中图分类号：R965；R285　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)22－0059－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.22.013

白花前胡丁素对慢性阻塞性肺疾病慢性缺氧模型大鼠心肌损伤的防护作用*

杜佩珊[1]，姜爱雯[2]，田艳珍[1]，赵东坡[1]，毛建云[1]，宋永建[1]

（1. 河北省张家口市第一医院，河北 张家口　075000；2. 河北北方学院附属第一医院，河北 张家口　075000）

摘要：目的　探讨白花前胡丁素（PD）对慢性阻塞性肺疾病（COPD）慢性缺氧（CH）模型大鼠心肌损伤的防护作用。**方法**　采用烟熏联合鼻饲脂多糖复制 COPD 大鼠模型，正常气压下持续缺氧（氧浓度 9.5%～10.5%）处理 COPD 模型大鼠 4 周，以复制 COPD＋CH 大鼠模型。实验分为 COPD 组（等体积生理盐水），COPD＋CH 组（等体积生理盐水），PD 低、高剂量组（0.1、0.5 mg/mL），核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）/血红素加氧酶－1（HO－1）信号通路抑制剂全反式维甲酸（ATRA）组（0.5 mg/kg），PD 高剂量＋ATRA 组（PD 0.5 mg/mL＋ATRA 0.5 mg/kg），腹腔注射药物或生理盐水，PD 及生理盐水给予频率为每日 1 次、连续 4 周，ATRA 为每日 1 次、连续 2 周（建模第 15 天起给药）。采用苏木素－伊红（HE）染色、TUNEL 法分析心肌组织损伤程度及细胞凋亡情况并计算凋亡率，酶联免疫吸附法测定肌酸激酶同工酶 MB（CK－MB）、乳酸脱氢酶（LDH）、心肌肌钙蛋白 I（cTnI）、丙二醛（MDA）、白细胞介素 6（IL－6）、白细胞介素 1β（IL－1β）水平，流式细胞仪测定活性氧（ROS）水平，Western blot 法测定 Nrf2、HO－1 蛋白表达水平。**结果**　与 COPD 组比较，COPD＋CH 组大鼠心肌组织病理损伤及炎性反应加重，细胞凋亡率显著升高；大鼠血清 CK－MB、LDH、cTnI、ROS、IL－6、IL－1β、MDA 水平显著升高；Nrf2 蛋白表达水平显著降低，HO－1 蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）。与 COPD＋CH 组比较，PD 低、高剂量组大鼠心肌组织病理损伤及炎性反应减轻，细胞凋亡率显著降低，大鼠血清 CK－MB、LDH、cTnI、ROS、IL－6、IL－1β、MDA 水平显著降低，大鼠心肌组织 Nrf2 和 HO－1 蛋白表达水平显著升高；ATRA 组大鼠心肌组织 Nrf2 和 HO－1 蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）。与 ATRA 组比较，PD 高剂量＋ATRA 组大鼠心肌组织 Nrf2 和 HO－1 蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）。**结论**　PD 可保护 COPD＋CH 模型大鼠心肌，其机制可能与提升 Nrf2/HO－1 信号通路活性有关。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；慢性缺氧；白花前胡丁素；心肌损伤；Nrf2/HO－1 信号通路

Protective Effect of Praeruptorin D on Chronic Hypoxia－Induced Myocardial Injury in Model Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

DU Peishan[1], JIANG Aiwen[2], TIAN Yanzhen[1], ZHAO Dongpo[1], MAO Jianyun[1], SONG Yongjian[1]

(1. The First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei, China　075000; 2. The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China　075000)

Abstract: Objective　To investigate the protective effect of praeruptorin D (PD) on the chronic hypoxia (CH)－induced myocardial injury in model rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**　The COPD rat models were constructed by the smoke combined with nasal feeding of lipopolysaccharide, then they were subjected to persistent hypoxia under normal atmospheric pressure (9.5%－10.5% of oxygen concentration) for four weeks to construct the COPD＋CH rat models. The rats were divided into the COPD group (equal volume of physiological saline), the COPD＋CH group (equal volume of physiological saline), the low－ and high－dose PD groups (0.1, 0.5 mg/mL), the nuclear factor－erythroid 2－related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase－1 (HO－1) signaling pathway inhibitor all－trans－retinoic acid (ATRA) group (0.5 mg/kg), the high－dose PD＋ATRA group (0.5 mg/mL of PD＋0.5 mg/kg of ATRA). Each group received intraperitoneal injection of drugs or physiological saline; PD and physiological saline were given once daily for four weeks, while ATRA was given once daily for two weeks, starting from the 15th day of modeling. The degree of myocardial tissue damage and cell apoptosis were analyzed by the hematoxylin eosin (HE) staining and TUNEL method, and the apoptosis rate was calculated. The levels of creatine kinase MB (CK－MB), lactate dehydrogenase (LDH), cardiac troponin I (cTnI), malondialdehyde (MDA), interleukin－6 (IL－6), and interleukin－1β (IL－1β) were measured by the enzyme－linked immunosorbent assay. The reactive oxygen species (ROS) level was measured by the flow cytometry, and the expression levels of Nrf2 and HO－1 proteins were measured by the Western blot. **Results**　Compared with those in the COPD group, the pathological damage and inflammatory response of myocardial tissue in the COPD＋CH group were more serious, the apoptosis rate significantly increased; the CK－MB, LDH, cTnI, ROS, IL－6, IL－1β and MDA levels in rat serum significantly increased; the expression level of Nrf2 protein significantly decreased, and the expression level of HO－1 protein significantly increased ($P<0.05$). Compared with those in the COPD＋CH group, the pathological

*基金项目：河北省中医药管理局科研课题计划项目[2025053]；河北省张家口市科技计划自筹经费项目[2221152D]。
第一作者：杜佩珊，女，硕士，副主任医师，研究方向为心血管疾病的诊治，(电子信箱)vfpc100@163.com。

damage and inflammatory response of myocardial tissue in the low - and high - dose PD groups relieved, the apoptosis rate significantly decreased, the CK - MB, LDH, cTnI, ROS, IL - 6, IL - 1β and MDA levels in rat serum significantly decreased, the expression levels of Nrf2 and HO - 1 proteins in rat myocardial tissue significantly increased; the expression levels of Nrf2 and HO - 1 proteins in the rat myocardial tissue in the ATRA group significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with those in the ATRA group, the expression levels of Nrf2 and HO - 1 proteins in the myocardial tissue in the high - dose PD + ATRA group significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** PD can protect the myocardium of COPD + CH model rats, and its mechanism may be related to the activity improvement of Nrf2 / HO - 1 signaling pathway.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; chronic hypoxia; praeruptorin D; myocardial damage; Nrf2 / HO - 1 signaling pathway

慢性阻塞性肺疾病（COPD）临床表现为不完全的可逆性气流受限[1]，与气道内炎性级联反应、气流受限的发展密切相关[2]。COPD患者由于长期炎性刺激肺部导致的呼吸障碍会使机体吸入气体不足[3]，使得通气血流量比例逐渐失调，最终导致缺氧[4]。在缺氧条件下心肌组织会出现损伤，致使心室肥大及心肌细胞凋亡[5]，由此认为，慢性缺氧（CH）是心肌细胞的一种损害性因素，抗炎、抗氧化应激及细胞凋亡的重要信号通路核因子E2相关因子2（Nrf2）/ 血红素加氧酶 - 1（HO - 1）可参与心肌组织细胞损伤后的修复过程[6]。然而COPD + CH是否对机体的心肌损伤产生影响及具体作用机制目前尚未见报道[7]。中药白花前胡有效成分具有宣肺散热、止咳化痰的效果，对风热型感冒、咳嗽痰多、咳喘、咳痰黏稠等多个病症均有积极改善作用，白花前胡丁素（PD）为其主要成分之一。PD具有抗炎及抗氧化应激损伤的作用[8]，但未见其在COPD + CH模型大鼠心肌损伤中的机制报道[9-10]。基于此，本研究展开了相关讨论，现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

仪器：Mini PRO型电泳仪及转膜仪、Mini - Protean3型电泳槽、ChemiDocXRS型凝胶成像系统、VD / HD650型超净工作台、EnVision Nexus型酶标仪（美国Bio - Rad公司）；IX73型倒置显微镜（日本Olympus公司）；1200型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；KQ - 500E型超声波清洗仪（昆山市超声仪器有限公司）。

试药：胰蛋白酶（上海玉博生物科技有限公司）；胎牛血清（FBS）、甘油明胶封片剂、BCA蛋白含量测定盒、SDS - PAGE凝胶设备、电泳缓冲液、PVDF膜、ECL化学发光检测试剂盒（美国Gibco公司）；肌酸激酶同工酶MB（CK - MB）、乳酸脱氢酶（LDH）、心肌肌钙蛋白I（cTnI）、丙二醛（MDA）、活性氧（ROS）、白细胞介素6（IL - 6）、白细胞介素1β（IL - 1β）酶联免疫吸附试验（ELISA）检测试剂盒（国药化学试剂有限公司）；兔抗鼠Nrf2抗体、HO - 1抗体、Nrf2 / HO - 1信号通路抑制剂全反式维甲酸（ATRA）、GAPDH抗体（美国Sigma公司）；辣根过氧化物酶（HRP）标记二抗；TUNEL凋亡检测试剂盒（武汉德生物工程有限公司）。

动物：SPF级SD大鼠60只，雄性，体质量230～250 g，由河北省实验动物中心提供（实验动物使用许可证号：SYXK < 冀 > 2022 - 001）。分笼饲养于医院动物实验室，实验周期内给予大鼠自由饮水、进食，环境温度20～25 ℃，相对湿度40%～60%，人工黑暗和光照交替，适应性饲养7 d。本研究经医院医学伦理会审批（批件号：2022128）。

1.2 方法

1.2.1 COPD + CH模型的复制[11]与分组、给药

在第1天、14天腹腔注射10%水合氯醛（0.45 mL / 100 g）麻醉，在大鼠初步昏迷但尾部有反应的状况下鼻饲滴注脂多糖（LPS）5 mg / kg；在第2～28天将大鼠置入自制改良的有机玻璃箱（80 cm × 70 cm × 40 cm）内，以锯末50 g加20支香烟烟丝混合，点燃烟熏，每天1次，每次40 min，连续4周，当大鼠出现阵发性咳嗽、气喘、气促、精神不振、反应迟钝、进食饮水减少、消瘦，同时肺功能下降，为COPD模型大鼠复制成功。

给予COPD模型大鼠正常大气压下缺氧处理4周，氧浓度为9.5%～10.5%[12]，以复制COPD + CH大鼠模型。实验分为COPD组（等体积生理盐水），COPD + CH组（等体积生理盐水），PD低、高剂量组（0.1、0.5 mg / mL），ATRA组（0.5 mg / kg），PD高剂量 + ATRA组（PD 0.5 mg / mL + ATRA 0.5 mg / kg），除ATRA在建模第15天给药外，其余均在建模第1天腹腔注射药物或生理盐水，PD给药频率为每日1次、连续4周，ATRA为每日1次、连续2周。

1.2.2 观察指标

心肌组织病理形态：取大鼠心肌组织，经PBS预冷冲洗后，置4%多聚甲醛固定液中充分固定24 h，10%EDTA脱钙处理，石蜡包埋、切片，二甲苯脱蜡，系列梯度乙醇脱水，苏木素 - 伊红（HE）染色，在光镜观察病理形态。

心肌细胞凋亡水平：采用TUNEL法。采用PBS冲洗心肌组织，石蜡包埋，切片（厚4 μm）。室温下加入4,6 - 二脒基 - 2 - 苯基吲哚（DAPI）孵育10 min，荧光显微镜下计数受损区域内TUNEL阳性细胞个数并计算密度（DAPI染色细胞核发蓝色荧光，TUNEL阳性细胞发绿色荧光）；细胞凋亡率（%）= 绿色荧光细胞数 / 蓝色荧

光细胞数 × 100%。

损伤因子及氧化应激、炎性因子水平：采用 ELISA 法。取大鼠主动脉血，离心，收集上清液，取 20 μL，加至 CK - MB、LDH、cTnI、MDA、ROS、IL - 6、IL - 1β 捕获的抗体酶标板上，同时加入稀释的检测抗体 45 μL，在 37 ℃下孵育 1. 5 h；加入 PBST 300 μL，洗板 5 次，加入酶标二抗，重复洗涤；避光室温孵育 20 min 后停止反应；30 min 内以酶标仪在 450 nm 波长处检测吸光度。

ROS 水平：采用荧光探针 ROS 检测试剂盒进行测定，荧光显微镜拍照，以流式细胞分析技术检测。

相关蛋白表达水平：取心肌组织样本 50 mg，加入 1 mL RIPA 蛋白裂解液，冰上匀浆，每隔 5 min 超声 20 s。裂解 30 min 后，4 ℃、12 000 r / min 离心 20 min，取上清，以 BCA 法检测蛋白含量。各组取 20 μg 上样，10% SDS - PAGE 电泳后电转，恒流 250 mA 冰上转膜 90 min 至 PVDF 膜上，5% 脱脂奶粉室温封闭 2. 5 h，TBST 清洗 3 次，将 PVDF 膜与一抗 Nrf2（1∶500，*V* / *V*）、HO - 1（1∶1 000，*V* / *V*）、GAPDH（1∶1 500，*V* / *V*）在 5 ℃下孵育过夜，TBST 清洗 3 次；VDF 膜与荧光二抗孵育 1. 5 h，TBST 清洗 3 次；加入 ECL 化学发光试剂，将 PVDF 膜放入暗盒中，胶片显影。通过 Image J 软件将条带灰度值数字化，目的条带与内参条带灰度比值为各目的蛋白相对表达量。

1. 2. 3 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8. 0 软件绘制图表及统计学数据；统计数据采用 $\bar{X} \pm s$ 表示，两组分析采用 *t* 检验，多组分析采用 one - way ANOVA 分析，当 $P < 0.05$ 时，差异有统计学意义。

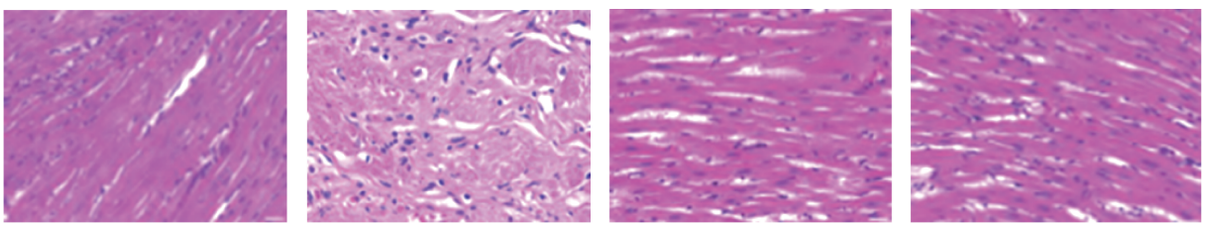
2 结果

2. 1 心肌组织病理形态

与 COPD 组比较，COPD + CH 组大鼠心肌组织病理损伤进一步加重，心肌纤维断裂、间隔增宽程度明显提升，组织间隙出现水肿，炎症程度加重；与 COPD + CH 组比较，高、低剂量 PD 组大鼠心肌损伤程度得到缓解，心肌细胞紊乱度、心肌纤维断裂度及炎性细胞浸润度均显著降低。详见图 1。

2. 2 心肌细胞凋亡情况

与 COPD 组比较，COPD + CH 组大鼠心肌细胞凋亡率显著升高（$P < 0.05$）；与 COPD + CH 组大鼠比较，高、低剂量 PD 组大鼠心肌细胞凋亡率显著降低（$P < 0.05$）。详见图 2。

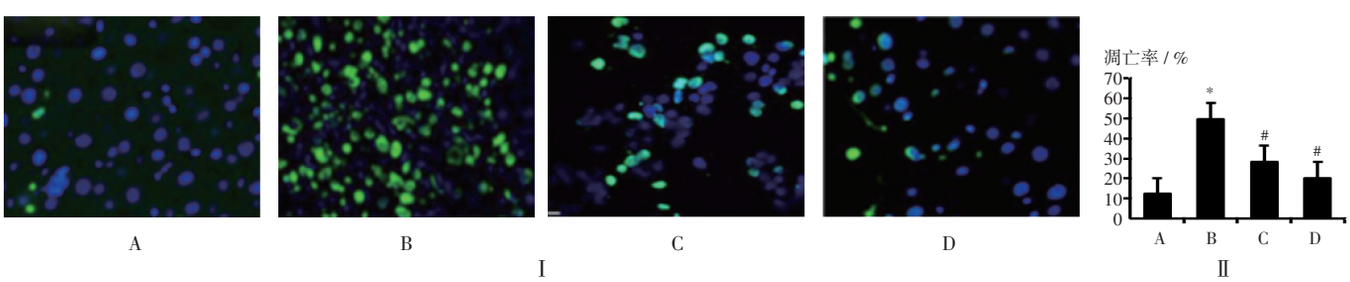


A. COPD 组　B. COPD + CH 组　C. 低剂量 PD 组　D. 高剂量 PD 组

图 1　大鼠心肌组织病理形态（HE，× 400）

A. COPD group　B. COPD + CH group　C. Low - dose PD group　D. High - dose PD group

Fig. 1　Pathological morphology of myocardial tissue of rats (HE, 400 ×)



A. COPD 组　B. COPD + CH 组　C. 低剂量 PD 组　D. 高剂量 PD 组

Ⅰ. 细胞凋亡图　Ⅱ. 数据统计

注：与 COPD 组比较，$^{*}P < 0.05$；与 COPD + CH 组比较，$^{\#}P < 0.05$。表 1 至表 3 同。

图 2　大鼠心肌细胞凋亡情况

A. COPD group　B. COPD + CH group　C. Low - dose PD group　D. High - dose PD group

Ⅰ. Cell apoptosis chart　Ⅱ. Data statistics

Note: Compared with those in the COPD group, $^{*}P < 0.05$. Compared with those in the COPD + CH group, $^{\#}P < 0.05$ (for Fig. 2, Tab. 1 - 3).

Fig. 2　Apoptosis of rat myocardial tissue cells

2.3 心肌损伤因子水平

与COPD组比较，COPD + CH组大鼠血清CK - MB、LDH、cTnI水平显著升高（$P < 0.05$）；与COPD + CH组比较，高、低剂PD组大鼠血清CK - MB、LDH、cTnI水平显著降低（$P < 0.05$）。详见表1。

表1 各组大鼠血清心肌损伤因子水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 10$）

Tab. 1 Comparison of serum myocardial injury - related factor levels in each group ($\overline{X} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量（mg/kg）	CK - MB（U/L）	LDH（U/L）	cTnI（μg/L）
COPD组		235.49 ± 20.34	178.50 ± 1.59	4.22 ± 0.58
COPD + CH组		566.79 ± 25.09*	531.44 ± 26.28*	34.50 ± 4.55*
低剂量PD组	0.1	435.99 ± 18.24#	400.33 ± 17.56#	23.11 ± 3.10#
高剂量PD组	0.5	354.70 ± 15.34#	289.42 ± 15.23#	13.25 ± 2.28#

2.4 炎性因子及氧化应激因子水平

与COPD组比较，COPD + CH组大鼠血清MDA、ROS、IL - 6、IL - 1β水平显著升高（$P < 0.05$）；与COPD + CH组比较，高、低剂量组大鼠血清MDA、ROS、IL - 6、IL - 1β水平显著降低（$P < 0.05$）。详见表2。

表2 各组大鼠血清炎性因子及氧化应激因子水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 10$）

Tab. 2 Comparison of serum inflammatory factor and oxidative stress - related factor levels in each group ($\overline{X} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量（mg/kg）	MDA（nmol/mL）	ROS（U/mL）	IL - 6（pg/mL）	IL - 1β（pg/mL）
COPD组		15.40 ± 3.11	135.49 ± 9.55	21.45 ± 3.10	34.50 ± 5.60
COPD + CH组		35.46 ± 2.19*	475.38 ± 14.30*	58.79 ± 2.59*	78.09 ± 4.12*
低剂量PD组	0.1	24.30 ± 2.24#	326.33 ± 12.18#	42.38 ± 3.21#	59.67 ± 5.00#
高剂量PD组	0.5	19.44 ± 1.98#	235.60 ± 10.89#	29.78 ± 2.80#	43.29 ± 3.28#

2.5 Nrf2/HO - 1信号通路活性

与COPD组比较，COPD + CH组大鼠心肌组织内Nrf2蛋白表达水平显著降低，HO - 1蛋白表达水平显著升高（$P < 0.05$）；与COPD + CH组比较，高、低剂量组大鼠心肌组织Nrf2、HO - 1蛋白表达水平显著升高（$P < 0.05$）。详见表3及图3。

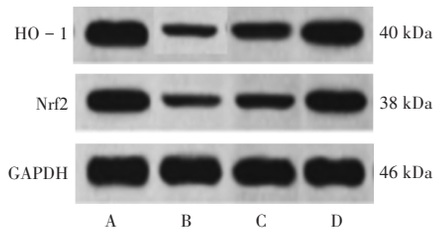
表3 各组大鼠心肌组织内Nrf2、HO - 1蛋白表达水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 10$）

Tab. 3 Comparison of Nrf2 and HO - 1 protein expression levels in myocardial tissue in each group ($\overline{X} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量（mg/kg）	Nrf2	HO - 1
COPD组		0.68 ± 0.12	0.30 ± 0.17
COPD + CH组		0.40 ± 0.15*	0.43 ± 0.26*
低剂量PD组	0.1	0.49 ± 0.13#	0.53 ± 0.18#
高剂量PD组	0.5	0.65 ± 0.14#	0.60 ± 0.21#

2.6 Nrf2/HO - 1信号通路活性的靶向调控分析

与COPD + CH组比较，ATRA组大鼠心肌组织Nrf2及HO - 1蛋白表达水平显著降低（$P < 0.05$）；与ATRA组比较，高剂量PD + ATRA组大鼠心肌组织Nrf2、HO - 1蛋白表达水平显著升高（$P < 0.05$）。详见表4及图4。



A. COPD组 B. COPD + CH组 C. 低剂量PD组 D. 高剂量PD组

图3 蛋白电泳图

A. COPD group B. COPD + CH group C. Low - dose PD group D. High - dose PD group

Fig. 3 Protein electropherograms

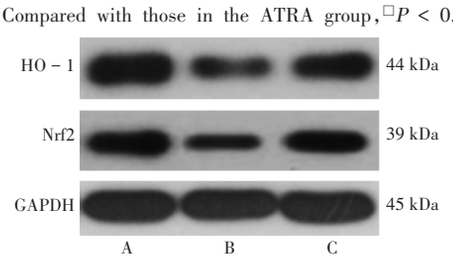
表4 各组大鼠心肌组织内Nrf2、HO - 1蛋白（ATRA作用下）表达水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 10$）

Tab. 4 Comparison of Nrf2 and HO - 1 protein expression levels under ATRA in myocardial tissue in each group ($\overline{X} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量（mg/kg）	Nrf2	HO - 1
COPD + CH组		0.49 ± 0.15	0.51 ± 0.26
ATRA组	0.5	0.29 ± 0.10#	0.30 ± 0.11#
高剂量PD + ATRA组	0.5 + 0.5	0.44 ± 0.13□	0.46 ± 0.18□

注：与ATRA组比较，□$P < 0.05$。

Note: Compared with those in the ATRA group, □$P < 0.05$.



A. COPD + CH组 B. ATRA组 C. 高剂量PD + ATRA组

图4 蛋白电泳图（ATRA作用下）

A. COPD + CH group B. ATRA group C. High - dose PD + ATRA group

Fig. 4 Protein electropherograms (under ATRA)

3 讨论

COPD临床表征为气道慢性炎性反应，且随着炎性浸润程度的加重会明显增加气道黏液的分泌量，导致杯状细胞过度增殖，进而继发加剧感染及气道炎性反应，进入恶性循环状态，加重病情[13-14]。在COPD导致的临床并发症中，心血管疾病占据重要位置，由COPD引发的心血管疾病的发生率及致死率均较高，其中间歇性缺氧亦属于COPD患者最具特征性的病理生理改变，间歇性缺氧多引发的炎性及氧化应激性反应为导致心肌损伤的关键原因[15]。PD有诸多缺血再灌注疾病中发挥了重要作用[16]。本研究中进一步探讨了PD对COPD + CH模型大鼠心肌损伤是否具有防护作用。当前，缺氧性病变的模型有低压缺氧和常压缺氧两种，本研究中采用常压缺氧的方式，让COPD模型大鼠吸入氧的浓度仅在10%左右，继而达到CH的目的，同时给予模型大鼠高、低剂量的PD干预。病理形态学发现，CH可导致COPD模型大

鼠心肌组织出现更严重的病理损伤，心肌纤维断裂、间隔增宽程度明显提升，组织间隙出现水肿，炎症程度加重，而PD的干预可明显缓解上述现象。

心肌组织发生的氧化应激及炎性反应是导致心肌组织发生损伤的主要病理机制之一[17]。LPS诱导的心肌细胞损伤可以促进MDA及ROS在心肌细胞内的释放及积累，导致炎性级联反应，促进IL-6等促炎细胞释放[18]。本研究结果显示，COPD模型大鼠在经过CH处理后，机体内氧化应激及炎性反应程度明显加重，MDA、ROS、IL-6及IL-1β水平明显提升，而PD的干预则会逆转上述现象。另外PD的干预亦可以减轻COPD+CH模型大鼠心肌组织的凋亡程度，明显改善凋亡水平。心肌酶谱可用于判定心肌损伤程度，比较有代表性的因子有CK-MB、LDH、cTnI等，在正常的生理条件下，血清中的心肌酶水平较低，心肌发生损伤后，心肌细胞受到的损失会导致其相应的心肌酶释放进入到血液中。本研究结果显示，经过CH后，COPD模型大鼠血清CK-MB、LDH、cTnI水平明显升高，提示COPD+CH模型大鼠存在心肌损伤现象，PD的干预可逆转上述指标水平，即PD预防给药可明显提升COPD+CH模型大鼠心肌抗氧化、抗炎及抗细胞凋亡的能力，最终起到保护心肌组织的作用。

Nrf2/HO-1信号通路可调控抗氧化酶系统的表达，与机体的氧化应激、炎性反应密切相关[19]。Nrf2蛋白通过激活抗氧化因子HO-1的表达来提高集体的抗氧化能力[20-21]。HO-1为机体最主要的内源性保护酶，可明显促进抗氧化性，使得心肌细胞免受氧化损伤。本研究结果显示，PD的干预可充分上调COPD+CH模型大鼠心肌组织内Nrf2、HO-1蛋白的表达，为了进一步确定PD对Nrf2/HO-1信号通路的靶向调控性，采用ATRA对其进行处理，结果显示，PD的干预可以明显逆转ATRA组大鼠Nrf2/HO-1信号通路下降的趋势，再次上调Nrf2、HO-1的活性，再次验证了PD可靶向提升Nrf2/HO-1信号通路活性的观点。

综上所述，PD可保护COPD+CH模型大鼠心肌，其机制可能与提升Nrf2/HO-1信号通路活性有关。

参考文献

[1] AKBAŞ T, GÜNEŞ H. Characteristics and outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to the intensive care unit due to acute hypercapnic respiratory failure[J]. Acute and Critical Care, 2023, 38(1): 49-56.
[2] DAVIDSON HE, RADLOWSKI P, HAN L, et al. Clinical Characterization of Nursing Facility Residents With Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. The Senior Care Pharmacist, 2021, 36(5): 248-257.
[3] SUZUKI M, MAKITA H, KONNO S, et al. Clinical characteristics and natural course of chronic obstructive pulmonary disease and/or asthma in Japanese patients: a summary report of two Hokkaido-based cohort studies[J]. Respiratory Investigation, 2023, 61(4): 527-539.
[4] SHPAGINA LA, KOTOVA OS, SHPAGIN IS, et al. Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations[J]. Terapevticheskii Arkhiv, 2023, 95(3): 217-222.
[5] GOEDEMANS L, ABOU R, MONTEROCABEZAS JM, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Atrial Arrhythmias After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. Journal of Atrial Fibrillation, 2020, 13(4): 2360-2360.
[6] TERROSU P. Relapse of chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction: what is the connection?[J]. European Heart Journal Supplements, 2020, 22: L151-L154.
[7] ALQAHTANI F, WELLE GA, ELSISY MF, et al. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction among Patients Admitted with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Lung Disease[J]. COPD, 2020, 17(3): 261-268.
[8] 宋芷琪，李　斌，田琨宇，等. 前胡与紫花前胡的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药，2022，53(3)：948-964.
[9] 张宇杰，姜爱雯，刘晓明，等. 白花前胡丁素在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国药房，2015，26(13)：1791-1793.
[10] LIANG TG, YUE WY, DU X, et al. Pharmacokinetics and Tissue Distribution Study of Praeruptorin D from Radix Peucedani in Rats by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)[J]. IJMS, 2012, 13(7): 9129-9141.
[11] 梁瀛今，谢　凯，张　康，等. 补肺益肾方调控4EBP1减轻COPD模型大鼠及CSE干预的A549细胞炎性因子表达[J]. 时珍国医国药，2022，33(8)：1817-1820.
[12] TITOVA ON, KUZUBOVA ON, LEBEDEVA ES, et al. Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of COPD[J]. Russian Pulmonology, 2018, 28(2): 169-176.
[13] RAMYA PA, MOHAPATRA MM, SAKA VK, et al. Haematological and Inflammatory Biomarkers Among Stable COPD and Acute Exacerbations of COPD Patients[J]. Sultan Qaboos University Medical Journal, 2023, 23(2): 239-244.
[14] AYILYA BL, NAZEER RA. Epidemiological burden, risk factors, and recent therapeutic advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics, 2023, 6(1): 109-122.
[15] MAJUMDER D, MANJUNATH M, JAYPRAKASH S, et al. A Study of Cardiac Troponin T Levels in Acute Exacerbation of Copd and its Correlation with Severity[J]. Journal of the Association of Physicians of India, 2022, 70(4): 11-12.
[16] PARK HJ, JEONG JH, PARK SH, et al. The Root Extract of Peucedanum praeruptorum Dunn Exerts Anticancer Effects in Human Non-Small-Cell Lung Cancer Cells with Different EGFR Mutation Statuses by Suppressing MET Activity[J]. Molecules, 2022, 27(7): 2360-2360.