除菌,4 ℃ 冰箱保存。壮通饮组、丹参组大鼠以灌胃法服药,壮通饮组每天早上 8 点开始按 6.8 g·kg⁻¹(低),13.6 g·kg⁻¹(中),27.2 g·kg⁻¹(高)剂量灌胃。复方丹参组给予复方丹参滴丸 0.08 g·kg⁻¹,余组给予等量蒸馏水。每天 1 次,连续 4 周。末次灌胃 30 min 后开始造模取材备检。

2.2 模型制备 参照文献的方法造模^[8-9],模型组、壮通饮组、复方丹参组造模前 12 h 禁食,自由饮水,壮通饮组、复方丹参组末次给药 30 min 后建立在体心肌缺血血瘀证再灌注损伤大鼠模型,大鼠用 10% 水合氯醛 3.5 mL·kg⁻¹腹腔注射麻醉,机械通气,心电图监护,经左侧开胸,暴露心脏,辨认并结扎左冠状动脉前降支近段,结扎下方心肌颜色变灰白,同时心电图出现 S-T 段抬高 0.2 mm 或者出现增高增宽的 QRS 波,视为结扎成功,用生理盐水浸湿的纱布覆盖于伤口处,缺血 30 min 后剪开结扎线,心脏颜色由灰白逐渐变成正常,ST 段下降,视为再灌注开始,再灌注 60 min。假手术组只穿过缝合线,不结扎。时刻监测记录大鼠 II 导联心电图,观察记录各组大鼠在再灌注期的心律失常发生情况。实验过程中,因严重室颤、失血过多等原因造成死亡,或缺血再灌注不成功的大鼠弃用,不取材。

2.3 心电图机观察心律失常发生 各实验组记录正常期 II 导联心电图,手术操作后立即记录缺血期、再灌注期的心电图,监测心电图指标,观察心律失常发生情况。

2.4 Real-time PCR 检测 Ang II, AT-1R, Cx43 mRNA 的表达 取大鼠心脏组织,液氮研磨后,按提取试剂盒方法提取大鼠心脏总 RNA,超微量分光光度计测定总 RNA 浓度和纯度,根据逆转录试剂盒方法合成 cDNA,将产物放置于 -80 ℃ 冰箱保存,用于 Real-time PCR 检测。在 NCBI 数据库查询大鼠 Ang II, AT-1R, Cx43 的基因序列设计合成。各引物序列见表 1。

冰上配置 Real-time PCR 反应体系,2 × SuperReal PreMix Plus 10 μL,正反引物各 0.6 μL, cDNA 模板 2 μL,加 RNase-free ddH₂O 至总反应体系 20 μL。扩增条件为 95 ℃,15 min,循环 1 次,预变性;95 ℃,10 s,变性,用 60 ℃ 32 s,退火/延伸,共循环 40 次。以 GAPDH 作为内参,用荧光相对定量分析 2^{-ΔΔC_t}来表示目的基因 mRNA 相对表达水平。

2.5 Western blot 检测 AT-1R, Cx43 蛋白表达量 取出心肌组织,液氮研磨后,提取蛋白,用 BCA 法蛋白定量,蛋白变性、制胶、SDS-PAGE 电泳、转膜、封

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因名称	引物序列(5'-3')	产物长度/bp
Ang II	上游 GCTGTAGTAGAGGAGATGAAA	128
	下游 TCCACAGATCCGTGATGACTC	
AT-1R	上游 CATCATCCTCGACTGGTCCT	122
	下游 GCTCACCTCCCTGATGCTAA	
Cx43	上游 AGAGTCAGGAGCTGGATGGA	123
	下游 AGCATGGGCCACATACCTAC	
GAPDH	上游 GACATGCCCTGGAGAAAAC	138
	下游 AGCCCAGGATGCCCTTTACT	

表 2 壮通饮对心律失常发生率的影响

Table 2 Effect of ZTY on occurrences of arrhythmia

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	心律失常/只	心律失常率/%
空白	-	10	0	0
假手术	-	15	0	0
模型	-	13	9	69 ¹⁾
壮通饮	6.8	14	4	28.6 ^{1,2)}
	13.6	15	4	26.7 ^{1,2)}
	27.2	14	6	42 ^{1,2)}
复方丹参	0.08	15	3	20 ^{1,2)}

注:与空白组、假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3,4 同)。

闭、孵育一抗(1:1 000)及二抗(1:5 000),增强化学发光法(ECL 法)显影,最后将所得的胶片进行扫描,用 Image J 软件分析条带,用灰度值作为条带的检测值,用目的条带的灰度值比上内参蛋白的灰度值,将其所得比值作为各组间目的蛋白的相对表达量,多次重复进行实验,取其平均值。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学分析软件进行数据分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多样本比较采用单因素方差分析,多组计量资料采用 ANOVA 检验,多样本均数的两两比较采用 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠 MIRI 模型建立成功 除假手术组外,其余各组结扎左冠状动脉前降支近段后,可见 S-T 段抬高或者增高增宽的 QRS 波,再灌注后,S-T 段恢复,提示大鼠 MIRI 模型建立成功。90 只大鼠在模型建立过程中,有 4 只大鼠因心律失常而死亡而舍弃。

3.2 壮通饮预处理对心律失常发生的影响 与空白组、假手术组比较,模型组在 MIRI 后心律失常发生率为 69% ($P < 0.05$),说明心肌缺血血瘀证再灌注后心律失常的发生率很高。壮通饮各剂量组和复方丹参组与模型组比较有降低的趋势 ($P < 0.05$),说明壮通饮对心肌缺血再灌注损伤有保护作用,降低再灌注心律失常的发生。见表 2。

3.3 壮通饮对 Ang II, AT-1R, Cx43 mRNA 相对表达的影响 与空白组、假手术组比较,模型组、壮通饮各剂量组、复方丹参组的 Ang II, AT-1R mRNA 表达均上调,Cx43 mRNA 表达均下降 ($P < 0.05$)。与模型组比较,壮通饮各剂量组、复方丹参组的 Ang II, AT-1R mRNA 表达均下降,Cx43 mRNA 表达均上升,各剂量组之间,中剂量组 Ang II, AT-1R mRNA

下降,Cx43 mRNA 表达上升最明显 ($P < 0.05$)。壮通饮各剂量组与复方丹参组对比无显著性差异。见表 3。

3.4 壮通饮对 AT-1R, Cx43 蛋白相对表达量的影响 空白组与假手术组比较,无显著性差异。与空白组、假手术比较,模型组、壮通饮各剂量组、复方丹参组的 AT-1R 蛋白表达均上调,Cx43 蛋白表达均下降 ($P < 0.05$)。与模型组比较,壮通饮各剂量组、复方丹参组的 AT-1R 蛋白表达均下降,Cx43 蛋白表达均上升,各剂量组之间,中剂量组 AT-1R 蛋白下降,Cx43 蛋白表达上升最明显 ($P < 0.05$)。壮通饮各剂量组与复方丹参组对比无统计学意义。见表 4,图 1。

4 讨论

冠心病全称为冠状动脉粥样硬化性心脏病,中医古籍中没有“冠心病”这个病名,但是通过临床症状对比以及借助科学的统计学分析,冠心病可归属于中医学“厥心痛”、“真心痛”、“卒心痛”等范畴。现代研究表明,瘀血阻滞是形成冠心病的主要病理基础,血瘀证为冠心病临床常见证候,冠心病血瘀证由于血流动力学等的改变,造成心肌缺血,易引起急性心肌梗死(AMI),及时疏通梗死血管是治疗 AMI 的关键。然而,AMI 再灌注伴有损伤,室性心律失常(VA)是常见的再灌注损伤形式,是心源性猝死(SCD)的主要原因^[10-12]。

Cx43 是参与 VA 发生的主要蛋白分子。研究显示,Cx43 普遍存在于心脏的工作细胞和传导系统的细胞膜表面,相邻心肌细胞通过相互紧密作用而形成由 Cx43 组成的具有特定生物学特性的缝隙连接通道(GJ)。GJ 的主要功能是介导相邻心肌细胞间电和化学信号的传递,确保心肌细胞间电耦

表 3 壮通饮对 Ang II, AT-1R, Cx43 mRNA 相对表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 3 Effect of ZTY on relative expression of Ang II, AT-1R and Cx43 mRNA ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

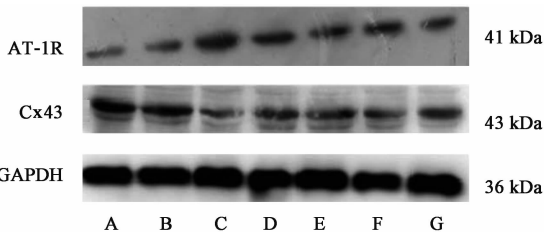
组别	剂量/g·kg ⁻¹	Ang II	AT-1R	Cx43
空白	-	1.00	1.00	1.00
假手术	-	0.93 ± 0.02	0.99 ± 0.09	1.01 ± 0.08
模型	-	4.49 ± 1.82 ¹⁾	3.84 ± 1.47 ¹⁾	0.30 ± 0.04 ¹⁾
壮通饮	6.8	1.62 ± 0.04 ^{1, 2)}	1.49 ± 0.26 ^{1, 2)}	0.55 ± 0.08 ^{1, 2)}
	13.6	1.27 ± 0.11 ^{1, 2)}	1.21 ± 0.15 ^{1, 2)}	0.83 ± 0.06 ^{1, 2)}
	27.2	2.01 ± 0.29 ^{1, 2)}	1.96 ± 0.35 ^{1, 2)}	0.42 ± 0.10 ^{1, 2)}
复方丹参	0.08	1.25 ± 0.27 ^{1, 2)}	1.29 ± 0.20 ^{1, 2)}	0.98 ± 0.06 ^{1, 2)}

表 4 壮通饮对 AT-1R, Cx43 蛋白相对表达量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 4 Effect of ZTY on protein expression of AT-1R and Cx43

($\bar{x} \pm s, n = 7$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	AT-1R/GAPDH	Cx43/GAPDH
空白	-	1.00	1.00
假手术	-	1.29 ± 0.05	0.90 ± 0.01
模型	-	3.26 ± 0.05 ¹⁾	0.47 ± 0.05 ¹⁾
壮通饮	6.8	2.50 ± 0.15 ^{1, 2)}	0.78 ± 0.10 ^{1, 2)}
	13.6	2.27 ± 0.05 ^{1, 2)}	0.69 ± 0.02 ^{1, 2)}
	27.2	2.75 ± 0.20 ^{1, 2)}	0.55 ± 0.02 ^{1, 2)}
复方丹参	0.08	1.83 ± 0.13 ^{1, 2)}	0.75 ± 0.01 ^{1, 2)}



A. 空白组; B. 假手术组; C. 模型组; D. 壮通饮低剂量组; E. 壮通饮中剂量组; F. 壮通饮高剂量组; G. 复方丹参滴丸组

图 1 壮通饮对 AT-1R, Cx43 蛋白相对表达电泳

Fig. 1 Effect of ZTY on protein expression of AT-1R and Cx43

联与机械耦联得以正常进行,是心肌电活动效应的解剖基础。病理状态下 VA 的发生与 Cx43 密切相关。Cx43 变化是一些病理状态下电生理复极不均一的蛋白分子基础, Cx43 数量与室性心律失常发生呈负相关性^[13-15]。

Ang II 是肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的主要成分,它广泛参与心血管疾病的发生发展如高血压进展、血管及心肌肥厚等。近来的研究发现, Ang II 还能够影响心肌电生理参数,参与 VA 的发生,而通过抑制 ACE 减少 Ang II 浓度而发挥作用的 ACEI 能改善一些病理状态下的中层心肌细胞跨室壁复极离

散及离子通道功能。Ang II 也参与了 Cx43 的调控, Ang II 可以减少 Cx43, 减慢传导, 对心肌 GJ 表达的影响可能是 Ang II 促发室性心律失常的重要机制^[16-18]。Ang II 的大部分心血管效应是由其中的 1 型受体 (AT-1R) 介导的。国外有学者研究提示预防性给予 AT-1R 拮抗剂后, 有可能完全阻止再灌注引起的心律失常的发生。此外, 有研究发现再灌注损伤后, Ang II 受体表达上调, 主要是 AT-1R^[19-21]。

综上, Ang II 通过 AT-1R 改变 Cx43 的表达量而导致心肌缺血再灌注心律失常发生。本实验研究发现, ZTY 能降低 MIRI 大鼠心肌细胞中 Ang II, AT-1R 的水平, 并相对提高 Cx43 的水平, 从而减少大鼠心肌缺血再灌注引起的再灌注损伤发生率, 降低再灌注损伤, 对心肌起到保护作用。

[参考文献]

[1] 王创畅, 吴伟, 陈浩, 等. 急性心肌梗死热毒证候病因探讨回顾性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (11): 158-164.

[2] 徐玉平, 钱海兵, 朱依淳. 益母草碱对急性心肌梗死大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (17): 113-116.

[3] 晏平, 侯婧瑛, 郑韶欣, 等. 心肌干细胞调控 Ang II-AT1R-(TGF-β₁)-SMAD-CX43 通路改进心电生理学稳定性和室颤阈值[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20 (28): 4226-4233.

[4] HOU J, YAN P, GUO T, et al. Cardiac stem cells transplantation enhances the expression of connexin43 via the Ang II-AT1R-TGF-β₁ signaling pathway in a rat model of myocardial infarction [J]. Exp Mol Pathol, 2015, 99(3): 693-701.

[5] 刘燕平, 黄岑汉. 壮医经验方壮通饮组成药现代研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(6): 111-112.

[6] 江旭峰. 壮通饮对糖尿病肾病肾虚血瘀证大鼠肾脏

- 保护作用的实验研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2016.
- [7] 张世田,黄小珊,庞路路,等. 壮通饮对大鼠心肌缺血血瘀证内皮素1表达的影响[J]. 云南中医学院学报,2017,40(3):11-14.
- [8] 陈聪,任婷,胡华,等. 加味丹参饮预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(6):11-15.
- [9] 郝霁萍,高宇勤,贺少辉,等. 肉桂酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响及机制[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(7):800-803.
- [10] 杨永宗,刘录山. 中国动脉粥样硬化研究纪事(十)[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(10):1073-1080.
- [11] 王智昊. 25-羟基-原人参三醇对大鼠实验性心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及机制的研究[D]. 长春:吉林大学,2015.
- [12] 李云鹏. 萝卜硫素预处理保护心肌缺血再灌注损伤的作用及机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2016.
- [13] Imanaga I. Pathological remodeling of cardiac gap junction connexin 43-With special reference to arrhythmogenesis[J]. Pathophysiology, 2010, 17(3): 73-81.
- [14] CHEN D, LIU Y, YANG H, et al. Connexin 43 promotes ossification of the posterior longitudinal ligament through activation of the ERK1/2 and p38 MAPK pathways[J]. Cell Tissue Res, 2016, 363(3): 765-773.
- [15] 王粮山,顾承雄. 心肌梗死后缝隙连接蛋白43重构与室性心律失常[J]. 中国循环杂志,2015,30(11): 1120-1122.
- [16] 魏妍妍,刘丹丹,戎文娟,等. 温胆汤对精神分裂症模型鼠海马PKC,p38MAPK及P-Cx43的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(11):103-106.
- [17] Makkar K M, Sanoski C A, Spinler S A. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and aldosterone antagonists in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias [J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(1): 31-48.
- [18] Fischer R, Dechend R, Gapelyuk A, et al. Angiotensin II-induced sudden arrhythmic death and electrical remodeling [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(2): 1242-1253.
- [19] Rajtik T, Carnicka S, Szobi A, et al. Oxidative activation of camkii α in acute myocardial ischemia/reperfusion injury: a role of angiotensin AT1 receptor-NOX2 signaling axis [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 771(5): 114-122.
- [20] Romero C A, Orias M, Weir M R. Novel RAAS antagonists and antagonists: clinical applications and controversies [J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(4): 242-252.
- [21] Dézsi C A, Szentes V. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on prothrombotic processes and myocardial infarction risk [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2016, 16(6): 399-406.

[责任编辑 全燕]