

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.020

论著 · 基础

参松养心胶囊对高糖高脂损伤人微血管内皮细胞的保护作用机制研究

张洁晗, 王同兴, 李红蓉, 秘红英, 张军芳, 宋涛, 苏敏



基金项目: 河北省中医药管理局中医药类科研计划(2022216)

作者单位: 050035 石家庄, 河北以岭医院心血管病科; 络病理论创新转化全国重点实验室

通信作者: 李红蓉, E-mail: lihongrong@yiling.cn

【摘要】 目的 探讨高糖高脂诱导的微血管内皮细胞损伤及参松养心胶囊的干预作用。方法 2022 年 6 月—2023 年 2 月于络病理论创新转化全国重点实验室开展实验。将人微血管内皮细胞随机分为正常组、模型组和参松养心低、中、高剂量组(0.25、0.5、1.0 mg/L)。除正常组外,其余 4 组采用高糖高脂建立人微血管内皮细胞损伤模型,并进行相应干预。采用 ELISA 检测细胞活性,荧光显微镜检测细胞线粒体膜电位,Western-blot 检测 DRP1、MFN2、GRP78、NF- κ B p65、P-selectin、E-selectin、IL-6 的蛋白表达水平。结果 与正常组比较,模型组的细胞生存活性和线粒体膜电位显著降低,DRP1、GRP78、NF- κ B p65、P-selectin、E-selectin、IL-6 蛋白表达明显增高,MFN2 蛋白表达明显降低($P < 0.01$ 或 0.05)。与模型组比较,参松养心各剂量组的细胞生存活性和线粒体膜电位均显著升高($P < 0.01$),GRP78、NF- κ B p65、E-selectin 的蛋白表达显著降低($P < 0.01$ 或 < 0.05);参松养心低、高剂量组的 MFN2 蛋白表达显著升高($P < 0.05$),IL-6 蛋白表达显著降低($P < 0.05$);参松养心中、高剂量组的 DRP1、P-selectin 蛋白表达显著降低($P < 0.05$ 或 < 0.01)。结论 参松养心胶囊可提高微血管内皮细胞的生存活性,维持线粒体稳态,减轻内质网应激,抑制炎症反应,降低黏附分子水平,从而发挥保护高糖高脂诱导损伤的微血管内皮细胞的作用。

【关键词】 高糖高脂; 微血管内皮细胞; 参松养心胶囊; 线粒体; 内质网应激; 炎症反应; 作用机制**【中图分类号】** R285**【文献标识码】** A

The protective effect of Shensong Yangxin Capsule on human microvascular endothelial cells damaged by high glucose and high fat Zhang Jiehan, Wang Tongxing, Li Hongrong, Mi Hongying, Zhang Junfang, Song Tao, Su Min. Department of Cardiology Hebei Yiling Hospital; State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Hebei Province, Shijiazhuang 050035, China

Funding program: The Traditional Chinese Medicine Research Program of Hebei Provincial Administration of TCM (2022216)

Corresponding author: Li Hongrong, E-mail: lihongrong@yiling.cn

【Abstract】 Objective To investigate the intervention effect of microvascular endothelial cell injury induced by high glucose and high fat and the intervention effect of Shensong Yangxin Capsule (SSYX). **Methods** The experiments were conducted from June 2022 to February 2023 at the State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory. Human microvascular endothelial cells were randomly divided into the normal group, the model group, the SSYX-L, the SSYX-M and the SSYX-H group (0.25, 0.5, 1.0 mg/L). In addition to the normal group, the other 4 groups were treated with high glucose and high fat to establish the human microvascular endothelial cell injury model, and carried out corresponding intervention. ELISA was used to detect cell activity, fluorescence microscopy was used to detect cellular mitochondrial membrane potential, and Western blot was used to detect protein levels of DRP1, MFN2, GRP78, NF- κ B p65, P-selectin, E-selectin, and IL-6. **Results** Compared with the normal group, the cell survival activity and mitochondrial membrane potential of the model group were significantly reduced, the protein expressions of DRP1, GRP78, NF- κ B p65, P-selectin, E-selectin and IL-6 were significantly increased, and the expression of MFN2 protein was significantly decreased. Compared with the model group, the cell survival activity and mitochondrial membrane potential of each dose group were significantly increased ($P < 0.01$), and the protein expressions of GRP78, NF- κ B p65 and E-selectin were significantly decreased ($P < 0.01$ or < 0.05). The expression of MFN2 protein in the SSYX-H group was significantly increased ($P < 0.05$), and the expression of IL-6 protein was significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression of DRP1 and P-selectin protein in the SSYX-M and SSYX-H groups

was significantly decreased ($P < 0.05$ or < 0.01). **Conclusion** Shensong Yangxin Capsule can improve the survival activity of microvascular endothelial cells, maintain mitochondrial homeostasis, reduce endoplasmic reticulum stress, inhibit inflammatory response, and reduce the level of adhesion molecules, thereby protecting microvascular endothelial cells induced by high glucose and high fat.

【Key words】 High glucose and high fat; Microvascular endothelial cells; Shensong Yangxin Capsules; Mitochondria; Endoplasmic reticulum stress; Inflammatory reaction; Mechanism of action

糖尿病、肥胖、吸烟、酗酒等危险因素均可增加心律失常的发病风险,这些发病诱因均与微血管病变关系密切^[1-4]。既往络病理论指出^[5],心脏正常的搏动是心之气络与心之脉络协同作用的结果,心之气络弥散敷布经气的作用涵盖由窦房结发出的心脏传导系统、参与搏动的植物神经及部分高级中枢神经功能;心之脉络涵盖了冠状动脉循环系统,包括广泛分布于心肌的小血管及微循环。心之脉络功能障碍可引起心脏血流灌注不足,发生缺血缺氧,造成微循环障碍,微循环障碍以微血管内皮细胞损伤为核心和启动因素,内皮功能障碍与络脉自稳状态功能异常具有内在一致性。因此提出保护微血管内皮细胞是预防心律失常发生的重要策略^[6]。前期通过对糖尿病模型小鼠的研究发现,其心律失常易感性增加、心电图参数异常、心脏重构可能与内皮细胞损伤及其介导的炎症反应有关,参松养心胶囊可能通过保护内皮细胞抑制炎症反应降低心律失常易感性、改善心电图参数和心脏重构^[7]。既往研究发现,高糖高脂可以损伤血管内皮细胞,引起氧化应激、内质网应激、线粒体损伤、细胞骨架改变和炎症反应^[8-12]。因此,本研究采用高糖高脂建立微血管内皮细胞损伤模型,探讨参松养心胶囊是否能通过保护线粒体功能、减轻内质网应激和炎症反应等信号通路发挥微血管内皮细胞保护作用,报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料 (1) 人微血管内皮细胞系: 购自上海富衡生物科技有限公司。(2) 主要试剂: 内皮细胞培养基购自美国 Sciencell 公司, CCK-8 试剂盒 (KTA1020) 购自中国 Abbikine 公司, NF- κ B p65 抗体 (proteintech)、IL-6 抗体 (66272-1-Ig)、GRP 78 抗体 (66574-1-Ig)、P-selectin 抗体 (60322-1-Ig)、E-selectin 抗体 (26980-1-AP)、MFN2 抗体 (67487-1-Ig)、DRP1 抗体 (12957-1-AP) 均购自 proteintech 公司, 线粒体膜电位检测试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。(3) 实验药物: 参松养心胶囊超微粉由石家庄以岭药业股份有限公司提供 (B2103007)。(4) 仪器设备: 多功能酶

标仪(美国 BioTek 公司)、Odyssey 型双色红外激光扫描仪(美国 LI-COR 公司)、Forma 371 细胞培养箱(美国 Thermo Scientific 公司)、C10281 自动细胞计数仪(美国 Invitrogen 公司)、PrimoVert 倒置显微镜(德国 Zeiss 公司)。

1.2 实验方法 2022 年 6 月—2023 年 2 月于络病理理论创新转化全国重点实验室开展实验。根据参考文献 [13-14] 采用高糖高脂 (25 mmol/L 葡萄糖 + 50 mmol/L 棕榈酸酯) 建立人微血管内皮细胞损伤模型, 将细胞随机分为正常组、模型组、参松养心低剂量组、参松养心中剂量组、参松养心高剂量组等 5 组, 其中正常组采用普通培养基培养 24 h; 模型组弃去原培养基, 更换为含高糖高脂的培养基培养 24 h; 参松养心低剂量组弃去原培养基, 更换为含 0.25 mg/L 参松养心的培养基预先孵育 4 h 后, 更换为含高糖高脂和 0.25 mg/L 参松养心的培养基培养 24 h; 参松养心中剂量组弃去原培养基, 更换为含 0.5 mg/L 参松养心的培养基预先孵育 4 h 后, 更换为含高糖高脂和 0.5 mg/L 参松养心的培养基培养 24 h; 参松养心高剂量组弃去原培养基, 更换为含 1.0 mg/L 参松养心的培养基预先孵育 4 h 后, 更换为含高糖高脂和 1.0 mg/L 参松养心的培养基培养 24 h。以上各组细胞均放置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 ELISA 法检测细胞生存活性: 细胞分组给药后, 根据说明书操作, 每孔加入 CCK-8 溶液 100 μ l, 在 37℃、5% CO₂ 培养箱中继续孵育 1 h, 使用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度 (OD) 值, 并以对照组 OD 值为参照, 用各组 OD 值与对照组 OD 值的比值表示细胞活性。

1.3.2 荧光显微镜检测细胞线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP): 细胞分组给药处理后, 使用增强型线粒体膜电位检测试剂盒 (JC-1) 检测各组细胞线粒体膜电位变化。具体操作如下: 弃去原培养基, 无菌 PBS 溶液洗涤细胞 2 次, 加入 1 ml 细胞完全培养基, 6 孔板中每孔加入 1 ml 混合均匀的 JC-1 染

色工作液(每 5 μl JC-1 加入 1 ml JC-1 染色缓冲液),试剂盒中的 CCCP 稀释至 10 μmol/L,处理细胞 20 min 作为阳性对照。细胞培养箱中 37℃ 孵育 20 min。孵育结束后,弃上清,用 JC-1 染色缓冲液洗涤 2 次后,每孔加入 2 ml 细胞完全培养基,荧光显微镜下观察。正常线粒体中 JC-1 以聚合物的形式存在,发出红色荧光;损伤的线粒体 JC-1 以单体的形式存在,发出绿色荧光。

1.3.3 蛋白免疫印迹(Western-blot)方法检测蛋白表达:将各组细胞进行相应处理后,弃去培养基,无菌 PBS 清洗 2 次,去除培养皿中残余液体加入等量细胞裂解液充分裂解,将细胞裂解物离心收集上清液,采用 BCA 试剂盒测定上清中蛋白浓度,余加入 5 × 上样缓冲液,加热 5 min 使蛋白变性,冷却备用。各组取等量蛋白样品进行凝胶电泳,90 V 稳压电泳约 30 min,待溴酚蓝进入分离胶后,换用 120 V 稳压电泳,至溴酚蓝前缘移动到凝胶底部,取出凝胶。采用半干式转膜方法将凝胶内蛋白转入 PVDF 膜。将转膜完毕的 PVDF 膜置入快速封闭液,在摇床上室温封闭 10 min,使用洗涤缓冲液(TBST)洗膜 3 次,将封闭后的 PVDF 膜置入按说明书稀释后的相应一抗溶液中,4℃ 缓慢摇动孵育过夜,TBST 洗膜 3 次后,将 PVDF 膜置入适量二抗溶液中室温避光孵育 30 min, TBST 洗膜 3 次。用 Odyssey 双色红外激光成像系统扫描检测,以相对灰度值(目的蛋白灰度值/GAPDH 灰度值)作为蛋白表达量。实验重复 3 次取平均值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析法(One-Way ANOVA),多个样本均数间的两两比较用最小显著差法(LSD),方差不齐的数据,进行数据转换后分析或采用 Dunnett's T3 检验;不符合正态分布的数据采用多个独立样本均数比较的非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组微血管内皮细胞生存活性比较 与正常组比较,模型组的细胞生存活性降低($P < 0.01$);与模型组比较,参松养心各剂量组的细胞生存活性均显著升高($P < 0.01$),见表 1。

表 1 各组微血管内皮细胞生存活性比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab.1 Comparison of survival activity of microvascular endothelial cells in each group

组别	n	细胞生存活性
正常组	3	100.67 ± 0.03
模型组	3	58.67 ± 0.05 ^a
参松养心低剂量组	3	85.33 ± 0.01 ^b
参松养心中剂量组	3	91.66 ± 0.04 ^b
参松养心高剂量组	3	93.00 ± 0.05 ^b
F 值		54.108
P 值		<0.001

注:与正常组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.2 各组微血管内皮细胞 MMP 变化情况 荧光显微镜观察内皮细胞线粒体膜电位变化发现,正常组线粒体呈现红色荧光;模型组呈现绿色荧光;参松养心各剂量组均呈现红色荧光,见图 1。

2.3 各组微血管内皮细胞 DRP1、MFN2、GRP78 蛋白表达比较 Western-blot 结果显示,与正常组比较,模型组 DRP1、GRP78 蛋白表达明显增高($P < 0.05$),MFN2 蛋白表达明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,参松养心中剂量组和参松养心高剂量组的 DRP1 蛋白表达量显著降低($P < 0.05$ 或 < 0.01),参松养心低剂量组的 DRP1 蛋白表达量有所降低但差异无统计学意义($P > 0.05$),参松养心低剂量组和参松养心高剂量组的 MFN2 蛋白表达量显著升高($P < 0.05$),参松养心中剂量组的 MFN2 蛋白表达也有所增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$),参松养心各剂量组的 GRP78 蛋白表达均显著降低($P < 0.01$),见图 2、表 2。

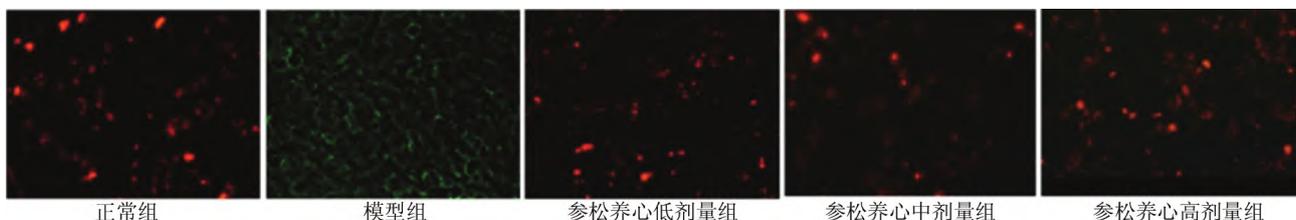
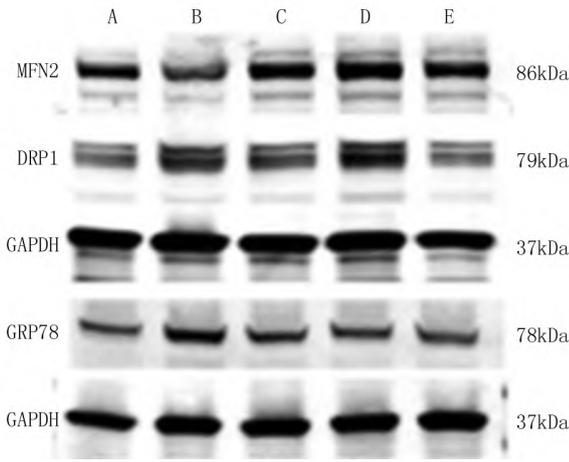


图 1 各组细胞线粒体膜电位比较

Fig.1 Comparison of mitochondrial membrane potential in each group



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 参松养心低剂量组; D. 参松养心中剂量组; E. 参松养心高剂量组

图 2 各组细胞的蛋白表达电泳图比较

Fig. 2 Comparison of the protein electrophoretogram in cells in each group

表 2 各组微血管内皮细胞 MFN2、DRP1、GRP78 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

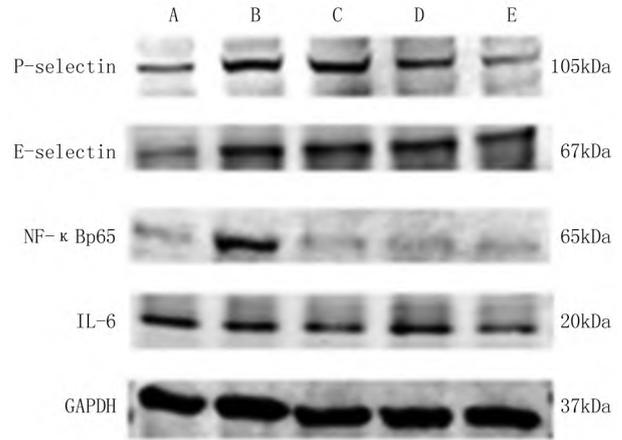
Tab. 2 Comparison of MFN2, DRP1 and GRP78 relative protein expression levels in microvascular endothelial cells in each group

组别	n	MFN2	DRP1	GRP78
正常组	3	0.86 ± 0.04	0.44 ± 0.03	0.54 ± 0.10
模型组	3	0.48 ± 0.03 ^b	0.69 ± 0.07 ^a	0.96 ± 0.09 ^b
参松养心低剂量组	3	0.64 ± 0.13 ^c	0.63 ± 0.08	0.61 ± 0.13 ^d
参松养心中剂量组	3	0.62 ± 0.12	0.57 ± 0.09 ^c	0.60 ± 0.16 ^d
参松养心高剂量组	3	0.73 ± 0.17 ^c	0.46 ± 0.07 ^d	0.58 ± 0.15 ^d
F 值		4.803	6.717	4.880
P 值		0.020	0.007	0.019

注: 与正常组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与模型组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ 。

2.4 各组微血管内皮细胞 NF-κB p65、P-selectin、E-selectin、IL-6 蛋白表达 Western-blot 结果显示, 与

正常组比较, 模型组 NF-κB p65、P-selectin、E-selectin、IL-6 蛋白表达明显增高 ($P < 0.01$ 或 < 0.05); 与模型组比较, 参松养心低剂量组和参松养心高剂量组的 NF-κB p65、E-selectin、IL-6 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$ 或 < 0.05), 参松养心中剂量组的 NF-κB p65、P-selectin、E-selectin 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$), IL-6 蛋白表达量也有所降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 3、表 3。



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 参松养心低剂量组; D. 参松养心中剂量组; E. 参松养心高剂量组

图 3 各组细胞的蛋白电泳图比较

Fig. 3 Comparison of the protein electrophoretogram in cells in each group

3 讨论

微血管分布于循环系统末端, 是远心端组织器官血氧供应的主要渠道。内皮细胞是微血管的主要构成部分, 内皮细胞功能障碍可直接导致微血管病变。在血管疾病发展变化中, 微血管可略先于大血管出现病变^[15], 因此早期发现微血管病变对于干预疾病进展具

表 3 各组微血管内皮细胞 NF-κB p65、P-selectin、E-selectin、IL-6 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of NF-κB p65, P-selectin, E-selectin and IL-6 relative protein expression levels in microvascular endothelial cells in each group

组别	n	NF-κB p65	P-selectin	E-selectin	IL-6
正常组	3	0.20 ± 0.10	0.44 ± 0.07	0.39 ± 0.09	0.49 ± 0.05
模型组	3	0.50 ± 0.14 ^b	0.78 ± 0.19 ^b	0.59 ± 0.07 ^b	0.72 ± 0.14 ^a
参松养心低剂量组	3	0.22 ± 0.04 ^d	0.55 ± 0.13	0.47 ± 0.05 ^c	0.53 ± 0.13 ^c
参松养心中剂量组	3	0.24 ± 0.12 ^d	0.50 ± 0.07 ^c	0.45 ± 0.05 ^c	0.56 ± 0.04
参松养心高剂量组	3	0.21 ± 0.08 ^d	0.49 ± 0.12 ^c	0.41 ± 0.06 ^d	0.46 ± 0.09 ^d
F 值		5.033	3.275	4.374	3.206
P 值		0.017	0.058	0.027	0.062

注: 与正常组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与模型组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ 。

有重要意义。细胞生存活性是反映细胞功能的重要指标。本研究结果显示,高糖联合高脂共同诱导能降低内皮细胞活性,给予不同浓度的参松养心胶囊干预后,细胞生存活性均明显升高,其中参松养心高剂量组效果更明显。由此可以说明,参松养心胶囊可明显改善高糖高脂诱导的内皮细胞损伤。

线粒体是细胞中调节能量代谢的关键细胞器,并参与细胞间的信号传递及调控细胞坏死和凋亡进程。实验研究表明,高血糖可诱导细胞氧化并造成线粒体功能障碍^[16]。内皮细胞位于血管内膜,高血糖可直接影响内皮细胞的通透性,造成线粒体过渡孔打开并发生内膜的去极化,出现线粒体膜电位的降低。本研究结果显示,高糖高脂处理内皮细胞使线粒体膜电位降低,经参松养心胶囊干预后,线粒体膜电位升高,说明参松养心胶囊可改善高糖高脂诱导的内皮细胞线粒体损伤,保护线粒体功能。MFN2 位于线粒体外膜,通过介导线粒体网络融合调节线粒体功能,并促进与其他细胞器的相互作用^[17]。实验研究表明,MFN2 可稳定细胞间连接结构,维持内皮屏障的完整性。炎性刺激使 MFN2 与 F-肌动蛋白连接结构分离,导致血管通透性增加,破坏内皮屏障的完整性^[18]。DRP1 是调控线粒体分裂的核心蛋白,生理状态下线粒体处于融合与分裂的动态平衡中,线粒体过度分裂可造成线粒体功能紊乱,破坏线粒体膜电位^[19],增加内皮细胞膜通透性,损伤内皮细胞屏障功能^[20]。本研究结果显示,高糖高脂处理细胞后,MFN 蛋白表达降低,DRP1 蛋白表达升高,参松养心可促进内皮细胞 MFN2 表达,抑制 DRP1 蛋白表达,恢复线粒体融合与分裂的动态平衡关系,参松养心的这种作用可能是维持内皮屏障完整的重要机制之一。参松养心高剂量组效果更为显著,因样本量限制,中剂量组效果未明显优于低剂量组,还需后续增加样本量进行实验验证。

内质网是真核细胞蛋白及脂质合成和钙离子贮存的场所,能够完成蛋白折叠以及蛋白翻译后修饰,在生理状态下,内质网稳态保证蛋白正确折叠并进行下一步修饰。当内质网出现活动异常时,可产生未折叠或折叠缓慢的蛋白,内质网可通过相关蛋白对这些错误蛋白进行蛋白酶体降解,发生未折叠蛋白反应,这是内质网应激当中最典型的反应。内质网应激是一种自我保护机制,通过发生内质网应激促使自身恢复到稳态,但长期处于内质网应激状态可引起细胞坏死及凋亡^[21]。GRP78 是内质网上重要的分子伴侣蛋白,是内质网应激的经典标志性蛋白分子^[22],当细胞受到缺氧、感染等损伤时,机体可通过促进

GRP78 的表达维持内质网钙离子和内环境的稳定^[23],因此 GRP78 升高可证明细胞发生了内质网应激。当内质网应激持续发生时,过量的 GRP78 可导致细胞内钙稳态失衡,影响钙蛋白酶活性,促进细胞凋亡,影响细胞功能和活力^[24]。本研究结果显示,在高糖高脂诱导下,微血管内皮细胞 GRP78 蛋白表达明显升高,提示发生了内质网应激。经参松养心干预后,GRP78 蛋白表达显著降低,说明参松养心可改善高糖高脂诱发的内皮细胞内质网应激反应,保护内皮细胞功能。

NF- κ B 是一种控制 DNA 转录的蛋白质复合物,可以与 κ B 的靶位点结合并促进转录^[25-26]。在氧化应激的作用下,NF- κ B 调节促炎细胞因子、转录因子和细胞黏附分子的表达,在微循环障碍的发生发展中起关键作用^[27-28]。p65 是 NF- κ B 的典型亚基,能增强巨噬细胞促炎细胞因子的产生,加重高脂饮食诱导的慢性炎症反应^[29]。NF- κ B 可以被多种刺激因子诱导,使其从抑制状态转化为活化状态。有研究表明,采用 TNF- α 诱导内皮细胞损伤可激活 NF- κ B 信号通路,上调黏附分子的表达,促进白细胞黏附于血管壁并加重炎症反应进程^[30]。本研究结果表明,高糖高脂诱导了内皮细胞 NF- κ B 激活,促进了黏附分子的表达,模型组 NF- κ B p65、P-selectin、E-selectin 蛋白表达明显升高,参松养心能显著下调 NF- κ B p65、P-selectin、E-selectin 的蛋白表达,说明高糖高脂刺激促进了内皮细胞表面黏附分子的激活,为介导炎性细胞与内皮细胞的黏附进而诱发炎症反应创造了条件,参松养心能够抑制内皮细胞上黏附分子激活,阻断炎症反应进程。

综上,高糖高脂可降低微血管内皮细胞活性,导致内皮细胞线粒体功能障碍、内质网应激,炎性因子和黏附分子表达增多;参松养心可明显改善高糖高脂诱导的内皮细胞损伤的生存活性,抑制线粒体膜电位下降,使线粒体融合及分裂功能平衡,抑制内质网应激、炎性反应,降低黏附分子表达。进一步证实参松养心胶囊对高糖高脂诱导损伤的内皮细胞具有保护作用。结合前期研究表明^[7],微血管内皮细胞损伤及其介导的炎症反应是诱发心律失常的原因之一,参松养心胶囊能够通过抑制内皮细胞损伤及其介导的炎症反应预防心律失常的发生。

作者贡献声明

张洁晗:实施研究过程,论文撰写;王同兴、秘红英:数据统计,课题设计;李红蓉:研究构思,课题设计;张军芳:指标检测,数据整理;宋涛、苏敏:观察指标检测

参考文献

[1] Lee SH, Kim BJ, Kang J, et al. Association of self-reported and coti-

- nine-verified smoking Status with atrial arrhythmia[J]. J Korean Med Sci 2020 35(34) : e296. DOI: 10. 3346/jkms. 2020. 35. e296.
- [2] Wong CX ,Tu SJ ,Marcus GM. Alcohol and arrhythmias [J]. JACC Clin Electrophysiol 2023 9(2) : 266-279. DOI: 10. 1016/j. jacep. 2022. 10. 023.
- [3] Powell-Wiley TM ,Poirier P ,Burke LE ,et al. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the american heart association [J]. Circulation 2021 143(21) : e984-e1010. DOI: 10. 1161/CIR. 0000000000000973.
- [4] Zareba W. Death in coronary artery disease patients with diabetes: More arrhythmia risk stratification research needed [J]. JACC Clin Electrophysiol 2021 7(12) : 1615-1617. DOI: 10. 1016/j. jacep. 2021. 09. 003.
- [5] 吴以岭. 脉络论[M]. 北京: 中国科学技术出版社 2010.
- [6] 张洁晗. 络病理论指导微血管内皮细胞功能障碍介导的炎症反应在心律失常中的作用及参松养心胶囊的干预研究[D]. 石家庄: 河北医科大学 2023.
- [7] Zhang J ,Li H ,Wang D ,et al. *Shensong Yangxin* capsule reduces the susceptibility of arrhythmia in db/db mice via inhibiting the inflammatory response induced by endothelium dysfunction [J]. Drug Des Devel Ther 2023 17: 313-330. DOI: 10. 2147/DDDT. S392328.
- [8] Chen T ,Xing J ,Liu Y. Effects of telmisartan on vascular endothelial function ,inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus [J]. Exp Ther Med ,2018 ,15(1) : 909-913. DOI: 10. 3892/etm. 2017. 5451.
- [9] Herman-Edelstein M ,Scherzer P ,Tobar A ,et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy [J]. J Lipid Res ,2014 ,55: 561-572. DOI: 10. 1194/jlr. P040501.
- [10] Martinez-Garcia C ,Jzquierdo-Lahuerta A ,Vivas Y ,et al. Renal lipotoxicity-associated inflammation and insulin resistance affects actin cytoskeleton organization in podocytes [J]. PLoS One ,2015 ,10: e0142291. DOI: 10. 1371/ journal. pone. 0142291.
- [11] Van der Heijden RA ,Bijzet J ,Meijers WC ,et al. Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis [J]. Sci Rep 2015 5: 16474. DOI: 10. 1038/srep16474.
- [12] Stacchiotti A ,Favero G ,Giugno L ,et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in renal convoluted tubules of obese mice: Protective role of melatonin [J]. PLoS One 2014 9: e111141. DOI: 10. 1371/ journal. pone. 0111141.
- [13] Yang HJ ,Kong B ,Shuai W ,et al. *Shensong Yangxin* protects against metabolic syndrome-induced ventricular arrhythmias by inhibiting electrical remodeling [J]. Front Pharmacol 2020 11: 993. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 00993.
- [14] Liu BL ,Cheng M ,Hu S ,et al. Effect of the *Shensong Yangxin* capsule on energy metabolism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy [J]. Chin Med J (Engl) ,2018 ,131(19) : 2287-2296. DOI: 10. 4103/0366-6999. 241819.
- [15] Camici PG ,Crea F. Coronary microvascular dysfunction [J]. N Engl J Med 2007 356(8) : 830-840. DOI: 10. 1056/NEJMra061889.
- [16] Rosca MG ,Monnier VM ,Szweida LI ,et al. Alterations in renal mitochondrial respiration in response to the reactive oxoaldehyde methylglyoxal [J]. Am J Physiol Renal Physiol ,2002 ,283 (1) : F52-59. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00302. 2001.
- [17] Escobar-Henriques M ,Joaquim M. Mitofusins: Disease gatekeepers and hubs in mitochondrial quality control by E3 ligases [J]. Front Physiol 2019 10: 517. DOI: 10. 3389/fphys. 2019. 00517.
- [18] Kim YM ,Krantz S ,Jambusaria A ,et al. Mitofusin-2 stabilizes adherens junctions and suppresses endothelial inflammation via modulation of β -catenin signaling [J]. Nat Commun 2021 12(1) : 2736. DOI: 10. 1038/s41467-021-23047-6.
- [19] Zou GP ,Yu CX ,Shi SL ,et al. Mitochondrial dynamics mediated by DRP1 and MFN2 contributes to cisplatin chemoresistance in human ovarian cancer SKOV3 cells [J]. J Cancer ,2021 ,12(24) : 7358-7373. DOI: 10. 7150/jca. 61379.
- [20] Haileselassie B ,Joshi AU ,Minhas PS ,et al. Mitochondrial dysfunction mediated through dynamin-related protein 1 (Drp1) propagates impairment in blood brain barrier in septic encephalopathy [J]. J Neuroinflammation 2020 17(1) : 36. DOI: 10. 1186/s12974-019-1689-8.
- [21] 位康. 心肌微血管内皮细胞损伤对心肌细胞的影响及通络干预研究[D]. 石家庄: 河北医科大学 ,2016.
- [22] 陈晓霞,李文静,朱卓丽,等. 葡萄糖调节蛋白 78 的作用研究 [J]. 医学信息 ,2020 ,33(20) : 26-29. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4959.
- [23] 祝娉婷,周娇娇,毛鸣,等. 葡萄糖调节蛋白 78 在棕榈酸诱导肝癌细胞凋亡过程中的作用 [J]. 中国老年学杂志 2018 38(2) : 314-316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2018. 02. 024.
- [24] Trychta KA ,Bäck S ,Henderson MJ ,et al. KDEL receptors are differentially regulated to maintain the ER proteome under calcium deficiency [J]. Cell Rep 2018 25(7) : 1829-1840. e6. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2018. 10. 055.
- [25] 刘旭东,冯俊,周代星,等. 丹参酮 II A 通过调控 NF- κ B 信号通路对脓毒症大鼠血管内皮细胞的保护作用 [J]. 疑难病杂志 2021 ,20(9) : 935-938. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 09. 015.
- [26] 王伟庆,周越. 慢性炎症调控脂肪组织的纤维化 [J]. 中国组织工程研究 2023 27: 1-7. DOI: 10. 12307/2023. 860.
- [27] Chen T ,Zhang X ,Zhu G ,et al. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via downregulating NF- κ B and AP-1 signaling pathway in vitro [J]. Medicine (Baltimore) 2020 99(38) : e22241. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000022241.
- [28] 张国伟,陈守强,张梦贺,等. 参松养心胶囊对持续性心房颤动经射频消融术后患者左心功能及生活质量的影响 [J]. 疑难病杂志 2023 22(1) : 8-13 20. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 002.
- [29] Kang X ,Hou A ,Wang R ,et al. Macrophage TCF-4 co-activates p65 to potentiate chronic inflammation and insulin resistance in mice [J]. Clin Sci (Lond) ,2016 ,130(14) : 1257-1268. DOI: 10. 1042/CS20160192.
- [30] Mauro C ,Zazzeroni F ,Papa S ,et al. The NF- κ B transcription factor pathway as a therapeutic target in cancer: methods for detection of NF- κ B activity [J]. Methods Mol Biol 2009 512: 169-207. DOI: 10. 1007/978-1-60327-530-9_10.

(收稿日期: 2024 - 04 - 27)