

丙酸盐对大鼠心肌梗死后心脏重构的保护作用

李隽文 谢 轲 徐 辽 刘 育

摘 要 **目的** 探讨短链脂肪酸丙酸盐对大鼠心肌梗死(MI)后心脏重构的影响及可能的机制。**方法** 60只雄性大鼠随机分为对照组、MI组(模型组)、MI+丙酸盐组(丙酸盐组),每组各20只,其中模型组结扎冠状动脉前降支建立MI模型,丙酸盐组在建立MI模型后连续给予丙酸盐28天。28天后测量各组大鼠的血压、心率、左心室结构和功能、电生理指标和心率变异性。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠心率明显增快,左心室射血分数显著下降,左心室舒张末期内径显著增加;心室有效不应期离散度显著增加,心室颤动阈值明显下降,心电图T波峰-末间期显著延长;心率变异性低频成分及低频成分/高频成分显著增加,高频成分显著降低。与模型组比较,丙酸盐组上述指标可明显改善。**结论** 丙酸盐可改善大鼠心肌梗死后心脏重构,其机制可能与调控自主神经系统有关。

关键词 心血管病学 心肌梗死 心脏重构 自主神经系统

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.009

Protective Effect of Propionate on Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction in Rats. Li Diwen, Xie Ke, Xu Liao, et al. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of short-chain fatty acid propionate on cardiac remodeling after myocardial infarction (MI) in rats and its possible mechanism. **Methods** Sixty male rats were randomly divided into control group, MI group (model group), MI + propionate group (propionate group), with 20 rats in each group. The model group was ligated with the anterior descending coronary artery to establish an MI model. The propionate group was given propionate continuously for 28 days after the MI model was established. After 28 days, the blood pressure, heart rate, left ventricular structure and function, electrophysiological index and heart rate variability of each group of rats were measured. **Results** Compared with the control group, the model group rats' heart rate increased significantly, left ventricular ejection fraction decreased significantly, and left ventricular end-diastolic diameter increased significantly, ventricular effective refractory period dispersion increased significantly, ventricular fibrillation threshold decreased significantly, and ECG T The peak-to-terminal interval was significantly prolonged, and the low-frequency component and low-frequency component/high-frequency component of heart rate variability increased significantly, and the high-frequency component decreased significantly. Compared with the model group, the above indicators in the propionate group can be significantly improved. **Conclusion** Propionate can improve cardiac remodeling after myocardial infarction in rats, and its mechanism may be related to the regulation of the autonomic nervous system.

Key words Cardiology; Myocardial infarction; Cardiac remodeling; Autonomic nervous system

在全球范围内心脏骤停是成年人死亡的主要原因,绝大多数心脏骤停发生在患有心肌梗死(myocardial infarction, MI)的患者中^[1]。交感神经系统活性和迷走神经系统活性在MI后室性心律失常及心力衰竭的发生、发展中发挥着重要作用^[2]。因此调节

自主神经系统可成为预防心肌梗死后结构重构和电重构的重要手段。丙酸盐是由人体肠道菌群产生的一种短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs),它与自主神经系统的活性具有一定的相关性,既往研究发现,SCFAs对肠道内迷走神经末梢有直接作用,可直接激活迷走神经的传入神经纤维调节血压,保护心功能^[3,4]。本研究旨在讨论丙酸盐是否能够通过自主神经系统改善左心室心功能及抑制心肌梗死后室性心律失常的发生。

材料与方法

1. 实验动物与分组:健康雄性SD大鼠60只,体

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570459);湖北省卫生健康科研基金资助项目(WJ2021Q034)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:刘育,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:liuyul983@whu.edu.cn

质量为 200 ~ 250g,由湖南斯莱克景达公司提供(实验动物许可证号:SCXK 湘 2016 - 0002)。大鼠随机分为 3 组:①对照组($n = 20$),正常饲养,持续 28 天;②MI 组(模型组, $n = 20$),结扎冠状动脉前降支建立心肌梗死模型,正常饲养,持续 28 天;③MI + 丙酸盐组(丙酸盐组, $n = 20$),心肌梗死模型建立后,每日饮水中添加丙酸盐 250ml(200mmol/L),持续 28 天。

2. 心肌梗死模型的建立:使用 3% 戊巴比妥钠(30mg/kg)腹腔注射将大鼠麻醉。胸部碘伏常规消毒,切开皮肤后夹断第 3 ~ 4 肋骨,暴露心脏,结扎冠状动脉左前降支。心电图 I、aVL 导联 ST 段明显持续性抬高,结扎处以下左心室心肌颜色变白、收缩运动明显减弱,代表结扎成功。结扎完毕后逐层缝合切口,待动物自主呼吸恢复后拔除气管插管。

3. 无创血压监测:所有动物于造模后第 28 天在基础状态下使用无创血压仪测量收缩压、舒张压、平均动脉压以及心率并记录。仪器预热 20min 后,将大鼠装入固定盒内固定后放入动物固定架,大鼠尾部通过加压套插入至接近尾根部,使鼠尾刚好处于脉搏传感器的“脉搏信号传感片”上方,并使传感片紧贴鼠尾下方的尾动脉,待大鼠脉搏稳定后进行血压测量。

4. 超声心动图测量心脏结构和功能:所有动物于术后 28 天使用心脏超声仪测量心脏结构和功能。采用 Vivid7 多功能超声诊断仪(美国 GE 公司)行经胸廓的二维和多普勒超声心动图检查,测量左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)和左心室缩短分数(LVFS)。

5. 电生理检测:(1) T 波峰 - 末间期(Tpeak - Tend):检测大鼠取平卧位,使用 LEAD7000 多导记录仪记录体表心电图,选取 II 导联图形进行 Tpeak -

Tend 分析。测量 T 波的顶点至 T 波末尾的时间即为 Tpeak - Tend。(2) 有效不应期(ERP):将刺激电极置于梗死周边区、心底部、左心室游离壁测定 ERP。所有刺激发放为电压 3V 时长 2ms 矩形方波,刺激电压为 2 倍起搏阈值。每 8 个 S1 后发放 1 个 S2 刺激,S1S2 配对间期从 100ms 开始,以 10ms 步长递减,到达心室 ERP 后从上 1 个配对间期以 2ms 步长递减,直至到达 ERP。心室 ERP 的离散度用变异系数(CV)评价,即为上述 6 个测量部位的标准差/均数。(3) 心室颤动阈值(VFT):刺激电极于右心室心间部施加刺激(单次刺激 5s,间隔 2s),以每次增加 1V 的速度递增,则能诱发心室颤动的最低电压为心室颤动阈值。

6. 心率变异性率(HRV):分析所有动物于术后 28 天记录 5min 体表心电图进行 HRV 分析以下变量:高频成分(high - frequency, HF)(0.75 ~ 2.50Hz)、低频成分(low - frequency, LF)(0.20 ~ 0.75Hz)及 LF/HF。

7. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,连续性变量以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素、多因素方差分析,分类变量以分数表示,采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠血流动力学、左心室结构和功能的比较:与对照组比较,模型组大鼠心率明显升高,左心室射血分数、左心室缩短分数显著下降,LVEDV 及 LVEDd 显著上升;与模型组比较,丙酸盐组心率明显降低,左心室射血分数、左心室缩短分数显著上升,LVEDV 及 LVEDd 显著下降(表 1)。

表 1 3 组大鼠心率、血压及左心室结构和功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心率 (次/分)	收缩压 (mmHg ^Δ)	舒张压 (mmHg)	平均动脉压 (mmHg)	左心室射血 分数(%)	左心室缩短 分数(%)	LVEDV(ml)	LVEDd(mm)
对照组	352 ± 14	121 ± 7	88 ± 11	99 ± 8	89.83 ± 2.72	53.64 ± 5.01	0.38 ± 1.52	5.36 ± 0.74
模型组	366 ± 19 [*]	107 ± 11	81 ± 10	90 ± 10	41.46 ± 8.84 ^{**}	17.74 ± 4.37 [*]	1.04 ± 0.28 ^{**}	7.73 ± 0.74 ^{**}
丙酸盐组	325 ± 24 [#]	111 ± 5	80 ± 10	90 ± 8	67.05 ± 5.71 [#]	32.63 ± 3.99 [#]	0.49 ± 0.11 [#]	5.97 ± 0.56 [#]

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.01$;^Δ1mmHg = 0.133kPa

2. 各组大鼠电生理指标的比较:与对照组比较,模型组左心室游离壁 ERP 有下降趋势,差异无统计学意义,CV - ERP 显著增加,VFT 显著下降,Tpeak - Tend 间期显著延长;与模型组比较,丙酸盐组心底部及左心室游离壁 ERP 显著延长,CV - ERP 显著减小,

VFT 显著增加,Tpeak - Tend 间期显著缩短(表 2)。

3. 各组大鼠心率变异性的比较:与对照组比较,模型组的 LF 及 LF/HF 显著增加,HF 显著降低;与模型组比较,丙酸盐组的 LF、LF/HF 显著降低,HF 显著升高(表 3)。

表 2 3 组大鼠的电生理指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ERP(/ms)			CV - ERP	VFT(V)	Tpeak - Tend(ms)
	周边区	心底部	左心室游离壁			
对照组	58.3 ± 1.5	57.3 ± 3.3	61.0 ± 3.8	3.20 ± 1.78	18.2 ± 1.5	19.33 ± 7.20
模型组	89.3 ± 8.6	60.3 ± 3.4	57.0 ± 5.9	21.14 ± 4.54 **	8.2 ± 2.4 *	47.93 ± 5.78 **
丙酸盐组	77.3 ± 5.9	68.0 ± 4.6 [#]	67.0 ± 5.8 [#]	8.54 ± 3.03 *** [#]	15.2 ± 3.2 [#]	32.35 ± 9.09 [#]

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.01$

表 3 3 组大鼠的心率变异性的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LF(nu)	HF(nu)	LF/HF
对照组	55.26 ± 3.78	46.72 ± 3.89	1.198 ± 0.188
模型组	77.77 ± 3.89 *	28.73 ± 3.74 *	2.670 ± 0.522 *
丙酸盐组	53.61 ± 8.63 [#]	49.73 ± 8.26 [#]	1.131 ± 0.336 [#]

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.01$

讨 论

本研究发现,丙酸盐可以明显改善 MI 大鼠结构重构和电重构,即改善大鼠左心室结构和功能、延长 ERP、减少 CV - ERP、增加 VFT、延长 Tpeak - Tend 间期。心率和心率变异性结果提示其作用可能与自主神经系统的调控有关。

既往研究发现,发生 MI 后,患者仍有心力衰竭和心源性猝死的风险,严重的左心室收缩功能下降和室性心律失常是 MI 患者心源性猝死的主要原因^[5]。这些患者的心力衰竭表型是由心室结构重构所引起的,其中包括胶原蛋白沉积、纤维化、肥大以及心室结构的改变,深刻影响着心室功能和患者的预后^[6]。室性心率失常的发生主要与 MI 后电重构有关^[7]。多项研究结果显示自主神经系统的失衡(如交感神经的过度激活)是导致上述病理变化的重要因素^[8,9]。因此,抑制交感神经系统、激活迷走神经系统目前已成为预防该不良后果的手段和方式,如 β - 肾上腺素能受体拮抗剂药物的使用、左侧星状神经节化学消融、迷走神经刺激(VNS)等^[10,11]。SCFAs 由人体肠道菌群通过发酵饮食中不易消化的碳水化合物产生,主要包含乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,其调节宿主生物学反应的机制主要是通过 G 蛋白偶联受体(GPCR)进行信号转导,包括 GPR41 和 GPR43,这些受体在肠道系统中高度表达^[12,13]。研究发现,SCFAs 可通过激活 GPR41 来刺激肠道迷走神经传入神经元,调节胃肠激素的分泌、抑制食物摄取以改善肥胖,或者影响大脑活动及相关神经精神疾病,如抑郁症、帕金森病等^[14~16]。在心血管疾病中,既往研究证明,丙酸盐也可通过结合 GPR41 直接作用于肠道内迷走神经末梢、激活迷走神经传入神经纤维来降低血压,

从而保护心脏功能^[17,18]。

本研究发现,与模型组比较,丙酸盐组大鼠左心室射血分数、左心室缩短分数显著上升,LVEDV 及 LVEDd 显著下降,说明丙酸盐可改善 MI 大鼠左心室结构和功能,在缓解 MI 后心脏结构重构上发挥重要作用。为了探索丙酸盐是否对 MI 后电重构有一定的影响,本研究分别检测了各组大鼠的 VFT、心室复极离散度以及不同部位的 ERP 并计算了 CV - ERP,其中 Tpeak - Tend 间期可代表心室复极离散度。笔者发现,与对照组比较,模型组大鼠 ERP 有下降趋势,CV - ERP 显著增加、VFT 显著下降、Tpeak - Tend 间期则显著延长,但模型组大鼠上述指标均可以得到明显改善。因此,丙酸盐可以明显改善 MI 后心室电生理性质,具有潜在的抗室性心律失常的作用。

心率变异性(HRV)可评估自主神经系统功能和心血管疾病患者的风险^[19]。既往研究发现,HRV 异常的 MI 患者死亡风险会大大增加,同时它与 MI 后室性心律失常的发生、发展关系密切^[20]。在本实验中笔者监测了各组大鼠的 LF、HF 及 LF/HF,分别可作为交感神经活性、迷走神经活性及交感迷走神经平衡的相关参数^[21]。结果显示,与对照组比较,模型组的 LF 及 LF/HF 显著增加,HF 显著降低。连续使用丙酸盐 28 天后可以显著增加 HF,降低 LF 及 LF/HF。由此可推测,丙酸盐可能具有激活迷走神经系统、改善由慢性心肌梗死带来的交感与迷走神经不平衡的作用。

心率(HR)可作为评估 MI 患者长期预后和 MI 后 HF 病死率的指标^[22]。既往研究发现,在 MI 后随访的晚期阶段(MI 后 1 ~ 2 个月),HR 升高会引起心排出量的下降,HR 降低则可伴随着心肌收缩力、舒张力、射血分数及 LVEDV 的改善^[23]。本研究结果显示,与模型组比较,丙酸盐组的心率显著下降。既往研究提示,迷走神经在调节心率方面发挥主要作用,因此这一发现可进一步支持丙酸盐可能影响了迷走神经,从而改善慢性 MI 后心功能和预后。

本研究存在的不足:①本研究仅提示了丙酸盐作

用于迷走神经系统产生对心肌梗死后心脏重构的良性影响,其具体机制和相关分子信号通路尚不清楚;②本研究未进一步探讨丙酸盐对心脏重构影响机制中除神经调控以外的机制;③本研究未评估丙酸盐发挥作用的最佳剂量。

综上所述,本研究表明,丙酸盐可改善大鼠心肌梗死后心脏重构,其机制可能与调节心脏自主神经平衡有关。

参考文献

- Zaman S, Kovoor P. Sudden cardiac death early after myocardial infarction: pathogenesis, risk stratification, and primary prevention[J]. *Circulation*, 2014, 129(23): 2426–2435
- Jardine DL, Charles CJ, Frampton CM, *et al.* Cardiac sympathetic nerve activity and ventricular fibrillation during acute myocardial infarction in a conscious sheep model[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H433–H439
- Bruning J, Chapp A, Kaurala GA, *et al.* Gut microbiota and short chain fatty acids: influence on the autonomic nervous system[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(1): 91–95
- Onyszkiewicz M, Gawrys – Kopczynska M, Konopelski P, *et al.* Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon – vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(11–12): 1441–1453
- De Luca L. Established and emerging pharmacological therapies for post – myocardial infarction patients with heart failure: a review of the evidence[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(5): 723–735
- Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(8): 71
- Driessen HE, van Veen TAB, Boink GJJ. Emerging molecular therapies targeting myocardial infarction – related arrhythmias[J]. *Europace*, 2017, 19(4): 518–528
- Zhang WH, Zhou QN, Lu YM, *et al.* Renal denervation reduced ventricular arrhythmia after myocardial infarction by inhibiting sympathetic activity and remodeling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(20): e9938
- Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2015, 40(4): 133–200
- 谢珂, 周明敏, 何燕, 等. 左侧星状神经节化学消融对犬急性心肌梗死后室性心律失常的影响[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(8): 29–32

- Huang J, Qian J, Yao W, *et al.* Vagus nerve stimulation reverses ventricular electrophysiological changes induced by hypersympathetic nerve activity[J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(3): 239–248
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, *et al.* Host – gut microbiota metabolic interactions[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262–1267
- Tan J, McKenzie C, Potamitis M, *et al.* The role of short – chain fatty acids in health and disease[J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91–119
- Goswami C, Iwasaki Y, Yada T. Short – chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 57: 130–135
- Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(6): 552–558
- Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: the role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases[J]. *Neurochem Int*, 2018, 120: 149–163
- Bartolomeus H, András B, Mina Y, *et al.* Short – chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1407–1421
- Bruning J, Chapp A, Kaurala GA, *et al.* Gut microbiota and short chain fatty acids: influence on the autonomic nervous system[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(1): 91–95
- Zhu Y, Yang X, Wang Z, *et al.* An evaluating method for autonomic nerve activity by means of estimating the consistency of heart rate variability and QT variability[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2014, 61(3): 938–945
- Zhang Y, Wang J, Xu Y. Value of heart rate variability on dynamic electrocardiogram in predicting ventricular fibrillation in elderly acute myocardial infarction patients[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3488–3494
- Cardoso S, Silva MJ, Guimarães H. Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability[J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(7): 1053–1063
- Dobre D, Kjekshus J, Rossignol P, *et al.* Heart rate, pulse pressure and mortality in patients with myocardial infarction complicated by heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 181–185
- Paterek A, Kepska M, Kołodziejczyk J, *et al.* Acute heart rate – dependent hemodynamic function of the heart in the post – myocardial infarction rat model: change over time[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(10): 1341–1349

(收稿日期: 2021–01–24)

(修回日期: 2021–03–09)

(接第 146 页)

- Ahn JK, Hwang J, Hwang JH, *et al.* The association between serum uric acid and asymptomatic intracranial arterial stenosis in middle – aged Koreans[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(1): 14–22
- Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12(1): 44–51
- Baldwin W, Mcrae S, Marek G, *et al.* Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome[J]. *Diabetes*, 2011, 60(4): 1258–1269
- Yamashita M, Oka K, Tanaka K. Cervico – cephalic arterial thrombi and thromboemboli in moyamoya disease – possible correlation with progressive intimal thickening in the intracranial major arteries[J]. *Stroke*, 1984, 15(2): 264–270
- De Moerloose P, Boehlen F, Neerman – Arbez M. Fibrinogen and the

- risk of thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(1): 7–17
- Tang RB, Dong JZ, Yan XL, *et al.* Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(11): 1415–1421
- Liu X, Wang H, Huang C, *et al.* Association between platelet distribution width and serum uric acid in Chinese population[J]. *Biofactors*, 2019, 45(3): 326–334
- Cheng X, Liu T, Ma L, *et al.* Prothrombotic effects of high uric acid in mice via activation of MEF2C – dependent NF – kappaB pathway by upregulating let – 7c[J]. *Aging: Albany NY*, 2020, 12(18): 17976–17989
- Liu MY, Hu DY. The predictive value of serum advanced fibrinogen and uric acid for acute coronary event risk[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006, 86(10): 678–680

(收稿日期: 2021–01–18)

(修回日期: 2021–03–15)