

· 基础研究 ·

芪参益气滴丸抑制大鼠心肌梗死后心肌纤维化及对 TGF- β_1 /Smads 通路表达的影响赵桂峰¹ 毛静远¹ 吴丽玉² 黄欣玮²

摘要 **目的** 观察芪参益气滴丸对大鼠心肌梗死(简称心梗)后心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)的影响,并基于 TGF- β_1 /Smads 通路表达探讨其作用机制。**方法** 结扎雄性 Wistar 大鼠左冠状动脉前降支制作心梗模型,模型成功后随机分为模型组,芪参益气滴丸常规剂量组(QSYQ-N),芪参益气滴丸高剂量组(QSYQ-H),卡托普利组,另设假手术组,每组 10 只。干预 4 周后对大鼠心脏行 HE 和 Masson 染色,并计算心肌胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)。采用实时荧光定量 PCR 和 Western blot 分别检测心脏组织中转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、Smad2、Smad7 mRNA 和蛋白表达情况。**结果** HE 染色显示模型组室壁可见大面积结缔组织形成,室壁明显变薄,心肌细胞明显水肿及大量炎细胞浸润。各治疗组可见室壁结缔组织面积减少,细胞水肿及炎细胞减轻。Masson 染色显示造模后各组大鼠出现心肌纤维化。与模型组比较,各治疗组 CVF 均明显降低($P < 0.01$)。与假手术组比较,模型组 TGF- β_1 、Smad2 mRNA 及蛋白表达均明显增加,Smad7 明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,QSYQ-H、卡托普利组 TGF- β_1 、Smad2 mRNA 及蛋白表达下调,Smad7 表达上调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 芪参益气滴丸可以抑制大鼠心梗后心肌纤维化,其作用机制可能与调控 TGF- β_1 /Smads 通路相关因子的基因与蛋白表达有关。

关键词 芪参益气滴丸; 心肌纤维化; TGF- β_1 /Smads 通路; 大鼠

Qishen Yiqi Dripping Pill Inhibited Myocardial Fibrosis after Myocardial Infarction in Rats and Its Effects on TGF- β_1 /Smads Pathway ZHAO Gui-feng¹, MAO Jing-yuan¹, WU Li-yu², and HUANG Xin-wei² 1 Department of Cardiovascular Diseases, First Teaching Hospital, Tianjin University of TCM, Tianjin (300193); 2 Graduate School, Tianjin University of TCM, Tianjin (300193)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Qishen Yiqi Dripping Pill (QYDP) on myocardial fibrosis (MF) after myocardial infarction (MI) in rats, and to study its mechanism based on TGF- β_1 /Smads pathway. **Methods** The left anterior descending coronary artery was ligated to establish MI model in male Wistar rats. The successful MI modeling rats were randomly divided into four groups, i.e., the model group, the conventional dose QYDP group (QSYQ-N), the high dose QYDP group (QSYQ-H), the Captopril group, 10 in each group. Besides, a sham-operation group was also set up ($n = 10$). The heart tissue was stained by HE staining and Masson staining after 4 weeks intervention, and collagen volume fraction (CVF) was calculated. mRNA and protein expression levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), Smad2 and Smad7 in cardiac tissue were detected by Real-time quantitative PCR and Western blot. **Results** HE staining showed a large area of connective tissues had formed in ventricular wall of the model group. The ventricular wall was obviously thinned. Myocardial cells were obviously dropsy and a large amount of inflammatory cells were infiltrated. The area of ventricular wall connective tissue area was reduced, cell edema and inflammatory cells were attenuated in each treatment group. Masson staining showed that after modeling,

基金项目:教育部“创新团队发展计划”基金资助项目(No. IRT_16R54);天津市科技计划基金资助项目(No. 15ZXLCYS00020);天津市高等学校科技发展基金计划资助项目(No. 20130218)

作者单位:1. 天津中医药大学第一附属医院心血管科(天津 300193);2. 天津中医药大学研究生院(天津 300193)

通讯作者:赵桂峰, Tel: 022-27432329, E-mail: zhaoguifeng3198@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170908.247

MI occurred in rats of each group. Compared with the model group, CVF significantly decreased in each treatment group ($P < 0.01$). Compared with the sham-operation group, mRNA and protein expressions of TGF- β_1 and Smad2 were significantly increased, Smad7 expression significantly decreased in the model group ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with the model group, mRNA and protein expressions of TGF- β_1 and Smad2 were significantly down-regulated, Smad7 expression was significantly up-regulated in each treatment group ($P < 0.05, P < 0.01$), in the QSYQ-H group and the captopril group. Conclusion QSYQ could effectively inhibit MF rats after myocardial infarction, and its mechanism might be related to regulating expressions of related gene and protein through TGF- β_1 /Smads pathways.

KEYWORDS Qishen Yiqi Dripping Pill; myocardial fibrosis; TGF- β_1 /Smads pathway; rat

急性心肌梗死严重威胁人类的健康和生命,随着冠状动脉血运重建术的长足进步,患者的病死率显著下降,但后期心力衰竭的发病率明显上升。心室重构是心力衰竭发生的主要病理机制,心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)主要参与心室重构的发生、发展。有研究发现,除了肾素—血管紧张素—醛固酮系统外,转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)/Smads 信号转导通路也是参与调控 MF 的重要通路^[1]。芪参益气滴丸主要由黄芪、丹参、三七、降香精制而成,具有益气活血的功效,临床广泛地应用于冠心病、心力衰竭的治疗^[2,3]。本实验将从 TGF- β_1 /Smads 通路角度探讨芪参益气滴丸抑制大鼠心梗后 MF 的机制。

材料与方法

1 动物 清洁级健康 Wistar 雄性大鼠,体重为(220 ± 30)g,由北京华阜康动物实验中心提供,动物许可证编号:SCXK(京)2012-0001。饲养于中国医学科学院放射医学研究所清洁级动物房,自由饮水,日光灯 12 h 开关循环,喂养 7 天后进入实验。

2 药物 芪参益气滴丸(组成:黄芪、丹参、三七、降香,0.5 g/袋,天津天士力制药集团股份有限公司,批号:150906。蒸馏水配成质量浓度 135、270 g/mL);卡托普利片(12.5 mg/片,中美上海施贵宝制药有限公司,批号:AAA6059。蒸馏水配成质量浓度 6.25 mg/mL)。

3 试剂及仪器 肌酸激酶同功酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒,批号分别为:150501,150533,中生北控生物科技股份有限公司;Masson 试剂盒,批号:HT15-1KT,北京索莱宝科技有限公司;TGF- β_1 、Smad2 及 Smad7 引物,上海生物工程公司;Trizol,批号:66108,SYBR Green Realtime PCR 试剂盒,批号:FP205-02,均为北京天根生化科技有限公司;RIPA 蛋白裂解液,批号:R0020,北京索莱宝科技有限公司;BCA 蛋白定量试剂盒,批号:AR0146,武汉博

士德生物工程有限公司;TGF- β_1 抗体,批号:ab92486,Smad2 抗体,批号:ab63576,Smad7 抗体,批号:ab190987,均为美国 Abcam 公司;羊抗兔辣根酶标记二抗,批号:ZDR-5306,北京中杉金桥生物技术有限公司;PVDF 膜,批号:IPVH00010,美国 Millipore 公司。7020 型全自动生化分析仪,日本日立公司;7500fast 型荧光定量 PCR 系统,美国 ABI 公司;Nanodrop 2000 型紫外分光光度计,美国 Thermo 公司;PowerPac Basic Power Supply 型电泳仪,美国 Bio-Rad 公司;BH-2 型显微镜和显微照相系统,德国 Leica 公司;Gel Image system ver. 4.00,中国天能科技公司。

4 方法

4.1 模型制备 动物术前禁食 12 h,5%水合氯醛腹腔麻醉,连接心电图,固定、备皮、消毒,于大鼠左胸第 3、4 肋间开口,长约 2~3 cm,钝性分离肌肉,于第 3、4 肋间撑开胸腔,撕开心包膜,将心脏挤出,于冠状动脉前降支距离左心耳根部 2~3 mm 处,用 5-0 号带针线结扎。可见左心室壁结扎区心肌活动幅度减弱或消失、心肌变白,心耳充血明显,观察标准肢体 II 导联心电图 ST 段抬高大于 0.1 mV。止血后缝合肌肉及皮肤,术后放置电热毯上。术后 24 h,目内眦取血,生化分析仪检测 CK-MB、LDH,目的是评价模型制作是否成功。假手术组只穿线不结扎。

4.2 分组及给药方法 按随机数字表法分为以下 5 组:假手术组、模型组、芪参益气滴丸常规剂量组(QSYQ-N 组)、芪参益气滴丸高剂量组(QSYQ-H 组)、卡托普利组,每组 10 只。术后 24 h 灌胃给药, QSYQ-N 组及卡托普利组按照成人每日常用剂量剂量进行大鼠与人的用药量换算^[4,5]:卡托普利组 6.75 mg/(kg·d)(相当于成人剂量 25 mg,每天 3 次),按 1 mL/kg 灌胃,每天 1 次;QSYQ-N 组 135 mg/(kg·d)、QSYQ-H 组 270 mg/(kg·d),按 1 mL/kg 灌胃,每天 1 次。其中假手术组、模型组大鼠每天给予与药物组等容积的蒸馏水,连续灌胃 4 周。

4.3 病理组织学观察 打开心腔,取心脏,4%福尔马林溶液固定 1 周,常规组织脱水、包埋、切片、HE 染色、封片后,倒置显微镜下观察并拍照。

4.4 心肌胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF)检测 Masson 染色按照试剂盒说明书进行。染色后行心脏全景拍片,Image-Pro Plus 软件计算 CVF。心肌 CVF = 心肌胶原面积/全视野面积^[6]。

4.5 TGF-β₁、Smad2、Smad7 mRNA 检测 采用实时荧光定量PCR。取左心室组织,Trizol 法提取 RNA,紫外分光光度计测定A₂₆₀/A₂₈₀的 OD 值及 RNA 浓度。反转录试剂盒逆转录得出的 cDNA 用微量紫外分光光度计测定浓度,并据此将每个样本的 cDNA 浓度稀释至 100 ng/μL。参照 SYBR Green Real-time PCR 试剂盒说明书进行 PCR 反应,GAPDH 作为内参照。扩增条件:95 ℃ 预变性 15 min→95 ℃ 变性 10s→60 ℃ 退火 30 s→72 ℃ 延伸 1 min,循环 40 次。结果分析应用荧光定量 PCR 仪分析软件调整阈值后,查看并分析数据,得到每个样品反应的 Ct 值,计算得到 ΔCt,并与对照组比较,取 2^{-ΔCt} 值进行数据统计。每个样品作 3 个复孔,实验重复 3 次。

表 1 RT-PCR 所用引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')	产物大小(bp)	基因序列号
GAPDH	上游:GTTACCAGGGCTGCCCTTCTC 下游:GATGGTGATGGGTTTCCCGT	177	NM_017008.4
TGF-β ₁	上游:ATTCCTGGCGTTACCTTGG 下游:AGCCCTGTATTCCGTCTCCT	120	NM_021578.2
Smad2	上游:GAGCCCCAACTGTAACCAGA 下游:GAGCCAGAAGAGCAGCAAAT	113	NM_019191.2
Smad7	上游:CGGAAGTCAAGAGGCTGTGT 下游:GAGTAAGGAGGAGGGGAGA	121	NM_030858.1

4.6 TGF-β₁、Smad2、Smad7 蛋白检测 采用 Western blot 法。将组织按照 10% 匀浆,10 mg 加入 100 μL RIPA 裂解液,进行充分匀浆。12 000 r/min (4 ℃) 离心 20 min,取上清。按照 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。配制 10%、15% SDS 聚丙烯酰胺凝胶分离胶,浓缩胶浓度为 5%。上样量:40 μg,电泳条件:浓缩胶恒压 90V,20 min;分离胶恒压 120V。转膜条件:300 mA 恒流;0.45 μm 孔径 PVDF 膜,转膜时间 60 min。封闭:将膜完全浸没于 5% BSA-TBST 中,孵育 1 h。5% BSA-TBST 稀释兔单克隆抗体(Smad2、Smad7 稀释比例 1:400;TGF-β₁ 稀释比例 1:200),4 ℃ 孵育过夜。次日 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。5% BSA-

TBST 稀释兔抗山羊 IgG(H+L) HRP 1:10 000,室温孵育 45 min。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。ECL 滴加到膜的蛋白面,反应 3 min;胶片曝光:10 s~5 min,显影 2 min,定影。图片扫描后,Gel Image system ver. 4.00 行灰度分析。

4.7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较时方差齐采用 LSD 法,方差不齐采用 Dunnett's-T3 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠术后 24 h 血清 CK-MB、LDH 水平比较(表 2) 与假手术组比较,模型组大鼠冠状动脉结扎后 CK-MB、LDH 明显升高($P < 0.01$),其余各组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠术后 24 h 血清 CK-MB、LDH 水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB	LDH
假手术	10	1 537.50 ± 380.91	1 391.30 ± 422.60
模型	10	2 124.20 ± 441.40 *	2 145.80 ± 552.20 *
QSYQ-N	10	2 161.40 ± 377.87	2 266.00 ± 635.76
QSYQ-H	10	2 142.00 ± 441.65	2 149.60 ± 515.74
卡托普利	10	2 170.00 ± 505.52	2 292.90 ± 481.35

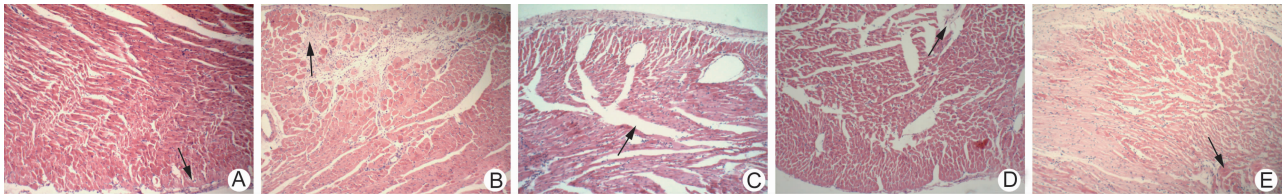
注:与假手术组比较,* $P < 0.01$

2 各组大鼠心脏组织病理学结果(图 1、2) HE 染色显示,假手术组可见心肌排列规则,未见坏死的心肌细胞,结扎处可见散在的炎细胞浸润。模型组可见心肌排列紊乱,心肌细胞明显水肿及细胞坏死,且坏死区域内出现大量的炎细胞浸润,明显的结缔组织增生,室壁明显变薄。QSYQ-N、QSYQ-H、卡托普利组心肌细胞水肿减轻,其坏死区域内炎细胞浸润程度及结缔组织增生有所减轻。

Masson 染色结果显示,心肌梗死后各组心肌梗死区域均存在纤维化改变,其中模型组胶原含量较高,残存心肌较少,心肌纤维化明显,出现显著的心室重塑。而各治疗组相较于模型组胶原增生程度较轻,芪参益气滴丸对心肌纤维化具有明显改善作用。

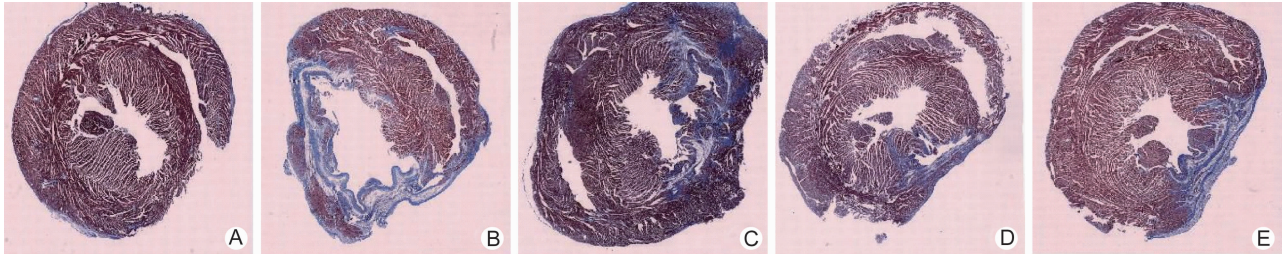
3 各组大鼠 CVF 比较(表 3) 与假手术组比较,模型组 CVF 升高($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组 CVF 明显降低($P < 0.01$)。

4 各组大鼠心肌组织 TGF-β₁、Smad2、Smad7 mRNA 表达比较(表 4) 与假手术组比较,模型组 TGF-β₁、Smad2 mRNA 表达均明显增加,Smad7 明显下降($P < 0.01$);与模型组比较,QSYQ-H、QSYQ-N、



注:A 为假手术组;B 为模型组;C 为 QSYQ-N 组;D 为 QSYQ-H 组;E 为卡托普利组;图 2 同;图中箭头表示 MF 及炎细胞浸润

图 1 各组大鼠心脏组织病理学 HE 染色结果 (×100)



注:蓝色为纤维化区域

图 2 各组大鼠心脏组织病理学 Masson 染色结果 (×20)

表 3 各组大鼠心肌 CVF 比较 (%, $\bar{x} \pm s$)		
组别	<i>n</i>	CVF
假手术	6	11.17 ± 2.64
模型	6	40.50 ± 3.21 *
QSYQ-N	6	31.50 ± 4.14 Δ
QSYQ-H	6	30.17 ± 3.06 Δ
卡托普利	6	26.33 ± 3.61 Δ

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

表 4 各组大鼠心肌组织中 TGF- β_1 、Smad2、Smad7 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	TGF- β_1	Smad2	Smad7
假手术	6	1.05 ± 0.33	0.99 ± 0.13	1.03 ± 0.23
模型	6	3.97 ± 0.65 *	3.44 ± 1.06 *	0.52 ± 0.11 *
QSYQ-N	6	3.29 ± 0.64 Δ	2.05 ± 0.73	0.89 ± 0.21 Δ
QSYQ-H	6	2.89 ± 0.50 Δ	1.49 ± 0.40 Δ	0.99 ± 0.12 Δ
卡托普利	6	2.75 ± 0.52 Δ	1.08 ± 0.23 Δ	1.23 ± 0.25 Δ

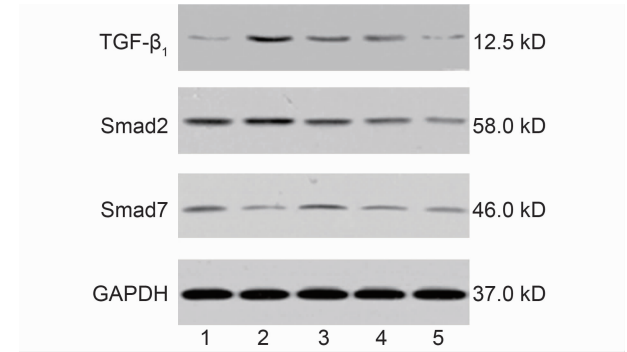
注:与假手术组比较, **P* < 0.01; 与模型组比较, Δ *P* < 0.01

卡托普利组 TGF- β_1 表达有所下调, Smad7 表达上调 (*P* < 0.01); QSYQ-H、卡托普利组 Smad2 表达下调 (*P* < 0.01), QSYQ-N 组 Smad2 表达趋势有所下调, 但差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

5 各组大鼠心肌组织 TGF- β_1 、Smad2、Smad7 蛋白表达比较(表 5, 图 3) 与假手术组比较, 模型组心肌细胞内 TGF- β_1 、Smad2 蛋白表达均明显增加, Smad7 明显下降 (*P* < 0.05, *P* < 0.01); 与模型组比较, QSYQ-H、QSYQ-N、卡托普利组 TGF- β_1 、Smad2 蛋白均表达下调, Smad7 均上调 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。

表 5 各组大鼠心肌组织中 TGF- β_1 、Smad2、Smad7 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	TGF- β_1	Smad2	Smad7
假手术	3	0.14 ± 0.01	0.29 ± 0.05	0.32 ± 0.03
模型	3	0.40 ± 0.04 **	0.46 ± 0.09 *	0.16 ± 0.01 **
QSYQ-N	3	0.31 ± 0.03 Δ	0.28 ± 0.03 $\Delta\Delta$	0.33 ± 0.08 $\Delta\Delta$
QSYQ-H	3	0.26 ± 0.05 $\Delta\Delta$	0.27 ± 0.09 $\Delta\Delta$	0.24 ± 0.04 $\Delta\Delta$
卡托普利	3	0.16 ± 0.03 $\Delta\Delta$	0.21 ± 0.06 $\Delta\Delta$	0.24 ± 0.02 $\Delta\Delta$

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



注:1 为假手术组;2 为模型组;3 为 QSYQ-N 组;4 为 QSYQ-H 组;5 为卡托普利组

图 3 各组大鼠心脏组织中 TGF- β_1 、Smad2、Smad7 蛋白表达电泳图

讨 论

心肌梗死后发生的心室重构是心力衰竭发生的主要机制。MF 加快心室重构的进展, 主要表现为心肌组织中细胞外基质合成与降解之间失衡, 胶原容积显

著增加,各型胶原比例失调以及排列紊乱。其机制涉及神经内分泌系统的过度激活,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统、TGF- β_1 /Smads 信号通路发挥着重要的作用^[7,8]。TGF- β_1 对成纤维细胞具有强的趋化作用,促进胶原蛋白、纤维连接蛋白等细胞间质的合成与沉积^[9]。Smads 蛋白主要包括受体调节 Smads 蛋白(Smad2 和 Smad3)、抑制性 Smads 蛋白(Smad6 和 Smad7)和通用 Smads 蛋白(Smad4)^[10]。TGF- β_1 既可通过激活 Smad2、Smad3 与 Smad4 结合发挥增强心肌纤维化和心室重构作用,又可通过 Smad7 途径干扰 Smad2、Smad3 的激活而发挥负调控作用。Smads2、Smad3 与 Smad7 表达失衡是心肌纤维化发生的关键分子机制^[11]。

冠心病属中医学“胸痹”范畴,葛永彬等^[12]通过对全国 6 155 例冠心病患者的文献研究发现其主要证候类型为气虚血瘀证。芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香组成。黄芪乃纯阳之品,善补阳气,丹参与三七活血化瘀、通络止痛,降香芳香辛散、宽胸理气。该药在临床上治疗缺血性心力衰竭在改善心脏功能、提高运动耐量及抑制炎症反应具有良好作用^[13,14]。其有效组分黄芪甲苷能够抑制心衰大鼠心肌 TGF- β_1 的表达和 MF^[6]。聂丹等^[15]证实三七总皂苷能够抑制心肌梗死后大鼠 TGF- β_1 和 Smad2、Smad3 蛋白表达。Chen YY 等^[16]对芪参益气滴丸有效成分的配伍研究发现,通过多种有效成分的协同作用能够减轻压力负荷诱导大鼠的心肌肥厚。

肾素-血管紧张素系统与 TGF- β_1 、Smads 存在交互影响,作为血管紧张素转换酶抑制剂的卡托普利能够抑制 TGF- β_1 、Smad2、Smad7 的表达。MF 的发生是多种信号通路影响的结果,多种单味中药、中药提取物、复方能够通过多种干预机制防治 MF,对机体多种信号系统具有双向调节作用^[17]。故应进一步探讨 MF 过程中 TGF- β_1 /Smads 信号通路的动态变化机制。其次,不同中医药配伍机制和干预的时机如何?中医药对心衰过程中 TGF- β_1 /Smads 信号通路的深入研究将为 MF 的防治提供重要的途径。

参 考 文 献

- [1] Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, et al. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole [J]. *Circulation*, 2010, 121(8): 979-988.
- [2] 杨巧宁,谷丰,孟闫燕,等.芪参益气滴丸治疗冠心病的系

统评价[J]. *世界中医药*, 2013, 8(12): 1384-1388.

- [3] 王拴虎,毛静远,侯雅竹,等.西药常规加用芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭随机对照试验的系统评价[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(11): 1468-1475.
- [4] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [5] 张腾,张密霞,张艳军.芪参益气滴丸抗血管新生大鼠心肌缺血动态观察及机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1): 134-139.
- [6] 蒋洪强,张金国.黄芪甲苷抑制慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化和转化生长因子 β_1 的表达[J]. *新医学*, 2016, 47(1): 27-33.
- [7] Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 46(2): 264-268.
- [8] Xiao X, Chang G, Liu J, et al. Simvastatin ameliorates ventricular remodeling via the TGF- β_1 signaling pathway in rats following myocardial infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5093-5101.
- [9] Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 184-195.
- [10] Bujak M, Ren G, Kween H, et al. Essential role of Smads in infarct healing and in the pathogenesis of cardiac remodeling [J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2127-2138.
- [11] Yuan SM, Jing H. Cardiac pathologies in relation to Smad-dependent pathways [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(4): 455-460.
- [12] 葛永彬,毛静远.6 155 例冠心病患者中医证型分布规律分析[J]. *北京中医药*, 2014, 33(7): 533-534.
- [13] 曲凤,邢冬梅,郑文科,等.芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(3): 213-218.
- [14] 邵正斌,戴小华,毛静远,等.芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能及超敏 C-反应蛋白的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(15): 152-155.
- [15] 聂丹,孙红丹,时召平,等.丹皮酚、三七总皂苷组方对心肌梗死后心室重构大鼠 TGF- β /Smads 信号通路的影响[J]. *天津医药*, 2016, 44(4): 449-452.
- [16] Chen YY, Li Q, Pan CS, et al. Qishen Yiqi Pills, a compound in Chinese medicine, protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy through a multi-component and multi-target mode [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(Jul 2): 11802.
- [17] 蔡倩玮,于远望.中医药防治心肌纤维化的实验研究进展[J]. *中医药导报*, 2017, 23(1): 76-79.

(收稿: 2016-11-18 修回: 2017-09-08)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶