

麝香保心丸对肝硬化大鼠心肌重构的抑制作用及其机制

徐 标, 曾 昆*, 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** 研究麝香保心丸对大鼠肝硬化致心肌重构的抑制作用及其机制。**方法** 随机选取 70 只 SD 大鼠, 每周给药 CCl₄ 橄榄油溶液 2 次 (周 1 和周 4 各 1 次), 连续给药 8 周, 制备肝纤维化模型。造模第 2 周末随机处死 10 只, 取肝组织进行 HE 染色以观察肝纤维化程度, 其余 60 只模型大鼠随机均分为贝那普利 (10 mg/kg) 阳性对照组、麝香保心丸 (45 mg/kg) 组和模型组, 造模同时给药, 每天 1 次, 连续给药 6 周。另取 10 只大鼠作为对照组。造模第 8 周末, 测量各组大鼠血压; 检测血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平; Masson 染色法检测肝脏与心肌组织中胶原的量; Western blotting 检测基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) 蛋白的表达; ELISA 法检测心肌组织中羟脯氨酸、I 型和 III 型胶原的量; 观察各组大鼠肝功能以及肝脏纤维化病变, 分析大鼠左心室心肌肥厚指数 (LVHI)。**结果** 模型组大鼠肝功能不同程度地损害、肝纤维化及心肌损伤。与模型组相比, 麝香保心丸组大鼠血清 ALT、AST 及肝脏胶原的量明显下降 ($P < 0.01$), 心肌组织中 MMP-9、TIMP-1 的表达下调, 羟脯氨酸、I 型和 III 型胶原、蓝染胶原的量和 LVHI 均明显降低 ($P < 0.05$), MMP-9/TIMP-1 值升高 ($P < 0.05$)。贝那普利对各项指标也有不同程度的改善作用。**结论** 麝香保心丸在抗肝纤维化、改善心肌重构方面的疗效与贝那普利无显著差异, 其对肝损害的肝保护作用强于贝那普利且对血压无明显影响, 整体疗效优于贝那普利。

关键词: 麝香保心丸; 肝硬化; 心肌重构; 基质金属蛋白酶-9、金属蛋白酶组织抑制剂-1

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)16-2272-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.16.015

Study on inhibition of Shexiang Baoxin Pills on myocardial remodeling in rats with hepatic cirrhosis and its mechanism

XU Biao, ZENG Kun, XIAO Zheng

Puai 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 myocardial remodeling due to the development of hepatic cirrhosis and its mechanism. **Methods** To induce hepatic fibrosis, 70 rats were administered with CCl₄, twice daily for eight weeks. At the end of the week 2, 10 rats were executed, the liver tissues were HE stained to confirm the formation of hepatic fibrosis, and the rest rats were randomly and equally divided into benazepril [positive control, 10 mg/(kg·d)], SBP [45 mg/(kg·d)], and model groups. The rats were ig administered for six weeks. Ten rats from the total of eighty rats were taken as the normal control group. At the end of the week 8, the blood pressure of all rats was measured, the alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in serum were detected, and the collagen contents in liver and myocardial tissues were measured by Masson staining. The expression of matrix metalloproteinases (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) were detected by Western blotting, the contents of hydroxyproline, type I and type III collagen in myocardial tissue were measured by ELISA. The liver function and hepatic fibrosis of rats in each group were observed, and the left ventricular hypertrophy index (LVHI) was analyzed. **Results** There were different degrees of liver function damage, liver fibrosis, and myocardial injury in the rats in the model group. Compared with the model group, SBP could obviously reduce the contents of ALT and AST in serum and hepatic collagen ($P < 0.01$), the expression of myocardial MMP-9 and TIMP-1, the contents of hydroxyproline, type I and type III collagen, blue-stained collagen, and LVHI ($P < 0.05$). The ratio of MMP-9/TIMP-1 was obviously heightened ($P < 0.05$). The indexes of rats in the benazepril group were improved at different degrees. **Conclusion** There is no difference in the effect of anti-hepatic fibrosis and ameliorating myocardium remodeling between SBP and benazepril. SBP has better effect on protecting liver function with damage but has no influence on blood pressure. SBP has better holistic

收稿日期: 2013-01-22

作者简介: 徐 标 (1979—), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事心脑疾病研究。Tel: (027)68831420 E-mail: xubiao1979@163.com

*通信作者 曾 昆 Tel: (027)68831420

affect on the treatment of cirrhotic cardiomyopathy than benazepril.

Key words: Shexiang Baoxin Pills; hepatic cirrhosis; myocardium remodeling; matrix metalloproteinases-9; tissue inhibitor of metalloproteinase-1

肝硬化患者存在以高心输出量、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)却存在心肌收缩功能损害,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病^[1]。血管紧张素转换酶抑制剂是防治心病的临床常用药物,然而肝硬化患者的血压常常偏低,对降低前后负荷的药物耐受性差,因此服用此类药物后常导致部分患者的血压骤降。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使用。麝香保心丸(Shexiang Baoxin Pills, SBP)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,具有抗炎、抗氧化、抗肝纤维化、防治心肌缺血的作用^[2],但其防治肝硬化心病的研究鲜见报道。鉴于已有实验将 CCl₄ 致肝纤维化模型大鼠用于研究肝硬化心病的报道^[3],本实验观察麝香保心丸给予 CCl₄ 致肝纤维化模型大鼠前后血压(以 mmHg 表示,1 mmHg=0.133 kPa)、肝功能及肝脏纤维化的变化,分析大鼠左心室心肌肥厚指数(LVHI)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、羟脯氨酸、I型和III型胶原、蓝色胶原的表达变化,并与贝那普利作比较,以探讨麝香保心丸对肝硬化致心肌重构的抑制作用与机制。

1 材料

1.1 药物与试剂

麝香保心丸(22.5 mg/微粒丸),上海和黄药业有限公司产品,批号 101209;贝那普利(洛丁新),10 mg/片,北京诺华制药有限公司产品,批号 01070。上述药物使用时以生理盐水配成悬浊液。兔抗大鼠 MMP-9 单克隆抗体、TIMP-1 单克隆抗体、过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 抗体、Masson 三色染色试剂盒、 β -actin 内参照物、大鼠羟脯氨酸、I型和III型胶原、ELISA 试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒,均购自武汉博士德生物工程有限公司;ECL 化学发光试剂盒,美国 Pierce 公司。

1.2 动物

清洁级 SD 大鼠,雌雄各半,190~220 g,购

自同济医学院动物实验中心,许可证号:2008-1015。

1.3 仪器

BP—6 鼠尾动脉血压测量仪,成都泰盟科技有限公司;Olympus—2000 全自动生化分析仪,日本 Olympus 公司;DYCZ—25D 电泳仪,北京六一仪器厂;MK3 酶标仪,美国 Thermo Forma 公司。

2 方法

2.1 模型的制备、分组与给药

随机选取 70 只大鼠(雌雄各半),sc 体积分数为 40% CCl₄ 橄榄油溶液 3 mL/kg,每周 2 次(周 1、周 4 各 1 次),连续给予 8 周。于第 2 周末随机处死 10 只(雌雄各半),取肝组织,HE 染色,观察肝纤维化程度,检查肝纤维化是否形成(汇管区有纤维组织形成)。将余下模型大鼠 60 只随机均分 3 组,每组 20 只,分别为贝那普利(10 mg/kg^[4])组、麝香保心丸(45 mg/kg^[5])组、模型组。贝那普利、麝香保心丸组大鼠每天分别 ig 给以相应药物 1 次,连续给药 6 周,给药体积 2 mL/只,模型组大鼠给予等体积生理盐水。另取 10 只大鼠(雌雄各半)作为对照组,sc 等量橄榄油溶液(次数与时程同模型组),ig 等体积生理盐水 ig 6 周(次数同给药组)。造模第 8 周末,贝那普利组、麝香保心丸组、模型组、对照组存活大鼠分别为 12、14、10、10 只。

2.2 检测指标

末次给药后,每组大鼠随机取 10 只,测量血压,ip 2%戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉,动脉采血,取肝、左心室心肌组织,进行各项指标检测。

2.2.1 血压测量 大鼠置于 36 °C 恒温加热装置中 10 min,保证尾动脉充盈,安静状态下用鼠尾动脉血压测量仪无创测量大鼠动脉收缩压,连续测量 3 次,取平均值。

2.2.2 血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平检测 大鼠心脏采血 2 mL,置室温下 1 h,2 500 r/min 离心 5 min,取上清液,以全自动生化分析仪检测血清 ALT、AST 水平。

2.2.3 Masson 染色法检测肝胶原纤维面积和心肌组织中胶原的量 Masson 染色法检测胶原纤维呈蓝色,应用 IPP 6.1 图象分析软件对胶原进行定量分

析。每张肝组织切片镜下($\times 200$)随机取5个视野,观察胶原纤维的表达,计算胶原纤维面积比(胶原纤维面积比=胶原纤维面积/肝组织面积)。每张心肌组织切片随机选择5个高倍视野($\times 400$),观察胶原纤维的表达;检测积分光密度(OD)值,每视野计数3次,以其均值作为染色强度,以蓝染胶原灰度表示胶原的量。

2.2.4 LVHI 测定 大鼠麻醉后开胸取出心脏,以冰生理盐水冲洗干净,滤纸吸干水分,去除大血管、心房、右心室,取左心室称质量,计算LVHI。

LVHI=左心室质量/体质量

2.2.5 Western blotting 检测心肌组织MMP-9、TIMP-1蛋白表达 取左心室游离壁心肌组织50 mg,匀浆后加入适量组织蛋白裂解液,离心后吸取上清,按照BCA蛋白定量试剂盒说明测定蛋白的量。在电泳仪上,等量蛋白样品经15% SDS-PAGE分离后移置硝酸纤维素膜(PVDF)上,加入兔抗大鼠MMP-9、TIMP-1单克隆一抗(1:1 000),于4℃静置孵育过夜,再加入过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗(1:10 000),室温孵育2 h,暗室中用ECL试剂盒发光显影,以 β -actin作为内参对照。图片经光密度图像扫描仪扫描,Quantity One软件对结果进行分析,以MMP-9、TIMP-1与 β -actin

表达灰度的比值表示MMP-9、TIMP-1蛋白表达结果。

2.2.6 ELISA 法检测心肌组织中羟脯氨酸、I型和III胶原的量 取大鼠心肌组织匀浆100 mg,消化、水解,取上清,以ELISA试剂盒检测羟脯氨酸、I型和III型胶原的量。

2.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SAS软件行方差分析,两组均数间的比较采用 t 检验。

3 结果

3.1 对肝硬化大鼠动脉收缩压的影响

与对照组相比,模型组大鼠的血压无明显变化。与模型组相比,贝那普利组大鼠的血压则显著下降($P<0.05$);麝香保心丸组大鼠血压则无明显变化。与贝那普利组比较,麝香保心丸组大鼠血压有所上升($P<0.05$)。结果见表1。

3.2 对肝硬化大鼠血清ALT、AST水平的影响

与对照组相比,模型组大鼠血清ALT、AST水平明显升高($P<0.01$)。与模型组相比,贝那普利组、麝香保心丸组大鼠血清ALT、AST水平明显下降($P<0.05$ 、 0.01)。与贝那普利组相比,麝香保心丸组大鼠血清ALT、AST水平明显下降($P<0.05$)。结果见表1。

表1 麝香保心丸对肝硬化大鼠动脉收缩压、血清ALT和AST水平的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effects of SBP on systolic arterial pressure, serum ALT and AST levels of rats with hepatic cirrhosis ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动脉收缩压/mmHg	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	—	124.00±8.11	56.74±19.32	75.72±4.61
模型	—	116.00±6.15	535.24±22.72**	634.17±17.54**
麝香保心丸	45	121.00±3.21 [△]	210.23±20.83 ^{▲▲△}	238.13±21.23 ^{▲▲△}
贝那普利	10	94.00±5.03 [▲]	337.23±19.71 [▲]	367.85±24.31 [▲]

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: [▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$; 与贝那普利组比较: [△] $P<0.05$, 下表同

** $P<0.01$ vs control group; [▲] $P<0.05$ ^{▲▲} $P<0.01$ vs model group; [△] $P<0.05$ vs benazepril group, same as below

3.3 对肝硬化大鼠肝组织中胶原纤维的影响

Masson染色可见,对照组大鼠肝组织中胶原纤维在血管周围少量表达。与对照组相比,模型组中大鼠肝组织中胶原纤维明显增多,部分区域形成假小叶,胶原面积比明显增加($P<0.01$)。与模型组相比,贝那普利组、麝香保心丸组大鼠肝组织胶原纤维沉积、形成的纤维间隔和假小叶明显减少,胶原面积比明显减小($P<0.05$)。与贝那普利组相比,麝香保心丸组大鼠肝组织中胶原面积比无明显差别。结果见表2和图1。

3.4 对肝硬化大鼠心肌胶原表达的影响

Masson染色可见,对照组大鼠心肌组织间质胶原纤维呈蓝绿色。与对照组相比,模型组大鼠心肌组织胶原大量增加,蓝色胶原灰度显著高于对照组($P<0.01$)。贝那普利组和麝香保心丸组大鼠心肌组织胶原的表达均显著低于模型组($P<0.05$)。与贝那普利组相比,麝香保心丸组蓝染胶原的量无明显差异。结果见表2和图2。

3.5 对肝硬化大鼠LVHI的影响

与对照组相比,模型组大鼠LVHI显著升高

表 2 麝香保心丸对肝硬化大鼠肝组织胶原面积比、心肌蓝染胶原、LVHI 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of SBP on collagen area ratio of liver tissue, myocardial blue-stained collagen, and LVHI in rats with hepatic cirrhosis ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	肝组织胶原面积比 / %	蓝染胶原	LVHI / (mg·g ⁻¹)
对照	—	1.15 ± 0.54	10.14 ± 2.26	1.51 ± 0.09
模型	—	8.79 ± 1.15**	29.08 ± 7.75**	3.16 ± 0.19**
麝香保心丸	45	4.89 ± 0.41 [▲]	16.61 ± 1.92 [▲]	2.24 ± 0.14 [▲]
贝那普利	10	5.57 ± 0.42 [▲]	14.04 ± 1.86 [▲]	2.24 ± 0.13 [▲]

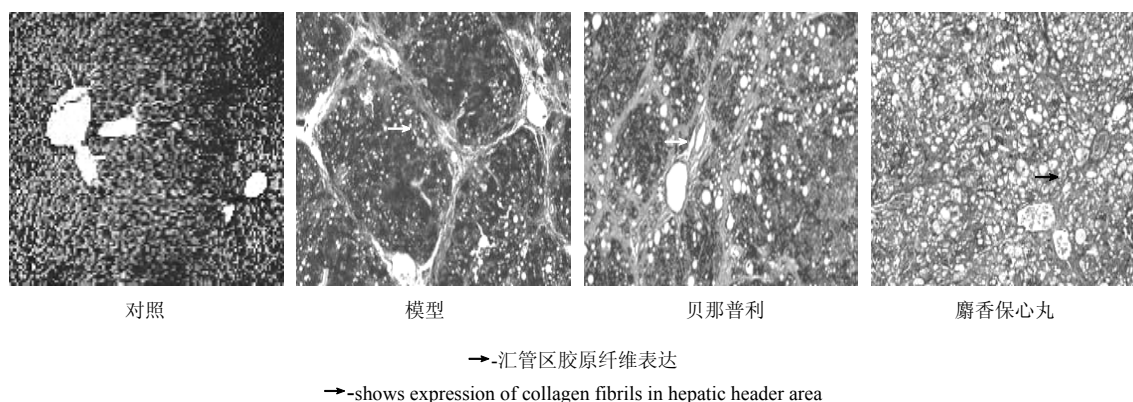


图 1 各组大鼠肝组织中胶原纤维的表达

Fig. 1 Expression of collagen fibrils in liver tissue in rats of each group

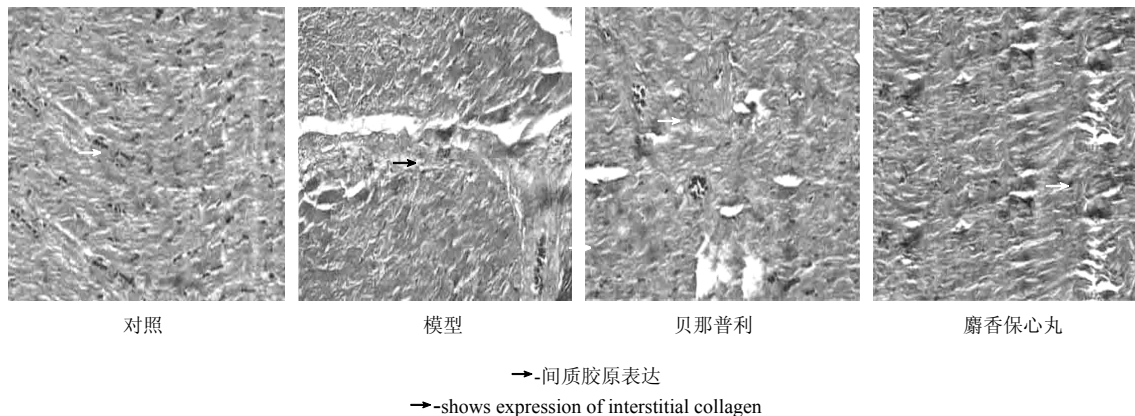


图 2 各组大鼠心肌组织胶原纤维 Masson 染色观察

Fig. 2 Masson staining of myocardial collagen fibrils in rats of each group

($P < 0.01$)。与模型组相比,贝那普利、麝香保心丸组大鼠 LVHI 明显降低 ($P < 0.05$)。与贝那普利组相比,麝香保心丸组大鼠的 LVHI 无明显差异。结果见表 2。

3.6 对肝硬化大鼠心肌 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达的影响

与对照组相比,模型组大鼠心肌中 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达明显增强 ($P < 0.01$), MMP-9/TIMP-1 的值明显降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比,

贝那普利组、麝香保心丸组大鼠心肌 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达明显下调 ($P < 0.05$), MMP-9/TIMP-1 值明显升高 ($P < 0.05$)。与贝那普利组相比,麝香保心丸组 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达及 MMP-9/TIMP-1 的值均无明显差异。结果见图 3 和表 3。

3.7 对肝硬化大鼠心肌羟脯氨酸、I 型和 III 型胶原量的影响

与对照组相比,模型组大鼠心肌中羟脯氨酸、I 型和 III 型胶原的量明显增多 ($P < 0.01$)。与模型

组相比, 贝那普利组、麝香保心丸组中羟脯氨酸、I型和III型胶原的量明显下降 ($P<0.05$)。与

贝那普利组相比, 麝香保心丸组羟脯氨酸、I型和III型胶原的量无显著差异。结果见表4。

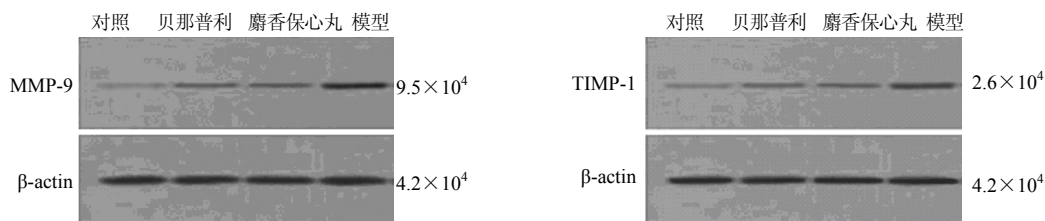


图3 各组大鼠心肌组织中 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白的表达

Fig. 3 Protein expression of myocardial MMP-9 and TIMP-1 in rats of each group

表3 麝香保心丸对肝硬化大鼠心肌组织中 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effects of SBP on protein expression of myocardial MMP-9 and TIMP-1 in rats with hepatic cirrhosis ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	MMP-9	TIMP-1	MMP-9/TIMP-1
对照	—	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.81 ± 0.01
模型	—	0.26 ± 0.02**	0.54 ± 0.03**	0.46 ± 0.02**
麝香保心丸	45	0.14 ± 0.03 [▲]	0.26 ± 0.03 [▲]	0.56 ± 0.04 [▲]
贝那普利	10	0.15 ± 0.03 [▲]	0.27 ± 0.03 [▲]	0.57 ± 0.04 [▲]

表4 麝香保心丸对肝硬化大鼠心肌组织中羟脯氨酸、I型和III型胶原量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 4 Effects of SBP on contents of myocardial hydroxyproline, type I and type III collagen in rats with hepatic cirrhosis ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	羟脯氨酸 / (μg·g ⁻¹)	I型胶原 / (pg·mL ⁻¹)	III型胶原 / (pg·mL ⁻¹)
对照	—	326.21 ± 19.51	247.82 ± 13.52	154.31 ± 16.83
模型	—	589.82 ± 21.83**	718.52 ± 21.43**	639.76 ± 21.37**
麝香保心丸	45	471.09 ± 15.42 [▲]	462.61 ± 20.41 [▲]	469.83 ± 20.93 [▲]
贝那普利	10	452.68 ± 17.42 [▲]	483.71 ± 18.65 [▲]	487.72 ± 19.04 [▲]

4 讨论

研究表明, 肝硬化心脏病患者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。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, 醛固酮表达增强, 同时门体分流和心肌功能不全导致机体对某些活性物质的灭活能力下降以及某些毒素的作用, 均可成为肝硬化心肌病的发病因素, 心肌重构是肝硬化心肌病发生、发展的重要环节^[6-7]。心肌重构是一系列复杂的分子和细胞机制导致心肌结构、功能和表型的变化。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。

MMP 是细胞外基质降解所必需的锌离子依赖性内源性蛋白酶家族, 能分解纤维类胶原, 对细胞

外基质(ECM)有广泛的降解作用。TIMP 能与 MMP 相结合, 抑制其活性表达; 而 ECM 合成或降解失衡是心肌重构过程中的重要环节。MMP 与 TIMP 之间的动态平衡维持着心肌的间质结构, MMP/TIMP 的变化决定 ECM 胶原的分解和(或)积聚。当 MMP/TIMP 的值升高时, 心肌重构向着心室扩张的方向发展, 心肌收缩力降低; 该比值下降时, 心肌重构向着胶原积聚的方向发展, 舒张功能下降, 最终导致心室结构重构。MMP-9 是迄今发现的 MMP 家族中相对分子质量最大的酶, 心肌重构时 MMP-9 能促进心肌成纤维细胞增殖、合成胶原纤维, 高血压心室肥厚患者血液循环中 MMP-9 水平亦比正常者升高, 提示 MMP-9 的升高可能加重心室重构^[8-9]。TIMP-1 是 TIMP 家族中的重要成员, 能抑制除 MMP-2 和 MT1-MMP 外的所有 MMP 成员的活性。研究表明, 自发性高血压大鼠发生心肌重构时

心肌 TIMP-1 表达明显升高^[10]; 高血压心室肥厚合并心力衰竭时, 患者的 TIMP-1 明显升高^[11]。正常大鼠心肌间质胶原成分主要为 I 型 (约 60%) 及 III 型胶原, 发生心肌重构时 I 型胶原的量显著增加^[12]。

本实验发现, 模型组大鼠肝功能严重损害, 肝组织出现纤维化病变, 心肌存在明显病变 (主要表现为心肌间质胶原增生, LVHI 值升高), 出现心肌重构; 心肌组织羟脯氨酸、I 型和 III 型胶原的量随 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达的上调而明显增多, 同时 MMP-9/TIMP-1 的值下降, 这可能与肝硬化导致体内及心肌局部 RAAS 系统过度激活后, 心肌组织中 MMP-9、TIMP-1 表达失衡密切相关^[13]。

贝那普利是目前临床上广泛应用的血管紧张素转换酶抑制剂类药物, 是与心肌亲和力最强、改善心肌重构作用最显著的药物之一。本实验发现, 贝那普利给药后, 大鼠的肝功能损害、肝纤维化及心肌纤维化程度明显减轻, 心肌组织中 MMP-9、TIMP-1 及羟脯氨酸、I 型和 III 型胶原表达水平亦较模型组显著下降, MMP-9/TIMP-1 的值升高。但值得注意的是, 贝那普利能使肝硬化大鼠血压明显降低, 这一不良反应可能限制其治疗肝硬化心脏病方面的广泛应用。

肝硬化心脏病大鼠经麝香保心丸治疗后, 肝功能损害、肝纤维化、心肌纤维化程度, 心肌组织中 MMP-9、TIMP-1、羟脯氨酸、I 型和 III 型胶原表达水平较模型组均显著下降, 表明麝香保心丸具有减轻肝损害, 抑制肝纤维化及心肌重构的作用, 其抑制心肌重构的作用可能与减轻肝纤维化程度、减弱门静脉高压和门体分流对体内 RAAS 系统的过度激活作用, 或与直接保护心肌细胞、抑制心肌组织中 MMP-9、TIMP-1 过度表达、减小 MMP-9/TIMP-1 比值失衡有关。与贝那普利组相比, 麝香保心丸虽然对肝纤维化、心肌组织纤维化程度无显著改善作用, 但却能降低血清 ALT、AST 水平, 表明其在防治急性肝损伤或心肌损害方面更具治疗优势 (急性肝损伤或心肌损害时血清 ALT、AST 升高)。同时麝香保心丸对肝硬化大鼠的血压无明显改变, 在治疗肝硬化心脏病方面的整体疗效优于贝那普利。

综上, 麝香保心丸可显著抑制肝纤维化的进展, 减轻肝硬化所致的心肌重构, 且对血压无明显不良反应, 其作用可与血管紧张素转换酶抑制剂类药物贝那普利相媲美。随着对麝香保心丸作用机制研究

的不断深入, 其在肝纤维化及其并发症的治疗优势必将发挥重要作用。

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, 彭凤芹, 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] 符丽娟, 杨育红, 包翠芬, 等. 贝那普利下调 TGF- β 及 Bax 表达对糖尿病大鼠心肌的保护作用 [J]. *中国老年医学杂志*, 2011, 31(6): 983-985.
- [5] 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.
- [6] Al-Hamoudi W K. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2010, 16(3): 145-153.
- [7] Møller S, Henriksen J H. Cirrhotic cardiomyopathy [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1): 179-190.
- [8] Ko W C, Hong C Y, Hou S M, et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes [J]. *Circ J*, 2011, 75(7): 1592-1600.
- [9] 王毅峰, 殷亮, 刘随意, 等. 基质金属蛋白酶-9 对心肌修复的研究 [J]. *医学综述*, 2010, 16(16): 2436-2438.
- [10] Wang Y, Xu F, Chen J, et al. Matrix metalloproteinase-9 induces cardiac fibroblast migration, collagen and cytokine secretion: inhibition by salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytomedicine*, 2011, 19(1): 13-19.
- [11] Roldán V, Marín F, Gimeno J R, et al. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(1): 85-91.
- [12] Xu X, Ding F, Pang J, et al. Chronic administration of hexarelin attenuates cardiac fibrosis in the spontaneously hypertensive rat [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(6): H703-H711.
- [13] Marchesi C, Dentali F, Nicolini E, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(1): 3-16.