

冯光玲, 毛文锋, 郅强, 等. 基于 AngII-NOx-ROS 信号通路探索黄杨宁对心房颤动犬氧化应激的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 17-23.

Feng GL, Mao WF, Zhi Q, et al. Effect of Huangyangning on oxidative stress in dogs with atrial fibrillation via the AngII-NOx-ROS signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 17-23.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.03.003

基于 AngII-NOx-ROS 信号通路探索黄杨宁对心房颤动犬氧化应激的影响

冯光玲^{1,2}, 毛文锋², 郅强², 王贺³, 解金红^{3*}

(1. 贵阳市第一人民医院, 贵阳 550000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000;
3. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

【摘要】 目的 观察黄杨宁对心房颤动犬体内氧化应激水平的影响。**方法** 15 只比格犬随机分为 5 组: 空白对照组、模型组、假手术组、黄杨宁组 (0.24 mg/kg)、普罗布考组 (7.58 mg/kg)。造模经股静脉穿刺置入双极电极于犬右心耳, 尾端连接高频起搏器, 给予高频刺激构建犬房颤模型。模型成功标准: 起搏 1 周后, 心电图证实有房颤发生或程控过程中诱发房颤发作, 则认为模型成功。术后 1 d 开始灌胃, 术后 1 周开始心房起搏, 4 周后取材。马松染色观察心肌纤维变化; ELISA 检测血管紧张素 II (AngII)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 血清含量; 化学发光法检测活性氧 (ROS) 的含量、比色法测定总抗氧化能力 (TAC); RT-PCR、Western blot 测定 NADPH 氧化酶 (Nox) 亚单位基因 p22、p47 表达水平。**结果** 与空白组对比, 模型组的血清 AngII、NADPH 明显上升 ($P < 0.05$)、ROS/TAC 水平明显升高 ($P < 0.05$); p22、p47 基因表达明显升高; p22、p47 蛋白表达升高。黄杨宁及普罗布考干预后, 血清 NADPH 水平无明显升高; ROS/TAC 水平均低于模型组, 有显著性差异 ($P < 0.05$); Rac-1、p22、p47 基因表达低于模型组, 统计学有显著性意义 ($P < 0.05$); P22、P47 蛋白表达均低于模型组, 有显著的统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 黄杨宁可减轻房颤犬的氧化应激水平, 其作用机制可能与 AngII-NOx-ROS 信号通路有关。

【关键词】 心房颤动; 犬; 黄杨宁; 氧化应激

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 03-0017-07

Effect of Huangyangning on oxidative stress in dogs with atrial fibrillation via the AngII-NOx-ROS signaling pathway

FENG Guangling^{1,2}, MAO Wenfeng², ZHI Qiang², WANG He³, XIE Jinhong^{3*}

(1. Guiyang First People's Hospital, Guiyang 550000, China.

2. the First Clinical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000.

3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Objective To observe the effect of Huangyangning on oxidative stress in dogs with atrial fibrillation. **Methods** Fifteen beagle dogs were randomly divided into five groups: blank control, model, sham-operated, Huangyangning (0.24 mg/kg), and probenecid (7.58 mg/kg) groups. A canine atrial fibrillation model was established by placing bipolar electrodes in the right heart ear through femoral vein puncture and connecting a high frequency pacemaker at the caudal end to provide high frequency stimulation. Model establishment was considered successful when atrial fibrillation was confirmed by an electrocardiogram after 1 week of pacing or when an episode of atrial fibrillation was

【基金项目】 国家自然科学基金委员会面上项目 (81473508); 河南省自然科学基金项目 (212300410370)。

【作者简介】 冯光玲 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 心脏电生理基础与临床研究。E-mail: 1119211453@qq.com

【通信作者】 解金红 (1960—), 男, 主任, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 心脏电生理基础与临床研究。E-mail: xiejinhong01@163.com

induced during the programmed control. Gavage was started at 1 day after surgery, atrial pacing was started at 1 week after surgery, and samples were collected after 4 weeks. Myocardial fiber changes were observed by Masson staining. Serum levels of angiotensinII (AngII) and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) were measured by ELISA. Reactive oxygen species (ROS) and total antioxidant capacity (TAC) were measured by chemiluminescence. Expression of NADPH oxidase (Nox) subunit genes *p22* and *p47* was measured by RT-PCR and Western blot. **Results** Compared with the blank group, serum AngII and NADPH were significantly increased ($P<0.05$) and ROS/TAC levels were significantly increased ($P<0.05$) in the model group, expression of *p22* and *p47* genes was significantly increased, and expression of *p22* and *p47* proteins was increased. There was no significant increase in the serum NADPH level after treatment with Huangyangning or probenecid. ROS/TAC levels were significantly lower than in the model group ($P<0.05$). *Rac-1*, *p22* and *p47* gene expression was significantly lower than in the model group ($P<0.05$). *p22* and *p47* protein expression was also significantly lower than in the model group ($P<0.05$). **Conclusions** Huangyangning reduces oxidative stress in dogs with atrial fibrillation, and its mechanism of action may be related to the AngII-NOx-ROS signaling pathway.

[Keywords] atrial fibrillation; dog; Huangyangning; oxidative stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

心房颤动(atrial fibrillation, AF, 房颤)是指原本规则有序的心房电活动发生紊乱,被快速无序的颤动波代替,导致心房无效收缩、功能丧失^[1]。房颤的频繁发作会导致心力衰竭、心房附壁血栓生成、脑栓塞等发生,使患者生活质量下降、住院率增加,甚至导致死亡,给患者家庭和国家医疗系统都带来巨大负担^[2]。据流行病学调查显示,我国 ≥ 35 岁居民患病率 0.7%, ≥ 75 岁居民患病率 2.4%^[3],并且心房颤动患者发生脑卒中的总体比例达到了 24.8%。尽管房颤的发病机制尚未完全了解,但现有的研究发现,房颤患者的氧化应激水平明显增高^[4],氧化应激会激活 Nox 产生 ROS,后者作用于心肌组织,会引起细胞离子通道改变^[5-6]、细胞凋亡^[7]、启动纤维化等,导致房颤敏感性增加,促进房颤的发生与维持^[8];当使用普罗布考、NADPH 氧化酶抑制剂等药物时可以通过抗氧化应激可以对房颤产生干预作用^[9]。

目前国内外对房颤患者的治疗还是集中在抗凝、控制心室率、对症处理相关并发症等,并且药理与消融策略大多数仍是经验性的^[10]。治疗手段局限、药物毒副作用、手术并发症及术后复发等一系列因素,使得疗效存在较大的争议。争议的发生促使相关人员不得不进一步探寻新的药物或方法来改善,而中医药的毒副作用小、安全性高、依从性高等优点,使中医药在房颤中的应用受到越来越多的关注。因此,进一步探索中医药治疗房颤的机制,对中医药在房颤中的应用至关重要。

黄杨宁又名环维黄杨星 D(cyclovirobuxine D, CVB-D),是从黄杨科植物小叶黄杨及同属植物中提

取分离得到的具有广泛生理活性的甾体生物碱^[11]。在 2000 年时,黄杨宁片就被《中国药典》按成方制剂和单味制剂收载,用于治疗心律失常^[12]。研究发现黄杨宁能通过抗心肌损伤^[13]、改善血流动力学与血液微循环^[14]等发挥对心血管的保护作用,但其在抗心律失常,特别是房颤中的作用机制研究很少,因此,本文在既往的研究基础上,通过快速起搏心房建立犬房颤模型,探讨黄杨宁能否通过调节 AngII-NOx-ROS 通路来对犬房颤进行改善或治疗。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验采用 15 只 7 月龄的清洁级健康雄性比格犬,体重 18~20 kg,购买自湖北逸挚诚生物科技有限公司[SCXK(鄂)2021-0020],饲养于河南中医药大学一附院动物实验研究中心[SYXK(豫)2021-0001]。动物常规饲养,正常给予饲料与水,室内清洁,室温(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,12 h/12 h 明/暗周期循环。动物实验方案经过河南中医药大学第一附属医院动物实验中心伦理委员会审查与批准(YFYDW2017004),实验动物饲养和实验过程均严格遵循 3R 原则进行。

1.2 主要药品与试剂

黄杨宁片由陕西雪龙海姆普德药业股份有限公司生产(国药准字 Z61020363;批号:1603001);普罗布考片由颈复康药业集团有限公司生产(国药准字 H10960161;批号:730414);马松染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;ELISA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司(ML776254、ML776254);氧

化应激活性氧 (ROS) 化学发光法定量检测试剂盒、总抗氧化能力 (T-AOC) 检测试剂盒 (比色法) 购于美国 Abcam 公司 (Ab235585); 实时定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 试剂盒购于美国 Abcam 公司 (Ab187108; Ab223115; Ab95963); P22、P47 抗体购于美国 Sigma 公司 (AB4503045、AB5441)。

房颤模型起搏器由复旦大学电子工程系医学电子工程室制造; 螺旋起搏电极为德国百多力公司的 SetroxS60; 凝胶数字成像分析仪为 UVItec、Silver、UVIpro; 超声多普勒为西门子 ACUSON SC2000 型; 心电图机为埃德仪器国际贸易有限公司提供。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组

采用随机数字表法将 15 只比格犬分为 5 组: 空白对照组 (Control)、模型组 (Model)、假手术组 (Sham)、黄杨宁组 (0.24 mg/kg) (Model+HYN)、普罗布考组 (7.58 mg/kg) (Model+PB), 每组各 3 只, 适应性喂养 1 周后造模。

1.3.2 模型构造

手术前禁食水 12 h, 以阿托品 2 mL 静脉缓慢推注, 盐酸唑拉西泮以 2 mL/kg 肌肉注射快速麻醉, 留置针左前肢静脉穿刺建立静脉通道, 阿托品注射 15 min 后, 3% 戊巴比妥钠 0.4 mL/kg 静脉缓慢注射, 3% 戊巴比妥钠 0.2 mL/(kg · h) 持续静脉滴入维持麻醉。麻醉后的比格犬仰卧位固定于手术台, 青霉素 160 万 U 持续静脉滴注, 呼吸机辅助通气, 四肢末端连接心电图监测电极。常规消毒铺巾后于右股静脉穿刺, 逐层分离皮肤, 制作囊袋, 结扎远端股静脉, 在股静脉置入 8F 鞘管备用, 将电极近端连接房颤模型起搏器, 调整电极位置, 远端经鞘管插入到右心房, 起伏状态稳定后, 逐层缝合皮肤, 结束手术操作。术后正常喂养, 待犬恢复 1 周后以每分钟 600 次的 AOO 模式进行心房起搏。空白对照组不置入起搏器与药物干预, 正常饲料喂养 4 周。假手术组按照上述造模方法置入心房电极并皮下固定, 但不进行起搏。药物干预组于手术后 1 d 给予药物干预。心房起搏刺激后的第 1 周及第 3 周分批次将实验犬再次麻醉监测心电图, 当在刺激结束后房颤能持续 1 min, 则造模成功, 若不出现, 则将不成功的剔除。

1.3.3 检测方法

于造模第 1 天及第 4 周末, 通过股静脉采血收集血液, 保存于 -80℃ 冰箱。造模 4 周末, 起搏器程

控停止, 撤出双极电极, 快速取出心脏, 在生理盐水及低温的 PBS 液中冲洗干净, 在冰上迅速将左心房肌剪至 1 cm³ 块状分置于冻存管, 经液氮快速冰冻后放入 -80℃ 冰箱保存, 待行蛋白表达量检测时使用; 部分样本置于 4% 多聚甲醛中固定 24 h 后更换固定液, 2 周后脱水包埋成蜡块组织。

1.3.4 马松染色观察心房组织纤维化情况

组织蜡块切片, 常规脱蜡水化后, 按照试剂盒步骤进行染色, 最后中性树胶封片观察。

1.3.5 酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测血清 AngII、NADPH 含量

将各组的血清从 -80℃ 冰箱拿出解冻后离心备用, 按照检测指标对应试剂盒的说明书加样操作, 用酶标仪检测 OD 值制作标准曲线计算含量。

1.3.6 化学发光法检测活性氧 (ROS) 的含量及比色法测定总抗氧化能力 (TAC)

使用时从 -80℃ 箱取出各个组的冻存组织, 称量剪碎匀浆裂解提取蛋白, 参照组织氧化应激活性氧 (ROS) 鲁米诺化学发光法定量检测试剂盒步骤操作, 检测 ROS 含量; 参照总抗氧化能力 (TAC) 检测试剂盒说明书进行操作, 检测 TAC 含量。

1.3.7 RT-PCR 测定胞膜亚基 p22、胞膜亚基 p47 及 Rac-1 的表达水平

从 -80℃ 冰箱取出各组保存的组织, 用 TRIzol 法提取 RNA, 参照检测试剂盒操作步骤进行操作, 注意保证无菌, 检测 NADPH 氧化酶亚单位基因 p22、p47、Rac-1 的表达水平。引物序列见表 1。

1.3.8 Western blot 测定胞膜亚基 P22、胞膜亚基 P47 表达水平

取出冰箱中保存的组织, 进行称重、裂解、匀浆、离心后, 根据 BCA 试剂盒测定蛋白浓度, 制备 SDS-PAGE 凝胶, 电泳分离, 转膜 2 h, 抗体染色, 最后使用 ECL 超敏发光液和成像系统对蛋白条带进行扫描显影。

Table 1 Sequence table of primers for RT-PCR		
基因 Gene	引物序列 Primer sequence	产物长度 (bp) Product length
γtubulin	Forward, 5'-GGTATCGCAGGACTTCCCTTT-3'	117
	Reverse, 5'-TGGCCCGTGTACTGTTCAATG-3'	
p22	Forward, 5'-AGTCAAATCACTCGCCTCTACA-3'	103
	Reverse, 5'-TGATGGCAAGTTCTGGAATCCT-3'	
p47	Forward, 5'-CCCAGGAAGAAAAGTCCCAAC-3'	97
	Reverse, 5'-CAGGGCTCTTGCTCACTCG-3'	
Rac-1	Forward, 5'-ATGTCCGTGCAAAGTGGTATC-3'	249
	Reverse, 5'-CTCGGATCGCTTCGTCAAACA-3'	

1.4 统计学方法

用 SPSS 19.0 进行统计分析。计量资料采用平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较行方差齐性检验,方差齐进行单因素方差分析(ANOVA);方差不齐用 Dunnet' T3 法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

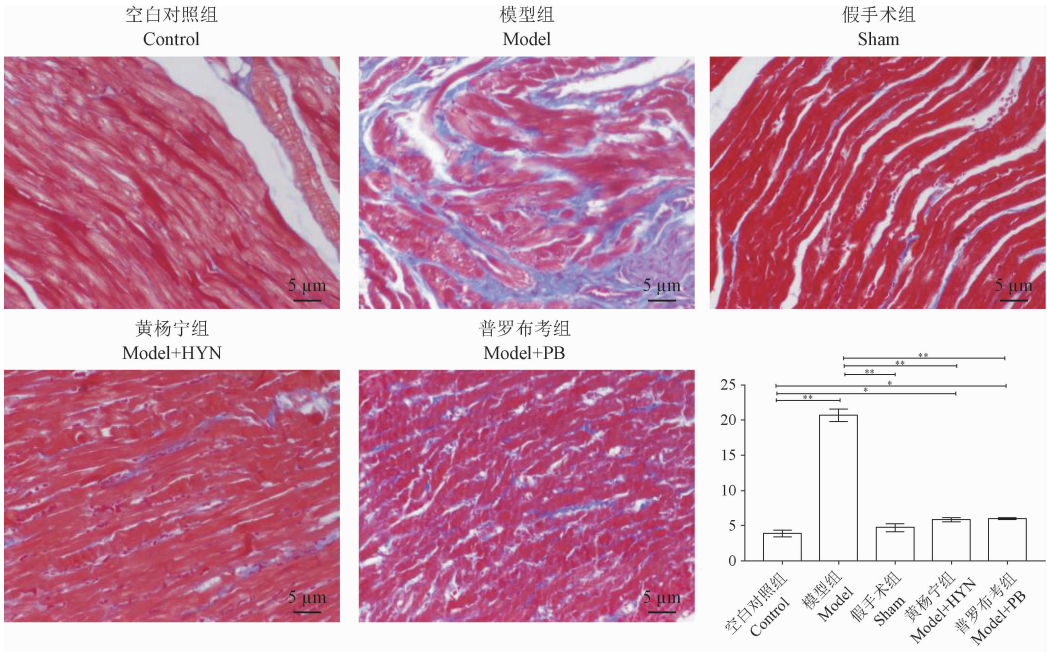
2.1 各组犬左心房组织马松染色结果

图 1 结果显示,空白对照组心房肌细胞排列整齐,结构完整,纤维化程度较轻;模型组心房肌细胞较空白对照组结构紊乱,细胞间隙增大,结构不完

整,纤维化程度明显增加;普罗布考组较模型组虽有改善,但仍有结构不完整,细胞间隙增大的程度明显减轻,纤维化程度也稍减轻;黄杨宁组心房肌细胞结构排列明显较模型组整齐,结构相对完整,细胞间隙略有增宽,但纤维化明显减轻。

2.2 各组犬血清中 AngII、NADPH 的水平

表 2 结果显示,模型制备当日(1 d)血清 AngII、NADPH 浓度水平显示各组差异无统计学意义。术后药物干预 4 周测血清 AngII、NADPH 浓度水平显示,与 1 d 模型组比,术后 4 周模型组血清 NADPH 明显上升($P<0.05$);与术后 4 周假手术组比,



注:与不同组别相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
图 1 各组犬左心房组织马松染色及纤维化面积占比

Note. Compared with different groups, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 1 Proportion of masson staining fibrosis area in left atrial tissue of dogs in each group

表 2 血清中 AngII 和 NADPH 含量变化($\bar{x}\pm s, n=3$)
Table 2 Changes of AngII and NADPH contents in serum

组别 Groups	AngII(ng/mL)		NADPH(ng/mL)	
	1 d	4 周 4 weeks	1 d	4 周 4 weeks
空白对照组 Control	16.39±2.53	15.73±3.52	13.15±2.28	11.47±0.88
模型组 Model	16.90±1.96	36.56±5.93*	13.03±1.60	31.47±2.79*
假手术组 Sham	15.46±1.79	15.88±1.27#	13.40±1.69	12.85±2.81#
黄杨宁组 Model+HYN	15.86±1.83	13.64±2.35##	11.24±1.00	11.43±2.72#
普罗布考组 Model+PB	16.98±2.63	14.47±2.38#	13.57±2.56	11.52±0.28#

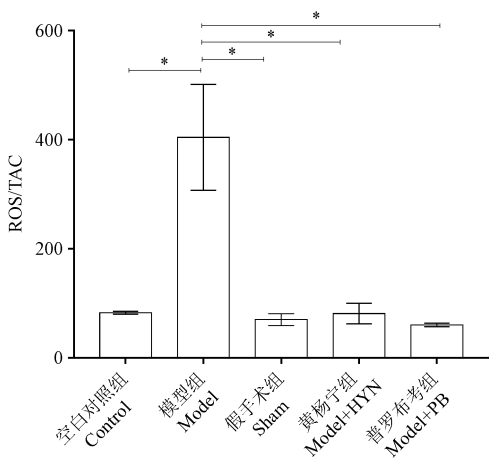
注:与 1 d 模型组相比, * $P<0.05$;与 4 周模型组相比, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ 。
Note. Compared to the 1 d model group, * $P<0.05$. Compared to the 4 weeks model group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

术后 4 周模型组血清 NADPH 水平明显升高 ($P<0.05$); 与 1 d 模型组比, 术后 4 周黄杨宁组、普罗布考组血清 NADPH 水平无明显升高。

2.3 化学发光法测定过氧化物 (ROS) 含量及比色法测定总抗氧化能力 (TAC) 分析各组犬左心房组织中 ROS/TAC 水平

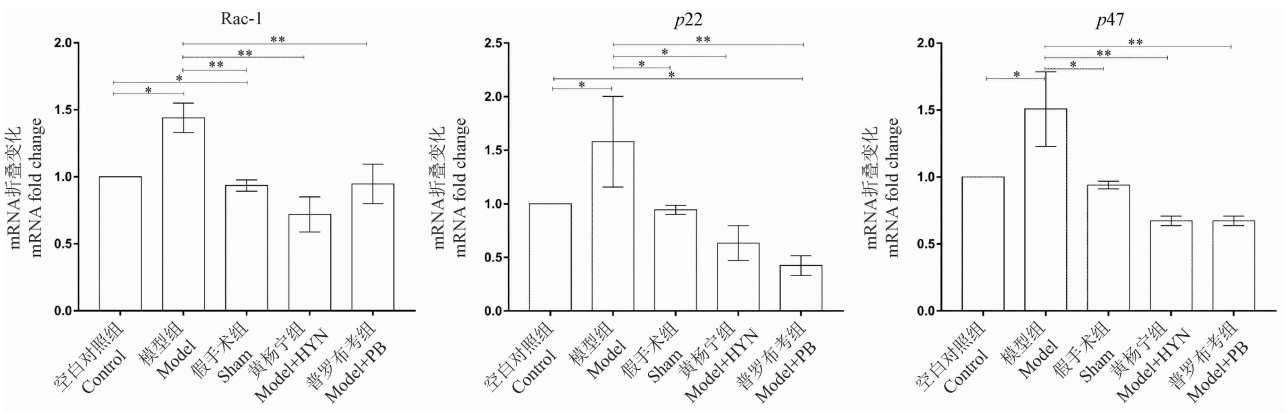
图 2 结果显示, 模型组中 ROS/TAC 水平较空白对照组升高, 差异具有显著性 ($P<0.05$); 假手术组、黄杨宁组、普罗布考组的 ROS/TAC 水平均低于模型组, 有显著性差异 ($P<0.05$)。

2.4 黄杨宁对房颤犬 NADPH 氧化酶亚单位基因表达水平的作用



注: 与不同组别相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
图 2 各组犬体内氧化应激水平比较
Note. Compared with different groups, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 2 Comparison of oxidative stress levels in dogs in each group



注: 与不同组别相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
图 3 RT-PCR 检测各组犬体内 NADPH 氧化酶亚单位基因表达水平
Note. Compared with different groups, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.
Figure 3 RT-PCR was used to detect NADPH oxidase subunit gene expression levels in each group

2.4.1 RT-PCR 分析各组犬左心房组织中 Rac-1、p22、p47 基因表达情况

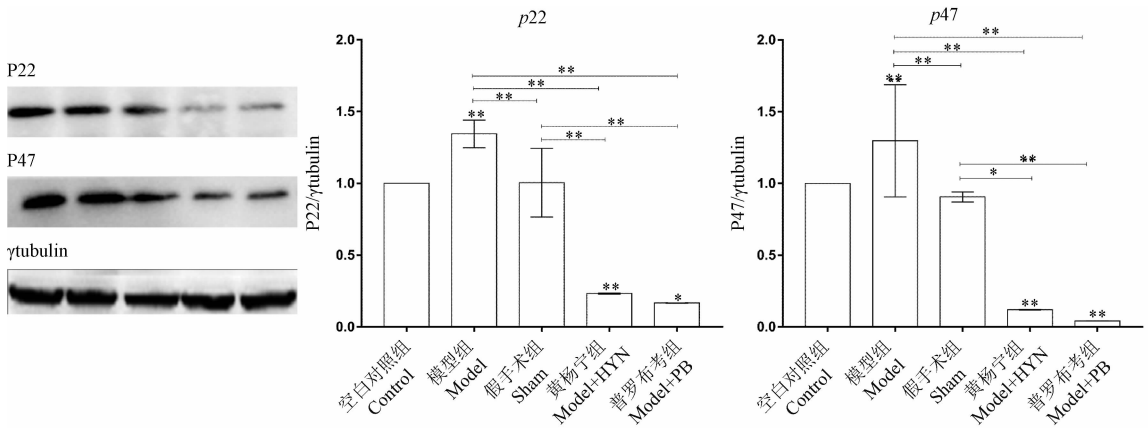
图 3 结果显示, 模型组中 Rac-1、p22、p47 基因表达较空白对照组明显升高, 具有显著性差异 ($P<0.05$); 黄杨宁组、普罗布考组、假手术组 Rac-1、p22、p47 基因表达均低于模型组, 具有显著性差异 ($P<0.05$)。

2.4.2 Western blot 分析各组犬左心房组织中 P22、P47 蛋白表达情况

图 4 结果显示, 与空白对照组相比, 模型组中 P22、P47 蛋白表达升高, 黄杨宁组、普罗布考组表达降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 与模型组相比, 黄杨宁组、普罗布考组、假手术组 P22、P47 蛋白表达均低于模型组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 假手术组与空白对照组的蛋白表达没有明显差异; 黄杨宁组与普罗布考组的蛋白表达没有明显差异。

3 讨论

心房颤动作为临床主要的心律失常之一, 会产生严重的并发症, 造成严重的社会医疗负担。就目前的研究来看, 房颤似乎是遗传、环境、细胞应激、生活方式等^[15-19]多种因素影响并导致的最终的共同结构。包括射频消融、抗凝药物、抗心律失常药物、左心耳封堵手术等在内的治疗策略, 并没有明显降低房颤的发生率及复发率。因此, 探索房颤发生、发展的潜在机制, 能够更好地预防和治疗房颤。氧化应激是指体内促氧化剂和抗氧化剂的失衡, 使平衡向促氧化剂倾斜^[20]。既往研究发现, ROS 可以参与心脏的电重构及结构重构, 促进心脏重塑, 增



注:与不同组别相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 4 Western blot 检测各组犬体内 NADPH 氧化酶亚单位蛋白表达水平

Note. Compared with different groups, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 4 Western blot detection of NADPH oxidase subunit protein expression levels in dogs of each group

加房颤易感性^[21]。抗氧化应激的治疗可以对房颤产生干预作用。本研究通过股静脉穿刺置入双极电极,高频起搏心房构建犬房颤模型,使用黄杨宁药物干预后发现:黄杨宁能够降低房颤犬的氧化应激水平,减轻心肌纤维化,其可能是通过调控 AngII-NOx-ROS 信号通路,起到治疗心房颤动的作用。

临床上黄杨宁常用于治疗心律失常^[12],其能够通过抗心肌损伤、改善血流动力学与血液微环境等发挥对心血管的保护作用。本研究结果证实,与假手术组相比,模型组的心房肌纤维化程度明显增加,黄杨宁和普罗布考能够改善心房肌细胞结构,减轻纤维化程度。既往研究表明,房颤会导致体内氧化应激水平升高^[20],氧化应激与心房电重构和结构重构密切相关。本研究发现,普罗布考跟黄杨宁能够显著降低心房颤动犬心房肌组织中的 ROS 水平,并可显著提高 TAC 水平,说明黄杨宁能够提高心房颤动犬的总抗氧化能力,减轻氧化应激损伤。

NADPH 氧化酶(Nox)是血管内生活性氧簇(ROS)的主要酶体,是心血管系统 O-2 的主要来源, Nox 复合体由胞质亚单位、p22phox、p47phox、p67phox、小 GTP 酶 Rac1 组成,其中 P22phox 亚单位不仅是 NADPH 氧化酶的主要亚基之一,也是 NADPH 氧化酶生成氧自由基的关键部位^[22]。正常条件下, Nox 可维持生理水平的 O-2 和 H₂O₂。病理状况下, Nox 能被迅速激活产生大量 ROS,过量的 ROS 会导致蛋白质损伤^[23]、脂质损伤^[24]、DNA 损伤^[25]、刺激激活的炎症细胞分泌炎症因子促进炎症^[26]等,直接造成心肌细胞凋亡和纤维化^[27]。AngII 可以通过与血管紧张素 I 型受体(AT1-R)结

合激活 NADPH 氧化酶^[28],上调 NADPH 氧化酶的表达^[22],催化 NADPH 上的电子转移到分子氧上诱导 ROS 的产生^[29],是生成 ROS 的主要来源^[30]。本研究发现,模型组的血清 AngII 和 NADPH 水平明显升高, p22、p47 基因表达及蛋白质表达明显升高。当我们使用药物黄杨宁或普罗布考干预后,血清 AngII 和 NADPH 水平明显降低, p22、p47 的基因及蛋白表达均显著低于模型组,显著降低 ROS/TAC 水平,说明黄杨宁可能通过抑制 AngII-NOx-ROS 途径来减轻氧化应激水平,调节氧化应激相关因子,对房颤犬发挥保护作用,效果与普罗布考相似。

尽管研究结果与既往研究结果相似,用药后出现氧化应激水平的降低,但由于本实验存在一定不足,首先,本实验仅仅是通过体内动物实验对黄杨宁治疗房颤机制进行初步探索,并未进行体外细胞实验;其次,尽管初步验证了黄杨宁抗氧化应激作用对房颤的影响,但是并未使用相关抑制剂进一步验证,存在一定局限性。本课题组今后的研究还需要多角度、多层次的结合前沿科学技术,以进一步研究完善房颤相关发病机制,以期为探索房颤靶向治疗药物提供可能依据。

综上所述,黄杨宁可减轻房颤犬的氧化应激水平,其作用机制可能与 AngII-NOx-ROS 信号通路有关。

参考文献:

[1] Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1) : 6.

- [2] Nie Z, Xu H, Chen C, et al. Population attributable risks of potential modifiable factors for atrial fibrillation in China: a national survey [J]. Risk Manag Health Policy, 2022, 15: 1215–1224.
- [3] Wang Z, Chen Z, Wang X, et al. The disease burden of atrial fibrillation in China from a national cross-sectional survey [J]. Am J Cardiol, 2018, 122(5): 793–798.
- [4] Fedai H, Altiparmak IH, Tascanov MB, et al. The relationship between oxidative stress and autophagy and apoptosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2022, 82(5): 391–397.
- [5] Yuan M, Gong M, He J, et al. IP3R1/GRP75/VDAC1 complex mediates endoplasmic reticulum stress-mitochondrial oxidative stress in diabetic atrial remodeling [J]. Redox Biol, 2022, 52: 102289.
- [6] Avula UMR, Dridi H, Chen BX, et al. Attenuating persistent sodium current-induced atrial myopathy and fibrillation by preventing mitochondrial oxidative stress [J]. JCI Insight, 2021, 6(23): e147371.
- [7] Fang C, Zuo K, Jiao K, et al. PAGln, an atrial fibrillation-linked gut microbial metabolite, acts as a promoter of atrial myocyte injury [J]. Biomolecules, 2022, 12(8): 1120.
- [8] Yang X, An N, Zhong C, et al. Enhanced cardiomyocyte reactive oxygen species signaling promotes ibuprofen-induced atrial fibrillation [J]. Redox Biol, 2020, 30: 101432.
- [9] Liu T, Li G. Antioxidant interventions as novel preventive strategies for postoperative atrial fibrillation [J]. Int J Cardiol, 2010, 145(1): 140–142.
- [10] Dan GA, Dan AR, Ivanescu A, et al. Acute rate control in atrial fibrillation: an urgent need for the clinician [J]. Eur Heart J Suppl, 2022, 24: D3–D10.
- [11] 向涛, 杨鸿均, 陈程, 等. 3-C 位单取代环维黄杨星 D 衍生物的合成及其抗耐缺氧活性研究 [J]. 有机化学, 2016, 36(2): 432–436.
- [12] 高畅, 阮静雅, 张紫鑫, 等. 环维黄杨星 D 的结构修饰及黄杨宁片的剂型改进研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5437–5444.
- [13] Jiang Z, Fu L, Xu Y, et al. Cycloviobuxine D protects against diabetic cardiomyopathy by activating Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6427.
- [14] Yu B, Fang T, Lyu GH, et al. Beneficial effect of Cycloviobuxine D on heart failure rats following myocardial infarction [J]. Fitoterapia, 2011, 82(6): 868–877.
- [15] O'Sullivan JW, Ashley EA, Elliott PM. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease [J]. Eur Heart J, 2023, 44(2): 89–99.
- [16] Spartalis M. Genome editing and atrial fibrillation [J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1396: 129–137.
- [17] Levin MG, Judy R, Gill D, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study [J]. PLoS Med, 2020, 17(10): e1003288.
- [18] Vanchiere C, Thirumal R, Hendrani A, et al. Association between atrial fibrillation and occupational exposure in firefighters based on self-reported survey data [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(7): e022543.
- [19] Chen Y, Chen X, Li H, et al. Serum extracellular vesicles containing MIAT induces atrial fibrosis, inflammation and oxidative stress to promote atrial remodeling and atrial fibrillation via blockade of miR-485-5p-mediated CXCL10 inhibition [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(8): e482.
- [20] Liang X, Zhang Q, Wang X, et al. Reactive oxygen species mediated oxidative stress links diabetes and atrial fibrillation [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 4933–4940.
- [21] Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation [J]. Circ Res, 2001, 89(6): E32–E38.
- [22] Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress [J]. J Hypertens, 2005, 23(1): 97–104.
- [23] Yu F, Wei J, Cui X, et al. Post-translational modification of RNA m6A demethylase ALKBH5 regulates ROS-induced DNA damage response [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(10): 5779–5797.
- [24] Li X, Rommelaere S, Kondo S, et al. Renal purge of hemolymphatic lipids prevents the accumulation of ROS-induced inflammatory oxidized lipids and protects *Drosophila* from tissue damage [J]. Immunity, 2020, 52(2): 374–387. e6.
- [25] Xiong L, Huang J, Wang S, et al. Yttrium chloride-induced cytotoxicity and DNA damage response via ROS generation and inhibition of Nrf2/PPAR γ pathways in H9c2 cardiomyocytes [J]. Arch Toxicol, 2022, 96(3): 767–781.
- [26] Sul OJ, Ra SW. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells [J]. Molecules, 2021, 26(22): 6949.
- [27] Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases [J]. Circulation, 2005, 112(9): 1266–1273.
- [28] 陈丽云, 吴艳青, 张正红, 等. NADPH 氧化还原反应平台及其在 Ang II 介导 ROS 信号通路中的调节作用 [J]. 生理科学进展, 2012, 43(6): 439–444.
- [29] Quinn MT, Gauss KA. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases [J]. J Leukoc Biol, 2004, 76(4): 760–781.
- [30] Lee IT, Yang CM. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(5): 581–590.