

· 论 著 ·

# 瑞舒伐他汀对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞的保护作用及与 Bcl-2/Bax/caspase-3 信号通路的关系

苏莉, 钟萍, 郝颖群, 郭佳, 李松, 高燕

解放军第 960 医院干二科, 山东 济南 250031

**摘要:** 目的 探讨瑞舒伐他汀对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞的保护机制及其相关信号通路。方法 将 50 只 SD 大鼠随机分为对照组( $n=10$ )正常饲养不给任何处理, 其他 40 只采用腹腔注射 STZ 构建糖尿病心肌病模型成功后再随机分为四组( $n=10$ ): 模型组(正常饲养, 不给药)、白藜藜组(白藜藜 10 mg/kg 灌胃)、瑞舒伐他汀组(瑞舒伐他汀 10 mg/kg 灌胃)、联合组(予同剂量白藜藜及瑞舒伐他汀灌胃), 均连续给药 8 周。检测各组大鼠的血糖血脂相关指标及血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平; 实验结束后, 处死大鼠, 采用 RT-qPCR 及 Western blot 检测模型组和三个给药组大鼠 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、胱天蛋白酶(caspase)3、裂解型(Cleaved) caspase-3 在基因及蛋白层面的表达水平。结果 (1)与模型组相比, 给药三组大鼠血糖、糖化血红蛋白、MDA、CK-MB 水平及血脂指标明显下降( $P$  均  $<0.05$ ), SOD 及 HDL-C 水平明显升高( $P$  均  $<0.05$ ), 联合治疗组改变更显著。(2)Masson 染色结果显示, 模型组大鼠心肌纤维排列紊乱, 增大增粗, 部分纤维断裂溶解; 与模型组相比, 给药三组大鼠心肌纤维损伤明显减轻, 纤维断裂数量减少, 联合组纤维损伤减轻更明显。(3)RT-qPCR 检测发现, 与对照组比较, 模型组大鼠心肌细胞中 Bcl-2 mRNA 表达水平显著降低, Bax、Cleaved caspase-3 和 caspase-3 的 mRNA 表达水平明显升高( $P$  均  $<0.05$ ); 与模型组比较, 给药三组的 Bcl-2 mRNA 表达水平显著升高( $P$   $<0.05$ ), Bax、Cleaved caspase-3 和 caspase-3 的 mRNA 表达水平明显降低( $P$  均  $<0.05$ )。Western blot 检测显示相关蛋白变化趋势与 RT-qPCR 结果一致。**结论** 瑞舒伐他汀可通过抑制 Bcl-2/Bax/caspase-3 信号通路活性对糖尿病心肌病大鼠发挥心肌保护作用。

**关键词:** 糖尿病心肌病; 大鼠; 瑞舒伐他汀; 胱天蛋白酶 3; B 淋巴细胞瘤-2

中图分类号: R-33 R 587.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)07-0870-05

## Protective effect of rosuvastatin on cardiomyocytes in diabetic cardiomyopathy rats and its relationship with Bcl-2/Bax/caspase-3 signaling pathway

SU Li, ZHONG Ping, HAO Ying-qun, GUO Jia, LI Song, GAO Yan

*Department of Cadre Ward, the 960th Hospital of PLA, Jinan, Shandong 250031, China*

*Corresponding author: GAO Yan, E-mail: jisimu2z@163.com*

**Abstract: Objective** To explore the protective mechanism and related signal pathway of rosuvastate on cardiomyocytes of diabetic cardiomyopathy rats. **Methods** Out of 50 SD rats, 10 were served as control group, 40 diabetic cardiomyopathy models were randomly subdivided into model group (no administration), the other three groups of intragastric administration; *Tribulus terrestris* group, rosuvastatin group and combined group (*Tribulus terrestris* and rosuvastatin) after established by intraperitoneal injection of STZ( $n=10$ , each). Intragastric administration continued for 8 weeks. The levels of related indexes of blood glucose and lipid, serum MDA, SOD and CK-MB were determined, and the expression levels of Bcl-2, Bax, caspase-3 and Cleaved caspase-3 were detected by RT-qPCR and Western blot after the rats were killed at the end of the experiment. **Results** Compared with the model group, the levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin (GHb), MDA, CK-MB and blood lipid related indexes significantly decreased (all  $P < 0.05$ ), and the levels of SOD and HDL-C significantly increased in three groups of administration (all  $P < 0.05$ ), and the most-significant change was in combined group. Masson staining showed that the injury of myocardial fibers and the number of fiber breaks decreased obviously in three groups of administration, especially in combined group compared with model group. RT-qPCR assays

showed that compared with control group, the expression level of expression levels of Bax, Cleaved caspase 3 and caspase 3 significantly increased in model group (all  $P < 0.05$ ) ; compared with model group, the expression level of Bcl-2 mRNA significantly increased, and the mRNA expression levels of Bax, Cleaved caspase 3 and caspase 3 significantly decreased in three groups of administration( all  $P < 0.05$  ). The change trend of related proteins was consistent between Western blot analysis and RT-qPCR assays. **Conclusion** Rosuvastatin can protect the myocardium of diabetic cardiomyopathy rats by inhibiting the activity of Bcl-2/Bax/caspase-3 signaling pathway.

**Key words:** Diabetic cardiomyopathy; Rat; Rosuvastatin; Caspase3; B-cell lymphoma/leukemia-2

**Fund program:** Special Research Project of Military Health Care (15BJZ07; 14BJZ27)

糖尿病心肌病是指发生于糖尿病患者,不能用高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病及其他心脏病变来解释的心肌疾病<sup>[1-2]</sup>。该病在代谢紊乱及微血管病变的基础上引发心肌广泛灶性坏死,出现亚临床的心功能异常,最终进展为心力衰竭、心律失常及心源性休克,重症患者甚至猝死<sup>[3]</sup>。临床症状包括充血性心力衰竭、心律失常、心绞痛等<sup>[4-5]</sup>。如何有效的预防和改善糖尿病心肌损伤是目前临床研究的难点。瑞舒伐他汀是一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂,是临床中常用的降脂药。近年来有研究发现,瑞舒伐他汀对糖尿病性心肌病有一定的保护作用,但其作用机制尚未完全明了。本研究通过动物实验探讨瑞舒伐他汀对糖尿病心肌病大鼠心肌的影响及与 B 淋巴细胞瘤-2/Bcl-2 相关 X 蛋白/胱天蛋白酶 3 (Bcl-2/Bax/caspase 3) 信号通路活性的关系。

## 1 材料与方法

1.1 动物与试剂 3~4 周 SPF 级 SD 大鼠 50 只,体质量 130~160 g,由山东省动物实验中心提供,合格证编号: 37009200006427, 许可证号: SCXK (鲁) 20140007。Bcl-2 抗体、Bax 抗体、Cleaved-caspase3 抗体、caspase3 抗体购于南京诺唯赞生物科技有限公司。荧光定量 PCR 试剂盒、逆转录试剂盒、总 RNA 提取试剂盒均购于宝日医生物技术(北京)有限公司。瑞舒伐他汀购于辉瑞制药有限公司。

1.2 大鼠模型构建及分组 将 50 只大鼠随机分为对照组、模型组、白藜藜组、瑞舒伐他汀组、联合组,分别采用不同的处理方法。所有大鼠在造模前均单笼饲养,自由饮水饮食,适应性饲养 7 d 后开始造模。对照组:正常饲养,不采取任何处理。其余组 40 只大鼠均采用腹腔注射链脲佐菌素(STZ)方法构建糖尿病心肌病模型:正常饮食,不禁食、不禁水,按照 40 mg/kg 标准,腹腔注射 STZ。不控制饮食,在注射 STZ 后第 66 小时禁食禁水,在注射 STZ 后 72 h 测定空腹血糖,以血糖值 >11.1 mmol/L,认为糖尿病模型构建成功。8 周后复查,若血糖值 >11.1 mmol/L 且

左室射血分数(LVEF) < 70%,认为糖尿病心肌病模型成功。将造模成功的 40 只糖尿病大鼠,随机分为模型组、白藜藜组、瑞舒伐他汀组、联合组,每组 10 只。模型组:造模成功后正常饲养,不再采取任何干预措施。白藜藜组:按照白藜藜 10 mg/kg 标准进行灌胃给药。瑞舒伐他汀组:按照瑞舒伐他汀 10 mg/kg 标准进行灌胃给药。联合组:同时进行同剂量白藜藜及瑞舒伐他汀灌胃治疗。给药三组均连续给药 8 周。

1.3 大鼠血生化及血脂相关指标检测 在处死大鼠前一天,以戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,固定、分离股静脉,抽取 5 ml 静脉血,室温下静置半小时后离心,条件 6 000 rpm/min、15 min。吸取上清,上机检测血糖血脂相关指标[ 血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) ] 及血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD) 和肌酸激酶同工酶(CK-MB) 水平。

1.4 心肌细胞 Masson 染色 实验结束后处死大鼠,完整取下心脏组织,常规石蜡包埋,切片,烤片,乙醇梯度水化,苏木素染色,盐酸酒精分化,依次与 Masson 蓝化液、丽春红、磷钼酸、苯胺蓝反应,再次乙醇梯度水化,干燥,二甲苯透明,中性树胶封固,晾干,光学显微镜下观察。

1.5 RT-qPCR 检测 参照操作说明书提取总 RNA,将细胞 RNA 反转录成 cDNA,然后扩增成 DNA,严格按照试剂盒说明书操作。Bcl-2、Bax、Cleaved caspase3、caspase3 引物序列见表 1。以 GAPDH 作为内参。RT-PCR 反应条件如下:95 ℃ 预变性 10 min,然后 95 ℃ 变性 30 s,50 ℃ 退火 30 s,40 个循环,最后 70 ℃ 延伸 10 min 结束,以 GAPDH 为内参照,每组 3 个重复,2<sup>-ΔΔCT</sup> 法计算 mRNA 相对表达水平。

1.6 Western blot 检测 收集各组的大鼠心肌组织, RIAP 裂解,提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。混合上样缓冲液,煮沸变性,取 50 μg 蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,转移至 PVDF 膜上、封闭,一抗二抗孵

育、ECL 法显影定影。通过 Quantity One 软件分析条带强度, 以 GAPDH 为内参, 目的蛋白相对表达水平 = 目的蛋白强度/GAPDH 蛋白强度。

**1.7 统计学方法** 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ (双侧)。

## 2 结 果

**2.1 各组大鼠不同时间点体重比较** 对照组大鼠体重一直呈上升趋势, 其余各组在造模后体重均出现不同程度的下降趋势; 其中, 模型组的下降趋势最为明显, 且大鼠体重始终小于其他组。白藜藜组与瑞舒伐他汀组大鼠体重较为接近, 联合组大鼠高于藜藜组与瑞舒伐他汀组。见表 2。

**2.2 各组大鼠生化指标比较** 与对照组比较, 模型组大鼠的血糖、糖化血红蛋白、MDA、CK-MB 水平显著升高、SOD 水平明显下降( $P$  均  $< 0.05$ )。与模型组相比, 给药三组的血糖、糖化血红蛋白、MDA、CK-MB 水平明显下降、SOD 水平明显升高( $P$  均  $< 0.05$ ), 联合组变化最显著。见表 3。

**2.3 各组大鼠血脂相关指标比较** 与对照组比较, 模型组大鼠的 TC、TG、LDL-C 水平显著升高、HDL-C

三组相关血脂水平明显下降、HDL-C 水平明显升高( $P$  均  $< 0.05$ ), 联合组改善最显著。见表 4。

**2.4 各组大鼠心肌细胞 Masson 染色** Masson 染色结果显示, 正常组大鼠心肌细胞排列整齐, 无明显结构破坏, 无明显纤维增生。模型组大鼠心肌纤维排列紊乱, 增大增粗, 部分纤维断裂溶解。与模型组相比, 给药三组大鼠心肌纤维损伤明显减轻, 纤维断裂数量减少, 联合组纤维损伤减轻更明显。见图 1。

**2.5 各组大鼠心肌细胞凋亡相关基因的 mRNA 表达** RT-qPCR 检测发现, 与模型组比较, 给药三组的 Bcl-2 mRNA 表达水平显著升高( $P < 0.05$ ), Bax、Cleaved casapase3、casapase3 mRNA 表达水平明显降低( $P < 0.05$ ), 联合组效应最显著。见表 5、图 2。

**2.6 各组大鼠心肌细胞凋亡相关蛋白表达** Western blot 检测发现, 与对照组比较, 模型组大鼠心肌细胞中 Bcl-2 蛋白表达水平显著降低而 Bax、Cleaved casapase3 及 casapase3 蛋白表达水平明显升高( $P$  均  $< 0.05$ ); 与模型组比较, 给药三组的 Bcl-2 蛋白表达水平显著升高而 Bax、Cleaved casapase3 及 casapase3 蛋白表达水平明显降低( $P$  均  $< 0.05$ ), 联合组效应最显著。蛋白表达趋势与 RT-qPCR 基本一致。见图 3。

表 1 引物序列

基因	上游引物序列	下游引物序列
Bcl-2	TTCTTTGAGTTCGGTGGGTC	TGCATATTGTTGGGGCAGG
Bax	TCCACCAAGAACCTGACCGAG	GTCCAGCCCCATCATGCTCT
Cleaved casapase3	AGCGCTGTGGGACTGAG	GCAGCCCCATTGGGATG
casapase3	TGAGACGGACAGTGGTGTGAT	TTTCTTACCTGTGGA
GAPDH	GAAGTCGGAGTGAACCGA	GAAGTCGGAGTGAACCGA

表 2 各组大鼠不同时间点体重比较 ( $n = 10$ ,  $g, \bar{x} \pm s$ )

时间(周)	对照组	模型组	白藜藜组	瑞舒伐他汀组	联合组
0	175.6 ± 10.4	157.8 ± 10.1	171.8 ± 11.3	166.7 ± 8.9	174.3 ± 10.3
2	281.9 ± 15.2	277.3 ± 26.6	263.2 ± 17.8	278.5 ± 16.2	279.6 ± 24.7
3	398.6 ± 13.2	422.1 ± 26.8	418.3 ± 19.6	410.3 ± 18.7	421.6 ± 25.0
4	447.2 ± 21.8	453.3 ± 22.8	428.3 ± 23.2	435.6 ± 17.8	441.8 ± 22.9
8	468.2 ± 24.1	401.2 ± 15.7*	429.4 ± 20.1 <sup>a</sup>	439.3 ± 18.8 <sup>a</sup>	452.1 ± 18.4
10	485.3 ± 20.1	379.6 ± 19.2*	392.1 ± 15.2 <sup>a</sup>	409.3 ± 15.6 <sup>a</sup>	438.6 ± 17.3 <sup>a</sup>
12	499.3 ± 28.1	349.3 ± 22.7*	367.2 ± 18.5 <sup>a</sup>	397.3 ± 12.2 <sup>ab</sup>	404.3 ± 14.2 <sup>ab</sup>
14	511.6 ± 17.5	291.3 ± 15.4*	354.2 ± 23.6 <sup>ab</sup>	377.4 ± 20.2 <sup>ab</sup>	391.0 ± 16.7 <sup>ab</sup>
16	521.7 ± 16.2	276.0 ± 18.4*	349.0 ± 18.7 <sup>ab</sup>	369.3 ± 21.4 <sup>ab</sup>	385.4 ± 18.7 <sup>ab</sup>

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠生化指标比较 ( $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组	模型组	白藜藜组	瑞舒伐他汀组	联合组	F/P 值
血糖 (mmol/L)	5.26 ± 0.23	25.70 ± 0.52 <sup>a</sup>	19.64 ± 0.54 <sup>ab</sup>	20.14 ± 0.63 <sup>ab</sup>	14.91 ± 0.52 <sup>ab</sup>	5377.310/0.000
糖化血红蛋白 (g/ml)	7.18 ± 0.09	17.30 ± 0.14 <sup>a</sup>	10.84 ± 0.10 <sup>ab</sup>	10.96 ± 0.12 <sup>ab</sup>	9.17 ± 0.07 <sup>ab</sup>	6894.080/0.000
SOD (U/ml)	16.48 ± 0.53	8.98 ± 0.41 <sup>a</sup>	11.52 ± 0.36 <sup>ab</sup>	10.54 ± 0.28 <sup>ab</sup>	12.50 ± 0.39 <sup>ab</sup>	754.435/0.000
MDA (mmol/L)	1.53 ± 0.05	4.35 ± 0.36 <sup>a</sup>	2.38 ± 0.24 <sup>ab</sup>	2.14 ± 0.19 <sup>ab</sup>	1.88 ± 0.08 <sup>ab</sup>	330.938/0.000
CK-MB (U/L)	323.98 ± 8.74	693.45 ± 15.98 <sup>a</sup>	448.23 ± 9.47 <sup>ab</sup>	457.02 ± 14.25 <sup>ab</sup>	401.25 ± 10.46 <sup>ab</sup>	2516.190/0.000

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 各组大鼠血脂相关指标比较

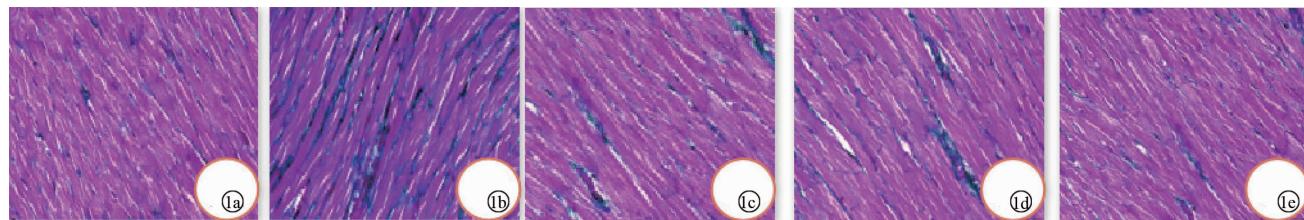
指标	对照组	模型组	白藜藜组	瑞舒伐他汀组	联合组	F/P 值
TC	1.11 ± 0.08	2.84 ± 1.13 <sup>a</sup>	1.54 ± 0.05b	1.43 ± 0.08 <sup>a</sup>	1.40 ± 0.10	18.929/0.000
TG	0.86 ± 0.10	2.61 ± 0.08 <sup>a</sup>	1.75 ± 0.06 <sup>ab</sup>	1.52 ± 0.11 <sup>abc</sup>	1.13 ± 0.10 <sup>abcd</sup>	1148.550/0.000
LDL-C	0.79 ± 0.06	2.58 ± 0.07 <sup>a</sup>	1.67 ± 0.09 <sup>ab</sup>	1.32 ± 0.05 <sup>ac</sup>	1.09 ± 0.08 <sup>abcd</sup>	1447.770/0.000
HDL-C	0.97 ± 0.04	0.47 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.69 ± 0.07 <sup>ab</sup>	0.54 ± 0.12 <sup>abc</sup>	0.75 ± 0.15 <sup>abd</sup>	146.046/0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup>P < 0.05;与模型组相比,<sup>b</sup>P < 0.05;与白藜藜组相比,<sup>c</sup>P < 0.05;与瑞舒伐他汀组相比,<sup>d</sup>P < 0.05。

表 5 各组大鼠心肌细胞凋亡相关基因的 mRNA 表达 (n = 10,  $\bar{x} \pm s$ )

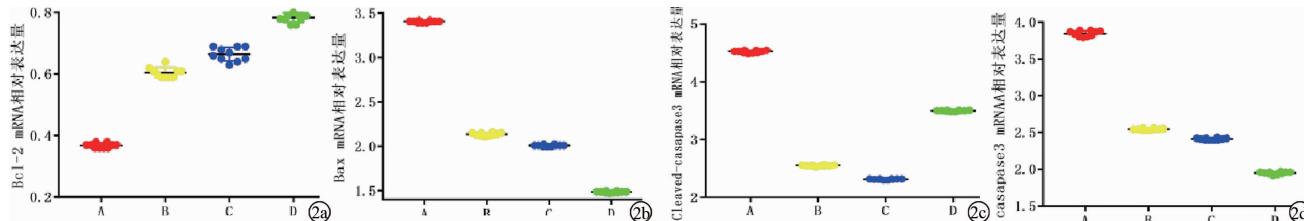
指标	模型组	白藜藜组	瑞舒伐他汀组	联合组	F/P 值
Bcl-2	0.368 ± 0.013	0.611 ± 0.028 <sup>a</sup>	0.664 ± 0.031 <sup>a</sup>	0.784 ± 0.025 <sup>abc</sup>	127.690/0.000
Bax	3.412 ± 0.026	2.142 ± 0.034 <sup>a</sup>	2.006 ± 0.014 <sup>a</sup>	1.487 ± 0.013 <sup>abc</sup>	435.983/0.000
Cleaved caspase3	4.521 ± 0.031	2.548 ± 0.025 <sup>a</sup>	2.314 ± 0.014 <sup>a</sup>	3.498 ± 0.021 <sup>abc</sup>	675.908/0.000
caspase3	3.844 ± 0.052	2.541 ± 0.018 <sup>a</sup>	2.412 ± 0.019 <sup>a</sup>	1.945 ± 0.025 <sup>abc</sup>	789.654/0.000

注:与模型组相比,<sup>a</sup>P < 0.05;与白藜藜组相比,<sup>b</sup>P < 0.05;与瑞舒伐他汀组相比,<sup>c</sup>P < 0.05。



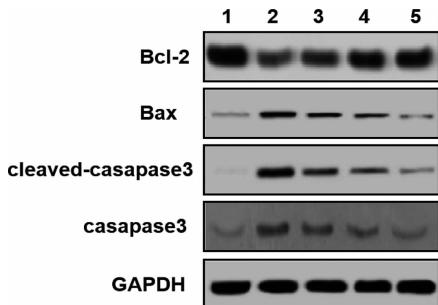
注:1a:正常组;1b:模型组;1c:白藜藜组;1d:瑞舒伐他汀组;1e:联合组。

图 1 各组大鼠心肌细胞 Masson 染色 (×200)



注:A(红色):模型组;B(黄色):白藜藜组;C(蓝色):瑞舒伐他汀组;D(绿色):联合组;2a,2b,2c,2d 分别为 Bcl-2、Bax、Cleaved caspase 3 和 Caspase 3 的 mRNA 表达。

图 2 各组大鼠心肌细胞凋亡相关基因的 mRNA 表达



注:1 为对照组;2 为模型组;3 为白藜藜组;4 为瑞舒伐他汀组;5 为联合组。

图 3 各组大鼠心肌细胞凋亡相关蛋白的 Western blot 检测

### 3 讨 论

1954 年,瑞典 Knud Lundbaek 教授首次提出了糖尿病性心肌病作为一种独立疾病的可能。1972 年,Shirley Rubler 首次通过尸检证实该病的存在。糖尿病性心肌病是客观存在的,并不因合并存在其他疾

病而消失。糖尿病性心脏病的危险因素包括高糖化血红蛋白、高体质指数、老年、伴发冠心病、视网膜病变、蛋白尿和白蛋白尿、肾病、长期使用胰岛素治疗及糖尿病病程等<sup>[6-7]</sup>。其主要的治疗措施包括<sup>[8-9]</sup>: (1)控制饮食;(2)体育锻炼;(3)调节心肌代谢,主要治疗药物包括曲美他嗪、辅酶 Q10、白藜芦醇等;(4)改善糖代谢,主要药物包括二甲双胍、磺脲类药物和胰岛素等;(5)改善微循环,包括尼可地尔、复方丹参滴丸等;(6)抗心衰治疗:包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、β 受体阻滞剂、利尿剂等。近年来,研究发现,他汀类药物可有效抑制心肌细胞增生肥大,抑制成纤维细胞增殖,减少胶原沉积的,改善心肌纤维化的作用<sup>[10]</sup>,但关于其具体分子机制尚不明确。

他汀类药物是降脂的基石,是目前最有效的降脂药物,也是指南推荐的首选降脂药物<sup>[11]</sup>。除了强效降脂外,他汀最重要的作用是保护心脑血管,抗炎、稳

2019, 9(45): 26238 - 26247.

- [2] Han XL, Yang JY, Yang K, et al. Alterations in myocardial cardiolipin content and composition occur at the very earliest stages of diabetes: a shotgun lipidomics study [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(21): 6417 - 6428.
- [3] Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, et al. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 339 - 351.
- [4] Yu YZ, Zheng GZ. Troxerutin protects against diabetic cardiomyopathy through NF- $\kappa$ B/AKT/IRS1 in a rat model of type 2 diabetes [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3473 - 3478.
- [5] Zhang Y, Cui L, Guan GC, et al. Matrine suppresses cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad pathway in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1775 - 1781.
- [6] Teng X, Ji C, Zhong H, et al. Selective deletion of endothelial cell calpain in mice reduces diabetic cardiomyopathy by improving angiogenesis [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(5): 860 - 872.
- [7] Granéli C, Hicks R, Brolén G, et al. Diabetic cardiomyopathy modeling using induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes: recent advances and emerging models [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(1): 13 - 22.
- [8] Abdel-Hamid AAM, Firgany AEL. Favorable outcomes of metformin on coronary microvasculature in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *J Mol Histol*, 2018, 49(6): 639 - 649.
- [9] Parim B, Sathibabu Uddandrao VV, Saravanan G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 279 - 299.
- [10] Luo B, Li B, Wang W, et al. Rosuvastatin alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting NLRP3 inflammasome and MAPK pathways in a type 2 diabetes rat model [J]. *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 2014, 28(1): 33 - 43.
- [11] Ma YX, Li WH, Xie Q. Rosuvastatin inhibits TGF- $\beta$ 1 expression and alleviates myocardial fibrosis in diabetic rats [J]. *Pharmazie*, 2013, 68(5): 355 - 358.
- [12] Rondi S, Peddolla R, Venisetti RK. Neuro, cardio, and reno protective activities of rosuvastatin in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats undergoing treatment with metformin and glimepiride [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2014, 5(2): 78 - 83.
- [13] Chen Q, Xu HS, Xu AJ, et al. Inhibition of Bcl-2 sensitizes mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening in ischemia-damaged mitochondria [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118834.

收稿日期:2019-11-18 修回日期:2019-12-25 编辑:王海琴

定斑块, 延缓动脉粥样硬化的发展, 防治心脑血管疾病。瑞舒伐他汀是他汀类中的亲水性药物, 几乎不在肝脏内代谢, 肝损害的发生几率大大降低, 因此, 临床应用十分广泛。本研究探讨瑞舒伐他汀对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞的保护作用及与相关信号通路的关系。通过 Masson 染色发现, 与模型组相比, 瑞舒伐他汀组、白藜藜组及联合组大鼠心肌纤维损伤明显缓解, 纤维断裂数量减少, 联合组纤维损伤缓解更明显, 表明, 瑞舒伐他汀对糖尿病心肌病大鼠的心肌细胞表现出明显的保护作用。糖尿病心肌病预后随个体的病情差异而不同, 有些随糖尿病病情的好转而缓解, 有些随其病情的加重而加重, 发生心力衰竭或心源性猝死。因此, 虽然糖尿病心肌病可视为一种独立的疾病, 但其病程进展与糖尿病病情变化密切相关<sup>[12]</sup>。本研究对大鼠血液样品检测发现, 与模型组相比, 白藜藜组、瑞舒伐他汀组 MDA、CK-MB 水平及血糖血脂相关指标明显下降, SOD 及 HDL-C 水平明显升高, 表明瑞舒伐他汀在降低血脂水平的同时, 还可有效减轻糖尿病的应激程度, 且两种药物联合治疗的效果更为显著。

Bcl-2 及 Bax 是信号通路的上游信号分子, 主要负责调控线粒体的通透位点改变来控制细胞色素 C 的释放, 而细胞色素 C 的释放是通过线粒体通透性转换孔 (MPTP), 而 Bcl-2 家族蛋白直接调节 MPTP<sup>[13]</sup>。Bax 是前凋亡蛋白, 可通过影响 PTP 而消除线粒体的膜电位, 促进细胞色素 C 的释放。qRT-PCR 检测发现, 与模型组比较, 白藜藜组、瑞舒伐他汀组、联合组的 Bcl-2 mRNA 表达水平显著升高, Bax、Cleaved-caspase3 和 caspase3 的 mRNA 表达水平明显降低。Western blot 检测发现, 相关蛋白变化趋势与 RT-PCR 结果一致。表明, 在药物干预组中, Bcl-2/Bax/caspase-3 信号通路活性都受到不同程度的抑制, 相关基因及蛋白的表达量明显下降, 这可能是瑞舒伐他汀发挥心肌保护作用的机制之一。

综上所述, 本研究发现, 瑞舒伐他汀可通过抑制 Bcl-2/Bax/caspase-3 信号通路活性对糖尿病心肌病大鼠发挥心肌保护作用。

## 参考文献

- [1] Li Y, Dong J, Shang Y, et al. Anti-inflammatory effects of hederagen-