

迷迭香酸对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠的作用及机制

陈秋宏¹, 杨红¹, 郑琴², 郭婧仪³, 王昱媛³, 吴奇¹

1. 成都医学院第二附属医院, 核工业四一六医院 心内科(成都 610057); 2. 成都医学院第一附属医院 全科医学(成都 610057);
3. 成都医学院研究生院(成都 610057)

【摘要】目的 探究迷迭香酸(rosmarinic acid, RosA)对野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)大鼠的影响及其作用机制。方法 将30只雄性SD大鼠随机分为对照组($n = 10$)、肺动脉高压模型组(MCT, $n = 10$)、迷迭香酸治疗组(MCT + RosA, $n = 10$)。MCT组和MCT + RosA组使用MCT(60 mg/kg)单次腹腔注射给药构建PAH模型, 对照组单次腹腔注射等体积0.9%氯化钠溶液(60 mg/kg)。与对照组相比, MCT组出现唇部和爪部发绀、呼吸急促、进食减少, 肺动脉压力升高, RV/(LV+S)升高, 肺血管重构等现象, 提示PAH造模成功, 第2日起对照组和MCT组每天腹腔注射给予0.9%氯化钠($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 21 \text{ d}$), MCT + RosA组每天腹腔注射溶解于0.9%氯化钠的RosA ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 21 \text{ d}$)。用药21天后检测大鼠平均肺动脉压力(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)、右心室肥厚指数(right ventricular hypertrophy index, RVHI); HE染色测量肺小动脉重构情况; Elisa检测肺组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)表达水平; 免疫组化检测肺组织中 α 肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、增殖细胞核抗体(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达水平。结果 与MCT组相比, MCT + RosA组mPAP、RVHI降低, 肺动脉重构及肺血管纤维化减少, 肺小动脉 α -SMA、PCNA表达量降低, 肺组织SOD表达水平显著增加, MDA表达水平显著减少, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 RosA可以降低MCT诱导PAH大鼠的右心室收缩压、改善右心室肥厚和肺血管重构, 并可能与其降低肺组织氧化应激和肺血管 α -SMA、PCNA表达水平有关。

【关键词】迷迭香酸; 肺动脉高压; 肺血管重构; 右心室肥厚

【中图分类号】 R366

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.007

Effects of rosmarinic acid on pulmonary arterial hypertension induced by monocrotaline in rats

CHEN QiuHong¹, YANG Hong¹, ZHENG Qin², GUO Jingyi³, WANG Yuyuan³, WU Qi¹

1. Department of Cardiovascular Medicine, The 2nd Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610500, China; 2. Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 3. Graduate School, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of rosmarinic acid (RosA) on monocrotaline (MCT)-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) in rats and its mechanism. **Methods** Thirty male SD rats were randomly divided into control group ($n = 10$), PAH model group ($n = 10$) and rosmarinic acid treatment group ($n = 10$). The PAH model was established by single subcutaneous injection of MCT (60 mg/kg). The control group and MCT group were given 0.9% stroke-physiological saline solution by intraperitoneal injection every day, and the RosA group was given rosmarinic acid (20 mg/kg) dissolved in 0.9% stroke-physiological saline solution by subcutaneous injection. After 21 days, the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and right ventricular hypertrophy index (RVHI) of the rats were detected. Pulmonary arteriole remodeling was measured by HE staining. The expression levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in lung tissues were detected by Elisa. The expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in lung tissue was detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with MCT group, the rats in MCT+RosA group exhibited significant reductions in mPAP and RVHI, pulmonary artery remodeling and pulmonary vascular fibrosis were decreased, the expression levels of α -SMA and PCNA in pulmonary arteriole were decreased, and the expression level of SOD in lung tissue was significantly increased. The expression level of MDA was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** RA could reduce the mPAP, improve right ventricular hypertrophy and pulmonary vascular remodeling in MCT-induced PAH rats, which might be associated with inhibition of lung tissue oxidative stress and the expression levels of α -SMA and PCNA in pulmonary vascular.

【Key words】 Rosmarinic acid; Pulmonary artertertension hypertension; Pulmonary vascular remodeling; Right ventricular hypertrophy

基金项目:成都市科技局技术创新研发项目(2022-YF05-01459-SN);四川省中医药管理局科研项目(2023MS177);成都医学院研究生创新基金(YCX2022-01-23);成都市市级医学重点专科项目(CDS2022Z076)

通信作者:吴奇, E-mail: wuqi837157@163.com

引用本文:陈秋宏, 杨红, 郑琴, 等. 迷迭香酸对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠的作用及机制[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 000-000. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.001.

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种肺循环压力进行性增加,最终导致患者右心衰竭甚至死亡的一类肺血管疾病。目前缺乏能逆转肺动脉高压患者肺部微循环功能障碍的药物,故存活率低,急需寻找有效的新型治疗方法和药物^[1-3]。氧化应激参与肺动脉高压肺血管重构,肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs)的异常增殖在肺动脉高压的发生与发展过程中起着至关重要的作用,故抑制PASMCs的增殖、促进其凋亡是肺动脉高压治疗的重要环节^[4-6]。迷迭香酸(rosmarinic acid, RosA)在多种疾病中展现出抗氧化的治疗潜能^[7]。故本研究旨在探究RosA是否可通过改善野百合碱诱导的肺动脉高压的氧化应激,延缓肺动脉高压的发展,并探讨迷迭香酸在肺动脉高压中的作用及潜在机制,以期对肺动脉高压的有效防治提供实验依据和新的思路。

1 材料与方法

1.1 动物模型的建立与干预

动物实验通过成都医学院医学伦理委员会审核、批准(成医动伦[2022]第031号)。所有动物实验在成都医学院中心实验室SPF级动物房进行,动物的饲养条件:(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 21% O_2 , 光照周期为12 h:12 h, 普通专用大鼠合成饲料喂养并自由饮水。将购自四川省达硕实验动物有限公司的8周龄雄性SD大鼠(299.1 ± 8.0)g经1周时间的适应性饲养后开始实验。将野百合碱(Monocrotaline, MCT)溶解于2:8的无水乙醇和生理盐水,配置成浓度为20 mg/mL的溶液。将30只雄性SD大鼠随机分为对照组($n = 10$)、肺动脉高压模型组(MCT, $n = 10$)、迷迭香酸治疗组(MCT + RosA, $n = 10$)。MCT组和MCT + RosA组使用MCT(60 mg/kg)单次腹腔注射给药构建PAH模型,对照组单次腹腔注射等体积0.9%氯化钠溶液(60 mg/kg)。与对照组相比,MCT组出现唇部和爪部发绀、呼吸急促、进食减少,肺动脉压力升高, RV/(LV+S)升高,肺血管重构等现象,提示PAH造模成功,第2日起对照组和MCT组每天腹腔注射0.9%氯化钠($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 21 \text{ d}$), MCT + RosA组每天腹腔注射溶解于0.9%氯化钠的RosA ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 21 \text{ d}$)。每天测量各组大鼠体重。

1.2 肺动脉压力测定

用药21天后,解剖大鼠,麻醉后纵行剪开颈部气管前皮肤,分离皮下组织,钝性分离颈部肌肉、牵开甲状腺,暴露气管。插入18G的气管导管1 cm,固定气管导管。连接小动物呼吸机,频率100,呼吸比1:1,潮气量4。将18G静脉留置针、连接管、三通阀连接,并与生物机能系统相连,在装置内预充肝素钠,排空气泡,确保装置良好的气密性,取仰卧位固定,沿胸部正中偏右

0.5 cm剪开皮肤,钝性分离筋膜层和肌肉层,剪断肋骨并打开胸腔,用留置针从右心室插入肺动脉,退出针芯。测定并记录肺动脉收缩压和平均肺动脉压。

1.3 右心肥厚指数测量

测压结束后,打开腹腔后于腹主动脉缓慢抽取3 ~ 5 mL血液标本备用(注意抽吸轻柔,防止溶血)。扩大开胸范围后剪破左心耳,并将0.9%生理盐水从右心室快速灌注至肺组织变白。取出大鼠的心脏组织,剪除左心房及右心房组织暴露心室,沿室间隔内壁将剩下的心脏剪开,将右心室(RV)和左心室+室间隔(LV+S)分离,用滤纸吸干残余水分后于万分之一电子天平称重,右心肥厚指数计算公式为:RV/(LV+S)。

1.4 肺小动脉形态及管壁纤维化测量

将分离的肺组织固定在4%多聚甲醛中,全肺标本经脱水、透明、石蜡包埋并切片后行苏木精和伊红染色(HE)染色、Masson染色,光镜下采集肺小动脉(直径在30 ~ 200 μm)图像评估肺动脉管壁面积/管总面积(WA%)、管壁厚度/血管外径(WT%)、管腔面积/管总面积(LA%)及肺血管纤维化情况。

1.5 肺小动脉中 α -SMA、PCNA表达测定

将肺组织进行石蜡切片,预热后经乙醇脱水,3% H_2O_2 室温放置15 min后使用0.01% PBS洗2次,每次5 min,滴加相应蛋白一抗(α -SMA 1:200, PCNA 1:200)并置于4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下过夜,加二抗(1:200)于室温孵育2 h,显色后经苏木素复染,脱水透明后封片。采用Image-Pro Plus 6.0评估肺血管中 α -SMA、PCNA的表达。

1.6 肺组织中MDA、SOD、GSH-Px测定

用眼科剪将大鼠的肺组织剪碎,按组织:PBS缓冲液为1:10的重量比加入经4 $^{\circ}\text{C}$ 预冷的PBS缓冲液中,使用组织研磨仪制成组织匀浆液。将组织匀浆液置于离心管中,2 000 rpm/min离心10 min,取上清液待测。蛋白质含量使用考马斯亮蓝试剂盒进行测定;GSH-Px、SOD活力和MDA含量使用相应试剂盒(南京建成)进行测定。

1.7 统计学分析

使用GraphPad Prism 8.0.2进行统计分析。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对正态分布的变量,组间比较采用方差分析,组内两两比较采用SNK法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况观察

皮下注射MCT后,MCT组有1只大鼠在21天内死亡,其余各组大鼠均在21天内存活。对照组、MCT组和MCT + RosA组的21天生存率分别为100%、90%、

100%。造模之后,和正常对照组相比,MCT组、MCT + RosA组的大鼠出现唇部和爪部发绀、呼吸急促、进食减少等现象;用药后,与MCT组相比,MCT + RosA组的大鼠进食增加、发绀和呼吸急促等状况明显改善。

2.2 迷迭香酸对MCT诱导的PAH大鼠mPAP及RVHI的影响

与对照组相比,MCT组大鼠的mPAP显著升高(33.05 ± 2.07 mmHg vs. 13.33 ± 1.17 mmHg, $P < 0.01$)。和MCT组相比,MCT + RosA组大鼠的mPAP显著下降(23.85 ± 2.66 mmHg vs. 33.05 ± 2.07 mmHg, $P < 0.01$),说明RosA能显著降低MCT诱导PAH所致的右心室压力。与对照组相比,MCT组大鼠的RVHI显著增加(0.56 ± 0.05 vs. 0.28 ± 0.04 , $P < 0.01$)。和MCT组相比,MCT + RosA组大鼠的RVHI则明显降低(0.36 ± 0.04 vs. 0.56 ± 0.05 , $P < 0.01$),说明RosA能改善MCT诱导的PAH大鼠的右心室肥厚(见表1)。

表1 迷迭香酸对MCT诱导的PAH大鼠mPAP及RVHI的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Effects of rosmarinic acid on mPAP and RVHI in MCT-PAH rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	MCT	MCT + RosA	F	P
mPAP(mmHg)	13.33 ± 1.17	33.05 ± 2.07^a	23.85 ± 2.66^b	68.72	< 0.01
RVHI	0.28 ± 0.04	0.56 ± 0.05^a	0.36 ± 0.04^b	55.60	< 0.01

注:a:与对照组比较, $P < 0.01$;b:与MCT组比较, $P < 0.01$;
mPAP:平均肺动脉压力;RVHI:右心室肥厚指数;Control:空白对照组;
MCT组:肺动脉高压模型组;MCT + RosA组:迷迭香酸治疗组。

2.3 迷迭香酸对MCT诱导PAH大鼠肺血管重构的影响

光镜下对大鼠肺组织HE染色切片进行观察,MCT组大鼠肺小动脉出现不同程度的狭窄,有的甚至接近闭塞。同对照组相比,MCT组大鼠肺动脉管壁厚度/血管外径(WT%)显著增加($79.56 \pm 3.60\%$ vs. $38.87 \pm 7.76\%$, $P < 0.01$)、MCT组大鼠肺动脉管壁面积/管总面积(WA%)显著增加($95.73 \pm 1.45\%$ vs. $56.06 \pm 4.47\%$, $P < 0.01$)、MCT组大鼠肺动脉管腔面积/管总面积(LA%)显著减少($4.27 \pm 1.45\%$ vs. $43.94 \pm 4.47\%$, $P < 0.01$)。光镜下对大鼠肺组织Masson染色切片进行观察(见图2),同对照组相比,MCT组大鼠肺动脉纤维胶原沉积指数增高($76.87 \pm 2.84\%$ vs. $28.55 \pm 1.15\%$, $P < 0.01$)。

同MCT组相比,MCT + RosA组大鼠肺动脉管壁厚度/血管外径(WT%)减少($51.47 \pm 9.99\%$ vs. $79.93 \pm 3.53\%$, $P < 0.01$);MCT + RosA组大鼠肺动脉管壁面积/管总面积(WA%)减少($81.70 \pm 4.96\%$ vs. $95.88 \pm 1.44\%$, $P < 0.01$);MCT + RosA组大鼠肺动脉管腔面积/管总面积(LA%)增大($20.27 \pm 2.76\%$ vs. $4.12 \pm 1.44\%$, $P < 0.01$)。与MCT组大鼠相对,MCT + RosA组大鼠肺动脉纤维胶原沉积指数明显降低($47.14 \pm 3.26\%$ vs. $76.53 \pm 3.90\%$, $P < 0.01$)。综上结果提示:与MCT组大

鼠相比,MCT + RosA组大鼠肺小动脉狭窄程度缓解,予以RosA可以缓解PAH大鼠肺血管重构。

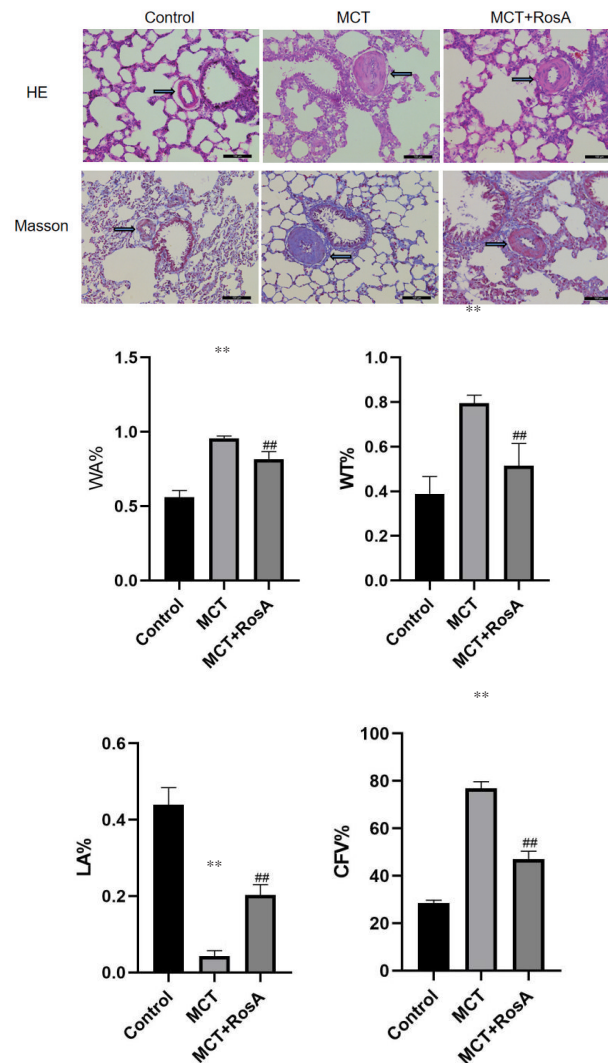


图2 迷迭香酸对MCT诱导的PAH大鼠肺血管的影响

Figure 2 Effects of rosmarinic acid on pulmonary vasculature in MCT-PAH rats

注:**:与对照组比较, $P < 0.01$;##:与MCT组比较, $P < 0.01$;
HE:苏木精和伊红染色;WT%:肺动脉管壁厚度/血管外径;WA%:肺动脉管壁面积/管总面积;LA%:肺动脉管腔面积/管总面积;CFF%:肺动脉纤维胶原沉积指数;Control:空白对照组;MCT组:肺动脉高压模型组;MCT + RosA组:迷迭香酸治疗组。

2.4 迷迭香酸对MCT诱导PAH大鼠肺小动脉中 α -SMA、PCNA表达的影响

α -SMA特异性表达于肺动脉平滑肌细胞,PCNA反应细胞增殖情况,采用 α -SMA、PCNA行免疫组化,光镜下对大鼠肺动脉免疫组化染色切片进行观察(见图3),予以RosA干预MCT-PAH大鼠肺小动脉 α -SMA、PCNA表达量降低,与HE染色切片变化趋势一致,主要集中于血管中膜。同对照组相比,MCT组大鼠肺动脉 α -SMA表达水平($68.89 \pm 3.46\%$ vs. $31.88 \pm 7.37\%$, $P < 0.01$)、MCT组大鼠PCNA表达水平($49.07 \pm 3.75\%$ vs. $24.03 \pm 4.85\%$, $P < 0.01$)显著增加。提示

MCT可诱导平滑肌过度增殖导致大鼠肺血管重构。

与MCT组相比,MCT + RosA组大鼠肺动脉 α -SMA表达水平($42.10 \pm 2.43\%$ vs. $68.89 \pm 3.46\%$, $P < 0.01$)显著降低;与MCT组相比,MCT + RosA组大鼠肺动脉PCNA表达水平($34.85 \pm 3.45\%$ vs. $49.07 \pm 3.75\%$, $P < 0.01$)显著降低。提示RosA可抑制MCT-PAH大鼠肺平滑肌细胞的增殖,进而改善肺血管重构。

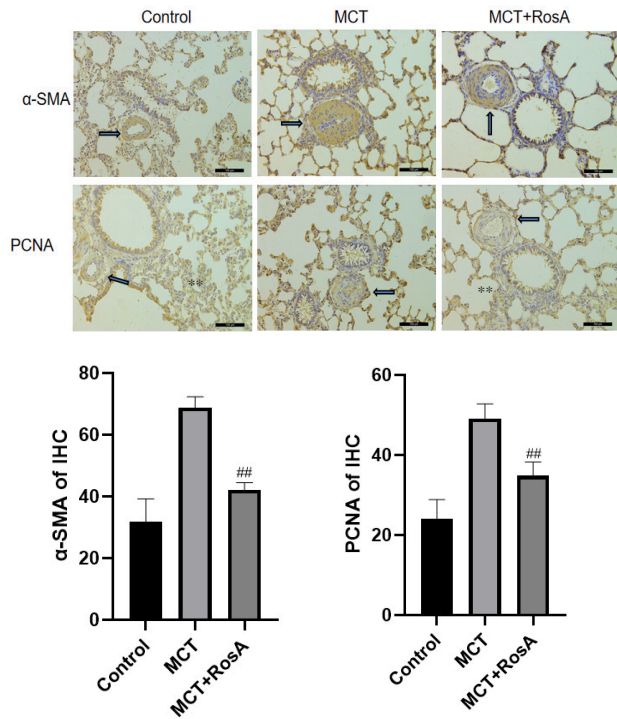


图3 迷迭香酸对MCT诱导PAH大鼠肺小动脉中 α -SMA、PCNA表达的影响

Figure 3 Effects of rosemarinic acid on the expression of α -SMA and PCNA in small pulmonary arteries of rats with MCT-PAH

注:**:与对照组比较, $P < 0.01$;##:与MCT组比较, $P < 0.01$; Control:空白对照组;MCT组:肺动脉高压模型组;MCT + RosA组:迷迭香酸治疗组。

2.5 迷迭香酸对MCT诱导PAH大鼠肺组织中MDA、SOD、GSH-Px的影响

与空白对照组相比,MCT组大鼠肺组织中SOD (269.65 ± 25.30 U/mg vs. 465.50 ± 79.24 U/mg, $P < 0.01$)表达水平降低、MDA (1.86 ± 0.19 nmol/mg vs. 0.94 ± 0.10 nmol/mg, $P < 0.01$)表达水平升高,GSH-Px (81.16 ± 2.44 U/mg vs. 82.49 ± 6.23 U/mg, $P > 0.05$)活性未见明显差异,提示MCT-PAH大鼠氧化应激增强。与MCT组相比,MCT + RosA组大鼠肺组织中SOD表达 (378.64 ± 20.41 U/mg vs. 269.65 ± 25.30 U/mg, $P < 0.01$)显著增加;MCT + RosA组大鼠肺组织中MDA表达 (1.29 ± 0.10 nmol/mg vs. 1.86 ± 0.19 nmol/mg, $P < 0.01$)显著减少;MCT + RosA组大鼠肺组织中GSH-Px表达 (98.93 ± 8.96 U/mg vs. 81.16 ± 2.44 U/mg, $P < 0.05$)增加,提示RosA可降低MCT-PAH大鼠肺组织的氧化应激,见表2。

表2 迷迭香酸对MCT诱导PAH大鼠肺组织中MDA、SOD、GSH-Px的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of rosmarinic acid on MDA, SOD, GSH-Px in lung tissues of MCT-PAH rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	MCT	MCT+RosA	F	P
SOD(U/mg)	465.50 \pm 79.24	269.65 \pm 25.30 ^a	378.64 \pm 20.41 ^b	15.75	0.0011
MDA (nmol/mg)	0.94 \pm 0.10	1.86 \pm 0.19 ^c	1.29 \pm 0.10 ^c	46.82	<0.001
GSH-Px(U/mg)	82.49 \pm 6.23	81.16 \pm 2.44	98.93 \pm 8.96 ^b	7.049	0.0266

注:a:与对照组比较, $P < 0.01$;b:与MCT组比较, $P < 0.05$;c:与MCT组比较, $P < 0.01$;Control:空白对照组;MCT组:肺动脉高压模型组;MCT + RosA组:迷迭香酸治疗组。

3 讨论

肺动脉高压的发生发展涉及多种因素,如缺氧、炎症、氧化应激、内皮功能障碍等。肺血管重构是肺动脉高压的基本病理特征,表现为血管平滑肌细胞增殖肥大、内皮细胞功能紊乱和细胞外基质沉积,而氧化应激参与了这种病理形态的改变^[8-10]。目前研究表明迷迭香酸具有较强的抗氧化和清除体内自由基的作用,可调节机体MDA、SOD和GSH水平发挥抗氧化作用^[11-12]。故本研究旨在探究RosA是否可通过改善野百合碱诱导的肺动脉高压的氧化应激,延缓肺动脉高压的发展。

本研究使用了MCT诱导的PAH模型,该模型与人类PAH的组织病理学最相似,可模拟人类PAH反应,包括肺血管重塑,右心室肥厚,氧化应激和炎症反应^[13-15]。实验结果表明,与对照组相比,MCT诱导的mPAP和RV/(LV+S)增加(表1,图1),这与之前的研究相同^[16-17],表明PAH模型已成功构建。MCT引起的上述影响可通过腹腔注射给予20 mg/kg剂量的迷迭香酸来逆转。此外,研究还发现迷迭香酸显著抑制MCT诱导的PAH肺血管重塑和肺小动脉肌化。

既往的研究已经指出,PASMCs的增殖和迁移导致中膜增厚,血管腔变窄,甚至闭塞,在PAH的发生和发展中起着至关重要的作用^[18-19],抑制PASMCs的增殖和迁移是PAH治疗的重要靶点^[20-21]。为进一步探究迷迭香酸改善MCT诱导的PAH肺血管重构的机制是否与PASMCs的增殖和迁移相关,本研究采用免疫组化的方法检测迷迭香酸对MCT诱导PAH大鼠肺小动脉中 α -SMA、PCNA表达的影响。结果显示迷迭香酸可以降低MCT处理的大鼠肺部标本中膜的 α -SMA、PCNA表达,迷迭香酸是通过抑制PASMCs的增殖和迁移逆转MCT诱导的PAH肺血管重塑和肺小动脉肌化。

超氧化物歧化酶(SOD)和活性氧(ROS)等所参与的氧化应激与肺动脉高压的发生发展密切相关。SOD的抑制作用减弱及ROS的产生和消除失衡均可启动氧化还原信号途径,从而对组织和细胞造成直接氧化损伤,促进肺动脉平滑肌细胞增殖,最终导致肺血管重塑^[22]。研究表明,各种氧化应激标志物的表达变化与PAH动物和人类的肺和肺脉管系统中病理变化相

关^[23]。在新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)患者中可发现肺部疾病或者氧疗造成肺部产生的自由基数增多,激活氧化应激中的NO途径,导致cGMP水平降低和肺血管收缩,使肺血管压力持续增加^[24]。本研究结果显示:RosA可提高MCT诱导的肺动脉高压大鼠模型肺组织中的SOD、GH-Px表达水平,抑制MDA的表达,减轻右心室肥大和肺动脉重构,以及延缓肺动脉高压大鼠模型的病情发展。与YU等^[25]的研究发现一致,双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)是一种具有抗炎、抗疟疾和抗肿瘤作用的药物,DHA可通过增加SOD表达及降低ROS水平来抑制肺动脉内皮细胞增殖并减少其氧化应激,从而减轻MCT诱导的PAH症状。此外,PPAR α 激动剂非诺贝特(FF)亦具有抗氧化作用,GALHOTRA PALAK等证实FF可通过抑制氧化应激、活性氧及NADPH氧化酶(NOX1)的表达,使PAH右心室Bcl2/Bax比值增加从而延缓PAH发展^[26]。综上所述,RosA改善肺动脉高压的作用机制可能与减轻肺组织氧化应激损伤、调节氧化/抗氧化系统平衡有关,为治疗肺动脉高压提供了新思路。

4 结论

RosA可以降低MCT诱导PAH大鼠的右心室收缩压、改善右心室肥厚和肺血管重构,其机制可能与其降低肺组织氧化应激和肺血管 α -SMA、PCNA表达水平有关。

5 参考文献

- [1] TAICHMAN DB, LEOPOLD JA, ELLIOTT G. Continued progress in therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1524-1526.
- [2] 陈秋宏, 王春彬, 吴奇. 肺动脉高压相关生物标志物的研究新进展[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(11): 986-989.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11-51.
- [4] DEAN A, GREGOR T, DOCHERTY CK, *et al.* Role of the aryl hydrocarbon receptor in sugen 5416-induced experimental pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(3): 320-330.
- [5] JIA DL, HE YH, ZHU Q, *et al.* RAGE-mediated extracellular matrix proteins accumulation exacerbates HySu-induced pulmonary hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 586-597.
- [6] LECHARTIER B, BERREBEH N, HUERTAS A, *et al.* Phenotypic diversity of vascular smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension: implications for therapy[J]. *Chest*, 2022, 161(1): 219-231.
- [7] ELUFIOYE TO, HABTEMARIAM S. Hepatoprotective effects of rosmarinic acid: insight into its mechanisms of action[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108600.
- [8] 张艳华, 程江涛, 胡宇才. 氧化应激及其信号转导途径与肺动脉高压关系研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(4): 334-337.

- [9] 王琳, 闫海峰, 高宁, 等. 丹参对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠肺动脉压及氧化应激的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(10): 1366-1370.
- [10] 宋强, 胡志, 王军, 等. 安立生坦对低氧性肺动脉高压大鼠, 肺血管平滑肌细胞增殖与凋亡的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(06): 4-8.
- [11] 丁巍, 黄松明, 张爱华, 等. 迷迭香酸对单侧输尿管梗阻小鼠肾脏的抗氧化保护作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2009, 29(3): 350-355, 405.
- [12] 梁正敏, 廖晓光, 文雪梅, 等. 迷迭香酸对哮喘小鼠氧化性肺损伤的保护作用[J]. *中国畜牧兽医*, 2017, 44(12): 3650-3655.
- [13] NOGUEIRA-FERREIRA R, VITORINO R, FERREIRA R, *et al.* Exploring the monocrotaline animal model for the study of pulmonary arterial hypertension: a network approach[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 35: 8-16.
- [14] KAMEZAKI F, TASAKI H, YAMASHITA K, *et al.* Gene transfer of extracellular superoxide dismutase ameliorates pulmonary hypertension in rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(2): 219-226.
- [15] 俞佳慧, 巩倩, 庄乐南. 肺动脉高压动物模型及其在药物研究中的应用进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(4): 381-397.
- [16] ZHANG J, HE YY, YAN XS, *et al.* MicroRNA-483 amelioration of experimental pulmonary hypertension[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(5): e11303.
- [17] BORDENAVE J, THUILLET R, TU L, *et al.* Neutralization of CXCL12 attenuates established pulmonary hypertension in rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(3): 686-697.
- [18] BARMAN SA, LI XY, HAIGH S, *et al.* Galectin-3 is expressed in vascular smooth muscle cells and promotes pulmonary hypertension through changes in proliferation, apoptosis, and fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5): L784-L797.
- [19] YAN Y, HE YY, JIANG X, *et al.* DNA methyltransferase 3B deficiency unveils a new pathological mechanism of pulmonary hypertension[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(50): eaba2470.
- [20] ZHANG L, WANG Y, WU GR, *et al.* Blockade of JAK2 protects mice against hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension by repressing pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2): e12742.
- [21] 盖祥云, 赵恩麒, 何彦峰, 等. 改善肺动脉高压中肺血管重构治疗策略的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(11): 1612-1616.
- [22] FARAHMAND F, MALIK A, SHARMA A, *et al.* Role of oxidative stress versus lipids in monocrotaline-induced pulmonary hypertension and right heart failure[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(22): e15090.
- [23] MIKHAEL M, MAKAR C, WISSA A, *et al.* Oxidative stress and its implications in the right ventricular remodeling secondary to pulmonary hypertension[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1233.
- [24] WEDGWOOD S, STEINHORN RH, LAKSHMINRUSIMHA S. Optimal oxygenation and role of free radicals in PPHN[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 142: 97-106.
- [25] YU H, LIU JJ, DONG YZ, *et al.* Anti-hypoxic effect of dihydroartemisinin on pulmonary artery endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(4): 840-846.
- [26] GALHOTRA P, PRABHAKAR P, MEGHWANI H, *et al.* Beneficial effects of fenofibrate in pulmonary hypertension in rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 449(1-2): 185-194.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-01-13;修回日期:2024-06-11)