

罗格列酮对压力超负荷大鼠血流动力学及心肌肥厚的影响

耿登峰¹, 伍 卫¹, 金冬梅², 曾 弘³, 王景峰¹

(中山大学附属第二医院 1.心内科, 2.康复医学科, 3.病理科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 配体罗格列酮对压力超负荷大鼠血流动力学及心肌肥厚的影响。【方法】30 只 SD 大鼠随机分为假手术组(n=9)和压力超负荷模型组(n=21),应用腹主动脉缩窄的方法制作压力超负荷模型,将制作模型后 24 h 仍存活的 16 只大鼠随机分为压力超负荷(PO)组(n=7)和罗格列酮(PO+Ros)组(n=9)。罗格列酮给予罗格列酮 3 mg/(kg·d)共 8 周。8 周后测定血流动力学;称量心脏质量;放射免疫分析方法测量血浆肾素活性、血管紧张素 和醛固酮。【结果】与 PO 组相比,PO+Ros 组动脉血压降低($P < 0.05$); $\pm dp/dt_{max}$ 升高($P < 0.05$);心脏质量指数和左室质量指数降低($P < 0.05$);血浆肾素活性、血管紧张素、醛固酮和胰岛素及血糖水平无明显差异($P > 0.05$)。【结论】PPAR 配体改善压力超负荷性心肌肥厚和左室舒缩功能,降低动脉血压,其效应与血浆肾素血管紧张素系统无明显关系。

关键词: 过氧化物酶体增殖物激活受体; 肥厚,左室; 血流动力学

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)01-0047-04

Effects of Rosiglitazone on Hemodynamics and Cardiac Hypertrophy in Rats with Pressure Overload

GENG Deng-feng¹, WU Wei¹, JIN Dong-mei², ZENG Hong³, WANG Jing-feng¹

(1.Division of Cardiology, 2.Division of Rehabilitation, 3.Division of Pathology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract:【Objective】To investigate the effects of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand rosiglitazone on hemodynamics and cardiac hypertrophy in rats with pressure overload.【Methods】Thirty SD rats were divided into sham-operated group (n=9) and pressure overload mode group (n=21). Twenty-four hours after making pressure overload by coarctation of abdominal aorta, 16 surviving rats were randomly divided into pressure overload (PO) group (n=7) and rosiglitazone (PO+Ros) group (n=9). PO+Ros group had taken rosiglitazone 3 mg/(kg·d) for 8 weeks. Specimens were taken after measuring hemodynamic indexes and heart, lung, and liver mass were measured. Plasma renin activity, angiotensin, and aldosterone were detected by radioimmunity.【Results】Compared with PO group, arterial blood pressure was reduced ($P < 0.05$) and $\pm dp/dt_{max}$ were increased ($P < 0.05$); heart mass index and left ventricular mass index were decreased in PO+Ros group ($P < 0.05$). Plasma renin activity, angiotensin, aldosterone, and insulin as well as blood glucose had no change in three groups ($P > 0.05$).【Conclusions】PPAR ligand rosiglitazone ameliorates cardiac hypertrophy and improve left ventricular function, reduces arterial blood pressure of rats with pressure overload independent of plasma renin angiotensin system.

Key words: peroxisome proliferators activated receptor; hypertrophy, left ventricular; hemodynamics

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2006, 27(1):47-50]

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 是由配体激活的核转录因子, PPAR 与配体结合后,在基因转录水平发挥转录调控作用。噻唑烷二酮类药物

(thiazolidinediones, TZDs),包括曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮等,作为胰岛素增敏剂用于糖尿病的治疗,近年来被证实是 PPAR 选择性配体。新近 PPAR 与心血管方面的研究成为研究热点。我们

收稿日期: 2005-05-10

基金项目: 广东省医学科研基金资助项目(B2005031); 广东省博士科研启动基金资助项目(5300704)

作者简介: 耿登峰(1976-),男,山东菏泽人,博士,讲师;伍 卫,教授,博士生导师,通讯作者。E-mail: wu.wei@medmail.com.cn

也观察到, PPAR 配体罗格列酮改善心肌梗死后心脏功能^[1]及改善心肌缺血再灌注损伤^[2]。另有报道 PPAR 配体改善压力超负荷性心肌肥厚, 降低动脉血压^[3], 但其确切的效应仍不明确。本研究采用压力超负荷性心肌肥厚模型, 观察 PPAR 配体罗格列酮对压力超负荷大鼠血流动力学和心肌肥厚的影响。

1 材料和方法

1.1 实验分组及处理

体质量 220~250 g 的雄性 SD 大鼠 30 只(中山医学院实验动物中心提供), 随机分为假手术(sham)组($n=9$)和压力超负荷模型(pressure overload mode)组($n=21$)。用腹主动脉缩窄的方法制作压力超负荷模型, 将制作模型后 24 h 仍存活的 16 只大鼠随机分为压力超负荷(pressure overload, PO)组($n=7$)和罗格列酮(PO+Ros)组($n=9$)。PO+Ros 组术后 24 h 开始通过饮水给予罗格列酮 3 mg/(kg·d), 共 8 周。

1.2 动物模型复制

以氯胺酮 50~70 mg/kg 腹腔麻醉, 沿腹部正中打开腹腔, 分离腹主动脉, 沿腹主动脉平行放置一外径为 0.7 mm 的钢丝, 在肾动脉分支以上用丝线将钢丝和腹主动脉一起结扎, 而后抽出钢丝, 缩窄腹主动脉。假手术组仅分离腹主动脉不结扎。

1.3 血流动力学测定

大鼠麻醉后, 分离右侧颈总动脉, 插入聚乙烯导管进入左心室, 应用 BL-410 多道生理仪记录动脉收缩血压(systolic arterial pressure, SAP)、动脉舒张压(diastolic arterial pressure, DAP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、左心室最大压力上升和下降速率($\pm dp/dt_{max}$)等指标。

1.4 心脏、肺和肝质量测定

1.4.1 心脏质量测定 取出心脏, 用生理盐水清洗, 滤纸吸干, 测心脏质量; 沿房室环剪去心房, 测心室质量; 分别分离左、右心室并测质量; 与体质量比值分别得出心脏质量指数(heart mass index, HMI)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)和右室质量指数(right ventricular mass index, RVMI)。

1.4.2 肺脏和肝脏质量测定 取出肺脏和肝脏, 用生理盐水清洗, 滤纸吸干, 分别测量肺脏和肝脏湿

质量, 与体质量比值分别得出肺体比(lung/body mass ratio)和肝体比(liver/body mass ratio)。

1.5 血浆 RAS 测定

1.5.1 血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA) 抽取循环血液 1 mL, 注入含有乙二胺四乙酸、2-巯基乙醇和 8-羟基喹啉的抗凝管中, 离心分离血浆。肾素活性测定, 实际上是测定血浆中血管紧张素的产生速率, 即用双份血浆, 1 份置于 0~60 min, 称对照管; 1 份置于 37℃ 温育 60 min, 称测定管。肾素活性(ng/mL)=(测定管-对照管)/温育时间(h)

1.5.2 血浆血管紧张素(angiotensin, Ang)及醛固酮(aldoosterone, Ald) 取循环血 2 mL, 分别注入加有乙二胺四乙酸、2-巯基乙醇、8-羟基喹啉及肝素的 2 种抗凝管中, 离心分离血浆。用放射免疫法测定 Ang 及 Ald。血管紧张素、Ang 及 Ald 放射免疫试剂盒购于北京北方生物技术研究所。

1.6 血浆胰岛素和血糖的测定

1.6.1 血浆胰岛素测定 抽循环血液 1 mL 注入含有肝素的抗凝管中, 离心分离血浆。用放射免疫法测定血浆胰岛素含量。

1.6.2 血糖测定 通过剪尾法取血, 应用强生血糖仪测定血糖。

1.7 统计学分析

计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组资料的检验用方差分析, 以 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析, 检验水准, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 压力超负荷对心脏的影响

与假手术组相比, PO 组 HMI、LVMI 升高, RVMI 无统计学差异, 肝体比和肺体比升高(表 1); SAP、DAP 和 MAP 升高, 而 $\pm dp/dt_{max}$ 降低(表 2); 血浆肾素活性、Ang 和 Ald 无统计学差异(表 3)。

2.2 罗格列酮对心脏的影响

与 PO 组相比, PO+Ros 组 HMI 和 LVMI 降低, RVMI 无统计学差异, 肝体比和肺体比降低(表 1); SAP、DAP 和 MAP 降低, 而 $\pm dp/dt_{max}$ 升高(表 2); 血浆肾素活性、Ang 和 Ald 无统计学差异(表 3)。

2.3 罗格列酮对血浆胰岛素和血糖的影响

三组之间血浆胰岛素和血糖水平无明显差异(表 3)。

表 1 罗格列酮对压力超负荷大鼠心脏重量及脏器重量的影响

Table 1 Effects of rosiglitazone on heart, lung, and liver mass of rats with pressure overload

| Groups | n | HWI (mg/g) | LVMI (mg/g) | RVMI (mg/g) | Liver/body mass ratio(%) | Lung/body mass ratio(%) |
|--------|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Sham | 9 | 2.64 ±0.15 | 1.81 ±0.09 | 0.45 ±0.06 | 2.83 ±0.16 | 0.39 ±0.06 |
| PO | 7 | 3.79 ±0.47 ¹⁾ | 2.68 ±0.32 ¹⁾ | 0.55 ±0.21 | 3.23 ±0.33 ¹⁾ | 0.49 ±0.10 ¹⁾ |
| PO+Ros | 9 | 3.14 ±0.26 ^{1),2)} | 2.18 ±0.19 ^{1),2)} | 0.51 ±0.08 | 2.84 ±0.20 ²⁾ | 0.40 ±0.05 ²⁾ |
| F | | 27.35 | 33.98 | 1.09 | 7.82 | 4.08 |
| P | | 0.00 | 0.00 | 0.35 | 0.00 | 0.03 |

Compared with Sham group, 1) P< 0.05; Compared with PO control group, 2) P< 0.05

Sham: sham-operated; PO: pressure overload; ROS: rosiglitazone

表 2 罗格列酮对压力超负荷大鼠血流动力学的影响

Table 2 Effects of rosiglitazone on hemodynamics of rats with pressure overload

| Groups | n | SAP (mmHg) | DAP(mmHg) | MAP(mmHg) | +dp/dt _{max} (mmHg/s) | - dp/dt _{max} (mmHg/s) |
|--------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Sham | 6 | 144 ±18 | 115 ±12 | 130 ±16 | 4614 ±367 | - 4298 ±263 |
| PO | 6 | 248 ±34 ¹⁾ | 175 ±12 ¹⁾ | 206 ±19 ¹⁾ | 3712 ±273 ¹⁾ | - 3488 ±224 ¹⁾ |
| PO+Ros | 6 | 215 ±15 ^{1),2)} | 156 ±13 ^{1),2)} | 183 ±15 ^{1),2)} | 4163 ±480 ^{1),2)} | - 3898 ±259 ^{1),2)} |
| F | | 27.05 | 29.46 | 36.42 | 10.03 | 16.83 |
| P | | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

Compared with Sham group, 1) P< 0.05; Compared with PO control group, 2) P< 0.05

表 3 罗格列酮对压力超负荷大鼠肾素血管紧张素系统、血浆胰岛素和血糖的影响

Table 3 Effects of rosiglitazone on renin angiotensin system, plasma insulin, and blood glucose of rats with pressure overload

| Groups | n | Plasma Ang (ng/mL) | PRA(ng/mL) | Plasma Ald(ng/mL) | Plasma insulin(ng/mL) | Blood glucose (mmol/L) |
|--------|---|--------------------|------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
| sham | 7 | 0.56 ±0.06 | 0.11 ±0.05 | 0.72 ±0.18 | 18.0 ±3.0 | 4.24 ±0.78 |
| PO | 7 | 0.64 ±0.09 | 0.13 ±0.04 | 0.81 ±0.22 | 19.3 ±4.7 | 4.40 ±0.71 |
| PO+Ros | 7 | 0.61 ±0.09 | 0.12 ±0.05 | 0.77 ±0.20 | 16.2 ±3.1 | 4.43 ±0.42 |
| F | | 1.87 | 0.24 | 0.31 | 1.06 | 0.21 |
| P | | 0.18 | 0.79 | 0.74 | 0.37 | 0.81 |

Compared with Sham group, 1) P< 0.05; Compared with PO control group, 2) P< 0.05

3 讨论

3.1 PPAR 配体与动脉血压

有研究发现, PPAR 配体 TZDs 能够降低高血压实验动物的动脉血压, 其机制可能与降低外周血管阻力, 改善血管功能^[3], 促进一氧化氮生成与利用^[4]等有关。Diep 等^[5]观察到, PPAR 配体降低微泵输注 Ang 诱导的高血压大鼠动脉血压, 而对血浆肾素活性和 Ald 水平无影响。本研究也观察到, PPAR 配体罗格列酮能够降低压力超负荷大鼠动脉血压, 而对血浆肾素活性、Ang 和 Ald 水平无影响, 表明 PPAR 配体降低血压的机制与血浆 RAS 无关。

3.2 PPAR 配体与心脏功能

离体心脏研究表明, 曲格列酮有直接的正性变力性、正性松弛性、负性变时性和冠状动脉扩张作用^[6]。Lygate 等^[7]也观察到, 给予正常大鼠罗格列酮两周可以明显增强左室收缩和舒张功能。有研究表明, TZDs 的正性肌力作用是通过 Ca²⁺增敏效应介导的^[8]。肺体比和肝体比是反映肺循环和体循环淤血、水肿的指标, 间接反映心脏功能状态。本研究观察到, 压力超负荷大鼠心肌肥厚明显, 肺体比和肝体比增高, 左室舒缩功能降低, 表明存在心脏功能不全; 罗格列酮能够降低肺体比和肝体比、改善左室舒缩功能, 表明 PPAR 配体能够改善压力超负荷后心脏功能不全。

3.3 PPAR 配体与心肌肥厚

体外研究发现, PPAR 配体抑制机械牵拉、Ang、苯福林以及高糖高胰岛素诱导的心肌细胞蛋白合成及肥厚基因如骨骼肌型 α -actin 和心钠肽 mRNA 的表达^[9-11]。动物实验发现, 压力超负荷诱导的心肌肥厚在杂合子 PPAR^{+/-}小鼠较野生型小鼠更明显; TZDs 抑制压力超负荷性心肌肥厚, 而且对野生型小鼠心肌肥厚的抑制作用较杂合子 PPAR^{+/-}小鼠明显^[12]。Sakai 等^[13]也观察到, TZDs 抑制压力超负荷诱导的心肌肥厚, 其机制可能与抑制 AP-1 从而进一步抑制内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 表达有关。本研究观察到, PPAR 配体罗格列酮降低压力超负荷大鼠 HMI 和 LVMI, 表明 PPAR 配体能够改善压力超负荷性心肌肥厚。

本研究观察到, PPAR 配体罗格列酮降低压力超负荷大鼠 HMI、LVMI 及肺体比和肝体比; 降低动脉血压, 改善左室舒缩功能。另外, 罗格列酮治疗 8 周, 对血浆肾素血管紧张素系统及血浆胰岛素和血糖水平无影响, 表明罗格列酮的上述效应与血浆肾素血管紧张素系统无关, 且独立于降低血糖和改善胰岛素抵抗之外。

参考文献:

- [1] 耿登峰, 伍卫, 雷娟, 等. 罗格列酮对心肌梗死大鼠血流动力学及肾素血管紧张素系统的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2004, 25(2): 114-118.
- [2] 耿登峰, 伍卫, 金冬梅, 等. PPAR 配体对缺血再灌注心肌一氧化氮合酶的影响. 中山大学学报: 医学科学版, 2005, 26(3S): 132-134.
- [3] RYAN M J, DIDION S P, MATHUR S, et al. PPAR γ agonist rosiglitazone improves vascular function and lowers blood pressure in hypertensive transgenic mice[J]. Hypertension, 2004, 43(3): 661-666.
- [4] DOBRIAN A D, SCHRIVER S D, KHRAIBI A A, et al. Pioglitazone prevents hypertension and reduces oxidative stress in diet-induced obesity[J]. Hypertension, 2004, 43(1): 48-56.
- [5] DIEP Q N, EI MABROUK M, COHN J S, et al. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator activated receptor- γ [J]. Circulation, 2002, 105(19): 2296-2302.
- [6] SHIMOYAMA M, OGINO K, TANAKA Y, et al. Hemodynamic basis for the acute cardiac effects of troglitazone in isolated perfused rat hearts[J]. Diabetes, 1999, 48(3): 609-615.
- [7] LYGATE C A, HULBERT K, MONFARED M, et al. The PPAR γ -activator rosiglitazone does not alter remodeling but increases mortality in rats post-myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2003, 58(3): 632-637.
- [8] FURUSE Y, OGINO K, SHIMOYAMA M, et al. Ca²⁺-sensitizing effect is involved in the positive inotropic effect of troglitazone[J]. Br J Pharmacol, 2001, 133(8): 1307-1313.
- [9] YAMAMOTO K, OHKI R, LEE RT, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes [J]. Circulation, 2001, 104(14): 1670-1675.
- [10] 伍仕敏, 叶平, 周新, 等. 过氧化物酶体增植物活化型受体在抑制大鼠心肌肥厚中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(3): 250-253.
- [11] 周庆峰, 王洪新, 王怡薇, 等. 吡格列酮对高糖高胰岛素诱导的心肌细胞肥大的影响 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(7): 818-821.
- [12] ASAKAWA M, TAKANO H, NAGAI T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo [J]. Circulation, 2002, 105(10): 1240-1246.
- [13] Sakai S, Miyauchi T, Irukayama-Tomobe Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators inhibit endothelin-1-related cardiac hypertrophy in rats[J]. Clin Sci (Lond), 2002, 103 Suppl 48: 16S-20S.

(编辑 黄小延)