

芪苈强心胶囊对慢性心衰模型大鼠心肌纤维化及结缔组织生长因子表达的影响

张丽*, 张睿, 周建中*(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

中图分类号 R285;R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-0975-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.06

摘要 目的:研究芪苈强心胶囊对慢性心衰(CHF)模型大鼠心肌纤维化(MF)及结缔组织生长因子(CTGF)表达的影响。方法:对大鼠施以腹主动脉部分缩窄术复制CHF模型。实验分为假手术(等容生理盐水)、模型(等容生理盐水)、依那普利(10 mg/kg)与芪苈强心胶囊高、中、低剂量(1、0.5、0.25 mg/kg)组。灌胃给药,每天1次,连续4周。检测大鼠血流动力学参数,计算左室质量指数(LVMI),天狼猩红染色(PSR)观察左室心肌胶原形态,测量胶原容积分数(CVF),免疫组化法和Western blot法检测大鼠左室心肌组织中CTGF的表达。结果:与模型组比较,芪苈强心胶囊高、中、低剂量组LVMI、CVF和CTGF表达显著减弱($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);芪苈强心胶囊高、中剂量组LVEDP显著降低, $-dp/dt_{max}$ 显著升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),病理形态学显著改善, I型/III型显著降低($P < 0.01$);芪苈强心胶囊高剂量组 $+dp/dt_{max}$ 显著升高($P < 0.05$)。结论:芪苈强心胶囊能减轻CHF模型大鼠的心室肥厚,抑制MF和改善心功能,该作用可能是通过抑制左室心肌组织中CTGF的过度表达来实现的。

关键词 芪苈强心胶囊;慢性心力衰竭;结缔组织生长因子;心肌纤维化

Effects of Qili Qiangxin Capsules on Myocardial Fibrosis and Expression of CTGF in Rats with Chronic Heart Failure

ZHANG Li, ZHANG Rui, ZHOU Jian-zhong (Dept. of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 410006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of Qili qiangxin capsule on myocardial fibrosis and expression of connective tissue growth factor (CTGF) in rats with chronic heart failure (CHF). METHODS: CHF model was induced by partially banding abdominal aortic artery. Model rats were divided into sham-operation group (constant volume of normal saline), model group (constant volume of normal saline), enalapril group (10 mg/kg), Qili qiangxin capsule high-dose, medium-dose and low-dose groups (1, 0.5, 0.25 mg/kg). They were given medicine once a day for consecutive 4 weeks. Hemodynamic parameters and left ventricular weight index (LVMI) were detected, Picric-Sirius Red (PSR) Polarimetry was used to observe collagen morphology in left ventricular interstitial tissue, measure collagen volume fraction (CVF); the expression of CTGF in left ventricular tissue was evaluated by immunohistochemical staining and Western blot analysis. RESULTS: Compared with model group, LVMI, CVF and CTGF protein expression of Qili qiangxin capsule high-dose, medium-dose and low-dose groups decreased significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). LVEDP, I CVF/III CVF of high-dose and medium-dose groups decreased significantly ($P < 0.01$); $-dp/dt_{max}$ increased significantly ($P < 0.05$); pathological morphology was improved. $+dp/dt_{max}$ of high-dose group increased significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). CONCLUSIONS: Qiliqiangxin capsule attenuates ventricular hypertrophy in CHF rats, inhibits MF and improves cardiac function, which is dependent on its effect on expressions of CTGF in left ventricular tissue.

KEY WORDS Qili qiangxin capsule; Chronic heart failure; Connective tissue growth factor; Myocardial fibrosis

- inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model [J]. *J Immunol*, 2004, 173(8): 5298.
- [10] 邵福源, 王宇奔. 分子神经药理学[M]. 1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 200.
- [11] Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA_A receptor modulation and beyond[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90(1): 74.
- [12] Liu J, Chen T, Norris T, et al. A high-throughput functional assay for characterization of γ -aminobutyric acid (A) channel modulators using cryopreserved transiently transfected cells[J]. *Assay Drug Dev Techn*, 2008, 6(6): 781.
- [13] Byrnes EM, Lee JO, Bridges RS. Alterations in GABA (A) receptor alpha2 subunit mRNA expression following reproductive experience in rats[J]. *Neuroendocrinology*, 2007, 85(3): 148.
- [14] Tasan RO, Bukovac A, Peterschmitt YN, et al. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety[J]. *Neuroscience*, 2011, 183(7): 71.
- [15] Gu Y, Ma Y, Wang M, et al. The effects of pinellia total alkaloids on the amino acid concentration and the GABA_A receptor expression in hippocampus region of epileptic rats [J]. *J Chin Pharmaceu Sci*, 2009, 18(3): 252.
- (收稿日期: 2012-07-02 修回日期: 2012-11-09)
- * 硕士研究生。研究方向: 心力衰竭的作用机制和药物治疗。电话: 023-89011595。E-mail: 569667123@qq.com
- # 通信作者: 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 心力衰竭的作用机制和药物治疗。E-mail: 1115155663@qq.com

慢性心力衰竭(CHF)是各种心脏结构或功能性疾病所导致的心室充盈及(或)射血能力受损而引起的一组综合征。各种原发病导致CHF的共同病理基础是心室重塑,其中心肌纤维化(MF)是心室重塑的重要环节^[1]。结缔组织生长因子(CTGF)是近年来发现的与MF有关的细胞因子^[2]。芪苈强心胶囊是运用络病理论研制的治疗CHF的中药复方制剂^[3]。药理学研究显示其既能改善血流动力学,缓解心力衰竭症状^[4-5],具有传统强心、利尿、扩血管作用;又能明显抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统^[6],减少心室重塑^[7-8]。但芪苈强心胶囊是否通过影响CTGF的表达改善心室重塑目前未见报道。因此本研究通过腹主动脉缩窄法复制CHF大鼠模型观察芪苈强心胶囊对CTGF的影响,初步探讨其抑制MF的作用机制。

1 材料

1.1 仪器

AZN-E型心血管功能检测仪(合肥科健电子科技有限公司);165-8000型电泳仪(美国Bio-Rad公司);XP504型万分之一电子天平[梅特勒托利多仪器(上海)有限公司];CX31-P型偏振光显微镜(日本Olympus公司)。

1.2 药品与试剂

芪苈强心胶囊由石家庄以岭药业集团赠送,每1g相当于6.325g生药;依那普利(江苏扬子江药业有限公司,批号:11071201,规格:10mg/粒);天狼猩红染色剂(美国Sigma公司);抗CTGF多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司);免疫组化染色试剂(北京中衫金桥生物技术公司)。

1.3 动物

SPF级健康SD大鼠68只,♂,体质量200~250g,由重庆医科大学动物实验中心提供[动物使用许可证号:SCXK(渝)2002-0001]。适应性喂养1周后进行实验。

2 方法

2.1 模型复制与分组、给药

按参考文献^[9]复制CHF模型大鼠,假手术组(8只)大鼠在腹主动脉相同部位穿线而不结扎。术后青霉素20万U抗感染3d。手术8周后60只大鼠存活40只,存活率66.7%,随机均分为模型(等容生理盐水)、依那普利(10mg/kg)与芪苈强心胶囊高、中、低剂量(1.0、0.5、0.25mg/kg)组,ig给药,每天1次,连续4周。

2.2 心脏血流动力学的测定

末次给药后,ip10%水合氯醛(0.35ml/100g),大鼠麻醉后称体质量,取颈部右侧旁正中切口,分离皮下组织及胸锁乳突肌,分离右侧颈总动脉,在右颈总动脉作一斜行切口,插入充满肝素生理盐水的PE-50聚乙烯导管,缓缓插入至心室腔,另一端接压力换能器输入多媒体生物信号记录仪系统,记录分析左室舒张末期压(LVEDP)、左心室内压最大变化速率(+/-dp/dt_{max})。

2.3 标本采集

测定血流动力学后,迅速开胸取出心脏,冰生理盐水洗净,滤纸吸干,沿房室沟剪掉两心房,剪掉主、肺动脉,紧贴室间隔右侧剪下右心室游离壁,剩余部分即为左心室。称取左心室质量(mg),计算左心室质量/体质量,即左室质量指数(LVMI)。于左心室中部沿横轴切取0.5cm厚的心肌组织置于4%多聚甲醛中以备包埋,切片厚度4μm,用于HE、免疫组化和天狼猩红胶原染色。其余左心室组织切成小块包于无菌锡纸并立即放入液氮速冻24h后置-80℃贮藏,用于Western

blot试验。

2.4 心肌胶原容积分数(CVF)测定

切片脱蜡至0.1%苦味酸天狼猩红染液染30~60min,无水乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。在偏振光显微镜下可见:I型胶原纤维排列紧密,显示很强的双折光性,为黄、红色的粗纤维;III型胶原纤维呈疏网状,显示弱的双折光,为绿色的细纤维。随机选取4个不含血管视野,IPP6.0图像分析系统计算每个视野中I型、III型胶原组织所占面积百分比,取均数代表I、III型CVF,并计算I型与III型CVF比值。

2.5 心肌组织中CTGF蛋白表达的检测

免疫组化染色步骤参照SP试剂盒说明书进行。CTGF一抗稀释度为1:100(V:V),PBS代替一抗作阴性对照。棕黄色颗粒表示阳性表达。应用图像分析系统进行分析,经标准灰度值校正后,每个标本随机取5个视野,测定平均积分光密度值,取其均值作为该标本所得值。Western blot法先提取心肌细胞蛋白,测定浓度后取50μg蛋白,进行SDS-PAGE凝胶电泳,电转至PVDF膜上。TBST冲洗,5%脱脂奶粉室温封闭2h;TBST洗膜;加一抗[CTGF 1:300(V:V)稀释,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)1:5000(V:V)]4℃孵育过夜;TBST洗膜后加二抗室温孵育2h;ECL显色,X片曝光5min,显影,定影。凝胶成像系统采集图像,用CTGF/GAPDH的积分吸光度值作为其相对表达量。

2.6 统计学方法

所有的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS13.0统计软件进行单因素方差分析(Oneway ANOVA)。P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况

模型组大鼠一般情况差,表现为皮毛不洁,活动度差,呼吸急促,肢体头面部水肿;各用药组大鼠症状相对模型组较轻。ig给药结束时模型组和芪苈强心胶囊低剂量组大鼠各死亡1只。死亡原因为术中大出血、急性心力衰竭、泵衰竭。

3.2 大鼠心功能检测

与假手术组比较,模型组大鼠LVEDP显著升高,+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}显著降低(P<0.01);与模型组比较,芪苈强心胶囊高、中剂量组LVEDP显著降低,-dp/dt_{max}显著升高(P<0.01或P<0.05),芪苈强心胶囊高剂量组+dp/dt_{max}显著升高(P<0.01)。大鼠血流动力学测定结果见表1(1mmHg=0.133kPa)。

表1 大鼠血流动力学测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEDP, mmHg	+dp/dt _{max} , mmHg/s	-dp/dt _{max} , mmHg/s
假手术组	8	4.88 ± 1.03	7 212.39 ± 590.03	6 612.39 ± 423.56
模型组	7	19.56 ± 2.52*	4 671.59 ± 492.06*	4 071.59 ± 259.16*
芪苈强心胶囊低剂量组	7	16.16 ± 3.35	5 370.81 ± 470.72	4 704.15 ± 208.74
芪苈强心胶囊中剂量组	8	13.27 ± 2.52*	5 908.39 ± 362.97	5 241.73 ± 201.33**
芪苈强心胶囊高剂量组	8	11.66 ± 1.84**	6 318.15 ± 681.20**	5 643.15 ± 469.83**
依那普利组	8	9.82 ± 2.52**	6 297.60 ± 675.09**	5 597.54 ± 415.11**

与假手术组比较: *P<0.01;与模型组比较: **P<0.05, ***P<0.01 vs. sham-operation group: *P<0.01; vs. model group: **P<0.05, ***P<0.01

3.3 大鼠LVMI的测定

与假手术组比较,模型组大鼠LVMI显著增加(P<0.01);与模型组比较,芪苈强心胶囊高、中、低剂量组LVMI显著减

小 ($P < 0.01$)。大鼠 LVMI 测定结果见表 2。

表 2 大鼠 LVMI、CVF 测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of LVMI and CVF in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVMI, mg/g	I 型 CVF, %	III 型 CVF, %	I 型/III 型
假手术组	8	1.90 ± 0.16	5.08 ± 0.44	1.59 ± 0.20	3.22 ± 0.25
模型组	7	3.17 ± 0.14*	20.90 ± 1.20*	3.95 ± 0.35*	5.33 ± 0.74*
芪苈强心胶囊低剂量组	7	2.38 ± 0.08**	13.65 ± 0.72**	3.12 ± 0.33*	4.40 ± 0.37
芪苈强心胶囊中剂量组	8	2.22 ± 0.09**	10.73 ± 1.06**	2.84 ± 0.50**	4.05 ± 0.49**
芪苈强心胶囊高剂量组	8	1.99 ± 0.11**	8.57 ± 0.81**	2.29 ± 0.46**	3.78 ± 0.41*
依那普利组	8	2.12 ± 0.09**	8.52 ± 0.66**	2.27 ± 0.41**	3.81 ± 0.42*

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: ** $P < 0.05$,

*** $P < 0.01$

3.4 大鼠心肌病理切片检查

HE 染色普通光镜下观察,假手术组大鼠心肌细胞排列整齐,形态正常,胞浆纹理清晰。模型组大鼠心肌纤维排列紊乱,心肌细胞减少,大量条状、束状胶原纤维增生,残存心肌细胞明显肥大,并有大量的炎性细胞浸润。芪苈强心胶囊高、中剂量组大鼠心肌细胞轻度肥大,肌细胞排列较整齐,有少量胶原纤维增生。芪苈强心胶囊低剂量组比其他用药组心肌细胞稍大,排列稍紊乱,胶原纤维含量稍多,但较模型组轻。大鼠心肌病理切片见图 1。

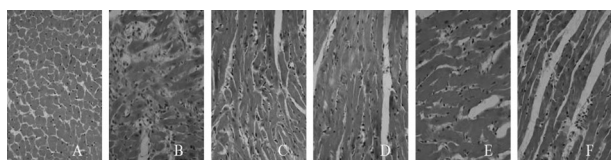


图 1 大鼠心肌病理切片 (HE, 400×)

A. 假手术组; B. 模型组; C. 芪苈强心胶囊低剂量组; D. 芪苈强心胶囊中剂量组; E. 芪苈强心胶囊高剂量组; F. 依那普利组

Fig 1 Pathological section of myocardium in rats (HE, 400×)

A. sham-operation group; B. model group; C. Qili qiangxin capsule low-dose group; D. Qili qiangxin capsule medium-dose group; E. Qili qiangxin capsule high-dose group; F. enalapril group

3.5 大鼠 CVF 的测定

与假手术组比较,模型组 I 型 CVF、III 型 CVF、I 型/III 型均显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较,芪苈强心胶囊高、中、低剂量组 I 型 CVF (呈剂量依赖性)、III 型 CVF 显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 芪苈强心胶囊高、中剂量组 I 型/III 型显著降低 ($P < 0.01$)。大鼠 CVF 测定结果见表 2、图 2。

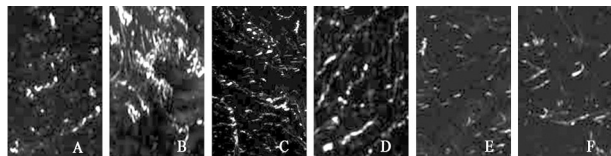


图 2 大鼠心肌 CVF 比较 (PSR, 100×)

A. 假手术组; B. 模型组; C. 芪苈强心胶囊低剂量组; D. 芪苈强心胶囊中剂量组; E. 芪苈强心胶囊高剂量组; F. 依那普利组

Fig 2 Comparison of myocardial CVF in rats (PSR, ×100)

A. sham-operation group; B. model group; C. Qili qiangxin capsule low-dose group; D. Qili qiangxin capsule medium-dose group; E. Qili qiangxin capsule high-dose group; F. enalapril group

3.6 免疫组化结果

CTGF 主要在心肌细胞质中表达,呈棕黄色颗粒,其在心

肌间质亦有少量表达。与假手术组比较,模型组 CTGF 的平均积分吸光度值显著增大 ($P < 0.01$); 与模型组比较,芪苈强心胶囊高、中、低剂量组 CTGF 表达显著下降 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。免疫组化结果见图 3、表 3。

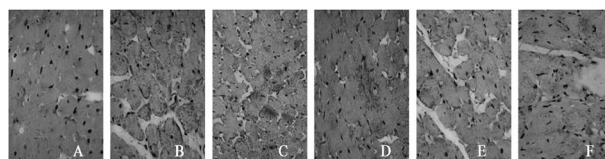


图 3 大鼠心肌组织中 CTGF 表达切片图 (SP, 400×)

A. 假手术组; B. 模型组; C. 芪苈强心胶囊低剂量组; D. 芪苈强心胶囊中剂量组; E. 芪苈强心胶囊高剂量组; F. 依那普利组

Fig 3 Protein expression slices of CTGF in cardiac tissue of rats (SP, ×400)

A. sham-operation group; B. model group; C. Qili qiangxin capsule low-dose group; D. Qili qiangxin capsule medium-dose group; E. Qili qiangxin capsule high-dose group; F. enalapril group

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: ** $P < 0.05$,

*** $P < 0.01$

表 3 大鼠心肌组织 CTGF 免疫组化与蛋白表达结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The expression of immunohistochemistry and protein of CTGF in cardiac tissue of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	免疫组化结果	蛋白表达结果
假手术组	8	0.08 ± 0.04	0.34 ± 0.01
模型组	7	0.34 ± 0.08*	0.75 ± 0.12*
芪苈强心胶囊低剂量组	7	0.23 ± 0.06*	0.58 ± 0.06*
芪苈强心胶囊中剂量组	8	0.20 ± 0.04**	0.56 ± 0.02**
芪苈强心胶囊高剂量组	8	0.15 ± 0.05**	0.52 ± 0.01**
依那普利组	8	0.14 ± 0.06**	0.52 ± 0.02**

与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

vs. sham-operation group: * $P < 0.01$; vs. model group: ** $P < 0.05$,

*** $P < 0.01$

3.7 Western-blot 试验结果

与假手术组比较,模型组 CTGF 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较,芪苈强心胶囊高、中、低剂量组 CTGF 蛋白表达水平显著下降 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。大鼠心肌组织 CTGF 蛋白的表达见表 3、图 4。

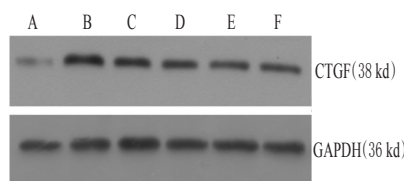


图 4 大鼠心肌组织 CTGF 蛋白的表达

A. 假手术组; B. 模型组; C. 芪苈强心胶囊低剂量组; D. 芪苈强心胶囊中剂量组; E. 芪苈强心胶囊高剂量组; F. 依那普利组

Fig 4 Electrophoretogram of protein expression of CTGF in cardiac tissue of rats

A. sham-operation group; B. model group; C. Qili qiangxin capsule low-dose group; D. Qili qiangxin capsule medium-dose group; E. Qili qiangxin capsule high-dose group; F. enalapril group

4 讨论

CTGF 属于即刻早期基因 CCN 家族,是含 38 个半胱氨酸, Mr 为 38 000 的多肽。其具有多种生物学作用,能够调节细胞

生长和分化、胚胎发育、血管生成、伤口愈合和细胞凋亡^[10]。近年来发现,CTGF是一种促成纤维细胞分裂和胶原沉积的细胞因子^[11],已被诸多研究证实与多种器官纤维化的发生发展关系密切^[12]。Koitabashi N^[11]认为,CTGF是MF的重要标记,为控制MF提供了一个新的治疗靶点。

本研究复制CHF模型发现与假手术组比较,模型组LVEDP显著升高,+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}显著降低,说明CHF模型复制成功;模型组大鼠LVWI和I型、III型、I/III型CVF显著升高($P<0.01$),表明CHF后发生了心肌细胞肥大和间质纤维化重构,后者主要表现为心肌间质胶原沉积和I、III型胶原比例失调;模型组大鼠左室心肌组织中CTGF蛋白表达显著增高($P<0.01$),提示CTGF的表达与MF的形成可能有关,与既往的研究结果一致^[12,13-14]。

芪苈强心胶囊是由黄芪、附子、人参、丹参、葶苈子、泽泻、红花、玉竹、陈皮、桂枝、香加皮组成,具有益气温阳、活血通络、利水消肿功效的中药复方制剂。其在临床上已广泛用于CHF患者,并显示出良好疗效^[15]。本研究观察到芪苈强心胶囊各剂量组与手术模型组比较,大鼠心肌中CTGF的表达降低,LVMI和I型、III型CVF、I/III型下降,提示芪苈强心胶囊能够抑制MF,其机制可能与降低心肌中CTGF表达有关;芪苈强心胶囊各剂量组LVEDP降低,+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}升高,呈现剂量依赖效应,说明芪苈强心胶囊能改善大鼠心功能,这种作用可能与其抑制MF有关。综上,本研究推测芪苈强心胶囊能改善CHF模型大鼠心功能,减轻和延缓MF,其机制可能是通过抑制心肌CTGF的过度表达来实现的。目前研究认为,CTGF的表达受多种细胞因子的调节^[16-17]。因此,在本研究中芪苈强心胶囊抑制CTGF的过度表达,是否与降低转化生长因子-β^[7]、血管内皮生长因子、内皮素1、凝血酶^[18]、Smads蛋白和激活物蛋白1^[19],或者上调肿瘤坏死因子-α^[3]等作用有关尚需进一步研究。

参考文献

[1] Koitabashi N, Arai M, Niwano K, *et al.* Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(4): 373.

[2] Chen MM, Lam A, Abraham JA, *et al.* CTGF expression is induced by TGF-beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(10): 1 805.

[3] Xiao H, Song Y, Li Y, *et al.* Qiliqiangxin regulates the balance between tumor necrosis factor-α and interleukin-10 and improves cardiac function in rats with myocardial infarction[J]. *Cellular Immunology*, 2009, 260(1): 51.

[4] 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.

[5] 丁梅,杨萍,何敏,等.芪苈强心胶囊治疗慢性充血

性心力衰竭效果评价[J].*吉林大学学报:医学版*, 2009, (6): 1 147.

[6] 吴以岭.络病与血管病变的相关性研究及治疗[J].*中医杂志*, 2006, 47(3): 163.

[7] 李佳彧,杨萍.心梗后疤痕组织TGF-β₁蛋白表达及通路药物的干预作用[J].*中国老年学杂志*, 2009(4): 402.

[8] 魏聪,贾振华,吴以岭,等.芪苈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.

[9] 张淑华,葛郁芝,冯莉莉,等.腹主动脉部分缩窄术建立大鼠心肌梗厚模型[J].*江西医药*, 2008, 43(10): 1 035.

[10] Perbal B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators [J]. *Lancet*, 2004, 363(9 402): 62.

[11] Ito Y, Aten J, Bende RJ, *et al.* Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(4): 835.

[12] Panek AN, Posch MG, Alenina N, *et al.* Connective tissue growth factor overexpression in cardiomyocytes promotes cardiac hypertrophy and protection against pressure overload [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(8): 1.

[13] 赵玉兰,程劲松,杨树涵,等.辛伐他汀对慢性心衰大鼠心肌纤维化及TGF-β₁、CTGF表达的影响[J].*医药论坛杂志*, 2006, 27(24): 7.

[14] Ahmed MS, Oie E, Vinge LE, *et al.* Connective tissue growth factor-α: a novel mediator of angiotensin II stimulated cardiac fibroblast activation in heart failure in rats[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(3): 393.

[15] 刘春香,毛静远,王贤良,等.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的系统评价[J].*中成药*, 2010, 32(4): 539.

[16] Kemp TJ, Aggeli IK, Sugden PH, *et al.* Phenylephrine and endothelin-1 upregulate connective tissue growth factor in neonatal rat cardiac myocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37(2): 603.

[17] Recchia AG, Filice E, Pellegrino D, *et al.* Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(3): 352.

[18] 尹为良,王安才.结缔组织生长因子介导慢性心力衰竭心肌纤维化的研究进展[J].*心血管病学进展*, 2011, 32(6): 869.

[19] Xia W, Kong W, Wang Z, *et al.* Increased CCN2 transcription in keloid fibroblasts requires cooperativity between AP-1 and SMAD binding sites[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(5): 886.

(收稿日期:2012-10-10 修回日期:2012-11-19)