

研究论文**丙泊酚对实验性心肌梗死大鼠的心肌保护作用及机制**

张明晓*, 田庆鑫, 刘建龙

温州医科大学附属第一医院麻醉科, 温州 325000

摘要: 本研究旨在探讨丙泊酚对实验性心肌梗死大鼠的心肌保护作用。采用结扎左冠状动脉前降支建立心肌梗死大鼠模型, 模型大鼠用丙泊酚处理, 用超声心动图检测心功能, 用多导生物记录仪检测心脏血流动力学变化, 用HE染色检测梗死心肌的病理学变化, 用实时定量PCR和蛋白质印迹分析心肌肥厚标志基因和纤维化标志蛋白的表达。结果显示, 与假手术组相比, 模型组发生大面积(>40%)心肌梗死, 心功能受损, 左心室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)显著升高。丙泊酚减轻了心肌梗死所致的心功能损害, 显著降低模型组LVEDP。丙泊酚显著降低模型大鼠的肺重/体重比、心重/体重比、左心室重/体重比和左心房重/体重比。丙泊酚显著提高模型大鼠心肌舒张肌应变率, 并下调心肌肥厚标志物——心房利钠肽和 β -肌球蛋白重链mRNA表达水平, 逆转心肌梗死引起的基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9、基质金属蛋白酶组织抑制因子-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)蛋白表达水平上调。以上结果提示, 丙泊酚能够减轻心肌梗死后的不良室重构和心功能障碍, 减少心肌肥厚和纤维化, 对大鼠冠状动脉结扎诱发的实验性心肌梗死具有一定的保护作用。

关键词: 丙泊酚; 心肌梗死; 心肌肥厚; 室室重构; 纤维化**中图分类号:** R965**The myocardial protective effect of propofol on rats with experimental myocardial infarction and its mechanism**

ZHANG Ming-Xiao*, TIAN Qing-Xin, LIU Jian-Long

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Abstract: The aim of the present study was to investigate the protective effect of propofol on the experimental myocardial infarction in rats. The myocardial infarction model was established by ligating the anterior descending branch of left coronary artery in rats. Model rats were treated with propofol. Cardiac function was evaluated by echocardiography. Cardiac hemodynamic changes were detected by multiconductor biorecorder. Pathological changes in the infarcted myocardia were detected by HE staining. The expression levels of cardiac hypertrophy marker genes and fibrosis marker proteins were analyzed by real-time quantitative PCR and Western blot. The results showed that, compared with the sham surgery group, the model group exhibited larger infarct size (> 40%), impaired heart function, and significantly increased left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP). Propofol reduced cardiac function impairment and decreased LVEDP in the model group. Propofol significantly reduced lung weight/body weight ratio, heart weight/body weight ratio, left ventricular weight/body weight ratio and left atrial weight/body weight ratio in the model group. Furthermore, after myocardial infarction, the administration of propofol significantly improved the diastolic strain rate, down-regulated the mRNA expression levels of myocardial hypertrophy markers, atrial natriuretic peptide and β -myosin heavy chain, and reversed the up-regulation of matrix metalloproteinase 2 (MMP2), MMP9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) induced by myocardial infarction. These results suggest propofol can reduce adverse ventricular remodeling, cardiac dysfunction, myocardial hypertrophy and fibrosis after myocardial infarction, and has protective effect against the experimental myocardial infarction induced by coronary artery ligation in rats.

Key words: propofol; myocardial infarction; cardiac hypertrophy; ventricular remodeling; fibrosis

Received 2020-08-01 Accepted 2020-10-26

*Corresponding author. E-mail: zmxmzk@126.com

心肌梗死是冠状动脉急性、持续性缺血、缺氧所引起的心肌坏死, 作为临床上的常见病症, 近年来我国心肌梗死的发病率明显上升, 且有年轻化趋势^[1], 每年新发病例至少 50 万。心肌梗死患者因心肌坏死而导致心脏不可逆损伤, 易并发心律失常、休克或心力衰竭, 常可危及生命^[2]。尽管近十年来药物和介入疗法取得了很大进展^[3,4], 但心肌梗死后的死亡率仍然很高。因此, 新颖、高效的治疗方法亟待开发。

丙泊酚(propofol)是一种临床应用较广泛的静脉麻醉药, 具有麻醉后苏醒迅速且完全、持续静脉给药后无蓄积、呕吐发生率较低等优点^[5,6]。丙泊酚在临床应用中还具有免疫调节、抗炎抗氧化、保护线粒体及减少钙离子激活等作用^[7]。此外, 在急性心肌缺血再灌注、阿霉素/内毒素诱导的心肌损伤过程, 丙泊酚可通过减轻过氧化损伤及减少心肌细胞的损伤发挥心肌保护作用^[8-10], 但丙泊酚在心肌梗死中对心肌影响的体内研究报道较少。为观察丙泊酚对实验性心肌梗死大鼠的心肌保护作用及其作用机制, 本研究通过结扎冠状动脉前降支建立大鼠心肌梗死模型^[11], 用丙泊酚处理后检测心功能、心脏血流动力学、心肌病理学变化、以及心肌肥厚和纤维化标志蛋白的表达水平。本研究将为研究丙泊酚对实验性心肌梗死后心功能和心室重构的影响提供新的理论见解。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 取 45 只清洁级雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠, 体重 250~300 g, 购自上海西普尔必凯实验动物有限公司[许可证号: SCXK(沪)2013-0016]。将 45 只大鼠随机均分为 3 组(每组 $n = 15$): 假手术组、模型组(Model)和丙泊酚组。本研究方案经温州医科大学附属第一医院实验动物伦理委员会批准, 动物喂养及实验操作均符合国家科学技术委员会颁布的《实验动物管理条例》。

1.2 药品及主要仪器 丙泊酚(批号: GT029, AstraZeneca 公司, 意大利), 彩色多普勒超声诊断仪(型号: AU4, 百胜公司, 美国), 多导生物记录仪(型号: BL-420F 型, 成都泰盟科技有限公司), 荧光定量 PCR 仪(型号: QuantStudio 12K Flex, ABI 公司, 美国)。MagMAX™-96 RNA 分离试剂盒(赛默飞世尔科技中国有限公司), 兔源单克隆抗 MMP2 抗体、兔源单克隆抗 MMP9 抗体、兔源单

克隆抗 TIMP-2 抗体和兔源单克隆抗 β -actin 抗体均购自 Cell Signaling Technology 公司。

1.3 动物造模及给药 大鼠冠状动脉结扎按文献中的方法稍加改进^[12], 步骤如下: 大鼠在乙醚麻醉下仰位固定于手术台, 从左侧 3~4 肋间钝性开胸, 轻轻挤压胸腔以暴露心脏, 于肺动脉圆锥及左心房交界处用无创性缝线结扎冠脉左前降支, 将心脏送回胸腔, 并挤出胸腔内血液和气体, 逐层缝合胸壁。假手术组大鼠仅穿线, 不结扎冠状动脉, 持续时间与模型组相同。大鼠建模 1 周后, 分别进行心功能评估和血流动力学检测。造模 2 周后, 进行心脏病理组织学检查。待各组大鼠血压和心率稳定后, 丙泊酚组大鼠持续静脉泵注丙泊酚(6 mg/kg per min)至造模后 60 min, 假手术组与心肌梗死模型组大鼠静脉给予与丙泊酚组同体积生理盐水。各组小鼠均在给药 4 周后进行后续实验。

1.4 心功能评估 应用二维、M 型和多普勒超声心动图对各组大鼠心功能进行检测, 记录各组大鼠建模 1 周后的心功能参数, 包括左室射血分数(ejection fraction, EF)、左室短轴缩短分数(short-axis fractional shortening, FS)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)等。每个数据测量 3 次, 取平均值。

1.5 血流动力学检测 采用 BL-420F 型生物信号采集与分析系统测定, 并用 Chart 5 记录软件自动分析并记录以下参数: 平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、大鼠心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP); 将导管进一步插入左心室, 记录左心室收缩压(left ventricular end-systolic pressure, LVESP)、左心室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、收缩末期压力-容积关系、舒张末期压力-容积关系、左心室内压最大上升速率(maximum rate of left ventricular pressure rise, $+dp/dt_{max}$)和左心室内压最大下降速率(maximum rate of left ventricular pressure fall, $-dp/dt_{max}$), 观察其血流动力学变化。

1.6 心脏病理组织学观察 断头法处死大鼠后, 迅速分离出大鼠心脏并用生理盐水冲洗表面的血液。沿心脏的长轴方向切除左前降支结扎部位以下心肌组织, 置于 10% 中性缓冲福尔马林中固定, 经脱水、透明、浸蜡处理后进行石蜡包埋, 常规制作组织切片(4 μ m), 脱蜡后进行 HE 染色, 在光学显

显微镜下观察各组心肌组织。

1.7 蛋白质印迹法 从各组心肌组织中提取蛋白样本, 经 BCA 法蛋白定量后上样, 取 30 μg 蛋白样品经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离: 制备 5% 浓缩胶及 12% 的分离胶。电泳: 调节电压至 80 V, 90 min 后转为 100 V 至溴酚蓝跑至距分离胶底部 0.5 cm 时停止。转膜: 280 mA 恒流 1 h, 结束后关闭电源取出 PVDF 膜, 在丽春红染液中浸泡 10 min, 如有条带显现说明转膜成功, 采用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭液封闭 1.5 h。抗 MMP2 (1:1 000)、MMP9 (1:1 000)、TIMP-2 (1:1 000)、 β -actin 抗体 (1:2 000) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST 漂洗 10 min \times 3, 兔抗小鼠 IgG 二抗 (1:1 000) 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h, TBST 漂洗 10 min \times 3 后显影。用 Quantity One 软件对蛋白质条带进行分析, 测定其吸光度值。以 β -actin 为内参蛋白, 目的蛋白的相对表达水平 = 目的蛋白条带的吸光度值 / β -actin 条带吸光度值。

1.8 实时定量 PCR 使用 MagMAXTM-96 RNA 分离试剂盒从非梗死区的心肌组织中提取 RNA (约 30 mg), 并反向转录为 cDNA。参考已发表文献^[13], 用序列特异性引物对心房利钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、 β -肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC) 和 TIMP-2 的基因表达进行实时定量 PCR 检测, 检测系统为美国 ABI QuantStudio 12K Flex 实时荧光定量 PCR 芯片系统, GAPDH 作为内参。引物序列分别为: ANP 上游引物 (5'-3'): ACCTGCTAGACCACCTGGAG, 下游引物 (5'-3'): CCTTGCTGTTATCTTCGGTACCGG; β -MHC 上游引物 (5'-3'): TCTGGACAGCTCCCCATTCT, 下游引物 (5'-3'): CAAGGCTAACCTGGAGAAGATG; TIMP-2

上游引物 (5'-3'): AAGGACCTGACAAGGACATCG, 下游引物 (5'-3'): CCATCCAGGCACTCATCC; GAPDH 上游引物 (5'-3'): TCGAGTCTACTGGCGTCTT, 下游引物 (5'-3'): ATGAGCCCTTCCACGAT。反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 酶激活 30 s, 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 / 延伸 5 s, 共 40 个循环。最后得到 Ct 值, 以 GAPDH 为内参, 用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算各目的基因 mRNA 的相对表达水平。

1.9 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件和 Graph-Pad Prism (V8) 对数据进行统计分析, 计量资料采用 mean \pm SD 表示, 多组间均数比较采用 ANOVA 单因素方差分析, 两两比较采用 Bonferroni 法。 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 丙泊酚对心肌梗死大鼠心脏功能的影响

如表 1 所示, 模型组的左室 EF 和 FS 显著低于假手术组 ($P < 0.001$), LVEDV 和 LVESV 显著高于假手术组 ($P < 0.001$), 而丙泊酚组的左室 EF 和 FS 显著高于模型组 ($P < 0.001$), LVEDV 和 LVESV 显著低于模型组 ($P < 0.05$)。模型组大鼠舒张期左室后壁厚度和左室质量显著高于假手术组 ($P < 0.05$), 而在给予丙泊酚后模型组大鼠舒张期左室后壁厚度和左室质量显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。另外, 模型组大鼠舒张肌应变率显著低于假手术组, 而丙泊酚组大鼠舒张肌应变率较模型组显著升高 ($P < 0.001$), 这可能与左室顺应性降低有关。

2.2 丙泊酚对心肌梗死大鼠左室血流动力学的影响

血流动力学评估结果显示, 各组 SBP、DBP、MAP 和 HR 之间无显著差异 (表 2)。与假手术组相

表 1. 丙泊酚对心肌梗死大鼠心脏功能的影响

Table 1. Effect of propofol on cardiac function in rats with myocardial infarction

	Sham	Model	Propofol
Left ventricular EF (%)	70.03 \pm 0.75	40.46 \pm 1.27 ^{***}	46.65 \pm 0.83 ^{###}
LVESV (mL)	0.19 \pm 0.01	0.56 \pm 0.05 ^{***}	0.44 \pm 0.02 [#]
LVEDV (mL)	0.64 \pm 0.02	0.98 \pm 0.06 ^{***}	0.72 \pm 0.04 [#]
Left ventricular FS (%)	43.39 \pm 2.27	19.02 \pm 1.09 ^{***}	23.83 \pm 0.60 ^{###}
Left ventricular diastolic diameter (mm)	8.67 \pm 0.19	10.40 \pm 0.40 ^{**}	9.98 \pm 0.24
Diastolic left ventricular posterior wall thickness (mm)	1.69 \pm 0.05	1.90 \pm 0.07 [*]	1.70 \pm 0.05 [#]
Left ventricular mass (mg)	871 \pm 38	1 097 \pm 94 [*]	843 \pm 45 ^{###}
Diastolic strain rate (%)	0.42 \pm 0.02	0.23 \pm 0.03 ^{***}	0.39 \pm 0.02 ^{###}

Mean \pm SD, $n = 15$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs Sham group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs Model group. EF, ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; FS, short-axis fractional shortening.

比，模型组 LVEDP 显著升高 ($P < 0.01$)，而丙泊酚组 LVEDP 较模型组显著降低 ($P < 0.01$)。

与假手术组相比，模型组收缩末期压力 - 容积关系显著降低 ($P < 0.001$ ，图 1A)，舒张末期压力 - 容积关系显著升高 ($P < 0.01$ ，图 1B)，而丙泊酚可

逆转这些变化 ($P < 0.01$ ， $P < 0.05$ ，图 1A、B)。与假手术组相比，模型组 $+dp/dt_{max}$ 和 $-dp/dt_{max}$ 均显著降低 ($P < 0.001$)，而丙泊酚可以逆转这种下降趋势，与模型组相比，丙泊酚组 $+dp/dt_{max}$ 和 $-dp/dt_{max}$ 均显著升高 ($P < 0.05$ ，图 1C、D)。

表2. 丙泊酚对心肌梗死大鼠血流动力学的影响
Table 2. Effect of propofol on hemodynamics in rats with myocardial infarction

	Sham	Model	Propofol
MAP (mmHg)	89.3 ± 5.7	91.2 ± 3.9	84.4 ± 3.8
SBP (mmHg)	103.1 ± 6.2	103.8 ± 4.3	97.2 ± 3.5
DBP (mmHg)	82.4 ± 5.5	83.9 ± 4.0	78.1 ± 4.0
HR (beats/min)	347 ± 20	334 ± 12	348 ± 8
LVESP (mmHg)	99.8 ± 5.4	100.3 ± 6.2	93.0 ± 4.4
LVEDP (mmHg)	2.3 ± 0.4	4.1 ± 0.4**	2.8 ± 0.3 ^{##}

Mean ± SD, $n = 15$. ** $P < 0.01$ vs Sham group; ^{##} $P < 0.01$ vs Model group. MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; LVESP, left ventricular end-systolic pressure; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure.

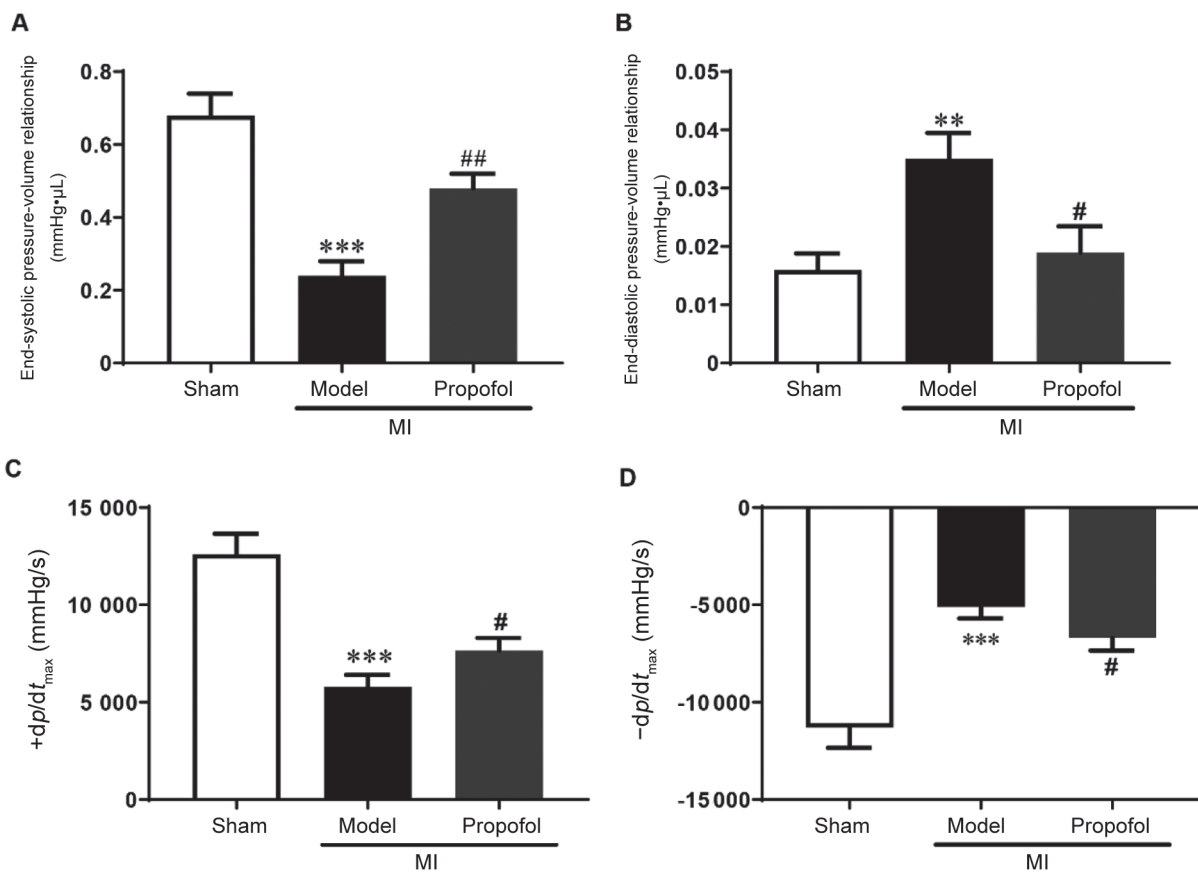


图 1. 丙泊酚对心肌梗死大鼠左室血流动力学的影响

Fig. 1. Effect of propofol on left ventricular hemodynamics in rats with myocardial infarction (MI). A: End-systolic pressure-volume relationship; B: End-diastolic pressure-volume relationship; C: Maximum rate of left ventricular pressure rise ($+dp/dt_{max}$). D: Maximum rate of left ventricular pressure fall ($-dp/dt_{max}$). Mean ± SD, $n = 15$. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs Sham group; # $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ vs Model group.

2.3 大鼠心肌组织病理学改变

HE 染色结果显示, 假手术组大鼠心肌表现为正常的肌原纤维结构, 染色均匀, 无炎性细胞浸润 (图 2A)。心肌梗死模型组大鼠心肌细胞明显肿胀, 横纹消失, 有大量浸润性炎症细胞 (图 2B)。而在丙泊酚组大鼠心肌样本中, 这些症状显著减轻, 心肌表现出大致正常的肌原纤维结构, 具有清晰的横条纹和少量炎症细胞 (图 2C)。

2.4 丙泊酚对心肌梗死大鼠组织重量和梗死面积的影响

模型组和丙泊酚组大鼠均有大面积 (>40%) 心肌梗死, 两组梗死面积之间无显著差异。与假手术组相比, 心肌梗死模型组大鼠肺重/体重比和心重/体重比均有增加 ($P < 0.05$, $P < 0.001$); 而丙泊酚显著降低了模型组大鼠肺重/体重比、心重/体重比、左心室重/体重比和左心房重/体重比 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.05$) (表 3)。

2.5 丙泊酚对心肌梗死大鼠心肌肥厚指标的影响

实时定量 PCR 结果显示, 和对照组相比, 模型组大鼠的心肌肥厚标志物 ANP 和 β -MHC 的 mRNA 表达水平均显著上调 (均 $P < 0.001$), 而丙泊酚能显著逆转模型组大鼠上述基因表达水平的上调, 与

模型组相比, ANP 和 β -MHC 的 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$, 图 3A、B)。

2.6 丙泊酚对心肌梗死大鼠纤维化进程影响

Western blot 结果显示, 模型组大鼠心肌 TIMP-2 mRNA 和蛋白质表达均显著高于假手术组 ($P < 0.05$), 而丙泊酚可显著下调其表达, 丙泊酚组大鼠 TIMP-2 mRNA 和蛋白质表达均显著低于模型组 ($P < 0.05$, 图 3C、E)。模型组大鼠 MMP2 和 MMP9 蛋白水平显著高于假手术组大鼠 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而在给予丙泊酚后显著下调 ($P < 0.05$, 图 3F、G)。

3 讨论

本研究结果显示, 丙泊酚能降低心肌梗死大鼠左室舒张末压和改善左室 EF、FS、LVESV 和 LVEDV 等心功能参数。本研究结果还显示, 丙泊酚能降低因心肌梗死引起的肺、心脏、左心房和左心室重量的增加。此外, 在心肌梗死后, 使用丙泊酚能够显著提升舒张肌应变率。

血流动力学指标是评价心功能是否得到改善的关键指标。本研究结果显示, 与假手术组相比, 模型组 LVEDP 显著升高, 收缩末期压力-容积关系显著降低, 舒张末期压力-容积关系显著升高,

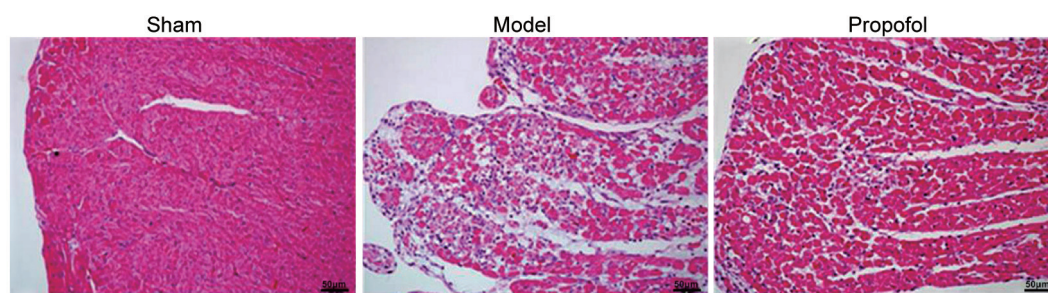


图 2. 心肌梗死后大鼠心肌组织病理学改变

Fig. 2. Myocardial histopathological changes after myocardial infarction detected by HE staining. Scale bar, 50 μ m.

表 3. 丙泊酚对心肌梗死大鼠组织重量和梗死面积的影响

Table 3. Effect of propofol on tissue weight and infarct size of myocardial infarction

	Sham	Model	Propofol
Body weight (g)	411 \pm 13	395 \pm 8	408 \pm 7
Lung weight/body weight (mg/g)	3.45 \pm 0.10	3.96 \pm 0.14*	3.54 \pm 0.10 [#]
Heart weight/body weight (mg/g)	2.80 \pm 0.05	3.20 \pm 0.04***	2.91 \pm 0.06 ^{###}
Left ventricular weight/body weight (mg/g)	1.94 \pm 0.03	2.21 \pm 0.03***	1.96 \pm 0.04 ^{###}
Right ventricular weight/body weight (mg/g)	0.60 \pm 0.02	0.68 \pm 0.01*	0.66 \pm 0.02
Left atrium weight/body weight (mg/g)	0.08 \pm 0.01	0.12 \pm 0.01***	0.10 \pm 0.01 [#]
Infarct size (%)	—	40.2 \pm 1.9	44.2 \pm 1.3

Mean \pm SD, $n = 15$. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs Sham group; [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$, ^{####} $P < 0.001$ vs Model group.

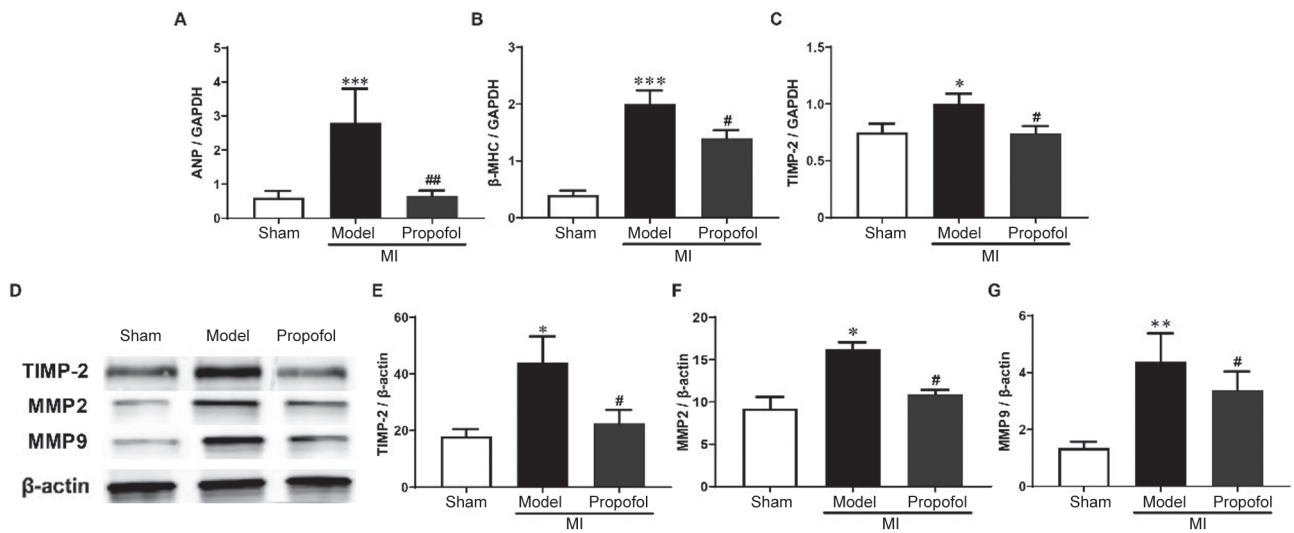


图 3 各组心肌肥厚指标、MMPs及其抑制剂TIMP-2的表达水平

Fig. 3. Expression levels of myocardial hypertrophy indicators, MMPs, and TIMP-2 detected by real-time PCR and Western blot. A–C: mRNA expression levels of atrial natriuretic peptide (ANP, A), β -myosin heavy chain (β -MHC, B) and TIMP-2 (C). D: Representative blots of Western blot. E–G: Protein expression levels of TIMP-2 (E), MMP2 (F) and MMP9 (G). Mean \pm SD, $n = 4$. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs Sham group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs Model group. MI, myocardial infarction.

$+dp/dt_{max}$ 和 $-dp/dt_{max}$ 均显著降低, 提示心肌梗死大鼠心脏收缩功能和舒张功能紊乱, 出现心功能障碍。而丙泊酚能纠正结扎左冠状动脉前降支诱发的实验性心肌梗死血流动力学指标的紊乱, 改善梗死心肌的心功能, 对心肌梗死模型大鼠心肌起到保护作用。

本研究结果显示, 模型组大鼠心肌细胞明显肿胀, 横纹消失, 有大量浸润性炎症细胞, 而丙泊酚组大鼠样本这些症状减轻, 其心肌显示出大致正常的肌原纤维结构, 具有清晰的横条纹和少量炎症细胞。既往研究表明, 丙泊酚能有效缩小心肌梗死大鼠冠状动脉结扎术中心肌梗死面积、减少心肌细胞凋亡, 丙泊酚预处理可通过减少心脏肥大细胞类胰蛋白酶的释放, 发挥心脏保护作用, 并缩小缺血区域^[14, 15]。心肌梗死后, 左室重构的过程包括心肌细胞的坏死、凋亡和心肌肥厚, 还有心肌间质纤维胶原合成与降解之间动态平衡被破坏^[16]。心肌肥厚是一种代偿性反应, 如果长期发展下去, 将会逐渐出现心肌死亡、纤维化, 甚至心衰、猝死以及中风等严重心血管不良事件。本研究结果显示, 与假手术组相比, 模型组大鼠中促进心肌细胞肥大的标志物 ANP 和 β -MHC 表达水平显著上调, 而丙泊酚作用于大鼠后, ANP 和 β -MHC 的 mRNA 表达显著低于模型组, 说明丙泊酚能够显著抑制心肌细胞肥厚指标的升高。MMP2 和 MMP9 是重构过程中心脏基

质降解的主要因素, 而 TIMPs 是 MMPs 的内源性抑制剂, MMPs 和 TIMPs 的调节作用决定了心肌纤维化过程的进展^[17]。本研究结果显示, 与假手术组相比, 模型组大鼠心肌组织中 MMP2、MMP9 和 TIMP-2 表达水平显著上调, 这种变化与炎症、细胞外基质降解与合成、以及心脏功能障碍有关^[18]。而丙泊酚可以显著下调心肌梗死大鼠 MMP2、MMP9 和 TIMP-2 的表达水平, 说明丙泊酚能够通过影响 MMPs 及 TIMP-2 的表达延迟心室重构。

综上所述, 本研究结果显示, 丙泊酚能够改善心肌梗死大鼠的心肌收缩功能及病理变化, 降低心肌肥厚标志物的表达, 并且能够减少基质成分降解, 具有抑制左室重构的作用。但丙泊酚对心肌梗死大鼠的保护作用机制尚未完全阐明, 仍需进一步深入研究。

参考文献

- Gao N (高宁), Wang JJ. Research progress on risk factors of acute myocardial infarction in young people. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis (中西医结合心脑血管病杂志) 2017; 15(5): 565–567 (in Chinese).
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland

- DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(9): e139–e596.
- 3 Li HQ (李海青), Qi CX. Observation, interventional surgical treatment and effect of postoperative functional exercise in 40 cases of acute myocardial infarction. *Shaanxi Med J (陕西医学杂志)* 2016; 45(1): 49–50 (in Chinese).
 - 4 Liu Y (刘英). Analysis of the treatment of acute myocardial infarction. *Med Inform (医学信息)* 2016; 29(26): 224–225 (in Chinese).
 - 5 Chen J (陈军), Luo ZL, Li JF, Zhu YL, Li N. Effectiveness and safety for gastrointestinal endoscopy: propofol plus sufentanil versus propofol alone. *Pract J Cardiac Cerebral Pneurol Vasc Dis (实用心脑血管肺血管病杂志)* 2016; 24(4): 67–69 (in Chinese).
 - 6 Du J (杜鹃), Zhu XF, Chen GM, Xu ZD, Chen JH, Ye W, Yao SL. Clinical observation on the feasibility of fentanyl loading dose combined with propofol general anesthesia induction according to peak effect distribution volume and expected blood concentration. *Chin J Difficult Complicated Cases (疑难病杂志)* 2015; 14(5): 526–528, 531 (in Chinese).
 - 7 Wang XG (王晓阁). Progress in clinical application of propofol. *Tianjin Pharm (天津药学)* 2019; 31(1): 67–70 (in Chinese).
 - 8 Yao X, Li Y, Tao M, Shuang W, Zhang L, Lin J, Xia Z, Liu HM. Effects of glucose concentration on propofol cardioprotection against myocardial ischemia reperfusion injury in isolated rat hearts. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 592028.
 - 9 Zhang YQ (张彦清), Liu BJ, Tian SY. Effects of propofol on apoptosis and expression of Bcl-2/Bax protein in isolated rat myocardium after ischemia/reperfusion. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis (中西医结合心脑血管病杂志)* 2011; 9(1): 55–57 (in Chinese).
 - 10 Zhou J (周锦), Zhang TZ, Wang FX, Liu XJ, Wang CR, Yao J, Wang CL. Effects of propofol on myocardial apoptosis after global ischemia-reperfusion injury in rats. *J Clin Anesthesiol (临床麻醉学杂志)* 2003; 19(6): 350–352 (in Chinese).
 - 11 Sun T (孙涛), Wan DG, Song HL, Sun SJ. Effects of rosuvastatin on angiogenesis and expression of miR-126 after acute myocardial infarction in rats. *J Zhengzhou Univ Med Sci (郑州大学学报医学版)* 2013; 5: 640–643 (in Chinese).
 - 12 Wu A, Lou L, Zhai J, Zhang D, Chai L, Nie B, Zhu H, Gao Y, Shang H, Zhao M. miRNA expression profile and effect of Wenxin Granule in rats with ligation-induced myocardial infarction. *Int J Genomics* 2017; 2017: 2175871.
 - 13 Lekawanvijit S, Kumfu S, Wang BH, Manabe M, Nishijima F, Kelly DJ, Krum H, Kompa AR. The uremic toxin adsorbent AST-120 abrogates cardiorenal injury following myocardial infarction. *PLoS One* 2013; 8(12): e83687.
 - 14 Wang ZJ (王志杰). Impact of propofol on myocardium in myocardial infarction rats undergoing coronary artery ligation. *Pract J Cardiac Cerebral Pneurol Vasc Dis (实用心脑血管肺血管病杂志)* 2017; 25(6): 38–41 (in Chinese).
 - 15 Yu X, Sun X, Zhao M, Hou Y, Li J, Yu J, Hou Y. Propofol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury partly through inhibition of resident cardiac mast cell activation. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 267–274.
 - 16 Li H (李华), Wang ZT, Huang B. Effects of Xinshuikang Granule on serum MMP-2 and TIMP-2 levels in patients with heart failure after myocardial infarction. *Trad Chin Med Res (中医研究)* 2007; 20(2): 37–38 (in Chinese).
 - 17 Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Baba Y, Yamasaki N, Matsumura Y, Furuno T, Doi YL. Plasma metalloproteinase levels and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy in patients with an identical mutation. *J Cardiol* 2011; 58(3): 261–265.
 - 18 Georgescu SP, Aronovitz MJ, Iovanna JL, Patten RD, Kyriakis JM, Goruppi S. Decreased metalloprotease 9 induction, cardiac fibrosis, and higher autophagy after pressure overload in mice lacking the transcriptional regulator p8. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301(5): C1046–C1056.