

周芳,刘杨,邓佳. 基于 IL-6/STAT3/GPX4 通路探讨瑞芬太尼对扩张型心肌病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(6): 21-30.

Zhou F, Liu Y, Deng J. Effect of remifentanyl on myocardial fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy through interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3/glutathione peroxidase 4 pathway [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(6): 21-30.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.06.003

基于 IL-6/STAT3/GPX4 通路探讨瑞芬太尼对扩张型心肌病大鼠心肌纤维化的影响

周 芳,刘 杨,邓 佳*

(四川省医学科学院·四川省人民医院麻醉科,成都 610000)

【摘要】 目的 通过白细胞介素-6(IL-6)/信号转导与转录激活因子 3(STAT3)/谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)通路探讨瑞芬太尼(Rem)对扩张型心肌病(DCM)大鼠心肌纤维化的作用机制。**方法** 于大鼠腹腔注射 2.5 mg/kg 阿霉素构建 DCM 大鼠模型,将其分为模型(Model)组、Rem 低剂量(Rem-L,2 μg/kg)组、Rem 中剂量(Rem-M,4 μg/kg)组、Rem 高剂量(Rem-H,8 μg/kg)组、Rem 高剂量+Colivelin(STAT3 激活剂)(Rem-H+Colivelin,8 μg/kg Rem+1 mg/kg Colivelin)组,每组 12 只。另设 12 只正常 Wistar 大鼠为对照组(Control)。连续给药 4 周后,西门子超声仪检测大鼠左室收缩期末径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张期末径(LVEDD)、左室短轴缩短率(LVFS);免疫组化法检测大鼠心肌组织 I 型胶原蛋白(Col I)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、Ⅲ型胶原蛋白(Col Ⅲ)表达;Masson 染色、苏木精-伊红(HE)检测大鼠心肌组织病理变化;Western blot 检测 IL-6/STAT3/GPX4 通路相关蛋白表达。**结果** 与 Control 组相比,Model 组大鼠心肌组织 LVEDD、LVESD、Col I((123.62±10.78) vs (76.53±6.12))、Col Ⅲ、TGF-β1、IL-6、p-STAT3^{Tyr705}/STAT3((0.95±0.05) vs (0.46±0.02))显著升高,LVEF((52.19±4.88)% vs (76.78±6.97)%)、LVFS、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)、GPX4((0.11±0.01) vs (0.43±0.04))显著降低($P<0.05$),出现炎症浸润、胶原蛋白堆积和心肌纤维化现象;与 Model 组相比,Rem-M、Rem-H 组大鼠心肌组织中 LVEDD、LVESD、Col I((98.74±7.28)、(84.27±7.13) vs (123.62±10.78))、Col Ⅲ、TGF-β1、IL-6、p-STAT3^{Tyr705}/STAT3((0.81±0.06)、(0.57±0.04) vs (0.95±0.05))显著降低,LVEF((69.85±6.13)%、(72.83±6.55)% vs (52.19±4.88)%)、LVFS、SLC7A11、GPX4((0.24±0.02)、(0.36±0.02) vs (0.11±0.01))显著升高($P<0.05$),心肌炎性损伤和纤维化有所改善;Colivelin 可逆转 Rem 对 DCM 大鼠心肌纤维化的改善作用。**结论** Rem 可能通过调控 IL-6/STAT3/GPX4 通路,减少胶原蛋白堆积,改善 DCM 大鼠心肌纤维化及心功能。

【关键词】 瑞芬太尼;扩张型心肌病;纤维化;IL-6/STAT3/GPX4 通路

【中图分类号】 R542.2;R363;Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)06-0021-10

Effect of remifentanyl on myocardial fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy through interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3/glutathione peroxidase 4 pathway

[基金项目] 四川省卫生健康委员会科技项目(24QNMP097)。

[作者简介] 周芳(1985—),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期血液保护、心机保护等。E-mail: zfyx1985@163.com

[通信作者] 邓佳(1982—),女,博士,副主任医师,研究方向:器官保护。E-mail: dengjia2001519@163.com

ZHOU Fang, LIU Yang, DENG Jia*

(Department of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences (Sichuan Provincial People's Hospital),
Chengdu 610000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of remifentanyl (Rem) on myocardial fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy (DCM) in relation to the interleukin-6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)/glutathione peroxidase 4 (GPX4) pathway. **Methods** A DCM rat model was established by intraperitoneal injection of 2.5 mg/kg doxorubicin. The rats were then divided into Model, low-dose (Rem-L, 2 $\mu\text{g/kg}$), medium-dose (Rem-M, 4 $\mu\text{g/kg}$), and high-dose Rem groups (Rem-H, 8 $\mu\text{g/kg}$), and a high-dose Rem + Colivelin (STAT3 activator, Rem-H + Colivelin, 8 $\mu\text{g/kg}$ Rem + 1 mg/kg Colivelin) group ($n = 12$ rats per group). Another 12 normal Wistar rats were set as a Control group. After continuous administration for 4 weeks, left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular fractional shortening (LVFS) were measured by ultrasound. Type I collagen (Col I), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and type III collagen (Col III) expression in myocardial tissue were detected by immunohistochemistry. Pathological changes in myocardial tissue were detected by Masson and hematoxylin/eosin staining. IL-6/STAT3/GPX4 pathway-related proteins were detected by Western blot. **Results** Compared with the Control group, rats in the Model group showed obvious increases in LVEDD, LVESD, Col I ((123.62 $\pm$ 10.78) *vs* (76.53 $\pm$ 6.12)), Col III, TGF- β 1, IL-6, and phospho-STAT3^{Tyr705}/STAT3 ((0.95 $\pm$ 0.05) *vs* (0.46 $\pm$ 0.92)) in myocardial tissue, and decreases in LVEF ((52.19 $\pm$ 4.88)% *vs* (76.78 $\pm$ 6.97)%), LVFS, SLC7A11, and GPX4 ((0.11 $\pm$ 0.01) *vs* (0.43 $\pm$ 0.04)) ($P < 0.05$), inflammatory infiltration, collagen accumulation, and myocardial fibrosis. Compared with the Model group, rats in the Rem-M and Rem-H groups showed reduced LVEDD, LVESD, Col I ((98.74 $\pm$ 7.28) \ (84.27 $\pm$ 7.13) *vs* (123.62 $\pm$ 10.78)), Col III, TGF- β 1, IL-6, and p-STAT3^{Tyr705}/STAT3 ((0.81 $\pm$ 0.06) \ (0.57 $\pm$ 0.04) *vs* (0.95 $\pm$ 0.05)) in myocardial tissue, increases in LVEF ((69.85 $\pm$ 6.13)% \ (72.83 $\pm$ 6.55)% *vs* (52.19 $\pm$ 4.88)%), LVFS, SLC7A11, and GPX4 ((0.24 $\pm$ 0.02) \ (0.36 $\pm$ 0.02) *vs* (0.11 $\pm$ 0.01)) ($P < 0.05$), and improvements in myocarditis injury and fibrosis. Colivelin was able to reverse the improving effect of Rem on myocardial fibrosis in DCM rats. **Conclusions** Rem may reduce collagen accumulation and improve myocardial fibrosis and cardiac function in DCM rats by adjusting the IL-6/STAT3/GPX4 pathway.

【Keywords】 remifentanyl; dilated cardiomyopathy; fibrosis; IL-6/STAT3/GPX4 pathway

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

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是由心脏心肌结构和功能不全引起的心肌疾病,其主要病理特征是单侧或双侧心室出现扩张和收缩功能障碍^[1]。心肌纤维化是 DCM 发生的重要病理变化之一,若未及时干预会加重 DCM 的进展,导致心律不齐,心力衰竭,严重时甚至猝死^[2]。即使目前现代医学在 DCM 疾病治疗中取得较大的进展,但是仍存在副作用、疗效不稳定、预后不良等局限性^[3]。因此,探索能有效延缓纤维化进程、控制心律失常以及阻止病情恶化的药物,已逐渐成为 DCM 治疗的研究热点。瑞芬太尼(remifentanyl, Rem)是用于麻醉和镇痛治疗的短效 μ 阿片受体兴奋剂,具有起效快、毒性低和副作用小等特点^[4]。研究显示,Rem 在治疗心脏损

伤方面具有巨大潜力,其可以保护心脏免受心肌缺血/再灌注(myocardial ischemia/reperfusion, I/R)损伤^[5-7]。在急性心肌梗死并泵衰竭疾病中 Rem 能够改善患者心功能^[8]。然而,Rem 在 DCM 中的作用及分子机制尚不明确。研究报道,DCM 患者心肌组织中血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)呈高表达,Ang II 可通过激活白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)/信号转导转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路诱导心肌肥大和纤维化发生^[9]。有研究显示,Rem 可抑制脂多糖处理的 A549 细胞中 IL-6 的分泌及 STAT3 的活化,且谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)位于 IL-6/STAT3 的下游^[10,11]。抑制 IL-6/STAT3 和激

活 GPX4 信号通路能够缓解高血压小鼠心脏微血管内皮细胞铁死亡及心肌纤维化^[11]。同时, GSTM1 通过 STAT3/GPX4 途径改善心脏功能并减轻纤维化^[12]。但 Rem 能否通过介导 IL-6/STAT3/GPX4 信号通路来改善 DCM 心肌纤维化, 目前仍不清楚。因此本研究通过构建 DCM 大鼠模型, 探讨 Rem 对 DCM 大鼠心肌纤维化的影响及与 IL-6/STAT3/GPX4 信号通路的关系。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 7 周龄 Wistar 大鼠 80 只, 体质量 200~220 g, 购自四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物研究所[SCXK(川)2023-0015]。饲养于四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物设施[SYXK(川)2023-0277], 温度(25±2)℃, 湿度 50%~65%, 12 h/12 h 光/暗交替, 自由饮食饮水条件下适应性喂养。本研究由四川省医学科学院·四川省人民医院实验动物伦理委员会审核批准(伦审 S2024 第(062)号), 实验动物饲养和实验过程已按 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

Rem(KY20240108)购自上海凯茵化工有限公司;阿霉素(ZJFY20240215)购自北京智杰方远科技有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(KHJ202403)购自武汉科昊佳生物科技有限公司;Masson 染色试剂盒(HZ20240220)购自上海沪震实业有限公司;抗体 I 型胶原蛋白(collagen I, Col I)、III 型胶原蛋白(collagen III, Col III)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)均购自 Arigo 公司(批号分别为 ARG30011、ARG30012、ARG30015);IL-6、p-STAT3^{Tyr705}、STAT3、GPX4、溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体均购自 Abcam 公司(批号分别为 ab208113-202401、ab76315-2024、ab68153-202401、ab125066-202403、ab175186-202402、ab8245-202401)。

台式高速低温离心机(型号:TGL16M)购自

德国 BAXIT 公司;酶标仪(型号:MK3)购自赛默飞世尔科技有限公司;石蜡切片机(型号:CM1950)购自德国 Leica 公司;西门子超声仪(型号:Acuson SC2000)购自西门子医疗系统有限公司;倒置生物显微镜(型号:ML41, 广州市明美光电技术有限公司);迷你双垂直转印电泳槽、迷你双垂直电泳槽、电泳仪电源(型号:SQ-189、SQ-188、WH-600-LCD)购自上海江美生物科技有限公司;化学发光成像仪(型号:733BR2073)购自美国 Bio-Rad Laboratories, Inc.。

1.3 实验方法

1.3.1 模型构建与分组

Wistar 大鼠喂养 1 周后, 随机选取 12 只大鼠设为对照(Control)组。其余 68 只用于构建 DCM 模型, 参照文献^[13-15]方法执行。于大鼠腹腔注射 2.5 mg/kg 阿霉素进行造模, Control 组大鼠腹腔注射等量 0.9%氯化钠溶液。每周给药 1 次, 连续给药 6 周, 直至大鼠体内阿霉素剂量达到 15 mg/kg。于第 2 周末, 使用西门子超声仪检测大鼠左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张期末径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩期末径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS), 若造模组 LVEDD、LVESD 较 Control 组显著升高, LVEF、LVFS 较 Control 组显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 则说明造模成功。

造模期间, 剔除掉死亡大鼠(死亡原因:胸腹水、肝脾肿大)共获得 62 只 DCM 大鼠, 从中随机挑选 60 只大鼠, 分为模型(Model)组、Rem 低剂量(Rem-L)组、Rem 中剂量(Rem-M)组、Rem 高剂量(Rem-H)组、Rem 高剂量+Colivelin(STAT3 激活剂, Rem-H+Colivelin)组, 每组 12 只。依据参考文献^[16,17]和前期预实验结果, Rem-L、Rem-M、Rem-H 组分别腹腔注射 2、4、8 μg/kg Rem, 并腹腔注射等量 0.9%氯化钠溶液;Rem-H+Colivelin 组灌胃 8 μg/kg Rem, 并腹腔注射 1 mg/kg Colivelin^[18];Model 组、Control 组给予等量 0.9%氯化钠溶液, 每天给药 1 次, 连续给药 4 周。

1.3.2 大鼠心脏功能指标检测

各组大鼠给药结束后, 将大鼠麻醉并去除胸部毛发。保持大鼠仰卧位固定姿势, 使用西门子

超声仪检测心脏功能指标 LVEDD、LVESD、LVEF、LVFS。每只大鼠连续测量 3 个心动周期,取平均值。

1.3.3 HE 染色观察大鼠心肌组织病理变化

超声检测结束后,每组随机选取 6 只大鼠,处死后快速摘取心脏并分离心肌组织。使用预冷 0.9%氯化钠溶液清洗后,放入多聚甲醛中固定 24 h,梯度乙醇脱水,石蜡包埋。随后将固定好的石蜡组织切至厚度为 4 μm 切片,使用二甲苯、乙醇溶液脱蜡,蒸馏水浸洗,苏木素、伊红溶液浸染,晾干后封片,光学显微镜下观察心肌组织病理情况。

1.3.4 Masson 染色观察大鼠心肌组织形态学变化

取 1.3.3 部分石蜡切片,脱蜡至水后行 Masson 染色,中性胶封片,光学显微镜下观察心肌组织形态学变化,每张切片选取 5 个视野观察记录。

1.3.5 免疫组化法检测大鼠心肌组织 Col I、Col III、TGF- β 1 表达

取 1.3.3 部分石蜡切片脱蜡至水,加入过氧化物酶阻断液室温孵育 30 min,加入 5%山羊血清室温孵育 10 min,随后加入一抗(1:100)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,加二抗(HRP 标记)室温孵育 30 min。DAB 显色,苏木素复染后脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。光学显微镜下选取 5 个不同视野,ImageJ 1.53k 分析 Col I、Col III、TGF- β 1 表达的平均光密度值(average optical density value, AOD)。

1.3.6 Western blot 检测 IL-6/STAT3/GPX4 通路相关蛋白表达

将各组剩余 6 只大鼠处死,分离心肌组织,经匀浆后加入 RIPA 细胞裂解液裂解 1 h,离心收集总蛋白并测定其浓度。蛋白变性后经 10% SDS-PAGE 分离,并转移至 PVDF 膜,1.5 h 后用 5%脱脂奶粉溶液室温封闭 2 h。随后将抗体 IL-6(1:1000)、p-STAT3^{Tyr705}(1:2000)、STAT3(1:1000)、GPX4(1:5000)、SLC7A11(1:1000)、GAPDH(1:10 000)加入膜中,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,TBST 洗涤,加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗(1:5000)室温孵育 1.5 h, TBST 洗涤。使用增强化学发光试剂进行显影,曝光时间根据信号强度在 30 s~3 min。ImageJ 1.53k 分析目标条带灰度值。

简要步骤如下:将图像转换为 8-bit 灰度图,设定均匀矩形框选取目标条带,同时测量背景值。目标条带的最终灰度值通过“条带灰度值——局部背景灰度值”进行校正。以 GAPDH 为内参,计算各组目的蛋白与内参蛋白的灰度比值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行数据统计分析。所有计量资料经 Shapiro-Wilk 检验均符合正态分布,以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。经 Levene 检验分析方差齐性,若方差齐,多组间比较采用单因素方差分析,进一步比较采用 SNK- q 检验;若方差不齐,多组比较行 Welch 方差分析,进一步比较采用 Dunnett's T_3 检验。以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 心脏功能变化

Model 组 LVEDD、LVESD 显著高于 Control 组, LVEF、LVFS 显著低于 Control 组($P<0.05$),表明造模成功;与 Model 组相比, Rem-M、Rem-H 组 LVEDD、LVESD 显著降低, LVEF、LVFS 显著升高($P<0.05$), Rem-L 组心脏功能指标差异无统计学意义($P>0.05$);与 Rem-H 组相比, Rem-H+Colivelin 组 LVEDD、LVESD 显著升高, LVEF、LVFS 显著降低($P<0.05$),见表 1。

2.2 心肌组织病理变化

Control 组大鼠心肌组织结构正常,胞质染色均匀,无炎性浸润现象;Model 组大鼠较 Control 组相比,心肌组织受损严重,细胞肿大且排列杂乱,出现炎性浸润;经给药后, Rem-M、Rem-H 组大鼠心肌组织损伤减轻,细胞肿大、炎性浸润现象有所改善, Rem-L 组心肌组织病理变化改善不明显; Rem-H+Colivelin 组较 Rem-H 组相比,大鼠心肌组织损伤加剧,伴有明显炎性浸润,见图 1。

2.3 Rem 对 DCM 大鼠心肌纤维化程度的影响

Control 组大鼠可见少量被染成蓝色的胶原纤维,心肌细胞排列整齐;Model 组大鼠较 Control 组相比,可见大量蓝色胶原纤维和胶原蛋白;经给药后, Rem-M、Rem-H 组大鼠蓝色胶原纤维和蛋白明显低于 Model 组, Rem-L 组大鼠心肌纤维化程度与 Model 组相近; Rem-H+Colivelin 组大鼠较 Rem-H 组相比,蓝色胶原纤维和胶原蛋白明显增加,见图 2。

2.4 Rem 对 DCM 大鼠心肌组织 Col I、Col Ⅲ、TGF-β1 表达的影响

Model 组大鼠心肌组织中 Col I、Col Ⅲ、TGF-β1 表达显著高于 Control 组 ($P<0.05$); 经给药后, Rem-M、Rem-H 组 Col I、Col Ⅲ、TGF-β1 表达

较 Model 组显著降低 ($P<0.05$), Rem-L 组 Col I、Col Ⅲ、TGF-β1 表达差异无统计学意义 ($P>0.05$); Rem-H+Colivelin 组 Col Ⅲ、Col I、TGF-β1 表达显著高于 Rem-H 组 ($P<0.05$), 具体情况见表 2, 图 3。

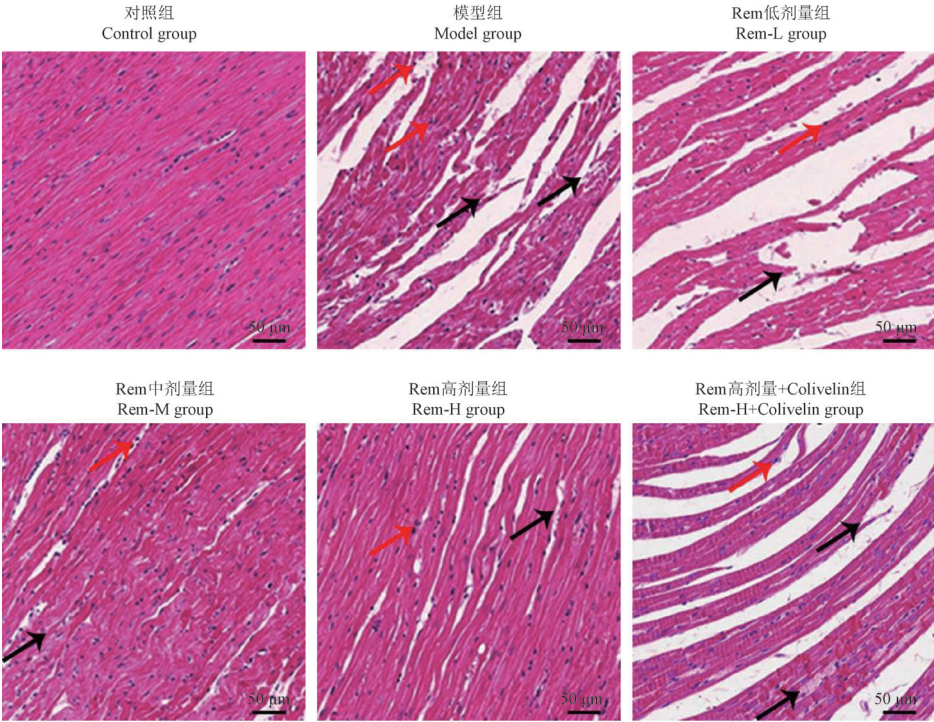
表 1 各组大鼠心脏功能指标比较($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

Table 1 Comparison of cardiac function indicators among different groups of rats($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别 Groups	左室舒张期末径/mm LVEDD/mm	左室收缩期末径/mm LVESD/mm	左室射血分数/% LVEF/%	左室短轴缩短率/% LVFS/%
对照组 Control group	6.28±0.32	3.22±0.21	76.78±6.97	40.76±4.22
模型组 Model group	8.53±0.56 [*]	5.31±0.52 [*]	52.19±4.88 [*]	23.43±2.39 [*]
Rem 低剂量组 Rem-L group	8.12±0.51	5.10±0.37	54.68±5.05	26.42±2.67
Rem 中剂量组 Rem-M group	7.22±0.44 ^{#&}	4.11±0.26 ^{#&}	66.85±6.13 ^{#&}	33.56±3.15 ^{#&}
Rem 高剂量组 Rem-H group	6.51±0.38 ^{#&@}	3.54±0.18 ^{#&@}	75.83±6.55 ^{#&@}	38.49±3.38 ^{#&@}
Rem 高剂量+Colivelin 组 Rem-H+Colivelin group	8.25±0.43 ^β	5.13±0.38 ^β	53.21±4.92 ^β	25.38±2.54 ^β
<i>F/W</i>	<i>F</i> = 54.686	<i>W</i> = 95.890	<i>F</i> = 46.263	<i>F</i> = 65.802
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比, ^{*} $P<0.05$;与模型组相比, [#] $P<0.05$;与 Rem 低剂量组相比, [&] $P<0.05$;与 Rem 中剂量组相比, [@] $P<0.05$;与 Rem 高剂量组相比, ^β $P<0.05$ 。

Note. Compared with Control group, ^{*} $P<0.05$. Compared with Model group, [#] $P<0.05$. Compared with Rem-L group, [&] $P<0.05$. Compared with Rem-M group, [@] $P<0.05$. Compared with Rem-H group, ^β $P<0.05$.



注:黑色箭头指示损伤组织;红色箭头指示炎性细胞。

图 1 各组大鼠心肌组织病理变化(HE, ×200)

Note. Black arrows point to damaged tissue; red arrows point to inflammatory cells.

Figure 1 Pathological changes in myocardial tissue of rats in each group (HE, ×200)

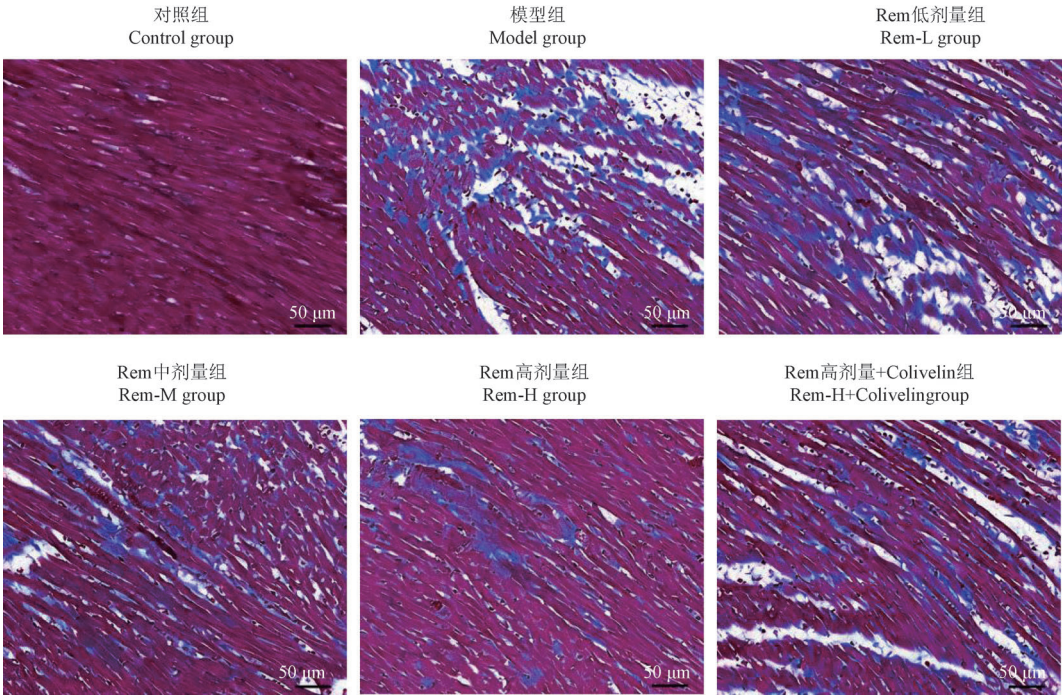


图 2 各组大鼠心肌纤维化情况 (Masson, ×200)

Figure 2 Myocardial fibrosis in each group of rats (Masson, ×200)

表 2 各组大鼠 Col I、Col III、TGF-β1 表达的 AOD 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 2 AOD comparison of Col I, Col III, TGF-β1 expression in different groups of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别 Groups	I 型胶原蛋白 Col I	III 型胶原蛋白 Col III	转化生长因子-β1 TGF-β1
对照组 Control group	76.53±6.12	73.16±6.24	21.67±2.11
模型组 Model group	123.62±10.78 [*]	115.07±10.23 [*]	44.05±3.26 [*]
Rem 低剂量组 Rem-L group	115.39±9.63	112.29±9.15	42.61±3.23
Rem 中剂量组 Rem-M group	98.74±7.28 [#]	94.95±6.88 [#]	31.99±2.51 [#]
Rem 高剂量组 Rem-H group	80.27±7.13 [#]	77.38±7.49 [#]	25.62±2.16 [#]
Rem 高剂量+Colivelin 组 Rem-H+Colivelin group	118.48±10.02 ^β	110.76±9.55 ^β	42.88±3.22 ^β
<i>F</i>	32.749	29.123	73.221
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比, ^{*} $P < 0.05$;与模型组相比, [#] $P < 0.05$;与 Rem 低剂量组相比, ^β $P < 0.05$;与 Rem 中剂量组相比, ^α $P < 0.05$;与 Rem 高剂量组比较, ^β $P < 0.05$ 。

Note. Compared with Control group, ^{*} $P < 0.05$. Compared with Model group, [#] $P < 0.05$. Compared with Rem-L group, ^β $P < 0.05$. Compared with Rem-M group, ^α $P < 0.05$. Compared with Rem-H group, ^β $P < 0.05$.

2.5 IL-6/STAT3/GPX4 通路相关蛋白变化

Model 组大鼠心肌组织中 IL-6/STAT3/GPX4 通路相关蛋白 IL-6、p-STAT3^{Tyr705}/STAT3 表达显著高于 Control 组, SLC7A11、GPX4 表达显著低于 Control 组 ($P < 0.05$); 给药后, Rem-M、Rem-H 组大鼠心肌组织中 IL-6、p-STAT3^{Tyr705}/STAT3 蛋白表达显著低于 Model 组, SLC7A11、

GPX4 蛋白表达显著高于 Model 组 ($P < 0.05$), Rem-L 组通路相关蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$); Rem-H+Colivelin 组大鼠心肌组织中 SLC7A11、GPX4 表达显著低于 Rem-H 组, p-STAT3^{Tyr705}/STAT3 蛋白表达显著高于 Rem-H 组 ($P < 0.05$), IL-6 蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3, 图 4。

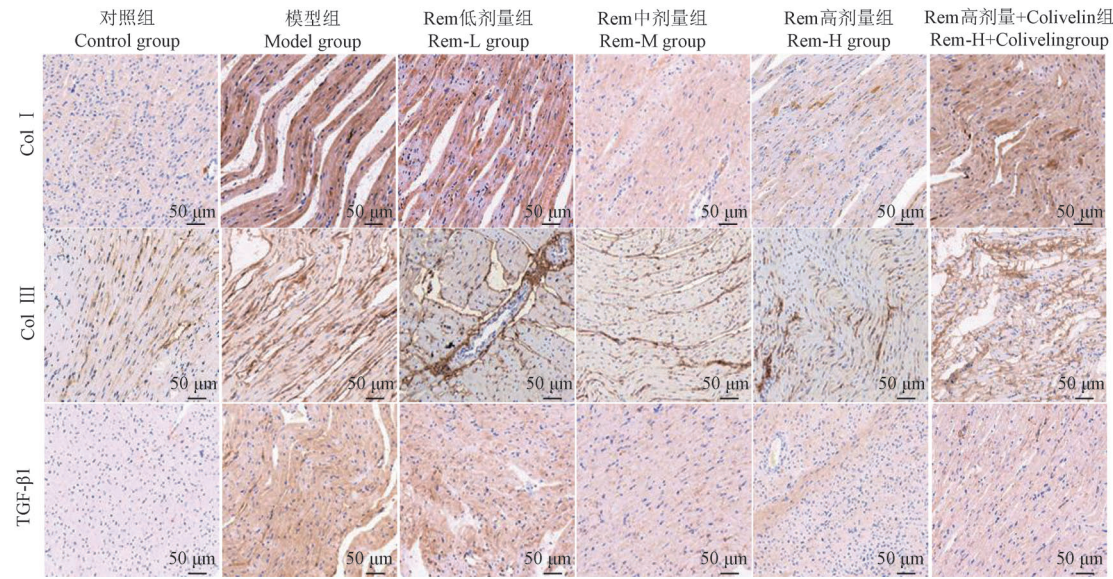


图3 各组大鼠心肌组织 Col I、Col III、TGF-β1 免疫组化(×200)

Figure 3 Col I, Col III, and TGF-β1 immunohistochemistry of myocardial tissue in each group of rats (×200)

表3 IL-6/STAT3/GPX4 通路相关蛋白变化($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 3 Changes in IL-6/STAT3/GPX4 pathway related proteins ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别 Groups	IL-6/GAPDH	p-STAT3 ^{Tyr705} /STAT3	SLC7A11/GAPDH	GPX4/GAPDH
对照组 Control group	0.35±0.01	0.46±0.02	0.61±0.03	0.43±0.04
模型组 Model group	1.03±0.09 [*]	0.95±0.05 [*]	0.28±0.01 [*]	0.11±0.01 [*]
Rem 低剂量组 Rem-L group	0.96±0.07	0.92±0.07	0.31±0.01	0.13±0.01
Rem 中剂量组 Rem-M group	0.78±0.05 ^{#&}	0.81±0.06 ^{#&}	0.44±0.02 ^{#&}	0.24±0.02 ^{#&}
Rem 高剂量组 Rem-H group	0.43±0.03 ^{#&@}	0.57±0.04 ^{#&@}	0.57±0.02 ^{#&@}	0.36±0.02 ^{#&@}
Rem 高剂量+Colivelin 组 Rem-H+Colivelin group	0.42±0.02	0.93±0.06 ^β	0.30±0.01 ^β	0.15±0.02 ^β
<i>F/W</i>	<i>W</i> = 196.279	<i>F</i> = 94.612	<i>F</i> = 378.300	<i>W</i> = 196.478
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比, ^{*} $P<0.05$;与模型组相比, [#] $P<0.05$;与 Rem 低剂量组相比, [&] $P<0.05$;与 Rem 中剂量组相比, [@] $P<0.05$;与 Rem 高剂量组相比, ^β $P<0.05$ 。

Note. Compared with Control group, ^{*} $P<0.05$. Compared with Model group, [#] $P<0.05$. Compared with Rem-L group, [&] $P<0.05$. Compared with Rem-M group, [@] $P<0.05$. Compared with Rem-H group, ^β $P<0.05$.

3 讨论

心肌纤维化是 DCM 中心室重构的关键病理特征,其核心是胶原蛋白等细胞外基质的过度沉积^[19]。本研究通过腹腔注射阿霉素构建 DCM 大鼠模型,结果显示,Model 组大鼠心功能(LVEDD、LVESD 明显升高,LVEF、LVFS 明显降低)严重受损,并伴有显著的心肌纤维化,这与临床 DCM 病

理特征相符。

Rem 具有快速起效和代谢的特点,对机体预后安全隐患较小^[20]。以 Rem 为基础的浅镇静方案有助于减轻脓毒症心肌病炎症反应和心肌损伤,一定程度上能够控制病情发展^[21]。本研究发现,中、高剂量 Rem 显著降低 DCM 大鼠 LVEDD、LVESD 值,改善 LVEF、LVFS 值,且高剂量 Rem 的改善效果更显著,提示 Rem 能够缓解 DCM 大

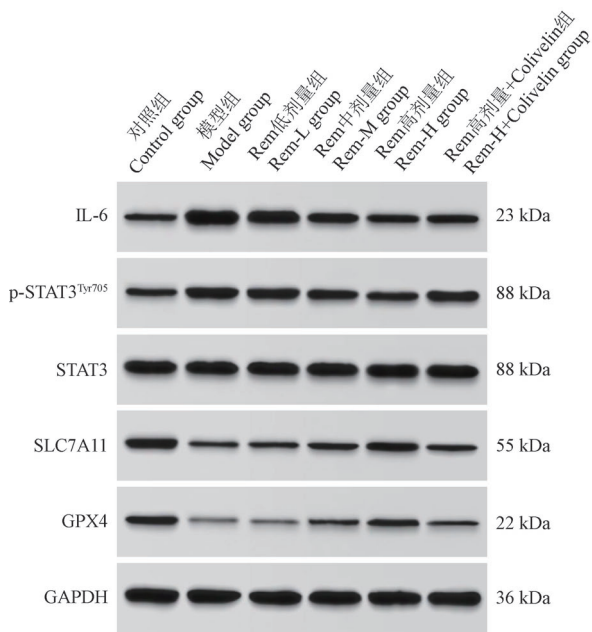


图4 各组大鼠心肌组织 IL-6/STAT3/GPX4 通路相关蛋白表达

Figure 4 Expression of IL-6/STAT3/GPX4 pathway related proteins in myocardial tissue of rats in each group

鼠左心室舒张和收缩功能障碍,保护心肌功能。Col I、Col III 是促纤维化重要因子,它们在心脏受到外界刺激时大量生成,导致心肌僵硬增加,破坏其舒张功能^[22],TGF- β 1 通过促进 Col I、Col III 合成驱动心肌纤维化^[23]。研究报道,下调阿霉素诱导的 DCM 大鼠中 Col I、Col III、TGF- β 1、 α -SMA 水平,能够降低心肌纤维化,改善其心功能^[24]。本研究结果显示,经过 Rem 干预后 DCM 大鼠 Col I、Col III、TGF- β 1 表达明显下降,心肌组织炎症损伤、胶原蛋白堆积以及纤维化程度减轻,且高剂量 Rem 改善效果更佳。提示 Rem 可降低促纤维化因子的表达,改善 DCM 心肌纤维化,与前人研究一致。

DCM 的发病机制与高糖、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 激活、氧化应激和促炎因子生成密切相关。研究表明,Ang II 是 RAAS 激活的关键因素,降低其含量能够减轻心肌纤维组织增生^[25]。IL-6 是一种常见的促炎因子,能与受体结合使 STAT3 磷酸化,导致心脏产生氧化应激和炎症反应^[26]。谷氨酸逆转运体 (System Xc⁻) 和 GPX4 共同调控脂质过氧化反应,SLC7A11 是 System Xc⁻ 的功能亚基之一^[27]。抑制 IL-6/STAT3 信号轴,

激活 SLC7A11/GPX4 信号轴,能够缓解 Ang II 诱导的高血压小鼠心脏损伤^[11]。本研究发现,经 Rem 干预后,DCM 大鼠 IL-6、p-STAT3^{Tyr705}/STAT3 表达明显降低,SLC7A11、GPX4 蛋白表达得到提升,另外 Colivelin 可部分逆转 Rem 对 DCM 大鼠心功能和心肌纤维化的改善作用。提示 Rem 可能通过抑制 IL-6/STAT3 信号传导,激活 SLC7A11/GPX4 信号传导来改善 DCM 大鼠心肌纤维化。既往研究通过染色质免疫沉淀和双荧光素酶报告基因检测证实,STAT3 与 GPX4 启动子区域结合并促进其转录^[28],而本研究尚未明确 Rem 是否通过抑制 STAT3 直接影响 GPX4 转录,这一环节有待后续深入探索。

本研究的不足之处在于,Rem 调节 IL-6/STAT3/GPX4 信号通路的分子机制研究不充分,缺少单独 Colivelin 组,无法排除 Colivelin 本身对 DCM 的影响,未来需设置 Colivelin 组评估 Colivelin 本身对 DCM 的影响,并通过 STAT3 抑制剂,进一步验证 Rem 的作用机制;另外,DCM 发病因素诸多,Rem 可能通过调节其他通路来治疗 DCM,后续还需进一步探索。

综上所述,Rem 能够改善 DCM 大鼠心肌纤维化,保护心脏功能,其作用机制可能是通过调控 IL-6/STAT3/GPX4 通路信号传导实现。

参考文献:

- [1] LIU Z, SONG Y N, CHEN K Y, et al. Bioinformatics prediction of potential mechanisms and biomarkers underlying dilated cardiomyopathy [J]. World J Cardiol, 2022, 14(5): 282-296.
- [2] MANDAWAT A, CHATTRANUKULCHAI P, MANDAWAT A, et al. Progression of myocardial fibrosis in nonischemic DCM and association with mortality and heart failure outcomes [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(7): 1338-1350.
- [3] 陶诗怡, 于林童, 李军, 等. 基于中西医临床病证特点的扩张型心肌病动物模型分析 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(11): 1482-1492.
- [4] TAO S Y, YU L T, LI J, et al. Analysis of dilated cardiomyopathy animal models based on clinical characteristics of traditional Chinese and Western medicines [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(11): 1482-1492.
- [5] 张瑾瑾, 张达颖. 瑞芬太尼诱发痛觉过敏机制及防治策略的研究新进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30

- (9): 697–701.
- ZHANG J J, ZHANG D Y. Recent progress in research on mechanisms and preventive strategies for remifentanyl-induced hyperalgesia [J]. Chin J Pain Med, 2024, 30(9): 697–701.
- [5] KUNECKI M, OLEKSY T, MARTYNÓW J, et al. Remifentanyl but not sufentanil induces cardioprotection in human ischemic heart muscle *in vitro* [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2023, 24(1): 25.
- [6] 陈中青, 侯丹丹, 王伟. 瑞芬太尼通过核因子 E2 相关因子通路增强自噬改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(1): 47–51.
- CHEN Z Q, HOU D D, WANG W. Remifentanyl against myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing autophagy *via* the activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in rat model [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(1): 47–51.
- [7] 万志浩, 付铭, 张玉飞. 瑞芬太尼对心肌缺血再灌注损伤及铁死亡过程的影响及机制研究 [J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2024, 41(2): 11–15.
- WAN Z H, FU M, ZHANG Y F. Investigation on the effect and mechanism of remifentanyl on myocardial ischemia-reperfusion injury and ferroptosis [J]. J Hubei Minzu Univ Med Ed, 2024, 41(2): 11–15.
- [8] 韩红伟, 杜泽慧. 有创机械通气联合丙泊酚、瑞芬太尼治疗急性心肌梗死并泵衰竭的效果观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2022, 10(16): 46–48.
- HAN H W, DU Z H. Effect of invasive mechanical ventilation combined with propofol and remifentanyl on acute myocardial infarction complicated with pump failure [J]. Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 10(16): 46–48.
- [9] CHEN D, LI Z, BAO P, et al. Nrf2 deficiency aggravates Angiotensin II-induced cardiac injury by increasing hypertrophy and enhancing IL-6/STAT3-dependent inflammation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(6): 1253–1264.
- [10] CHANG J, ZHANG W. Remifentanyl modulates the TLR4-mediated MMP-9/TIMP1 balance and NF- κ B/STAT3 signaling in LPS-induced A549 cells [J]. Exp Ther Med, 2023, 25(2): 79.
- [11] ZHANG Z, TANG J, SONG J, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 181: 130–142.
- [12] CHEN K J, ZHANG Y, ZHU X Y, et al. GSTM1 suppresses cardiac fibrosis post-myocardial infarction through inhibiting lipid peroxidation and ferroptosis [J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 26.
- [13] 吴琼, 董艺丹, 王佑华, 等. 扩心方通过调节 TGF- β 1/Smad2 通路改善扩张型心肌病大鼠心肌纤维化 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(1): 243–251.
- WU Q, DONG Y D, WANG Y H, et al. Improvement effect of Kuoxin recipe on myocardial fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy through TGF- β 1/Smad2 pathway [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2022, 24(1): 243–251.
- [14] 王素侠, 刘运阳, 刘阳. 杜鹃素通过调控 CYP2J2/EETs 轴对阿霉素诱导扩张型心肌病大鼠心肌损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(22): 3296–3300.
- WANG S X, LIU Y Y, LIU Y. Farrerol exhibits the protective effect on myocardial injury *via* regulating CYP2J2/EETs axis in rats with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(22): 3296–3300.
- [15] 吴琼, 董艺丹, 马梦娇, 等. 扩心方调控 ASK1/JNK/Cx43 信号通路对阿霉素诱导扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(15): 3340–3347.
- WU Q, DONG Y D, MA M J, et al. Effects of Kuoxin Formula regulating ASK1/JNK/Cx43 signaling pathway on cardiomyocyte apoptosis in rats with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(15): 3340–3347.
- [16] NI X Q, HU Z Y. Remifentanyl improves myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through inhibiting IL-18 signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(7): 3915–3922.
- [17] ZHU Y, CHI J, CAI S, et al. High-dose remifentanyl exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury through activation of calcium-sensing receptor-mediated pyroptosis [J]. Int J Med Sci, 2023, 20(12): 1570–1583.
- [18] 冯莉莉, 曹慧, 李贺. 茯苓酸通过调节 JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路减轻急性心肌梗死大鼠的心肌纤维化 [J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(9): 1539–1545.
- FENG L L, CAO H, LI H. Pachymic acid alleviates myocardial fibrosis in rats with acute myocardial infarction by regulating JAK2/STAT3/SOCS3 signaling pathway [J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2023, 30(9): 1539–1545.
- [19] 杨凤鸣, 边汝涛, 王冰, 等. 基于 RhoA/ROCK1 信号通路探讨抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 89–93, 269–270.
- YANG F M, BIAN R T, WANG B, et al. Effect of Kangxian Yixin decoction (抗纤益心方) on myocardial fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy based on RhoA rock1 signal pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med,

- 2022, 40(9): 89–93, 269–270.
- [20] HUGHES L M, IRWIN M G, NESTOR C C. Alternatives to remifentanyl for the analgesic component of total intravenous anaesthesia: a narrative review [J]. *Anaesthesia*, 2023, 78(5): 620–625.
- [21] 冯向阳, 谷明月. 以瑞芬太尼为基础的浅镇静方案对脓毒症心肌病患者心肌损伤的影响 [J]. *实用中西医结合临床*, 2024, 24(17): 29–32.
- FENG X Y, GU M Y. Effect of remifentanyl-based mild sedation on myocardial injury in patients with septic cardiomyopathy [J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2024, 24(17): 29–32.
- [22] RAAFS A G, VERDONSCHOT J A J, HENKENS M T H M, et al. The combination of carboxy-terminal propeptide of procollagen type I blood levels and late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance provides additional prognostic information in idiopathic dilated cardiomyopathy—A multilevel assessment of myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6): 933–944.
- [23] FENG Y, BAO Y, DING J, et al. microRNA-130a attenuates cardiac fibrosis after myocardial infarction through TGF- β /Smad signaling by directly targeting TGF- β receptor 1 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5779–5791.
- [24] 曾垂义, 张淑娟, 曹程浩, 等. 抗纤益心方调节 MCP-1/CCR2 信号通路对扩张型心肌病大鼠心功能的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(3): 251–256, 262.
- ZENG C Y, ZHANG S J, CAO C H, et al. Effects of Kangxian Yixin Formula on cardiac function of rats with dilated cardiomyopathy via regulating MCP-1/CCR2 signaling pathway [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44(3): 251–256, 262.
- [25] 李公豪, 徐良成, 赵艳丽, 等. 血管紧张素 II 在心血管疾病动物模型构建中的应用进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2023, 50(2): 99–103.
- LI G H, XU L C, ZHAO Y L, et al. Utility of angiotensin II in the establishment of animal models of cardiovascular diseases [J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2023, 50(2): 99–103.
- [26] 薛亚楠, 曲怡, 王建波, 等. 补阳还五汤通过调控 IL-6/STAT3 信号通路减轻 Ang II 诱导的 H9c2 细胞损伤 [J]. *科学技术与工程*, 2023, 23(24): 10236–10244.
- XUE Y N, QU Y, WANG J B, et al. Buyang Huanwu decoction alleviates Ang II induced H9c2 cell injury by regulating IL-6/STAT3 signal pathway [J]. *Sci Technol Eng*, 2023, 23(24): 10236–10244.
- [27] 章轶立, 方圣杰, 李秋月, 等. 补骨生髓方对骨质疏松症模型大鼠氧化应激及铁死亡相关指标的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(4): 75–79.
- ZHANG Y L, FANG S J, LI Q Y, et al. Effects of bugu Shengsui decoction on related indicators of oxidative stress and ferroptosis in rats with osteoporosis [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2022, 29(4): 75–79.
- [28] ZHANG W, GONG M, ZHANG W, et al. Thiostrepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 630.

[收稿日期] 2025-07-15