

• 论 著 •

芪苈强心胶囊对心力衰竭小鼠心肌内皮间充质作用及机制研究

王峰蕾, 赵阳阳, 于金玲, 吴晓燕[△]
上海市青浦区中医医院检验科, 上海 201799

摘要:目的 探究芪苈强心胶囊对心肌梗死后心力衰竭小鼠心肌细胞内皮间充质转化的作用及可能机制。方法 6~8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 21 只, 分为正常对照组、药物对照组(正常鼠加高剂量芪苈强心胶囊给药)和心力衰竭模型组, 其中心力衰竭模型组分为阳性药物对照组[微小 RNA21(miR-21)抑制剂干预]、高、中、低剂量芪苈强心胶囊干预组, 共计 7 组, 心力衰竭模型组在冠状动脉左前降支实施结扎术, 正常对照组和药物对照组手术步骤与模型组一致, 但未行左冠状动脉前降支结扎。利用小动物超声影像系统检测小鼠血流动力学参数; HE 染色观察小鼠心肌病理学改变; 天狼星红染色检测小鼠心肌组织纤维化; 麦胚凝集素染色评价心肌细胞扩大程度; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测小鼠血清心力衰竭标志物 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和肌钙蛋白 I(cTnI)表达及小鼠心肌组织中激动蛋白-1(AP-1)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的表达水平; 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测小鼠外周血 miR-21 的表达水平; 蛋白质印迹法检测小鼠心肌组织 CD31、管内皮钙黏素(VE-cadherin)、免疫组化检测 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)、骨形态发生蛋白 7(BMP7)、TGF- β 1、Smad2/3 和 p-Smad2/3 蛋白表达水平。结果 芪苈强心胶囊显著改善心力衰竭小鼠心功能和心肌组织病理损伤, 降低心肌组织纤维化表达水平缓解非梗死区心肌细胞代偿性肥大, 抑制心肌组织内皮间充质转化, 降低 miR-21、TGF- β 1、 α -SMA、FSP1 和 Smad2/3 表达水平, 增加 BMP7、VE-cadherin、CD31 表达水平。结论 芪苈强心胶囊可能是通过调控 miR-21 的表达水平进而影响下游 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路的改变从而改善心肌梗死所致心力衰竭小鼠心肌损伤。

关键词: 芪苈强心胶囊; 转化生长因子- β 1/Smad2 信号通路; 心肌梗死; 心力衰竭; 内皮间充质转化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.020

中图法分类号:R542.22

文章编号:1673-4130(2024)22-2789-06

文献标志码:A

Effect and mechanism of Qipi Qiangxin Capsule on myocardial endothelial mesenchymal in heart failure mice

WANG Fenglei, ZHAO Yangyang, YU Jinling, WU Xiaoyan[△]Department of Clinical Laboratory, Shanghai Qingpu District Traditional
Chinese Medicine Hospital, Shanghai 201799, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect and possible mechanism of Qili Qiangxin Capsule on the endothelial mesenchymal transition of myocardial cells in mice with heart failure after myocardial infarction. **Methods** A total of 21 male C57BL/6 mice aged 6–8 weeks were divided into a normal control group, a drug control group (normal mice were treated with high-dose Qili Qiangxin Capsule), and a heart failure model group. The heart failure model group was divided into a positive drug control group [microRNA21 (miR-21) inhibitor intervention], high, medium, and low dose Qili Qiangxin Capsule intervention groups, a total of seven groups. The heart failure model group underwent ligation of the left anterior descending coronary artery, while the normal control group and the drug control group underwent the same surgical procedure as the model group, but left anterior descending coronary artery ligation was not performed. A small animal ultrasound imaging system was used to detect hemodynamic parameters in mice. HE staining was used to observe pathological changes in mouse myocardium. Sirius red staining was used to detect myocardial tissue fibrosis in mice. Wheat-germ agglutinin staining was used to evaluate the degree of myocardial cell enlargement. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) in mouse serum heart failure markers, as well as the expression levels of activator protein-1 (AP-1) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in mouse myocardial tissue. Real time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression level of miR-21 in peripheral blood of mice. Western blot was used to detect CD31 and VE-cadherin in mouse myocardial tissue, and immunohistochemistry was used to detect the expression levels of α -smooth muscle actin (α -SMA), iron death inhibitory protein 1 (FSP1), bone morphogenetic protein 7 (BMP7), TGF- β 1, Smad2/3, and p-Smad2/3 proteins. **Results** Qili Qiangxin Capsule significantly improved heart function and myocardial tissue pathological damage in heart failure mice, reduced myocardial tissue fibrosis levels, alleviated compensatory hypertrophy of

non infarcted myocardial cells, inhibited endothelial mesenchymal transition in myocardial tissue, decreased the expression of miR-21, TGF β 1, α -SMA, FSP1 and Smad2/3, and increased the expression of BMP7, VE-cadherin, and CD31. **Conclusion** Qili Qiangxin Capsule may improve myocardial injury in mice with heart failure caused by myocardial infarction by regulating the expression of miR-21 and affecting the downstream TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathway.

Key words: Qili Qiangxin Capsule; transforming growth factor β 1/Smad2 signaling pathway; myocardial infarction; heart failure; endothelial mesenchymal transition

急性心肌梗死(AMI)是缺血性心脏病致死的主要原因,最终可引起心室功能恶化导致心力衰竭(HF)^[1-2],HF的发生机制的探究是一个漫长的过程^[3-4]。芪苈强心胶囊的主要成分有黄芪、附子、人参、葶苈子、陈皮、红花、丹参、玉竹、桂枝、泽泻、香加皮等。研究表明,该药对慢性 HF 患者的心功能有明显改善,但在 AMI 后应用芪苈强心胶囊是否具有改善心肌重构,延缓心功能恶化作用的研究甚少^[5]。本研究拟探讨芪苈强心胶囊对 C57 小鼠 AMI 模型心肌功能的影响及可能的相关机制。

有研究发现,微小 RNA(miRNA)水平可以在外周血循环系统中稳定表达,其中 miR-21 是调控心室重塑的关键因子,参与了靶向控制心肌纤维化、细胞肥大、细胞凋亡等多种信号通路^[6-10],但针对 miR-21 调控心室重塑的具体通路研究尚不清楚。本研究对心力衰竭模型进行 miR-21 的抑制剂处理以评估芪苈强心胶囊对心力衰竭模型的治疗效果及其是否通过调控 miR-21 的表达水平及其下游信号通路的变化进而对心室重塑修复起到积极的作用。

转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是调节结缔组织增生及胶原合成的重要细胞因子,多种能够延缓心肌重塑的药物均被证实与 TGF- β 1/Smad 信号通路存在密不可分的关系^[11-13]。本研究旨在探讨芪苈强心胶囊是否是通过调控 TGF- β 1/Smad 通路,缓解心力衰竭造成的心功能损伤,对心肌重塑起到显著积极效应。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 芪苈强心胶囊购自石家庄以岭药业;miR-21 抑制剂购自无锡赛素飞公司;苏木素购自 sigma 公司;伊红 Y(水溶性)购自国药集团;改良天狼星红染色试剂盒(G1472)购自北京索莱宝科技有限公司;RIPA 裂解液购自上海碧云天生物科技公司;BCA 蛋白定量试剂盒购自北京白鲨易科技有限公司;ECL 发光试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司;CD31、管内皮钙黏素(VE-cadherin)、免疫组化检测 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、骨形态发生蛋白 7(BMP7)、TGF- β 1、Smad2/3、p-Smad2/3、铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)抗体购自江苏亲科生物有限公司;GAPDH 抗体购自武汉三鹰公司、山羊抗兔二抗购自北京中杉金桥公司;荧光显微镜购自 Olympus 公司;酶标仪购自美国 Thermo 公司;荧光定量 PCR 仪购自美国应用公司。

1.2 心力衰竭小鼠模型构建与分组 6~8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 21 只,分为正常对照组、药物对照组(正常鼠加高剂量芪苈强心胶囊给药)和心力衰竭模型组,其中心力衰竭模型组分为阳性药物对照组

(miR-21 抑制剂干预)、高、中、低剂量芪苈强心胶囊干预组,共计 7 组,模型组在冠状动脉左前降支实施结扎术,并在 2%异氟烷心力衰竭的诱导盒中麻醉小鼠,采用仰卧位将小鼠固定在恒温加热垫上,头部置于麻醉系统面罩内维持麻醉。医用弹性胶带粘好小鼠四肢固定稳妥;于胸骨左缘第 4 肋间剪开,钝性分离肌肉组织。穿入胸腔,分离肋间肌并撑开肋骨,充分暴露心脏。用缝合线结扎左冠状动脉前降支近端。结扎后立即心脏复位,缝合并迅速排出胸腔内气体,防止气胸导致小鼠死亡。术后将小鼠放置电热毯上并保持左侧卧位,待小鼠苏醒后放回饲养室观察饲养。正常对照组和药物对照组手术步骤同前,但未行左冠状动脉前降支结扎。阳性药物对照组每日 1 次连续尾静脉注射 0.1 mL miR-21 抑制剂 3 周。药物剂量组每组芪苈强心胶囊以高(450 mg/kg)、中(150 mg/kg)、低(50 mg/kg)3 个剂量浓度每次 0.2 mL 灌胃,每日 1 次连续灌胃 3 周。用于评估不同剂量药物对心力衰竭的治疗效果。药物对照组为芪苈强心胶囊高剂量每次 0.2 mL,每日 1 次连续灌胃 3 周。

1.3 血流动力学参数测定 利用小动物超声影像系统(VisualSonics Vev02100)跟踪监测小鼠的心功能。通过数据分析得到心室舒张早期血流峰值速度(E)和晚期心室舒张血流峰值速度(A)。

1.4 HE 染色 在完成血流动力学参数测定后,用脱颈椎法处死小鼠,取心肌组织,HE 染色按照试剂说明书操作。

1.5 天狼星红染色 取切好的 5 μ m 心肌组织切片,按照试剂盒说明书进行染色。

1.6 麦胚凝集素(WGA)染色 样本准备:依次将切片二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化。抗原修复:在微波炉高热中将组织切片置于抗原修复液中进行抗原修复。冷却后洗涤 3 次;将玻片置于 PBS 中,并在脱色摇床上晃动,每次 5 min。WGA 染色按照试剂说明书操作。

1.7 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测 血清:将收集于血清分离管的全血样本在室温放置 2 h 或 2~8 $^{\circ}$ C 过夜,然后 1 000 $\times$ g 离心 20 min,取上清液即可。组织匀浆:用预冷的 PBS (0.01 mmol/L, pH=7.4)冲洗组织,称量 0.1 g 后将组织剪碎,加入 0.9 mL 的 PBS 到玻璃匀浆器中,低温匀浆机研磨。最后将匀浆液于 5 000 $\times$ g,离心 5~10 min,取上清液检测。主要测试步骤参考说明书进行。

1.8 蛋白质印迹法(Western blot)检测 用颈椎脱位法处死小鼠,待超声心动测定完成后,取出心肌组

织,加入 RIPA 裂解液,用匀浆机进行均质化,在冰上 30 min 孵育。4 ℃,12 000 r/min,离心 20 min,取上清液,检测蛋白浓度(BCA 方法),计算上样量,加样,电泳至溴酚蓝见底后转移至 PVDF 膜。加入 CD31、VE-cadherin、 α -SMA、FSP1、BMP7、TGF- β 1、SMAD2/3、P-SMAD2/3、GAPDH 抗体,在 4 ℃条件下进行孵育。脱脂奶粉封闭 1 h 后,PBST 洗膜 3 次,每次 10 min;然后和山羊抗兔二抗在室温条件下孵育 1 h 后,再用 PBST 洗膜 3 次,每次 10 min;最后用 ECL 曝光。

1.9 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 取血液样本,用 Trizol 法提取血液中总 RNA,将 RNA 反转录为 cDNA,以 cDNA 为模板,qRT-PCR 仪上机测得 Ct 值,以 U6 为内参, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法检测小鼠外周血中 miR-21 表达情况。

1.10 小鼠心肌细胞的分离培养及免疫荧光鉴定 分离培养:取 C57 正常鼠及 C57 心力衰竭模型鼠,放入 75%乙醇中浸泡 2 min,取出后用预冷 PBS 冲洗干净。将装有预冷的 DMEM 高糖 培养液的消毒培养器放在冰袋上,利用眼科剪沿剑突正中中线将胸部剖开,迅速用弯曲的显微镊将心脏取出,放入装有 DMEM 高糖培养液的平底培养皿内。剪去两个心耳,将心脏放入另一只培养器中,内装冷冻的 DMEM 高糖培养基,均匀地将心脏切成 1 mm³ 左右的碎块。将心脏组织转移到无菌离心管中,加入等量混合消化酶,放入 37 ℃水浴锅中,定时振荡,保证心肌残片始终处于悬浮状态。消化 10 min 后,自然沉降弃去上清液。再加入相当于沉淀体积 10 倍左右的消化酶消

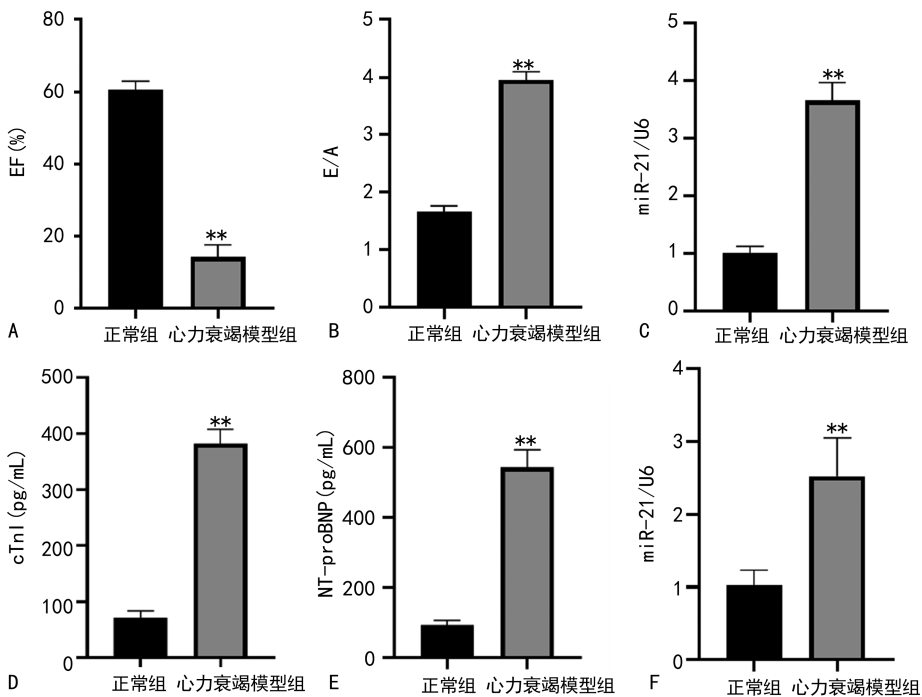
化 15 min(不定时地振荡,以保证心肌残片一直处于悬浮状态),用 40 μ m 的细胞滤网过滤细胞悬液,去除细胞块状物,再在贴壁的条件下将细胞接种到 6 cm 的培养皿中,培养 90 min。去除心肌成纤维细胞、血管细胞等非心肌细胞。取出上层清液,用 40 μ m 滤网过滤,调整细胞密度后,栽种到 T25 培养瓶上。48 h 后更换完全培养液。以后每隔 24 h 更换 1 次完全培养液。

免疫荧光鉴定:待测细胞样本爬片处理;PBS 漂洗 1 次后,4.0%多聚甲醛固定 15 min;PBS 洗 3 次,每次 5 min;0.1%Triton 室温下处理 10 min;PBS 洗 3 次,每次 5 min;5.0%FBS,37 ℃孵育 1 h;一抗 4 ℃孵育过夜;PBS 洗 3 次,每次 5 min;加二抗,37 ℃避光孵育 1 h;PBS 洗 3 次,每次 5 min;室温避光孵育 Hoechst 15 min;PBS 洗 3 次,每次 5 min;荧光显微镜下拍照。

1.11 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,并采用 Tukey 事后检验进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 心力衰竭小鼠血流动力学及外周血中肌钙蛋白 I(cTnI)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及 miR-21 表达情况与原代分离心肌细胞并检测 miR-21 表达差异分析 超声心动图显示,心力衰竭模型组心脏射血分数(EF)值明显降低,E/A 升高,心力衰竭模型组外周血中心力衰竭标志物 cTnI、NT-proBNP 及 miR-21 的表达均显著升高。qRT-PCR 结果显示,相比于正常组心肌细胞,心力衰竭模型组 miR-21 表达显著升高($P < 0.01$)。见图 1。



注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;AB为血流动力学,C为 miR-21 表达,D为 cTnI 表达,E为 NT-proBNP 表达,F为 miR-21 表达。

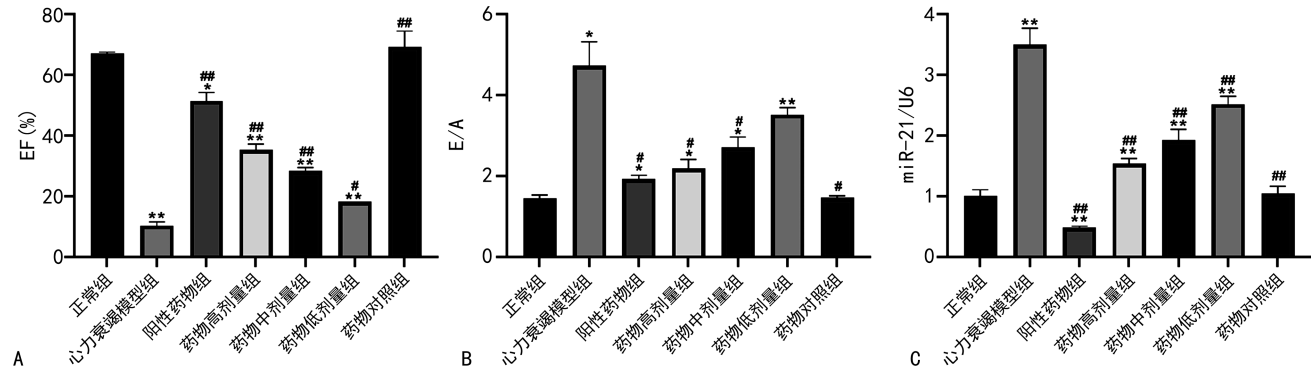
图 1 HF 小鼠的血流动力学、miR-21、cTnI、NT-proBNP 及心肌细胞中 miR-21 表达

2.2 芪苈强心胶囊对心力衰竭小鼠血流动力学参数及外周血中 miR-21 的表达的影响 超声心动图显

示,心力衰竭模型组 EF 值明显降低,E/A 升高,给药后 EF 值明显升高,E/A 比值显著降低。qRT-PCR

结果显示,相比于正常组,心力衰竭模型组 miR-21 表达显著升高($P<0.01$),而芪茛强心胶囊给药处理后

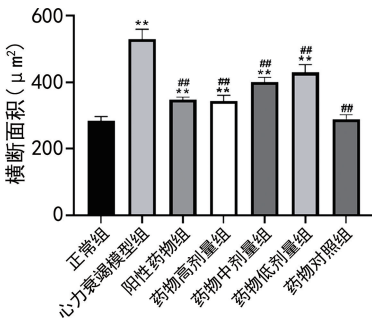
miR-21 表达显著降低($P<0.01$)。见图 2。



注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,# $P<0.05$,## $P<0.01$;AB为对血流动力学参数的影响,C为对外周血中 miR-21 表达的影响。
图 2 芪茛强心胶囊对 HF 小鼠血流动力学参数及外周血中 miR-21 的表达的影响

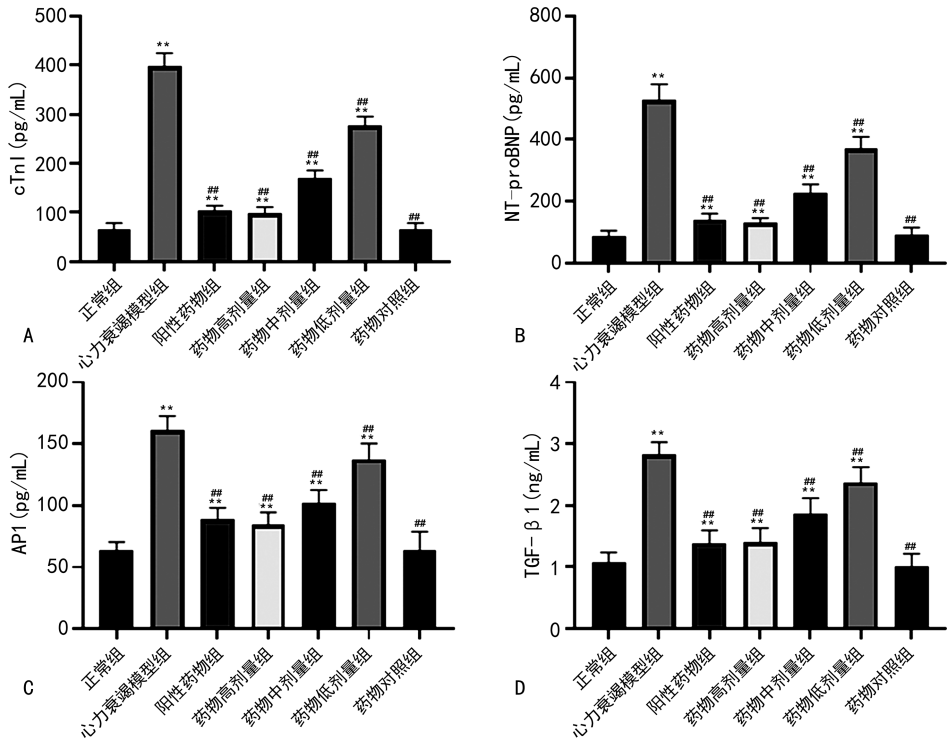
2.3 芪茛强心胶囊对心力衰竭小鼠心肌组织结构、心肌纤维化及心肌细胞扩大程度的影响 HE 结果显示,心力衰竭模型组心肌纤维排列紊乱,可见不规则带状及星状瘢痕区,周围心肌细胞明显肿胀、肥大,间质水肿,血管扩张、充血,瘢痕区与周围心肌细胞交界区有较多炎性细胞浸润,给药后炎症和间质水肿的情况均有所缓解。天狼猩红染色结果显示,红色为胶原纤维,黄色为心肌细胞,心力衰竭模型组纤维化严重,给药后心肌组织纤维化情况有所缓解。WGA 染色结果显示:心力衰竭模型组心肌组织非梗死区心肌细胞代偿性肥大,而给药后该现象显著减轻。见图 3。

TGF β 1 水平均显著升高,芪茛强心胶囊给药后各指标的水平显著下降($P<0.01$)。见图 4。



2.4 芪茛强心胶囊对心力衰竭小鼠外周血中 cTnI、NT-proBNP、AP1 及 TGF- β 1 含量的影响 相比于正常组,心力衰竭模型组 cTnI、NT-proBNP、AP1、

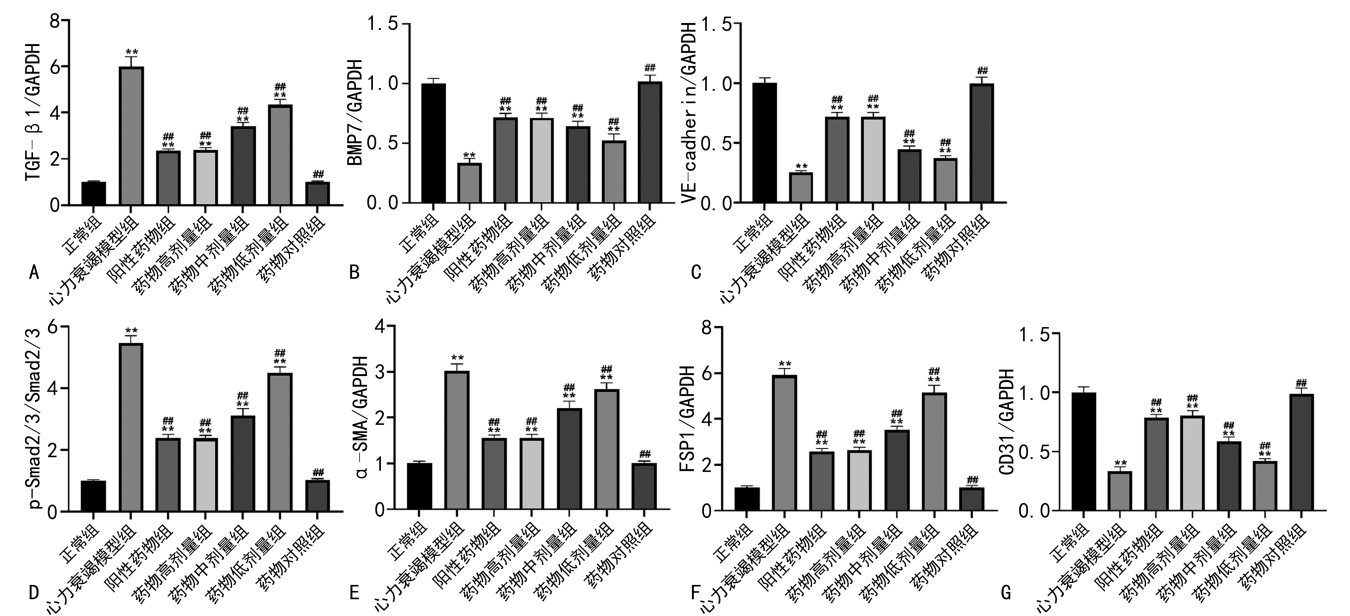
注:与正常组进行比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。
图 3 芪茛强心胶囊对心力衰竭小鼠心肌组织结构、心肌纤维化及心肌细胞扩大程度的影响



注:与正常组进行比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,# $P<0.05$,## $P<0.01$;A为 cTnI 水平,B为 NT-proBNP 水平,C为 AP1 水平,D为 TGF- β 1 水平。
图 4 芪茛强心胶囊对 HF 小鼠外周血 cTnI、NT-proBNP、AP1、TGF- β 1 水平的影响

2.5 芪苈强心胶囊对心力衰竭小鼠心肌组织细胞内皮间质转化及 TGF- β 1/Smad2 信号通路的影响 如图 5 所示,在与正常对照组比较中发现,心力衰竭模型组的心力衰竭小鼠间质细胞标志物包括 α -SMA 和 FSP1、TGF- β 1 和 p-Smad2 蛋白表达水平显著升高,而心肌组织内皮标志物包括 CD31、VE-cadherin 蛋白及 BMP7 表达水平显著降低($P<0.01$);在与心力衰

竭模型组比较中发现,阳性药物(miR-21 抑制剂)组和芪苈强心胶囊低、中、高剂量组小鼠 α -SMA 和 FSP1、TGF- β 1 和 p-Smad2 蛋白表达水平显著降低,而小鼠心肌组织 CD31、VE-cadherin、BMP7 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$);药物对照组与正常对照组对比各指标表达无明显差异。



注:与正常组进行比较, * $P<0.05$, * * $P<0.01$, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ 。
图 5 芪苈强心胶囊对心力衰竭小鼠心肌组织 TGF- β 1/Smad2 信号通路及细胞内皮间质转化的影响

3 讨论

HF 是 AMI 后的常见并发症,是慢性 HF 的主要病因^[14]。芪苈强心胶囊作为运用络病理论研制的治疗慢性 HF 的中成药,在临床上显示出良好疗效^[15]。近年大量药理研究证实芪苈强心胶囊对缺血性损伤有保护作用,可扩张冠状动脉增加冠脉血流量、降低心肌耗氧改善心肌缺血缺氧状况^[16]。本研究结果显示,芪苈强心胶囊给药后 EF 值明显升高,E/A 降低,提示芪苈强心胶囊可改善心力衰竭大鼠心肌收缩力,改善心功能。

心肌细胞的大量损伤引起急性心肌梗死后的炎症反应,最终导致死亡的心肌被心脏纤维化的胶原蛋白瘢痕所替代;并且在人类患者和实验模型中,各种心肌损伤和代谢紊乱都会导致心肌进行性纤维化^[17]。本研究结果显示,芪苈强心胶囊各药物剂量组均对降低小鼠心肌纤维化,改善心力衰竭小鼠的心肌损伤方面有效果,提示了芪苈强心胶囊是通过改善小鼠的心肌纤维化,进而改善心力衰竭小鼠的心功能。

外周血中 NT-proBNP 和 cTnI 的表达情况是目前公认的 HF 诊断与预后预测因子。急性 HF 或慢性 HF 加重时外周血中 NT-proBNP 和 cTnI 水平显著上升,且与 HF 的严重程度呈正相关^[18-19]。本研究结果显示,HF 小鼠 cTnI、NT-proBNP 水平均显著升高,芪苈强心胶囊给药后其水平显著下降,表明芪苈

强心胶囊对于改善 HF 具有显著疗效。

有研究发现,miR-21 在多种动物心力衰竭模型及临床心力衰竭患者的心肌样本中表达显著上调。表明 miR-21 的表达在 HF 发展进程中发生明显改变可能具有重要指示作用^[20]。有研究表明 miR-21 抑制剂可以调控心肌的纤维化,表明 miR-21 可能参与心力衰竭心肌组织的重塑过程^[21],本研究中小鼠心力衰竭发生后 miR-21 的表达显著升高,阻断 miR-21 及芪苈强心胶囊给药处理后,miR-21 的表达显著下降,同时心肌组织的损伤也得到相应的缓解,表明芪苈强心胶囊与 miR-21 抑制剂存在相同功效,推测芪苈强心胶囊可能通过调控 miR-21 的表达进而影响下游信号通路的改变进而对心肌重塑起到积极的作用。

内皮间充质转化(EndMT)是一种非常复杂的细胞分化过程,对于心脏瓣膜的发育来说,调节 EndMT 非常关键^[22]。EndMT 导致 α -SMA 和 Vimentin 等间充质细胞特异蛋白生成,而 CD31 和 VE-cadherin 等内皮细胞特异蛋白表达降低。EndMT 是人类纤维化心脏组织中 EndMT 相关基因的 mRNA 水平增高,对异丙肾上腺素诱导的心脏纤维化作用减弱,是一种常见且可能导致疾病的过程^[23]。本研究结果显示,芪苈强心胶囊增强心力衰竭小鼠心肌组织内皮标志物 CD31、VE-cadherin 蛋白表达,降低间质细胞标志物 α -SMA 和 Vimentin 蛋白表达,抑制心力衰竭小

鼠心肌组织 EndMT,提示芪茛强心胶囊可能通过抑制 EndMT 改善心力衰竭小鼠心肌纤维化。

TGF-β1 是 HF 发病的重要因素,它参与了生长调控。有研究发现,TGF-β1 的生物学效应是通过激活下游 SMAD2 和 SMAD3 来实现的^[24]。有研究表明,降低 Smad2 和 Smad3 的表达,增加 BMP7 的表达可以抑制心肌纤维化的进展并减弱心脏重构^[25]。本研究结果显示,芪茛强心胶囊降低心力衰竭小鼠心肌组织 TGF-β1 和 Smad2 表达,增加 BMP7 的表达,提示芪茛强心胶囊在改善心力衰竭大鼠心肌纤维化方面的作用机制可能与 TGF-β1/Smad2/3 信号通路相关。

综上所述,本研究发现芪茛强心胶囊可以改善心肌梗死所致 HF 小鼠心肌损伤,降低心肌组织纤维化,抑制 miR-21 的表达,抑制心肌组织 EndMT,增加 BMP7 的表达,降低心力衰竭小鼠心肌组织 TGF-β1 和 Smad2 表达,提示芪茛强心胶囊缓解心力衰竭症状的机制可能与 TGF-β1/Smad2/3 信号通路相关。

参考文献

[1] CHANG K, AHN Y, LIM S, et al. 2021 Korean society of myocardial infarction expert consensus document on re-vascularization for acute myocardial infarction[J]. Korean Circ J, 2021, 51(4): 289-307.

[2] 纪宇宏,解玲,魏岚萍,等.促红细胞生成素对急性心肌梗死大鼠的心肌 NF-κB 与 AP-1 表达的影响[J].解剖科学进展, 2017, 23(6): 605-607.

[3] 中国心衰中心专家委员会.中国心衰中心认证标准 D[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(8): 1-7.

[4] 顾东风,黄广勇,何江,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志, 2003, 31(1): 3-6.

[5] 徐贵成,吴以岭,高学东,等.劳强心胶囊治疗充血性心力衰竭临床研究,络病学基础与临床研究(1)[M].北京:中国科学技术出版社, 2005: 186-189.

[6] ROSA S D, INDOLFI C. Circulating micornas as bio-markers in cardiovascular diseases[J]. Exp Suppl, 2015, 106: 139.

[7] SMALL E M, OLSON E N. Pervasive roles of micro RNAs in cardiovascular biology[J]. Nature, 2011, 469(7330): 336-342.

[8] THUM T, GROSS C, FIEDLER J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP ki-nase signalling in fibroblasts[J]. Nature, 2008, 456(7224): 980-984.

[9] CMPA D A, WINDT L J. MicroRNA in control of cardiac hypertrophy[J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(4): 563-572.

[10] SAYED D, HE M, HONG C, et al. MicroRNA-21 is a downstream effector of AKT that mediates its antiapop-totic effects via suppression of Fas ligand [J]. J Biol Chem, 2010, 285(26): 20281-90.

[11] XU H, LI F. miR-127 aggravates myocardial failure by pro-moting the TGF β1/Smad3 signaling[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 4839-4846.

[12] CHEN K, CHEN W, LIU S L, et al. Epigallocatechingal-late attenuates myocardial injury in a mouse model of heart failure through TGF β1/Smad3 signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 7652-7660.

[13] HAN A, LU Y, ZHENG Q, et al. Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling via inhibition of TGF-β1/Smad3 and NF-κB signaling pathways in a rat model of myocardial Infarction[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 1797-1806.

[14] NIU X, ZHANG J, ZHANG L, et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies critical genes in the development of heart failure after acute myocardial in-farction[J]. Front Genet, 2019, 10: 1214.

[15] 魏聪,贾振华,吴以岭,等.芪茛强心胶囊对兔实验性慢性心力衰竭心室重构的保护作用[J].疑难病杂志, 2007, 6(3): 144-147.

[16] B ACMEISTER L, SCHWARZL M, WARNKE S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart fail-ure[J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(3): 19.

[17] 5NT-proBNP 临床应用中国专家共识小组. NT-proBNP 临床应用中国专家共识[J].中国心血管病研究, 2011, 09(6): 401-408.

[18] 张洁,洪舟,李荣,等. NTproBNP 在慢性充血性心力衰竭中的表达及与 NYHA 分级和 LVEF 的关系[J].现代生-物医学进展 2015, 15(20): 3905-3907.

[19] JENCA D, MELENOVSKY V, STEHLIK J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predic-tors[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1): 222-237.

[20] 张越,易青,陈晶,等. miR-21 对小鼠心肌重构相关基因调节作用的研究[J].医药, 2015, 7(11): 13-14.

[21] 刘慧杰. miR-21 在大鼠急性心肌梗死后的心肌保护与心室重构中的作用[D].新乡:新乡医学院, 2015.

[22] JENCA D, MELENOVSKY V, STEHLIK J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predic-tors[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1): 222-237.

[23] ZHANG L, HE J, WANG J, et al. Knockout RAGE alle-viates cardiac fibrosis through repressing endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by autoph-agy[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 470.

[24] XU F, LIU C, ZHOU D, et al. TGF-beta/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis[J]. J Histochem Cy-tochem, 2016, 64(3): 157-167.

[25] NI J, SHI Y, LI L, et al. Cardioprotection against heart failure by shenfu injection via TGF-beta/Smads signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 7083016.