

隐丹参酮通过 TGF- β 1/Smad3 信号改善小鼠急性心肌梗死后心室重构

余 汇^{1,2}, 郭海彪¹, 林 娟¹, 张 峰¹, 寿 佳³, 余细勇², 王德勤^{1*}

1. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

2. 广州医科大学 药学院, 广东 广州 511436

3. 浙江省乔司监狱 药剂科, 浙江 杭州 310000

摘要: **目的** 研究隐丹参酮对急性心肌梗死后心室重构的保护作用, 并研究其可能的机制。 **方法** 采用左前降支冠状动脉结扎术构建急性心肌梗死模型, 将 60 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为假手术组、模型组、氯沙坦钾 (阳性药, 15 mg·kg⁻¹) 和隐丹参酮低、高剂量 (21、63 mg·kg⁻¹) 组, 每组 12 只, 术后 1 h 给药, 连续给药 7 d; 小动物超声检测心脏功能, TTC 染色检测心肌梗死面积, 苏木素-伊红 (HE) 染色检测心脏形态学变化, 免疫组化检测纤维化相关蛋白肌动蛋白 α (α -SMA)、I 型胶原蛋白 (Col I) 的表达, 生化仪检测血清中乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 的水平, Western blotting 检测转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)/Smad3 信号通路相关蛋白的表达。 **结果** 与假手术组相比, 模型组小鼠心脏功能显著降低 ($P < 0.01$), 心肌梗死面积显著增加 ($P < 0.01$), 心肌细胞排列混乱, 大量炎症细胞浸润, 血清中 LDH、CK、CK-MB、ALT、AST 和 cTnT 的水平均显著增加 ($P < 0.01$); 纤维化标志蛋白 α -SMA、Col I 的表达增加 ($P < 0.01$), TGF- β 1、p-Smad3 的表达增加 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 高剂量隐丹参酮和氯沙坦钾均可显著改善急性心肌梗死小鼠的心脏功能 ($P < 0.05$), 降低心肌梗死面积 ($P < 0.01$), 减少心肌细胞中炎症细胞浸润, 降低血清 LDH、CK、CK-MB、ALT、AST 和 cTnT 水平 ($P < 0.01$), 降低 α -SMA、Col I、TGF- β 1、p-Smad3 蛋白表达 ($P < 0.01$)。 **结论** 隐丹参酮可能通过抑制急性心肌梗死小鼠心肌细胞中 TGF- β 1/Smad3 信号通路, 减少心肌纤维化和心肌梗死面积, 改善心脏功能, 减少心室重构。

关键词: 隐丹参酮; 急性心肌梗死; 心室重构; 心肌纤维化; TGF- β 1/Smad3 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)01-0085-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.008

Effect of cryptotanshinone on improving ventricular remodeling after acute myocardial infarction in mice through TGF- β 1/Smad3 signaling

YU Hui^{1,2}, GUO Haibiao¹, LIN Juan¹, ZHANG Feng¹, SHOU Jia³, YU Xiyong², WANG Deqing¹

1. Hutchison Whampoa Guangzhou Baiyunshan Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China

3. Department of Pharmacy, Qiaosi Prison of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China

Abstract: Objective To explore the preventive effect and mechanism of cryptotanshinone on ventricular remodeling after acute myocardial infarction in mice. **Methods** Acute myocardial infarction model was established by ligation of left anterior descending coronary artery. Sixty male C57BL/6 mice were randomly divided into a sham operation group, a model group, losartan potassium (positive drug, 15 mg·kg⁻¹), and low and high doses of cryptotanshinone (21, 63 mg·kg⁻¹) groups, with 12 mice in each group. The drug was administered 1 h after surgery, and continuously for 7 d. Cardiac ultrasound was used to detect cardiac function, TTC staining was used to detect myocardial infarction size, HE staining was used to detect cardiac morphological changes, immunohistochemistry

收稿日期: 2024-08-09

基金项目: 中国博士后科学基金 (2023M740790); 广东省重点领域研发计划项目 (No.2020B1111110002); 广州市青年人才托举工程项目 (QT20220101283)

作者简介: 余 汇 (1991—), 男, 医学博士, 主管药师, 从事天然药物治疗心血管疾病的药理作用和机制研究。E-mail:

huiyu@gzhmu.edu.cn

*通信作者: 王德勤, 高级工程师 (教授级), 从事天然药物治疗心血管疾病的药理作用和机制研究。E-mail: byswdq2013@163.com

was used to detect the expression of α -SMA and Col I proteins associated with myocardial fibrosis, the contents of biochemical indicators in serum were detected, and Western blotting was used to detect the expression of TGF- β /Smad3 signaling pathway related proteins. **Results** Compared with the sham operation group, the cardiac function was significantly decreased in model group ($P < 0.01$), myocardial infarction area was significantly increased ($P < 0.01$), myocardial cells were disordered, a large number of inflammatory cells infiltrated, the serum of LDH, CK, CK-MB, ALT, AST and cTnT were significantly increased ($P < 0.01$), the expressions of α -SMA and Col I were significantly increased ($P < 0.01$), and the expressions of TGF- β 1 and p-Smad3 were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, both the high-dose cryptotanshinone and the losartan could significantly improve the cardiac function of mice with acute myocardial infarction ($P < 0.05$), reduced the myocardial infarction size ($P < 0.01$), reduced the inflammatory cell infiltration in myocardial cells, reduced the contents of LDH, CK, CK-MB, ALT, AST and cTnT ($P < 0.01$), and reduced the expression of α -SMA, Col I, TGF- β 1 and p-Smad3 ($P < 0.01$). **Conclusion** Cryptotanshinone could reduce myocardial fibrosis and myocardial infarction size, improve ventricular remodeling and cardiac function by inhibiting TGF- β /Smad3 signaling pathway in myocardial cells of mice with acute myocardial infarction.

Key words: cryptotanshinone; acute myocardial infarction; ventricular remodeling; myocardial fibrosis; TGF- β /Smad3 signaling pathway

急性心肌梗死 (AMI) 是由于血管堵塞引起心肌大面积缺血坏死的一种常见心脏病, 机体为了修复心肌继而发生代偿, 产生疤痕, 逐渐形成纤维化引起心室重构, 最终可发展为心力衰竭, 常常伴随着极高的死亡率, 威胁着人类的健康和生活质量^[1-3]。心肌纤维化是指心肌正常组织结构中胶原纤维过度的积聚、胶原浓度显著升高, 是 AMI 后逆向心室重构的主要病理生理过程^[4-5]。心室重构是 AMI 临床治疗的瓶颈问题, AMI 患者的预后与心室重构密切相关, 减少心肌纤维化, 逆转心室重构是改善 AMI 心脏预后的关键^[6-8]。隐丹参酮是从丹参中提取得到的单体化合物, 具有抑菌、抗氧化和抗衰老等药理作用^[9-11]。Ma 等^[12]研究发现隐丹参酮可增加基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 的表达, 抑制丝裂原活化蛋白激酶 1/2 (ERK1/2), 发挥改善心肌纤维化的作用。研究表明转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 可通过 TGF- β /Smad3 信号通路介导心肌纤维化的产生, 是导致心肌纤维化的关键因素^[13-14]。目前尚无相关研究表明隐丹参酮是否能介导 TGF- β /Smad3 信号通路参与对 AMI 引起的心室重构和心肌纤维化的保护作用。本研究通过构建 AMI 心室重构的小鼠模型, 探讨隐丹参酮对 AMI 心室重构的保护作用及机制, 为 AMI 的临床治疗提供策略和实验依据。

1 材料

1.1 动物

成年雄性 C57BL/6 小鼠, 8 周龄, 体质量 18~22 g, 购于南方医科大学实验动物中心, 实验动物生产许可证号 SCXK (粤) 2021-0041。所有对实

验动物的操作都依据美国国立卫生研究院颁布的实验动物饲养和使用指南。实验方案由广州医科大学实验动物伦理委员会审查通过, 审批号为 GY2023-731。

1.2 药物与试剂

隐丹参酮 (质量分数 $\geq 98\%$) (货号 35825-57-1) 购于武汉德斯特公司; 氯沙坦钾片 (批号 20220513) 购于杭州默沙东制药有限公司; BCA 试剂盒 (货号 P0006) 购于上海碧云天生物科技有限公司; TGF- β 1 兔单克隆抗体 (货号 ab215715)、p-Smad3 兔单克隆抗体 (货号 ab52903)、Smad3 兔单克隆抗体 (货号 ab84177)、GAPDH 小鼠单克隆抗体 (货号 ab8245)、肌动蛋白 α (α -SMA) 抗体、I 型胶原蛋白 (Col I) 抗体购于美国 Abcam 公司; II 抗兔抗鼠 (IgG)、羊抗兔 (IgG) Dylight TM 800 Conjugated 购于 ROCKLAND 公司; BCA 蛋白定量测定试剂盒购于美国 BIO-RAD 公司; 苏木素-伊红 (HE) 染色试剂盒 (货号 C0105S) 购于碧云天生物科技有限公司。

1.3 主要仪器

小动物超声成像系统 Vevo 3100 (加拿大 Visual Sonics 公司); ALC-V8S 小动物呼吸机 (上海奥尔特科特生物科技有限公司); 辐射式电加热器/辐射式电暖气 (沈阳北诺尔电器有限公司); 正置显微镜 (日本 Nikon 公司); 石蜡切片机 (德国 Leica 公司); 电子天平 (日本 SHIMADZU 公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药

将雄性 C57BL/6 小鼠随机分组, 每组 12 只, 分别

为假手术组、模型组、氯沙坦钾（阳性药， $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）和隐丹参酮低、高剂量（ 21 、 $63\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）组。术后 1 h 采用 ig 给药，药物治疗组每天给药 1 次，连续 7 d ，假手术组、模型组给予等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠（CMC-Na）。

造模：麻醉后将小鼠仰卧位固定手术台上，剃去颈部和胸部毛发后用碘酒消毒，气管插管后在第 $3\sim 4$ 肋间开胸暴露心脏，用镊子小心撕破心包膜，肉眼可见粉白色左冠状动脉自左心耳缘中部向下走行于左心室前壁，用 $8-0$ 单丝尼龙缝合线于左心耳下缘约 2 mm 处缝扎左前降支血管（LAD），用 $5-0$ 单丝尼龙缝合线迅速将肋骨与肉缝合关胸，并用外科缝合器缝合皮肤。小鼠苏醒前给予镇痛剂止痛，苏醒后拔出气管插管， ip 5% 葡萄糖和 0.9% 氯化钠注射液 $300\text{ }\mu\text{L}$ 。术后 12 h 电暖气保温。手术后每天对动物进行严密监控，以确保动物完全康复。假手术组仅开胸后用 $8-0$ 单丝尼龙缝合线在左心耳到心尖处穿过不结扎，其他手术操作均同上。

2.2 心功能检测

给药后第 7 天，采用高分辨小动物超声成像系统对各组小鼠进行 B 型和 M 型超声心动图检测：麻醉后将小鼠仰卧固定于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温加热板上，剃去胸部和上腹部毛，擦干毛屑后在心脏及周围其他部位涂抹适量的超声波导声剂，将探头置于小鼠胸骨前，取胸骨旁长轴 B 模式下观察心脏的位置，探头旋转切换到短轴视野，观察左心室短轴切面，应用 M 型超声记录左心室运动曲线，分别测量左心室短轴缩短率（LVFS）、左心室射血分数（LVEF）、左心室舒张末期前壁厚度（LVAWd）、左心室收缩末期前壁厚度（LVAWs）、左心室舒张末期前内径（LVIDd）和左心室收缩末期前内径（LVIDs）。

2.3 TTC 染色检测小鼠心肌梗死面积

小鼠麻醉后取心脏，用冷的 $1\times$ 磷酸盐缓冲液（PBS）冲洗血液，置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中速冻 20 min 。取出冻硬后的心脏用锋利刀片将心脏切成均匀厚度 4 片。避光条件下称取 1 g TTC 粉，溶于 $1\times$ PBS 溶液中，配成 1% TTC 液，将心脏切片放于温箱预热好的 1% TTC 液，置于摇床上， $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 15 min 进行染色。染色完成后，将心脏切片用镊子取出，吸干多余的染液，放于 4% 多聚甲醛固定 30 min 。运用 Image-proplus 图像分析软件测量染色面积。

2.4 HE 染色

小鼠心脏进行石蜡切片，脱蜡后甩干水分，将

切片置于 Hematoxylin 3 min ，用自来水冲洗 1 次，用蒸馏水漂洗 1 次，甩干水分，将切片置于 2% 伊红 B/75%乙醇溶液（伊红 B 溶液：伊红 B 2 g ；75%乙醇 100 mL ；冰醋酸 0.5 mL ）中 1 min 。用自来水冲洗，放于通风橱晾干。切片晾干后滴加适量封片剂后盖玻片封片，置于通风橱晾干，于显微镜下拍照，观察小鼠心脏组织结构。

2.5 免疫组化

石蜡切片脱蜡后封片，封闭 30 min ，用自来水冲洗后用蒸馏水漂洗 1 遍，置于微波液中修复 10 min ，冷却后用蒸馏水漂洗 1 遍，置于 5% 牛血清白蛋白（BSA）湿盒内进行封闭 1 h ，孵育 α -SMA 单克隆抗体和 Col I 单克隆抗体过夜，用蒸馏水漂洗 3 遍，在室温下孵育二抗 2 h ，加入 DAB 显色液进行显色，用自来水冲洗后用蒸馏水漂洗 1 遍，染核后封片，在显微镜下观察。

2.6 生化指标检测

摘眼球取血收集小鼠血样，置于 1.5 mL 的 EP 管中，静置 2 h ， $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下离心 5 min ，取上清液，用生化仪检测乳酸脱氢酶（LDH）、肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）和心肌肌钙蛋白 T（cTnT）的水平。

2.7 Western blotting

提取小鼠心脏蛋白，采用 BCA 法测定细胞蛋白含量，根据最小浓度稀释其他浓度的样品使其终浓度一致，加入 SDS 上样缓冲液（终浓度 $1\times$ ）后混匀，加热使蛋白充分变性后，进行聚丙烯酰胺凝胶电泳，转膜，PVDF 膜封闭，加入一抗（按 $1:1\text{ }000$ 稀释），置 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜，洗涤，加入二抗（按 $1:5\text{ }000$ 稀释），室温孵育 $1\sim 2\text{ h}$ ，洗涤，显色，用 Image J 对条带进行灰度值计算。

2.8 统计学方法

采用 SPSS 28.0 统计学软件进行数据统计分析，采用软件 GraphPad Prism 8.0 进行作图，实验数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组数据之间用 LSD- t 检验进行比较。

3 结果

3.1 隐丹参酮对心脏功能的影响

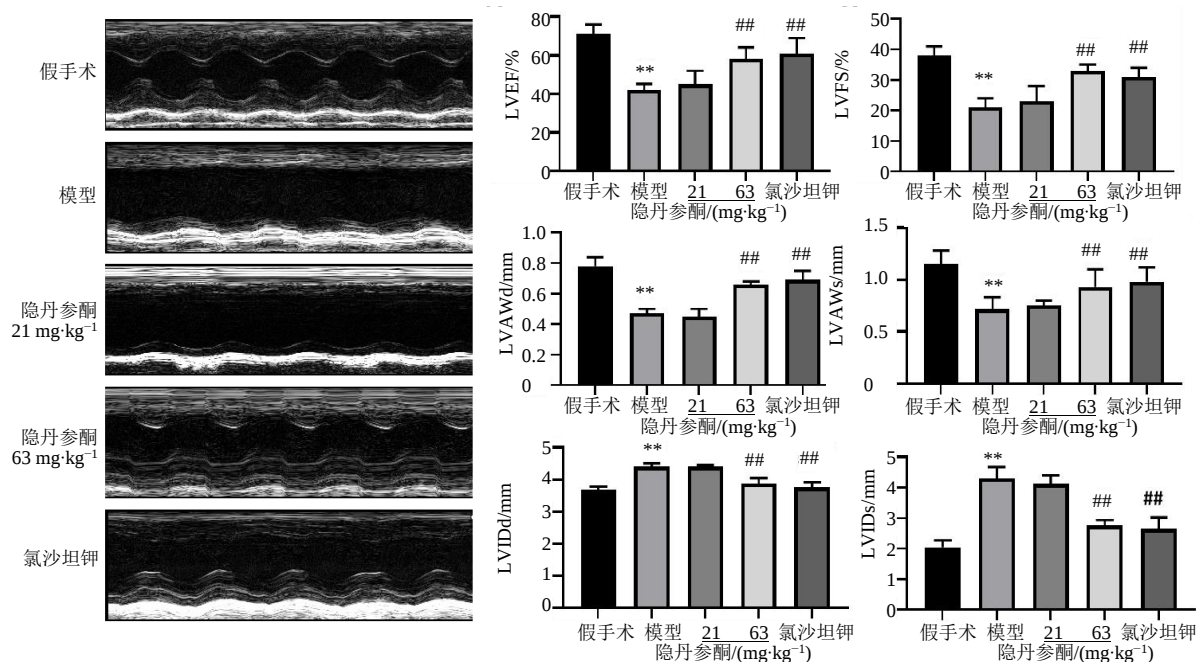
AMI 造模 7 d 后检测各组小鼠的心脏功能，结果如图 1 所示，与假手术组相比，模型组小鼠的 LVIDs 和 LVIDd 显著增加（ $P<0.01$ ），LVEF、LVFS、LVAWd、LVAWs 均显著降低（ $P<0.01$ ）；

给予高剂量隐丹参酮和氯沙坦钾治疗后, LVIDs 和 LVIDd 均显著低于模型组 ($P<0.01$), LVEF、LVFS、LVAWd、LVAWs 均显著高于模型组 ($P<0.01$)。

3.2 隐丹参酮对心肌梗死面积的影响

AMI 造模 7 d 后检测各组小鼠的心肌梗死

面积, 结果如图 2 所示, 与假手术组相比, 模型组小鼠的心脏梗死严重, 梗死率约为 50% ($P<0.01$); 与模型组比较, 给予高剂量隐丹参酮和氯沙坦钾治疗后, 小鼠的心肌梗死面积显著降低 ($P<0.01$)。

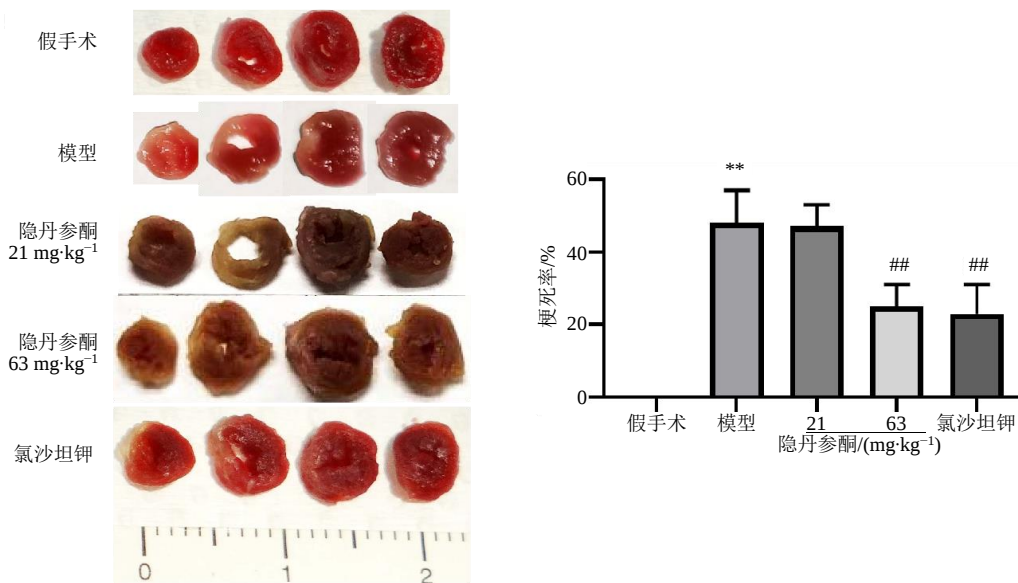


与假手术组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ## $P<0.01$ 。

** $P<0.01$ vs sham-operated group; ## $P<0.01$ vs model group.

图 1 隐丹参酮对小鼠心脏功能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Fig. 1 Effect of cryptotanshinone on cardiac function in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)



与假手术组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ## $P<0.01$ 。

** $P<0.01$ vs sham-operated group; ## $P<0.01$ vs model group.

图 2 隐丹参酮对小鼠心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 2 Effect of cryptotanshinone on myocardial infarction size in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.3 隐丹参酮对心室重构的影响

AMI 造模 7 d 后检测各组小鼠的心室重构变化情况, 结果如图 3 所示, 与假手术组相比, 模型组小鼠的左心室前壁明显变薄, 心肌细胞排列混乱, 大量炎症细胞浸润, 心肌纤维化显著增加; 与模型组比较, 给予高剂量隐丹参酮和氯沙坦钾治疗后,

小鼠的左心室前壁明显变厚, 心肌细胞排列整齐, 炎症细胞浸润减少, 心肌纤维化显著降低。

3.4 隐丹参酮对纤维化相关蛋白表达的影响

AMI 造模 7 d 采用免疫组化检测各组小鼠心肌组织中纤维化相关蛋白 α -SMA 和 Col-I 的表达水平, 结果如图 4 所示, 与假手术组相比, 模型

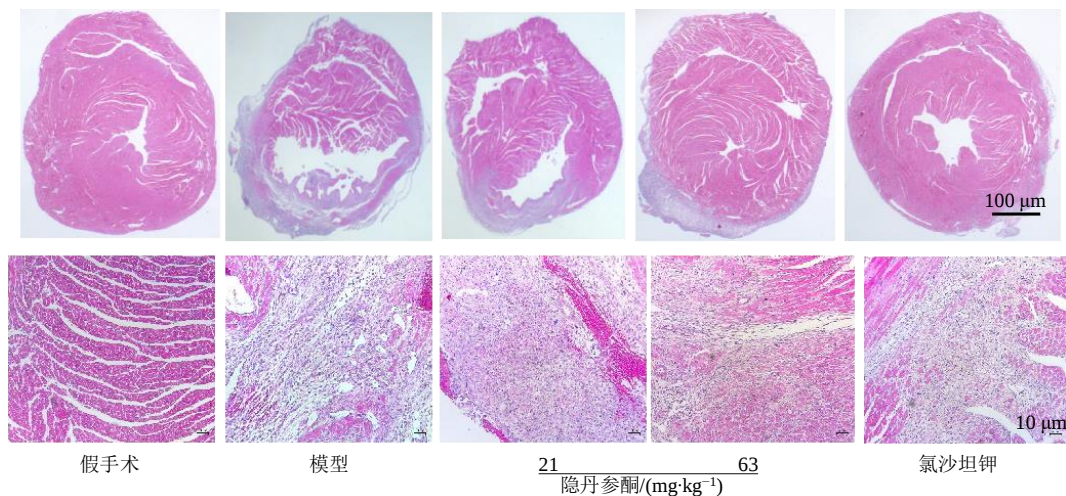
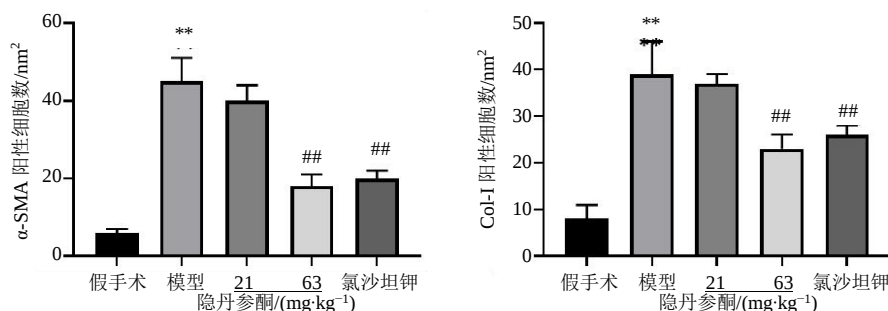
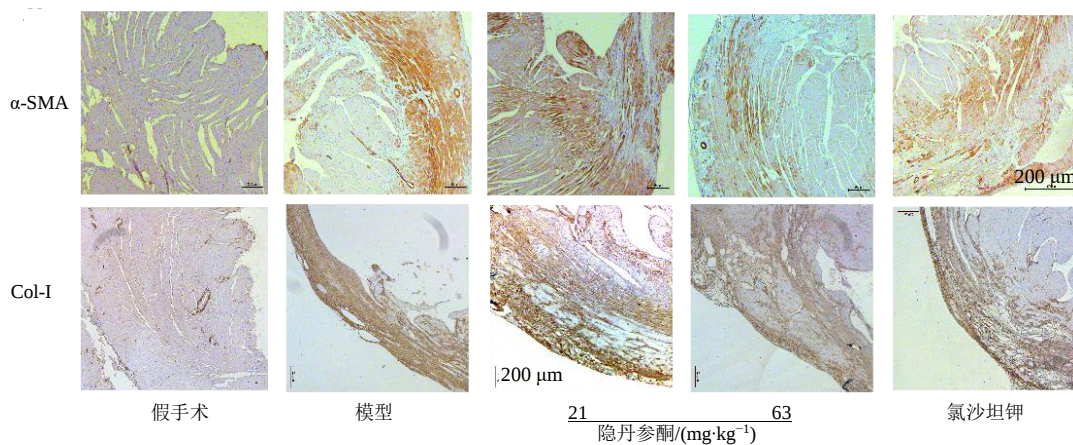


图 3 隐丹参酮对小鼠急性心肌梗死后心室重构的影响 (HE 染色)

Fig. 3 Effect of cryptotanshinone on ventricular remodeling after acute myocardial infarction in mice (HE stain)



与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs sham-operated group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 4 隐丹参酮对小鼠纤维化相关蛋白 α -SMA 和 Col-I 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 Effects of cryptotanshinone on expression of α -SMA and Col-I proteins in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组小鼠心肌组织中 α -SMA 和 Col-I 的表达显著增加 ($P<0.05$); 与模型组比较, 给予高剂量隐丹参酮和氯沙坦钾治疗后, 小鼠心肌组织中 α -SMA 和 Col-I 的表达显著降低 ($P<0.05$)。

3.5 隐丹参酮对小鼠血生化的影响

结果如表 1 所示, 与假手术组相比, 模型组小鼠的 LDH、CK、CK-MB、AST、ALT 和 cTnT 均显著增加 ($P<0.05$); 与模型组比较, 隐丹参酮高剂量组和氯沙坦钾组小鼠的 LDH、

CK、CK-MB、AST、ALT 和 cTnT 均显著降低 ($P<0.05$)。

3.6 隐丹参酮对 TGF- β /Smad3 信号通路的影响

AMI 造模 7 d 检测各组小鼠心肌组织中 TGF- β /Smad3 信号通路相关蛋白的表达, 结果如图 5 所示, 与假手术组相比, 模型组小鼠心肌组织中 TGF- β 1 和 p-Smad3 的表达显著增加 ($P<0.05$); 与模型组比较, 隐丹参酮高剂量组和氯沙坦钾组 TGF- β 1 和 p-Smad3 的表达显著降低 ($P<0.05$)。

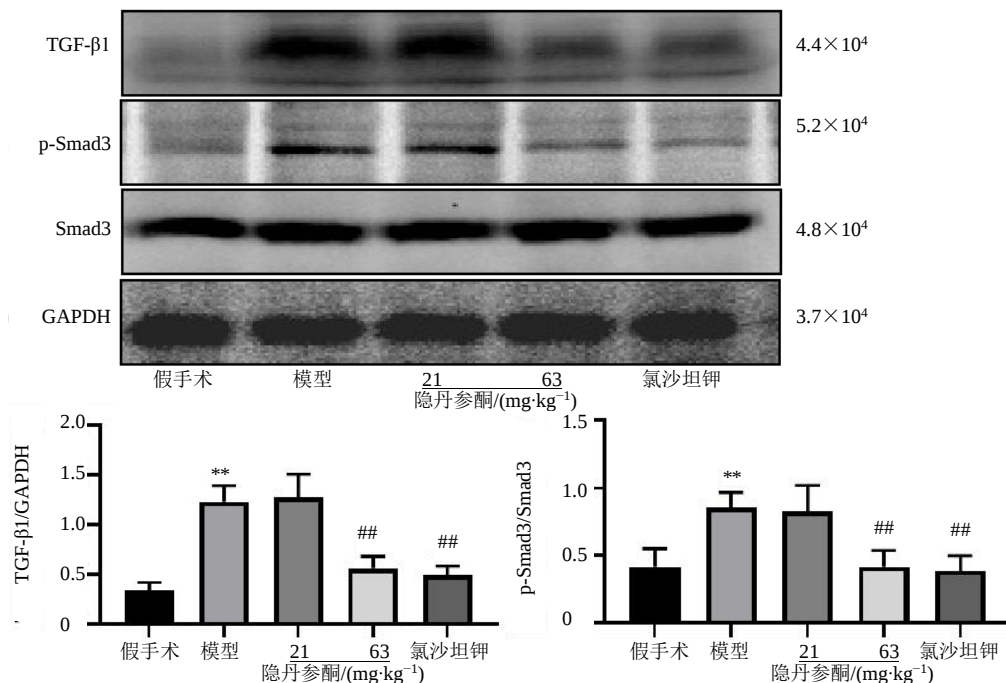
表 1 各组小鼠血生化指标 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 1 Blood biochemical indexes of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	LDH/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	CK/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	CK-MB/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	cTnT/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
假手术	—	355.02 $\pm$ 72.12	578.16 $\pm$ 112.85	213.02 $\pm$ 42.27	20.32 $\pm$ 2.32	83.59 $\pm$ 7.03	0.09 $\pm$ 0.02
模型	—	983.51 $\pm$ 198.37**	2 125.18 $\pm$ 536.17**	437.55 $\pm$ 56.21**	48.91 $\pm$ 3.25**	237.11 $\pm$ 18.08**	0.33 $\pm$ 0.07**
隐丹参酮	21	971.69 $\pm$ 235.71	1 985.03 $\pm$ 672.38	445.01 $\pm$ 46.72	49.28 $\pm$ 2.13	215.93 $\pm$ 22.11	0.35 $\pm$ 0.05
	63	662.09 $\pm$ 135.55 [#]	1 352.05 $\pm$ 425.39 [#]	320.72 $\pm$ 32.59 [#]	37.22 $\pm$ 1.67 [#]	172.18 $\pm$ 13.19 [#]	0.22 $\pm$ 0.03 [#]
氯沙坦钾	15	631.17 $\pm$ 83.29 [#]	1 426.80 $\pm$ 398.21 [#]	299.16 $\pm$ 28.61 [#]	38.16 $\pm$ 2.34 [#]	165.77 $\pm$ 9.83 [#]	0.21 $\pm$ 0.03 [#]

与假手术组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ 。

** $P<0.01$ vs sham-operated group; [#] $P<0.05$ vs model group.



与假手术组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ## $P<0.01$ 。

** $P<0.01$ vs sham-operated group; ## $P<0.01$ vs model group.

图 5 隐丹参酮对 TGF- β /Smad3 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 5 Effects of cryptotanshinone on TGF- β /Smad3 signaling pathway ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

4 讨论

丹参是经典的活血益气的中药, 是多种中药制

剂的君药成分, 具有活血调经、祛瘀止血的作用, 广泛应用于心脑血管疾病的治疗^[15]。隐丹参酮是丹

参主要的脂溶性药效成分之一,具有抗氧化、抑制过度激活的炎症反应、降低细胞凋亡、防治缺血性疾病等作用^[10]。心肌梗死早期和晚期产生的生理和病理变化完全不一样,Qin 等^[16]将小鼠心肌梗死前 7 d 定义为心室重构的早期阶段,主要表现为心脏功能紊乱、心肌纤维化等,早期的心室重构是导致心衰和心肌梗死的主要原因。因此,寻找治疗心室重构的药物对预防心肌梗死、降低死亡率具有很大的临床价值和临床意义。

AMI 患者的预后与心室重构密切相关,减少心肌纤维化,逆转心室重构是改善 AMI 心脏预后的关键^[4,17]。本研究采用动物实验研究隐丹参酮在心肌梗死 7 d 内对心室重构的影响,结果表明隐丹参酮可改善心肌梗死早期引起的心脏功能紊乱,减少心肌梗死面积。Chen 等^[18]研究发现 TGF- β 可诱导巨噬细胞表达 α -SMA,会将巨噬细胞转变为成纤维样细胞,加重心室重构。本研究也发现,AMI 早期小鼠心肌细胞中 α -SMA 和 Col I 的表达水平显著增加,给予隐丹参酮治疗后可显著降低其表达水平,上述结果提示隐丹参酮可逆转 AMI 后心肌纤维化的过程。 α -SMA 和 Col I 做为纤维化标志蛋白,与心肌细胞的纤维化水平密切相关,Ma 等^[19]发现,姜黄素可通过抑制心肌缺血区心肌细胞 α -SMA 的表达,降低心肌细胞的纤维化水平,改善心脏功能,降低心肌梗死面积。

AMI 早期受损的心肌细胞可代偿性地激活免疫反应,增加趋化因子和细胞因子的表达,增加 TGF- β 1 的表达,诱导心肌细胞转化为成纤维细胞^[20]。研究发现辛伐他汀可通过减少 TGF- β 1 的表达,抑制 TGF- β /Smad3 信号通路,抑制心肌纤维化和心肌细胞肥大,改善心室重构,改善心脏功能^[21]。Yadav 等^[22]发现多种益气活血药物可通过调控 TGF- β /Smad3 信号通路发挥改善心肌梗死后心肌纤维化的作用。本研究也发现隐丹参酮可显著抑制心肌梗死后小鼠心肌细胞中的 TGF- β /Smad3 信号通路,降低 TGF- β 1 和 p-Smad3 的表达,改善心肌纤维化和心室重构。Qin 等^[16]提出巨噬细胞-肌成纤维细胞转化的观点,认为 M2 表型的巨噬细胞会转化为肌成纤维细胞,加重心脏纤维化,引起心室重构。本研究后续将会进一步研究隐丹参酮对巨噬细胞的影响,深入阐明其作用机制。

本研究结果表明隐丹参酮可通过抑制 AMI 早期心肌细胞中 TGF- β /Smad3 信号通路,降低心肌梗

死面积和纤维化,改善心室重构和心脏功能,有望开发成为治疗 AMI 后心室重构的治疗药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Anderson J L, Morrow D A. Acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2017, 376(21): 2053-2064.
- [2] Damuji A A, van Diepen S, Katz J N, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: A scientific statement from the American heart association [J]. Circulation, 2021, 144(2): e16-e35.
- [3] Murphy A, Goldberg S. Mechanical complications of myocardial infarction [J]. Am J Med, 2022, 135(12): 1401-1409.
- [4] Tani H, Sadahiro T, Yamada Y, et al. Direct reprogramming improves cardiac function and reverses fibrosis in chronic myocardial infarction [J]. Circulation, 2023, 147(3): 223-238.
- [5] Wang Y, Li C F, Zhao R Z, et al. CircUbe3a from M2 macrophage-derived small extracellular vesicles mediates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction [J]. Theranostics, 2021, 11(13): 6315-6333.
- [6] Frantz S, Hundertmark M J, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies [J]. Eur Heart J, 2022, 43(27): 2549-2561.
- [7] Strunk M, Heo G S, Hess A, et al. Toward quantitative multisite preclinical imaging studies in acute myocardial infarction: Evaluation of the immune-fibrosis axis [J]. J Nucl Med, 2024, 65(2): 287-293.
- [8] Wei J N, Leng L, Sui Y C, et al. Phenolic acids from *Prunella vulgaris* alleviate cardiac remodeling following myocardial infarction partially by suppressing NLRP3 activation [J]. Phytother Res, 2024, 38(1): 384-399.
- [9] Jiang X T, Qiu Y, Li C H. Cryptotanshinone inhibits oral squamous cell carcinoma through the autophagic pathway [J]. Neoplasia, 2023, 70(1): 114-122.
- [10] Nagappan A, Kim J H, Jung D Y, et al. Cryptotanshinone from the *Salvia miltiorrhiza bunge* attenuates ethanol-induced liver injury by activation of AMPK/SIRT1 and Nrf2 signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 265.
- [11] 李佳莉, 张利, 辛佳芸, 等. 隐丹参酮药理作用及其新型制剂技术的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4930-4938.
- Li J L, Zhang L, Xin J Y, et al. Research progress on pharmacological effects of cryptotanshinone and its novel

- preparation technology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(14): 4930-4938.
- [12] Ma S T, Yang D C, Wang K Y, et al. Cryptotanshinone attenuates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice associated with upregulation and activation of matrix metalloproteinase-2 [J]. Mol Med Rep, 2012, 6(1): 145-150.
- [13] Weng L, Ye J J, Yang F H, et al. TGF- β 1/SMAD3 regulates programmed cell death 5 that suppresses cardiac fibrosis post-myocardial infarction by inhibiting HDAC3 [J]. Circ Res, 2023, 133(3): 237-251.
- [14] Chen Z J, Zheng L Y, Chen G. 2-arachidonoylglycerol attenuates myocardial fibrosis in diabetic mice via the TGF- β 1/smad pathway [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(4): 647-654.
- [15] 陶慧娟, 王文晓, 乐世俊. 丹参-三七药对治疗冠心病的药效和机制研究进展 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(5): 927-936.
- Tao H J, Wang W X, YUE S j. Research progress on pharmacological effects and mechanisms of *Salvia miltiorrhiza*-*Panax notoginseng* herb pair on coronary heart disease [J]. Mod Chin Med, 2024, 26(5): 927-936.
- [16] Qin Y Y, Huang X R, Zhang J, et al. Neuropeptide Y attenuates cardiac remodeling and deterioration of function following myocardial infarction [J]. Mol Ther, 2024, 32(2): 559-561.
- [17] Li Y W, Chen S X, Yang Y, et al. Colchicine inhibits NETs and alleviates cardiac remodeling after acute myocardial infarction [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2024, 38(1): 31-41.
- [18] Chen J Z, Tang Y, Zhong Y, et al. P2Y12 inhibitor clopidogrel inhibits renal fibrosis by blocking macrophage-to-myofibroblast transition [J]. Mol Ther, 2022, 30(9): 3017-3033.
- [19] Ma J, Ma S Y, Ding C H. Curcumin reduces cardiac fibrosis by inhibiting myofibroblast differentiation and decreasing transforming growth factor β 1 and matrix metalloproteinase 9/tissue inhibitor of metalloproteinase 1 [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(5): 362-369.
- [20] Najar R A, Ghaderian S M H, Panah A S T. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with genetic susceptibility to acute myocardial infarction [J]. Am J Med Sci, 2011, 342(5): 365-370.
- [21] Jang Y O, Kim S H, Cho M Y, et al. Synergistic effects of simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 264-271.
- [22] Yadav H, Quijano C, Kamaraju A K, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3 signaling [J]. Cell Metab, 2011, 14(1): 67-79.

[责任编辑 兰新新]