

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.005

文章编号: 1005-8982(2016)09-0023-06

论著

丹参酮 II A 对大鼠心脏纤维化的作用及机制

马艳秋, 孟哲, 王琛, 李泽, 陶海龙, 白中乐, 李凌

[郑州大学第一附属医院 心内科(河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室), 河南 郑州 450052]

摘要:目的 观察丹参酮 II A(TSN II A)能否抑制血管紧张素 II(Ang II)诱导的大鼠心肌纤维化;并初步探讨 TSN II A 抗纤维化作用是否与 TSN II A 下调转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads 信号通路活性相关。**方法** SD 大鼠皮下植入渗透给药压力泵缓释 Ang II, 建立心脏纤维化模型。术后随机分为对照组、模型组、TSN II A 低和高剂量组, 每组 8 只。持续用药 6 周后, 尾量法检测各组尾动脉压、左心室质量(LVW), 并计算左心室质量指数(LVMI); Masson 染色观察心脏纤维化情况;实时聚合酶链反应(Real-time PCR)检测结缔组织生长因子(CTGF)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)mRNA 表达水平;Western blot 检测 CTGF、PAI-1、TGF- β_1 和胞内信号蛋白 Smad2/3 的蛋白水平。**结果** TSN II A 对大鼠血压无明显影响, 抑制 Ang II 诱导的胶原沉积, 减少 LVW 和 LVMI, 下调 CTGF、PAI-1、TGF- β_1 mRNA 和蛋白表达, 抑制 TGF- β_1 蛋白表达及 Smad2/3 磷酸化水平, 并呈浓度依赖性。**结论** TSN II A 可能通过下调 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路活性, 有效抑制 Ang II 诱导的胶原沉积, CTGF、PAI-1 过表达, 改善大鼠心肌纤维化, 发挥保护心脏的作用。

关键词: 丹参酮 II A; 心肌纤维化; 血管紧张素 II; 转化生长因子- β_1 /Smad2/3

中图分类号: R542.23

文献标识码: A

Effects of Tanshinone II A on cardiac fibrosis in rats and its mechanisms

Yan-qiu Ma, Zhe Meng, Chen Wang, Ze Li, Hai-long Tao, Zhong-le Bai, Ling Li
[Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University (Key-Disciplines
Laboratory of Clinical Medicine in Henan), Zhengzhou, Henan 450002, China]

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect of Tanshinone II A (TSN II A) on the angiotensin II (Ang II)-induced myocardial fibrosis in rats and its relationship with TGF- β_1 /Smads signaling pathway. **Methods** SD rat model of myocardial fibrosis was established by constant injection of Ang II through a micro-pump. The rats were randomly divided into 4 groups after modeling including control group, model group, high-dose TSN II group and low-dose TSN II group with 8 rats in each group. Six weeks later, systolic blood pressure and left ventricular weight were measured and left ventricular mass index was worked out. Myocardial fibrosis was observed after Masson staining. The mRNA expression of connective tissue growth factor (CTGF) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were detected by RT-PCR. Protein expressions of CTGF, PAI-1, TGF- β_1 and Smad2/3 in the ventricular tissue were detected by Western blot. **Results** Both high-dose and low-dose of TSN II A failed to attenuate Ang II-induced BP elevation but significantly attenuated the myocardial fibrosis. TSN II down-regulated the expression of CTGF, PAI-1, TGF- β_1 and Smad2/3 induced by Ang II. **Conclusions** TSN II A attenuates myocardial fibrosis through down-regulation of TGF- β_1 /Smads signaling pathway and upregulation of CTGF and PAI-1.

Keywords: Tanshinone II A; cardiac fibrosis; angiotensin II; transforming growth factor- β_1 /Smad2/3

收稿日期: 2015-01-07

[通信作者] 李凌, E-mail: 709643970@163.com; Tel: 15137186856

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是指在各种致病因素作用下,心肌间质胶原沉积增多,各型胶原比例失调(以 I 型、III 型胶原为主),排列紊乱。血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)可诱导结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)表达及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)释放,进而促进心肌纤维化发生、发展^[1]。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)/Smads 信号通路与心肌纤维化的发生、发展密切相关^[2]。

丹参酮 II A(Tanshinone II A, TSN II A)是传统中药丹参的脂溶性活性成分,是常用的活血化瘀中药,在心脑血管疾病、癌症、抗衰老等方面具有良好的疗效。目前研究表明^[3], TSN II A 可有效抑制 Ang II 诱导的大鼠心脏成纤维细胞增殖,减少 ECM 合成、堆积,进而延缓心肌纤维化过程,但其具体作用机制尚需进一步阐明。本研究以 Ang II 持续皮下泵入构建大鼠心肌纤维化模型,观察 TSN II A 能否有效改善心室重塑,以及 TSN II A 的抗纤作用是否与下调 TGF- β_1 /Smad2/3 信号转导通路活性相关。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂 TSN II A(陕西昂盛生物医药科技有限公司,纯度为 98%), Ang II(美国 Sigma 公司), 植入式渗透给药压力泵(Alzet Osmotic Pumps 2002, 北京明阳科华生物科技有限公司), 实时聚合酶链反应(Real-time-polymerase chain reaction, Real-time PCR)试剂盒、逆转录试剂盒(北京全式金生物技术有限公司), 兔抗大鼠 TGF- β_1 、Smad2/3、CTGF 和纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)多克隆抗体购于英国 Abcom 公司, TranZol、兔抗大鼠 β -actin 抗体(北京全式金生物技术有限公司), 三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液(北京康为世纪生物科技有限公司)。

1.1.2 实验动物 健康雄性 Sprague Dauley (SD) 大鼠 32 只, 体重 150 ~ 200 g, 购于河南省实验动物中心。

1.2 实验方法

1.2.1 心肌纤维化模型制备及实验分组 健康雄性 SD 大鼠 32 只, 随机分为对照组、模型组、TSN II A 低和高剂量组。具体操作: 10% 水合氯醛(0.3 ml/100 g)腹腔内注射麻醉后, 将大鼠俯卧于手术台上, 背部肩

甲正中至后方 2 cm 部分除毛, 75% 酒精消毒, 切开背部皮肤, 模型组与药物组皮下置入预装 Ang II 的植入式渗透给药压力泵, 持续释放 Ang II 120 ng/(kg·d), 缓慢注射 2 周, 对照组置入预装蒸馏水的压力泵, 缝合皮下、皮肤。术后 3 d 开始, 对照组及模型组每天给予生理盐水 70 mg/(kg·d)灌胃, TSN II A 低、高剂量组分别给予 35 和 70 mg/(kg·d)灌胃, 灌胃共持续 6 周。

1.2.2 动物模型的处理 颈椎脱臼法处死大鼠, 立即取心脏, 取左心室称重, 计算左心室质量(left ventricular weight, LVW)/体重(body weight, BW)为左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI), 部分左心室行 Masson 染色观察心肌纤维化程度, 余标本置于液氮中保存, 用于 CTGF、PAI-1、TGF- β_1 和 Smad2/3 mRNA 及蛋白检测。

1.2.3 Real-time PCR 检测各组大鼠 CTGF、PAI-1 和 TGF- β_1 mRNA 的表达 按照说明书使用 Trizol 提取各组心肌组织总 RNA。2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定 RNA 完整性, 分光光度计在 260 nm 处检测 RNA 纯度。按照逆转录试剂盒操作步骤, 将各组 mRNA 逆转录为 cDNA。使用 Primer Premier 7.0 软件设计荧光定量 PCR 引物, CTGF 正向引物: 5'-AA GAAGACTCAGCCAGACC-3', 反向引物: 5'-TGGAA AGAAGTCTGAGGAAGG-3'; 内参 β -actin 正向引物: 5'-GCCTTCTCCATGGTGGTGAA-3', 反向引物: 5'-GGTCGGTGTGAACGGATTTG-3'。PCR 扩增条件: 94℃ 预变性 2 min, 94℃ 变性 15 s, 55℃ 退火 15 s, 72℃ 延伸 30 s, 共计 40 个循环。使用荧光 PCR 仪自带分析软件对 Real-time PCR 结果进行分析。

1.2.4 Western blot 检测 取大鼠心肌组织标本约 100 mg, 提取各组织标本的总蛋白, 二喹啉甲酸蛋白定量试剂盒测定各组样品蛋白浓度。制作 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳, 半干转膜仪转膜, 5% 脱脂奶粉 37℃ 封闭 2 h, 一抗 4℃ 过夜, 二抗 37℃ 孵育 1.5 h。每项操作步骤完成后, 均使用 TBS-Tween 漂洗, 10 min × 3 次, 二氨基联苯胺显色。以 β -actin 作为内参。化学发光法检测, 采集图像, 利用 Quantity-one 软件进行图像分析。

1.2.5 大鼠心肌羟脯氨酸 HYP 测定 使用改良 Lowry 法进行大鼠心肌蛋白定量, 严格按照心肌羟脯氨酸(Hydroxyproline, HYP)检测试剂盒使用说明书操作, 化学比色法测定大鼠心肌组织内 HYP 含量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析,多重均数比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TSN II A 对各组大鼠尾动脉压、心率、体重、LVW、LVMI 和 HYP 的影响

各组大鼠体重、心率比较,经单因素方差分析,差异无统计学意义($P=0.618$ 和 0.960)。各组大鼠尾动脉压、LVW、LVMI 和 HYP 含量比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($P=0.000$)。低 TSN II A 组与模型组大鼠尾动脉压比较,经 LSD-*t* 检验,差异无统计学意义($t=0.191, P=0.850$);高 TSN II A 组与模型组大鼠尾动脉压比较,经 LSD-*t* 检验,差异无统

计学意义($t=0.463, P=0.647$);低 TSN II A 组与高 TSN II A 组大鼠尾动脉压比较,经 LSD-*t* 检验,差异无统计学意义($t=0.654, P=0.518$)。对照组与模型组大鼠 LVW、LVMI 和 HYP 含量比较,经 LSD-*t* 检验,差异有统计学意义($t=6.937、12.179$ 和 $12.068, P=0.000$);低 TSN II A 组与模型组大鼠 LVW、LVMI 和 HYP 含量比较,经 LSD-*t* 检验,差异有统计学意义($t=2.357、4.321$ 和 $4.242, P=0.026、0.000$ 和 0.000);高 TSN II A 组与模型组大鼠 LVW、LVMI 和 HYP 含量比较,经 LSD-*t* 检验,差异有统计学意义($t=4.872、9.214$ 和 $8.674, P=0.000$),表明模型组大鼠 LVW、LVMI 和 HYP 含量均高于对照组和药物组;高剂量 TSN II A 组大鼠 LVW、LVMI 和 HYP 含量均低于低剂量 TSN II A 组。见附表。

2.2 TSN II A 对各组大鼠心肌纤维化的影响

与对照组比较,模型组大鼠心肌间质胶原沉积

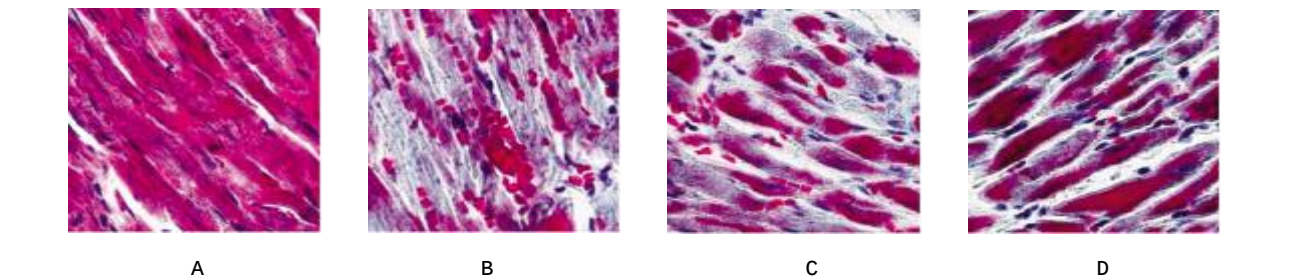
附表 TSN II A 对各组大鼠尾动脉压、心率、体重、LVW、LVMI 和 HYP 含量的影响 (n=8, $\bar{x} \pm s$)						
组别	尾动脉压 / mmHg	心率 / (次 / min)	体重 / g	LVW/g	LVMI / (mg/g)	HYP / (μg/g)
对照组	111 ± 15	380 ± 22	261 ± 16	0.71 ± 0.13	2.68 ± 0.34	414.38 ± 39.51
模型组	191 ± 24	375 ± 19	272 ± 19	1.09 ± 0.10	4.01 ± 0.13	668.63 ± 52.97
低 TSN II A 组	189 ± 19	376 ± 18	270 ± 20	0.96 ± 0.12	3.54 ± 0.19	579.25 ± 35.76
高 TSN II A 组	195 ± 13	378 ± 20	272 ± 19	0.82 ± 0.10	3.01 ± 0.14	485.88 ± 38.16
F 值	38.643	0.099	0.604	18.159	57.705	55.214
P 值	0.000	0.960	0.618	0.000	0.000	0.000

明显,纤维化程度较重。给予 TSN II A 干预后心肌间质纤维化程度有所改善,其中高剂量组较低剂量组明显。见图 1。

2.3 TSN II A 对各组大鼠心肌 CTGF、PAI-1 mRNA 和蛋白表达的影响

Real-time PCR 与 Western blot 检测以 β-actin 为内参,将对照组大鼠心肌 CTGF、PAI-1 mRNA 表达量设为 1.00。各组大鼠心肌 CTGF mRNA 和蛋白

表达,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=22.025$ 和 $37.892, P=0.000$)。各组大鼠心肌 PAI-1 mRNA 和蛋白表达,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=44.889$ 和 $39.463, P=0.000$)。对照组与模型组大鼠心肌组织内 CTGF mRNA 和蛋白表达比较,经 LSD-*t* 检验,差异有统计学意义($t=10.555$ 和 $7.808, P=0.000$);对照组与模型组大鼠心肌组织内 PAI-1 mRNA 和蛋白表达比较,经 LSD-*t* 检验,差异



A: 对照组,心肌间质无胶原纤维沉积;B: 模型组,心肌间质胶原纤维沉积明显;C: TSN II A 低剂量组,心肌间质胶原纤维沉积较模型组减轻;D: TSN II A 高剂量组,心肌间质胶原纤维沉积较模型组明显减轻;蓝色示胶原纤维,红色示心肌细胞

图 1 TSN II A 对各组大鼠心肌纤维化的影响 (Masson 染色 × 20)

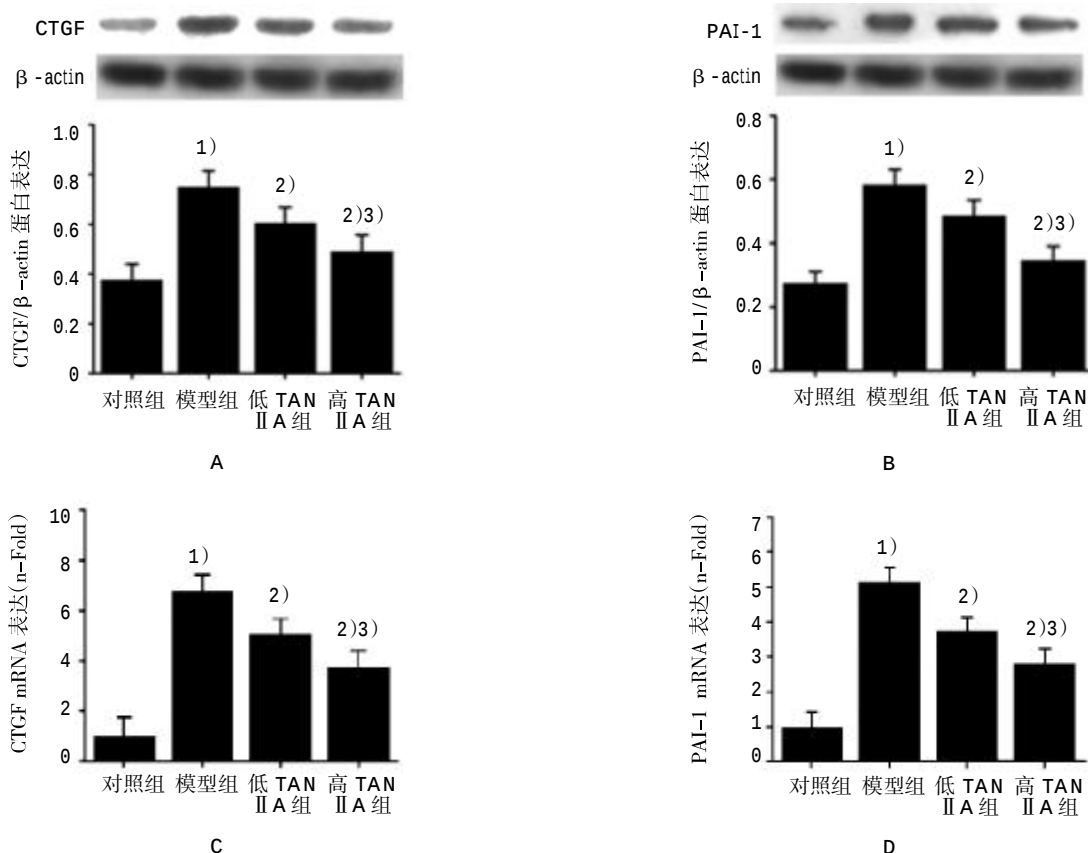
有统计学意义 ($t=11.279$ 和 $9.628, P=0.000$); 低 TSN II A 组与模型组大鼠心肌组织内 CTGF mRNA 和蛋白表达比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=3.300$ 和 $3.113, P=0.003$ 和 0.004); 低 TSN II A 组与模型组大鼠心肌组织内 PAI-1 mRNA 和蛋白表达比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=3.760$ 和 $2.778, P=0.001$ 和 0.010)。高 TSN II A 组与模型组 CTGF mRNA 和蛋白表达比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=5.701$ 和 $5.328, P=0.000$); 高 TSN II A 组与模型组 PAI-1 mRNA 和蛋白表达比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=6.363$ 和 $7.345, P=0.000$)。低 TSN II A 组与高 TSN II A 组 CTGF mRNA 和蛋白表达比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=2.401$ 和 $2.216, P=0.000$ 和 0.035); 低 TSN II A 组与高 TSN II A 组 PAI-1 mRNA 和蛋白表达比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=2.603$ 和 $4.567, P=0.015$ 和 0.000)。模型组大鼠心肌组织内 CTGF、PAI-1 mRNA 和蛋白表达均高于对

照组和 TSN II A 组, 高 TSN II A 组大鼠心肌组织内 CTGF、PAI-1 mRNA 和蛋白表达均低于低 TSN II A 组 (见图 2)。

2.4 TSN II A 各组大鼠心肌 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路的影响

TGF- β_1 蛋白表达以 β -actin 为内参, Smad2/3 磷酸化以 Smad2/3 为内参。正常大鼠心肌组织中即可检测到 TGF- β_1 蛋白的表达和 Smad2/3 磷酸化, 经过 Ang II 和 TSN II A 处理后其表达量有所改变 (见图 3)。TGF- β_1 蛋白表达、Smad2/3 磷酸化水平比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=24.779$ 和 $23.458, P=0.000$)。

对照组与模型组大鼠心肌组织内 TGF- β_1 蛋白表达和 Smad2/3 磷酸化水平比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=7.819$ 和 $7.650, P=0.000$); 低 TSN II A 组与模型组大鼠心肌组织内 TGF- β_1 蛋白表达和 Smad2/3 磷酸化水平比较, 经 LSD- t 检验, 差异有统计学意义 ($t=2.840$ 和 $2.931, P=0.008$ 和 0.007);

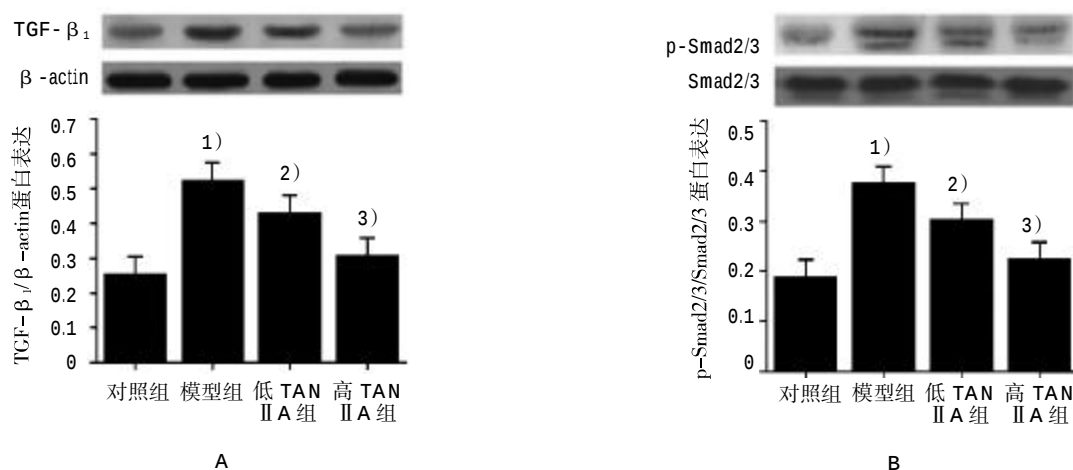


A: TSN II A 对各组大鼠心肌 CTGF 蛋白表达的影响; B: TSN II A 对各组大鼠心肌 PAI-1 蛋白表达的影响; C: TSN II A 对各组大鼠心肌 CTGF mRNA 表达的影响; D: TSN II A 对各组大鼠心肌 PAI-1 mRNA 表达的影响。1) 与对照组比较, $P<0.05$; 2) 与模型组比较, $P<0.01$; 3) 与低 TSN II A 组比较, $P<0.05$

图 2 TSN II A 对各组大鼠心肌 CTGF、PAI-1 mRNA 和蛋白表达的影响

高 TSN II A 组与模型组大鼠心肌组织内 TGF- β_1 蛋白表达和 Smad2/3 磷酸化水平比较,经 LSD- t 检验,差异有统计学意义($t=6.343$ 和 6.209 , $P=0.000$),低 TSN II A 组与高 TSN II A 组大鼠心肌组织内 TGF- β_1 蛋白表达和 Smad2/3 磷酸化水平比较,经 LSD- t 检验,差异有统计学意义($t=3.504$ 和 3.278 , $P=0.002$

和 0.003),模型组大鼠心肌组织内 TGF- β_1 蛋白表达和 Smad2/3 磷酸化水平均高于对照组和 TSN II A 组,高 TSN II A 组大鼠心肌组织内 TGF- β_1 蛋白表达和 Smad2/3 磷酸化水平均低于低 TSN II A 组。见图 3。



A: TSN II A 对各组大鼠心肌 TGF- β_1 蛋白表达的影响; B: TSN II A 对各组大鼠心肌 Smad2/3 磷酸化的影响。1) 与对照组比较, $P<0.05$; 2) 与模型组比较, $P<0.01$; 3) 与低 TSN II A 组比较, $P<0.05$

图 3 TSN II A 对各组大鼠心肌 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路的影响

3 讨论

心肌纤维化是多种心血管疾病发展到一定阶段的共同病理改变,主要由胶原合成和降解代谢失衡导致。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的过度激活是促进心肌纤维化发生、发展的主要因素。Ang II 是 RAAS 主要的活性物质,可通过激活多条信号通路,调节细胞外基质的表达、氧化应激反应、炎症反应等诱导心肌肥大、纤维化,影响心脏功能^[4-5]。本实验中,给予大鼠皮下植入渗透性微量泵维持高浓度 Ang II 刺激 2 周后,Masson 染色发现,模型组左室心肌胶原沉积明显,再次证实 Ang II 的强致纤作用,缓释 Ang II 为短期内构建大鼠心肌纤维化模型的一种可靠方法,而国内外文献中,较少应用该方法构建大鼠心肌纤维化模型。

Ang II 能够通过激活血管紧张素 1 型受体,上调 TGF- β_1 表达,活化后的 TGF- β_1 可诱导 Smad 磷酸化,进而促进 CTGF 的表达。TGF- β_1 是一种被广泛关注并得到证实的重要促纤因子,与多个器官的纤维化发生、发展过程密切相关,与正常小鼠比较,

TGF- β_1 基因缺陷的小鼠,给予 Ang II 后,心肌纤维化程度明显减弱^[6],而 TGF- β_1 基因过表达的小鼠,心肌纤维化程度显著增强^[7]。Smad2/3 蛋白是 TGF- β_1 信号通路在胞内的重要成员,Smad3 信号缺陷的小鼠,心肌纤维化程度较正常组减轻约 60%^[8],Smad2/3 蛋白能够介导 TGF- β_1 信号从细胞膜传入细胞核,促进 CTGF 和 PAI-1 表达,胶原沉积和成纤维细胞增殖,加速心肌纤维化发展。

既往研究表明,在高血压、动脉粥样硬化和糖尿病动物模型的心肌和血管组织中,存在 CTGF 高表达现象,CTGF 可刺激血管平滑肌细胞增殖和成纤维分泌胶原^[9-11]。RAAS 系统激活后大鼠血浆中 PAI-1 活性升高^[12],PAI-1 是体内纤溶酶原激活物的特异性抑制剂,可阻止纤维蛋白溶解,促进器官纤维化,PAI-1 过表达的小鼠较正常小鼠肾脏纤维化程度增加^[13],而在大鼠心脏组织中,通过缓释 Ang II 能否诱导心脏纤维化,以及诱导纤维化过程是否激活 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路,目前相关研究较少。本研究中,模型组大鼠,伴随 TGF- β_1 蛋白的表达上调,Smad2/3 磷酸化水平增强,心肌组织内 CTGF、PAI-1 mRNA 和蛋白表达也均升高。提示 Ang II 可能诱导心肌

纤维化的过程激活 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路,使 CTGF、PAI-1 过表达,导致胶原代谢失衡。

丹参是一种传统中药,具有活血通经、祛瘀止痛等作用,TSN II A 是丹参中重要的活性物质,临床上广泛用于冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗,主要作用是降低心肌耗氧、抗心律失常、改善心肌缺血病变、抑制血管平滑肌细胞 DNA 的合成、显著抑制细胞增殖等。研究表明,TSN II A 可通过上调心肌凋亡相关蛋白 Bcl-2、下调 Bax、降低心肌 P53 的表达等途径抑制左心室肥厚^[14]。此外,有研究发现,TSN II A 可有效抑制 TGF- β_1 诱导的大鼠心肌纤维化,并伴随着 Smad2/3 磷酸化水平降低^[15]。亦有研究表明,TSN II A 在抑制肝纤维化进程中,存在 TGF- β 受体表达下调,Smad 磷酸化水平降低的现象^[16]。然而,TSN II A 能否抑制 Ang II 诱导的心脏纤维化,以及在 TSN II A 抑制心脏纤维化的过程中是否下调 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路活性,目前研究仍较少。在本研究中,TSN II A 能够有效抑制 Ang II 诱导的心肌纤维化,并呈剂量依赖性。同时,TSN II A 处理组大鼠心肌组织内 CTGF、PAI-1 过表达现象有所抑制,TGF- β_1 蛋白表达及 Smad2/3 磷酸化水平呈剂量依赖性降低。结果提示 TSN II A 可能通过下调 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路活性,抑制 CTGF 和 PAI-1 过表达,减少胶原沉积,进而改善 Ang II 诱导的大鼠心肌纤维化。本研究为 TSN II A 在抗心肌纤维化中的使用提供一定的理论依据。

参 考 文 献:

- [1] MENG Z, YU X, CHEN J, et al. Curcumin attenuates cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats through PPAR- γ activation[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2014, 35(10): 1247-1256.
- [2] RODRIGUEZ-VITA J, SANCHEZ-LOPEZ E, ESTEBAN V, et al. Angiotensin II activates the smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism[J]. Circulation, 2005, 111(9): 2509-2517.
- [3] 张冬梅,秦英,牛福玲,等.丹参酮 II A 对 Ang II 诱导的心肌成纤维细胞增殖及 I 型胶原合成的影响[J].辽宁中医杂志,2008,12: 1934-1936.
- [4] YAGHOOTI H, FIROOZRAI M, FALLAH S, et al. Angiotensin II differentially induces matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production and disturbs MMP/TIMP balance[J]. Avicenna Journal of Medical Biotechnology, 2010, 2(2): 79-85.
- [5] 石永英,卢俊江,陈广原,等. TGF- β_1 及 Ang II 对大鼠心肌细胞肥大的信号转导通路作用研究[J].心脏杂志,2014,26(5): 514-519.
- [6] SCHULTZ J E J, WITT S A, GLASCOCK B J, et al. TGF- β_1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2002, 109(6): 787-796.
- [7] ROSENKRANZ S, FLESCHE M, KERSTIN A K, et al. Alterations of β -adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF- β_1 [J]. American Journal of Physiology, 2002, 283(3): 1253-1262.
- [8] DIVAKARAN V, ADROGUE J, ISHIYAMA M, et al. Adaptive and maladaptive effects of smad 3 signaling in the adult heart after hemodynamic pressure overloading[J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(6): 633-642.
- [9] 赖鹏斌,杨立勇. 结缔组织生长因子在糖尿病大鼠心肌的表达及意义[J].福建医科大学学报,2006,40(2): 125-128.
- [10] 汪燕舞,刘红玲,陈智龙,等.阿托伐他汀对高血压大鼠血管纤维化及结缔组织生长因子的影响[J].中国康复,2010,25(1): 6-8.
- [11] 尚亮,张颖,牟建军. 结缔组织生长因子与 caspase-3 在自发性高血压大鼠心肌组织中表达的增龄性变化[J].西安交通大学学报(医学版),2011,32(2): 196-200.
- [12] 黄妍,李法琪,周希,等.替米沙坦对心肌梗死后大鼠纤溶系统的影响[J].中国老年学杂志,2011,9: 1571-1574.
- [13] MATSUO S, LOPEZ-GUISA J M, CAI X, et al. Multifunctionality of PAI-1 in fibrogenesis: evidence from obstructive nephropathy in PAI-1-overexpressing mice[J]. Kidney International, 2005, 67(6): 2221-2238.
- [14] 江凤林,冯俊,郑智,等.丹参酮 II A 对自发性高血压大鼠左心室肥厚心肌细胞凋亡蛋白的作用 [J].中国临床康复,2006,10(7): 58-60.
- [15] ZHAN C, ZHOU D, TANG J. Effects of tanshinone II A on transforming growth factor beta 1/smads signaling pathway in cardiac fibroblasts [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(37): 7021-7025.
- [16] 武鹏宇,戴立里,唐静,等.丹参素对肝星状细胞增殖、活化及 TGF- β /BMP 受体表达的影响 [J].重庆医科大学学报,2010,9: 1344-1347.

(申海菊 编辑)