

赵健清,丁露,曾俊义,等. 自发性高血压大鼠心肌纤维化时序动态变化 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(6): 724-729.

Zhao JQ, Ding L, Zeng JY, et al. Chronological changes in myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(6): 724-729.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.06.003

自发性高血压大鼠心肌纤维化时序动态变化

赵健清^{1#}, 丁露^{2#}, 曾俊义^{1,2*}, 应国秋¹, 文渊¹, 聂俊刚¹, 易达松¹

(1. 南昌大学第一附属医院心血管内科, 南昌 330006; 2. 南昌大学第一附属医院高血压病研究所, 南昌 330006)

【摘要】 目的 观测自发性高血压大鼠心肌纤维化时序动态变化。方法 纳入 4 周龄 SPF 级雄性自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 45 只、京都种 Wistar 大鼠 (Wistar Kyoto rats, WKY) 35 只, 随机分笼饲养至 42 周, 分别于预设时点尾套法监测收缩压, 超声心动图监测心脏结构与功能; 解剖大鼠心脏标本并计算左室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI), Masson 染色观测左室组织纤维化, qRT-PCR 检测左室组织纤维化相关基因 TGF- β_1 、I 型胶原、III 型胶原。结果 6 ~ 12 周 SHR 收缩压快速上升, 12 周时明显高于 WKY ($P < 0.05$), 此后 SHR 血压趋于平稳并维持高位。伴随血压及鼠龄变化, SHR 左室结构相关指标室间隔厚度 (interventricular septal thickness, IVST)、左室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、LVMI 均呈现特征性动态变化。SHR 胶原容积分数 (collagen volume fraction, CVF) 随鼠龄增长逐渐增加, 12 周开始即显著高于 WKY ($P < 0.05$)。SHR 左室心肌纤维化相关基因 TGF- β_1 、I 型胶原、III 型胶原表达均呈现随鼠龄增长先降后升变化, 且 32 周后大幅上调。结论 SHR 心肌纤维化伴随鼠龄及血压变化不断发展演变, 并从结构到功能, 宏观入微观均呈现出时序动态特征性改变。

【关键词】 自发性高血压大鼠; 心肌纤维化; 时序; 动态变化

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 06-0724-06

Chronological changes in myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats

ZHAO Jianqing^{1#}, DING Lu^{2#}, ZENG Junyi^{1,2*}, YING Guoqi¹, WEN Yuan¹, NIE Jungang¹, YI Dasong¹

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China.

2. Jiangxi Hypertension Research Institute, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006)

Corresponding author: ZENG Junyi. E-mail: zjy1312@163.com

【Abstract】 Objective To study the chronological changes in myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. **Methods** Forty-five male spontaneously hypertensive rats (SHR) and 35 male Wistar Kyoto rats (WKY) that were four weeks old and specific-pathogen-free were randomly selected and fed in cages until 42 weeks. Systolic blood pressure was measured by the tail-cuff method, and cardiac structure and function were detected by echocardiography at pre-set time points. At the same time points, heart specimens were dissected, and the left ventricular mass index (LVMI) was

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (81760082), 江西省自然科学基金资助项目 (20181BAB205005), 江西省教育厅科学技术研究重点资助项目 (GJJ170040), 江西省卫生健康委科技计划 (202130196)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (81760082), Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20181BAB205005), the Key Project of Science and Technology Research of Jiangxi Education Department (GJJ170040), the Science and Technology Project of Health Commission of Jiangxi Province (202130196).

【作者简介】 赵健清 (1992—), 男, 住院医师, 研究方向: 心血管疾病。Email: 18270712354@163.com;

丁露 (1988—), 女, 主管检验师, 研究方向: 临床检验与诊断。Email: 578194111@qq.com。

#共同第一作者

【通信作者】 曾俊义 (1981—), 男, 副主任医师, 研究方向: 高血压、心脏重构。Email: zjy1312@163.com

calculated. Myocardial fibrosis of the left ventricle was detected by Masson staining, and TGF- β 1, collagen I and collagen III were detected by qRT-PCR. **Results** The blood pressure of SHR increased rapidly from 6 weeks to 12 weeks and was significantly higher than that of WKY rats at 12 weeks ($P < 0.05$) and then stabilized and remained high. With age and blood pressure changes, the structure-related indexes of the left ventricle, including interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) and LVMI, all showed dynamic characteristic alterations. The collagen volume fraction (CVF) gradually increased with the age of SHR and was significantly higher than that of WKY rats at 12 weeks and later ($P < 0.05$). The expression of the fibrosis-related factors TGF- β 1, type I collagen and type III collagen in the left ventricle myocardium of SHR all decreased at first and then increased with age to statistically significant levels after 32 weeks. **Conclusions** With increasing age and blood pressure, myocardial fibrosis in SHR continuously develops and presents with the typical characteristics of chronological changes, including structure, function, macro and micro alterations.

【Keywords】 spontaneously hypertensive rats; myocardia fibrosis; chronological; dynamic changes

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

高血压是当前临床患病率最高的心血管疾病之一,我国成人高血压患者已达 2.45 亿,且随着年龄的增加患病率逐渐升高^[1]。高血压患者可出现左心室肥厚、心肌纤维化、心肌细胞凋亡等病理性改变,继而导致心室重构、心律失常和心力衰竭,其中心肌纤维化是高血压导致心肌损伤和结构重塑的重要病理特征^[2]。心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是指心肌成纤维细胞在高血压等因素影响下出现过度增殖,引起 I 型和 III 型胶原为主的细胞外基质比例失调、过度沉积和排列紊乱,从而导致心肌纤维化、心脏顺应性降低、心脏功能障碍,最终引发恶性心律失常及心力衰竭的一系列病理性改变过程^[3]。因此,积极探索高血压心肌纤维化发生机制,寻找延缓甚或逆转纤维化进展的治疗方法对于高血压防治具有重要意义。SHR 是最接近人类原发性高血压病理生理的遗传性动物模型,是高血压心肌纤维化研究较为理想的实验动物。本研究以 SHR 为对象,通过多时点观测 4 ~ 42 周 SHR 血压水平、心脏结构与功能、心肌纤维化组织病理及纤维化相关基因表达的动态变化,多时点多维度呈现 SHR 心肌纤维化伴随鼠龄及血压改变的特征性时序动态变化,可为高血压心肌纤维化相关研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

4 周龄 SPF 级雄性 SHR 大鼠 45 只,体重(62.8 ± 5.7)g、WKY 大鼠 35 只,体重(68.5 ± 6.2)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2016-0006】,饲养于南昌大学第一附属医院动

物实验室【SYXK(赣)2021-0003】,随机分笼饲养,24 h 自由饮水和进食,饲养至 42 周,分别于预设时点检测大鼠各项指标。饲养环境:昼夜各半循环照明,湿度恒定,温度控制在 22 ~ 25℃。所有操作均符合南昌大学第一附属医院科学实验伦理学要求(审批号:(2021)医研伦审第(5-075))。

1.1.2 主要试剂与仪器

大小鼠智能无创血压计 BP-2010A(北京软隆生物技术有限公司);Vevo 2100 超高分辨率小动物超声成像系统(加拿大 VisualSonics 公司);荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司);正置荧光显微镜 BX51(日本 Olympus 公司)。Masson 染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);TRNzol Universal Reagent(天根生化科技(北京)有限公司);FastQuant RT Kit(with gDNase)(天根生化科技(北京)有限公司);SuperReal PreMix Plus(SYBR Green)(天根生化科技(北京)有限公司);大鼠 TGF- β 1、I 型胶原、III 型胶原、GAPDH 引物(深圳华大基因股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 鼠尾无创血压监测大鼠血压

分别于 6、8、12、18、24、32、42 周测量 SHR 及 WKY 收缩压,血压测量采用大小鼠智能无创血压计以间接测量法(尾套法)进行,每次血压测量时段相对固定(14:00 ~ 18:00)。间隔 1 min,重复测量 5 次,舍去最高和最低值,取其他 3 个数值均数作为血压测量值。每次血压测量保持可重复的实验环境,确保血压测量数据的可对照性。

1.2.2 超声心动图监测大鼠心脏结构及功能

采用超高分辨率小动物超声成像系统,分别于 6、8、12、18、24、32、42 周进行大鼠心脏超声心动图检

测。测量如下参数:舒张期室间隔厚度(interventricular septal thickness at diastole, IVST)、左心室舒张期末后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness at end diastole, LVPWT)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)由超声系统软件自动测算。各参数检测值取 5 个心动周期平均值。

1.2.3 大鼠左室心肌组织病理形态检测

分别于 6、8、12、18、24、32、42 周进行腹腔注射麻醉,迅速剖胸取出心脏,沿房室环剪去心房及右心室游离壁,保留室间隔和左心室游离壁,测量左室质量,计算左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI);大鼠左心室组织进行 Masson 染色,计算胶原容积分数(Collagen Volume Fraction, CVF)。正置显微镜下观察心肌组织形态并拍照,采用 Image J 软件进行图片分析,高倍视野下计算出心肌组织胶原纤维面积占整个组织面积的百分比,即胶原容积分数=胶原面积/总面积,每个标本均随机取 3 个视野测量,计算其均值。

1.2.4 qRT-PCR 检测大鼠心肌纤维化基因 TGF- β_1 、I 型胶原、III 型胶原

分别于 6、8、12、18、24、32、42 周获取大鼠左心室组织,依次进行总 RNA 提取、cDNA 合成及 qPCR 反应,分别按试剂说明书进行。TGF- β_1 :上游引物 5'-GGCTACCATGCCAACTTCTG-3',下游引物 5'-CGTAGTAGACGATGGGCAGT-3'; Collagen I:上游引物 5'-CCCTGCTGGAGAAGAAGGAA-3',下游引物 5'-AGGAGAACCCTTTGGGACCAG-3'; Collagen III:上游引物 5'-ACTGCTGAACGTGGCTCTAA-3',下游引物 5'-GGACCTGGATGTCCACTTGA-3'; GAPDH:上游引物 5'-CAAGTTCAACGGCACA GTCAAG-3',下游引物 5'-ACATACTCAGCAC CAGCATCAC-3'。以 GAPDH 为内参,2^{- $\Delta\Delta CT$} 计算 TGF- β_1 、Collagen I 及 Collagen III 基因相对表达量。

表 1 大鼠鼠尾无创血压动态变化

Table 1 Dynamic changes of systolic blood pressure(SBP) in rats

周龄 Age	WKY 血压(mmHg) SBP of WKY (mmHg)	SHR 血压(mmHg) SBP of SHR (mmHg)
6 周 6 weeks	84.83 $\pm$ 3.82 ^{Δ} ^{∇}	85.39 $\pm$ 4.47 ^{Δ} ^{∇}
8 周 8 weeks	108.49 $\pm$ 6.12 ^{∇}	126.97 $\pm$ 13.35 ^{$\ast$} ^{∇}
12 周 12 weeks	133.63 $\pm$ 10.33 ^{$\ast$} ^{Δ}	174.15 $\pm$ 4.09 ^{$\ast$} ^{Δ}
18 周 18 weeks	134.52 $\pm$ 5.31 ^{$\ast$} ^{Δ}	184.90 $\pm$ 5.23 ^{$\ast$} ^{Δ}
24 周 24 weeks	128.40 $\pm$ 16.43 ^{$\ast$} ^{Δ}	179.13 $\pm$ 5.45 ^{$\ast$} ^{Δ}
32 周 32 weeks	129.04 $\pm$ 7.99 ^{$\ast$} ^{Δ}	187.32 $\pm$ 13.46 ^{$\ast$} ^{Δ}
42 周 42 weeks	115.05 $\pm$ 8.95 ^{$\ast$} ^{∇}	184.61 $\pm$ 5.29 ^{$\ast$} ^{Δ}

注:同周龄 SHR 与 WKY 相比, ^{$\ast$} $P < 0.05$; SHR 或 WKY 与 6 周相比, ^{Δ} $P < 0.05$; SHR 或 WKY 与 8 周相比, ^{∇} $P < 0.05$ 。(下表/图同)

Note. Compared with WKY of the same age, ^{$\ast$} $P < 0.05$. Compared with SHR or WKY at 6 weeks, ^{Δ} $P < 0.05$. Compared with SHR or WKY at 8 weeks, ^{∇} $P < 0.05$. Compared with SHR at 12 weeks, ^{∇} $P < 0.05$. (The same in the following tables and figures)

1.3 统计学分析

数据用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。分别用 Shapiro-Wilk 检验及 Levene 检验分析样本数据分布特点及方差齐性。两组间计量资料比较,符合正态分布资料采用 Students' t 检验,反之则用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为统计学差异具有显著性。使用 SPSS 22.0 统计软件分析。

2 结果

2.1 鼠尾无创血压监测大鼠血压

两组间相比,6 周时 WKY 与 SHR 血压处于同一水平,8 周时 SHR 血压较 WKY 显著升高,8 周至 18 周 SHR 与 WKY 血压差距持续扩大,此后随周龄增长,SHR 与 WKY 血压差距持续存在(见表 1)。

2.2 超声心动图监测大鼠心脏结构及功能

6 周时两组大鼠 IVST、LVPWT 均相近;12 周时 SHR 组 IVST 较 WKY 显著增加,此后 IVST 差异在同周龄两组大鼠间持续扩大,并于 32 周时达到最大,32 周后两组间 IVST 差异有所回落;8 周时 SHR 组 LVPWT 即较 WKY 显著增加,此后 LVPWT 差异同样在同周龄两组大鼠间持续扩大,于 32 周时达到最大,32 周后两组间 LVPWT 差异有所减小。LVEF 在不同周龄 SHR 或 WKY 间无显著变化,同周龄两组大鼠间亦无明显差异(见表 2)。

2.3 大鼠心肌组织病理形态改变

除 8 周时两组大鼠 LVMI 相接近,余同周龄 SHR 组 LVMI 均显著高于 WKY(见表 3)。Masson 染色显示,相较于 WKY,SHR 心肌肌束间隙随鼠龄增加不同程度增大,心肌细胞间质和血管周围可见明显的纤维化改变,并伴有胶原沉积(见图 1);6 周时两组大鼠 CVF 相近,12 周 SHR 组 CVF 较 WKY 显著增加,此后 CVF 差异在同周龄两组大鼠间持续扩大(见表 3)。

表 2 大鼠心脏结构和功能的动态变化

Table 2 Dynamic changes of cardiac structure and function in rats

周龄 Age	分组 Groups	IVST (mm)	LVPWT (mm)	LVEF (%)
6 周 6 weeks	WKY	1.29 ± 0.13	1.35 ± 0.10	81.86 ± 2.10
	SHR	1.31 ± 0.09	1.38 ± 0.12	80.07 ± 2.73
8 周 8 weeks	WKY	1.45 ± 0.12	1.54 ± 0.18	83.47 ± 5.27
	SHR	1.62 ± 0.33	1.84 ± 0.25 ^{*#}	83.58 ± 4.30
12 周 12 weeks	WKY	1.78 ± 0.32 ^{#Δ}	2.18 ± 0.28 ^{#Δ}	77.58 ± 5.62
	SHR	2.14 ± 0.15 ^{*#Δ▽}	2.35 ± 0.24 ^{#Δ}	80.73 ± 5.05
18 周 18 weeks	WKY	2.17 ± 0.35 ^{#Δ▽}	2.34 ± 0.34 ^{#Δ}	79.63 ± 4.39
	SHR	2.88 ± 0.25 ^{*#Δ▽}	2.95 ± 0.14 ^{*#Δ▽}	78.34 ± 3.80
24 周 24 weeks	WKY	2.37 ± 0.28 ^{#Δ▽}	2.59 ± 0.20 ^{#Δ▽}	77.53 ± 8.92
	SHR	2.97 ± 0.22 ^{*#Δ▽}	3.05 ± 0.10 ^{*#Δ▽}	77.36 ± 8.03
32 周 32 weeks	WKY	2.26 ± 0.27 ^{#Δ▽}	2.56 ± 0.19 ^{#Δ}	81.23 ± 3.75
	SHR	3.05 ± 0.29 ^{*#Δ▽}	3.19 ± 0.52 ^{*#Δ▽}	82.95 ± 4.01
42 周 42 weeks	WKY	2.36 ± 0.13 ^{#Δ▽}	2.55 ± 0.41 ^{#Δ}	78.54 ± 2.80
	SHR	2.87 ± 0.19 ^{*#Δ▽}	3.04 ± 0.14 ^{*#Δ▽}	77.17 ± 7.04

表 3 大鼠左室纤维化指标动态变化

Table 3 Dynamic changes of left ventricular hypertrophy in rats

周龄 Age	分组 Groups	CVF (%)	LVMI (mg/g)
6 周 6 weeks	WKY	0.40 ± 0.03	2.71 ± 0.11
	SHR	0.47 ± 0.04	3.38 ± 0.30 [*]
8 周 8 weeks	WKY	0.55 ± 0.09	2.46 ± 0.16
	SHR	0.87 ± 0.12 [#]	2.58 ± 0.17 [#]
12 周 12 weeks	WKY	0.52 ± 0.21	2.41 ± 0.11
	SHR	1.16 ± 0.13 ^{*#Δ}	2.86 ± 0.16 ^{*#Δ}
18 周 18 weeks	WKY	0.51 ± 0.16	2.36 ± 0.08
	SHR	1.28 ± 0.10 ^{*#Δ▽}	2.75 ± 0.07 ^{*#Δ▽}
24 周 24 weeks	WKY	0.61 ± 0.14	2.48 ± 0.07
	SHR	1.71 ± 0.17 ^{*#Δ▽※}	2.96 ± 0.07 ^{*#Δ▽※}
32 周 32 weeks	WKY	0.68 ± 0.15	2.57 ± 0.19
	SHR	1.92 ± 0.26 ^{*#Δ▽※}	3.16 ± 0.02 ^{*#Δ▽※}
42 周 42 weeks	WKY	0.75 ± 0.22	2.56 ± 0.32
	SHR	2.43 ± 0.24 ^{*#Δ▽※}	3.25 ± 0.13 ^{*#Δ▽※}

注:SHR 或 WKY 与 18 周相比, ^{*} $P < 0.05$ 。

Note. Compared with HR or WKY at 18 weeks, ^{*} $P < 0.05$.

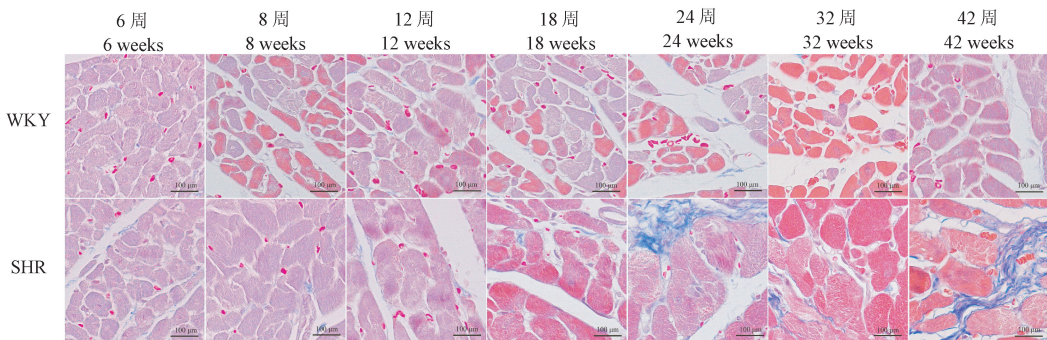


图 1 不同周龄大鼠左室心肌 masson 染色

Figure 1 Masson staining of left ventricular myocardium in rats at different ages

2.4 大鼠心肌纤维化基因 TGF-β₁、I 型胶原、Ⅲ型胶原表达变化

6 周时 SHR 较 WKY 左室心肌 TGF-β₁ 表达明

显上调,此后两组间表达差异逐渐缩小,到 32 周时表达接近,随后 SHR 表达再次上升,42 周时 SHR 较 WKY 表达显著上调(见图 2)。

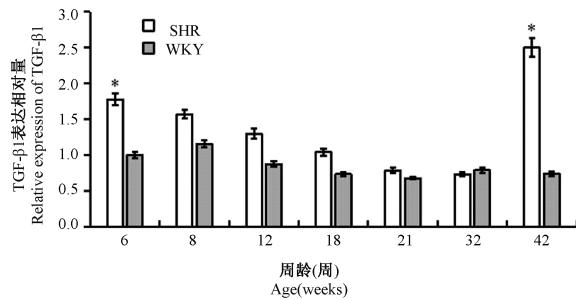


图2 不同周龄大鼠左室心肌 TGF- β_1 动态表达

Figure 2 Dynamic expression of TGF- β_1 in left ventricular myocardium of rats at different ages

6 周至 24 周两组大鼠 I 型胶原表达相近, 24 周后 SHR 左室心肌 I 型胶原表达明显上升, 42 周时 SHR 较 WKY 表达显著上调 (见图 3)。

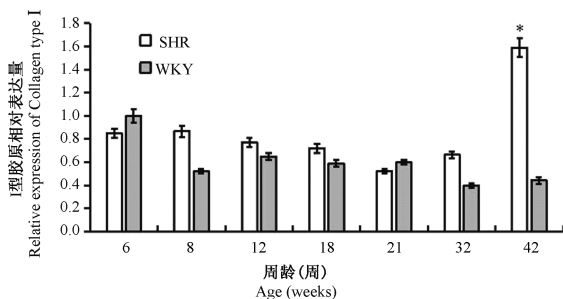


图3 不同周龄大鼠左室心肌 I 型胶原基因动态表达

Figure 3 Dynamic expression of Collagen I in left ventricular myocardium of rats at different ages

6 周至 24 周两组大鼠 III 型胶原表达相近, 32 周时 SHR 较 WKY 表达明显上调, 至 42 周时表达差异进一步扩大 (见图 4)。

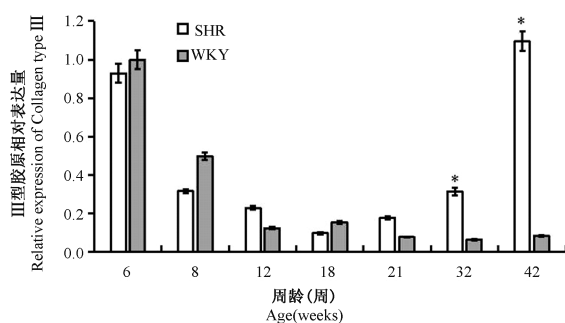


图4 不同周龄大鼠左室心肌 III 型胶原基因动态表达

Figure 4 Dynamic expression of Collagen III in left ventricular myocardium of rats at different ages

3 讨论

高血压心肌纤维化是一个众多体液因子参与调节的病理过程, 可引起心力衰竭、心律失常和心

源性猝死等严重并发症, 对公众健康构成严重危害^[4-5]。因此, 积极探索高血压心肌纤维化相关发生机制, 对于预防或者逆转心肌纤维化的发生具有重要意义。相较于遗传性高血压大鼠 (GHR) 和 Dahl 盐敏感性大鼠 (DSR), SHR 是国际上公认的、应用最广泛的、最接近人类原发性高血压的动物模型。SHR 模型在自然培育条件下产生高血压以及心肌纤维化, 避免了人工干预造成的创伤, 可以作为高血压致心肌纤维化的理想动物模型^[6]。有别于既往相关研究, 本研究选择 4 ~ 42 周 SHR 为观测对象, 共设 7 个观测时点, 从血压水平、心脏结构功能、心肌组织病理、纤维化相关基因表达等多个维度评估 SHR 心肌纤维化的动态演变, 评价体系更为连续多元, 可为高血压心肌纤维化的相关研究提供坚实有益的参考。

本研究结果显示, 6 ~ 12 周 SHR 血压持续快速升高, 之后趋于平稳并维持高位波动, 呈现了 SHR 血压时序变化特征^[7-8]。伴随血压升高并高位维持, 心脏后负荷逐渐增大, SHR 心脏出现时序性肥厚改变。Iliev 等^[9]研究发现, 伴随 SHR 鼠龄增加, 心肌细胞逐渐肥大, 心肌纤维化增加。CVF 作为一个可量化弥散性心肌纤维化指标, 随 SHR 鼠龄增长逐渐增加, 提示 SHR 心肌纤维化呈鼠龄依赖性动态改变。值得关注的是, LVEF 在不同周龄 SHR 或 WKY 间无显著变化, 同周龄两组大鼠间亦无明显差异, 与陈建桥等^[10]的研究一致, 心肌纤维化在 HFpEF 患者临床症状出现之前即已存在, 病程早期 LVEF 不会随着心肌纤维化而发生显著改变。纵观 SHR 血压与心脏重构相关指标动态变化, SHR 心肌纤维化相较血压存在一定的迟滞性, 符合高血压心肌纤维化大体宏观演变过程。

相关研究表明, TGF- β_1 、I 型胶原和 III 型胶原等指标可以从不同层面反映心肌纤维化的演变, 可作为心肌纤维化的动态观测指标^[11-13]。本研究显示, 32 周前 SHR 和 WKY 左室心肌 TGF- β_1 表达均随鼠龄增加呈下调趋势, 32 周后 SHR 左室心肌 TGF- β_1 表达逐渐上升, 42 周时较 WKY 表达显著上调, 与 SHR 心肌纤维化前期处于较低水平而后期迅速发展相符。TGF- β_1 介导的信号通路是多种疾病导致心肌纤维化的共同途径, 可通过促进心肌成纤维细胞向成肌纤维细胞表型转化以及上调结缔组织生长因子等细胞因子表达, 诱导纤维细胞增殖, 进而促进心肌纤维化^[14]。高血压相关临床研究表

明,高血压患者血浆中总 TGF- β 1 及活化 TGF- β 1 水平均较正常血压者显著升高,与高血压引发的心、肾纤维化等靶器官损害有关^[15]。在心肌组织的胶原网络中,I、III型胶原的表达水平及比例变化决定了心肌纤维化的发生发展^[16-17]。本研究中 I 型胶原与 III 型胶原表达均呈现先降后升的趋势,与 TGF- β 1 表达呈现时空一致性,再次印证 SHR 心肌纤维化的时序动态变化特征。有报道显示,TGF- β 1 作为胶原合成的驱动因子,可通过旁分泌和自分泌方式刺激成纤维细胞增生,促使合成胶原增加,表明 TGF- β 1、I 型胶原和 III 型胶原可指示心肌纤维化的发生发展^[18]。

通过对 SHR 中长期的持续观测,证实伴随 SHR 的鼠龄及血压改变,其心肌纤维化不断演变发展,并从宏观入微观呈现出时序改变的特征,充分展现 SHR 作为高血压心肌纤维化动物模型的独特价值,有助于高血压心肌纤维化的相关研究的开展。

参 考 文 献(References)

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2019》概要 [J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(5): 437-450.
Editing Group of Chinese Cardiovascular Health and Disease Report. Summary of China cardiovascular health and disease report 2019 [J]. Cardio-Cerebrovasc Dis Prev Treat, 2020, 20(5): 437-450.
- [2] Moreno MU, Eiros R, Gavira JJ, et al. The hypertensive myocardium: from microscopic lesions to clinical complications and outcomes [J]. Med Clin North Am, 2017, 101(1): 43-52.
- [3] 温钞麟, 邓玮. 心肌纤维化的发病机制及治疗进展 [J]. 中国心血管病研究, 2020, 18(7): 661-664.
Wen CL, Deng W. Progress in pathogenesis and therapeutics of myocardial fibrosis [J]. Chin J Cardio Res, 2020, 18(7): 661-664.
- [4] 董菲, 高群, 周鹏, 等. 高血压心肌纤维化机制的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2252-2255.
Dong F, Gao Q, Zhou K, et al. Research progress on the mechanism of hypertensive myocardial fibrosis [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2020, 18(14): 2252-2255.
- [5] 许明, 杨汉东, 闽新文, 等. 安体舒通改善自发性高血压大鼠心肌纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(7): 1281-1285.
Xu M, Yang HD, Min XW, et al. Spironolactone improves myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2008, 24(7): 1281-1285.
- [6] Sun Y, Weber KT. Animal models of cardiac fibrosis [J]. Methods Mol Med, 2005, 11(7): 273-290.
- [7] Del Mauro JS, Prince PD, Allo MA, et al. Effects of third-generation beta-blockers, atenolol or amlodipine on blood pressure variability and target organ damage in spontaneously hypertensive rats [J]. J Hypertens, 2020, 38(3): 536-545.
- [8] Caniffi C, Prentki Santos E, Cerniello FM, et al. Cardiac morphological and functional changes induced by C-type natriuretic peptide are different in normotensive and spontaneously hypertensive rats [J]. J Hypertens, 2020, 38(11): 2305-2317.
- [9] Iliev AA, Kotov GN, Landzhov BV, et al. A comparative morphometric study of the myocardium during the postnatal development in normotensive and spontaneously hypertensive rats [J]. Folia Morphol (Warsz), 2018, 77(2): 253-265.
- [10] 陈建桥, 刘宏斌. 射血分数保留的心力衰竭的心肌纤维化及炎症相关标志物 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2): 208-210.
Chen JQ, Liu HB. Ejection fraction preserves myocardial fibrosis and inflammatory markers associated with heart failure [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2021, 23(2): 208-210.
- [11] Chen H, Moreno-Moral A, Pesce F, et al. WWP2 regulates pathological cardiac fibrosis by modulating SMAD2 signaling [J]. Nat Commun, 2019, 10(11): 4085.
- [12] Weber KT, Sun Y, Gerling IC, et al. Regression of established cardiac fibrosis in hypertensive heart disease [J]. Am J Hypertens, 2017, 30(11): 1049-1052.
- [13] 刘诗英, 邢卫平, 吴志勇, 等. 葛根素对心肌纤维化模型大鼠左室心肌组织中转化生长因子 β 1 和结缔组织生长因子表达的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(12): 942-946
Liu SY, Xing WP, Wu ZY, et al. Effects of puerarin on the expression of TGF- β 1 and CTGF in left ventricle myocardial tissue of the rats with myocardial fibrosis [J]. J Clin Cardiol (Chin), 2010, 26(12): 942-946.
- [14] Khalil H, Kanisicak O, Prasad V, et al. Fibroblast-specific TGF- β -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis [J]. J Clin Invest, 2017, 127(10): 3770-3783.
- [15] Torun D, Ozelsancak R, Turan I, et al. The relationship between obesity and transforming growth factor β on renal damage in essential hypertension [J]. Int Heart J, 2007, 48(6): 733-741.
- [16] Florenzano F, Glantz SA. Left ventricular mechanical adaptation to chronic aortic regurgitation in intact dogs [J]. Am J physiol, 1987, 252(5): 969-984.
- [17] Urschel CW, Covell JW, Sonnenblick EH, et al. Myocardial mechanics in aortic and mitral valvular regurgitation: the concept of instantaneous impedance as a determinant of the performance of the intact heart [J]. J Clin Invest, 1968, 47(4): 867-883.
- [18] Kim SJ, Angel P, Lafyatis R, et al. Autoinduction of transforming growth factor β 1 is mediated by the AP-1 complex [J]. Mol Cell Biol, 1990, 10(4): 1492-1497.

[收稿日期] 2021-07-02