

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.009

基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀治疗冠心病的疗效及其作用机制*

陈颖¹ 李薛梅^{1△} 李靖¹ 王秋棠¹ 蓝晓红¹ 马晓华²

(1 中国人民解放军东部战区总医院药剂科 江苏 南京 210000; 2 中国人民解放军东部战区总医院心内科 江苏 南京 210000)

摘要 目的: 基于磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路探讨芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀治疗冠心病的疗效及其作用机制。**方法:** 采用信封抽签法将 113 例冠心病患者分为对照组(n=56)和研究组(n=57)。对照组在常规治疗的基础上接受瑞舒伐他汀治疗,研究组在对照组基础上联合芪苈强心胶囊治疗。对比两组疗效、血管内皮功能、炎症因子、氧化应激指标、PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关指标以及不良反应发生率。**结果:** 研究组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后白细胞介素-6(IL-6)、PI3K 信使核糖核酸(mRNA)、内皮素-1(ET-1)、AKT mRNA、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、mTOR mRNA、丙二醛(MDA)低于对照组,一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应总发生率无差异($P>0.05$)。**结论:** 芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀治疗冠心病的疗效确切,可改善患者血管内皮功能,抑制炎症反应和氧化应激,其作用机制可能与调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关。

关键词: PI3K/AKT/mTOR 信号通路;芪苈强心胶囊;瑞舒伐他汀;冠心病

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3645-03

Investigate the Efficacy and Mechanism of Qiliqiangxin Capsule Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Coronary Heart Disease Based on PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway*

CHEN Ying¹, LI Xue-mei^{1△}, LI Jing¹, WANG Qiu-tang¹, LAN Xiao-hong¹, MA Xiao-hua²

(1 Department of Pharmacy, Eastern Theater Command General Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu, 210000, China;

2 Department of Cardiology, Eastern Theater Command General Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and mechanism of Qili Qiangxin capsule combined with rosuvastatin in the treatment of coronary heart disease based on phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. **Methods:** 113 patients with coronary heart disease were divided into control group (n=56) and study group (n=57) by envelope drawing method. The control group was treated with rosuvastatin on the basis of routine treatment, and the study group was treated with Qili Qiangxin capsule on the basis of the control group. The efficacy, vascular endothelial function, inflammatory factors, oxidative stress indexes, PI3K/AKT/mTOR signaling pathway related indexes and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The total clinical effective rate in study group was higher than that in control group ($P<0.05$). The levels of interleukin-6 (IL-6), PI3K messenger ribonucleic acid (mRNA), endothelin-1 (ET-1), AKT mRNA, tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), mTOR mRNA, malondialdehyde (MDA) in study group were lower than those in the control group, and nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were higher than those in control group after treatment ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Qili Qiangxin capsule combined with rosuvastatin is effective in the treatment of coronary heart disease, which can improve vascular endothelial function, inhibit inflammatory response and oxidative stress, its mechanism may be related to the regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway.

Key words: PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; Qili Qiangxin capsule; Rosuvastatin; Coronary heart disease

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3645-03

* 基金项目:江苏省医院药学基金项目(H202003)

作者简介:陈颖(1985-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail:beanca_chenyong@163.com

△ 通讯作者:李薛梅(1982-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail:lxmwinter2014@126.com

(收稿日期:2024-04-25 接受日期:2024-05-21)

前言

冠心病是因冠状动脉内膜受损,部分脂肪细胞沉积到血管壁内形成斑块,引起管腔狭窄、阻塞的一种心脏病^[1]。导致冠心病的机制复杂,既往研究证实^[2],磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路激活参与调节冠心病大鼠血管内皮功能、炎症和氧化应激反应激活等过程。瑞舒伐他汀为冠心病临床常用药物,但单药治疗仍有部分患者病情无法改善,导致疾病进展^[3]。芪苈强心胶囊具有扩张血管、强心的功效,既往辅助治疗冠心病具有较好的疗效^[4]。目前有关芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀治疗冠心病的具体作用机制尚未完全阐明。本研究基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨瑞舒伐他汀与芪苈强心胶囊联合治疗冠心病的疗效及其作用机制,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院 2020 年 3 月~2022 年 4 月收治的冠心病患者 113 例。纳入标准:(1)冠心病诊断依据参考《冠心病的诊断与治疗》^[5];(2)1 个月内未服用其他降血脂药物;(3)所有患者均知情同意;(4)对本次研究用药存在过敏者;(5)冠脉造影结果阳性(Gensini 评分 >1 分)。排除标准:(1)合并严重肝功能不全、严重肾功能不全;(2)长期服用免疫抑制剂者;(3)合并血液系统疾病;(4)合并恶性肿瘤及其他心脏疾病者;(5)无法配合治疗者。采用信封抽签法将患者分为对照组(n=56)和研究组(n=57),对照组男 36 例,女 20 例;年龄 48~79 岁,平均(63.56±6.17)岁;病程 2~7 年,平均(3.56±0.24)年;高血压 18 例,糖尿病 21 例,高脂血症 13 例。研究组男 38 例,女 19 例;年龄 46~78 岁,平均(63.24±6.79)岁;病程 1~9 年,平均(3.53±0.31)年;高血压 16 例,糖尿病 22 例,高脂血症 12 例。两组一般资料均衡可比(P>0.05)。研究方案获得我院伦理学委员会批准。

1.2 方法

所有患者入院后接受常规治疗,对照组予以瑞舒伐他汀钙片(南京正大天晴制药有限公司,国药准字 H20080669)口服,5 mg/次,1 天 1 次。研究组在对照组基础上给予芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字 Z20040141)口服,一次 4 粒,1 天 3 次。两组均治疗 4 周。

1.3 疗效判定依据^[6]

有效:3 个月内心绞痛发作次数降低 50%~90%,临床症状明显改善;显效:3 个月内未发生心绞痛或发作次数降低 >90%,临床症状消失或改善显著;无效:未达到以上标准。总有效率=显效率+有效率。

1.4 观察指标

治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血 9 mL,其中 6 mL 血液标本经 2900 r/min 离心 12 min,离心半径 8 cm,获取上清液。(1)炎症因子:酶联免疫吸附(ELISA)法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平。(2)血管内皮功能:采用 ELISA 法检测内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)水平。(3)氧化应激指标:采用 ELISA 法检测丙二醛(MDA)水平;采用可见分光光度法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平;比色法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。(4)PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达:另取 3 mL 血液标本采用 Trizol 法提取总核糖核酸(RNA),采用逆转录试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]将信使 RNA(mRNA)逆转录合成互补链互补脱氧核糖核酸(cDNA),并以之为模板链进行实时荧光定量聚合酶链式反应,反应条件为:90℃预变性 40 s;(90℃ 12 s,65℃ 18 s,70℃ 55 s)40 个循环,70℃延伸 10 min。以 U6 为内参基因,引物设计和合成均由生工生物工程(上海)有限公司完成。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 相对表达量。(5)观察两组治疗期间不良反应情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS26.0 分析数据资料。均符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用"n(%)"表示,采用 χ^2 检验。统计检验水准 $\alpha=0.05$,均为双侧检验。

2 结果

2.1 总有效率

对照组显效 12 例,有效 29 例,无效 15 例;研究组显效 16 例,有效 37 例,无效 4 例。研究组的临床总有效率(92.98%)高于对照组(73.21%)($\chi^2=7.892, P=0.005$)。

2.2 内皮功能和炎症因子指标

治疗后,两组 ET-1、IL-6、TNF- α 、MCP-1 下降,NO 升高($P<0.05$),且研究组 ET-1、IL-6、TNF- α 、MCP-1 低于对照组,NO 高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 内皮功能和炎症因子指标($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Vascular endothelial and Inflammatory factors indexes($\bar{x}\pm s$)

| Groups | Time point | ET-1(pg/mL) | NO(μ mol/L) | IL-6(ng/L) | TNF- α (pmol/L) | MCP-1(pg/mL) |
|-------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Control group (n=56) | Before treatment | 74.83± 6.49 | 63.07± 7.62 | 5.53± 0.98 | 9.08± 1.39 | 97.50± 8.35 |
| | After treatment | 60.79± 5.61 ^a | 81.49± 6.58 ^a | 3.78± 0.82 ^a | 6.93± 0.94 ^a | 78.42± 7.28 ^a |
| Study group(n=57) | Before treatment | 73.62± 5.84 | 62.73± 6.54 | 5.39± 1.17 | 9.15± 1.16 | 96.83± 9.72 |
| | After treatment | 49.58± 4.79 ^{ab} | 95.20± 8.65 ^{ab} | 2.41± 0.62 ^{ab} | 4.78± 0.72 ^{ab} | 67.05± 6.87 ^{ab} |

Note: compared with same group before treatment, ^aP<0.05; compared with control group after treatment, ^bP<0.05.

2.3 氧化应激及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路指标

治疗后,两组 MDA、PI3K/AKT/mTOR 信号通路指标均下降,SOD、GSH-Px 升高($P<0.05$),且研究组 MDA、

PI3K/AKT/mTOR 信号通路指标低于对照组,SOD、GSH-Px 高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 氧化应激及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路指标($\bar{x} \pm s$)Table 2 Oxidative stress indexes and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway indexes($\bar{x} \pm s$)

| Groups | Time point | SOD(ng/mL) | MDA(mmol/L) | GSH-Px(pg/mL) | PI3K mRNA | AKT mRNA | mTOR mRNA |
|-------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Control group (n=56) | Before treatment | 75.94± 6.14 | 16.15± 2.81 | 63.91± 5.09 | 5.45± 0.63 | 4.92± 0.41 | 4.03± 0.48 |
| | After treatment | 90.89± 8.34 ^a | 12.84± 2.75 ^a | 77.91± 8.14 ^a | 4.03± 0.59 ^a | 3.07± 0.53 ^a | 2.86± 0.34 ^a |
| Study group (n=57) | Before treatment | 75.57± 7.81 | 16.76± 2.94 | 63.27± 4.63 | 5.62± 0.68 | 4.95± 0.53 | 3.99± 0.55 |
| | After treatment | 108.61± 10.92 ^{ab} | 8.25± 1.87 ^{ab} | 89.28± 7.86 ^{ab} | 2.47± 0.42 ^{ab} | 2.28± 0.39 ^{ab} | 2.17± 0.27 ^{ab} |

Note: same with Table 1.

2.4 不良反应

对照组口干 2 例,头痛 1 例,头晕 1 例,不良反应总发生率为 7.14%,研究组口干 2 例,头痛 1 例,头晕 2 例,不良反应总发生率为 8.77%;组间比较无差异($\chi^2=0.101, P=0.749$)。

3 讨论

瑞舒伐他汀具有抑制血小板聚集、降低胆固醇、改善血管内皮功能、调控血脂等作用,在冠心病的治疗中具有较好的疗效^[7],但仍有部分患者采用瑞舒伐他汀治疗后效果一般。芪苈强心胶囊具有治络强心、利水消肿、活血的作用,可应用于冠心病的治疗^[8]。本结果显示,芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀治疗冠心病的疗效确切,可有效提高临床治疗效果。药理学研究证实,芪苈强心胶囊具有促进血液循环、改善血流动力学等作用,可有效提高冠心病疗效^[9]。冠心病的发生发展与血管内皮功能下降有关,NO 水平降低后血小板易于黏附患者血管壁,形成血栓;而 ET-1 是强效的血管收缩因子,其水平升高可促使冠状动脉粥样硬化^[10]。本结果显示,经治疗后,研究组 ET-1 低于对照组,NO 高于对照组,提示联合治疗对冠心病患者血管内皮功能具有一定改善作用。

冠心病的主要病理变化为动脉粥样硬化,氧化应激反应、炎症反应均参与其进展^[11]。体内 MDA 水平越低,GSH-Px、SOD 水平越高表明抗氧化能力越强^[12]。IL-6、TNF- α 均是炎症反应诱发的细胞因子,可促使其他炎症细胞因子释放和激活;MCP-1 是一种碱性蛋白,具有趋化单核细胞和促进动脉粥样硬化的作用^[13]。本结果显示,经治疗后,研究组 GSH-Px、SOD、MDA、IL-6、TNF- α 、MCP-1 改善程度较对照组佳,由此表明芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀治疗有效改善冠心病患者炎症反应、氧化应激状态。

炎症反应和氧化应激反应发生伴随多条信号通路的激活,PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活后可促使机体炎症反应扩大化,同时加重机体氧化应激反应^[14]。本结果显示,经治疗后,研究组 PI3K/AKT/mTOR 信号通路指标低于对照组,提示芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀可能通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来减轻冠心病患者机体炎症反应和氧化应激反应程度,进而改善临床症状,提高临床疗效。两组不良反应发生率无差异,提示芪苈强心胶囊联合瑞舒伐他汀具有较好的安全性。

综上所述,瑞舒伐他汀和芪苈强心胶囊联合治疗冠心病的疗效确切,可改善患者血管内皮功能,抑制炎症反应和氧化应

激,其作用机制可能与调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关。

参考文献(References)

- [1] Katta N, Loethen T, Lavie CJ, et al. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3): 100655.
- [2] 蔡贵东, 靳孟妮, 王小军, 等. miR-383-3p 靶向 PTEN/PI3K/Akt/mTOR 信号通路对冠心病大鼠内皮细胞凋亡的影响 [J]. *河北医学*, 2022, 28(12): 1943-1949.
- [3] Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2023, 329(13): 1078-1087.
- [4] 刘恒, 杨亚楠, 于祯. 芪苈强心胶囊对冠心病心绞痛患者血脂代谢和血液流变学的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(7): 72-77.
- [5] 贾玲, 徐予. 冠心病的诊断与治疗 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2002.
- [6] 颜红兵. 临床冠心病诊断与治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [7] 李秀丽, 石美丽, 于姗, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀治疗老年冠心病合并糖尿病的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20): 4943-4946.
- [8] 杨帆, 于淑华, 孙冰岩, 等. 芪苈强心胶囊治疗冠心病慢性心力衰竭的效果及对心功能、生活质量的影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(9): 24-28.
- [9] 朱慧明, 乔莉, 冯小龙, 等. 基于网络药理学探讨芪苈强心胶囊治疗充血性心力衰竭的作用机制 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2021, 23(11): 3986-3996.
- [10] 完玛仁青. 冠心病患者血清胆红素水平与血清 NO、ET-1、VEGF 水平的相关性分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(23): 33-34.
- [11] 李贞贞, 唐海涛, 王怡, 等. miR-29c 通过调控 SIRT1 表达介导动脉粥样硬化氧化应激与炎症反应[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(2): 172-176.
- [12] 舒礼礼, 宋迎婧, 邵云飞. 破格救心汤联合 β -受体阻滞剂治疗气滞血瘀证冠心病心绞痛患者的效果及对抗氧化能力的影响[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(24): 130-135.
- [13] 刘旭光, 陈晨, 吴斌, 等. 脂蛋白相关 lncRNA 通过参与炎症反应致冠心病血管损伤的机制研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(21): 3916-3924.
- [14] Jia W, Liu J, Tian X, et al. MircoRNA-126-5p inhibits apoptosis of endothelial cell in vascular arterial walls via NF- κ B/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis [J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(1): 51-62.