维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)04-0499-03

辛伐他汀改善急性心肌梗死后心室重塑与心功能的实验研究

袁侨英,覃 数

(重庆医科大学临床学院心内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察辛伐他汀对急性心肌梗死后大鼠心室重塑及心功能的影响,并探讨其可能的机制。方法:结扎大鼠冠状动脉前降支造成心肌梗死模型,给予辛伐他汀干预。8 周后,测定心脏重量指数、血流动力学指标、心肌及血液中总一氧化氮合酶(NOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性,并与假手术组比较。结果:心肌梗死组大鼠右室重量指数(RVWI)、左室重量指数(LVWI)升高($P<0.01$),外周动脉压(APS)、舒张压(APD)均降低,心率增快($P<0.01$)。左室收缩压(LVSP)和心室收缩期室内压上升速率($+dp/dt_{max}$),心室舒张期室内压下降速率($-dp/dt_{max}$)下降($P<0.01$),左室舒张末压(LVEDP)升高($P<0.01$)。血清和心肌 NOS、iNOS 活性下降($P<0.01$)。辛伐他汀干预组较心肌梗死组(M 组)RVWI、LVWI 下降($P<0.01$),APS、APD、LVSP、$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$均回升($P<0.01$),LVEDP 回落($P<0.01$);血清和心肌 NOS、iNOS 活性升高。结论:辛伐他汀减轻左室重塑,改善心功能。

【关键词】辛伐他汀;心肌梗死;心室重塑;一氧化氮

【中国图书分类法分类号】R542.22 【文献标识码】A 【收稿日期】2003-10-31

Experimental study of improved cardiac remodeling and cardiac dysfunction by Simvastatin

YUAN Qiaoying, et al

(*Department of Cardiology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the beneficial effects of Simvastatin on cardiac remodeling and cardiac dysfunction after myocardial infarction and its possible mechanisms. *Methods*: Simvastatin was administered to the rats with myocardial infarction rats by left anterior descending coronary artery ligation. After 8 weeks, cardiac remodeling was observed through right ventricular weight index (RVWI), and left ventricular weight index (LVWI). Changes in hemodynamics were observed. The activity of nitric oxide synthase (NOS) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in left ventricle and serum were measured. *Results*: In the rat model of myocardial infarction RVWI, LVWI increased and activity of NOS and iNOS in ventricle and serum decreased ($P<0.01$). Left ventricular systolic pressure (LVSP), the ventricular pressure rise ratio during systolic period ($+dp/dt_{max}$), the ventricular pressure rise decay ratio during diastolic period ($-dp/dt_{max}$) decreased ($P<0.01$) and left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) rised ($P<0.01$). Simvastatin attenuated RVWI, LVWI (each $P<0.01$) and NOS iNOS activity increased ($P<0.01$). APS APD LVSP $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$ rised ($P<0.01$) and LVEDP decreased ($P<0.01$). *Conclusion*: Simvastatin improves cardiac remodeling and cardiac dysfunction after myocardial infraction. And the improvement of NO availability may be one of the mechanisms.

【Key words】Simvastatin; Myocardial infarction; Cardiac remodeling; Nitric oxide

心肌梗死(MI)后梗死区心肌细胞坏死、凋亡、纤维化及非梗死区心肌细胞肥大、成纤维细胞增殖、间质胶原沉积,这种心脏结构的变化即心室重塑。心室重塑是影响心肌梗死后预后的重要因素。预防和逆转心室重塑一直是临床关注的热点。他汀类降脂药具有降脂外的心脏保护作用[1,2],但是机制不清楚,本实验用辛伐他汀干预大鼠急性心肌梗死模型,观察其对左室重塑及心功能的影响,并探讨可能的作用机制,为利用辛伐他汀治疗急性心肌梗死后心功能不全、逆转心室重塑提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验仪器与材料

Wistar 大鼠由第三军医大学动物中心提供;辛伐他汀购

作者介绍:袁侨英(1978-),女,硕士生,
主要研究方向:心力衰竭。

维普资讯 http://www.cqvip.com

于默沙东公司:NOS 及 iNOS 活性测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所。第二军医大学 MPA-2000 生物信号分析系统(第二军医大学出产),FA1104 电子天平(精确到 0.0001g,上海精密科学仪器公司)。

1.2 动物分组

体重 200~250g 的雄性 Wistar 大鼠,随机分为 4 组(n=8)分别为假手术组(S 组),心肌梗死组(M 组);心肌梗死+辛伐他汀组(X 组):①辛伐他汀 20mg(kg·d)(X1 组);②辛伐他汀 40mg/(kg·d)(X2 组)。所有药物经灌饲法喂给,M 组大鼠生理盐水模拟灌饲,8 周后,测完血流动力学,摘取心脏,送液氮保存。

1.3 方法

1.3.1 动物模型的建立 参照文献的方法[3]:麻醉动物开胸,在左心耳下缘与肺动脉圆锥间距主动脉根部约 3mm 处,结扎左冠状动脉前降支,以结扎后 10~30min,心电图仍有宽大 QRS 波作为结扎成功标志。

1.3.2 实验方法 麻醉大鼠后右颈总动脉插管,连 MPA-2000 生物信号分析系统压力换能器用多导记录仪记录血流动力学变化;摘取心脏洗净,吸干水分,用 FA1104 电子天平测量各部分重量,以测定心脏重量指数;石蜡切片 HE 染色后作病理形态学分析。比色法测定血清、心肌 NOS 及 iNOS 活性。

1.4 数据统计

数值采用均数±平均差($\bar{x} \pm s$)表示。采用 SAS 6.12 统计软件分析,两组间行 t 检验,多组间用方差分析作 q 检验。$P<0.05$ 为差异具统计学意义。

2 结 果

2.1 组织形态学改变

HE 染色显示:S 组心肌细胞排列整齐,有少量炎性细胞浸润;M 组梗死区心肌细胞数量减少,结构紊乱、有大量炎性细胞浸润,非梗死区心肌细胞代偿性肥大增生。X1 组与 M 组比较,心肌细胞变性坏死明显减轻,炎性细胞浸润减少,非梗死区心肌细胞的代偿性肥大增生较 M 组低。X2 组改变与 X1 组类似,无明显不同。

2.2 辛伐他汀对心室重塑的影响

M 组与 S 组相比,左室重量指数(LVWI)、右室重量指(RVWI)升高($P<0.01$),X 组 LVWI、RVWI 降低($P<0.01$)。X1、X2 组间无差异($P>0.05$)(见表 1)。

2.3 辛伐他汀对血流动力学的影响

M 组 APS、APD 均降低,心率增快 $P<0.01$)。LVSP 和 $+dp/dt_{max}$,$-dp/dt_{max}$ 下降($P<0.01$),LVEDP 升高($P<0.01$)。X 组较 M 组,APS、APD、LVSP、$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$ 均回升($P<0.01$),LVEDP 回落($P<0.01$)。

X1、X2 组间无差异($P>0.05$)(见表 2)。

表 1 辛伐他汀对左室重塑的影响($\bar{x} \pm s$)

	S	M	X1	X2
LVW(mg)	892±3	897±35	795±15	801±17
RVW(mg)	243±2	272±9	234±7	234±1
LVWI(mg/g)	2.29±0.03	3.19±0.05#	2.28±0.04*	2.25±0.04*
RVWI(mg/g)	0.63±0.01	0.85±0.01#	0.67±0.01*	0.65±0.02*

# $P<0.01$ vs S group * $P<0.01$ vs M group

表 2 辛伐他汀对血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$)

	S	M	X1	X2
APS(kpa)	19.30±0.51	15.91±0.24#	20.52±0.85*	19.50±0.91*
APD(kpa)	14.9±0.3	10.2±0.3#	13.7±0.4*	13.6±0.5*
LVSP(kpa)	13.9±0.1	7.6±0.5#	12.5±0.6*	12.5±0.5*
$+dp/dt_{max}$(kpa)	807±13	486±17#	739±15*	642±25*
$-dp/dt_{max}$(kpa)	738±5	421±12#	596±9*	522±19*
HR(beat/min)	365±5	437±8#	377±3*	322±11*

# $P<0.01$ vs S group * $P<0.01$ vs M group

表 3 辛伐他汀对血清、心肌 NOS 及 iNOS 活性的影响($\bar{x} \pm s$)

	S	M	X1	X2
血清 NOS(U/ml)	22.4±1.8	12.8±1.2#	30.1±3.8*	55.7±4.6*
血清 iNOS(U/ml)	3.05±0.26	1.74±0.32#	4.69±0.86*	7.16±1.01*
心肌 NOS(U/ml)	1.59±0.19	0.94±0.03#	1.46±0.31*	1.47±0.13*
心肌 iNOS(U/ml)	0.35±0.06	0.14±0.01#	0.45±0.08*	0.50±0.03*

# $P<0.01$ vs S group * $P<0.01$ vs M group

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.4 辛伐他汀对血清、心肌 NOS 及 iNOS 活性的影响

M 组心肌、血清 NOS 及 iNOS 活性较 S 组下降 ($P<0.05$),X 组心肌、血清 NOS 及 iNOS 活性升高 ($P<0.01$)。X2 组与 X1 组比较,血清 NOS 及 iNOS 活性升高更明显($P<0.01$),见表 3。

3 讨 论

心肌梗死后心肌细胞数量减少、结构紊乱、心肌纤维破坏;非梗死区心肌细胞代偿性肥大增生、间质纤维增生。左室重量指数与右室重量指数均明显增加,表明心肌梗死后心脏各个部分均发生重塑[4]。心肌梗死后心脏结构的改变导致心功能减退,心脏收缩功能下降(LVSP 和 $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$ 下降),心脏舒张功能异常(LVEDP 升高)。主要是因为心肌梗死后左室壁运动的丧失致收缩功能下降;同时心肌间质纤维化,心肌疤痕的形成致心肌舒张期硬度增加,舒张功能受损。本研究表明,辛伐他汀使左室重量指数与右室重量指数下降,提高 LVSP 和 $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$,降低 LVEDP,改善心室重塑及心功能。同时本研究结果也表明,在辛伐他汀改善心室重塑的同时,NOS、iNOS 活性增加,提示辛伐他汀改善心室重塑及心功能可能与其提高 NO 生物利用度,改善内皮功能相关。另外,本实验辛伐他汀用 20mg/(kg·d)及 40mg/(kg·d)两种剂量干预,旨在探讨辛伐他汀对心室重塑及心功能的改善是否有剂量依赖性,但结果表明,除血清 NOS、iNOS 活性 X2 组高于 X1 组,心室重塑及血流动力学指标两组均无统计学差异。可能与两种剂量差异不够大,用药时间不长有关,尚需进一步研究。

NO 能直接控制转录因子 NF-KB、AP-1 和 C-Jun 的活性,从而有舒张血管、改善内皮功能、保护缺血心肌,调控心肌细胞凋亡等多种重要功能。从发生心肌梗死的转基因 NOS-/-大鼠发现,内皮细胞 NOS 能够减少心肌梗死后左室的肥大,抑制左室重塑;NOS 诱导生形成的 NO 通过减轻心肌细胞对肥大刺激物 AngⅡ的反应,下调血管紧张素Ⅱ-1 型受体基因的转录,能阻断 AngⅡ诱导的大鼠心肌细胞的肥大[5]。另有研究发现,eNOS 和 iNOSmRNA 的表达水平与左心室搏出量、收缩末期容积和射血分数呈正相关[6]。Laufs 等[7]报道辛伐他汀可使培养的人大隐静脉内皮细胞 eNOS mRNA 上调 3.8 倍,而 ernandeHz-Pererae 等[8]在类似的研究中发现辛伐他汀能明显减弱氧化 LDL 对 eNOS mRNA 及 NOS 的抑制作用,使 NO 生成增加,促进内皮功能的恢复,抑制心肌梗死后心脏重塑。

增强 NOS 活性,提高 NO 生物利用度,改善内皮功能,保护心脏可能系辛伐他汀的非降脂作用,其机制值得深入研究。有待解决的问题是:(1)NO 对心脏是双刃剑作用,浓度过高时会致心肌损伤;何种剂量的辛伐他汀才能产生最有益于心血管的 NO 浓度?(2)辛伐他汀提高 NOS 活性的分子生物学机制?(3)辛伐他汀还通过其他什么细胞信号通路及机制改善心肌梗死后心室重塑及心功能?

参 考 文 献

[1] Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, et al. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1999;26:903-908.

[2] Su SF, Hsiao CL, Chu CW, et al. Effects of Pravastatin on left ventricular mass in paiients with hyperlipidemia and essential hypertension[J]. Am J Cardiol, 2000;86:514-518.

[3] 覃 数,陈运贞. 大白鼠实验性心肌缺血再灌注模型制备与心电图改变的特点[J]. 重庆医科大学学报, 1998;23:8-11.

[4] Kozlovskis PL, Gerdes AM, SmetsM, et al. Regional increasea in isolated myocyte volume in chronic myocardial infarction in rats[J]. J Mol Cell Cardiol, 1991;23:1459-1466.

[5] Masao, Takemoto, Koichi Node, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2001;108:1429-1437.

[6] Christophc Heymes, Marc Vanderheyden, Jean GF, et al. Endomyocardial nitric synthase and lefy ventricular proload reserve in dilated cardiomyopathy[J]. Circulation, 1999;6:3009-3016.

[7] Laufs U, Vito La Fata, BA, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HM CoA reductase inhibitase [J]. Circulation, 1998;97:1129-1135.

[8] Nishikaea Y, Stepp DW, Chilian WM. In vivo location and mechanism of EDHF-mediated vasodilation in canine coronary microcirculation[J]. Am J physiol, 1999;277: H1525-H1259.