

麝香保心丸对肝硬化大鼠心肌组织即早基因与结缔组织生长因子的影响

徐 标, 曾 昆, 杨 虹, 肖 政

华中科技大学同济医学院附属普爱医院, 湖北 武汉 430035

摘要: **目的** 研究麝香保心丸对肝硬化致心肌重构的抑制作用及其机制。**方法** 以 sc 体积分数 40% CCl₄ 橄榄油溶液 3 mL/kg, 每周 2 次, 共 8 周的方法制备大鼠肝纤维化模型, 第 2 周末随机取 5 只大鼠肝组织作 HE 染色, 观察肝纤维化程度, 造模大鼠分别 ig 麝香保心丸 22.5、45 mg/kg, 共给药 6 周, 第 8 周末分别取各组大鼠肝组织、左室心肌组织行组织病理学及透射电镜观察, 观察各组大鼠肝脏、心肌组织病理及心肌组织超微结构改变; 以 RT-PCR 和免疫组化染色分析心肌组织中 c-fos 和 c-jun mRNA 以及结缔组织生长因子 (CTGF)、I 型和 III 型胶原的表达变化。**结果** 造模大鼠均存在不同程度的肝纤维化及心肌损伤。与模型组比较, 低剂量麝香保心丸组大鼠肝纤维化程度无明显差异 ($P>0.05$), 但心肌损伤程度减轻, 心肌组织中 c-fos mRNA、c-jun mRNA、CTGF、I 型和 III 型胶原表达明显降低 ($P<0.05$ 、 0.01)。高剂量麝香保心丸组大鼠肝纤维化及心肌损伤程度较低剂量组减轻 ($P<0.05$), 心肌组织中 c-fos mRNA、c-jun mRNA、CTGF、I 型和 III 型胶原表达均低于低剂量组 ($P<0.05$ 、 0.01)。**结论** 肝硬化大鼠心肌组织心肌即早基因活化、诱导 CTGF 过度表达而致心肌重构, 麝香保心丸可通过抑制心肌即早基因表达, 降低心肌 CTGF 水平而发挥心肌保护作用, 其效应呈剂量依赖性。

关键词: 麝香保心丸; 肝纤维化; 心肌重构; 即早基因; 结缔组织生长因子

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)05-0940-07

Effects of Shexiang Baoxin Pills on myocardial tissue immediate early gene and connective tissue growth factor in rats with hepatic cirrhosis

XU Biao, ZENG Kun, YANG Hong, XIAO Zheng

Pu'ai Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430035, China

Abstract: **Objective** To investigate the inhibition of Shexiang Baoxin Pills (SBP) on myocardium reconstruction due to hepatic cirrhosis and its mechanism. **Methods** Model of hepatic cirrhosis rats was established by sc injection with 40% CCl₄ of olive oil solution (3 mL/kg, twice a week for eight weeks). After two weeks of the first injection, five rats were executed to confirm the formation of hepatic fibrosis by HE staining, and the rest of rats were randomly and equally divided into model, low-, and high-dose SBP groups. Low- and high-dose groups were respectively ig administrated with SBP at volumes of 22.5 and 45 mg/(kg·d) for six weeks, whereas the rats of model group were not given any treatment. At the end of the 8th week, all rats were sacrificed and a part of liver tissue and myocardium tissue were preserved. Transmission electron microscope (TEM) technique was applied to observing the changes of hepatic and cardiac histopathology and myocardial ultrastructure; RT-PCR and immunohistochemical techniques were applied to analyzing the expression of myocardial c-fos mRNA, c-jun mRNA, and the contents of myocardial connective tissue growth factor (CTGF), types I and III collagen in all groups. **Results** Hepatic fibrosis and myocardial injury were in different degrees among the three groups. Compared to model group, low-dose SBP treatment could not relieve the degree of hepatic fibrosis ($P>0.05$). The degree of myocardial injury and the content of myocardial c-fos and c-jun mRNA, CTGF as well as types I and III collagen were obviously reduced ($P<0.05$, 0.01). Compared to low-dose group, the degrees of hepatic fibrosis and myocardial injury were further relieved ($P<0.05$) and the content of myocardial c-fos and c-jun mRNA, CTGF as well as types I and III collagen were reduced significantly with high-dose SBP treatment ($P<0.05$, 0.01). **Conclusion** Hepatic cirrhosis in rats may lead to myocardium reconstruction by stimulating the expression of immediate early gene and promoting the overexpression of CTGF in myocardium. SBP may protect myocardium through inhibiting the expression of myocardial immediate early gene, which could decrease the level of myocardial CTGF in a dose-dependent manner.

Key words: Shexiang Baoxin Pills (SBP); hepatic cirrhosis; myocardium reconstruction; immediate early gene; connective tissue growth factor (CTGF)

收稿日期: 2011-11-07

作者简介: 徐 标 (1979—), 男, 主治医师, 硕士, 主要从事心脑疾病研究。Tel: (027)68831420 E-mail: xubiao110@126.com

研究表明肝硬化患者存在着以高心输出量、低血压和低外周血管阻力为特征的高动力循环状态。尽管肝硬化时心输出量的基础水平是增高的,但在应激时(生理的或药理)却存在着心肌收缩功能的损害,表现为基础水平的高收缩性和应激时的低收缩性,这种现象即称作肝硬化心肌病^[1]。目前肝硬化心肌病的药物治疗尚处于早期研究阶段。临床上血管紧张素转换酶抑制剂是防治心肌病的常用药物,然而肝硬化患者的动脉压常常偏低,对降低前后负荷的药物耐受性差,常导致部分患者的血压突然下降。另外肝硬化患者常存在肝功能不良状况,限制了部分血管紧张素转换酶抑制剂的应用。

麝香保心丸是由麝香、苏合香脂、肉桂、冰片、蟾酥、牛黄和人参等组成的中成药,近年研究发现其具有抗炎、抗氧化、减轻心肌纤维化、抑制心梗后心室重构的作用^[2],但目前尚未见其防治肝硬化心肌病的研究报道。目前国外已有较多通过大鼠 CCl₄ 肝纤维化模型研究肝硬化心肌病的报道^[3],本实验即通过制备大鼠 CCl₄ 肝纤维化模型,观察不同剂量麝香保心丸治疗前后大鼠肝组织、心肌组织病理改变以及心肌中 c-fos mRNA、c-jun mRNA、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)及 I、III 型胶原的表达变化,以探讨麝香保心丸对肝纤维化致心肌病变的抑制作用及其机制。

1 材料

1.1 实验药物

麝香保心丸(22.5 mg/丸,批号 101209),上海和黄药业有限公司,使用时以生理盐水配成悬浊液。

1.2 主要试剂

Trizol 试剂购于美国 Gibco BRL 公司。兔抗大鼠 I 型及 III 型胶原抗体购自美国 Santa Cruz 公司。兔抗大鼠 CTGF 抗体、SABC 试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。c-fos、c-jun、 β -actin 引物均购于北京奥科公司。

2 方法

2.1 大鼠肝纤维化模型的建立及分组

清洁级雄性 SD 大鼠 75 只,190~220 g,购自同济医学院动物实验中心,许可证号 HBDW 2008-1015。随机取 65 只大鼠复制肝纤维化模型,sc 体积分数 40% CCl₄ 橄榄油溶液 3 mL/kg,每周 2 次,共 8 周。于第 2 周末随机处死 5 只取肝组织进行 HE 染色观察肝纤维化程度,证实肝纤维化形成。此时将余下造模大鼠 60 只随机均分为 3 组,每组 20 只,分

别为麝香保心丸低、高剂量组与模型组。麝香保心丸低、高剂量组大鼠分别 ig 给予麝香保心丸 22.5、45 mg/kg^[4],每天 1 次,每次 2 mL/只,给药 6 周。模型组大鼠 ig 等体积生理盐水。另取 10 只大鼠作为对照组,相同部位 sc 等量橄榄油溶液,并 ig 等体积生理盐水。第 8 周末麝香保心丸低、高剂量组与模型组、对照组大鼠存活数量分别为 11、14、10、10 只。第 8 周末以 2%戊巴比妥钠 40 mg/kg ip 麻醉大鼠,分别取各组大鼠肝组织、左室心肌组织行组织病理学(HE 染色)、RT-PCR、免疫组化染色检测及透射电镜观察。

2.2 肝组织切片 HE 染色光镜检查

常规石蜡切片经 HE 染色后,低倍镜下观察记录各组大鼠肝组织切片肝纤维化程度。采用半定量法记分评价:0 分,肝细胞无病变,肝脏正常或无明显胶原纤维增生;1 分,变性的肝细胞占全部肝细胞比例 <25%,胶原纤维增生,中央静脉和汇管区有少量纤维延伸,但无间隔形成;2 分,变性的肝细胞占全部肝细胞比例 25%~50%,胶原纤维明显增生,中央静脉和汇管区结缔组织变厚,由此四周伸出纤维索,形成不完全间隔;3 分,变性的肝细胞占全部肝细胞比例 50%~75%,胶原纤维大量增生,有个别完全间隔或较厚的不完全间隔形成假小叶;4 分,变性的肝细胞占全部肝细胞比例 >75%,完全间隔较厚,假小叶大量形成。每张切片随机取 10 个视野计算评分平均值。

2.3 心肌组织切片 HE 染色光镜检查

常规石蜡切片经 HE 染色后,低倍镜下观察各组大鼠心肌组织病理变化。

2.4 心肌组织透射电镜观察

大鼠麻醉后剪取 1 cm×1 cm×0.2 cm 左室心肌组织行透射电镜观察,比较各组大鼠心肌组织超微结构改变。

2.5 RT-PCR 检测心肌组织 c-fos 和 c-jun mRNA 表达

各组标本随机抽取 10 份样本(每份 50 mg)。按 Trizol 说明书抽提心肌组织总 RNA,每份组织粉碎后加入 1 mL Trizol 试剂,置匀浆器中匀浆 3 次×10 s,入 1.5 mL EP 管;每 1 mL Trizol 加入 0.2 mL 氯仿摇 15 s,室温下放置 15 min;于 4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min;将上部水相转入新管,每 1 mL Trizol 试剂加入 0.5 mL 异丙醇沉淀 RNA,摇匀,样品置室温下 10 min;于 4 ℃下 12 000 r/min 离心 10 min,凝胶样沉淀物为 RNA;吸去上清,加 1 mL 75%乙醇来回倒置洗 RNA 1 次,随后于 4 ℃,7 500 r/min 离心

5 min; 吸去上清, 晾干 RNA 沉淀, 溶于 20 μ L DEPC-H₂O (已用高压处理) 中。在分光光度计下测 A_{260}/A_{280} 值, 计算 RNA 得率, 调整 RNA 浓度。c-fos 引物(产物 348 bp): 上游 5'-ATGATGTTCTCG GTTTCAA-3'; 下游 5'-TGACATGCTCTTCACCA CTC-3'。c-jun 引物(产物 530 bp): 上游 5'-ATGAC TGCAAAGATGGAAAC-3'; 下游 5'-TTGAAGTTG CTGAGGTTGGC-3'。β-actin (产物 877 bp): 上游 5'-CCACGAGGAGATGACCCAGAT-3'; 下游 5'-GA AGCATTTCGCGGTGGACGA-3'。逆转录聚合酶链反应条件: 50 °C, 30 min (逆转录); 94 °C, 2 min (PCR 起始, 灭活逆转录酶); 94 °C, 30 s; 58 °C, 30 s; 72 °C, 30 s; 72 °C, 10 min (PCR 循环) (34 循环)。在 100 V, 35 mA 下, PCR 产物于 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳 50 min。结果经电泳凝胶成像分析仪扫描成像, 用 Multi-Analyst 软件包进行半定量分析。c-fos 及 c-jun mRNA 相对表达量用 c-fos 及 c-jun 条带与 β-actin 条带平均积分吸光度比值表示。

2.6 免疫组化法检测心肌组织 CTGF 和 I、III 型胶原表达

各组标本随机抽取 10 份样本。染色方法采用链酶亲和素-生物素-过氧化物酶复合物法。免疫组化

结果采用 MPZAS-500 多媒体彩色病理图文分析系统, 计算平均积分吸光度。

2.7 数据分析

免疫组化、RT-PCR 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 SAS 软件进行方差分析, 两组均数间比较采用 *t* 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 肝组织病理变化

光镜下, 对照组大鼠肝组织未见任何病变。模型组大鼠肝组织内大部分肝固有的小叶结构破坏, 肝组织大片脂肪变性、坏死, 呈空网状, 仅残存少量肝细胞, 汇管区和肝小叶坏死区可见大量淋巴细胞浸润及纤维组织增生, 形成众多假小叶。低剂量麝香保心丸组大鼠肝组织内可见肝细胞片状坏死, 汇管区见较多淋巴细胞浸润及纤维组织增生, 形成条索状间隔, 多个假小叶形成, 肝纤维化程度较模型组无明显差异 ($P>0.05$)。高剂量麝香保心丸组大鼠肝组织内可见肝细胞明显脂肪变性、气球样变性及局灶性坏死, 汇管区纤维组织增生, 形成小的条索, 见散在假小叶形成, 肝纤维化程度较模型组及低剂量麝香保心丸组明显减轻 ($P<0.05$)。结果见图 1, 各组大鼠肝纤维化程度评分见表 1。

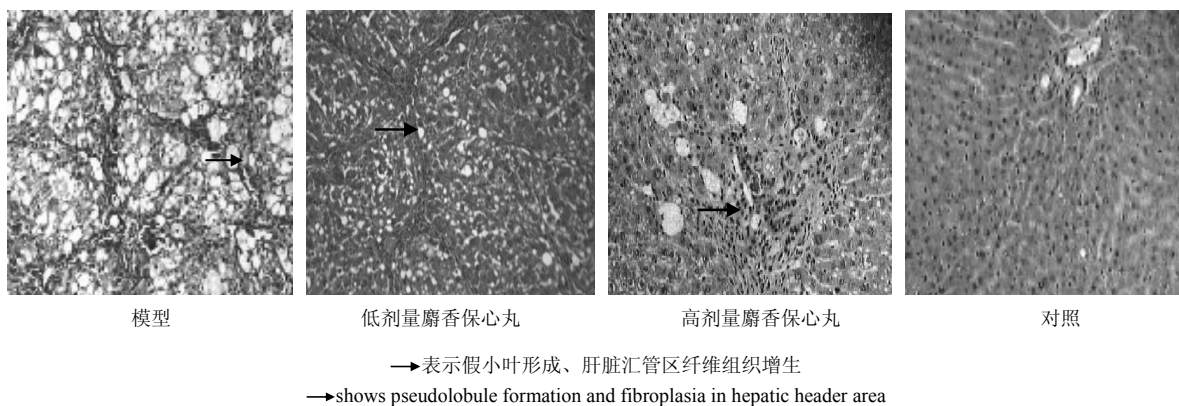


图 1 各组大鼠肝组织 HE 染色结果

Fig. 1 HE staining of liver tissue in rats of each group

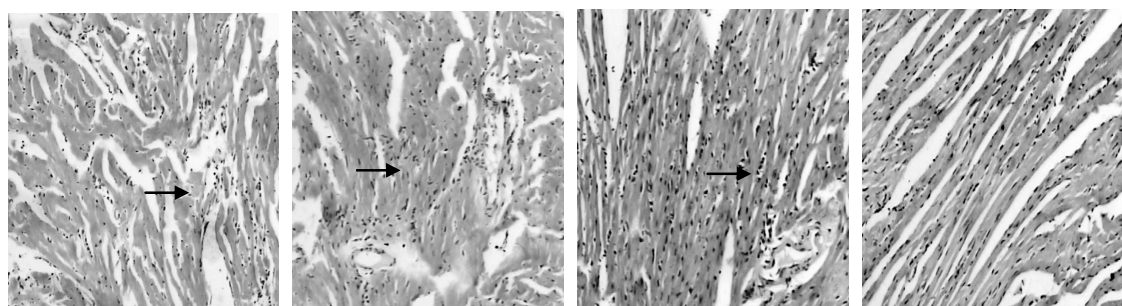
表 1 各组大鼠肝纤维化程度评分

Table 1 Scores of hepatic fibrosis degree in rats of each group

组别	剂量 / 动物 (mg·kg ⁻¹) 数 / 只	肝纤维化程度				
		0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
对照	—	10	0	0	0	0
模型	—	10	0	0	1	9
麝香保心丸	22.5	11	0	1	2	7
	45	14	0	5	4	0

3.2 心肌组织病理变化

光镜下观察, 对照组心肌组织未见任何病变。模型组、低剂量和高剂量麝香保心丸组与对照组相比, 心肌标本中可见部分心肌肥大、排列紊乱, 并可见碎片状坏死, 心肌及间质内可见纤维母细胞增生, 局部间质纤维化; 间质内血管扩张充血, 血管周围炎性细胞浸润。在病变程度和病变范围上, 低剂量麝香保心丸组比模型组明显减轻; 高剂量麝香保心丸组较低剂量麝香保心丸组明显减轻, 见图 2。



模型 低剂量麝香保心丸 高剂量麝香保心丸 对照

→表示心肌肥大、排列紊乱及碎片样坏死、毛细血管周围炎性细胞浸润
→shows cardiac hypertrophy, disorder, debris-like necrosis, and inflammatory cell infiltration around capillaries

图 2 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果

Fig. 2 HE staining of myocardial tissue in rats of each group

3.3 心肌组织超微结构变化

电镜下观察，对照组心肌未见任何病变。模型组心肌细胞内线粒体大量增生、肿胀，嵴分离、断裂，基质变浅，肌原纤维广泛溶解，肌丝排列紊乱，低剂量麝香保心丸组心肌细胞内线粒体增生、肿胀，肌原纤维多处局灶性溶解，肌浆网扩张，糖原颗粒增多，肌丝欠规则。高剂量麝香保心丸组心肌细胞内线粒体轻度增生、肿胀，肌原纤维局灶性溶解，肌丝略不规则。在病变程度和病变范围上，低剂量麝香保心丸组比模型组明显减轻；高剂量麝香保心丸组较低剂量麝香保心丸组明显减轻（图 3）。

3.4 心肌组织中 c-fos 和 c-jun mRNA 的表达

各组大鼠 RT-PCR 光带吸光度强弱呈梯度变化。低剂量麝香保心丸组心肌组织中 c-fos 和 c-jun mRNA 表达比模型组明显下降 ($P < 0.01$)。高剂量麝香保心丸组与低剂量组相比，c-fos 和 c-jun mRNA

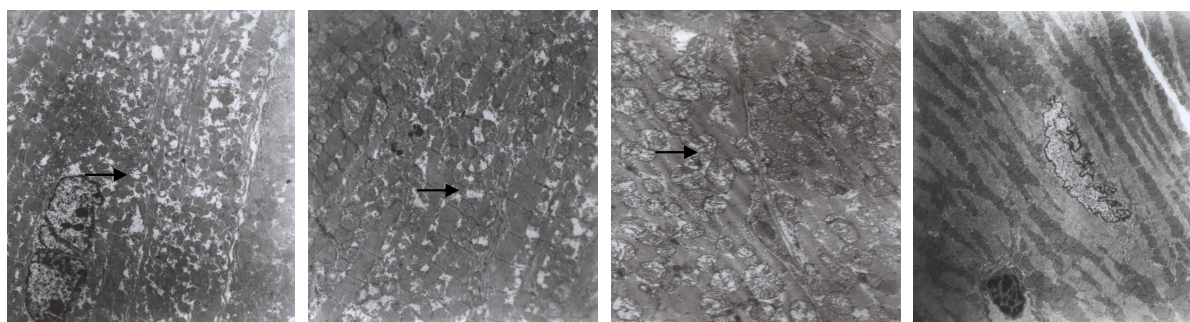
表达进一步显著降低 ($P < 0.01$)，结果见图 4 和表 2。

3.5 心肌组织中 CTGF 表达的变化

对照组心肌未见明显 CTGF 阳性着色。模型组心肌组织内 CTGF 呈棕褐色，呈局灶性分布于心肌细胞内，部分散在分布于细胞间质。高、低剂量麝香保心丸组大鼠心肌组织内 CTGF 分布区域同模型组，但着色少而浅。低剂量麝香保心丸组心肌组织内 CTGF 表达比模型组明显下降 ($P < 0.01$)。高低剂量麝香保心丸组与低剂量组相比，CTGF 表达显著降低 ($P < 0.01$)，结果见表 3 和图 5。

3.6 心肌组织中 I 和 III 型胶原表达的变化

对照组心肌未见明显 I、III 型胶原阳性着色。模型组大鼠心肌组织内 I、III 型胶原呈棕褐色，散在分布于细胞间质，亦有少量分布于心肌细胞内。高、低剂量麝香保心丸组大鼠心肌组织内 I、III 型胶原分布区域同模型组，但着色少而浅。低剂量麝香

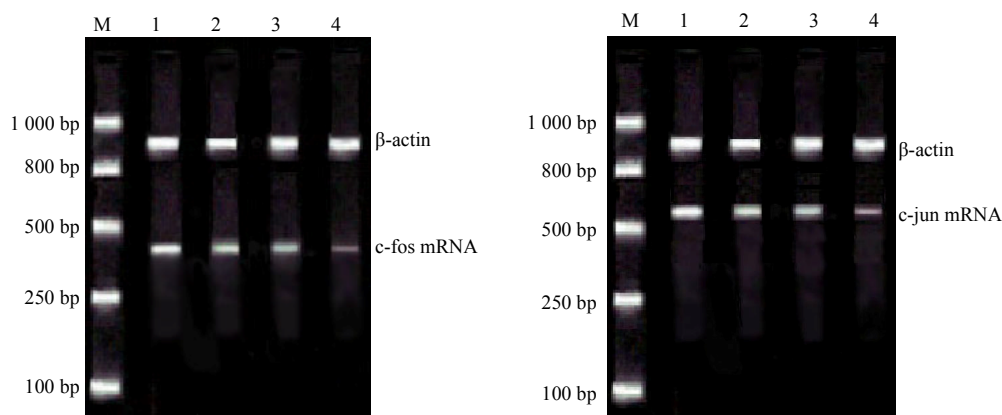


模型 低剂量麝香保心丸 高剂量麝香保心丸 对照

→表示线粒体增生、肿胀、肌原纤维溶解
→shows hyperplasia and engorgement of mitochondria as well as fibrillogenesis

图 3 各组大鼠心肌组织透射电镜观察结果

Fig. 3 TEM images of myocardial tissue in rats of each group



M-Marker 1-模型组 2-低剂量麝香保心丸组 3-高剂量麝香保心丸组 4-对照组
M-Marker 1-model group 2-low-dose SBP group 3-high-dose SBP group 4-control group

图 4 各组大鼠心肌组织中 c-fos 和 c-jun mRNA 表达

Fig. 4 Expression of myocardial c-fos and c-jun mRNA in rats of each group

表 2 各组大鼠心肌组织中 c-fos 和 c-jun mRNA 表达变化
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Expression of myocardial c-fos and c-jun mRNA in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	c-fos mRNA	c-jun mRNA
对照	—	0.110 3 ± 0.031 2	0.103 1 ± 0.031 0
模型	—	0.685 9 ± 0.090 2	0.805 8 ± 0.091 5
麝香保心丸	22.5	0.527 6 ± 0.083 1**	0.681 6 ± 0.078 2**
	45	0.412 2 ± 0.034 2**△△	0.531 4 ± 0.042 1**△△

与模型组比较: ** $P < 0.01$; 与低剂量麝香保心丸组比较: △△ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group △△ $P < 0.01$ vs low-dose SBP group

表 3 各组大鼠心肌组织中 CTGF、I 和 III 型胶原表达 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Expression of myocardial CTGF, types I and III collagen in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	CTGF	I 型胶原	III 型胶原
对照	—	0.041 2 ± 0.002 1	0.060 1 ± 0.002 4	0.042 6 ± 0.015 1
模型	—	0.221 0 ± 0.023 5	0.196 7 ± 0.025 3	0.178 2 ± 0.021 4
麝香保心丸	22.5	0.158 7 ± 0.032 0**	0.162 8 ± 0.035 6*	0.147 0 ± 0.032 6*
	45	0.104 9 ± 0.030 6**△△	0.127 9 ± 0.023 7**△	0.111 2 ± 0.026 8**△

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与低剂量麝香保心丸组比较: △ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group △ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$ vs low-dose SBP group

晚期肝硬化患者体内交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS 系统) 过度激活, 醛固酮表达增高, 同时肝硬化患者门体分流和心肌功能不全导致对某些活性物质的灭活下降以及某些毒素的作用, 均可成为肝硬化性心肌病的发病因素^[5]。

目前研究发现心肌重构是肝硬化性心肌病发生、发展的重要环节^[6]。心肌重构是一系列复杂的

香保心丸组大鼠心肌组织内 I、III 型胶原表达量比模型组显著降低 ($P < 0.05$)。高剂量麝香保心丸组与低剂量组比较, I、III 型胶原表达量明显降低 ($P < 0.05$), 结果见图 5 和表 3。

4 讨论

临床研究表明, 许多肝硬化患者存在心脏结构和功能的异常, 其表现为心脏收缩及舒张功能不全、心房与心室内径扩大。因此临床上提出一个新病种即肝硬化性心肌病。许多研究提示, 肝硬化性心肌病的心脏功能不全与肝硬化的病因无关, 而与肝硬化 Child 分级和患者体内交感神经的兴奋程度有关。

分子和细胞机制导致心肌结构、功能和表型的变化。正常状态下心肌间质中细胞外基质胶原的降解与生成速度几乎相等, 以保持胶原水平的稳定, 一旦二者之间的平衡失调, 即导致心肌间质病变的产生。心肌重构不仅表现为心肌细胞的凋亡、坏死、肥大、延长和心肌肥厚, 还表现为心肌间质纤维胶原合成和降解之间动态平衡的破坏。当心肌间质胶原增多或

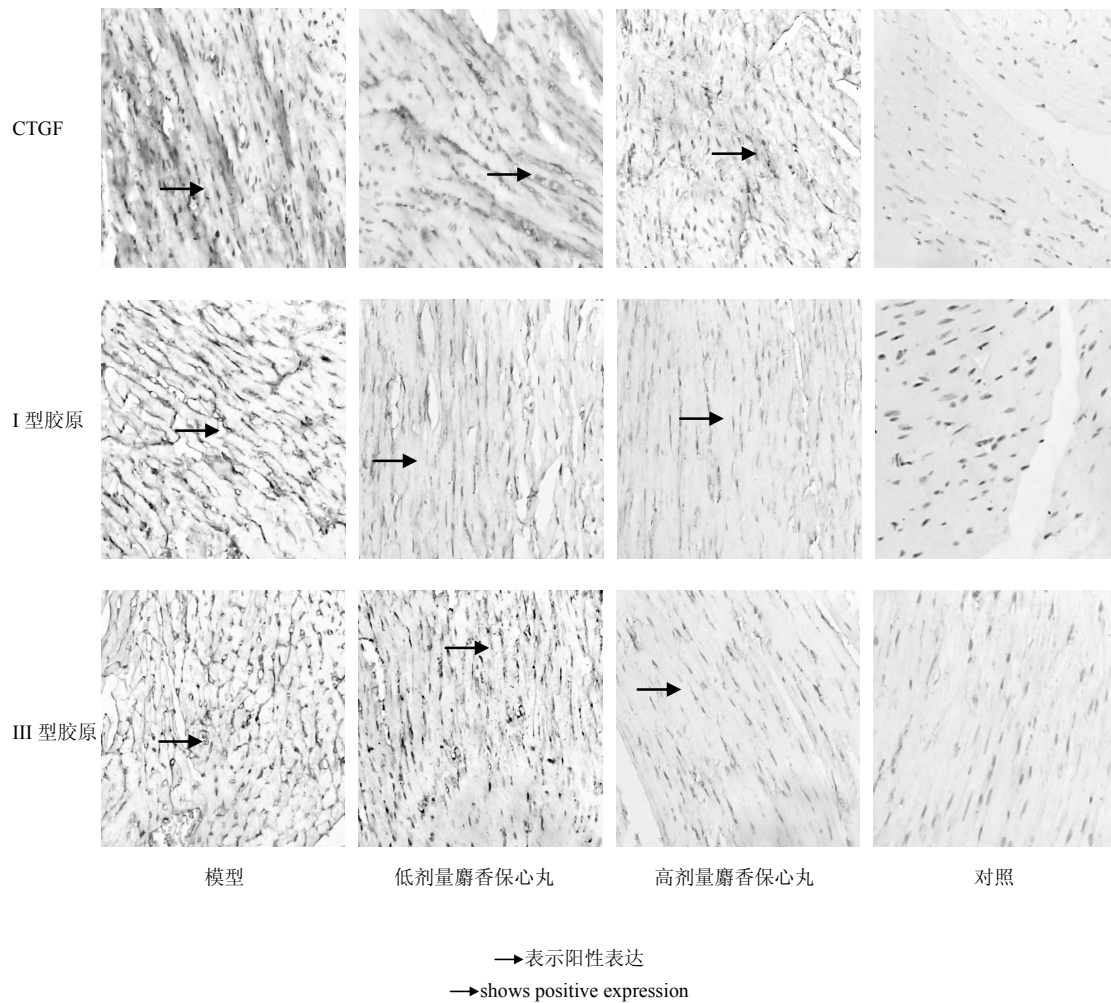


图 5 各组大鼠心肌组织 CTGF、I 型和 III 型胶原表达

Fig. 5 Expression of myocardial CTGF and types I and III collagen in rats of each group

减少时，会引起心室重构和心肌纤维化，最终导致功能障碍。

目前发现 CTGF 在心肌重构的发生和发展过程中起着重要作用^[7]。CTGF 能刺激心肌成纤维细胞合成细胞外基质胶原并抑制其降解，导致细胞外基质的沉积和结构紊乱；同时当心肌成纤维细胞受到 CTGF 刺激后发生功能和表型的改变而转化为成肌纤维细胞，而后者合成间质胶原的能力显著增强。CTGF 还具有促进成纤维细胞向纤维连接蛋白黏附的作用，从而使细胞易与基质蛋白结合黏附，促进心肌间质的合成。

各种炎性的细胞因子均能通过细胞内信号传导途径激活即早基因 c-fos 和 c-jun^[8]，其表达产物 Fos 蛋白与 Jun 蛋白可形成同源或异源二聚体的转录激活蛋白（AP-1）。Fos 蛋白与 Jun 蛋白 C 末段活化区磷酸化后使 AP-1 具有转录因子活性，刺激核内其

他细胞与增殖有关基因的转录。晚期肝硬化患者门脉高压症及腹水表现突出，体内存在门-体分流和 RAAS 系统过度激活，血管紧张素 II、内皮素等细胞因子表达水平升高^[9-10]，而血管紧张素 II、内皮素又可刺激心肌成纤维细胞内即早基因（c-fos、c-jun 基因）表达，加速 AP-1 合成^[11]。AP-1 通过加速心肌成纤维细胞合成 CTGF 等细胞因子导致心肌细胞间质胶原大量增生，发生心肌重构。

本研究发现，晚期肝硬化大鼠心肌存在明显病变，其主要表现为心肌细胞肥大及间质纤维增生，即出现心肌重构，此即为肝硬化性心脏病发生、发展的病理基础。模型组大鼠出现肝纤维化，心肌组织间质 I 型、III 型胶原水平随 CTGF 表达增多而明显增强，表明肝纤维化可导致心肌间质胶原增生，其作用可能与心肌组织中即早基因活化、CTGF 表达增多密切相关。

近期研究发现麝香保心丸具有抑制心肌肥厚、改善心室重构的作用,其作用可能与其抑制炎症作用密切相关^[12]。本研究发现经低剂量麝香保心丸治疗后,大鼠肝纤维程度无明显减轻,但心肌组织病理损伤程度明显减轻,心肌组织中即早基因、CTGF及I型、III型胶原表达水平较模型组亦显著下降。由此可见麝香保心丸具有抑制肝硬化致心肌重构的作用,其抑制心肌间质胶原增生的作用可能与直接保护心肌细胞、抑制炎症细胞因子导致的即早基因活化、表达有关而不单纯依赖于通过改善肝纤维化程度、降低门静脉压力、减轻体内RAAS系统过度激活来抑制心肌重构。经高剂量麝香保心丸治疗后,肝纤维化大鼠心肌组织病理损伤程度及心肌组织中即早基因、CTGF及I型、III型胶原表达水平较低剂量麝香保心丸治疗组显著下降,表明麝香保心丸抑制肝纤维化大鼠心肌间质胶原增生及心肌重构的作用可呈剂量-效应性特点,治疗剂量与抑制心肌重构作用间可能呈正相关。

值得注意的是,近年临床实践中发现麝香保心丸具有治疗慢性胃炎、偏头痛、支气管哮喘等新用途^[13],本研究亦发现低剂量麝香保心丸治疗后大鼠肝纤维程度无明显变化,而经高剂量麝香保心丸治疗后大鼠肝纤维程度较模型组及低剂量麝香保心丸组明显减轻,表明麝香保心丸治疗对肝组织并无损害作用,大剂量麝香保心丸治疗还可能具有防治肝纤维化的作用,此作用是否为直接保护肝脏组织细胞或是与改善心衰、减轻肝瘀血有关,尚需进一步研究加以证实,而防治肝纤维化作用与抑制心肌重构、改善心衰之间的相互关系亦需进一步明确。

综上所述,随着肝纤维化程度的逐渐加重,肝纤维化大鼠可发生心肌重构,进而发生心肌收缩与舒张功能障碍,最终导致肝硬化性心肌病的发生、发展。麝香保心丸能显著减轻心肌重构并可能具有防治肝纤维化的作用,随着其作用及机制研究的不断深入,有望将其开发应用于肝硬化并发症的治疗。

参考文献

- [1] Zardi E M, Abbate A, Zardi D M, *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(7): 539-549.
- [2] 杜文惠, 彭风芹, 谢素屏, 等. 麝香保心丸对急性心肌梗死患者左室重构的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 268-269.
- [3] Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, *et al.* An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats [J]. *Hepatology*, 2008, 48(6): 1913-1923.
- [4] 曹芳芳, 李艳芳, 刘飞, 等. 麝香保心丸对心力衰竭大鼠心脏血管紧张素受体的影响 [J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(3): 241-245.
- [5] Al-Hamoudi W K. Cardiovascular changes in cirrhosis: Pathogenesis and clinical implications [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2010, 16(3): 145-153.
- [6] Moller S, Henriksen J H. Cirrhotic cardiomyopathy [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1): 179-190.
- [7] 王毅峰, 殷亮, 刘随意, 等. 结缔组织生长因子对心肌修复的研究 [J]. 医学综述, 2010, 16(16): 2436-2438.
- [8] Urso C, Caimi G. Oxidative stress and endothelial dysfunction [J]. *Minerva Med*, 2011, 102(1): 59.
- [9] Munshi M K, Uddin M N, Glaser S S. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(5): 557-566.
- [10] Cava sin M A, Semus H, Pitts K, *et al.* Acute effects of endothelin receptor antagonists on hepatic hemodynamics of cirrhotic and noncirrhotic rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(6): 636-643.
- [11] Recchia A G, Filice E, Pellegrino D, *et al.* Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(3): 352-359.
- [12] 孙洪平, 田明玉, 郭静, 等. 麝香保心丸对压力负荷性心室肥厚大鼠的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(3): 215-218.
- [13] 王桂珍, 戈升荣. 麝香保心丸药理作用及临床应用概况 [J]. 中国药师, 2004, 7(5): 392-393.