

健心颗粒通过调控 Apelin 通路对心力衰竭大鼠心室-动脉偶联的影响

欧阳秋芳, 游涛[#], 许荣, 林晴, 严锦贤, 陈永忠, 李滨, 郭进建^{*}
(福建中医药大学附属第二人民医院, 福建福州 350001)

摘要: **目的** 探讨健心颗粒对心力衰竭大鼠主动脉结构与功能、心室-动脉偶联 (VAC)、胸主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达的影响。**方法** 大鼠随机分为模型组、健心颗粒组 (3.2 g/kg)、Apelin 组 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [Pyr¹]-Apelin-13)、健心颗粒+F13A 组 (3.2 g/kg+200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 另设假手术组, 前降支结扎建立心力衰竭模型。给药干预 12 周后, 检测左室血流动力学, 超声测量脉搏波传导速度 (PWV), 压力-容积曲线分析 VAC, 动脉环压力分析胸主动脉舒缩功能, Masson 染色和 Verhoeff 染色观察主动脉胶原和弹力纤维构建, Western blot 法检测主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达。**结果** 与假手术组比较, 模型组 PWV、心脏指数、VAC 指数、胸主动脉胶原含量升高 ($P<0.05$), 主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达降低 ($P<0.05$); 与模型组比较, 健心颗粒组大鼠左室功能改善, VAC 指数、PWV、胸主动脉胶原含量降低 ($P<0.05$), Apelin、APJ 蛋白表达升高 ($P<0.05$)。健心颗粒与外源性补充 Apelin 作用类似, APJ 拮抗剂能部分逆转健心颗粒的抗心力衰竭作用。**结论** 健心颗粒通过增加 Apelin、APJ 表达, 调节大动脉结构与功能, 改进 VAC 关系, 从而改善心功能, 可为治疗心力衰竭提供依据。

关键词: 健心颗粒; 心力衰竭; 心室-动脉偶联; 动脉结构与功能; Apelin; APJ

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)01-0262-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.045

目前我国心力衰竭患者约 450 万人, 其中 80% 是老年人, 约 60% 患者在确诊 5 年内死亡。因此, 心力衰竭已成为老年人死亡的主要原因。其临床综合征为左室功能紊乱后, 左室泵功能和血管阻抗不匹配导致^[1]。

心室-动脉脱耦联是心力衰竭发生发展的病理基础。心脏结构、功能状态影响外周动脉, 而外周动脉通过改变负荷影响心脏。心脏和动脉树组成闭合环路, 结构相互联系, 功能相互偶联, 这种心室与动脉系统之间的相互作用称为心室-动脉偶联 (ventricular-arterial coupling, VAC)^[2]。当心室与动脉的弹性匹配、功能偶联时, 能使心脏的搏出功趋于最佳, 效率最高。合理的匹配是心室和动脉间能量高效传输的重要保障。倘若心室-动脉脱耦联, 则会导致心脏所做的功利用减少^[3]。爱帕琳肽 (Apelin) 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的新成员, 对维持心血管稳态偶联具有重要作用^[4]。Apelin 通过活化下游血管紧张素 1 型受体相关蛋白 (angiotensin type 1 receptor related protein, APJ), 激活一氧化氮信号通路, 介导血管舒张。

健心颗粒是本院已获得专利的院内制剂, 临床与基础实验均表明它治疗心力衰竭疗效显著^[5-6], 但其是否通过活化 Apelin/APJ、改善心室-动脉脱耦联来治疗心力衰竭目前

尚无报道, 故本研究对此进行研究。

1 材料

1.1 动物 18 月龄雄性大鼠 60 只, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (沪) 2018-0006], 饲养于福建中医药大学动物实验研究中心 SPF 级动物房 [实验动物使用许可证号 SYXK (闽) 2019-0007], 常规饲料饲养, 自由饮水, 适应性饲养 2 周后开始实验。动物实验经福建中医药大学附属第二人民医院伦理委员会批准 (伦理号 FJSPH-IAEC2019061)。

1.2 试剂与药物 健心颗粒组方药材 (黄芪 10 g、红参 5 g、蒲黄 3 g、丹参 5 g、猪苓 5 g、白术 5 g、桂枝 3 g、葶苈子 5 g) 购自福建省药材有限责任公司, 严格按照相关制剂及质量标准, 由本院制剂室制成颗粒剂。Apelin 抗体 (货号 ab133624) 购自英国 Abcam 公司; APJ 抗体 (货号 20341-1-AP) 购自美国 Proteintech 公司; [Pyr¹]-Apelin-13、F13A (货号 217082-60-5、568565-11-7) 均购自美国 Sigma 公司; Masson 三色染色试剂盒 (货号 G1340) 购自北京索莱宝科技有限公司。

2 方法

2.1 造模、分组与给药 除假手术组 (12 只) 外, 其余

收稿日期: 2023-04-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81973916, 82174469); 福建省自然科学基金项目 (2020J01248)

作者简介: 欧阳秋芳 (1976—), 女, 博士, 副主任医师, 从事心血管重构机制研究。Tel: 13635295868, E-mail: torrent_100@163.com

#共同第一作者: 游涛 (1972—), 男, 主任医师, 从事中西医结合治疗心力衰竭研究。Tel: 13850158047, E-mail: ytfz2003@163.com

*通信作者: 郭进建 (1969—), 男, 主任医师, 从事心血管疾病基础、临床研究。Tel: 13625080709, E-mail: eguojj@163.com

大鼠参考文献 [7] 报道, 采用结扎冠状动脉左前降支建立左室心肌缺血模型, 术后第7天, 以射血分数小于60%为心力衰竭模型成功建立的标志^[8], 采用超声剔除未达到标准者。将造模成功的大鼠随机分为模型组、健心颗粒组(3.2 g/kg, 折合生药量4.38 g/kg, 相当于临床等效剂量, 灌胃)、Apelin组(200 μg/kg [Pyr¹]-Apelin-13, 腹腔注射)、健心颗粒+F13A组(3.2 g/kg 健心颗粒灌胃+200 μg/kg F13A 腹腔注射); 假手术组穿线但不结扎冠状动脉, 灌胃给予纯水。给药期间, 观察大鼠活动度、精神状态、皮毛状况、体质量、心脏指数(心脏质量/体质量)等变化, 干预12周后检测血流动力学并取材。

2.2 心导管测量血流动力学 给药结束后, 参考文献[9]报道测量心率、收缩压、舒张压、左室舒张末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)、左室压力最大上升速率(+dP/dt_{max})、左室压力最大下降速率(-dP/dt_{max})。

2.3 超声法测量脉搏波传导速度 采用超声仪无创测量脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV), 大鼠鼻尖至尾根部直线距离即体长L; 采用超声仪进行血流速度频谱的采集, 并结合心电图进行测量颈-股脉搏波传播时间, 为股动脉与颈总动脉脉搏波波起始点与心电图R波顶点的时间间隔差, 即T_{R-股动脉}-T_{R-颈动脉}^[10], 计算大鼠主动脉PWV, 公式为PWV=(0.461 4L+1.833 5)/颈-股脉搏波传播时间。

2.4 心室-动脉偶联指数计算 给药结束后, 参考文献[11]报道记录压力-容积曲线, 计算有效动脉弹性Ea(Ea=左室收缩末期压力/收缩末期容积)、左室收缩末弹性Ees[左室收缩末期压力/(每搏输出量-非张力心室容积)]和心室-动脉偶联指数(Ea/Ees)。

2.5 胸主动脉环血管张力测定分析血管舒缩功能 参考文献[12]报道, 取大鼠胸主动脉, 用Power Lab多通道生理信号采集处理系统描记张力变化, 血管环舒张效应以该血管舒张张力绝对值与1.0×10⁻⁵ mmol/L去甲肾上腺素所引起血管收缩张力绝对值的比值(百分比)表示, 并计算最大舒张百分比, 最大舒张效应用E_{max}表示。舒张反应敏感性用pD₂值表示, 表示EC₅₀以10为底的负对数值[产生50%最大效应(E=1/2 E_{max})的摩尔浓度的负对数]。

收缩功能检测: 给予100 μL氯化钾(10~100 mmol/L)和去甲肾上腺素(1.0×10⁻¹⁰~1.0×10⁻⁴ mol/L), 记录血管收缩时相应的张力值。血管环收缩效应用血管收缩张力绝对值与氯化钾预收缩张力绝对值的比值表示, 并计算最大收缩百分比。

舒张功能检测: 给予100 μL去甲肾上腺素溶液(1.0×10⁻³ mol/L)预收缩血管, 待血管收缩至最大幅度时累积给予乙酰胆碱或硝普钠溶液100 μL(1.0×10⁻¹⁰~1.0×10⁻⁴ mol/L), 用乙酰胆碱或硝普钠诱发的舒张率来分别评价内皮依赖性舒张或非依赖性舒张功能。

2.6 主动脉组织形态学观察 取大鼠降主动脉5 mm, 于4%多聚甲醛中固定24 h, 脱水浸蜡, 石蜡包埋, 制成4 μm切

片, 脱蜡, Masson 复合染色分析主动脉胶原密度, Verhoeff 染色分析主动脉弹力纤维情况。

2.7 Western blot 法检测胸主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达 取大鼠胸主动脉100 mg, 剪碎, 冰上裂解, 离心取上清, 蛋白定量后加热变性(50 μg), 将其电泳分离并转移到PVDF膜上, 脱脂牛奶封闭, 一抗4℃孵育过夜, 冲洗, 二抗孵育, 免疫印迹显色。用图像分析系统对图片进行灰度扫描, 以GAPDH为内参, 进行半定量分析, 以比值表示其相对表达。

2.8 血清 Apelin、BNP、NO 水平检测 大鼠下腔静脉取血2 mL, 室温静置30 min, 3 000 r/min离心, 收集血清, 用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测 Apelin、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平, 硝酸还原酶法检测一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)水平, 均严格按照试剂盒说明书操作。

2.9 统计学分析 通过SPSS软件进行处理, 符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间均数比较采用LSD法; 非正态分布资料采用Mann-Whitney U检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 健心颗粒对心力衰竭大鼠一般情况的影响 假手术组死亡1只; 模型组死亡5只, 死亡率为41.7%; 健心颗粒组和 Apelin 组死亡3只, 死亡率为25%; 健心颗粒+F13A组死亡4只, 死亡率为33.3%, 存活8只。假手术组大鼠饮食、活动正常, 皮毛整洁, 体质量增加, 无心肌梗死情况; 与假手术组比较, 模型组大鼠进食、活动明显减少, 皮毛干燥无光泽, 体质量降低(P<0.05); 与模型组比较, 健心颗粒组体质量增加(P<0.05), 其作用与[Pyr¹]-Apelin-13类似, 见表1。

表1 健心颗粒对心力衰竭大鼠一般情况的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	体质量/g	死亡数 (死亡率/%)
假手术组	11	588.34±35.73	1(8.3)
模型组	7	516.69±69.33*	5(41.7)
健心颗粒组	9	565.17±45.16 [#]	3(25.0)
Apelin 组	9	557.42±47.69 [#]	3(25.0)
健心颗粒+F13A 组	8	537.25±39.46 [#]	4(33.3)

注: 与假手术组比较,*P<0.05; 与模型组比较,[#]P<0.05; 与健心颗粒组比较,^ΔP<0.05。

3.2 健心颗粒对心力衰竭大鼠心功能及血流动力学的影响 如表2所示, 与假手术组比较, 模型组心脏指数、心肌梗死面积和LVEDP值升高(P<0.05), ±dP/dt_{max}值降低(P<0.05), 表明心力衰竭失代偿; 与模型组比较, 健心颗粒组心脏指数、心肌梗死面积和LVEDP值降低(P<0.05), ±dP/dt_{max}值升高(P<0.05), 其作用与[Pyr¹]-Apelin-13相当, 而F13A能逆转健心颗粒的作用(P<0.05)。

3.3 健心颗粒对心力衰竭大鼠颈-股脉搏波传导速度的影响 如表3所示, 与假手术组比较, 模型组颈-股PWV值

表2 健心颗粒对心力衰竭大鼠心功能及血流动力学的影响 ($\bar{x}\pm s$, 1 mmHg=0.133 kPa)

组别	动物数/只	心脏指数/(g·kg ⁻¹)	心肌梗死面积/%	心率/(次·min ⁻¹)	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
假手术组	11	2.19±0.36	0.00±0.00	403±31	142.79±12.47	95.03±18.73
模型组	7	3.67±0.46*	43.51±3.16*	429±58	115.43±17.70	71.44±20.59
健心颗粒组	9	2.58±0.20#	30.78±4.87#	416±65	128.56±11.62	81.23±9.16
Apelin组	9	2.93±0.17#	32.01±3.12#	415±33	135.37±16.65	75.46±6.70
健心颗粒+F13A组	8	3.16±0.27&	40.09±4.51&	426±52	123.92±20.15	89.81±20.24

组别	动物数/只	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	LVEDP/mmHg	+dP/dt _{max} /(mmHg·s ⁻¹)	-dP/dt _{max} /(mmHg·s ⁻¹)
假手术组	11	142.79±12.47	95.03±18.73	5.41±0.34	8 902±573	-7 218±580
模型组	7	115.43±17.70	71.44±20.59	18.28±1.39*	5 894±603*	-5 347±495*
健心颗粒组	9	128.56±11.62	81.23±9.16	8.39±0.60#	6 719±726#	-6 785±597#
Apelin组	9	135.37±16.65	75.46±6.70	10.96±1.83#	7 171±550#	-6 584±805*
健心颗粒+F13A组	8	123.92±20.15	89.81±20.24	15.27±1.62&	6 235±693&	-5 962±621&

注：与假手术组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与健心颗粒组比较，&P<0.05。

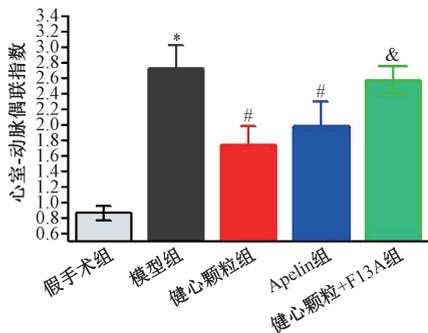
升高 (P<0.05)，表明在心力衰竭情况下，动脉树明显僵硬；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组颈-股 PWV 值降低 (P<0.05)；与健心颗粒组比较，健心颗粒 + F13A 组颈-股 PWV 值升高 (P<0.05)。

表3 健心颗粒对心力衰竭大鼠颈-股脉搏波传导速度的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	颈-股 PWV/(m·s ⁻¹)
假手术组	11	5.27±0.36
模型组	7	6.75±0.71*
健心颗粒组	9	5.79±0.62#
Apelin组	9	6.03±0.47#
健心颗粒+F13A组	8	6.58±0.54&

注：与假手术组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与健心颗粒组比较，&P<0.05。

3.4 健心颗粒对心力衰竭大鼠心室-动脉偶联的影响 如图1所示，与假手术组比较，模型组 VAC 值升高 (P<0.05)；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组 VAC 值降低 (P<0.05)；与健心颗粒组比较，健心颗粒 + F13A 组 VAC 值升高 (P<0.05)。



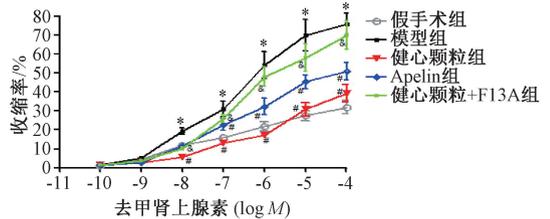
注：与假手术组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与健心颗粒组比较，&P<0.05。

图1 健心颗粒对心力衰竭大鼠心室-动脉偶联的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=7~11)

3.5 健心颗粒对心力衰竭大鼠胸主动脉舒缩功能的影响

如图2所示，假手术组大鼠胸主动脉对去甲肾上腺素的 E_{max} 值为 (31.98±3.61)%、pD₂ 值为 -6.15±0.60；与假手

术组比较，模型组大鼠胸主动脉对去甲肾上腺素的 E_{max} 值升高 (P<0.05)，为 (75.69±4.10)%，pD₂ 值降低 (P<0.05)，为 -6.74±0.48，去甲肾上腺素剂量反应曲线非平行性向右下移位；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组血管环收缩效应降低 (P<0.05)；与健心颗粒组比较，健心颗粒 + F13A 组血管环收缩效应增强 (P<0.05)。

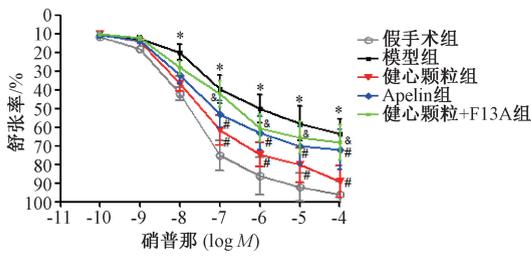


注：与假手术组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与健心颗粒组比较，&P<0.05。

图2 各组大鼠胸主动脉对去甲肾上腺素的浓度依赖性收缩曲线 ($\bar{x}\pm s$, n=7~11)

如图3所示，假手术组胸主动脉对硝普那的 E_{max} 值为 (96.31±6.90)%，pD₂ 值为 -7.72±0.10；与假手术组比较，模型组胸主动脉对硝普那的 E_{max} 值降低 (P<0.05)，为 (63.9±5.6)%，pD₂ 值升高 (P<0.05)，为 -7.12±0.80；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组胸主动脉对硝普那的 E_{max} 值升高 (P<0.05)，分别为 (89.29±8.4)%、(72.05±6.07)%，pD₂ 值降低 (P<0.05)，分别为 -7.59±0.62、-7.63±0.82；与健心颗粒组比较，健心颗粒 + F13A 组胸主动脉对硝普那的 E_{max} 值降低 (P<0.05)，为 (68.34±9.50)%，pD₂ 值升高 (P<0.05)，为 -7.20±0.46。

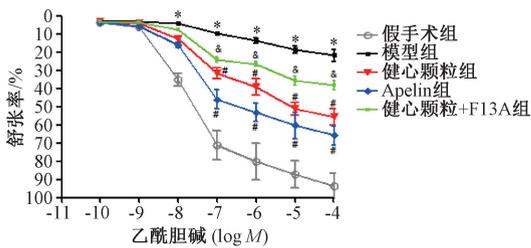
如图4所示，假手术组胸主动脉对乙酰胆碱的 E_{max} 值为 (93.69±7.10)%，pD₂ 值为 -7.75±0.51；与假手术组比较，模型组胸主动脉对乙酰胆碱的 E_{max} 值降低 (P<0.05)，为 (21.98±3.1)%，pD₂ 值升高 (P<0.05)，为 -6.43±0.45；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组胸主动脉对乙酰胆碱的 E_{max} 值升高 (P<0.05)，分别为 (55.59±4.5)%、(65.97±5.21)%，pD₂ 值降低 (P<0.05)，分别为 -7.12±0.60、-7.46±0.58；与健心颗粒组比较，健心颗粒 +



注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ；与健心颗粒组比较，& $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠胸主动脉对硝普那的浓度依赖性舒张曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 7 \sim 11$)

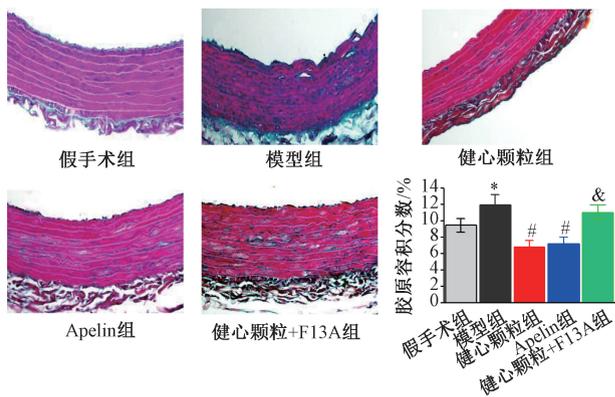
F13A组胸主动脉对乙酰胆碱的 E_{max} 值降低 ($P < 0.05$)，但 pD_2 值无明显变化 ($P > 0.05$)。



注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ；与健心颗粒组比较，& $P < 0.05$ 。

图4 各组大鼠胸主动脉对乙酰胆碱的浓度依赖性舒张曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 7 \sim 11$)

3.6 健心颗粒对心力衰竭大鼠主动脉形态学的影响 各组胸主动脉横截面积、管腔直径、壁腔比均无明显差异。如图5所示，与假手术组比较，模型组胶原沉积增多 ($P < 0.05$)；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组胸主动脉胶原沉积减少 ($P < 0.05$)；与健心颗粒组比较，健心颗粒+F13A组胶原沉积增多 ($P < 0.05$)。



注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ；与健心颗粒组比较，& $P < 0.05$ 。

图5 健心颗粒对心力衰竭大鼠主动脉胶原沉积的影响 (Masson, $\times 200, \bar{x} \pm s, n = 7 \sim 11$)

如图6所示，各组间的弹力纤维层数无明显变化 ($P > 0.05$)，但模型组弹力纤维排列明显紊乱，甚至有断裂现

象。与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组弹力纤维板排列紧密、有序，弹力板结构完整。

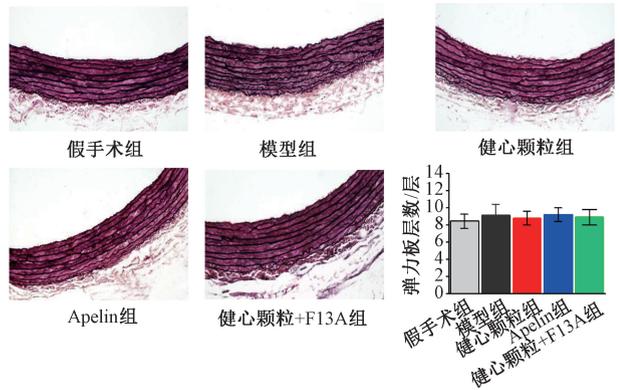


图6 健心颗粒对心力衰竭大鼠主动脉弹力纤维的影响 (Verhoeff, $\times 200, \bar{x} \pm s, n = 7 \sim 11$)

3.7 健心颗粒对心力衰竭大鼠主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达的影响 如图7~8所示，与假手术组比较，模型组大鼠主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组大鼠主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；与健心颗粒组比较，健心颗粒+F13A组大鼠主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。

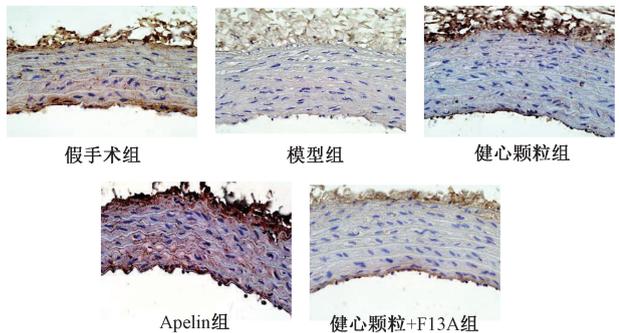
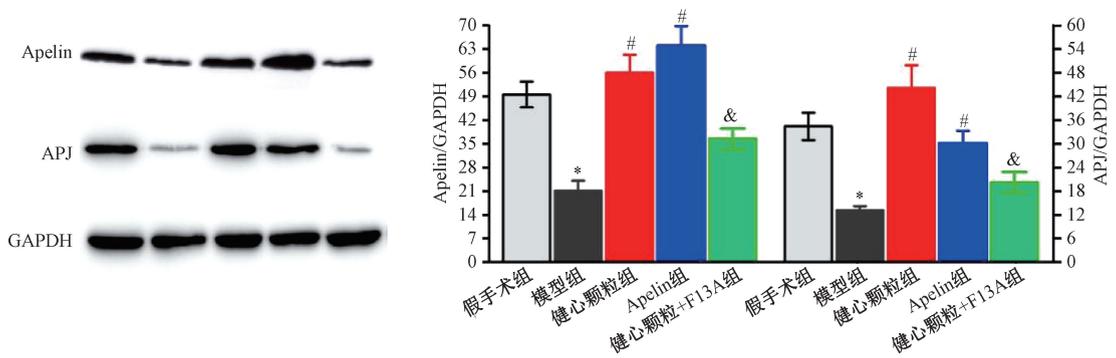


图7 各组大鼠胸主动脉 Apelin 蛋白免疫组化染色 ($\times 200$)

3.8 健心颗粒对心力衰竭大鼠血清 Apelin、BNP、NO 水平的影响 如表4所示，与假手术组比较，模型组大鼠血清 BNP 水平升高 ($P < 0.05$)，Apelin、NO 水平降低 ($P < 0.05$)；与模型组比较，健心颗粒组和 Apelin 组大鼠血清 BNP 水平降低 ($P < 0.05$)，Apelin、NO 水平升高 ($P < 0.05$)；与健心颗粒组比较，健心颗粒+F13A组大鼠血清 BNP、Apelin、NO 水平降低 ($P < 0.05$)。

4 讨论

全身动脉弹性及左心室功能的协调是冠状动脉血流和左心室功能的重要决定因素。正常情况下，左室与动脉系统互相匹配形成稳定、有效的 VAC 关系，使心室泵血功能优化达到最大传递效能^[13]。心力衰竭时心室-动脉偶联关系异常，机械性能下降。本研究发现健心颗粒能改善心力衰竭大鼠左室功能，降低动脉 PWV，减少胸主动脉胶原含量，改善心力衰竭中的心室-动脉脱耦联，且上述效应随着 Apelin 通路活化或抑制而发生相应变化。



注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ；与健心颗粒组比较，& $P < 0.05$ 。

图8 健心颗粒对心力衰竭大鼠主动脉 Apelin、APJ 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 7 \sim 11$)

表4 健心颗粒对心力衰竭大鼠血清 Apelin、BNP、NO 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	Apelin/(ng·mL ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)	(NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻)/(μmol·L ⁻¹)
假手术组	11	6.69±0.83	51.78±4.72	25.68±3.05
模型组	7	2.17±0.35*	593.35±65.68*	12.58±4.20*
健心颗粒组	9	3.67±0.46#	362.57±40.27#	19.31±2.40#
Apelin组	9	4.25±0.51#	240.63±31.58#	17.58±1.69#
健心颗粒 + F13A 组	8	3.03±0.26&	156.42±32.80&	14.05±2.47&

注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ；与健心颗粒组比较，& $P < 0.05$ 。

Ceiler 等^[14]研究表明，冠状动脉结扎 18 周后，胸主动脉顺应性降低，僵硬增加。有研究表明，心肌梗死后心力衰竭大鼠出现胸主动脉胶原纤维增加，收缩血管反应性增强，舒张反应减弱^[15-16]。本研究结果与报道一致，大鼠冠状动脉结扎 13 周后，模型组大鼠 LVEDP、心脏指数、PWV 值和胸主动脉胶原含量增加，弹力纤维排列紊乱。但也有研究认为大鼠心肌梗死后 3~4 周主动脉弹性没有任何变化，这可能与心肌梗死后，血管结构变化发生较晚有关^[17]。目前尚无治疗心力衰竭的中成药改善动脉弹性的文献报道。本研究发现，健心颗粒能降低心力衰竭大鼠 PWV 值，改善胸主动脉胶原纤维、弹力纤维重构和动脉舒缩功能。

近年来，以优化心室-动脉偶联为导向的治疗方案已成为研究的新亮点，在临床治疗中获益颇丰^[18]。Ea/Ees 比值是经典评估 VAC 的方法^[19]，通常在 1.0±0.36 左右^[20]。心力衰竭时，收缩性下降，僵硬增加，导致 Ees 下降，全身组织灌注不足，肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统过度激活，增加血容量和动脉负荷，代偿受损的全身灌注，使得 Ea 增加，Ea/Ees 值增高，发生脱偶联，最终导致终末器官灌注不足^[21]。通过扩血管药物和（或）正性肌力药物可以改善收缩期心力衰竭患者的偶联和功能。研究表明扩血管药物能降低 Ea，而正性肌力药物能增加 Ees，两者都可改善 Ea/Ees 值^[22]。另有研究发现，大鼠前降支结扎 8 周后，出现 Ea/Ees 值增高；而美托洛尔能降低 Ea/Ees 值^[23]。本研究结果显示，心力衰竭大鼠出现心室-动脉偶联指数增高，而健心颗粒能降低 VAC，说明其可能通过抑制心室重构与神经内分泌系统激活，纠正心力衰竭中的脱偶联关系，最终改善终末器官灌注。

Apelin/APJ 受体系统是调控心血管生理功能的重要内分泌系统，其活性异常参与高血压、动脉粥样硬化及心力衰竭等心血管疾病的发生、发展。Apelin 通过促进内皮细胞释放 NO，从而扩张血管、增加心肌收缩力^[24]。本研究结果表明，健心颗粒可增加心力衰竭大鼠 Apelin、APJ 蛋白表达和血清 NO 水平，其作用与 Apelin 相似；用 F13A 拮抗 Apelin 后，健心颗粒上调 Apelin、APJ、NO 的作用被抑制。

综上所述，健心颗粒可能通过 Apelin-APJ-NO 通路改善心力衰竭大鼠心室-动脉脱偶联与动脉弹性，为健心颗粒治疗心力衰竭提供新的依据，但本实验结果有待系统临床研究进行进一步验证。

参考文献：

- [1] Iacobaeus C, Andolf E, Thorsell M, et al. Cardiac function, myocardial mechano-energetic efficiency, and ventricular-arterial coupling in normal pregnancy[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(4): 857-866.
- [2] Shim C Y, Hong G R, Ha J W. Ventricular stiffness and ventricular-arterial coupling in heart failure: What is it, how to assess, and why? [J] *Heart Fail Clin*, 2019, 15(2): 267-274.
- [3] Holm H, Magnusson M, Jujic A, et al. How to calculate ventricular-arterial coupling? [J] *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(4): 600-602.
- [4] Antushevich H, Wójcik M. Review: Apelin in disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 241-248.
- [5] 叶盈, 黄飞翔, 陈美华, 等. 健心颗粒治疗慢性心力衰竭 65 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2006, 47(1): 28-30.

- [6] 黄飞翔, 叶 盈, 许春萱, 等. 健心颗粒对慢性心力衰竭大鼠一氧化氮合酶的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(2): 186-188.
- [7] 陈 成, 邹襄谷, 陈国通, 等. 丹参多酚酸盐对心衰大鼠基质金属蛋白酶-3 及其抑制因子-1 表达的影响[J]. 中成药, 2015, 37(5): 1099-1103.
- [8] Burrell L M, Chan R, Phillips P A, *et al.* Validation of an echocardiographic assessment of cardiac function following moderate size myocardial infarction in the rat [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1996, 23(6-7): 570-572.
- [9] 呼明哲, 李湘玲, 金静怡, 等. 丹参饮预处理对心肌缺血再灌注大鼠血流动力学和线粒体能量代谢的影响[J]. 中成药, 2022, 44(7): 2119-2125.
- [10] Wang Z, Fu Z Z, Yang Y, *et al.* A novel methodology for rat aortic pulse wave velocity assessment by Doppler ultrasound: validation against invasive measurements[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(6): H1376-H1387.
- [11] Chang K C, Su M J, Peng Y I, *et al.* Mechanical effects of liriodenine on the left ventricular-arterial coupling in Wistar rats: pressure-stroke volume analysis[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 133(1): 29-36.
- [12] 谢 童, 李发珍, 张成瑞, 等. 辛二酰苯胺异羟肟酸舒张大鼠离体胸主动脉作用和机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(3): 372-379.
- [13] Berthelot E, Bihry N, Brault-Melin O, *et al.* Changes in ventricular-arterial coupling during decongestive therapy in acute heart failure[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(10): 982-988.
- [14] Ceiler D L, Nelissen-Vrancken H J, De Mey J G, *et al.* Effect of chronic blockade of angiotensin II-receptor subtypes on aortic compliance in rats with myocardial infarction[J]. *J Cardiovascular Pharmacol*, 1998, 31(4): 630-637.
- [15] Szabó P L, Dostal C, Pilz P M, *et al.* Remote ischemic preconditioning ameliorates myocardial ischemia and reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction and aortic stiffness in rats [J]. *J Cardiovascular Pharmacol Ther*, 2021, 26(6): 702-713.
- [16] Ahmet I, Tae H J, Lakatta E G, *et al.* Long-term low dose dietary resveratrol supplement reduces cardiovascular structural and functional deterioration in chronic heart failure in rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(3): 268-274.
- [17] Heeneman S, Leenders P J, Aarts P J, *et al.* Peripheral vascular alterations during experimental heart failure in the rat. Do they exist? [J] *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(9): 1503-1511.
- [18] Chrysohoou C, Dilaveris P, Antoniou C K, *et al.* Heart failure study of multipoint pacing effects on ventriculoarterial coupling: Rationale and design of the HUMVEE trial[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2018, 23(3): e12510.
- [19] Duan Q, Tao H M, Dong Q, *et al.* Non-invasive global myocardial work index as a new surrogate of ventricular-arterial coupling in hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 958426.
- [20] Chen C H, Fetecs B, Nevo E, *et al.* Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(7): 2028-2034.
- [21] Shavik S M, Jiang Z, Baek S, *et al.* High spatial resolution multi-organ finite element modeling of ventricular-arterial coupling[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 119.
- [22] Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, *et al.* The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 402-424.
- [23] Ahmet I, Krawczyk M, Heller P, *et al.* Beneficial effects of chronic pharmacological manipulation of beta-adrenoreceptor subtype signaling in rodent dilated ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2004, 110(9): 1083-1090.
- [24] Rikitake Y. The apelin/APJ system in the regulation of vascular tone: friend or foe? [J] *J Biochem*, 2021, 169(4): 383-386.