

阿托伐他汀抑制代谢综合征诱导的小鼠心脏重构

蔡嘉莉 汪霞 尹安雯 沈烨娇 肖青青 沈玲红[△] 何奔

(上海交通大学附属胸科医院心血管内科 上海 200030)

【摘要】 目的 探究阿托伐他汀(Atorvastatin, ATO)在高脂饮食(high fat diet, HFD)和N-硝基-L-精氨酸甲酯(N-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME)双打击诱导的小鼠代谢紊乱和心脏重构中的作用。**方法** 采用HFD+L-NAME构建代谢综合征诱导小鼠心脏重构模型。将C57BL/6J小鼠随机分为对照组(Chow)、模型组(HFD+L-NAME+Vehicle)、10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ATO组(HFD+L-NAME+ATO10)和20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ATO组(HFD+L-NAME+ATO20),每组6只。监测各组小鼠空腹血糖、葡萄糖耐量试验、4项血脂水平、体重和血压的变化。造模12周后,通过心脏超声评估小鼠心功能改变。通过心脏病理切片HE染色观察小鼠心脏形态和室壁厚度改变,马松染色观察心脏纤维化程度改变,小麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)免疫荧光观察心肌大小改变。通过Western blot检测小鼠心脏Collagen I和 α -SMA蛋白表达改变。**结果** 与模型组比较,ATO可降低HFD+L-NAME诱导的小鼠空腹血糖升高($P=0.006$, $F=5.56$),维持血糖和血脂稳态,同时抑制小鼠体重($P<0.001$, $F=11.75$)和血压升高。心超结果显示,ATO改善HFD+L-NAME诱导的小鼠心排出量下降($P<0.001$, $F=23.56$)。WGA和Western blot结果显示,ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠心脏室壁增厚($P<0.001$, $F=11.75$)、纤维化增加($P=0.002$, $F=10.95$)、心肌肥大($P<0.001$, $F=40.08$)、Collagen I ($P=0.014$, $F=4.49$)和 α -SMA ($P=0.004$, $F=6.28$)蛋白表达升高。**结论** ATO改善HFD+L-NAME诱导的小鼠糖脂代谢异常、肥胖和高血压,抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠心脏重构。

【关键词】 阿托伐他汀(ATO); 代谢综合征; 心脏重构; 小鼠

【中图分类号】 R541.8 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.05.001

Atorvastatin inhibits mice cardiac remodeling induced by metabolic syndrome

CAI Jia-li, WANG Xia, YIN An-wen, SHEN Ye-jiao, XIAO Qing-qing, SHEN Ling-hong[△], HE Ben
(Department of Cardiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

【Abstract】 Objective To investigate the role of Atorvastatin (ATO) in mice with metabolic disorders and cardiac remodeling induced by high fat diet (HFD) and N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). **Methods** HFD+L-NAME was used to construct the mice cardiac remodeling model induced by metabolic syndrome. C57BL/6 mice were randomly divided into the control group (Chow), the model group (HFD+L-NAME + Vehicle), the 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ATO group (HFD+L-NAME+ATO10) and the 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ATO group (HFD+L-NAME+ATO20). The changes of fasting blood glucose, glucose tolerance test, blood lipid levels, body weight and blood pressure in mice were monitored. After 12 weeks of modeling, cardiac function of the mice was evaluated by Echo. HE staining was used to observe the changes of heart morphology and ventricular wall thickness, and Masson staining was used to observe the changes of cardiac fibrosis. The changes of myocardial size were observed by WGA immunofluorescence, and the

国家自然科学基金(81770428)

[△]Corresponding author E-mail: rjshenlinghong@126.com

网络首发时间:2021-09-07 17:30:33 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20210907.1551.002.html>

protein expressions of Collagen I and α -SMA were detected by Western blot. **Results** Compared with the model group, Atorvastatin reduced the HFD+L-NAME induced fasting glucose increase ($P=0.006$, $F=5.56$), maintained blood glucose and lipid homeostasis, and inhibited the increase of body weight ($P<0.001$, $F=11.75$) and blood pressure in mice. Echo results showed that Atorvastatin improved HFD+L-NAME induced the mice cardiac output reduction ($P<0.001$, $F=23.56$). The results of WGA and protein immunoblotting showed that Atorvastatin inhibited HFD+L-NAME induced cardiac wall thickness increased ($P<0.001$, $F=11.75$), myocardial fibrosis increased ($P=0.002$, $F=10.95$), myocardial hypertrophy ($P<0.001$, $F=40.08$), Collagen I ($P=0.014$, $F=4.49$) and α -SMA ($P=0.004$, $F=6.28$) protein expression increased in mice. **Conclusion** Atorvastatin improves the abnormal glucose and lipid metabolism, obesity and hypertension induced by HFD+L-NAME, and inhibits the cardiac remodeling induced by HFD+L-NAME in mice.

【Key words】 Atorvastatin (ATO); metabolic syndrome; cardiac remodeling; mouse

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81770428).

心血管代谢综合征(cardiometabolic syndrome, CMS)是指一系列代谢性疾病和心血管疾病,包括肥胖、葡萄糖耐量降低和高血压等疾病。随着人口老龄化以及不良生活方式流行,CMS患者数量占全世界人口的25%^[1],且持续上升,这增加了心力衰竭的发病风险^[2]。代谢综合征会引起机体代谢紊乱,继而引起系统性炎症和心脏重构,最终发展为心力衰竭^[3]。目前,对于合并代谢综合征的心力衰竭患者缺乏有效的治疗手段。

阿托伐他汀(Atorvastatin, ATO)是羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,是降低血清胆固醇水平和临床预防心血管疾病的最常用处方药物之一,主要作用是通过降脂、抗炎、抗氧化应激和改善内皮功能等发挥心血管保护作用^[4]。他汀对心力衰竭的作用存在悖论:能够预防心力衰竭的进展,但是不能降低心力衰竭的发病率和死亡率^[5]。这可能与他汀在合并代谢综合征的心力衰竭和慢性心力衰竭中作用效果不一致有关。临床数据显示,他汀能够降低合并代谢综合征的心力衰竭患者的死亡率^[6-7],合并代谢综合征的心力衰竭通常是射血分数保留的心力衰竭。两项大型随机对照临床试验CORONA和GISSI-HF结果显示他汀对慢性心力衰竭的作用效果不佳,使我们忽略了它可能在特定亚型心力衰竭中的作用。

目前对于ATO的研究主要集中在单因素发病的疾病模型中,如糖尿病^[8]、高脂^[9]和自发性高血压^[10]等引起的心脏重构。本研究采用双打击模型^[11],该模型更符合临床代谢综合征诱导心脏重构的动

物模型,从而探究ATO是否能够延缓代谢综合征诱导心脏重构的进展。

资 料 和 方 法

实验动物及分组 本研究使用8~10周龄雄性C57BL/6J小鼠,购自北京维通利华公司,生产许可号:SCX(沪)2017-0011。小鼠饮食供应充足,饲养环境室温和相对湿度恒定。24只小鼠使用随机数字法分为4组,每组6只。每组之间的小鼠初始体质量差异无统计学意义。动物实验符合上海交通大学医学院实验动物福利伦理委员会的要求。通过给予高脂饮食(high fat diet, HFD)(60 kcal%脂肪+20 kcal%碳水化合物+20 kcal%蛋白质, Research Diet D12492)和含0.5 g/L N-硝基-L-精氨酸甲酯(N-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME, 美国Sigma公司)的饮用水造模(图1)。对照组(Chow)给予正常饮食和饮水,每日给予等体积溶剂灌胃;模型组给予HFD和L-NAME饮水,每日给予等体积溶剂(Vehicle)灌胃;低剂量组(ATO10)给予HFD和L-NAME饮水,每日给予10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ATO(MCE目录号:HY-17379)灌胃;高剂量组(ATO20)给予HFD和L-NAME饮水,每日给予20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ATO灌胃。动物造模时间和给药时间均为12周,小鼠无死亡。

血压测量 造模结束前1周开始进行血压监测,让小鼠适应测血压的过程,减少后续应激反应对实验的影响。采用尾静脉压测量法测量小鼠血压。

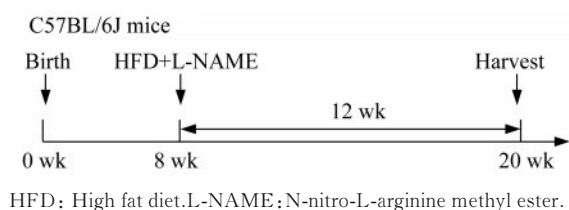


图1 代谢综合征诱导下小鼠心脏重构模型建立

Fig 1 The establishment of cardiac remodeling model induced by metabolic syndrome in mice

葡萄糖耐量实验 禁食12 h后,通过鼠尾静脉血测量空腹血糖水平,腹腔注射2 g/kg葡萄糖溶液后15、30、60和120 min,分别测量血糖水平(mg/L)。

血脂四项测定 眼球取血法留取全血,静置离心,分离血清,测定血清中胆固醇(cholesterol, CHO)、三酰甘油(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的含量(mmol/L)。

小鼠心脏超声 将频率为5.0~11.0 MHz的超声心动图探头置于胸骨旁短轴。记录左室乳头肌水平M型超声心动图,测量左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)、左心室的短轴缩短率(fractional shortening, FS)、心输出量(cardiac output, CO)和每搏输出量(stroke volume, SV)等指标。

动物取材、心脏病理 造模12周后,称量小鼠终末体质量。小鼠麻醉后进行心脏灌注,用滤纸吸干多余水分,称量心脏重量(heart weight, HW)后多聚甲醛固定。取小鼠左侧胫骨(tibia length, TL),用游标卡尺测量胫骨长度。固定好的心脏组织进行石蜡包埋,从冠状面进行切片,厚度为6 μ m。切片进行HE染色、马松化学染色和WGA免疫荧光染色。

Western blot检测 提取心脏组织蛋白,使用BCA法测定蛋白浓度。蛋白样品上样后电泳分离,电转至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭后,与一抗Collagen I (Ab270993 1:1 000)、 α -SMA (Ab124964 1:1 000)、 α -Tubulin (Beyotime AF0001 1:1 000) 4 $^{\circ}$ C孵育过夜。TBST洗去一抗后,室温下二抗孵育60 min。TBST洗去二抗后进行显影。

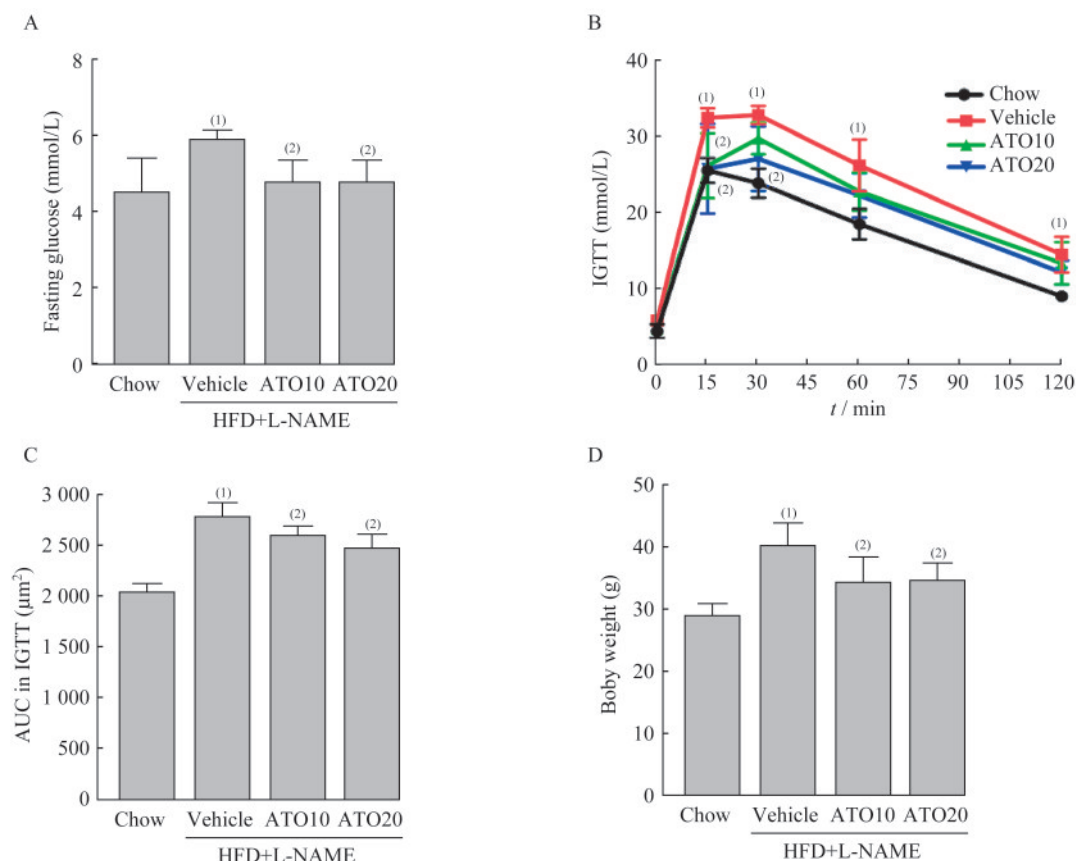
统计学方法 用SPSS19.0软件进行统计分析,定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间差异采用One-way ANOVA方法分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠糖代谢异常和肥胖 造模12周后,模型组小鼠空腹血糖较对照组升高[Chow vs. Vehicle: (4.98 \pm 0.91) mmol/L vs. (5.57 \pm 0.26) mmol/L, $P=0.005$]。ATO10组和ATO20组的空腹血糖均较模型组降低[ATO10 vs. Vehicle: (4.77 \pm 0.60) mmol/L vs. (5.57 \pm 0.26) mmol/L, $P=0.002$; ATO20 vs. Vehicle: (5.07 \pm 0.43) mmol/L vs. (5.57 \pm 0.26) mmol/L, $P=0.003$; $F=5.56$] (图2A)。IGTT结果显示,模型组引起的血糖波动大于ATO10组和ATO20组,ATO10组在注射葡萄糖15 min后,血糖升高程度较模型组降低($P=0.006$), ATO20组在注射葡萄糖15 min($P=0.002$)及30 min($P=0.010$)后均能降低血糖波动幅度(图2B、2C)。ATO降低高脂引起的体质量增加程度[Chow vs. Vehicle: (28.78 \pm 1.99) g vs. (40.03 \pm 3.76) g, $P < 0.05$; ATO10 vs. Vehicle: (34.10 \pm 4.06) g vs. (40.03 \pm 3.76) g, $P=0.025$; ATO20 vs. Vehicle: (34.32 \pm 2.92) g vs. (40.03 \pm 3.76) g, $P=0.015$; $F=11.75$](图2D),且与摄食量无关。

ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠脂质代谢异常 造模12周后,测定各组小鼠4项血脂水平(表1):与模型组相比,ATO10组和ATO20组抑制HFD+L-NAME诱导的循环CHO、TG和HDL含量升高($P < 0.05$,图3A~3C)。4组小鼠的血清LDL含量未见差异(图3D)。

ATO降低HFD+L-NAME诱导的小鼠血压升高 造模12周后,模型组收缩压明显升高,ATO20组能够降低HFD+L-NAME引起的收缩压升高[ATO20 vs. Vehicle: (128.46 \pm 6.79) mmHg vs. (141.52 \pm 4.42) mmHg, $P=0.003$](图4A)。模型组的平均动脉压较对照组升高,ATO10组和ATO20组的平均动脉压均有下降[ATO10 vs. Vehicle: (109.18 \pm 4.88) mmHg vs. (117.53 \pm 3.48) mmHg, $P=0.007$; ATO20 vs. Vehicle: (97.17 \pm 7.51) mmHg vs. (117.53 \pm 3.48) mmHg, $P < 0.001$; $F=59.76$](图4B)。与模型组比较,ATO10组和ATO20组均能降低HFD+L-NAME引起的舒张压升高[ATO10 vs. Vehicle: (94.89 \pm 6.85) mmHg vs. (104.29 \pm 5.18) mmHg, $P=0.023$; ATO20 vs. Vehicle: (83.53 \pm



IGTT: Intraperitoneal glucose tolerance test. ⁽¹⁾vs. Chow group, ⁽²⁾vs. Vehicle group, $P < 0.05$ ($n=6$).

图2 ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠糖代谢异常和肥胖

Fig 2 ATO inhibited abnormal glucose metabolism and obesity induced by HFD+L-NAME in mice

表1 ATO改善HFD+L-NAME诱导的小鼠血脂紊乱

Tab 1 ATO inhibited abnormal lipid metabolism induced by HFD+L-NAME in mice

($\bar{x} \pm s$)

Lipid	Chow group	Vehicle group	ATO10 group	ATO20 group	F value
CHO (mmol/L)	2.13 ± 0.17	4.98 ± 0.49 ⁽¹⁾	2.53 ± 0.95 ⁽²⁾	2.63 ± 0.47 ⁽²⁾	28.04
TG (mmol/L)	0.88 ± 0.18	1.45 ± 0.27 ⁽¹⁾	0.92 ± 0.32 ⁽²⁾	0.85 ± 0.12 ⁽²⁾	8.46
HDL (mmol/L)	1.16 ± 0.14	2.18 ± 0.35 ⁽¹⁾	1.36 ± 0.39 ⁽²⁾	1.39 ± 0.28 ⁽²⁾	13.15
LDL (mmol/L)	0.49 ± 0.11	1.43 ± 0.05	0.43 ± 0.15	0.43 ± 0.15	0.41

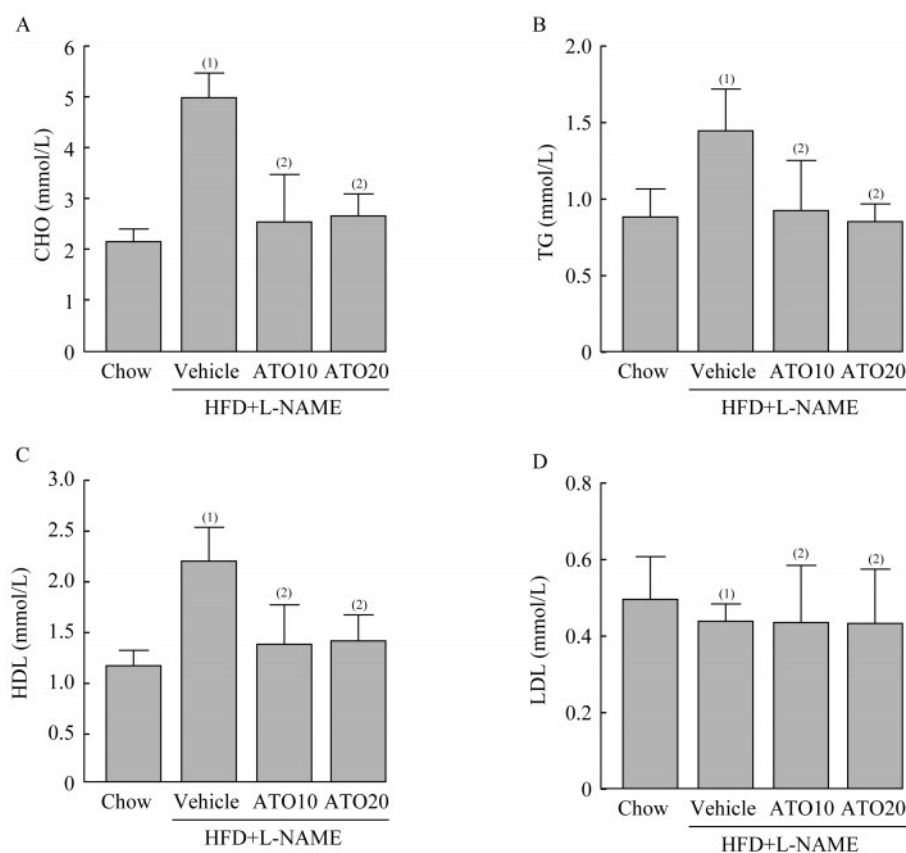
CHO: Cholesterol; TG: Triglycerides; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein. ⁽¹⁾vs. Chow group, ⁽²⁾vs. Vehicle group, $P < 0.05$ ($n=6$).

7.66) mmHg vs. (104.29 ± 5.18) mmHg, $P < 0.001$; $F=32.16$](图4C)。

ATO改善HFD+L-NAME诱导的小鼠心输出量下降 各组小鼠之间的LVEF和FS均未见明显差异(图5A、5B)。模型组的CO和SV较对照组下降($P < 0.05$)。ATO10组和ATO20组CO[ATO10 vs. Vehicle: (0.50 ± 0.06) mg·kg⁻¹·d⁻¹ vs. (0.43 ± 0.06) mg·kg⁻¹·d⁻¹, $P=0.003$; ATO20 vs. Vehicle: (0.50 ± 0.09) mg·kg⁻¹·d⁻¹ vs. (0.43 ± 0.06) mg·kg⁻¹·d⁻¹, $P=0.017$; $F=23.56$](图5C)和SV (ATO10 vs. Vehicle:

(1.01 ± 0.10) μL/g vs. (0.89 ± 0.11) μL/g, $P=0.002$; ATO20 vs. Vehicle: (1.05 ± 0.20) μL/g vs. (0.89 ± 0.11) μL/g, $P=0.012$; $F=16.42$]水平均提高(图5D)。

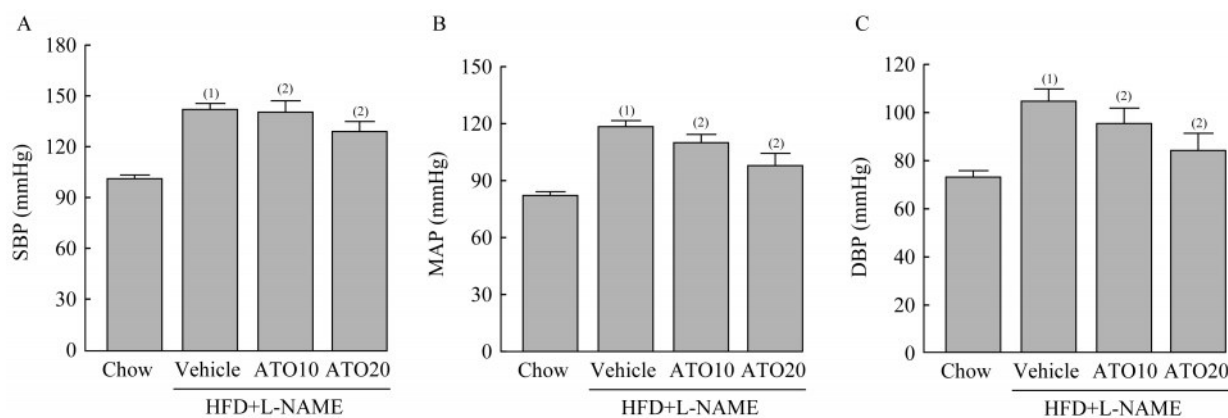
ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠心脏重构形态学改变 通过HE和Masson染色观察心脏组织病理学改变:与对照组比较,模型组出现明显的室壁增厚和心脏纤维化;与模型组比较,ATO10组和ATO20组的心脏室壁厚度($P < 0.001$, $F=27.06$)(图6A)和Masson染色阳性区域均减少($P=0.002$,



CHO: Cholesterol; TG: Triglycerides; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein. ⁽¹⁾vs. Chow group, ⁽²⁾vs. Vehicle group, $P < 0.05$ ($n=6$).

图3 ATO改善HFD+L-NAME诱导的小鼠血脂紊乱

Fig 3 ATO inhibited abnormal lipid metabolism induced by HFD-L-NAME in mice



SBP: Systolic blood pressure; MAP: Mean arterial pressure; DBP: Diastolic blood pressure. ⁽¹⁾vs. Chow group, ⁽²⁾vs. Vehicle group, $P < 0.05$ ($n=6$).

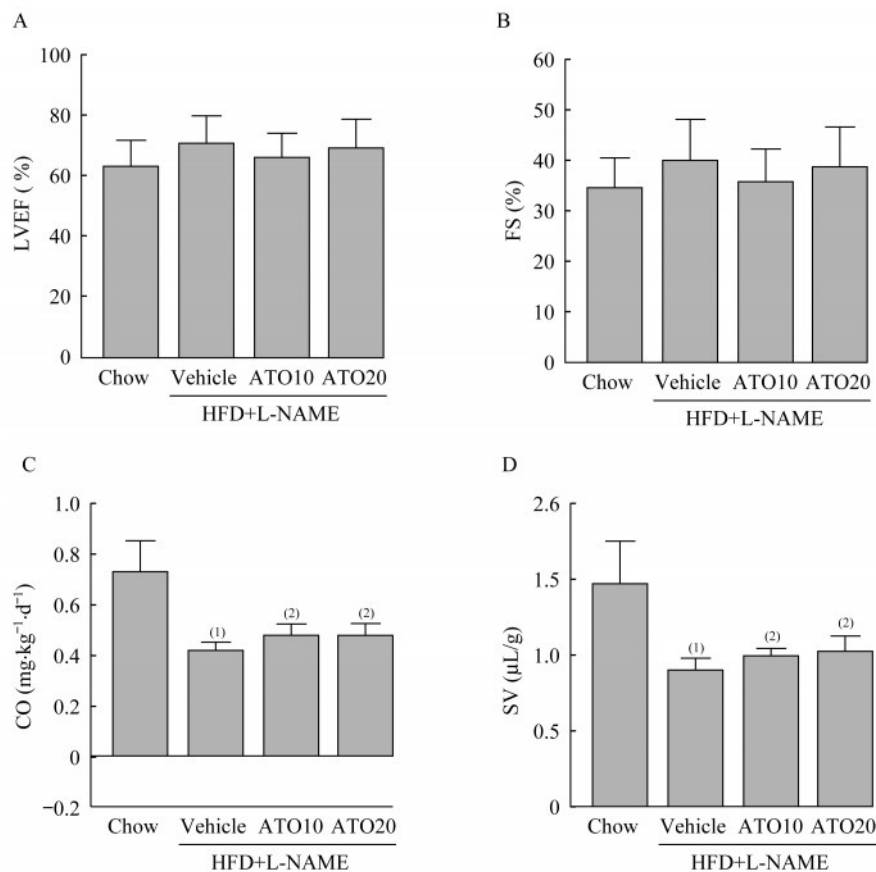
图4 ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠血压升高

Fig 4 ATO inhibited HFD+L-NAME induced hypertension in mice

$F=10.95$)(图6B)。造模12周后,WGA染色结果显示,模型组的心肌横截面积较对照组增大。ATO10组和ATO20组的心肌横截面积均较模型组缩小[ATO10 vs. Vehicle: $(543.65 \pm 43.24) \mu\text{m}^2$ vs. $(698.41 \pm 79.34) \mu\text{m}^2$, $P=0.002$; ATO20 vs. Vehicle:

$(469.24 \pm 31.94) \mu\text{m}^2$ vs. $(698.41 \pm 79.34) \mu\text{m}^2$, $P < 0.05$; $F=40.08$](图6C)。

ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠心脏重构相关蛋白改变 Collagen I和 α -SMA是心脏重构的重要标记物。模型组Collagen I和 α -SMA蛋白



LVEF: Left ventricular ejection fraction; FS: Fractional shortening; CO: Cardiac output; SV: Stroke volume. ⁽¹⁾ vs. Chow group, ⁽²⁾ vs. Vehicle group, $P < 0.05$ ($n=6$).

图5 ATO改善HFD+L-NAME诱导的小鼠心输出量下降

Fig 5 ATO alleviated heart output reduction induced by HFD-L-NAME in mice

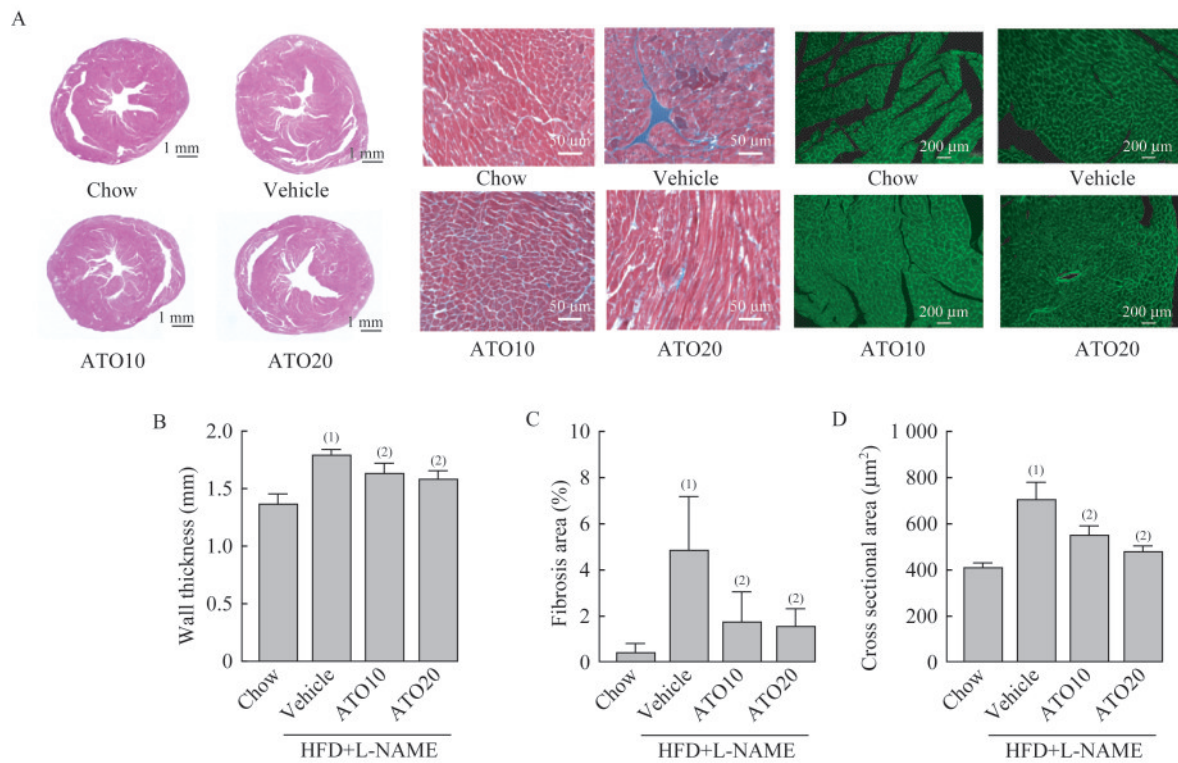
表达水平均升高(图7A),使用ATO后,ATO10组和ATO20组Collagen I蛋白表达水平较模型组下降(ATO10 vs. Vehicle: $P=0.013$; ATO20 vs. Vehicle: $P=0.022$; $F=4.49$)(图7B),ATO10组和ATO20组的 α -SMA蛋白表达水平均较模型组下降(ATO10 vs. Vehicle: $P=0.010$; ATO20 vs. Vehicle: $P=0.018$; $F=6.28$)(图7C)。ATO10组和ATO20组的HW/TL均较模型组降低[ATO10 vs. Vehicle: (8.18 ± 0.54) mg/mm vs. (8.98 ± 0.57) mg/mm, $P=0.030$; ATO20 vs. Vehicle: (8.09 ± 0.45) mg/mm vs. (8.98 ± 0.57) mg/mm, $P=0.013$; $F=11.41$](图7D)。

讨论

本研究的结果显示ATO对HFD+L-NAME诱导的代谢紊乱有调节作用,可抑制心脏重构进展。本研究采用的是双打击模型^[11-12],L-NAME可引起小鼠高血压,高脂饮食可引起肥胖以及糖耐量受

损,多种高危因素同时存在,更符合合并代谢紊乱的心力衰竭患者的临床表现。

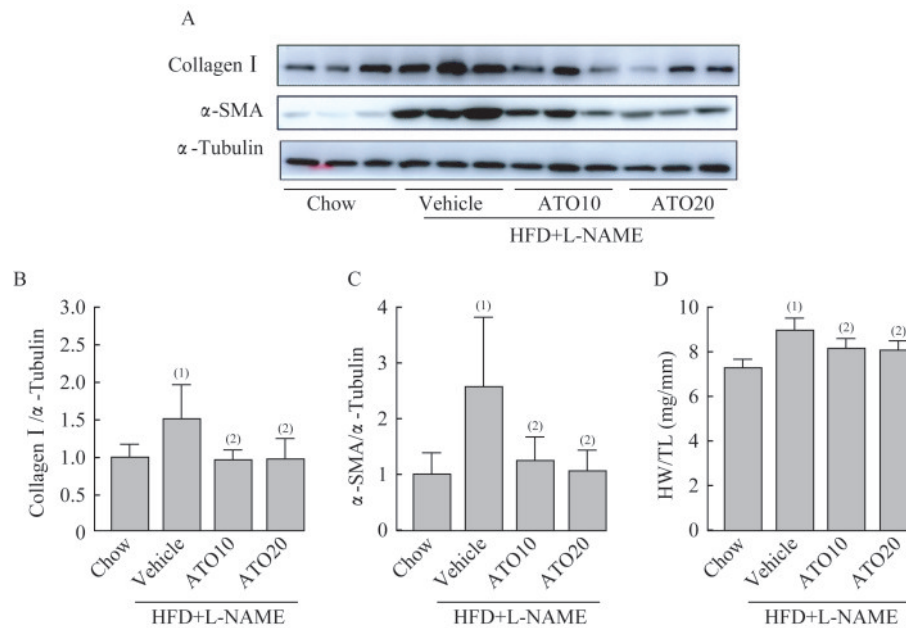
本研究结果表明ATO可改善小鼠葡萄糖耐量受损和降低高脂引起的体重增加。目前关于ATO对于血糖的调节还存在争议。不同研究中使用的不同类型的他汀类药物、给药时间长短不同以及对人群和动物模型不同对胰岛素抵抗程度的影响也随之改变。本研究的结果显示:在血糖调节方面,ATO能够降低小鼠空腹血糖,维持血糖稳态,降低血糖升高的峰值,但是血糖下降无明显差异。由于未检测胰岛素分泌水平且未行胰岛素抵抗试验,调节血糖的具体机制不明。本研究采用双打击模型,L-NAME和高脂饮食均会引起iNOS表达增高,从而引起胰岛素抵抗^[11]。iNOS是重要的代谢调节酶,与胰岛素抵抗密切相关^[3]。该模型不仅模拟了代谢综合征诱导的心脏重构,同时合并有非酒精性脂肪肝^[12]。他汀影响血糖代谢的两个主要机制可



A: Representative images of hematoxylin-eosin (HE), Masson's trichrome (MT) and wheat germ agglutinin (WGA) staining in different experimental groups; B: HE quantification of ventricular wall thickness; C: Percentage of fibrosis area of MT-stained transversal sections; D: WGA quantification of cardiomyocyte cross sectional area. ⁽¹⁾vs. Chow group, ⁽²⁾vs. Vehicle group, $P < 0.05$ ($n = 6$).

图6 ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠心脏重构的形态学改变

Fig 6 ATO inhibited morphological changes of cardiac remodeling in mice induced by HFD+L-NAME



A: Immunoblot images of Collagen I, α -SMA and α -Tubulin proteins in LV samples of mice after twelve weeks treatment; B: Densitometric analysis ratio between Collagen I and α -Tubulin protein bands; C: Densitometric analysis ratio between α -SMA and α -Tubulin protein bands; D: Ratio between heart weight and tibia length (HW/TL) ratio. ⁽¹⁾vs. Chow group, ⁽²⁾vs. Vehicle group, $P < 0.05$ ($n = 6$).

图7 ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠心脏重构的相关蛋白改变

Fig 7 ATO inhibited the proteins changes of cardiac remodeling in mice induced by HFD+L-NAME

能;增加胰岛素抵抗和影响胰岛素分泌。有研究表明,ATO可能通过抑制脂肪组织的增加和脂肪细胞肥大及其炎症因子的释放,从而改善糖耐量受损^[13-14]。同时,ATO可能抑制iNOS表达升高^[15],从而改善胰岛素抵抗。文献报道,ATO影响小鼠胰腺 β 细胞的数量和合成分泌功能,最终引起血糖升高,增加新发糖尿病的风险^[16]。结合本研究的结果:ATO抑制HFD+L-NAME诱导的小鼠血糖升高和糖代谢紊乱,说明ATO对抑制iNOS从而改善胰岛素抵抗的作用大于阿托伐他汀对胰腺 β 细胞数量和合成分泌功能的抑制作用。

在血脂调节方面,本研究结果显示:ATO抑制HFD+L-NAME会引起小鼠血清中CHO、TG和HDL水平升高,但并不改变LDL水平。本模型对血脂的改变主要由HFD引起的。脂质代谢异常引起的心脏脂毒性也是重要的致病因素之一^[18]。文献报道^[9,13],ATO抑制HFD诱导的小鼠血浆CHO、LDL和TG水平,HDL水平未出现明显改变。本模型的LDL水平未发生明显改变,模型组HDL水平升高,主要是由于模型组总CHO水平升高。

另外,ATO能够降低高脂饮食诱发的小鼠体质量增加,与文献报道ATO降低小鼠体质量和内脏脂肪是一致的^[9],其引起的体质量减少与摄食量无关。本模型的高血压机制不同于Ang II诱发的高血压,更倾向于是一种内皮和血管功能受损和容量性高血压^[11]。ATO通过上调小鼠内皮细胞eNOS的表达,改善内皮功能,维持内皮的NO稳态,从而起到降压的作用。也可通过抑制血管平滑肌细胞的增殖从而抑制血管重构。临床研究显示,将他汀类药物加入降压治疗可进一步改善心血管健康^[17]。

心脏的舒张功能异常通常早于收缩功能异常。不同于缺血性心力衰竭引起的射血分数(ejection fraction, EF)下降,本文主要研究EF值正常情况下心脏出现舒张功能异常,是心力衰竭的一种亚型,或者说是心力衰竭的早期阶段。本模型的小鼠EF和FS正常,但心脏的僵硬度升高,心脏的顺应性变差,使舒张末期心室直径下降,小鼠的心脏搏出量和每搏输出量均下降。由于ATO对小鼠体质量有影响,通过体质量来校正CO和SV^[9],发现ATO对HFD+L-NAME引起的小鼠CO和SV下降均有改善作用。

本研究中,高剂量组ATO对代谢综合征的调节作用及对心脏重构的抑制作用优于低剂量组,但两组间的差异无统计学意义。在小鼠体内低剂量组和高剂量组均达到有效的血药浓度,且趋于饱和浓度。而且无论是哪种他汀,药物剂量加倍只能使LCL-D降低幅度增加6%,但不良反应却大幅增加。所以,对于降脂效果不达标的患者,考虑合用非他汀类降脂药物(如依折麦布、PCSK9抑制剂等)联合降脂。

近年代谢诱导心脏重构和心力衰竭呈上升趋势,而ATO是临床常用的抗动脉粥样硬化的药物。从循证医学角度考虑,我们仍需要大型的临床试验证明ATO在CMS患者中的获益情况,以期为早期和可持续的循证治疗提供证据,以促进心脏代谢健康并减轻心血管疾病的发生和发展。

本文不足之处:(1)可设置更低的ATO药物浓度;(2)ATO对心脏代谢综合征的具体调控机制仍有待进一步研究;(3)本研究缺乏相关临床资料支持。

综上所述,代谢紊乱会诱导心脏重构,ATO通过调节代谢紊乱、抑制心肌肥大和心脏间质纤维化,对心脏重构有延缓作用。

作者贡献声明 蔡嘉莉 文献调研和整理,研究构思和设计,数据整理和分析,论文撰写。汪霞,尹安雯 研究构思和设计。沈烨娇,肖青青 论文修订。沈玲红,何奔 课题构思,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] BOZKURT B, AGUILAR D, DESWAL A, *et al.* Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134(23): e535-e578.
- [2] COHEN JB, SCHRAUBEN SJ, ZHAO L, *et al.* Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(3): 172-184.
- [3] SCHIATTARELLA GG, RODOLICO D, HILL JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved

- ejection fraction[J].*Cardiovasc Res*, 2021, 117(2): 423-434.
- [4] CHEN M, LI H, WANG G, *et al.* Atorvastatin prevents advanced glycation end products (AGEs)-induced cardiac fibrosis via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ)[J].*Metabolism*, 2016, 65(4): 441-453.
- [5] PACKER M. Are the effects of drugs to prevent and to treat heart failure always concordant? The statin paradox and its implications for understanding the actions of antidiabetic medications[J].*Eur J Heart Fail*, 2018, 20(7): 1100-1105.
- [6] ALEHAGEN U, BENSON L, EDNER M, *et al.* Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 [J].*Circ Heart Fail*, 2015, 8(5): 862-870.
- [7] MARUME K, TAKASHIO S, NAGAI T, *et al.* Effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction without coronary artery disease-report from the JASPER study[J].*Circ J*, 2019, 83(2): 357-367.
- [8] JIA W, BAI T, ZENG J, *et al.* Combined administration of metformin and atorvastatin attenuates diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammation, apoptosis, and oxidative stress in type 2 diabetic mice[J].*Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 634900.
- [9] AMPUT P, PALEE S, ARUNSAK B, *et al.* PCSK9 inhibitor effectively attenuates cardiometabolic impairment in obese-insulin resistant rats[J].*Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173347.
- [10] CHEN Y, CHANG Y, ZHANG N, *et al.* Atorvastatin attenuates myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats via the C/EBP β /PGC-1 α /UCP3 pathway[J].*Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 1009-1018.
- [11] SCHIATTARELLA GG, ALTAMIRANO F, TONG D, *et al.* Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction[J].*Nature*, 2019, 568(7752): 351-356.
- [12] CORDERO-HERRERA I, GUIMARÃES DD, MORETTI C, *et al.* Head-to-head comparison of inorganic nitrate and metformin in a mouse model of cardiometabolic disease[J].*Nitric Oxide*, 2020, 97: 48-56.
- [13] YAMADA Y, TAKEUCHI S, YONEDA M, *et al.* Atorvastatin reduces cardiac and adipose tissue inflammation in rats with metabolic syndrome [J].*Int J Cardiol*, 2017, 240: 332-338.
- [14] YANG X, XIONG T, NING D, *et al.* Long-term atorvastatin or the combination of atorvastatin and nicotinamide ameliorate insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in a murine model of obesity [J].*Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 402: 115132.
- [15] LI HY, SU YY, ZHANG YF, *et al.* Involvement of peroxisome proliferator activated receptor- γ in the anti-inflammatory effects of atorvastatin in oxygen-glucose deprivation/reperfusion-stimulated RAW264.7 murine macrophages [J].*Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4055-4062.
- [16] SHEN L, GU Y, QIU Y, *et al.* Atorvastatin targets the islet mevalonate pathway to dysregulate mTOR signaling and reduce β -Cell functional mass [J].*Diabetes*, 2020, 69(1): 48-59.
- [17] WILLIAMS B, MASI S, WOLF J, *et al.* Facing the challenge of lowering blood pressure and cholesterol in the same patient: report of a symposium at the European Society of Hypertension [J].*Cardiol Ther*, 2020, 9(1): 19-34.
- [18] SCHIATTARELLA GG, ALTAMIRANO F, KIM SY, *et al.* Xbp1s-FoxO1 axis governs lipid accumulation and contractile performance in heart failure with preserved ejection fraction[J].*Nat Commun*, 2021, 12(1): 1684.
- (收稿日期:2021-02-22; 编辑:段佳)