

# 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心室重构、心室肌细胞凋亡及 $\beta_1$ -AR/PKA/CaMK II 信号通路的影响

王赛<sup>1\*</sup>, 胡烨<sup>1</sup>, 包斯图<sup>2</sup>

(1. 胜利油田中心医院, 山东 东营 257000; 2. 通辽市医院, 内蒙古 通辽 028000)

**[摘要]** 目的:探讨黄芩苷对阿霉素(ADR)诱导扩张型心肌病大鼠心室重构、心室肌细胞凋亡及  $\beta_1$  肾上腺素受体( $\beta_1$ -AR)/蛋白激酶 A(PKA)/钙调素依赖蛋白激酶 II(CaMK II)信号通路的影响。方法:雄性 Wistar 大鼠 60 只,随机分为正常组、模型组、黄芩苷低、中、高剂量组及卡维地洛组;模型组给予 ADR 2 mg·kg<sup>-1</sup>腹腔注射,黄芩苷组及卡维地洛组在模型组基础上分别给予黄芩苷(25,50,100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),卡维地洛 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,正常组给予等体积 0.9% NaCl 腹腔注射,1 次/周,共 3 次;7 周末各组大鼠行心脏超声检测心室变化及心功能指标;酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组大鼠血清氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),人基裂解素(human stromelysin-2, ST2)含量;采用原位末端转移酶标记法(TUNEL)染色观察各组大鼠心室肌细胞凋亡情况;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测各组大鼠心室肌组织中  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠出现心室重构明显及心功能减弱( $P < 0.05$ ),血清 NT-proBNP, ST2 含量增多( $P < 0.05$ ),心室肌细胞凋亡数量增加( $P < 0.05$ ),心室肌组织中  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 表达增多;与模型组比较,黄芩苷及卡维地洛组大鼠心室重构及心功能改善( $P < 0.05$ ),血清 NT-proBNP, ST2 含量降低( $P < 0.05$ ),心室肌凋亡数量减少( $P < 0.05$ ),心室肌组织中  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 表达减少( $P < 0.05$ )。结论:黄芩苷可有效改善 ADR 诱导的扩张型心肌病大鼠心室重构,减少心肌细胞凋亡,其机制可能与抑制心室肌细胞  $\beta_1$ -AR/PKA/CaMK II 信号通路表达有关。

**[关键词]** 黄芩苷; 扩张型心肌病; 心室重构; 凋亡;  $\beta_1$ -肾上腺素受体 ( $\beta_1$ -AR) /蛋白激酶 A (PKA) /钙调素依赖蛋白激酶 II (CaMK II) 信号通路

**[中图分类号]** R285.5; R256.2; R243; R22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0140-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180626

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171226.1413.021.html>

**[网络出版时间]** 2017-12-27 15:20

## Effect of Baicalin on Ventricular Remodeling, Ventricular Myocyte Apoptosis and $\beta_1$ -AR/PKA/CaMK II Signaling Pathway in Dilated Cardiomyopathy Rats

WANG Sai<sup>1\*</sup>, HU Ye<sup>1</sup>, BAO Si-tu<sup>2</sup>

(1. Shengli Oil Field Central Hospital, Dongying 257000, China;

2. Tongliao City Hospital, Tongliao 028000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of baicalin on ventricular remodeling, ventricular myocyte apoptosis and  $\beta_1$ -adrenoceptor ( $\beta_1$ -AR) /protein kinase A (PKA) /Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) signaling pathway in rats with dilated cardiomyopathy induced by adriamycin (ADR). **Method:** Sixty male Wistar rats were randomly divided into normal group, model group, baicalin low, middle and high dose groups and Carvedilol group. The model group received intraperitoneal injection of ADR 2 mg·kg<sup>-1</sup>; Baicalin and Carvedilol groups were given with baicalin (25, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>), carvedilol 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> gavage on the basis of model group; while the normal group was given with an equal volume of 0.9% NaCl by

**[收稿日期]** 20171028(005)

**[基金项目]** 内蒙古自然科学基金项目(2015MS08150)

**[通信作者]** \* 王赛, 硕士, 主治医师, 从事心肌炎、心脏病的发病机制及治疗研究, Tel:0546-8770721, E-mail:sandongtg@126.com

intraperitoneal injection, 1 time/week, for a total of 3 times. At the end of 7 weeks, the ventricular ultrasonography and heart function were measured by ultrasonography. The levels of *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and human stromelysin-2 (ST2) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The apoptosis of ventricular myocytes was observed by TdT-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) staining. The expression levels of  $\beta_1$ -AR, PKA and CaMK II in ventricular myocytes were detected by Western blot. **Result:** As compared with the normal group, the rats in the model group showed obvious ventricular remodeling and decreased cardiac function ( $P < 0.05$ ); the levels of NT-proBNP and ST2 were increased ( $P < 0.05$ ); the number of apoptotic cells was increased ( $P < 0.05$ ), and the expression levels of  $\beta_1$ -AR, PKA and CaMK II were also increased. As compared with the model group, the ventricular remodeling and cardiac function were improved in baicalin and carvedilol groups; the levels of NT-proBNP and ST2 were decreased ( $P < 0.05$ ), and the number of apoptotic cells was decreased ( $P < 0.05$ ); and the expression levels of  $\beta_1$ -AR, PKA and CaMK II in ventricular myocardium were also decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Baicalin can effectively improve the ventricular remodeling and decrease the apoptosis of cardiomyocytes in ADR-induced dilated cardiomyopathy rats. The mechanism may be related to the inhibition of  $\beta_1$ -AR/PKA/CaMK II signaling pathway in ventricular myocytes.

[ **Key words** ] baicalin; dilated cardiomyopathy; ventricular remodeling; apoptosis;  $\beta_1$ -adrenoceptor ( $\beta_1$ -AR) /protein kinase A (PKA) /Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) signaling pathway

扩张型心肌病被称为循环科的“肿瘤”。其临床表现多为一侧或双侧心腔扩大、室壁变薄、心肌收缩力下降及心律失常等症状,目前并无有效的治疗措施,且预后较差,死亡率居高不下<sup>[1]</sup>。心肌细胞的凋亡,是扩张性心肌病进展的重要因素,陈少青等<sup>[2]</sup>研究发现,阿霉素(ADR)所致扩张型心肌病大鼠心室肌存在细胞凋亡,其机制与内质网应激相关,是扩张型心肌病大鼠发生心力衰竭的重要原因之一。因此,抑制扩张型心肌病患者心肌细胞凋亡,可能是逆转心室重构,改善扩张型心肌病患者心力衰竭及预后的重要靶点,值得深入研究。

黄芩苷是中药黄芪中的有效成分之一,其具有抗凋亡、抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多重生物学作用<sup>[3-5]</sup>,赫连曼等<sup>[6]</sup>发现,黄芩苷可抑制肾性高血压心肌细胞凋亡,抑制左室重构。杨磊等<sup>[7]</sup>研究发现,黄芩素可有效抑制阿霉素诱导的心肌细胞内质网应激反应,减轻心肌细胞的损伤。但上述研究在国内并未引起足够的重视,鲜见黄芩苷抗心肌细胞凋亡的研究。

$\beta_1$  肾上腺素受体 ( $\beta_1$ -adrenoceptor,  $\beta_1$ -AR) /钙调素依赖蛋白激酶 II (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 信号通路是普遍存在的丝氨酸/蛋白激酶,与钙调蛋白结合后可发生自动磷酸化<sup>[8]</sup>。孙凤姣等<sup>[9]</sup>研究发现, $\beta_1$ -AR/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) /CaMK II 信号通路表达异常可能是引起 ADR 心肌病大鼠心肌细胞凋亡、心功

能下降的原因之一。本研究拟采用 ADR 腹腔注射制备扩张型心肌病大鼠模型,观察黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心功能、心室重构、心肌细胞凋亡及  $\beta_1$ -AR/PKA/CaMK II 信号通路的影响,为黄芩苷抑制扩张型心肌病大鼠疾病进展提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 黄芩苷(江北药业,批号 13659,纯度  $\geq 98\%$ );阿霉素(深圳万东药业,批号 1206E4);卡维地洛(齐鲁制药有限公司,批号 H20000100);原位末端转移酶标记(TUNEL)试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号 C1168);氨基末端脑钠肽前体(*N*-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),人基裂解素(human stromelysin-2, ST2)试剂盒(上海晶抗生物工程公司,批号分别为 JKSJ-2062, JKSJ-2086);anti- $\beta_1$ -AR 一抗,anti-甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(英国 Abcam 公司,货号分别为 ab3442, ab5263);anti-PKA 一抗(美国 Millipore 公司,货号#06-903);anti-CaMK II 一抗(美国 Cell Signaling Technology 公司,货号#3362)。

**1.2 仪器** WD-9413B 型凝胶成像系统(北京六一生物科技有限公司);Vivid E9 型多普勒超声(美国 GE 公司);BX43 型光学显微镜(日本 Olympus 公司);SD Cell 型转移电泳槽(美国 Bio-Rad 公司);VE-180 型垂直板电泳装置(上海天能科技有限公司)。

**1.3 动物** 清洁级健康雄性 Wistar 大鼠 60 只,体质量(200  $\pm$  20)g,购自吉林大学基础学院动物实验

中心,动物合格证号 SCXK(吉)2011-0004。本实验经过通辽市医院实验动物伦理委员会批准,符合实验动物伦理委员会指导原则,伦理批件编号为 MSLL2017[K]字 7 号。

## 2 方法

**2.1 动物模型制备及分组** 60 只大鼠采用数字随机法分为正常组、模型组、黄芩苷低、中、高剂量组及卡维地洛组( $n = 10$ );模型组、黄芩苷组、卡维地洛组均给予 ADR  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射<sup>[10]</sup>,正常组给予等体积 0.9% NaCl 腹腔注射,1 次/周,给药 3 周,停 4 周;黄芩苷组在模型组基础上给予黄芩苷(25, 50, 100  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )灌胃<sup>[11]</sup>,卡维地洛组给予卡维地洛  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃<sup>[12]</sup>,正常组、模型组给予相同体积 0.9% NaCl 溶液 1 次/d 灌胃。

**2.2 心脏多普勒超声检查** 于实验第 7 周末,使用 GE Vivid E9 彩色超声显像仪,对每组大鼠进行经胸心脏超声心动图检查。经胸壁高频超声 ML6-15 探头,频率 13 MHz,图像深度 3.5 cm。10% 水合氯醛  $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射麻醉大鼠,在二维超声引导下, M 型超声测定胸骨旁左心室舒张末径(left ventricular internal diameter at end-diastole, LVIDd),左心室收缩末径(left ventricular end systolic diameter, LVESd),左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),每个测定值均取 4 个连续完整心动周期测量平均值<sup>[13]</sup>。

**2.3 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 NT-proBNP,ST2 含量** 各组大鼠于 7 周末腹主动脉抽血 5 mL,经  $4\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min 后,抽取上清液后一同置于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  保存,1 周后进行集中检测,血清中 NT-proBNP,ST2 含量测定均采用 ELISA 法,严格按照说明书执行。

**2.4 TUNEL 检测心室肌细胞凋亡** 采用 TUNEL 法检测细胞凋亡,操作按照试剂盒说明进行。移动组织切片,选取细胞分布较均匀的高倍视野计数 1 000 个以上,在相邻的 10 个视野下,红褐色细胞即阳性细胞,计算凋亡指数。凋亡指数(AI) = 各视野阳性细胞数/视野所有细胞总数  $\times 100\%$ 。

**2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测各组大鼠心室肌组织  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 表达** 处死大鼠后剪取大鼠左心室心肌组织,采用冷研磨法磨碎心肌组织后提取蛋白,进行蛋白浓度测定(BCA 法),制备上样液。取各组待测样品  $20 \text{ } \mu\text{g}$  加至 SDS-PAGE 电泳中,转膜后脱脂牛奶封闭 2 h,加入 anti- $\beta_1$ -AR(1 : 1 000), anti-PKA(1 : 1 000), anti-

CaMK II(1 : 1000)  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育过夜,洗膜 3 次,加入二抗(1 : 1 000)室温孵育 2 h,洗膜 3 次后暗室曝光扫描。目的蛋白相对表达量 = 目的蛋白灰度值/内参 GAPDH 灰度值。

**2.6 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行处理。计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较时采用配对  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心脏 LVEF, LVESd, LVIDd 的影响** 与正常组相比,模型组大鼠 LVEF 减低, LVESd, LVIDd 增宽( $P < 0.05$ );与模型组相比,黄芩苷组及卡维地洛组 LVEF 升高,且呈剂量递增性, LVESd, LVIDd 均有改善,且呈剂量递减性( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠 LVEF, LVESd 及 LVIDd 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of baicalin on LVEF, LVESd and LVIDd in rats with dilated cardiomyopathy ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	LVEF / $\%$	LVESd / $\text{mm}$	LVIDd / $\text{mm}$
正常	-	$86.32 \pm 5.45$	$2.43 \pm 0.18$	$4.53 \pm 0.58$
模型	-	$69.58 \pm 6.84^{1)}$	$1.82 \pm 0.09^{1)}$	$6.57 \pm 0.81^{1)}$
黄芩苷	25	$73.65 \pm 4.33^{2)}$	$1.96 \pm 0.07^{2)}$	$6.25 \pm 0.38^{2)}$
	50	$76.85 \pm 5.94^{2)}$	$2.14 \pm 0.13^{2)}$	$5.84 \pm 0.37^{2)}$
	100	$82.47 \pm 7.61^{2)}$	$2.37 \pm 0.15^{2)}$	$5.21 \pm 0.56^{2)}$
卡维地洛	10	$79.58 \pm 8.39^{2)}$	$2.15 \pm 0.25^{2)}$	$5.33 \pm 0.58^{2)}$

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ (表 2, 3 同)。

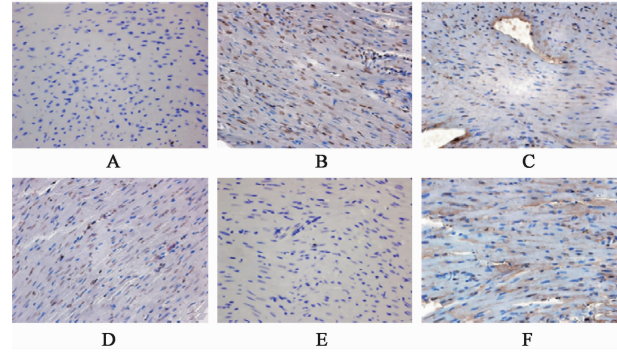
**3.2 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠血清 NT-proBNP, ST2 含量的影响** 模型组较正常组大鼠血清 NT-proBNP, ST2 含量升高( $P < 0.05$ );黄芩苷组、卡维地洛组较模型组大鼠血清 NT-proBNP, ST2 含量均下降,且呈剂量递减性( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠血清 NT-proBNP, ST2 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of baicalin on serum NT-proBNP and ST2 levels in rats with dilated cardiomyopathy ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	NT-proBNP / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	ST2 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	$114.63 \pm 12.85$	$70.52 \pm 8.28$
模型	-	$374.64 \pm 44.23^{1)}$	$195.37 \pm 23.43^{1)}$
黄芩苷	25	$328.19 \pm 45.76^{2)}$	$176.53 \pm 19.61^{2)}$
	50	$253.68 \pm 31.72^{2)}$	$148.66 \pm 20.50^{2)}$
	100	$183.46 \pm 27.84^{2)}$	$114.36 \pm 16.82^{2)}$
卡维地洛	10	$238.64 \pm 37.61^{2)}$	$153.95 \pm 18.70^{2)}$

**3.3 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心室肌细胞凋亡的影响** 模型组  $AI(22.48 \pm 3.64)$  较正常组  $AI(3.5 \pm 0.5)$  大鼠心室肌细胞凋亡数量明显增多 ( $P < 0.05$ ); 黄芩苷 ( $25, 50, 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 组及卡维地洛组  $AI$  分别为 ( $18.46 \pm 2.41$ ), ( $10.52 \pm 2.06$ ), ( $4.67 \pm 0.71$ ), ( $6.84 \pm 1.25$ ), 较模型组大鼠  $AI$  明显减少 ( $P < 0.05$ )。见图 1。



A. 正常组; B. 模型组; C~E. 黄芩苷  $25, 50, 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; F. 卡维地洛组 (图 2 同)  
图 1 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心室肌细胞凋亡的影响 (TUNEL,  $\times 200$ )

Fig. 1 Effect of baicalin on apoptosis of ventricular myocytes in rats with dilated cardiomyopathy (TUNEL,  $\times 200$ )

**3.4 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心室肌组织  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 表达的影响** 模型组较正常组大鼠心室肌组织中  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 均表达增多 ( $P < 0.05$ ); 黄芩苷组及卡维地洛组较模型组大鼠心室肌组织  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 均表达减少 ( $P < 0.05$ )。见图 2, 表 3。

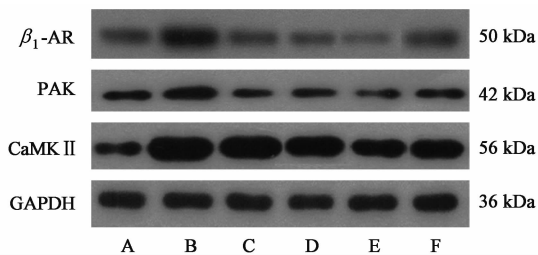


图 2 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心室肌组织  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 表达电泳

Fig. 2 Effect of baicalin on expression of  $\beta_1$ -AR, PKA and CaMK II in ventricular myocardium of rats with dilated cardiomyopathy

**4 讨论**

扩张型心肌病病因复杂, 感染、自身免疫、细胞免疫及遗传均可导致其发生<sup>[14-15]</sup>。临床尚无针对扩张型心肌病的诊疗方法, 仅以对症支持治疗, 缓解病情, 并寻找病因。在扩张型心肌病的早期, 使用

表 3 黄芩苷对扩张型心肌病大鼠心室肌组织  $\beta_1$ -AR, PKA 及 CaMK II 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Effect of baicalin on expression of  $\beta_1$ -AR, PKA and CaMK II in ventricular myocardium of rats with dilated cardiomyopathy ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$\beta_1$ -AR / GAPDH	PAK / GAPDH	CaMK II / GAPDH
正常	-	$0.45 \pm 0.07$	$0.62 \pm 0.21$	$0.94 \pm 0.07$
模型	-	$1.26 \pm 0.04^{1)}$	$1.08 \pm 0.06^{1)}$	$2.08 \pm 0.31^{1)}$
黄芩苷	25	$0.54 \pm 0.02^{2)}$	$0.56 \pm 0.09^{2)}$	$1.69 \pm 0.12^{2)}$
	50	$0.37 \pm 0.08^{2)}$	$0.44 \pm 0.05^{2)}$	$1.35 \pm 0.11^{2)}$
	100	$0.14 \pm 0.01^{2)}$	$0.26 \pm 0.18^{2)}$	$1.21 \pm 0.24^{2)}$
卡维地洛	10	$0.56 \pm 0.03^{2)}$	$0.64 \pm 0.23^{2)}$	$1.42 \pm 0.33^{2)}$

$\beta_1$ -受体阻滞剂, 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 等药物可提高患者生存率, 但仍改变不了高死亡率的事实<sup>[16]</sup>, 而在扩张型心肌病的晚期, 患者多出现心力衰竭相关症状, 仅可对症支持治疗, 近年来医学发展突飞猛进, 对于扩张型心肌病分子学角度治疗已成为研究热点。本研究通过 ADR 进行扩张型心肌病制备, 并给与不同剂量的黄芩苷进行干预, 结果发现, 黄芩苷可有效改善扩张型心肌病大鼠 LVEF, LVESd 及 LVIDd, 说明黄芩苷可逆转 ADR 所致的心室重构, 缓解扩张型心肌病大鼠心力衰竭状态, 而在后续中检测大鼠血清 NT-proBNP, ST2 含量再次验证了黄芩苷改善心力衰竭的疗效。

凋亡是指为了维护内环境稳态, 由多种基因激活、表达、调控而使细胞自主有序的死亡, 刘唐威等<sup>[17]</sup>研究证实, 扩张型心肌病患者右心室内膜心肌存在心肌细胞凋亡, 说明心肌细胞凋亡可能是致使疾病发展的重要因素。而本研究通过 TUNEL 法证实, 黄芩苷组大鼠心室肌组织中细胞凋亡数量较模型组降低, 说明黄芩苷可有效降低扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡数量, 抑制工作心肌细胞的减少, 从而达到提高心功能, 抑制心室重构的作用。

为了进一步探究黄芩苷抑制扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡的作用机制, 本团队对各组大鼠心室肌组织  $\beta_1$ -AR/PKA/CaMK II 信号通路进行检测。 $\beta_1$ -AR 是重要的 G 偶联蛋白受体,  $\beta_1$ -AR 长期激动可导致心肌细胞肥大、损伤, 在心室重构、心肌细胞凋亡的发展过程中起调控作用<sup>[18-19]</sup>。PKA 高度依赖环磷酸腺苷, 并且是一种最简单、生化特性最清楚的蛋白激酶, 心肌细胞中 PAK 磷酸化底物为  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 因此心室肌细胞 PKA 被激活后可增加细胞内

Ca<sup>2+</sup>浓度,增加细胞收缩力<sup>[20-21]</sup>。CaMK II是调节心肌细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的关键蛋白,CaMK II的高表达可导致心肌细胞内Ca<sup>2+</sup>堆积,引起细胞凋亡<sup>[22]</sup>。本研究证实,大鼠腹腔注射ADR后,大鼠心肌细胞β-AR/PKA/CaMK II信号通路被激活,同时心室肌细胞凋亡明显,说明β-AR/PKA/CaMK II信号通路参与了ADR所致扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡过程,这与孙凤姣等<sup>[9]</sup>研究结果相同,而黄芩苷与ADR共同给药后,可使扩张型心肌病大鼠心肌细胞内β<sub>1</sub>-AR,PKA,CaMK II表达均明显减少,说明黄芩苷可有效阻断β<sub>1</sub>-AR/PKA/CaMK II信号通路的激活,降低细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度,防止心室肌细胞内Ca<sup>2+</sup>超载,减少细胞凋亡。

综上所述,黄芩苷可能通过抑制扩张型心肌病大鼠心室肌细胞β<sub>1</sub>-AR/PKA/CaMK II信号通路的激活,减少心室肌细胞的凋亡,从而起到逆转心室重构\提高心功能的作用,为黄芩苷治疗阿霉素所致扩张型心肌病提供基础理论依据。

[参考文献]

[1] 王莹,邓琪. 扩张型心肌病的病因与临床治疗的研究进展[J]. 现代诊断与治疗,2013,24(7):1537-1539.  
[2] 陈少青,王伊林,曹宪玉,等. 蒙药新II号对扩张型心肌病大鼠心功能、心肌细胞内质网应激及凋亡的作用[J]. 中国应用生理学杂志,2016,32(5):419-423.  
[3] 王沛明,陈文,孟宪丽. 黄芩有效成分在炎症通路中的作用靶点研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(17):193-197.  
[4] 吉海杰,全立国,白崇智,等. 黄芩苷对鱼藤酮致PC12细胞损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志,2014,40(15):2947-2951.  
[5] LIN H, SHEN S, LIN C, et al. Baicalein inhibition of hydrogen peroxide-induced apoptosis via ROS-dependent heme oxygenase 1 gene expression [J]. Bioch Bioph Acta,2007,1773(7):1073-1086.  
[6] 赫连曼,王浩,赵海鹰,等. 黄芩苷对肾性高血压大鼠血压及抑制左心室重构的作用[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(7):693-700.  
[7] 杨磊,沈明志,王博,等. 黄芩苷对衣霉素诱导的内质网应激性心肌细胞损伤的影响[J]. 心脏杂志,2014,26(2):125-128.  
[8] Grimm M, LING H, Brown B H. Crossing signals: relationships between β-adrenergic stimulation and CaMK II activation [J]. Heart Rhythm, 2011, 8(8):1296-1298.

[9] 孙凤姣,张译丹,张密霞,等. β-AR/PKA/CaMK II信号通路在阿霉素诱导大鼠心肌细胞凋亡中的作用[J]. 中国药理学通报,2017,33(3):360-365.  
[10] 王伊林,单晓彤,柴花,等. 丹参酮II<sub>A</sub> 磺酸钠腹腔注射对阿霉素心肌病大鼠心功能及左心室纤维化的影响[J]. 山东医药,2016,56(7):34-36.  
[11] 欧阳昌汉,吴基良,陈金和. 黄芩苷对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能的影响[J]. 中药药理与临床,2005,21(5):13-15.  
[12] 潘丽,袁勇华,何学华,等. 卡维地洛对扩张型心肌病大鼠心肌Cx43表达的影响[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2014,11(4):14-17.  
[13] 王伊林,崔晓雪,柴花,等. 丹参酮II<sub>A</sub> 磺酸钠对阿霉素心肌病大鼠心室肌闰盘保护作用的研究[J]. 临床心血管病杂志,2016,32(8):843-847.  
[14] Kawai C, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited [J]. Heart Fail Rev, 2013,18(6):703-714.  
[15] WANG Y, BAO Y, WANG Y, et al. Z-VAD-FMK ameliorates injury of cardiomyocytes induced by adriamycin in dilated cardiomyopathy rats via the PERK/eIF2α and mitochondrial signaling pathway [J]. Lat Am J Pharm,2017,36(1):5-11.  
[16] Jane W D, Altuntas C Z, Johnson J M, et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyocyte apoptosis [J]. Circulation,2007,116(4):399-410.  
[17] 刘唐威,伍伟锋,冯震博,等. 扩张型心肌病的心肌组织细胞凋亡的研究[J]. 中华内科杂志,2001,40(9):602-604.  
[18] ZHANG X Y, Szeto C, GAO E, et al. Cardiotoxic and cardioprotective features of chronic β-adrenergic signaling [J]. Circ Res,2013,113(3):498-509.  
[19] Lymperopoulos A, Rengo G, Koch W J. The adrenergic nervous system in heart failure pathophysiology and therapy [J]. Circ Res,2013,113(6):739-753.  
[20] 朱大年. 生理学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2009:19.  
[21] 薛一涛,焦华琛,李焱,等. 心力衰竭与β-AR-PKA通路的关系及中医药研究进展[J]. 中国中医急症,2014,23(5):888-891.  
[22] 戴红良,贾桂枝,刘堃,等. 左卡尼汀通过抑制钙/钙调素依赖蛋白激酶II信号通路抑制过氧化氢诱导的大鼠心肌细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(7):1250-1254.

[责任编辑 全燕]