

基于 NLRP3 炎症通路研究三七龙血竭胶囊对心梗大鼠心室重构的影响

路爱梅^{1,2}, 李洪峰³, 杨文文⁴, 廖飞飞^{1,2}, 王洁¹, 付长庚^{1*}

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029

3. 中国中医科学院广安门医院 博士后流动站, 北京 100053

4. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003

摘要: 目的 基于 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体探讨三七龙血竭胶囊干预心梗后心室重构大鼠的作用及机制。方法 雄性 SD 大鼠通过冠状动脉左前降支结扎法构建心梗模型, 随机分为模型组及三七龙血竭低、高剂量 (0.17、0.34 g/kg) 组和厄贝沙坦 (6.6 mg/kg) 组, 每组 12 只, 另取 12 只正常大鼠作为假手术组。术后第 3 天开始连续给药 2 周, 心脏超声检测大鼠左室舒张末期径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室收缩末期径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、射血分数 (ejection fraction, EF) 和收缩分数 (fractional shortening, FS); 心脏称定质量计算心脏指数; ELISA 法检测血清中脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 水平; TTC 染色观察心梗面积; 采用苏木素-伊红 (HE) 和 Masson 染色观察大鼠心肌组织病理改变及纤维化程度; Western blotting 和 qRT-PCR 测定心肌组织钙感受受体 (calcium sensing receptor, CaSR)、NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteine-aspartate protease-1, Caspase-1)、Gasdermin D (GSDMD)、IL-1 β 、IL-18 mRNA 及蛋白的表达。结果 与模型组比较, 三七龙血竭胶囊可显著抑制大鼠心肌梗死面积 ($P<0.05$ 、 0.01), 降低心脏指数 ($P<0.05$), 减轻心肌组织心肌细胞排列紊乱、炎症细胞浸润等病理改变, 降低心肌纤维化程度 ($P<0.01$); 显著提高心梗大鼠 EF 和 FS ($P<0.05$ 、 0.01), 降低 LVEDD、LVESD、LVESV、LVEDV 及血清中 BNP、TNF- α 、IL-1 β 水平 ($P<0.05$ 、 0.01), 改善心功能及心室重构; 显著降低心梗大鼠心肌组织 CaSR、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 mRNA 及蛋白的表达 ($P<0.05$ 、 0.01)。结论 三七龙血竭胶囊能够显著抑制心梗大鼠心肌组织炎症及纤维化程度, 延缓心肌损伤及心室重构, 改善心脏功能, 其作用机制可能与抑制 CaSR 介导的 NLRP3 炎症小体引发的炎症反应有关。

关键词: 三七龙血竭胶囊; 心肌梗死; 心室重构; NLRP3 炎症小体; 钙感受受体

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)13-4703-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.014

Effect of Sanqi Longxuejie Capsules on ventricular remodeling in rats with myocardial infarction based on NLRP3 inflammatory pathway

LU Aimei^{1,2}, LI Hongzheng³, YANG Wenwen⁴, LIAO Feifei^{1,2}, WANG Jie¹, FU Changgeng¹

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

4. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of Sanqi Longxuejie Capsules (三七龙血竭胶囊) on post-myocardial infarction ventricular remodeling in rats based on NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) inflammatory pathway. **Methods** Male SD rats were used to construct a myocardial infarction model by ligating the left anterior

收稿日期: 2025-02-06

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82374413)

作者简介: 路爱梅, 博士研究生, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: 20240941219@bucm.edu.cn

*通信作者: 付长庚, 博士后, 博士生导师, 从事中西医结合防治心血管疾病研究。E-mail: fucgbs@163.com

descending branch of the coronary artery, and randomly divided into model group, Sanqi Longxuejie Capsules low-, high-dose (0.17, 0.34 g/kg) groups and irbesartan (6.6 mg/kg) group, with 12 rats in each group. Additionally, 12 normal rats were selected as sham group. Starting from the third day after surgery, continuous medication was administered for two weeks. Echocardiography was performed to evaluate left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left ventricular end-systolic dimension (LVESD), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS). The heart index was calculated using heart weight normalized by the body weight. Levels of brain natriuretic peptide (BNP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in serum were detected by ELISA. TTC staining was used to observe the area of myocardial infarction; Hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining were used to observe the pathological changes and fibrosis degree of myocardial tissue; Western blotting and qRT-PCR were used to measure the expressions of calcium sensing receptor (*CaSR*), *NLRP3*, cysteine aspartate protease-1 (*Caspase-1*), Gasdermin D (*GSDMD*), *IL-1 β* , *IL-18* mRNA and protein in myocardial tissue. **Results** Compared with model group, Sanqi Longxuejie Capsules significantly inhibited myocardial infarction area in rats ($P < 0.05, 0.01$), reduced cardiac index ($P < 0.05$), alleviated pathological changes such as disordered arrangement of myocardial cells and infiltration of inflammatory cells in myocardial tissue, and reduced the degree of myocardial fibrosis ($P < 0.01$), significantly increased EF and FS in myocardial infarction rats ($P < 0.05, 0.01$), decreased LVEDD, LVESD, LVESV, LVEDV, and levels of BNP, TNF- α , IL-1 β in serum ($P < 0.05, 0.01$), improved cardiac function and ventricular remodeling, significantly reduced the expressions of *CaSR*, *NLRP3*, *Caspase-1*, *GSDMD*, *IL-1 β* , *IL-18* mRNA and protein in myocardial tissue of myocardial infarction rats ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Sanqi Longxuejie Capsules could significantly inhibit the inflammation and fibrosis of myocardial tissue in myocardial infarction rats, delay myocardial injury and ventricular remodeling, and improve cardiac function. Its mechanism may be related to the inhibition of inflammation caused by CaSR mediated NLRP3 inflammasome.

Key words: Sanqi Longxuejie Capsules; myocardial infarction; ventricular remodeling; NLRP3 inflammasome; calcium sensing receptor

全球疾病负担 2021 数据显示,缺血性心脏病持续占据全球死亡原因首位,其终末期心力衰竭的高发病率与死亡率对全球公共卫生构成严峻挑战^[1]。急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)作为心力衰竭的主要诱因,虽然经再灌注治疗显著提高患者生存率,但 AMI 患者一年内进展为慢性心衰的概率高达 12%^[2-4]。心室重构作为心力衰竭的病理基础,其核心环节——炎症反应的机制亟待深入研究^[5]。研究表明,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体在 AMI 进程中被异常激活,通过白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 等促炎因子的瀑布式释放,不仅加剧心肌缺血/再灌注损伤,更通过持续炎症反应促进心肌细胞程序性死亡及细胞外基质重构,最终导致心脏功能恶化及不良预后^[6]。基于此,靶向调控 NLRP3 炎症小体介导的炎症级联反应,可能为改善存活心肌功能、抑制心室不良重构进程提供新型治疗策略。

近年来,中医药在冠心病防治领域展现出多靶点的调控优势^[7]。三七龙血竭胶囊主要活性成分为三七总皂苷和龙血竭,均具有抗心室重构和心肌保护的作用^[8-9]。尽管三七龙血竭胶囊对稳定性冠心病

的疗效已获临床验证,但其对 AMI 后的心室重构的干预效果未知及机制尚未明确。基于 NLRP3 炎症小体在 AMI 后病理级联反应中的核心地位,本研究通过建立大鼠 AMI 模型,观察三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心肌损伤、心脏功能及病理重构的影响,并以 NLRP3/IL-1 β 信号轴为切入点,探究其潜在机制,为拓展三七龙血竭胶囊在 AMI 后心衰防治中的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 70 只,体质量(150 $\pm$ 10) g,购自北京维通利华动物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2021-0006。动物饲养于北京了未元医药科技公司动物实验中心,许可证号 SYXK(京)2022-0007,分笼饲养,每笼 2~3 只,温度(22 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,相对湿度(50 $\pm$ 10)%,12 h/12 h 明暗周期。术前适应性喂养 3 d,喂以标准饲料,自由进食饮水。动物实验获中国中医科学院西苑医院动物伦理委员会批准(批准号 2023XLC023)。

1.2 药品与试剂

三七龙血竭胶囊(0.33 g/粒,批号 Z20140014)购自云南圣科药业;厄贝沙坦片(75 mg/片,批号 H20030016)购自浙江华海药业;脑钠肽(brain

natriuretic peptide, BNP) ELISA 试剂盒 (批号 CEA541Ra96T) 购自武汉云克隆科技股份有限公司; 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 高敏试剂盒 (批号 HEA133Ra) 购自武汉优尔生科技股份有限公司; IL-1 β 高敏试剂盒 (批号 EK301BHS) 购自杭州联科生物技术股份有限公司; HE 染色试剂盒 (批号 G1003)、Masson 染色试剂盒 (批号 G1006) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司; 1% TTC 染色液 (批号 SL7141) 购自北京酷来搏科技有限公司; 钙感受受体 (calcium sensing receptor, CaSR) 抗体 (批号 AF6296)、IL-18 抗体 (批号 DF6252)、IL-1 β 抗体 (批号 AF5103) 购自 Affinity 公司; NLRP3 抗体 (批号 AB263899) 购自英国 Abcam 公司; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteine-aspartate protease-1, Caspase-1) 抗体 (批号 22915-1-AP)、Gasdermin D (GSDMD) 抗体 (批号 20770-1-AP) 购自武汉三鹰生物技术有限公司; HRP 标记的山羊抗小鼠二抗 (批号 AS003) 购自爱博泰克生物科技有限公司; HRP 标记的山羊抗兔二抗 (批号 S2001)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 M9002) 购自天津思慕生物科技有限公司。

1.3 仪器

Vevo2100 型高分辨率小动物超声系统 (加拿大 Visual Sonics 公司); ECLIPSE E100 型光学显微镜 (日本 Nikon 公司); MiniChemi 化学发光仪 (北京君意东方电泳设备有限公司); SLAN-96S 型定时荧光定量 PCR 仪 (上海宏石医疗科技有限公司)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药

参照 Pfeffer 等^[10]的方法, 通过结扎左冠状动脉前降支构建大鼠 AMI 模型。造模成功标志为肉眼见冠脉结扎以下区域 (左心室前壁) 心肌由红色变为灰白色; 结扎后连续 3 次心电图提示肢体导联 ST 段弓背或水平抬高 (>0.2 mV) 或出现宽大畸形的 QRS 波或 T 波低平。另取 12 只正常大鼠作为假手术组, 只开胸不结扎。将造模成功大鼠随机分为模型组及三七龙血竭胶囊低、高剂量 (0.17、0.34 g/kg, 分别相当于临床等效剂量的 1、2 倍) 组和厄贝沙坦 (6.6 mg/kg) 组, 每组 12 只。三七龙血竭胶囊用生理盐水配制成 0.025、0.050 g/mL 的混悬液, 厄贝沙坦片用生理盐水配制成 1 mg/mL 的混悬液。术后第 3 天开始给药, 各给药组 ig 相应药物, 假手

术组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 1 次/d, 连续给药 2 周。

2.2 心脏超声检测

大鼠给药干预 2 周后, 进行超声心动图以评估心脏结构与功能。检测指标为左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、射血分数 (ejection fraction, EF) 和收缩分数 (fractional shortening, FS), 每组取 3 个连续心动周期的平均值。

2.3 血清中 BNP、TNF- α 、IL-1 β 水平的检测

超声心动检测后, 确认大鼠麻醉状态, 打开胸腔, 经腹主动脉取血。血液于室温静置 2 h, 4 $^{\circ}$ C、3 500 r/min 离心 15 min, 吸取上层清液。按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清中 BNP、TNF- α 、IL-1 β 水平。

2.4 心脏指数测定

取材前大鼠禁食不禁水 12 h, 取材当天于麻醉前测定大鼠体质量。留存血清样本后, 用生理盐水充分灌注心脏, 迅速完整摘除, 剥离表面脂肪、大血管等多余结缔组织, 干净处理后称取心脏质量, 计算心脏指数。

心脏指数 = 心脏质量/体质量

2.5 心肌组织病理观察

心脏于 4% 多聚甲醛中室温固定 24 h, 石蜡包埋, 沿左室长轴连续切片 5 μ m。进行 HE 染色, 于显微镜下观察心肌组织病理形态。进行 Masson 染色, 于显微镜下观察心肌组织中胶原纤维 (蓝色) 变化, 测算胶原容积分数 (collagen volume fraction, CVF), 即蓝色胶原面积与组织总面积的百分比。

心脏经 -20 $^{\circ}$ C 保存, 室温放置 1 min, 用预冷刀片自心尖向心底沿着心脏短轴方向均匀连续切片 2~3 mm, 共切 6 片。用 1% TTC 溶液染色, 摇床孵育 15 min, 于 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴避光孵育 30 min, 切片按顺序整齐排列。TTC 染色梗死区为白色, 梗死边缘区为砖红色, 正常区为红色。计算梗死面积百分比, 即心肌梗死区面积与心肌切片总面积的百分比。

2.6 qRT-PCR 检测心肌组织 CaSR、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18 mRNA 表达

采用 Trizol 法提取心肌组织样本总 RNA, 使用

超微量紫外分光光度计法测定 RNA 浓度。按照反转录试剂盒说明将 RNA 反转录为 cDNA。使用实时荧光定量 PCR 仪进行 qRT-PCR 分析。以 *GAPDH* 作为内参引物, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法对数据进行定量分析。引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	引物序列 (5'-3')	引物长度/ bp
<i>CaSR</i>	F: CTTTGCCATTGAAGCAGAAAACA	215
	R: TAGAGGTGTAGGGTGGCTGG	
<i>NLRP3</i>	F: AAGGAGGAAGAAGAAGAGAA	147
	R: GCTGAGACTTGAGAAGAGA	
<i>Caspase-1</i>	F: AATGGATTGCTGGATGAAC	216
	R: TGATGGACCTGACTGAAG	
<i>GSDMD</i>	F: CAGCATCCTTGAGTGTCT	131
	R: GAGCCCTAGTAGCCAGTAG	
<i>IL-1β</i>	F: GATGATGACGACCTGCTA	147
	R: CACTTGTTGGCTTATGTTCT	
<i>IL-18</i>	F: GGCTCTTGTGTCAACTTC	76
	R: AGTCTCCATTATCTTCAGGTAT	
<i>GAPDH</i>	F: ACCTGCCAAGTATGATGA	118
	R: GGAGTTGCTGTTGAAGTC	

2.7 Western blotting 检测心肌组织 *CaSR*、*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 、*IL-18*、*GSDMD* 蛋白表达

心肌组织经匀浆、裂解、离心处理, 取上清液, 通过 BCA 法测定蛋白浓度, 沸水浴使蛋白变性后进行 SDS-PAGE 电泳, 转膜后, 于脱脂牛奶中室温封闭 1 h; 分别加入 *CaSR*、*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1 β* 、*IL-18*、*GSDMD* 一抗 (1:1 000), 4 °C 孵育过夜; TBST 洗膜后, 加入 HRP 标记的二抗 (1:10 000), 室温孵育 1 h; TBST 洗膜后, 加入 ECL

发光液孵育 1 min, 采用化学发光仪曝光。以 *GAPDH* 为内参, 利用 Image J 软件分析目的蛋白条带的灰度值。

2.8 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行单因素方差分析 (One-way ANOVA), 方差齐性通过 Bartlett 检验, 两两比较采用 Tukey 检验。若方差不齐则采用 Welch 校正的方差分析, 两两比较使用 Games-Howell 检验。

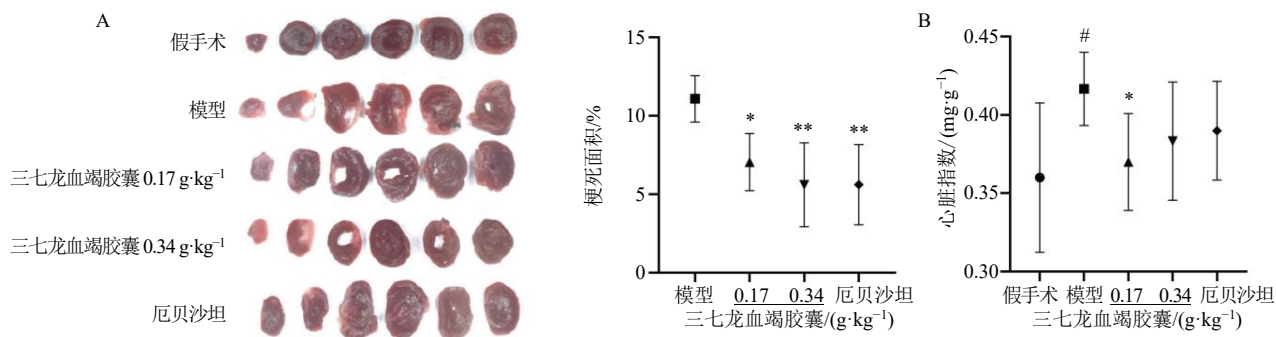
3 结果

3.1 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心脏形态和梗死面积的影响

假手术组大鼠的心脏质量、体积、形态、结构、颜色同正常同龄大鼠无明显差异; 如图 1 所示, 模型组大鼠心脏体积、质量明显增加 ($P < 0.05$), 左室前壁变薄, 见明显灰白梗死区域, 非梗死区室壁增厚; 与模型组比较, 各给药组大鼠心脏质量、体积、室壁厚度、梗死面积均有所减轻 ($P < 0.05$ 、 0.01), 其中三七龙血竭胶囊高剂量组和厄贝沙坦组心脏指数变化无统计学差异。

3.2 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心脏结构和功能的影响

如图 2 所示, 与假手术组比较, 模型组大鼠 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 显著升高 ($P < 0.01$), EF、FS 显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), EF 显著升高 ($P < 0.01$), 三七龙血竭胶囊高剂量组大鼠 FS 显著升高 ($P < 0.05$)。



与假手术组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 下同。
$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs sham group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group, same as below figures.

图 1 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心肌梗死面积 (A) 和心脏指数 (B) 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)
Fig. 1 Effect of Sanqi Longxuejie Capsules on myocardial infarction area (A) and cardiac index (B) in AMI rats
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

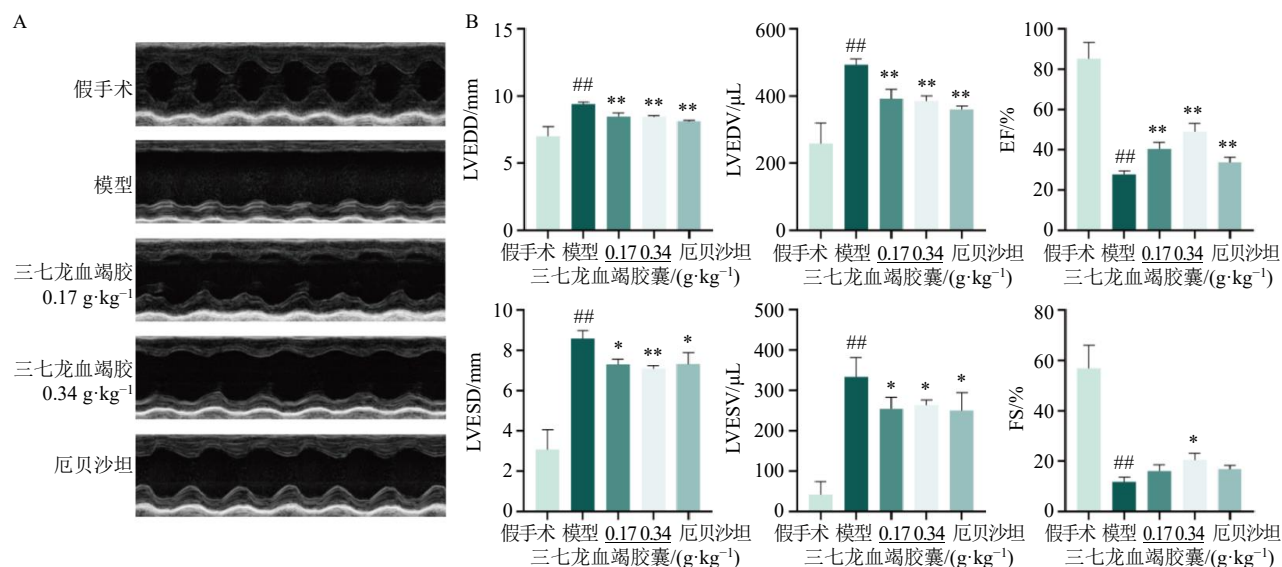


图 2 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心脏结构 (A) 和功能 (B) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 2 Effect of Sanqi Longxuejie Capsules on cardiac structure (A) and function (B) of AMI rats ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

3.3 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠血清中 BNP、IL-1 β 、TNF- α 水平的影响

如图 3 所示,与假手术组比较,模型组大鼠血清中 BNP、IL-1 β 、TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠血清中 BNP、IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01),三七龙血竭胶囊高剂量组和厄贝沙坦组大鼠血清中 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

3.4 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心脏病理变化和纤维化程度的影响

如图 4 所示,假手术组大鼠心肌组织结构完整,排列整齐,细胞大小形态正常,间质正常;模型组心肌组织结构模糊,排列紊乱,心肌细胞数量明显减少,细胞肥大变形,大小不一,细胞间质增宽,胶原纤维增多,有大量炎性细胞浸润;各给药组心

肌损伤的形态结构变化及炎症浸润较模型组有所改善。如图 5 所示,假手术组大鼠心肌组织未见明显胶原纤维分布;模型组大鼠梗死区室壁变薄,心肌间质弥漫性蓝色胶原纤维分布,胶原含量显著增加 ($P < 0.01$,图 6);各给药组大鼠梗死区胶原纤维呈浸润性分布于心肌间质,分布范围较模型组缩小,胶原含量较模型组明显减少 ($P < 0.01$)。

3.5 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心肌组织 NLRP3 炎症小体相关 mRNA 表达的影响

如图 7 所示,与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织 CaSR、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠心肌组织 CaSR、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD mRNA 表达水平均明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

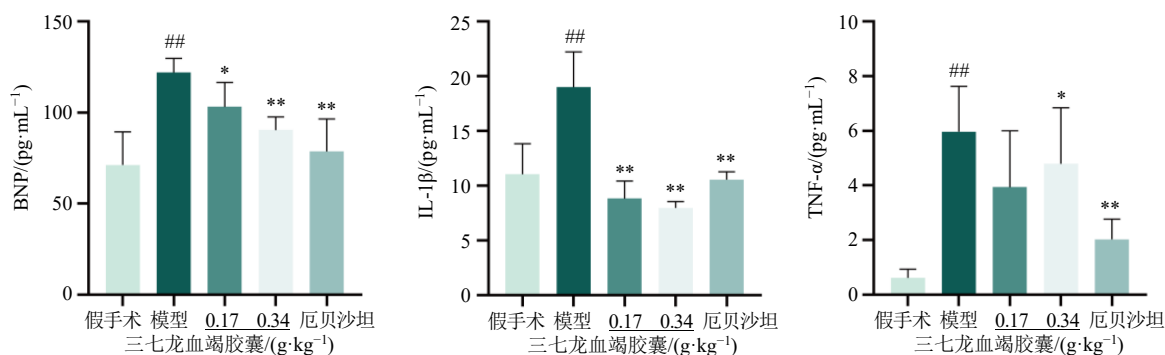
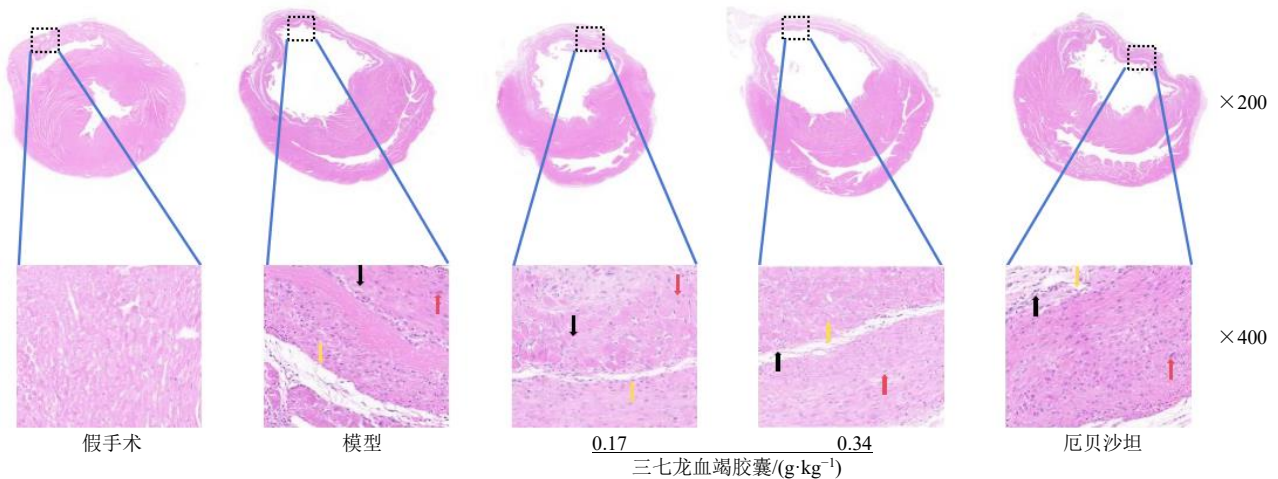


图 3 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠血清中 BNP、IL-1 β 、TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Effect of Sanqi Longxuejie Capsules on levels of BNP, IL-1 β and TNF- α in serum of AMI rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



黑色箭头表示浸润的炎症细胞, 黄色箭头表示增大的细胞间质, 红色箭头表示肥大的心肌细胞。

Black arrow indicates infiltrated inflammatory cells, yellow arrow indicates enlarged intercellular cytoplasm, red arrow indicates hypertrophied cardiomyocytes.

图 4 各组大鼠心肌组织 HE 染色

Fig. 4 HE staining of myocardial tissue in each group of rats

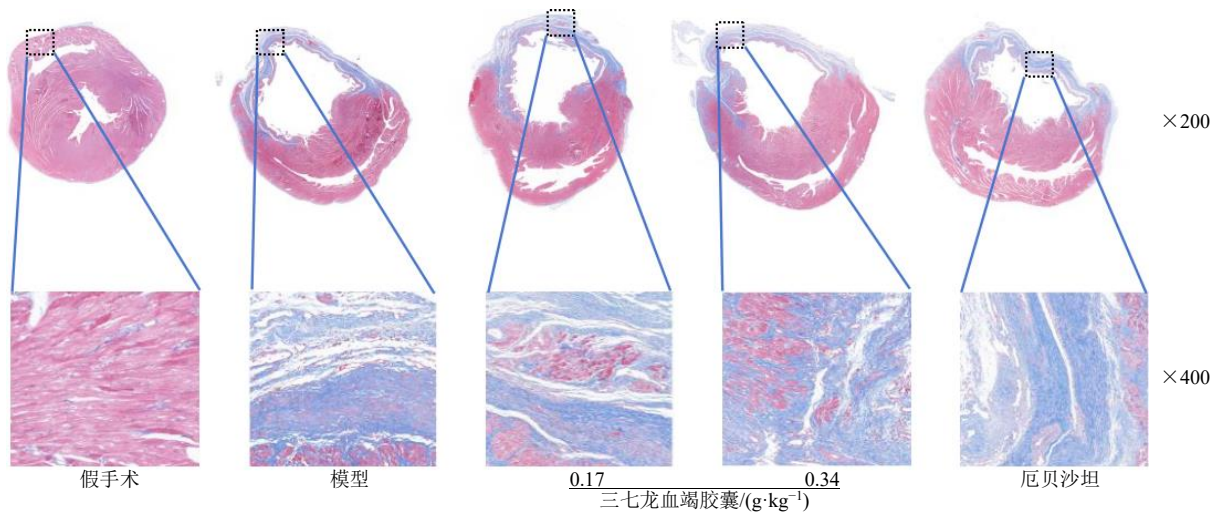


图 5 各组大鼠心肌组织 Masson 染色

Fig. 5 Masson staining of myocardial tissue in each group of rats

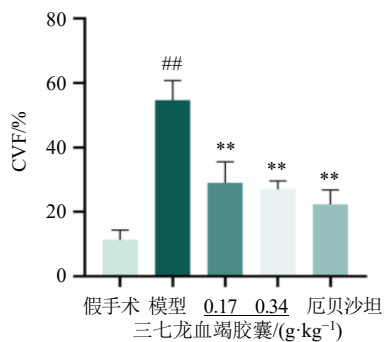


图 6 各组大鼠心肌组织 CVF ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 6 CVF of myocardial tissue in each group of rats
($\bar{x} \pm s, n = 4$)

3.6 三七龙血竭胶囊对 AMI 大鼠心肌 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达的影响

如图 8 所示, 与假手术组比较, 模型组大鼠心肌组织 CaSR、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 各给药组大鼠心肌组织 CaSR、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、GSDMD 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 各给药组大鼠心肌组织 NLRP3、IL-1 β 、IL-18、GSDMD 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 三七龙血竭胶囊高剂量组 CaSR 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.01$), 三七龙血竭胶囊低剂量组 Caspase-1 蛋白表达水平

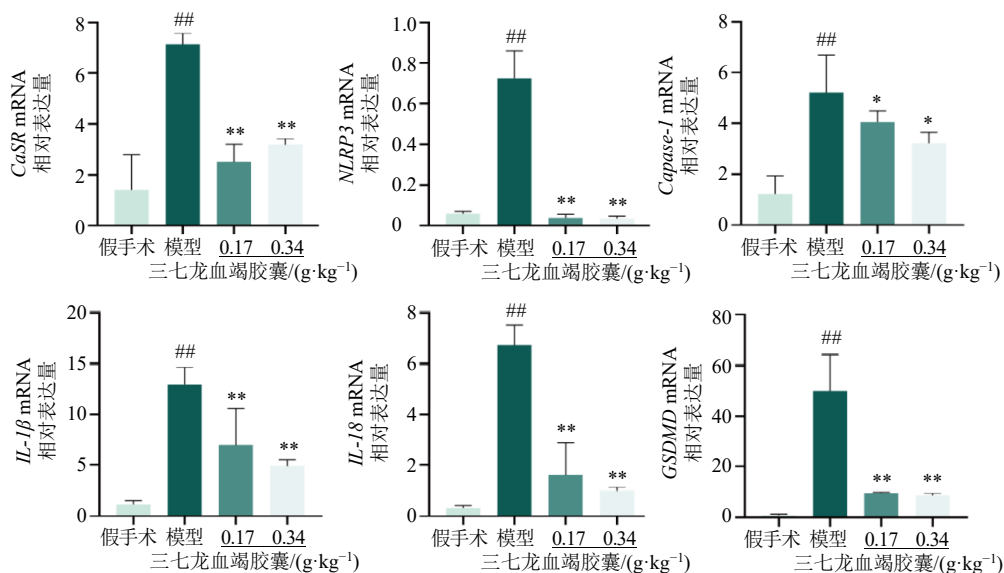


图 7 各组大鼠心肌组织 *CaSR*、*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β*、*IL-18*、*GSDMD* mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 7 *CaSR*, *NLRP3*, *Caspase-1*, *IL-1β*, *IL-18* and *GSDMD* mRNA expressions in myocardial tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

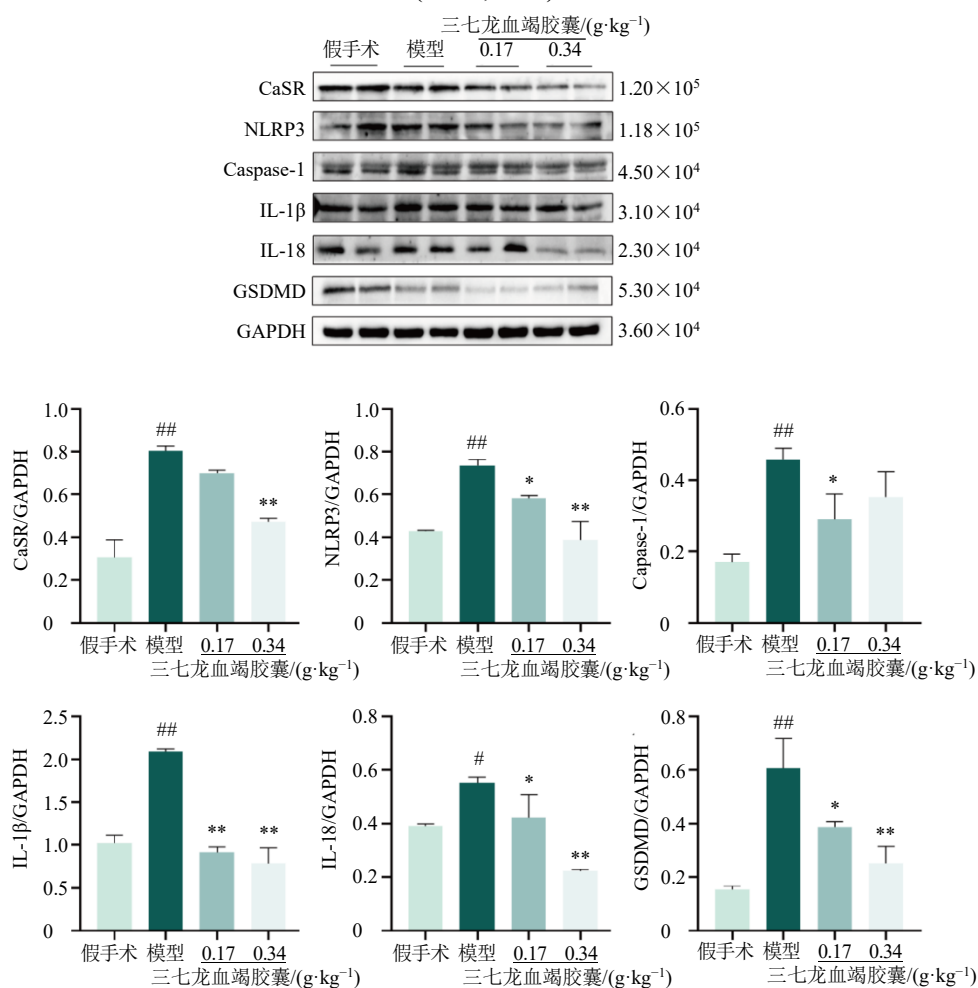


图 8 各组大鼠心肌组织 *CaSR*、*NLRP3*、*Caspase-1*、*IL-1β*、*IL-18*、*GSDMD* 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 8 *CaSR*, *NLRP3*, *Caspase-1*, *IL-1β*, *IL-18* and *GSDMD* mRNA expressions in myocardial tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

明显降低 ($P < 0.05$)。

4 讨论

尽管及时再灌注治疗和规范化二级预防显著降低了 AMI 早期死亡率,但存活患者仍面临进行性心功能恶化并最终导致远期死亡的风险^[1]。这一临床困境提示了现有治疗策略在心肌修复方面存在局限性。尽管新型药物如脑啡肽酶-血管紧张素受体双重抑制剂及钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂可延缓心衰进展,但其对总体死亡率的改善效应仍面临多种调控因素的制约^[12]。当前证据表明,心肌损伤的不可逆性、炎症级联反应的持续激活以及心室重构的异质性演变,共同构成了 AMI 后心脏功能进行性衰退的核心病理机制。因此,探索靶向心肌损伤、炎症反应及心室重构的新型干预策略具有重要的临床意义。

近年来中医药在改善 AMI 患者远期预后方面展现独特优势^[13]。基于“血瘀致病”理论,本研究选择具有“活血止血、祛瘀生新”功效的三七龙血竭胶囊为干预手段,其配伍通过三七总皂苷与龙血竭活性成分(如龙血素 A/B)协同形成“活血而不破血”的治疗特色。为验证其科学内涵,采用非再灌注 AMI 大鼠模型(左前降支永久结扎),观察到三七龙血竭胶囊干预 2 周后显著改善 AMI 大鼠的心脏功能(LVEF、LVFS 升高以及 LVEDD、LVESD 降低),减少心脏负荷(LVEDV、LVESV 下降)及抑制血清 BNP 水平,同时降低心脏指数、缩小梗死面积并减轻心肌纤维化,证实了其抗心室重构效应。此发现与临床研究^[14]具有一致性,药理学研究亦提示三七总皂苷^[15-17]和龙血竭^[18]联合可通过多靶点协同调控心肌修复过程。

炎症反应在 AMI 后心室重构过程呈现“双刃剑”作用^[19-21]。早期炎症细胞和炎性介质的连续波动倾向于清除坏死组织并启动心肌适应性修复,而持续的高炎状态通过促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β)直接引发心肌细胞凋亡、肥大,亦可上调非梗死区 AT1 受体敏感性,间接促进心肌纤维化,引发失控的促重构过程^[22-24]。本研究发现,三七龙血竭胶囊显著降低 AMI 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 水平,减少心肌炎症浸润,提示其抗炎作用显著。

NLRP3 炎症小体的激活与启动是介导 AMI 后炎症反应和心室重构的关键步骤^[25-26]。NLRP3 蛋白复合体通过激活 Caspase-1 切割,促进 IL-1 β 和 IL-18 前体的成熟,并介导 GSDMD 裂解后寡聚化,最

终通过形成质膜孔道促进成熟细胞因子的非经典分泌^[27]。AMI 心肌组织中激活的 NLRP3 炎症小体,一方面通过细胞焦亡途径直接触发心肌细胞死亡,另一方面通过释放 IL-1 β /IL-18,形成细胞因子激活的炎症正反馈通路,形成“损伤-炎症-损伤”的恶性循环,间接加重心肌损伤,加速心室重构^[6]。临床^[28]及基础^[29]研究皆证实 NLRP3 炎症小体在 AMI 患者及小鼠心肌显著高表达。特异性 NLRP3 抑制剂 MCC950 可显著抑制 AMI 心脏的炎症反应,减轻不良心室重构,发挥心肌保护作用^[30]。本研究发现,三七龙血竭胶囊可抑制 AMI 大鼠心肌组织 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 及下游 IL-1 β /IL-18 的表达,提示靶向抑制 NLRP3 可能是三七龙血竭胶囊抗心室重构的关键机制。CaSR 作为 G 蛋白偶联受体家族成员,可通过调节钙稳态调控 NLRP3 炎症小体活化。AMI 后坏死心肌溶解导致 Ca²⁺超载,激活中性粒细胞和巨噬细胞膜表面 CaSR,进而促进 NLRP3 炎症小体组装及 IL-1 β /IL-18 释放,驱动心肌纤维化和凋亡^[31-32]。本研究发现,三七龙血竭胶囊可下调 AMI 大鼠心肌组织 CaSR 表达,表明其可能通过抑制 CaSR/NLRP3/IL-1 β 阻断炎症级联反应,从而抑制心室重构进展。

综上,本研究证实了三七龙血竭胶囊可减轻心肌炎症与纤维化,改善心脏结构与功能,延缓 AMI 后心室重构,其机制可能与抑制 CaSR/NLRP3/IL-1 β 信号通路有关。不仅为中医药防治心梗后不良预后提供了实验依据,也为阐释“活血化瘀”理论的科学内涵提供了分子机制层面的客观支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990—2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2100-2132.
- [2] Bozkurt B, Ahmad T, Alexander K M, et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: A report of the heart failure society of America [J]. *J Card Fail*, 2023, 29(10): 1412-1451.
- [3] Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, et al. Short-and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(20): 2101-2108.
- [4] Harrington J, Butler J. Heart failure after myocardial

- infarction: Glass emptier than full [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(8): 1225-1227.
- [5] Matter M A, Paneni F, Libby P, *et al.* Inflammation in acute myocardial infarction: The good, the bad and the ugly [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(2): 89-103.
- [6] Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(4): 219-237.
- [7] 赵志强, 王贤良, 苏全, 等. 血运重建时代中医药在冠心病治疗中的应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 614-617.
- [8] 陈剑梅, 郭洁文, 李丽明, 等. 三七总皂苷对急性心梗后左室重构大鼠心功能的改善作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 514-517.
- [9] 陈品秋, 班玮康, 王文艳, 等. 龙血竭及其主要活性成分对脑缺血的药理作用与机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6172-6184.
- [10] Pfeffer M A, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications [J]. *Circulation*, 1990, 81(4): 1161-1172.
- [11] Docherty K F, Jackson A M, MacArtney M, *et al.* Declining risk of heart failure hospitalization following first acute myocardial infarction in Scotland between 1991—2016 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(8): 1213-1224.
- [12] Carberry J, Marquis-Gravel G, O'Meara E, *et al.* Where are we with treatment and prevention of heart failure in patients post-myocardial infarction? [J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(7): 1157-1165.
- [13] Yang Y J, Li X D, Chen G H, *et al.* Traditional Chinese medicine compound (Tongxinluo) and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1534-1545.
- [14] 鲍文菁, 吴洪斌, 方静. 复方龙血竭胶囊辅助西药治疗急性心肌梗死患者 40 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(2): 140-142.
- [15] 李艳玲, 丁煌, 傅馨莹, 等. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对脑缺血大鼠 BMSCs 移植后神经修复的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6537-6544.
- [16] 李娟莉, 苏式兵. 三七总皂苷对大鼠急性心肌梗死的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 68-72.
- [17] 余慧芳, 肖海燕, 谢皓辰, 等. 三七茎叶总皂苷促血管新生抗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4735-4746.
- [18] 林忆龙, 文亦磊, 黄洪, 等. 龙血竭化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(6): 50-55.
- [19] 余汇, 郭海彪, 林娟, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 85-92.
- [20] Kalogeropoulos A P, Georgiopoulou V V, Butler J. From risk factors to structural heart disease: The role of inflammation [J]. *Heart Fail Clin*, 2012, 8(1): 113-123.
- [21] Frangogiannis N G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 159-173.
- [22] Prabhu S D, Frangogiannis N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: From inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [23] Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, *et al.* Cells of the immune system in cardiac remodeling: Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664457.
- [24] Peet C, Ivetic A, Bromage D I, *et al.* Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1101-1112.
- [25] Mangan M S J, Olhava E J, Roush W R, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [26] Louwe M C, Olsen M B, Kaasbøll O J, *et al.* Absence of NLRP3 inflammasome in hematopoietic cells reduces adverse remodeling after experimental myocardial infarction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(12): 1210-1224.
- [27] Fu J N, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [28] 周静, 黄帅, 安荣, 等. NLRP3 炎症小体与 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后心室重构的相关性 [J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(5): 391-396.
- [29] Wei Z X, Fei Y D, Wang Q, *et al.* Loss of Camk2n1 aggravates cardiac remodeling and malignant ventricular arrhythmia after myocardial infarction in mice via NLRP3 inflammasome activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 167: 243-257.
- [30] van Hout G P J, Bosch L, Ellenbroek G H J M, *et al.* The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 828-836.
- [31] Ren Z Q, Yang K, Zhao M, *et al.* Calcium-sensing receptor on neutrophil promotes myocardial apoptosis and fibrosis after acute myocardial infarction via NLRP3 inflammasome activation [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(6): 893-905.
- [32] Scott L Jr, Li N. From neutrophil calcium sensor to myocardial remodelling—a double-edged pathway guided by the inflammasome [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(6): 813-815.

[责任编辑 李亚楠]