

# 吡非尼酮通过调节急性心肌梗死大鼠 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路改善心室重构\*

宋晓英 冯丽\*

延安大学附属医院药剂科,陕西延安 716000

**摘要** 目的:探讨吡非尼酮调节急性心肌梗死大鼠 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路对心室重构的影响。方法:将 72 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、吡非尼酮低剂量组(50 mg/kg)、吡非尼酮中剂量组(100 mg/kg)、吡非尼酮高剂量组(200 mg/kg)、福辛普利组(阳性对照组,15 mg/kg),每组 12 只。除假手术组外,其余各组大鼠制备急性心肌梗死模型,药物处理组大鼠每天灌胃治疗,假手术组及模型组大鼠以同剂量生理盐水灌胃,持续 14 d,给药结束 24 h 后,检测大鼠左心室质量指数;伊红(HE)、天狼星红染色分别检测大鼠心肌组织病理形态变化及心室纤维化程度;酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组大鼠血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ 1)水平;免疫印迹实验(Western blot)检测各组大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路蛋白的表达情况。结果:与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织形态改变明显,呈现心肌细胞肥大、坏死,心肌纤维扭曲、断裂,炎性细胞浸润等病理损伤,并有大量胶原沉积,呈现纤维化变性,左心室质量指数增大、血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 TGF- $\beta$ 1 水平、心肌组织 TGF- $\beta$ 1 表达及 p-Smad/Smad 明显升高( $P$ 均 $<0.05$ )。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠病理损伤及纤维化程度较模型组轻,左心室质量指数、血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 TGF- $\beta$ 1 水平、心肌组织 TGF- $\beta$ 1 表达及 p-Smad/Smad 较模型组降低,且吡非尼酮各组呈剂量依赖性( $P$ 均 $<0.05$ );吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:吡非尼酮可抑制心肌梗死大鼠心肌炎症,降低病理损伤及纤维化变性,改善心室重构,可能是通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路实现的。

**关键词** 吡非尼酮; TGF- $\beta$ 1/Smad 通路; 心肌梗死; 心室重构

中图分类号 R542.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210615

**Pirfenidone improves ventricular remodeling in rats with acute myocardial infarction by regulating TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway** SONG Xiao-ying, FENG Li\*. Department of Pharmacy, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Corresponding author: FENG Li, E-mail: 534511965@qq.com

**Abstract** Objective: To investigate the effect of pirfenidone on ventricular remodeling by regulating TGF- $\beta$ 1/Smad pathway in rats with acute myocardial infarction. Methods: Totally, 72 SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, pirfenidone low-dose group (50 mg/kg), pirfenidone medium-dose group (100 mg/kg), pirfenidone high-dose group (200 mg/kg) and fosiopril group (positive control group, 15 mg/kg), with 12 rats in each group. Except for the sham operation group, rats in other groups were used to prepare acute myocardial infarction model. The animals in the drug treatment groups were treated by gavage every day, and those in sham operation group and model group were given the same dose of normal saline for 14d. At 24 h after administration, the left ventricular mass index was measured. Eosin (HE) staining and Sirius red staining were used to detect the pathological changes of myocardial tissues and the degree of ventricular fibrosis. Serum levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blot was used to detect the expression of TGF- $\beta$ 1/Smad pathway proteins in myocardium of rats. Results: Compared with the sham operation group, the model group showed significantly morphological changes of myocardial tissue, including hypertrophy and necrosis of myocardial cells, distortion and fracture of myocardial fibers, inflammatory cell infiltration and other pathological damage, and a large amount of collagen deposition, presenting fibrosis degeneration. The levels of left ventricular mass index, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and TGF- $\beta$ 1 in serum, expression of TGF- $\beta$ 1 and p-smad/Smad in myocardial tissues were significantly increased ( $P <$

\* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(No:2015SF014)

\* 通信作者:冯丽, E-mail:534511965@qq.com, 地址:陕西省延安市宝塔区北大街43号

0.05)。The pathological damage and fibrosis degree of pirfenidone low-dose, medium-dose and high-dose groups and fosinopril group were milder than those of model group. Compared with the model group, the levels of left ventricular mass index, levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and TGF- $\beta$ 1 in serum, the expression of TGF- $\beta$ 1 and p-smad/Smad were decreased in pirfenidone group in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the high dose pirfenidone group and the fosinopril group ( $P > 0.05$ ). Conclusion: Pirfenidone can inhibit myocardial inflammation, reduce pathological damage and fibrosis, and improve the symptoms of ventricular remodeling in rats with myocardial infarction, which may be achieved by down-regulating TGF- $\beta$ 1/Smad pathway.

**Key words** Pirfenidone; TGF- $\beta$ 1/Smad pathway; Myocardial infarction; Ventricular remodeling

心室重构是心肌梗死患者常出现的一种后遗症,由心肌梗死后炎症及氧化应激的过度激活而引起的心肌纤维化,抑制心室重构是改善急性心肌梗死患者预后的关键<sup>[1~3]</sup>。转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是机体中具有强致纤维化作用的一种转化生长因子,可通过促进信号传导蛋白 Smad(Smad)表达而增强肾纤维化<sup>[4,5]</sup>,抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号表达,可缓解心肌梗死后的心肌纤维化<sup>[6]</sup>。吡非尼酮是一种抗纤维化药物,具有抗氧化、抗炎活性。但吡非尼酮是否可通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路来改善急性心肌梗死大鼠心室重构还不明确,本文现通过建立急性心肌梗死大鼠模型,对此进行研究。

## 材料与方法

### 材料

1. 实验动物。SD 大鼠, SPF 级, 雌雄各半, 体重 180 ~ 220 g, 上海邦耀生物公司, 许可证号: SCXK(沪)-2014-0002。饲养条件: 在本院清洁级动物房中饲养, 温度 25 $^{\circ}$ C, 相对湿度 50%, 自然光照, 自由饮食、饮水, 保持动物房安静、通风良好。

2. 试剂与仪器。吡非尼酮胶囊购自北京康帝尼药业有限公司, 批号 H20133376; 福辛普利购自中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 0706086; 伊红(HE)染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司, 货号 G1120; 天狼星红染色试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司, 货号 G1470; 大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、TGF- $\beta$ 1 酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 货号 A0119、A0107、A0134; 兔源 TGF- $\beta$ 1、p-Smad、Smad、GAPDH 一抗、羊抗兔二抗(美国 Abcam 公司), 货号 ab215715、ab40854、ab63403、ab181602、ab150077; BCA 试剂盒、蛋白裂解液购自上海碧云天公司, 货号 P0011、P0013B 等。YP2002 电子天平购自北京佳源兴业科技有限公司; DM500 光学显微镜购自德

国 Leica 公司; Varioskan LUX 多功能酶标仪购自赛默飞世尔科技有限公司; 1658033 小型蛋白垂直电泳转印系统购自美国 Bio-Rad 公司; Microfuge 20R 低温高速离心机购自美国 Beckman Coulter 公司; GelSMART 凝胶成像仪购自大龙兴创实验仪器(北京)有限公司等。

### 方法

1. 大鼠模型制备及分组给药。参照文献中方法<sup>[7]</sup>: 以 30 mg/kg 的 2.5% 戊巴比妥钠溶液腹腔注射 SD 大鼠, 麻醉后将其仰卧固定在手术台上, 做气管插管, 连接呼吸机, 监测大鼠心电图, 找到大鼠左侧第 3、4 肋骨, 在两者之间距胸骨左缘约 0.5 cm 处开胸, 暴露心脏, 钝性分离大鼠左冠状动脉降支, 与其根部约 1 mm 处进行穿线结扎, 观察到大鼠心电图显示 ST 段抬高, 其心脏左室颜色由红变白时, 表示制模成功, 然后解开结扎线, 迅速缝合切口后消毒。共成功制备 60 只模型大鼠, 随机分成 5 组: 模型组、吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组(阳性对照组), 每组 12 只, 另取 12 只大鼠打开胸腔后仅穿线而不结扎设定为假手术组, 共 6 组。

参照文献, 以生理盐水溶解吡非尼酮、福辛普利, 将吡非尼酮<sup>[8]</sup>制备成浓度为 5 mg/mL、10 mg/mL、20 mg/mL 的溶液, 福辛普利<sup>[9]</sup>制备成浓度 1.5 mg/mL 的溶液, 然后按组别每天以 10 mL/kg 的剂量灌胃, 以同剂量生理盐水灌胃模型组和假手术组大鼠, 均持续 14 d。

2. 大鼠左心室质量指数测定及标本收集。末次给药结束后 24 h, 将各组大鼠麻醉后处死、称重, 记录体重; 腹主动脉取血 3 mL, 3 000 转/min, 离心 5 min 后收集上清, 获得血清储存在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中备用; 将大鼠解剖, 迅速分离心脏、称重, 计算左心室质量指数。之后将心脏剪取约 0.5 g(不破坏心脏整体结构), 剪碎后加入蛋白裂解液, 采用匀浆机制备为匀浆液, 3 000 转/min, 离心 5 min 后收集上清, 获得总蛋白裂解液储存在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中备用; 剩余心脏组织置于 4% 多聚甲醛溶液中固定, 然后以二甲苯

透明、低浓度到高浓度梯度酒精溶液脱水、石蜡包埋,最后使用切片做常规病理切片备用。

3. HE 及天狼星红染色检测大鼠病理损伤及纤维化程度。取出多聚甲醛溶液中固定的心脏组织病理切片,选取病理损伤典型的石蜡切片进行脱蜡、高浓度到低浓度梯度酒精溶液浸泡处理,接着使用试剂盒分别进行 HE 及天狼星红染色,具体操作参照各自说明书进行,染色后的切片以生理盐水漂洗后,再次经透明、脱水处理后,以中性树胶封片,最后在光学显微镜下观察大鼠病理形态及胶原沉积程度,任选 5 个视野拍照。

4. 大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平测定。冰箱中备用的血清于 4 $^{\circ}$ C 冰箱中解冻,以 ELISA 试剂盒检测其中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平,具体步骤按照试剂盒说明书进行。

5. 免疫印迹实验检测心肌组织中 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路蛋白表达情况。取冰箱中的各组心脏组织蛋白样品液于 4 $^{\circ}$ C 冰箱中解冻后使用 BCA 试剂盒测定其中蛋白总浓度,具体步骤按照试剂盒说明书进行,然后调整各组蛋白浓度至相同,配制 SDS-PAGE 分离胶、浓缩胶后,各组取 20 $\mu$ L 样品液上样,电泳分离蛋白,然后湿转将其转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,置于 5% 的脱脂奶粉溶液中,放置在摇床上室温封闭 2 h,根据目的蛋白分子量截取条带,分别以兔源 TGF- $\beta$ 1、Smad、p-Smad 一抗在 4 $^{\circ}$ C 冰箱中孵育过夜,经缓冲液(TBST)漂洗后,以羊抗兔二抗在摇床上室温孵育 2 h,再次经 TBST 漂洗后采用电化学发光(ECL)显色,最后将蛋白条带置于凝胶成像仪中拍摄图像,以 Image-J 软件进行分析,得出蛋白相对表达。

统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较行 LSD- $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

吡非尼酮对大鼠左心室质量指数的影响 模型组大鼠左心室质量指数明显高于假手术组( $P < 0.05$ )。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠左心室质量指数明显低于模型组( $P$  均  $< 0.05$ ),且吡非尼酮各组呈剂量依赖性( $R = 0.842$ ),组间比较差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。福辛普利组大鼠左心室质量指数明显低于吡非尼酮低、中剂量组( $P$  均  $< 0.05$ ),但与吡非尼酮高剂量组比较,差异

无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组大鼠左心室质量指数( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只	左心室质量指数(%) $\times 100$
假手术组	12	12.11 $\pm$ 0.83
模型组	12	23.14 $\pm$ 1.82 <sup>*</sup>
吡非尼酮低剂量组	12	19.74 $\pm$ 1.46 <sup>#</sup>
吡非尼酮中剂量组	12	16.53 $\pm$ 1.03 <sup>#<math>\Delta</math></sup>
吡非尼酮高剂量组	12	12.98 $\pm$ 0.86 <sup>#<math>\Delta</math></sup>
福辛普利组	12	12.82 $\pm$ 0.87 <sup>#<math>\Delta</math></sup>

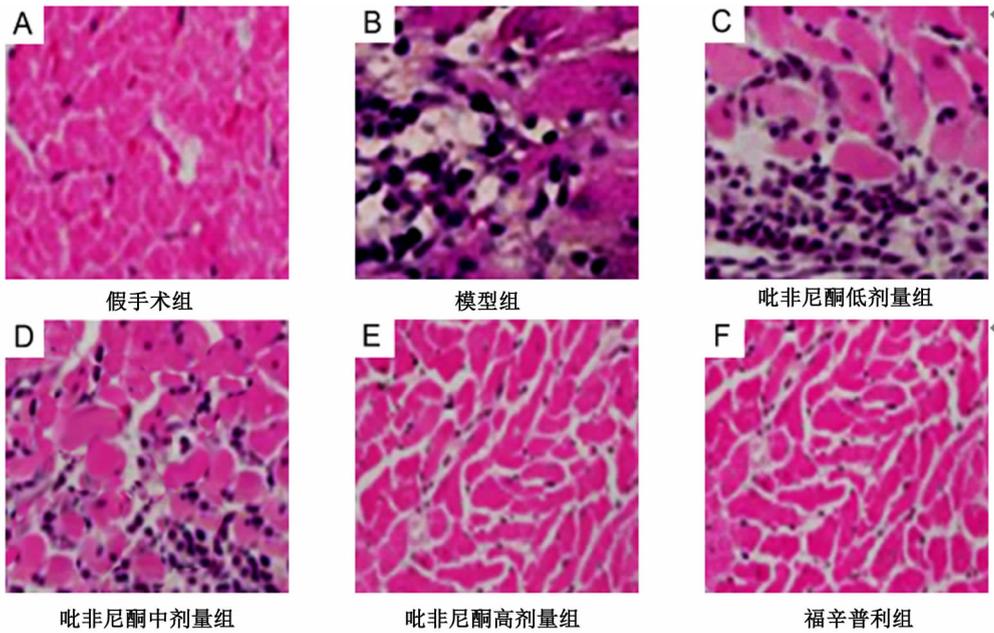
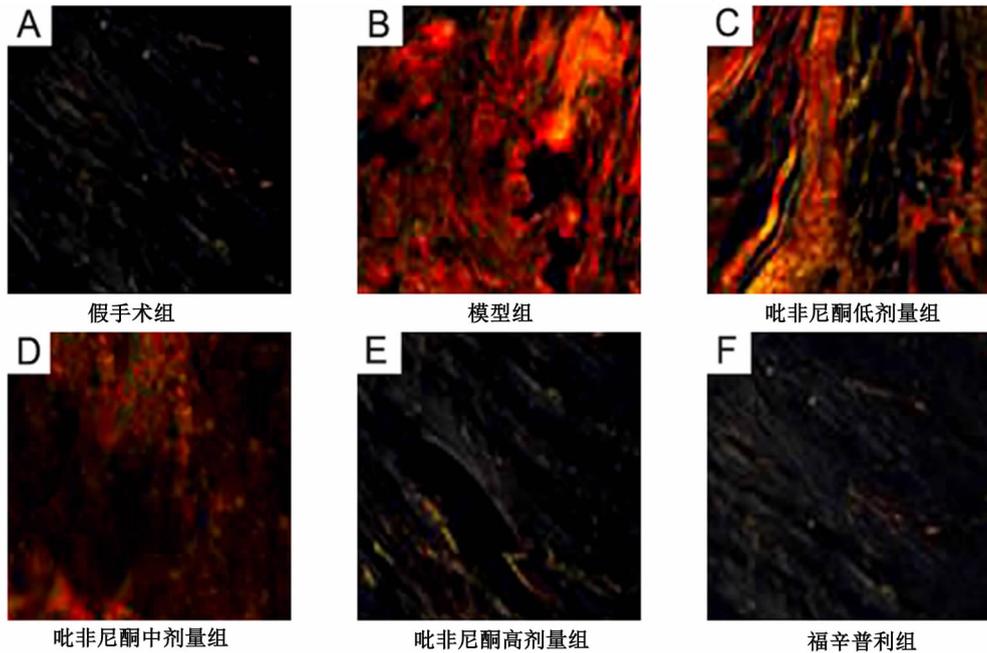
注:与假手术组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与吡非尼酮低剂量组比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.05$ ;与吡非尼酮中剂量组比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.05$

吡非尼酮对大鼠心肌组织病理损伤的影响 假手术组心肌组织形态正常,无病理损伤;模型组大鼠心肌组织形态改变明显,呈现心肌细胞肥大、坏死,心肌纤维扭曲、断裂,炎性细胞浸润等病理损伤;吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠心肌组织病理损伤较轻,且随着吡非尼酮剂量逐渐增大,大鼠心肌组织损伤程度减轻,吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较,大鼠心肌组织病理损伤减轻程度无明显差异,见图 1。

吡非尼酮对大鼠心室纤维化的影响 假手术组大鼠心室组织几乎无胶原沉积,未出现纤维化变性;模型组大鼠心室组织有大量胶原沉积,呈现纤维化变性;吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠心室组织胶原沉积较少,纤维化程度较轻,且随着吡非尼酮剂量增大纤维化程度逐渐减轻,吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较,胶原沉积减少及纤维化减轻程度无明显差异,见图 2。

吡非尼酮对大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平的影响 模型组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平明显高于假手术组( $P$  均  $< 0.05$ )。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平明显低于模型组( $P$  均  $< 0.05$ ),且吡非尼酮各组呈剂量依赖性( $R = 0.891、0.888、0.882$ ),组间比较,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。福辛普利组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平明显低于吡非尼酮低、中剂量组( $P$  均  $< 0.05$ ),但与吡非尼酮高剂量组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

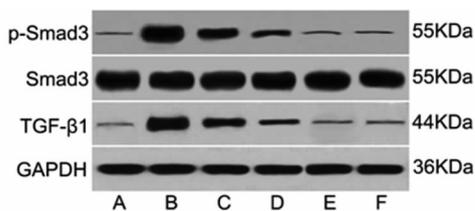
吡非尼酮对大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路蛋白表达的影响 模型组大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1 表达、p-Smad/Smad 明显高于假手术组( $P < 0.05$ )。吡非尼酮低、中、高剂量组、福辛普利组大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1 表达、p-Smad/Smad 明显低于模型组( $P$  均  $< 0.05$ ),且吡非尼酮各组呈剂量依赖性( $R = 0.814$ ,

图1 HE染色检测大鼠心肌组织病理形态( $\times 400$ )图2 天狼星红染色检测大鼠心室纤维化程度( $\times 200$ )表2 各组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	IL-6 (ng/mL)	TGF- $\beta$ 1 (pg/mL)
假手术组	12	1.15 $\pm$ 0.18	1.27 $\pm$ 0.22	119.46 $\pm$ 25.18
模型组	12	12.83 $\pm$ 2.42 <sup>*</sup>	12.98 $\pm$ 2.56 <sup>*</sup>	708.16 $\pm$ 78.35 <sup>*</sup>
吡非尼酮低剂量组	12	9.72 $\pm$ 1.57 <sup>#</sup>	8.73 $\pm$ 1.41 <sup>#</sup>	501.92 $\pm$ 67.31 <sup>#</sup>
吡非尼酮中剂量组	12	5.68 $\pm$ 0.93 <sup>#▲</sup>	5.12 $\pm$ 0.72 <sup>#▲</sup>	317.62 $\pm$ 46.70 <sup>#▲</sup>
吡非尼酮高剂量组	12	1.38 $\pm$ 0.23 <sup>#▲△</sup>	1.43 $\pm$ 0.26 <sup>#▲△</sup>	127.32 $\pm$ 27.52 <sup>#▲△</sup>
福辛普利组	12	1.32 $\pm$ 0.17 <sup>#▲△</sup>	1.39 $\pm$ 0.24 <sup>#▲△</sup>	125.12 $\pm$ 30.02 <sup>#▲△</sup>

注:与假手术组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与吡非尼酮低剂量组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ ;与吡非尼酮中剂量组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

R=0.792), 组间比较, 差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。福辛普利组大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1 表达、p-Smad/Smad 明显低于吡非尼酮低、中剂量组( $P$ 均 $<0.05$ ), 但与吡非尼酮高剂量组与福辛普利组比较, 差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ), 见图3、表3。



注:A:假手术组;B:模型组;C:吡非尼酮低剂量组;D:吡非尼酮中剂量组;E:吡非尼酮高剂量组;F:福辛普利组

图3 免疫印迹检测大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路蛋白表达

表3 各组大鼠心肌组织 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路蛋白相对表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只	TGF- $\beta$ 1/GAPDH	p-Smad/Smad
假手术组	12	0.10 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.02
模型组	12	1.34 $\pm$ 0.26*	1.02 $\pm$ 0.15*
吡非尼酮低剂量组	12	0.89 $\pm$ 0.13#	0.63 $\pm$ 0.11#
吡非尼酮中剂量组	12	0.40 $\pm$ 0.07# $\blacktriangle$	0.28 $\pm$ 0.05# $\blacktriangle$
吡非尼酮高剂量组	12	0.14 $\pm$ 0.03# $\blacktriangle\blacktriangle$	0.10 $\pm$ 0.02# $\blacktriangle\blacktriangle$
福辛普利组	12	0.15 $\pm$ 0.03# $\blacktriangle\blacktriangle$	0.11 $\pm$ 0.03# $\blacktriangle\blacktriangle$

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ ;与吡非尼酮低剂量组比较, $\blacktriangle P < 0.05$ ;与吡非尼酮中剂量组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.05$

## 讨论

冠状动脉阻塞造成的持续性缺血缺氧,引起心肌组织严重的炎症及氧化应激反应,导致心肌细胞凋亡,心肌组织纤维化是心肌梗死后心室重构的主要致病基础<sup>[10-13]</sup>。本文通过结扎冠状动脉左前降支的方法建立急性心肌梗死大鼠模型,模型大鼠心肌组织形态改变明显,呈现心肌细胞肥大、坏死,心肌纤维扭曲、断裂,炎性细胞浸润等病理损伤,并有大量胶原沉积,呈现纤维化变性,左心室质量指数及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 TGF- $\beta$ 1 水平明显升高,表明结扎大鼠冠状动脉左前降支可诱导促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及致纤维化因子 TGF- $\beta$ 1 合成分泌,引发大鼠心肌炎症,促使胶原于心肌组织中沉积,引发心肌纤维化,最终造成心肌肥大、心室重构,揭示模型建立成功。

吡非尼酮是治疗肺纤维化的特效药,具有抗炎、抗氧化的作用,对慢性心力衰竭及心肌纤维化患者具有较好的治疗效果<sup>[14]</sup>。TGF- $\beta$ 1/Smad 通路是调

控心肌纤维化的主要信号通路。TGF- $\beta$ 1/Smad 通路可通过抑制炎症反应,阻止心肌细胞凋亡,进而延缓心肌纤维化进程,减轻心室重构<sup>[15]</sup>。研究发现吡非尼酮可通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号表达,降低促纤维化及促炎因子水平,进而抑制成纤维细胞活性,延缓组织纤维化进程,减轻炎症反应,对特发性肺间质纤维化、肝硬化均有较好的疗效<sup>[16-19]</sup>,并可通过抑制 NLRP3 炎性小体形成而减轻主动脉缩窄手术诱导的小鼠心肌纤维化,改善左心室重构<sup>[20]</sup>。福辛普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂,可抑制心脏局部血管紧张素 II 的生成,减轻炎症反应,延缓心肌重构,最终改善心功能<sup>[21]</sup>,是临床防治心肌梗死后心室重构的常用药。本研究结果显示,在吡非尼酮处理后,大鼠心肌组织病理损伤及纤维化程度降低,左心室质量指数、血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 TGF- $\beta$ 1 水平、心肌组织 TGF- $\beta$ 1 表达及 p-Smad/Smad 蛋白水平显著降低,且随剂量升高作用逐渐增强,另外吡非尼酮高剂量组各指标与福辛普利组比较,无明显差异,表明吡非尼酮与福辛普利药效相似,其可能通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路,抑制急性心肌梗死大鼠心肌炎症发生,减轻心肌组织坏死及纤维化变性,改善急性心肌梗死大鼠心室重构。

综上所述,吡非尼酮可通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路,减轻心肌损伤,改善心室重构,抑制急性心肌梗死后心肌炎症及纤维化进程,为临床心肌梗死的救治提供了新思路,但其具体作用机制仍需进一步研究。

## 参考文献

- Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting [J]. Eur Heart J, 2018, 39(13):1100-1109.
- Mecord J, Aurora L, Lindahl B, et al. Symptoms predictive of acute myocardial infarction in the troponin era: analysis from the TRAPID-AMI study [J]. Crit Pathw Cardiol, 2019, 18(1):10-15.
- Fujisue K, Sugamura K, Kurokawa H, et al. Colchicine improves survival left ventricular remodeling and chronic cardiac function after acute myocardial infarction [J]. Circ J, 2017, 81(8):1174-1182.
- Patrick MT, Zhang YY, Thomas SM, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signalling in renal fibrosis: from Smads to non-coding RNAs [J]. J Physiol, 2018, 596(16):3493-3503.
- 毛艳, 卢丽, 赵黎, 等. 腹膜透析患者腹膜纤维化与腹透液中转化生长因子  $\beta_1$ 、白介素-6 水平相关性研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1):41-43.
- Zhang M, Pan X, Zou Q. Notch3 Ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction by inhibiting the TGF-beta1/smads3 pathway [J]. Cardiovasc Toxicol, 2016, 16(4):316-324.

- 7 吴佳妮,郭书文,齐欣,等.益气活血方对心肌梗死大鼠心肌毛细血管形态及 VEGFR-2 和 HIF-1 $\alpha$  的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(5):236-239.
- 8 郭敬文,邵华,张振玲.吡非尼酮对染砂尘大鼠肺纤维化的干预作用[J].现代预防医学,2018,45(16):136-139,156.
- 9 任永康,刘雅娟,张娜,等.福辛普利对胰岛素抵抗小鼠心室重构及脂联素表达的影响[J].临床心血管病杂志,2017(3):67-72.
- 10 Djordjevic A, Dekleva M, Zivkovic M, et al. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6):2227-2236.
- 11 Yang W, Zhang F, Tang H, et al. Summed thickening score by myocardial perfusion imaging: A risk factor of left ventricular remodeling in patients with myocardial infarction[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(3):742-753.
- 12 王晓会.急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术中冠脉注射尼可地尔的临床评估[J].内科急危重症杂志,2020,26(3):194-198.
- 13 Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction[J]. N Engl J Med, 2017, 376(21):2053-2064.
- 14 Lewis GA, Schelbert EB, Naish JH, et al. Pirfenidone in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-Rationale and Design of the PIRouETTE Trial[J]. Cardiovasc Drug Ther, 2019, 33(4):461-470.
- 15 Yang Q, Cao Y. Study on mechanisms and myocardial protective effect of Qishen Yiqi dropping pills on rats with myocardial infarction[J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(6):501-505.
- 16 Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP)[J]. Respiration, 2017, 94(5):408-415.
- 17 Ma Z, Zhao C, Chen Q, et al. Antifibrotic effects of a novel pirfenidone derivative in vitro and in vivo[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018, 53:100-106.
- 18 冯雪,李毅,陈谭昇,等.吡菲尼酮抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路缓解四氯化碳诱导的小鼠肝硬化[J].中国免疫学杂志,2019,35(2):39-42.
- 19 韩枫,凌心.吡非尼酮对百草枯诱导的大鼠急性肺损伤保护作用研究[J].药学与临床研究,2014,22(2):101-104.
- 20 Wang Y, Wu Y, Chen J, et al. Pirfenidone attenuates cardiac fibrosis in a mouse model of TAC-Induced left ventricular remodeling by suppressing NLRP3 inflammasome formation[J]. Cardiology, 2013, 126(1):1-11.
- 21 王坤,王巧茸,白文栋,等.低流量氧疗联合福辛普利对高原急性心脏病的疗效分析[J].解放军医学杂志,2019,44(10):866-870.

(2020-02-16 收稿 2021-08-20 修回)

(上接第 486 页)

- 5 Otto W, Komorzycycki K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis[J]. HPB (Oxford), 2006, 8(1):43-48.
- 6 Redwan AA, Hamad MA, Omar MA. Pancreatic pseudocyst dilemma: cumulative multicenter experience in management using endoscopy laparoscopy and open surgery[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017, 27(10):1022-1030.
- 7 Agalianos C, Passas I, Sideris I, et al. Review of management options for pancreatic pseudocysts[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3:18.
- 8 崔铭,廖泉.胰腺假性囊肿治疗方式选择[J].中华肝脏外科学杂志,2016,5(6):355-357.
- 9 Springer S, Masica DL, Dal Molin M, et al. A multimodality test to guide the management of patients with a pancreatic cyst[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(501):eaav4772.
- 10 Habashi S, Draganov PV. Pancreatic pseudocyst[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(1):38-47.
- 11 Argaiz ER, de Moraes AG. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2021, 397(10271):279.
- 12 Ge PS, Weizmann M, Watson RR. Pancreatic pseudocysts: advances in endoscopic management[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45(1):9-27.
- 13 Holt BA, Varadarajulu S. The endoscopic management of pancreatic pseudocysts (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(4):804-812.
- 14 Bezmarevic M, van Dijk SM, Voermans RP, et al. Management of (Peri) Pancreatic Collections in Acute Pancreatitis[J]. Visc Med, 2019, 35(2):91-96.
- 15 Ge N, Sun SY. Management of massive fistula bleeding after endoscopic ultrasound-guided pancreatic pseudocyst drainage using hemostatic forceps: A case report[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(23):4157-4162.
- 16 王晓松,陈双,郑世勤,等.超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗中出现的并发症[J].实用医学杂志,2018,34(12):2085-2087.
- 17 Alali A, Mosko J, May G, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Pancreatic Fluid Collections: Update and Review of the Literature[J]. Clin Endosc, 2017, 50(2):117-125.
- 18 金震东.内镜超声引导下胰腺假性囊肿引流术的方法与价值[J].中华消化内镜杂志,2019,36(9):629-631.
- 19 Agalianos C, Passas I, Sideris I, et al. Review of management options for pancreatic pseudocysts[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3:18.
- 20 罗鸿昌,孙珊珊,张伟,等.超声引导下经皮穿刺置管序贯治疗胰腺假性囊肿远期疗效观察[J].内科急危重症杂志,2016,22(2):109-110,139.
- 21 岳红,唐先斌,梅礼强.胰腺假性囊肿的治疗[J].重庆医学,2010,39(6):680-681.
- 22 Khaled YS, Malde DJ, Packer J, et al. Laparoscopic versus open cystgastrostomy for pancreatic pseudocysts: a case-matched comparative study[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21(11):818-823.
- 23 Hamza N, Ammori BJ. Laparoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: a methodological approach[J]. J Gastrointest Surg, 2010, 14(1):148-155.
- 24 Diaz LI, Li Y, Barkin JS. Natural history of spontaneous rupture of a pancreatic pseudocyst into the peritoneal cavity and its minimal non-invasive management[J]. Pancreas, 2019, 48(4):e20-e21.
- 25 Matsuoka L, Alexopoulos SP. Surgical management of pancreatic pseudocysts[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2018, 28(2):131-141.
- 26 Wang Y, Omar YA, Agrawal R, et al. Comparison of treatment modalities in pancreatic pseudocyst: a population based study[J]. World J Gastrointest Surg, 2019, 11(9):365-372.

(2021-05-22 收稿 2021-11-06 修回)