

网络出版时间: 2021-11-25 9:14 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20211124.1045.009.html>

乌司他丁对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚的保护作用

孙滔¹, 段静思¹, 龚倩¹, 葛圣林¹, 陈志武²

摘要 目的 研究乌司他丁(UTI)对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚的保护作用及其可能的机制。方法 采用异丙肾上腺素 5 mg/(kg·d)连续7 d皮下多点注射诱导形成大鼠心肌肥厚模型。UTI治疗后,测定心脏体质量指数(HMI)和左心室质量指数(LVMI),用超声法测定心功能和心肌肥厚指标,行心肌组织HE染色和Masson染色检查,Western blot法检测促炎因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6以及自噬相关蛋白Beclin-1、ATG-5、ATG-7、LC3-II的表达。结果 与ISO组相比,UTI+ISO组大鼠的舒张期室间隔厚度、左室后壁舒张末期厚度及HMI、LVMI减低,左室射血分数、左室短轴缩短率升高;病理组织学检查显示UTI可抑制异丙肾上腺素诱导的心肌损伤和心肌纤维化;UTI还可降低由异丙肾上腺素升高的大鼠心肌组织中TNF- α 、IL-6、Beclin-1、ATG-5、ATG-7、LC3-II蛋白表达。结论 UTI可改善大鼠心肌肥厚和心功能的下降,其机制可能与抑制炎症及自噬有关。

关键词 乌司他丁;心肌肥厚;自噬;炎症;异丙肾上腺素

中图分类号 R 364.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)12-1891-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.12.009

心肌肥厚被认为是心血管疾病的独立危险因素,病理性的肥厚通常会发展为心力衰竭,并最终引起心源性猝死^[1-2]。心肌肥厚的主要特征是心肌细胞的肥大,而不是心肌细胞的增加^[3]。尽管分子机制十分复杂,许多证据^[3-4]已经表明自噬在心肌肥大过程中起到重要作用。自噬是真核生物细胞代谢和更新的过程。研究^[5]表明,基础水平的自噬有助于维持心脏的形态和功能,而过度激活的自噬可能会适得其反。因此,抑制过度自噬对防止心肌肥大具有积极意义。

乌司他丁(ulinastatin, UTI)是一种蛋白酶抑制

剂,具有抗炎、调节免疫和改善循环的作用。研究^[6]表明,UTI对心力衰竭大鼠有保护作用,可以降低炎症指标,改善心室重构。但尚不清楚UTI是否对心肌肥大大鼠具有保护作用。因此,该研究通过注射异丙肾上腺素建立大鼠心肌肥厚模型,探究UTI是否对心肌肥大大鼠具有保护,并进一步阐释其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级雄性SD大鼠,体质量(210 $\pm$ 10)g,购自安徽医科大学实验动物中心,实验动物合格证号:SCXK(皖)2017-001。所有动物均在标准条件下饲养[温度(23 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,湿度45%~75%],照明周期12 h光照/黑暗,并且正常饮食自由饮水。

1.2 药品与试剂 UTI购自广东天普生化医药股份有限公司,批号:031909213;盐酸异丙肾上腺素购自上海麦克林生化科技有限公司,批号:K07M7B10273;兔源Beclin-1抗体、兔源LC3B抗体购自英国Abcam公司,批号分别为GR3236570-9和GR3199111-3;兔源ATG-5抗体、兔源ATG-7抗体均购自美国Cell Signaling Technology公司,批号分别为5和9;兔源TNF- α 抗体、兔源IL-6抗体购自沈阳万类生物科技有限公司,批号分别为L12092841和L11101581;兔源内参GAPDH抗体购自江苏亲科生物研究中心有限公司,批号:AF7021;预染蛋白Marker购自中国赛默飞世尔科技有限公司,批号为00880566;BCA蛋白浓度试剂盒、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒购自上海碧云天生物技术公司;超敏度ECL发光液购自江苏亲科生物研究中心有限公司,批号为KF005;山羊抗兔IgG二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司;PVDF膜购自美国Millipore公司。

1.3 主要仪器 全波长酶标仪(上海赛默飞世尔科技有限公司),凝胶电泳仪、电泳槽(美国BIO-RAD公司),离心机(德国Hettich公司),ChemiDoc MP成像仪(美国BIO-RAD公司),石蜡组织切片机(德国Leica公司)。

2021-09-06 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81973510、81374002)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科,合肥 230022

² 安徽医科大学药理学教研室,合肥 230032

作者简介: 孙滔,男,硕士研究生;

葛圣林,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: geshenglin@ahmu.edu.cn

1.4 方法

1.4.1 实验分组及大鼠心肌梗厚模型建立 所有大鼠适应性喂养 3 d 后,分为 4 组:正常对照组(Ctrl 组 $n=8$),异丙肾上腺素组(ISO 组 $n=8$),UTI + 异丙肾上腺素组(UTI + ISO $n=8$),普萘洛尔 + 异丙肾上腺素组(Pro + ISO $n=8$)。大鼠心肌梗厚模型的建立以及 UTI 的给药剂量参考先前的研究^[7-8]。整个实验持续 21 d 除 Ctrl 组外,所有大鼠通过皮下多点注射 ISO 5 mg/(kg·d),连续 7 d,建立心肌梗厚模型。第 8~21 天,UTI + ISO 组腹腔注射 UTI 30 000 U/(kg·d),Pro + ISO 组注射普萘洛尔 40 mg/(kg·d),ISO 组腹腔注射等量生理盐水。Ctrl 组第 1~7 天皮下注射等量生理盐水,8~21 d 腹腔注射等量生理盐水。

1.4.2 M 型超声检测大鼠心脏功能 实验结束后,对大鼠进行无创超声检测。腹腔注射 2.5% 三溴乙醇麻醉大鼠,前胸壁脱毛后,暴露前胸,将超声探头置于左胸壁,采集 M 模式超声心动图。主要采集指标包括:舒张期室间隔厚度(IVSd),左室后壁舒张末期厚度(LVPWd),左室射血分数(LVEF),左室短轴缩短率(LVFS)。每只大鼠记录 3 次,采集 3 个连续心动周期用于数据分析。

1.4.3 心肌质量与体质量 称量大鼠体质量(body weight, BW),麻醉后取心脏并用预冷的 PBS 灌洗,用双层滤纸充分吸干水分,准确称量全心质量(heart weight, HW),再去除心房、右心室、瓣膜等其他组织,剥离左心室,称量左心室心肌质量(left ventricular weight, LVW),计算心脏体质量指数(HMI = HW/BW)以及左心室质量指数(LVMI = LVW/BW)。

1.4.4 HE 和 Masson 染色 取大鼠心肌组织,置于 4% 多聚甲醛中固定 24 h,乙醇梯度脱水后,行石蜡包埋、切片,分别进行苏木精-伊红染色以及 Masson 染色。苏木精伊红染色用于观察心肌坏死的程度,Masson 染色用于观察心肌纤维化程度。Masson 染色后使用 image J 软件进行胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)分析统计心肌纤维化程度。

1.4.5 Western blot 检测蛋白表达水平 大鼠心肌组织保存于 -80 °C 冰箱,称取 50 mg 左心室心肌组织,加入 RIPA 裂解液,使用冰冻研磨仪在 -4 °C 制备心肌组织匀浆,置于冰上裂解 30 min 后离心提取蛋白。使用 BCA 蛋白定量试剂盒进行定量,各组蛋白煮沸变性后取相同质量的蛋白上样,进行 SDS-PAGE 电泳分离。将蛋白湿转入甲醇激活过的 PVDF 膜上,将 PVDF 膜置于 5% 脱脂牛奶中进行封闭

1 h,依照蛋白分子量的大小截取不同条带,分别放置于含有 ATG-7、ATG-5、Beclin-1、LC3B、TNF- α 、IL-6、GAPDH 一抗的溶液中,在 4 °C 条件下孵育过夜,漂洗 3 次后与二抗在常温下孵育 1 h。洗膜 3 次,使用增强化学发光显色法进行显色,用 Image J 软件进行蛋白表达分析。

1.5 统计学处理 实验所得数据均使用 GraphPad Prism 6.0 软件进行分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行组间比较 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UTI 对心肌梗厚大鼠心脏功能的影响 由图 1 结果可见,与 Ctrl 组大鼠相比,ISO 组大鼠的舒张期室间隔厚度(IVSd)以及左室后壁厚度(LVPWd)均升高($F_{IVSd} = 70.62$, $F_{LVPWd} = 42.02$, $P < 0.05$),而左室射血分数(LVEF),左室短轴缩短率(LVFS)表现出下降,差异有统计学意义($F_{LVEF} = 30.22$, $F_{LVFS} = 27.27$, $P < 0.05$),表明 ISO 组大鼠出现心脏肥厚和心脏功能的降低。与 ISO 组相比较,UTI + ISO 组大鼠的 IVSd、LVPWd 减低, LVEF、LVFS 升高,差异有统计学意义。相较于 ISO 组,Pro + ISO 组大鼠的 IVSd、LVPWd 更低, LVEF、LVFS 水平更高。这一结果显示 UTI 可抑制 ISO 诱导的心脏肥厚,并改善心肌梗厚大鼠的心脏功能。

2.2 UTI 对心肌梗厚大鼠 HMI、LVMI 的影响 心肌梗厚发生时,常伴随着心脏质量的增加,这其中左心室质量的增加尤为明显。可以通过称量大鼠的全心质量以及左心室质量与体质量之比来判断心肌梗厚的程度。如表 1 所示,各组大鼠的体质量无明显差别,而 ISO 组全心质量及左心室质量升高,在使用 UTI 后这种现象得到了抑制,当使用普萘洛尔时这种抑制现象更为明显。图 2 结果显示,与 Ctrl 组比较,ISO 组的 HMI、LVMI 升高,而 UTI + ISO 组大鼠的 HMI 和 LVMI 低于 ISO 组,差异有统计学意义($F_{HMI} = 46.2$, $F_{LVMI} = 65.65$, $P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠体质量、全心质量、左心室质量的比较($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	BW(g)	HW(mg)	LVW(mg)
Ctrl	354.69 $\pm$ 17.02	991.75 $\pm$ 44.51	745.27 $\pm$ 41.29
ISO	344.29 $\pm$ 11.21	1 273.86 $\pm$ 84.85 [#]	1 058.40 $\pm$ 79.25 [#]
UTI + ISO	336.99 $\pm$ 5.83	1 090.01 $\pm$ 64.73 [*]	878.85 $\pm$ 50.41 [*]
Pro + ISO	353.55 $\pm$ 15.19	1 038.91 $\pm$ 37.75 [*]	798.70 $\pm$ 13.41 [*]

与 Ctrl 组比较: [#] $P < 0.05$; 与 ISO 组比较: ^{*} $P < 0.05$

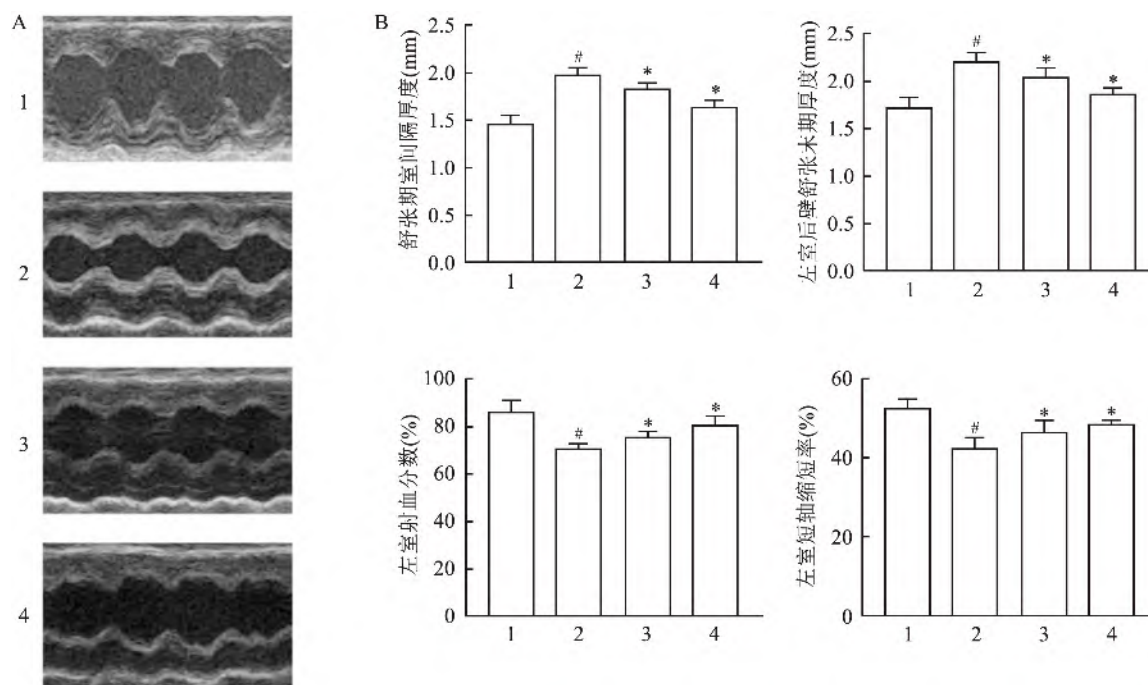


图1 UTI对心肌肥厚大鼠心脏功能的影响($\bar{x} \pm s$ $n=8$)

A: 各组小鼠心脏 M 型超声图; B: 各组小鼠心脏 M 型超声检测结果图; 1: Ctrl 组; 2: ISO 组; 3: UTI + ISO 组; 4: Pro + ISO 组; 与 Ctrl 组比较: $^{\#}P < 0.05$; 与 ISO 组比较: $^*P < 0.05$

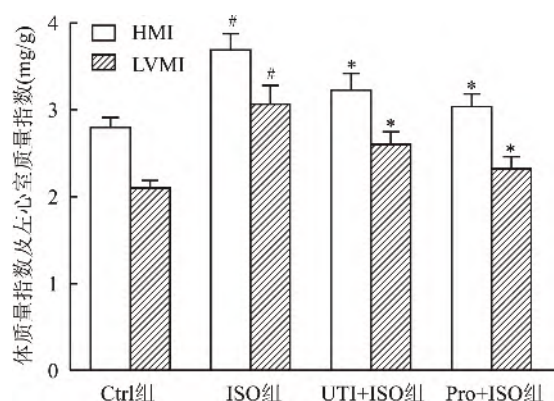


图2 UTI对心肌肥厚大鼠体质量指数、

左心室质量指数的影响($\bar{x} \pm s$ $n=8$)

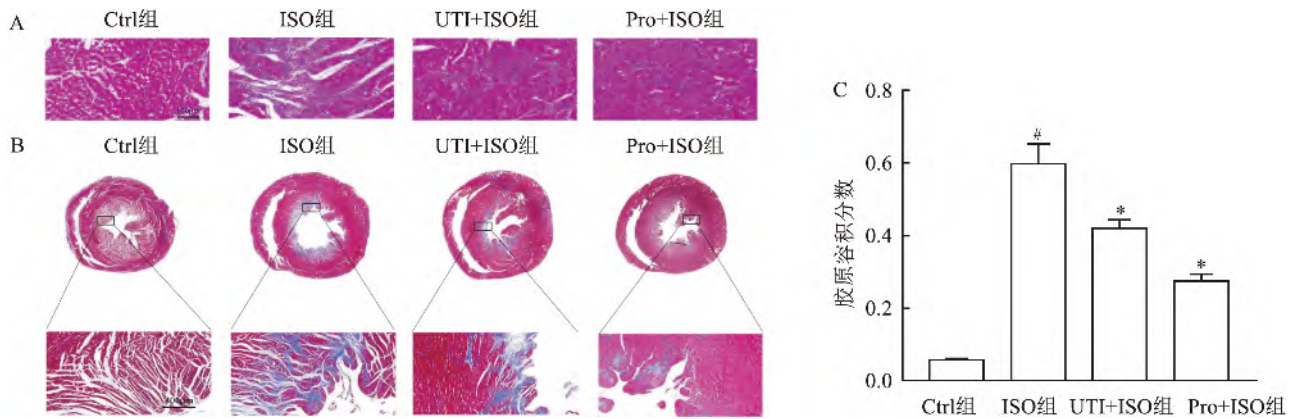
与 Ctrl 组比较: $^{\#}P < 0.05$; 与 ISO 组比较: $^*P < 0.05$

2.3 UTI 对心肌肥厚大鼠组织病理学的影响 HE 染色显示 Ctrl 组大鼠心肌细胞结构正常、排列整齐, 大小形态基本一致, ISO 组大鼠心肌细胞结构受损, 心肌纤维排列紊乱, 部分区域心肌纤维组织出现缺失和断裂。大鼠 UTI + ISO 组心肌病理改变程度较 ISO 组有所减轻, 心肌纤维比较完整, 基本上呈整齐排列(图 3A); Masson 染色结果显示与正常组比较, ISO 组大鼠心肌出现了更多的淡蓝色的胶原纤维(图 3B), 进行定量分析表明 CVF 升高(图 3C); 与

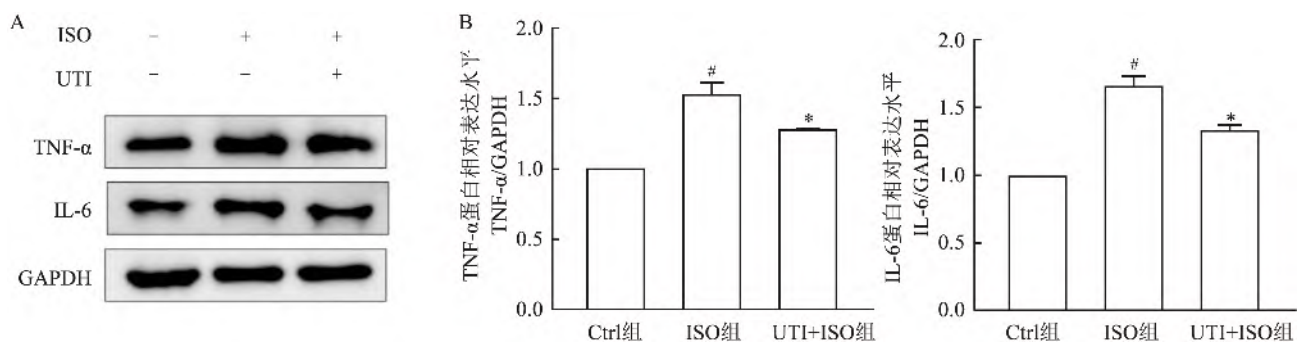
ISO 组相比, UTI + ISO 组大鼠 CVF 降低, 差异有统计学意义($F = 164.1$, $P < 0.05$)。Pro + ISO 组大鼠的 CVF 相较于 UTI + ISO 组更低。以上结果表明 UTI 可减轻 ISO 导致的心肌损伤, 并降低心肌纤维化程度。

2.4 UTI 对心肌肥厚大鼠心肌组织中 TNF- α 、IL-6 蛋白表达的影响 为了进一步探究 UTI 对异丙肾上腺素诱导的大鼠心脏保护的可能机制, 该研究选择 Ctrl 组、ISO 组、UTI + ISO 组进行心肌组织的 Western blot 分析。如图 4 所示, 与 Ctrl 组相比, ISO 组大鼠心肌中 TNF- α 、IL-6 蛋白的表达升高, 差异有统计学意义。UTI 可降低大鼠心肌组织中 TNF- α 、IL-6 蛋白的升高, 差异有统计学意义($F_{\text{TNF-}\alpha} = 89.15$, $F_{\text{IL-6}} = 131.00$, $P < 0.05$)。结果显示 UTI 可抑制心肌肥厚大鼠心肌组织中的炎症蛋白的表达。

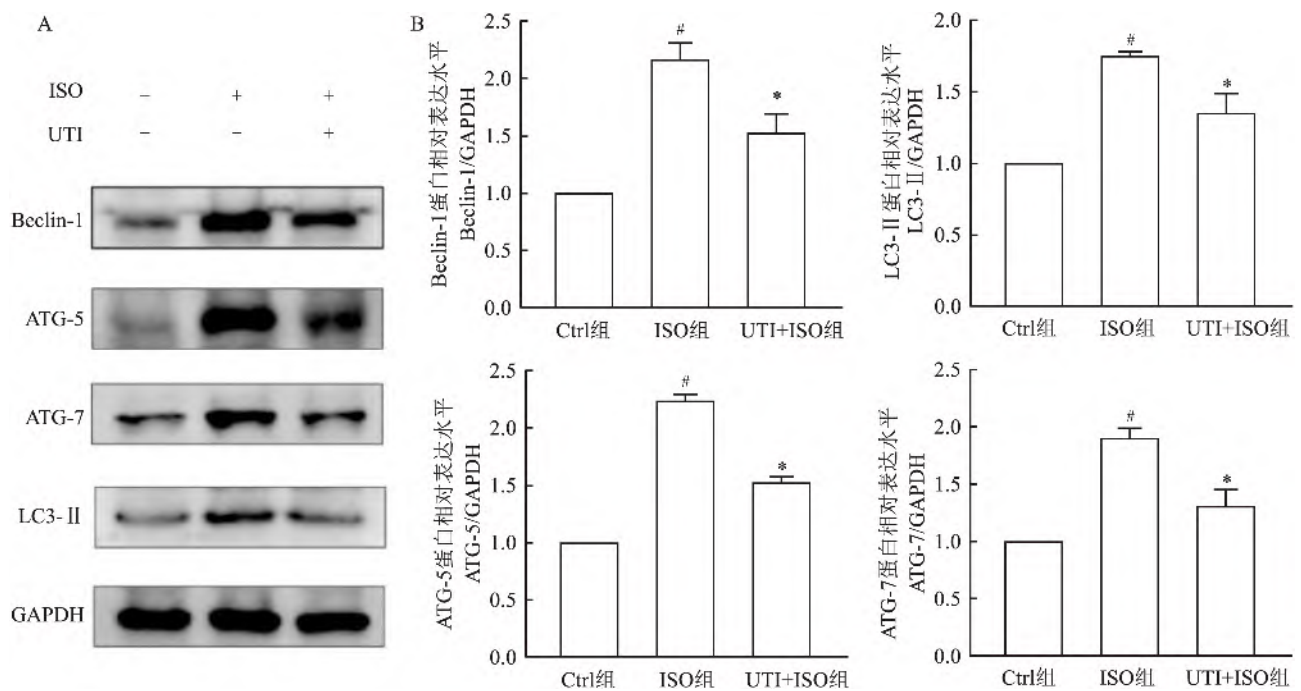
2.5 UTI 对心肌肥厚大鼠心肌中 ATG-5、ATG-7、Beclin-1、LC3-II 蛋白表达的影响 图 5 的 Western blot 检查结果显示, 与 Ctrl 组相比, ISO 组大鼠心肌中 ATG-5、ATG-7、Beclin-1、LC3-II 蛋白的表达升高, 差异有统计学意义; 而使用 UTI 可抑制心肌肥厚大鼠心肌组织中 ATG-5、ATG-7、Beclin-1、LC3-II 蛋白的升高, 差异有统计学意义($F_{\text{ATG-5}} = 611.00$, $F_{\text{ATG-7}} = 63.02$, $F_{\text{Beclin-1}} = 65.29$, $F_{\text{LC3-II}} = 68.31$, $P < 0.05$)。

图3 UTI对心肌梗死大鼠心肌组织病理学的影响($\bar{x} \pm s$ $n=3$)

A: 各组大鼠心肌 HE 染色 $\times 20$; B: 各组大鼠心肌 Masson 染色 $\times 6$; C: 各组大鼠心肌切片的胶原容积分数(CVF)结果;与 Ctrl 组比较: $^{\#}P < 0.05$;与 ISO 组比较: $^{*}P < 0.05$

图4 UTI对大鼠肥厚心肌组织中 TNF-α、IL-6 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$ $n=3$)

A: 各组 TNF-α、IL-6 蛋白的 Western blot 图片, GAPDH 为内参; B: 各组 TNF-α、IL-6 半定量分析结果;与 Ctrl 组比较: $^{\#}P < 0.05$;与 ISO 组比较: $^{*}P < 0.05$

图5 UTI对大鼠肥厚心肌中 ATG-5、ATG-7、Beclin-1、LC3-II 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$ $n=3$)

A: 各组的 ATG-5、ATG-7、Beclin-1、LC3-II 蛋白的 Western blot 图片, GAPDH 为内参; B: 各组的 ATG-5、ATG-7、Beclin-1、LC3-II 半定量分析结果;与 Ctrl 组比较: $^{\#}P < 0.05$;与 ISO 组比较: $^{*}P < 0.05$

这些结果提示 UTI 可能抑制心肌肥厚大鼠心肌组织中的自噬水平。

3 讨论

心肌肥厚是对血流动力学负荷增加的适应性过程,是冠状动脉疾病和心力衰竭发展的主要预测指标^[3]。长期的心肌适应性肥大会引起心肌病理性肥厚,导致心功能不全、心律失常及心脏衰竭等不良预后,因此,研究其发病机制及寻找治疗药物意义重大。

心肌肥厚常常伴随心肌结构和功能的改变,心脏超声在诊断心肌肥厚方面起到重要作用,是一种简单、无创的检测手段,因此,该研究使用 M 形超声来评价大鼠心功能。实验结果表明,ISO 可诱导大鼠左室心肌肥厚和左心功能下降,表现为 IVSd、LVPWd 增高和 LVEF、LVFS 下降,但 UTI 治疗后,这种左室心肌肥厚和心功能下降的现象可被阻断,表现为 IVSd、LVPWd 的下降和 LVEF、LVFS 的上升。结果表明 UTI 可改善 ISO 诱导大鼠左室心肌肥厚和左心功能下降。HMI 与 LVMI 测定结果也同样证实了这一点。

为了进一步评估心脏肥厚程度,该研究使用病理组织学检查观察心肌肥厚时心肌的形态以及心肌纤维化程度。HE 染色检查结果表明 ISO 诱导的大鼠心肌细胞异常增大、细胞结构排列紊乱、纤维细胞增生,使用 UTI 治疗后这种现象被抑制;Masson 染色的结果表明 ISO 可以诱导大鼠的心肌纤维化,心肌间质胶原纤维沉积增多,而 UTI 可改善心肌肥厚过程中的病理性纤维化,病理学半定量评分减小,表明 UTI 可改善 ISO 诱导的大鼠心肌肥厚及纤维化程度。

促炎细胞因子对各个器官的炎症反应具有重要影响。在心肌肥厚的过程中,炎症能够促进心肌细胞的肥大。TNF- α 、IL-6 是最具代表性的两个细胞因子。TNF- α 可以通过鞘磷脂酶途径的激活来介导抑制心脏的收缩,最终导致心肌肥厚的发生^[9]。IL-6 可以通过自分泌和旁分泌对心肌细胞和成纤维细胞产生影响,介导产生心肌肥厚和心肌纤维化,研究表明抑制 IL-6 的表达后心肌肥厚得到减轻^[10]。

目前,越来越多的证据^[11]支持细胞因子可以通过多种途径激活自噬。自噬是真核生物高度保守的生物学过程^[12]。研究^[4]已经表明自噬参与了心肌肥厚的过程,抑制自噬可以改善心脏功能,从而减轻病理性的心肌肥厚。Beclin-1 是自噬的核心蛋白,

对自噬体膜的诱导形成、自噬相关蛋白定位自噬体膜具有促进作用,Beclin1 能够反应自噬的强度。LC3 是自噬标记蛋白,当自噬启动时,LC3-I 被 ATG-7 活化成为 LC3-II,再经过 ATG-5 的促进,最终 LC3-II 被固定在自噬体膜上,因而 LC3-II 的含量反应自噬的活跃程度^[13-14]。现有研究^[15]表明,TNF- α 可以通过 JNK 和 Erk 信号传导以及活性氧(ROS)的产生,从而激活自噬过程;心脏中 IL-6 可以激活 JAK-STAT 通路,从而使自噬的表达水平升高。该研究表明经 ISO 诱导的心肌肥厚大鼠心肌中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 表达以及标志性自噬蛋白 Beclin1、ATG-5、ATG-7、LC3-II 的表达水平升高,而在经过 UTI 治疗后,促炎细胞因子及自噬蛋白的表达减少。这些结果表明,一方面,UTI 可能通过抑制细胞因子的表达,直接起到心脏保护的作用;另一方面,UTI 可能通过介导心肌细胞中促炎因子水平的降低,从而减轻自噬的水平,最终达到保护心脏的作用。

综上所述,该研究在皮下注射 ISO 诱导的大鼠心肌肥厚模型上,UTI 可改善大鼠心肌肥厚和心功能的下降,其机制可能与抑制炎症以及自噬有关。

参考文献

- [1] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(7): 387-407.
- [2] Peres Diaz L S, Schuman M L, Aisicovich M, et al. Angiotensin II requires an intact cardiac thyrotropin-releasing hormone (TRH) system to induce cardiac hypertrophy in mouse [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 124: 1-11.
- [3] Frey N, Olson E N. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly [J]. Annu Rev Physiol, 2003, 65: 45-79.
- [4] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress [J]. Nat Med, 2007, 13(5): 619-24.
- [5] Wang X Q, Xu Z T, Zhang G P, et al. Endophilin A2 attenuates cardiac hypertrophy induced by isoproterenol through the activation of autophagy [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8): 5065-75.
- [6] Xiao J, Zhu X, Ji G, et al. Ulinastatin protects cardiomyocytes against ischemiareperfusion injury by regulating autophagy through mTOR activation [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 1949-53.
- [7] Liu R, Zhang H B, Yang J, et al. Curcumin alleviates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through inhibition of autophagy and activation of mTOR [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(21): 7500-8.
- [8] 陈玉红, 张 坤, 胡振杰. 不同剂量乌司他丁对脓毒症心肌功能障碍小鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 中国急救医学, 2019, 39(11): 1089-94.

- [9] Geng Z , Fan W Y , Zhou B , et al. FND5 attenuates obesity-induced cardiac hypertrophy by inactivating JAK2/STAT3-associated inflammation and oxidative stress [J]. *J Transl Med* , 2019 , 17 (1) : 107.
- [10] Kumar S , Wang G , Zheng N , et al. HIMF (hypoxia-induced mitogenic factor) -IL (interleukin) -6 signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and Fibrosis [J]. *Hypertension* , 2019 , 73(5) : 1058 - 70.
- [11] Lapaquette P , Guzzo J , Bretillon L , et al. Cellular and molecular connections between autophagy and inflammation [J]. *Mediators Inflamm* , 2015 , 2015: 398483.
- [12] 冉 艳 , 卢明珊 , 曾德亮 , 等. 七氟烷通过诱导 SIRT1 依赖型自噬减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *安徽医科大学学报* , 2021 , 56(1) : 103 - 9.
- [13] Kim S H , Kim D H , Lee K H , et al. Direct interaction and functional coupling between human 5-HT₆ receptor and the light chain 1 subunit of the microtubule-associated protein 1B (MAP1B-LC1) [J]. *PLoS One* , 2014 , 9(3) : e91402.
- [14] Liu P , Liu P , Wang Z , et al. Inhibition of microRNA-96 ameliorates cognitive impairment and inactivation autophagy following chronic cerebral hypoperfusion in the rat [J]. *Cell Physiol Biochem* , 2018 , 49(1) : 78 - 86.
- [15] Billah M , Ridiandries A , Allahwala U K , et al. Remote ischemic preconditioning induces cardioprotective autophagy and signals through the IL-6-dependent JAK-STAT pathway [J]. *Int J Mol Sci* , 2020 , 21(5) : 1692.

The protective effect of ulinastatin on myocardial hypertrophy induced by isoproterenol in rats

Sun Tao , Duan Jingsi , Gong Qian , et al

(*Dept of Cardiovascular Surgery , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022*)

Abstract Objective To investigate the protective effect of ulinastatin (UTI) on the myocardial hypertrophy induced by isoproterenol in rats and the possible mechanism. **Methods** Rat model of myocardial hypertrophy was established by subcutaneous injection of 5 mg/(kg • d) of isoproterenol for seven consecutive days. Ultrasound examination was used to detect cardiac function and myocardial hypertrophy; heart mass index (HMI) and left ventricular mass index(LVMI) were measured. Cardiac function and myocardial hypertrophy were measured by ultrasound. Myocardial tissue was examined by HE staining and Masson staining. Western blot was used to detect the expressions of autophagy protein Beclin-1 , ATG-5 , ATG-7 , LC3-II autophagy protein as well as inflammatory factor tumor necrosis factors(TNF) - α and interleukin(IL) -6. **Results** Compared with the ISO group , diastolic ventricular septal thickness , left ventricular posterior wall depth as well as HMI and LVMI in the UTI group significantly decreased , while left ventricular ejection fraction and left ventricular short axis shortening rate significantly increased; histopathological examination showed that UTI could significantly inhibit isoproterenol-induced myocardial injury and myocardial fibrosis; UTI could also significantly inhibit isoproterenol-increased protein expressions of TNF- α IL-6 and autophagy-associated protein Beclin-1 , ATG-5 , ATG-7 , LC3-II in rat myocardium. **Conclusion**

UTI significantly improves isoproterenol-induced cardiac dysfunction and myocardial hypertrophy in rats , which may be related to the inhibition of inflammation and autophagy.

Key words ulinastatin; myocardial hypertrophy; autophagy; inflammation; isoproterenol