

# 阿司匹林对心肌肥厚大鼠心功能和炎症因子的影响

赵海霞, 薛明明, 马晓辰



**摘要:**目的 探讨阿司匹林对压力超负荷性心肌肥厚大鼠血浆和心肌组织肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-10(IL-10)、血栓素  $A_2$ (TXA $_2$ )和前列环素  $I_2$ (PGI $_2$ )的影响。方法 将 30 只实验大鼠分为手术组、非手术组和药物组。采用腹主动脉狭窄法制备心肌肥厚大鼠模型,通过测定 4 周及 8 周尾动脉血压实验及左心室质量指数评定造模情况。采用超声心动图评价心脏功能,酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测心肌组织及血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-10、TXA $_2$ 、PGI $_2$  水平。结果 术后 4 周,手术组及药物组较术前动脉血压升高( $P < 0.05$ ),且术后 8 周升高更显著( $P < 0.01$ )。术后 8 周,手术组左心室重量指数(LVMI)较假手术组显著增高( $P < 0.05$ )。术后 4 周,手术组心肌组织及血浆 TNF- $\alpha$ 、TXA $_2$  较假手术组显著升高( $P < 0.01$ ),术后 8 周升高更显著( $P < 0.01$ );药物组 TNF- $\alpha$ 、TXA $_2$  较手术组明显下降( $P < 0.01$ )。术后 4 周,手术组 PGI $_2$  较假手术组下降,术后 8 周下降更显著( $P < 0.01$ )。结论 阿司匹林能改善心功能,减少心肌细胞短轴直径,改善左室肥厚。

**关键词:**心肌肥厚;大鼠;阿司匹林;心功能;炎症因子

中图分类号:R542.2 R256.2 文献标识码:A doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.16.009

## The Influence of Aspirin on Cardiac Function and Inflammatory Factors in Rats with Cardiac Hypertrophy

ZHAO Haixia,XUE Mingming,MA Xiaochen

Inner Mongolia Medical University,Hohhot 010059,Inner Mongolia,China

Corresponding Author:XUE Mingming

**Abstract Objective** To investigate the influence of aspirin on tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),interleukin-10(IL-10),thromboxane  $A_2$ (TXA $_2$ )and prostaglandin  $I_2$ (PGI $_2$ )in plasma and myocardial tissue of rats with pressure overload myocardial hypertrophy.**Methods** Thirty rats were divided into operation group,non-operation group,and drug group.The rat models of cardiac hypertrophy were prepared by abdominal aortic stenosis method.Arterial blood pressure and left ventricular mass index were measured at 4 and 8 weeks. Cardiac function was evaluated by echocardiography,and the levels of TNF- $\alpha$ ,IL-10,TXA $_2$ ,and PGI $_2$  in myocardial tissue and plasma were detected by ELISA.**Results** Four weeks after the operation,arterial blood pressure in the operation group and the drug group increased than that before the operation( $P < 0.05$ ),and the increase was more significant at 8 weeks after the operation( $P < 0.01$ ). Eight weeks after the operation,the left ventricular mass index(LVMI)of the operation group was significantly higher than that of non-operation group( $P < 0.05$ ).TNF- $\alpha$  and TXA $_2$  in myocardial tissue and plasma was significantly higher in the operation group than those in that in non-operation at 4 weeks after operation( $P < 0.01$ ),and more significantly at 8 weeks after operation( $P < 0.01$ ).TNF- $\alpha$  and TXA $_2$  in the drug group were significantly lower than those in the operation group( $P < 0.01$ ).PGI $_2$  decreased significantly in the operation group compared with that in non-operation group 4 weeks after the operation( $P < 0.01$ ).**Conclusion** Aspirin could significantly improve cardiac function,reduce the diameter of cardiomyocytes,and improve left ventricular hypertrophy.

**Keywords:**cardiac hypertrophy;rats;aspirin;cardiac function;inflammatory factors

心肌肥厚是一种超负荷的适应性反应,是引起多种心血管疾病的危险因素之一<sup>[1]</sup>。心肌肥厚作为心力衰竭的病理生理基础与多种因素有关,有研究显示炎症因子在心肌肥厚中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。高血压、冠心病、血管重塑及动脉粥样硬化中均检测到肿瘤坏死因

子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血栓素  $A_2$ (TXA $_2$ )和前列环素  $I_2$ (PGI $_2$ )的改变<sup>[3-6]</sup>。目前有关压力超负荷性心肌肥厚中炎症因子变化的研究较少。阿司匹林作为一种非选择性环氧酶抑制剂,可抑制由一种或几种环氧酶介导的血管收缩,促进血管扩张,降低栓塞发生率,达到抗凝目的,有效抑制心脑血管疾病的发生。临床上阿司匹林对冠心病的作用肯定,但具体抗炎作用对心肌肥厚的影响尚不明确。本研究观察阿司匹林对压力超负荷性心肌肥厚大鼠血浆和心肌组织 TNF- $\alpha$ 、白介素-10(IL-10)、TXA $_2$  和 PGI $_2$  的影响。

### 1 材料与方法

**基金项目** 内蒙古自治区科技创新引导项目(No.KCJ2018019)

**作者单位** 内蒙古医科大学(呼和浩特 010059)

**通讯作者** 薛明明,E-mail:878249491@qq.com

**引用信息** 赵海霞,薛明明,马晓辰.阿司匹林对心肌肥厚大鼠心功能和炎症因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(16):2433-2436.

1.1 实验材料 雄性 Wistar 大鼠 30 只, 8 周龄, 由内蒙古大学实验动物研究中心提供。阿司匹林肠溶片(徐州恩华药业集团有限公司); 大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-10、PGI<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub> 酶联免疫吸附实验(ELISA)检测试剂盒购于深圳市博卡生物技术有限公司。

1.2 模型制备及分组 参照腹主动脉狭窄法, 2% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉。于肾动脉上方游离腹主动脉, 穿过消毒的 4 号手术缝线, 将去除针尖的 7 号针头同腹主动脉结扎, 抽出针头造成腹主动脉狭窄。假手术组大鼠除不用丝线结扎外, 其余操作步骤与手术组相同。将 30 只大鼠随机分为假手术组、手术组[以 20 mL/(kg·d)生理盐水灌胃]及药物组[将阿司匹林肠溶片 100 mg/(kg·d)溶于 2 mL 生理盐水灌胃, 至 4 周和 8 周为实验终点]。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 动脉血压测定 分别于术前及相应实验终点采用 BP-300A 全自动无创血压测量系统测量各组大鼠尾动脉收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。首先将待测大鼠放入鼠笼中于 36 °C 恒温箱中放置 5 min 已达到正常体温, 再置于全自动血压测量系统, 将压脉套置于大鼠尾部近心端, 换能器套于大鼠尾端中上 1/3 处, 打开记录系统, 测量电压为 200 mV, 待有规律脉搏波出现后, 点击测量按钮, 利用充气球使套内压力升高到搏动完全消失, 之后缓慢放气, 仔细观察并读取脉搏曲线对应的压力值。重复测量 3 次, 取其平均值。

1.3.2 左心室重量指数(LVMI)测定 取心脏, 以房室沟为界分离心房和心室, 以室间沟为界去除右心室。以清洁滤纸吸去血迹和水分, 保留左心室和室间隔并

置于电子天平上称量左心室量(LVW)、体质量(BW), 计算 LVMI=LVW/BW(mg/g), 作为评价左心室肥厚程度指标。

1.3.3 超声心动图测量 各组大鼠于术前、术后 4 周及 8 周进行超声心动图测量, 评价心脏功能。将处于麻醉状态的大鼠由专业人员于胸骨旁左侧长轴切面行超声心动图测量, 探头频率选择以能看清左心室结构。测定指标包括左室短轴缩短分数(FS)和 Tei 指数。FS=(LVDD-LVSD)/LVDD(LVDD 为左室舒张内径, LVSD 为左室收缩末期内径); Tei=(ICT+IRT)/ET (ICT 为心室等容收缩时间, IRT 为心室等容舒张时间, ET 为射血时间)。

1.3.4 细胞因子测定 左心室一半细胞分离制成心肌细胞悬液, 置于-20 °C 冰箱中, 实验时将心肌细胞悬液和血浆从冰箱取出, 放于室温中自然溶解, 用 ELISA 法检测 TNF- $\alpha$ 、IL-10、PGI<sub>2</sub> 和 TXA<sub>2</sub> 含量。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组比较用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠动脉血压与 LVMI 比较 术后 4 周, 手术组及药物组较术前动脉血压升高(P<0.05), 且术后 8 周升高更显著(P<0.01)。术后 8 周, 手术组 LVMI 较假手术组显著增高(P<0.05)。详见表 1、表 2。

表 1 3 组大鼠不同时间动脉血压比较( $\bar{x} \pm s$ )

mmHg

项目	组别	只数	术前 4 周	术后 4 周	术前 8 周	术后 8 周
SBP	假手术组	8	110.80±6.31	108.60±5.45	108.40±8.08	110.40±8.67
	手术组	8	106.60±9.96	122.20±13.07 <sup>1)</sup>	109.10±3.57	128.90±13.27 <sup>2)</sup>
	药物组	8	107.90±3.60	118.20±6.15 <sup>1)</sup>	105.50±5.52	121.90±9.97 <sup>2)</sup>
DBP	假手术组	8	90.70±4.13	88.30±4.17	89.40±7.36	85.60±7.97
	手术组	8	89.80±6.28	99.10±6.27 <sup>1)</sup>	85.50±3.12	108.10±9.37 <sup>2)</sup>
	药物组	8	87.50±4.02	93.90±6.51 <sup>1)</sup>	88.10±3.72	98.9±9.32 <sup>2)</sup>

注: 1 mmHg=0.133 kPa。与同组术前比较, 1) P<0.05, 2) P<0.01

表 2 3 组大鼠不同时间 LVMI 比较( $\bar{x} \pm s$ ) mg/g

组别	只数	术后 4 周	术后 8 周
假手术组	8	1.318±0.132	1.181±0.072
手术组	8	1.398±0.104	1.334±0.073 <sup>1)</sup>
药物组	8	1.270±0.083	1.233±0.081

与假手术组比较, 1) P<0.05

2.2 各组大鼠不同时间超声心动图结果比较 术后 4 周, 各组 FS、Tei 指数比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)。术后 8 周, 手术组与假手术组比较, FS、Tei 指数有所下降, 但差异无统计学意义(P>0.05); 药物组较手术组 Tei 指数有所升高, 差异无统计学意义(P>0.05)。详见表 3。

表 3 各组大鼠不同时间超声心动图结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	组别	只数	术后 4 周	术后 8 周
FS(%)	假手术组	8	52.03±7.61	48.91±9.43
	手术组	8	50.91±8.49	48.90±9.96
	药物组	8	54.23±8.19	48.35±8.05
Tei 指数	假手术组	8	0.61±0.67	0.81±0.50
	手术组	8	0.49±0.27	0.63±0.26
	药物组	8	0.56±0.33	0.64±0.38

2.3 3 组大鼠心肌组织和血浆炎症因子水平比较 术后 4 周,手术组血浆及心肌组织 TNF- $\alpha$ 、TXA<sub>2</sub> 较假手术组显著升高( $P < 0.01$ ),术后 8 周升高更显著( $P < 0.01$ ),药物组较手术组下降明显( $P < 0.01$ )。术后 4 周,手术组血浆及心肌组织 PGI<sub>2</sub> 较假手术组下降( $P < 0.01$ ),8 周末继续下降( $P < 0.01$ )。详见表 4。

表 4 3 组大鼠心肌组织和血浆炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	组别	只数	心肌组织		血浆	
			术后 4 周	术后 8 周	术后 4 周	术后 8 周
TNF- $\alpha$	假手术组	8	12.84±1.93 <sup>2)</sup>	15.70±0.96 <sup>2)</sup>	33.18±1.13 <sup>2)</sup>	29.45±3.58 <sup>2)</sup>
	手术组	8	25.51±2.34	22.61±3.02	10.18±0.97	47.41±5.70
	药物组	8	11.78±2.12 <sup>2)</sup>	11.25±1.28 <sup>2)</sup>	31.10±4.33 <sup>2)</sup>	30.73±5.00 <sup>2)</sup>
TXA <sub>2</sub>	假手术组	8	19.19±0.82 <sup>2)</sup>	17.15±0.82 <sup>2)</sup>	48.45±9.61 <sup>2)</sup>	49.61±2.74 <sup>2)</sup>
	手术组	8	26.87±4.52	28.97±1.52	91.40±6.02	68.10±4.78
	药物组	8	18.64±1.36 <sup>2)</sup>	19.88±1.22 <sup>2)</sup>	55.96±3.46 <sup>2)</sup>	56.50±3.14 <sup>2)</sup>
PGI <sub>2</sub>	假手术组	8	1.05±0.18 <sup>1)</sup>	1.71±0.14 <sup>2)</sup>	16.06±1.16 <sup>2)</sup>	15.93±1.79 <sup>2)</sup>
	手术组	8	0.78±0.12	0.69±0.27	13.23±1.48	12.59±1.47
	药物组	8	0.99±0.08	1.53±0.29 <sup>2)</sup>	13.36±1.93	13.28±1.85
IL-10	假手术组	8	4.37±0.19	4.79±0.61	9.91±1.31	9.86±1.38
	手术组	8	4.62±0.27	4.92±0.69	10.18±0.97	10.49±0.91
	药物组	8	4.35±0.21	4.74±0.48	9.78±1.16	10.07±0.96

与手术组比较,1)  $P < 0.05$ ,2)  $P < 0.01$

### 3 讨论

心肌肥厚是心血管疾病致死的因素之一,主要临床表现为心肌细胞肥大和间质成分改变。压力超负荷导致心肌肥厚的机制分为直接作用和间接作用。直接作用是压力超负荷刺激心肌细胞内部的肥厚反应;间接作用认为一些内分泌、自分泌和旁分泌因子参与这一过程,如血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)及一些细胞因子等<sup>[7-8]</sup>。有研究表明,压力负荷通过刺激细胞因子表达的增加,诱导特异性心肌肥大<sup>[9]</sup>。本研究结果提示,血浆及心肌组织 TNF- $\alpha$ 、TXA<sub>2</sub> 及 PGI<sub>2</sub> 均参与心肌肥厚、心室纤维化的形成过程。

本研究采用腹主动脉狭窄法建立压力超负荷性心肌肥厚动物模型<sup>[1-10]</sup>,通过 4 周及 8 周动脉血压和 LV-MI 较假手术组显著增高,提示造模成功。本研究通过超声心动图及细胞因子检测心功能和炎症因子变化与心肌肥厚的关系,并探讨阿司匹林药物对心肌肥厚的影响。

心肌组织除单核细胞和巨噬细胞等炎症细胞外,血管内皮细胞、心肌细胞是细胞因子的主要来源细胞。近年来在冠心病、心力衰竭等疾病均检测到 TNF- $\alpha$ 、

IL-10、TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 的表达,但关于心肌肥厚研究较少。细胞因子可直接作用于心肌细胞,增加心肌细胞直径,促进蛋白质合成,导致心肌肥厚反应<sup>[10]</sup>。本研究结果可见,压力超负荷心肌肥厚大鼠 TNF- $\alpha$  水平显著升高,且与心肌肥厚程度呈正相关,经阿司匹林干预后,TNF- $\alpha$  水平显著降低,抗炎因子 IL-10 含量未发生明显改变。提示促炎及抗炎因子失衡是促使心肌肥厚发生的主要因素之一。

有研究表明,PGI<sub>2</sub> 与 TXA<sub>2</sub> 失衡参与高血压的发生,是造成血压持续升高的主要原因。TXA<sub>2</sub> 主要来源于循环血小板,主要通过环氧合酶(COX)-1 活化生成<sup>[11-12]</sup>;PGI<sub>2</sub> 主要由血管内皮细胞和平滑肌细胞产生,具有舒张血管、降低血压和抑制血小板凝聚的作用。有研究表明,PGI<sub>2</sub> 在心脏病理反应中发挥,PGI<sub>2</sub> 能抑制压力过大引起的心肌肥厚<sup>[13]</sup>。TXA<sub>2</sub> 具有较强的血小板凝聚和动脉收缩作用。正常时保持动态平衡,因而 PGI<sub>2</sub> 与 TXA<sub>2</sub> 可调节血小板及血管壁机能状态两方面<sup>[14]</sup>。本研究实验过程为避免由于结扎引起的血管管壁损伤导致炎症因子升高,因此同时检测心肌组织和血浆各因子变化。结果显示,压力超负荷性心肌肥厚大鼠 TXA<sub>2</sub> 水平显著升高,PGI<sub>2</sub> 水平显著降

低。经阿司匹林干预后  $\text{TXA}_2$  水平显著降低,  $\text{PGI}_2$  无明显改变, 提示血浆及心肌组织  $\text{TXA}_2$  和  $\text{PGI}_2$  水平失衡与心室重构有关。

超声心动图作为一种常规评价心功能的方法广泛应用于临床诊断中, 通过评价各项指标变化诊断疾病。本研究结果可见, 发生压力负荷性心肌肥厚大鼠术后 4 周及 8 周功能指标 FS 和 Tei 指数未发生显著改变。提示在心肌肥厚发生过程中, 心功能改变与细胞因子变化不是同步进行, 细胞因子水平发生变化时, 心功能未发生改变, 临床上使用超声心动图诊断心肌肥厚的发生相对滞后, 细胞因子变化可能为心肌肥厚提供早期诊断依据。

非选择性环氧化酶抑制剂阿司匹林能抑制环氧化酶(COX), COX 在体内以 COX-1 和 COX-2 两种形式存在。阿司匹林主要抑制 COX-1, 通过阻断血小板活化, 抑制血小板  $\text{TXA}_2$  生成, 发挥抑制血小板聚集作用, 保护心肌细胞, 延缓心肌纤维化, 防止心室重构的发生。阿司匹林抑制内皮细胞 COX-1, 同时抑制  $\text{PGI}_2$  生成<sup>[15]</sup>, 同时抑制炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  表达, 进而发挥抗炎作用。本研究结果表明: 阿司匹林能显著抑制心肌肥厚, 改善心功能, 减少心肌细胞短轴直径, 改善左室肥厚, 为疾病早期诊断提供依据, 并为临床药物治疗提供靶点。

#### 参考文献:

- [1] 孟永胜, 蹇朝, 朱昀, 等. 循环环状 RNA\_hsa\_circ\_0029642 与成人先天性心脏病肺动脉高压的关系[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(10): 1005-1008.
- [2] 李凌峰, 陈良万. 心肌肥厚发生机制研究[J]. 海南医学, 2008, 19(7): 123-125.
- [3] 张琪, 薛明明, 薛锋, 等. Celecoxib 对心肌肥厚大鼠心室结构功能及  $\text{PGI}_2$ 、 $\text{TXA}_2$  的作用[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(8): 874-877.
- [4] 陈春, 杨天伦.  $\text{TXA}_2$ / $\text{PGI}_2$  与心血管疾病[J]. 现代生物医学进展, 2009, 8(11): 2166-2168.
- [5] KOBAYASHI T, TAHARA Y, MATSUMOTO M, et al. Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. J Clin Invest, 2004, 114(6): 784-794.
- [6] YUHKI K, KASHIWAGI H, KOJIMA F, et al. Roles of prostanoids in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. Int Angiol, 2010, 29(2 Suppl): 19-27.
- [7] 李春跃, 王文礼, 薛明明, 等. 压力超负荷性心肌肥厚形成过程中细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2006(24): 3736-3738; 3750.
- [8] 廖耀行, 董念国, 魏战杰, 等. 地高辛通过上调 RGS2 表达以减缓 Ang II 诱导小鼠高血压性心肌肥厚发生发展的研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(1): 23-27.
- [9] 尹宝, 曹思, 陈涛, 等. 压力超负荷性心肌肥厚的现代研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(2): 331-336.
- [10] ANDERSON P G. Increased is chemic injury but decreased hypoxic injury in hypertrophied rat heart[J]. Circ Res, 2005, 67(3): 943-946.
- [11] 康茜, 陈钢, 曹文娟, 等. 环氧化酶-1 及其抑制剂的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(10): 727-734.
- [12] HARDING P, MURRAY D B. The contribution of prostaglandins versus prostacyclin in ventricular remodeling during heart failure[J]. Life Sciences, 2011, 89(19/20): 671-676.
- [13] YUHKI K, KASHIWAGI H, KOJIMA F, et al. Roles of prostanoids in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2011, 129(2): 195.
- [14] 陈春.  $\text{TXA}_2$ / $\text{PGI}_2$  与心血管疾病[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(11): 2166-2168.
- [15] BATES E R, LAU W C. Controversies in antiplatelet therapy for patients with cardiovascular disease[J]. Circulation, 2005, 111(7): e267-e271.

(收稿日期: 2018-05-18)

(本文编辑 薛妮)