

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.022

TGF- β /Smads 信号传导通路和心肌梗死后心肌纤维化关系研究进展*黄明剑,温志浩,庞延综述,卢健棋[△]审校

(广西中医药大学第一附属医院心血管内科一病区,南宁 530023)

[摘要] 众多研究表明心肌纤维化(MF)与心肌梗死后(简称心梗)预后关系密切相关,对心梗后 MF 的机制、影响因素及治疗干预研究越来越受到重视。TGF- β /Smads 信号传导通路是心梗后 MF 发生、发展过程中重要的影响通路,本文主要对近年来该通路研究近况做一回顾和思考。

[关键词] 转化生长因子 β ; Smads; 心肌梗死; 心内膜心肌纤维化症

[中图分类号] R542.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)24-3213-03

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是指心肌胶原纤维过量沉积和比例失调最终导致心功能不全的一种病理变化,除此之外, MF 还是心肌梗死(简称心梗)后恶性心律失常的关键影响因素^[1]。如何调控 MF 的进程,对于改善心梗预后具有重要意义。研究发现,转化生长因子- β (TGF- β)/Smads 信号传导通路异常能够影响成纤维细胞分化、迁移和纤维化相关因子表达从而促进 MF^[2-3]。近年来针对 TGF- β /Smads 信号传导通路与心梗后 MF 发生、发展机制等研究越来越多,并得到了许多成果和启示,现笔者对近年来的相关研究进行回顾与思考。

1 TGF- β /Smads 信号传导通路和心梗后 MF 的关系

TGF- β_1 是 TGF- β 家族中广泛存在于哺乳动物细胞中且生物学作用较为重要的主要亚型,被认为是促组织纤维化较为重要的影响因子^[4], TGF- β 的生物活性作用较为丰富,研究发现当 TGF- β 受到纤溶酶、基质金属蛋白酶(MMP)-2 及血小板反应蛋白(TSP)-1 等激活后在基质降解及保持基质稳定性中起重要作用, TGF- β 还是多通路信号的激活者,包括 c-Jun-N 末端激酶(JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及细胞外信号调节激酶(Erk)等。目前 Smad 蛋白被认为是介导 TGF- β 信号传导的主要下游作用底物,其主要分为:(1)受体型(R-Smads),包括 Smad 2、3;(2)通用型(Co-Smads);(3)抑制型(I-Smads),包括 Smad 6、7^[5]。在正常情况下, TGF- β 信号传导主要分为活化、转录和转移 3 个步骤,即 TGF- β_1 受体活化使 R-Smads 磷酸化后 \rightarrow 与 Co-Smads 结合转录成 Smad 复合物 \rightarrow 复合物转移到细胞核内参与调控基因转录,而 Smad3 磷酸化的激活被认为是 TGF- β_1 发挥促纤维化的关键步骤,此外, I-Smads 中的 Smad7 可与 TGF- β_1 受体发生拮抗性结合阻止 R-Smads 磷酸化^[6-7], 有研究报道,在梗死心肌区可发现 TGF- β 、Smad3 表达上

调而 Smad7 表达下降, TGF- β 可以抑制趋化因子和促炎细胞因子合成参与梗死心肌区的炎症反应,此外,血管紧张素 II (Ang II)与 TGF- β 相互作用还能够诱导成纤维细胞外基质蛋白和内皮糖蛋白表达并且上调 TIMP 及 PAI-1 增强胶原 I 型和 III 型胶原合成使胶原沉积导致 MF 发生^[8]。

2 影响 TGF- β /Smads 信号传导通路因子相关研究

MF 在心血管疾病中普遍发生,可以导致心肌顺应性下降从而影响心肌收缩和舒张功能,了解 MF 调节机制对于研究有效预防和治疗措施意义重大。微小 RNA(microRNA, miR)是一种负性调节 mRNA 降解或翻译,影响基因表达的非编码 RNA 分子。CHEN 等^[9]发现大鼠心梗 2 周和 4 周后 miR-24 水平与左室舒张和收缩末期直径及左室射血分数呈正相关,与 TGF- β_1 水平呈负相关,这可能与 miR-24 能够抑制 TGF- β_1 在梗死心肌区促成纤维细胞增殖作用有关。HONG 等^[10]则发现 miR-22 能够下调 Ang II 和 TGF- β R I 表达,降低胶原合成对抗 MF。TAO 等^[11]研究显示, miR-433 可介导下调 JNK1 表达引发 ERK 和 p38 激酶激活 Smad3 磷酸化。miR-29、miR-30 和 miR-133 可抑制结缔组织生长因子(CTGF)表达降低胶原合成, miR-328 可以上调 TGF- β R III 激活 Smad2/3 和 TGF- β_1 促进 MF, miR 家族目前被发现有 1 900 余种,对于心梗后 MF 的研究只是凤毛麟角,对于 MF 的深入研究价值仍然非常巨大^[12-13]。

Intermedin(IMD)是钙基因相关肽超家族的成员, FANG 等^[14]探讨 IMD1-53 在新生心梗大鼠中的作用发现, IMD1-53 可以明显弱化梗死瘢痕区 TGF- β /Smad3 信号传导及抑制 I、III 型胶原蛋白表达。ZHANG 等^[15]的心梗模型发现 Notch3 信号传导能够抑制 TGF- β_1 /Smad3 表达和下调 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及 I 型胶原表达,阻碍心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化;而 MOIN 等^[16]的心力衰竭临床研究

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目 81560760。 作者简介:黄明剑(1981-),副主任医师,硕士,主要从事西医学心血管疾病方面的研究。 [△]通信作者, E-mail: lujianqi666@163.com。

究也证实了 Notch3 信号传导的抗 MF 作用。NLRC5 已被证实能够介导 TGF- β_1 /Smad3 信号促肝、肺纤维化的作用,近年来有研究表示 NLRC5 敲除后亦可在梗死心肌中介导 TGF- β_1 /Smad3 信号传导抑制 MF 细胞增殖和迁移^[17],与 eIF3a 敲除作用相同^[18]。KHAN 等^[19]研究中发现心梗大鼠纤维蛋白-2 敲除后能够导致 Ang II 失去激活 TGF- β /Smad3 信号能力并促进利尿肽表达对抗纤维化。此外,当心梗发生后,组织蛋白酶 S 表达会异常升高和活化并抑制 R-Smads 激活和纤连蛋白表达,有效改善梗死后左心室收缩和舒张功能^[20]。另外研究报道钙激活氯离子通道因子 ANO1 同样具有抑制 TGF- β /Smad3 活化途径从而抑制心梗大鼠 MF 作用^[21-23];白细胞介素(IL)-6 在心肌缺氧情况下能够促进心肌细胞凋亡和抑制 Smad3 激活,同时促进血管内皮细胞(ECs)血管生成;肿瘤坏死因子相关蛋白-6(CTRP6)通过减弱 TGF- β_1 诱导的成纤维细胞迁移和 α -SMA 及心肌素相关转录因子-A(MRTF-A)表达,增强 CF 活化蛋白激酶(AMPK)和 Akt 磷酸化介导 MF 发生,但研究发现 CTRP6 对 Smad3 磷酸化却无明显影响。

3 TGF- β /Smads 信号传导通路在心梗后 MF 治疗中的研究进展

MF 是直接影响心梗预后的重要因素,心梗后 MF 过程较为复杂,目前普遍认为 MF 发生、发展与心梗后交感神经系统(SNS)、肾素血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、基质金属蛋白酶(MMPs)、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)炎症细胞因子(包括肿瘤坏死因子 α 和 IL 等)及 TGF- β /Smads 信号传导通路等激活密切相关,其相互之间发挥着促进或抑制的交叉作用。众多的实验研究显示,无论是传统医学还是现代医学,其改善实验动物心梗后 MF 的机制尚不十分明确,但可能与抑制 TGF- β /Smads 信号传导通路有关。现代药理实验的广泛开展,为中医药在临床的应用提供了更为有力的依据。丹皮酚为中药牡丹皮的有效成分之一,时召平等^[24]通过大鼠实验研究证实,相对于模型组,丹皮酚组急性心梗大鼠 MF 程度减轻,且 TGF- β_1 、Smad2 mRNA 及蛋白表达降低,这提示丹皮酚可能通过调控 TGF- β_1 、Smad2 mRNA 和蛋白表达水平来干预实验性急性心梗大鼠的心室重构进程。大蒜辣素是国际公认的大蒜活性物质,具有明显的心血管保护作用,李少春等^[25]证实大蒜辣素能够下调急性心梗大鼠心肌 TGF- β_1 、Smad3 蛋白表达,上调 Smad7 表达,具有抗心梗后 MF 的作用。另外,中成药抗心梗后 MF 的研究也取得一定成就。相关研究表明,在心梗后心室重构的过程中,TGF- β_1 /Smads 通路为关键调控因子,而血塞通则通过对 TGF- β_1 mRNA、Smad3 mRNA 的负性调节及增加 Smad7 mRNA 的表达,从而抑制 MF,改善心肌重塑^[26]。吴以岭等^[27]认为,心室重构的实质就是心脏脉络中的瘀血、水饮等病理产

物堆积,导致心脏变形变厚。这与西医学近年来提出的血流动力学改变,导致细胞外基质沉着、心室重构的机制相吻合。芪苈强心胶囊(黄芪、葶苈子、人参、附子等)具有益气温阳、活血通络、利水消肿之功效,相关的研究发现,服用芪苈强心胶囊 4 周后的急性心梗大鼠 MF 程度较模型组减轻($P < 0.05$),且 TGF- β_1 和 p-Smad3 等表达明显降低($P < 0.05$)^[28],说明芪苈强心胶囊能够抑制心梗大鼠 MF,其机制可能与调控 TGF- β_1 /Smad3 信号通路相关蛋白有关。加参方(香加皮、三七等)为张伯礼院士的临床长用方,大量前期临床及实验研究均提示本方有改善心室重构的作用,而高原等^[29]进一步研究表示该方能够抑制大鼠缺血危险区心肌组织中的 TGF- β_1 和 Smad2、3 蛋白表达,从而抑制 MF 并且该作用成剂量依赖性。另外,通过心肌缺血大鼠实验证实参芪益气滴丸能够调节 TGF- β /Smads 信号通路,从而降低 MF 程度^[30]。西药对于此信号通路的影响研究也进入了较为成熟的阶段。左卡尼丁能够通过清除氧自由基及优化调节能量代谢,进而减少对各种信号转导系统的激活,从而减少 TGF- β_1 的生成,抑制 MF,改善心肌重构。李佳彧等^[31]通过心梗大鼠实验发现,左卡尼丁组心梗区 TGF- β_1 mRNA 表达水平明显下降,从而证实了上述观点。既往研究发现,血管紧张素 II (Ang II)通过刺激血管紧张素 I 型受体(AT1)可直接诱导 TGF- β_1 的生成,促进 MF,从而使心肌重构^[32]。韩素霞^[33]等通过使用 AT1 拮抗剂氯沙坦钾干预心梗大鼠,以观察对梗死心肌 TGF- β_1 表达的影响,最后证实氯沙坦钾能够有效抑制心梗区 Ang II 及 TGF- β_1 的表达,从而抑制心肌重构,且该作用呈剂量依赖性。近年来发现,他汀类药物除了具有调节血脂的作用外,还具有抗炎、抗氧化应激、改善内皮功能等作用^[34]。有研究证实,瑞舒伐他汀可能通过降低大鼠心梗区 TGF- β_1 的表达水平,调节 α -SMA 表达,减少心肌成纤维细胞生成,减少胶原沉积,抑制心肌重构^[35]。另一项研究证实,硫酸锌联合阿司匹林对大鼠急性心梗区有很好的保护作用,其机制可能是通过抑制 TGF- β 及 COX-2 的表达,促进 SOD-1 及 GPX-4 的表达,从而抑制炎症反应,实现对梗死心肌的保护作用^[36]。

4 结 语

目前,急性心梗的治疗不仅要尽早开通血流灌注,预后方面除了积极预防血栓再形成以外,更要注重延缓 MF 的发展,这对于远期生存预后具有重大意义。心梗后 MF 发展过程涉及多种基因、生物分子及信号通路等众多互为影响因素。回顾以上研究可以发现,TGF- β /Smads 信号传导通路是其中一个较为重要的影响通路,但其作用机制并未完全明确,影响因素亦较多,其针对性药物研究多局限在动物实验阶段,且缺乏远期疗效观察,药物浓度影响等方面研究证据亦不足,临床试验病例研究数量较为有限,大规

模多中心临床试验开展难度较大。目前西医治疗上多以 ARB、ACEI、 β 受体阻滞剂等作为抑制 MF 发展主要药物,但临床上有时候也存在一定限制,如血压偏低、心率较慢、肾功能不全等,中医治疗方面多集中在活血化瘀药物研究,也得到了不少的成效,但其主要作用机制明确性及药物剂量差异性等仍需探索。在今后的研究中,需要做更大样本量、更加深入的探索,结合现代化指标及医疗技术,以便开展大样本多中心临床研究,寻找抗 MF 多靶点疗效药物,更好为患者服务。

参考文献

- [1] FRANCIS STUART S D, DE JESUS N M, LINDSEY M L, et al. The crossroads of inflammation, fibrosis, and arrhythmia following myocardial infarction[J]. *J Mol Cellular Cardiol*, 2015(91):114-122.
- [2] AL H D, CZUBRYT M P. A primer on current progress in cardiac fibrosis[J]. *Can J Physiol Phar*, 2017, 95(10):1091-1099.
- [3] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4):549.
- [4] ZHAO B, CHEN Y G. Regulation of TGF- β Signal Transduction[J]. *Scientifica*, 2014:874065.
- [5] LAN H Y. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(7):1056-1067.
- [6] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4):549-574.
- [7] LEI Z, LIU C, MENG X M, et al. Smad2 protects against TGF- β_1 /Smad3-mediated collagen synthesis in human hepatic stellate cells during hepatic fibrosis[J]. *Mol Cel Biochem*, 2015, 400(1/2):17.
- [8] BUJAK M, REN G, KWEON H J, et al. Essential role of Smad3 in infarct healing and in the pathogenesis of cardiac remodeling[J]. *Circulation*, 2007, 116(19):2127-2138.
- [9] CHEN Z, LU S, XU M, et al. Role of miR-24, furin, and transforming growth factor- β_1 signal pathway in fibrosis after cardiac infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2017(23):65-70.
- [10] HONG Y, CAO H, WANG Q, et al. MiR-22 may suppress fibrogenesis by targeting TGF β R I in cardiac fibroblasts[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6):1345-1353.
- [11] TAO L, BEI Y, CHEN P, et al. Crucial Role of miR-433 in Regulating Cardiac Fibrosis[J]. *Theranostics*, 2016, 6(12):2068-2083.
- [12] DU W, LIANG H, GAO X, et al. MicroRNA-328, a potential anti-fibrotic target in cardiac interstitial fibrosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(3):827-836.
- [13] WANG J, HUANG W, XU R, et al. MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9):2150-2160.
- [14] FANG J, LUAN J, ZHU G, et al. Intermedin 1-53 Inhibits Myocardial Fibrosis in Rats by Down-Regulating Transforming Growth Factor- β [J]. *Med Sci Monit*, 2017(23):121-128.
- [15] ZHANG M, PAN X, ZOU Q, et al. Notch3 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction by inhibiting the TGF- β_1 /Smad3 pathway[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(4):316-324.
- [16] MOIN D S, BLOOM M W, PAPADIMITRIOU L, et al. Serelaxin for the treatment of heart failure[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(6):667-675.
- [17] ZHOU H, YU X, ZHOU G. NLRC5 silencing ameliorates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):3551-3556
- [18] LI B, CHEN H, YANG X, et al. Knockdown of eIF3a ameliorates cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway[J]. *Cell Mol Biol*, 2016, 62(7):97.
- [19] KHAN S A, DONG H, JENNIFER J, et al. Fibulin-2 is Essential for angiotensin II-induced myocardial fibrosis mediated by transforming growth factor (TGF)- β [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(7):773-783.
- [20] CHEN H, WANG J, XIANG M X, et al. Cathepsin S-mediated fibroblast trans-differentiation contributes to left ventricular remodelling after myocardial infarction[J]. *Cardiovascular Res*, 2013, 100(1):84-94.
- [21] GAO Y, ZHANG Y M, QIAN L J, et al. ANO1 inhibits cardiac fibrosis after myocardial infarction via TGF- β /smad3 pathway[J]. *Sci Rep-UK*, 2017, 7(1):2355.
- [22] LEI H, WU D, WANG J Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting RhoA/MRTF-A pathway and inhibiting myofibroblast differentiation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(4):35.
- [23] WANG J H, ZHAO L, PAN X, et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β_1 signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(8):839.
- [24] 时召平, 周晓慧, 徐倩, 等. 丹皮酚对大鼠急性心肌梗死所致心肌纤维化的影响及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9):150-155.
- [25] 李少春, 马丽娜, 陈坚, 等. 大蒜辣素对大鼠心肌梗死后纤维化的影响及与 TGF β /Smads 信号通路的关系[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(13):2517-2521.
- [26] 张秀静, 赵海滨, 王帅, 等. 血塞通对 AMI 后心肌重塑及 TGF β /Smads 通路的干预研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 35(5):837-840.
- [27] 吴以岭, 谷春华, 徐贵成, 等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭随机双盲、多中心临床研究[J]. *疑难病杂志*, 2007, 6(5):263-266.
- [28] 韩安邦, 张健, 路迎冬, 等. 芪苈强心胶囊对心肌梗死大鼠心肌纤维化及 TGF- β_1 /Smad3 信号通路的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(1):41-47.
- [29] 高原, 谢世阳, 王幼平, 等. 加参方通过抑(下转第 3219 页)

- [10] LIM M Y, NIELSEN B, LEE K, et al. Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(6): 897-901.
- [11] BORG J Y, NGRIER C, DURIEU I, et al. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(3): 330-337.
- [12] SHIMA M. New hemophilia treatment employing a bispecific antibody to factors IXa and X [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2015, 56(6): 623-631.
- [13] UCHIDA N, SAMBE T, YONEYAMA K, et al. A first in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects [J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1633-1641.
- [14] CHOWDARY P, LETHAGEN S, FRIEDRICH U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia; a randomized first human dose trial [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(5): 743-754.
- [15] MONAHAN P E. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis; beyond recombinant clotting factors [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015(1): 33-40.
- [16] TIEDE A, BRAND B, FISCHER R, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(4): 670-678.
- [17] WEBER A, ENGELMAIER A, HAINZELMAYER S, et al. Development, validation and application of a novel ligand-binding assay to selectively measure PEGylated recombinant human coagulation factor VIII (BAX 855) [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(10): 2133-2142.
- [18] IVENS I A, BAUMANN A, MCDONALD T A, et al. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1): 11-20.
- [19] STIDL R, FUCHS S, BOSSARD M, et al. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(1): 54-64.
- [20] COLLINS P W, YOUNG G, KNOBE K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial [J]. *Blood*, 2014, 124(26): 3880-3886.
- [21] MAHLANGU J, POWELL J S, RAGNI M V, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2014, 123(3): 317-325.
- [22] POWELL J S, PASI K J, RAGNI M V, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B [J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(24): 2313-2323.
- [23] GUAN Y T, MA Y L, LI Q, et al. CRISPR/Cas9-mediated somatic correction of a novel coagulator factor IX gene mutation ameliorates hemophilia in mouse [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(5): 477-488.
- [24] NATHWANI A C, REISS U M, TUDDENHAM E G, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 1994-2004.
- [25] GEORGE L A, FOGARTY P F. Gene therapy for hemophilia: past, present and future [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(1): 46-54.
- [26] KUETHER E L, SCHROEDER J A, FAHS S A, et al. Lentivirus-mediated platelet gene therapy of murine hemophilia A with pre-existing anti-factor VIII immunity [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(8): 1570-1580.

(收稿日期: 2018-02-12 修回日期: 2018-05-30)

(上接第 3215 页)

- 制 TGF- β /Smads 信号转导通路改善大鼠心肌梗死后心室重构的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(3): 1328-1332.
- [30] 杨泉, 曹云山. 芪参益气滴丸对心肌缺血大鼠的心肌保护作用及机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6): 501-505.
- [31] 李佳曦, 倪维华, 李佳睿, 等. 左卡尼丁对急性心肌梗死大鼠 TGF- β 1 表达的影响 [J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(9): 1444-1446.
- [32] IEKUSHI K, TANIYAMA Y, KUSUNOKI H, et al. Hepatocyte growth factor attenuates transforming growth factor- β angiotensin II crosstalk through inhibition of the PTEN/Akt pathway [J]. *Hypertension*, 2011, 58(2): 190-196.
- [33] 韩素霞, 郭李平, 常建梅, 等. Ang II 对大鼠心肌梗死后 TGF- β 1 表达的影响及对心室肌重构的作用 [J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(18): 1995-1998.
- [34] WANG W, ZHANG Y, GAO M, et al. Effect of rosuvastatin on atrial structural remodeling in rabbits with myocardial infarction [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(1): 78-82.
- [35] 黄永亮, 李恩, 汪涛. 瑞舒伐他汀对心肌梗死后大鼠心肌组织中 α -SMA、TGF- β 1 表达的影响 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2015, 50(2): 232-236.
- [36] 付海荣. 硫酸锌联合阿司匹林对大鼠急性心肌梗死的保护作用及机制研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(12): 1204-1209.

(收稿日期: 2018-02-12 修回日期: 2018-05-10)