

白藜芦醇对小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化的干预作用

汪周平<sup>1</sup>, 华益民<sup>2</sup>, 张兴<sup>2</sup>, 王一斌<sup>2</sup>, 石晓青<sup>2</sup>, 李明远<sup>3</sup>

(1. 广州市妇女儿童医疗中心心血管科, 广东 广州 510041; 2. 四川大学华西二院心血管科, 四川 成都 610041; 3. 四川大学华西基础医学与法医学院微生物教研室, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的 目前研究认为白藜芦醇能改善病毒性心肌炎(VMC)急性期小鼠心功能及心肌损伤,在体外也具有抑制小鼠心肌纤维化的作用,但在VMC慢性期小鼠模型上,是否具有抑制心肌纤维化的作用尚未见报道。该研究旨在探讨白藜芦醇对VMC慢性期心肌纤维化干预的效果,从而为临床治疗VMC提供一定的实验依据。方法 柯萨奇病毒B3(CVB3)感染BALA/c小鼠建立VMC慢性期动物模型,30 d后将小鼠随机分为VMC模型对照组,白藜芦醇小剂量组(10 mg/kg),中剂量组(100 mg/kg)及大剂量组(1 000 mg/kg),并设正常对照。30 d后,处死小鼠摘取心脏及提取血液,酶联免疫吸附法测各组小鼠胶原前肽(PINP, PICP及PIIINP)的血清浓度,心脏切片行苏木精-伊红染色及苦味酸天狼猩红胶原组织化学染色并计算胶原容积积分。结果 白藜芦醇大剂量组(0.74±0.19)及中剂量组(1.07±0.12)心肌胶原容积积分较较小剂量组(2.17±0.19)和VMC模型对照组(2.33±0.18)明显减少,差异有显著性( $P<0.05$ )。大剂量组和中剂量组比较差异无显著性,小剂量组和VMC模型对照组比较差异无显著性。与VMC模型对照组比较,白藜芦醇高剂量组及中剂量组血清中I型前胶原羧基端前肽(PICP)及Ⅲ型前胶原氨基端前肽(PIIINP)含量明显减少,差异有显著性( $P<0.05$ ),而I型前胶原氨基端前肽(PINP)含量明显增多,差异亦有显著性( $P<0.05$ )。结论 VMC慢性期小鼠模型上,白藜芦醇能抑制VMC心肌胶原的增生,具有抗心肌纤维化的作用。

[中国当代儿科杂志,2009,11(4):291-295]

[关键词] 白藜芦醇;病毒性心肌炎;纤维化;I、Ⅲ型胶原;小鼠

[中图分类号] R-33 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)04-0291-05

Effect of resveratrol on myocardial fibrosis in mice with chronic viral myocarditis

WANG Zhou-Ping, HUA Yi-Min, ZHANG Xing, WANG Yi-Bin, SHI Xiao-Qing, LI Ming-Yuan. Department of Children's Cardiovascular Disease, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Hua Y-M, Nathan\_hua@126.com)

**Abstract: Objective** Some research has shown that resveratrol can ameliorate myocardial injury and improve cardiac function in mice with acute viral myocarditis (VMC), and can inhibit cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation *in vitro*. This study was designed to investigate whether resveratrol has similar effects in the mouse model of chronic VMC. **Methods** One hundred mice were inoculated with 0.3 mL of Coxsackievirus B<sub>3</sub> 1×10<sup>6</sup> TCID<sub>50</sub>. Thirty days later, the survivors (n=62) were used as a model of chronic VMC, and were randomly assigned to 4 groups: untreated VMC, and low- (10 mg/kg), middle- (100 mg/kg) and high-dose (1 000 mg/kg) resveratrol-treated VMC (once daily, for 30 days). Ten mice which received neither Coxsackievirus B<sub>3</sub> nor resveratrol treatment served as the control group. After 30 days of resveratrol treatment, the mice were sacrificed. Serum concentrations of collagenous pre-peptides (PINP, PICP and PIIINP) were assessed using ELISA. Hematoxylin-eosin staining, picrosirius red staining and circularly polarized light were used to examine the histochemistry of myocardial collagen. **Results** The myocardial collagen volume fraction in the high-dose (0.74±0.19) and the middle-dose (1.07±0.12) resveratrol-treated VMC groups was significantly lower than that in the untreated VMC (2.33±0.18) and the low-dose resveratrol-treated VMC (2.17±0.19) groups ( $P<0.05$ ). Compared with the untreated VMC group, serum concentrations of PICP and PIIINP in the high-dose and the middle-dose resveratrol-treated VMC groups were significantly reduced ( $P<0.05$ ), while PINP concentrations increased significantly ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Resveratrol can inhibit hyperplasia of myocardial collagen in the mouse model of chronic VMC, acting as an effective anti-fibrotic agent in the myocardium. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (4):291-295]

**Key words:** Resveratrol; Viral myocarditis; Fibrosis; Collagens I and III; Mice

病毒性心肌炎(VMC)急性期患者经过治疗,大多数可痊愈,但部分患者转入慢性期,大约有12.5%的患者可转化为扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)而预后不良<sup>[1~4]</sup>。心肌间质胶原

[收稿日期]2008-07-31;[修回日期]2008-09-11  
[作者简介]汪周平,男,硕士,医师。主攻方向:儿童心血管疾病。  
[通讯作者]华益民,男,教授,四川大学华西第二医院心血管科,邮编:610041。

纤维增生是 VMC 慢性期的主要病理改变,阻逆胶原增生、防止心肌纤维化是防止 VMC 向 DCM 转化的重要措施<sup>[5]</sup>。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,广泛存在于多种植物中,在体外具有抑制心肌成纤维细胞增殖、分化而起到抗心肌纤维化的作用<sup>[6]</sup>,在 VMC 急性期,白藜芦醇能显著地改善心肌损伤及心功能等作用<sup>[7,8]</sup>,但在 VMC 慢性期,是否具有抑制心肌纤维化而改善心功能,降低死亡率等作用,尚未见相关的文献报道。本实验通过观察白藜芦醇对小鼠 VMC 慢性期心肌胶原的影响,以期为临床治疗 VMC 提供一定的实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及材料

4 周龄 Balb/c 小鼠,纯种,雄性,体重 16~18 g,饲养于 SPF 级环境中;病毒株 CVB<sub>3</sub> (Nancy 株,四川大学基础与法医学院微生物教研室惠赠)。

实验药物:白藜芦醇(分子式: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>;分子量 228.25),含量 98%,四川中弘天然药品有限公司产品,批号: 070115。

### 1.2 动物模型制作及分组

4 周龄雄性 Balb/c 小鼠 110 只,除正常对照组 10 只外,其余 100 只腹腔接种 CVB<sub>3</sub>  $1 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> 0.3 mL,30 d 后成活小鼠为 VMC 慢性期模型(经苏木精-伊红染色及苦味酸天狼猩红染色确定模型成功),共 62 只,按照随机数字表法分成 4 组,即 VMC 模型对照组 16 只;白藜芦醇小剂量组 16 只;白藜芦醇中剂量组 15 只;白藜芦醇大剂量组 15 只。

### 1.3 给药方法

按小鼠体重称取白藜芦醇(白藜芦醇大剂量组:1 000 mg/kg,白藜芦醇中剂量组:100 mg/kg,白藜芦醇小剂量组:10 mg/kg),先用 1 mL 75% 乙醇溶解,再加煮沸过的蒸馏水配制成相应浓度,每日 0.2 mL 灌胃,正常对照组和 VMC 模型对照组每日给予 0.2 mL 以上相同酒精浓度煮沸过的蒸馏水灌胃。喂药 30 d 后,将存活小鼠进行以下处理。

### 1.4 标本处理

将所有存活小鼠取血并提取血清置入 -20℃ 冰箱冻存待测;心脏组织立即放入 10% 中性福尔马林液,固定 24 h 后进行组织病理学检测。常规苏木精-伊红染色,光学纤维镜显像。苦味酸天狼猩红染色-偏振光显微镜显像,照片用医学图像分析软件对胶原容积分积分进行的分析。选取 5 张组织样本的连续切片,每张切片随机选取 10 个视野,在 40× 物镜、1× 拍摄镜下采用 JVC1481 显微镜用摄像机对视野中图像进行采集。每个视野在间隔 45° 角的情

况下采集两张图像,分析时,此两张图像的测量数据取平均,合并为一张。因血管胶原含量较多,视野旋转时注意避开血管区域。拍摄图片采用美国 Media CY 公司的 IPP 5.0 图像分析软件进行分析,Ⅰ、Ⅲ型胶原的分割采用彩色特征聚类方法,通过对图像中Ⅰ、Ⅲ型胶原的选取获得。分析区域选择是以图像中心为圆心,宽度为直径的圆。考虑到胶原纤维自身交织在一起及有意义的是整个区域内胶原的参数,所以无须考虑对胶原纤维进行计数。检测指标选择为图像分析的常规指标,包括胶原总面积、积分光密度(integral optic density, IOD)、平均灰度、Ⅰ、Ⅲ型胶原的面积比值和连续切片的容积分数(collagen volume fraction, CVF)等。在对胶原的分析中,IOD 中光密度的理解有两种方式,一是投射率的对数值,适用于显微镜透射光的明视场成像;二是光强度,如荧光图像分析,通常为图像像素的灰度值。由于胶原在正交偏光下显示的是干涉色,并非透射光被衰减后的表现,所以这里 IOD 应该是一幅图像内所有像素灰度值相加,而这里灰度值选择为 RGB 三色的平均值。

### 1.5 血清学检测

应用酶联免疫吸附法检测胶原前肽:Ⅲ型前胶原氨基端前肽(PIIINP),Ⅰ型前胶原氨基端前肽(PINP)及Ⅰ型前胶原羧基端前肽(PICP)。在 492 nm 处测吸光度值,根据各样品 A 值在标准曲线上查出所检测指标的含量。

### 1.6 统计学方法

实验数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 13.0 统计软件处理,组间比较采用单因素方差分析和 LSD 法(方差齐)及校正 *t* 检验(方差不齐),检验水准  $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 各组小鼠死亡率

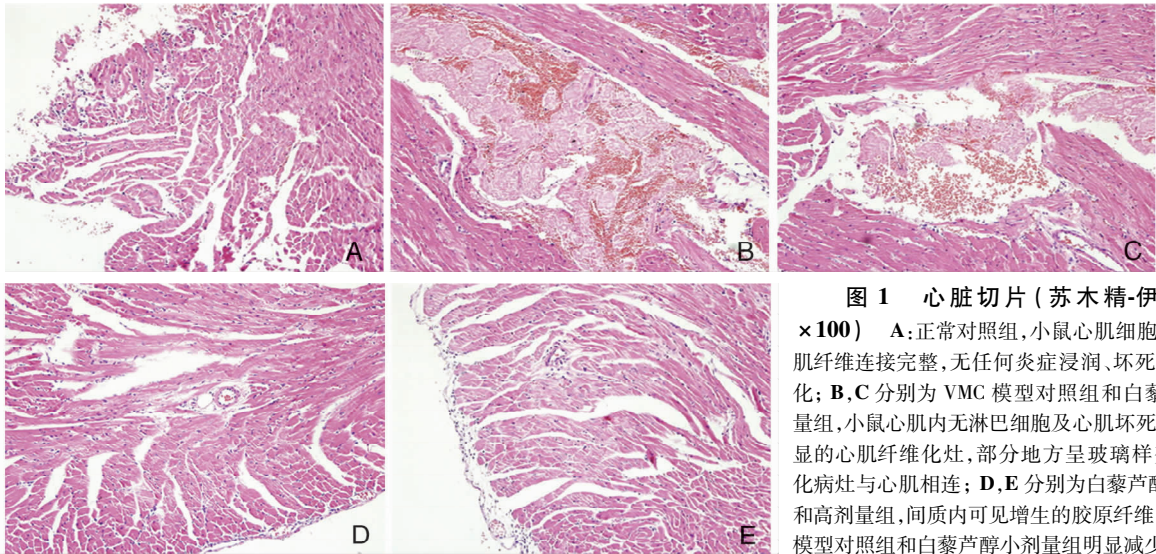
正常对照组无死亡,VMC 模型对照组死亡率 50.0% (8/16),白藜芦醇小剂量组 43.8% (7/16),中剂量组 20.0% (3/15),大剂量组 33.3% (5/15)。

### 2.2 肉眼观察

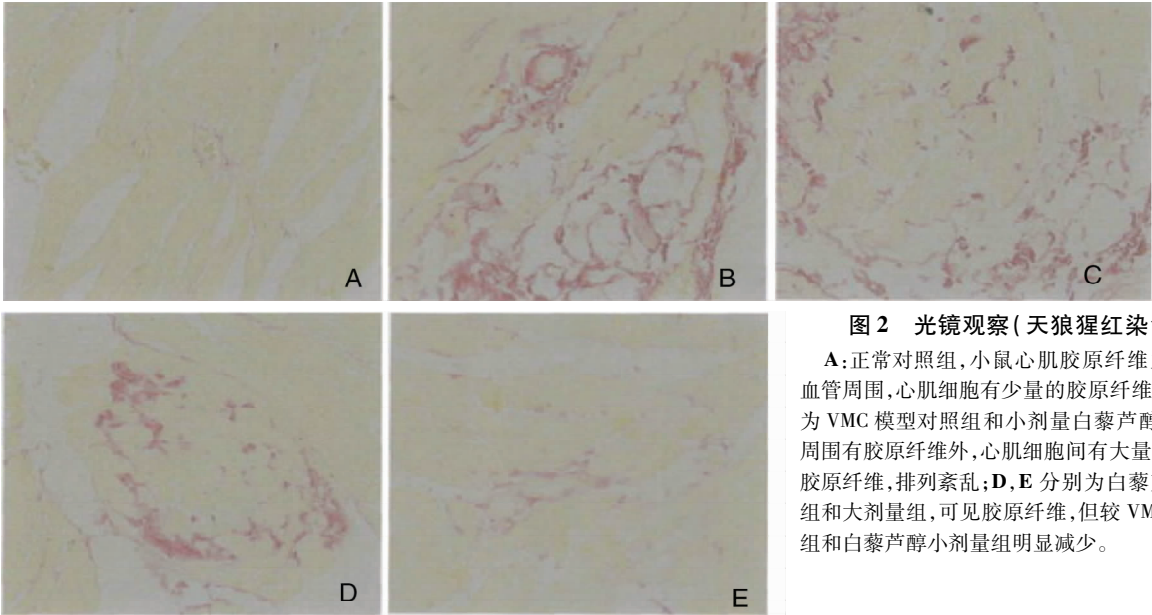
VMC 模型对照组小鼠心脏病变以点状为主;白藜芦醇小剂量组和中剂量组小鼠 95% 出现病变,心脏扩大,外膜可见白色点状斑块、条索状病变,尤其斑块居多;大剂量组和正常对照组心脏颜色鲜红,无白色斑点。

### 2.3 显微镜观察

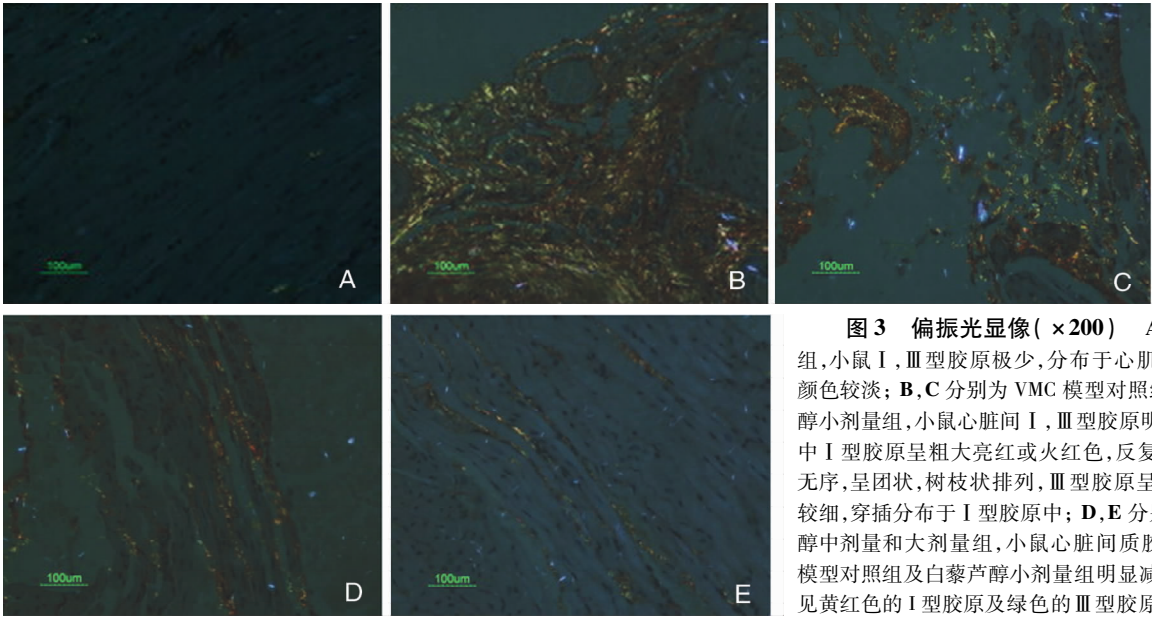
心脏切片苏木精-伊红染色(图 1);胶原天狼猩红染色在光学显微镜下显像(图 2);苦味酸天狼猩红染色偏振光显像(图 3)。



**图 1 心脏切片 (苏木精-伊红染色, ×100)** A:正常对照组,小鼠心肌细胞结构清晰,肌纤维连接完整,无任何炎症浸润、坏死、心肌纤维化; B,C 分别为 VMC 模型对照组和白藜芦醇小剂量组,小鼠心肌内无淋巴细胞及心肌坏死,但可见明显的心肌纤维化灶,部分地方呈玻璃样变性,纤维化病灶与心肌相连; D,E 分别为白藜芦醇中剂量组和高剂量组,间质内可见增生的胶原纤维,但较 VMC 模型对照组和白藜芦醇小剂量组明显减少。



**图 2 光镜观察 (天狼猩红染色, ×200)** A:正常对照组,小鼠心肌胶原纤维主要分布在血管周围,心肌细胞有少量的胶原纤维; B,C 分别为 VMC 模型对照组和小剂量白藜芦醇组,除血管周围有胶原纤维外,心肌细胞间有大量纵横交错的胶原纤维,排列紊乱; D,E 分别为白藜芦醇中剂量组和大剂量组,可见胶原纤维,但较 VMC 模型对照组和白藜芦醇小剂量组明显减少。



**图 3 偏振光显像 (×200)** A:正常对照组,小鼠 I、Ⅲ型胶原极少,分布于心肌纤维之间,颜色较淡; B,C 分别为 VMC 模型对照组和白藜芦醇小剂量组,小鼠心脏间 I、Ⅲ型胶原明显增生,其中 I 型胶原呈粗大亮红或火红色,反复重叠,杂乱无序,呈团状,树枝状排列,Ⅲ型胶原呈绿色,纤维较细,穿插分布于 I 型胶原中; D,E 分别为白藜芦醇中剂量和大剂量组,小鼠心脏间质胶原较 VMC 模型对照组及白藜芦醇小剂量组明显减少,但仍可见黄红色的 I 型胶原及绿色的Ⅲ型胶原,但无明显的胶原连接。

2.4 五组小鼠心肌组织 I ,Ⅲ型胶原容积图像分析

VMC 模型对照组 I、Ⅲ型胶原面积明显大于正常对照组 ( $P < 0.05$ );与 VMC 模型对照组及白藜芦醇小剂量组比较,白藜芦醇大剂量及中剂量组 I、Ⅲ型胶原面积明显减少 ( $P < 0.05$ )。VMC 模型对照组和白藜芦醇小剂量组比较 I、Ⅲ型胶原面积差异无显著性。白藜芦醇大剂量组和中剂量组比较 I、Ⅲ型胶原面积差异无显著性(表 1)。

表 1 各组小鼠心肌组织 I ,Ⅲ型胶原容积积分对比  
( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 鼠数 | I ,Ⅲ型胶原容积积分              |
|-----------|----|--------------------------|
| 正常对照组     | 10 | 0.13 ± 0.15              |
| VMC 模型对照组 | 8  | 2.33 ± 0.18 <sup>a</sup> |
| 白藜芦醇小剂量组  | 9  | 2.17 ± 0.19 <sup>a</sup> |
| 白藜芦醇中剂量组  | 12 | 1.07 ± 0.12 <sup>b</sup> |
| 白藜芦醇大剂量组  | 10 | 0.74 ± 0.19 <sup>b</sup> |

a:与正常对照组比较, $P < 0.05$ ; b:与小剂量白藜芦醇组和 VMC 模型对照组比较, $P < 0.05$

2.5 血清学检测结果

从表 2 可以看出:VMC 模型对照组小鼠血清中 PICP,PIIINP 浓度明显高于正常对照组 ( $P < 0.05$ ),而 PINP 浓度明显低于正常对照组 ( $P < 0.05$ );与模型对照组比较,白藜芦醇大剂量及中剂量组小鼠血清中 PICP,PIIINP 浓度明显减少 ( $P < 0.05$ ),PINP 浓度明显增高 ( $P < 0.05$ )。白藜芦醇大剂量组较白藜芦醇中剂量组小鼠血清中 PICP,PIIINP 浓度稍低,PINP 稍高,但差异无显著性。白藜芦醇小剂量组较模型组小鼠血清中 PICP,PIIINP 浓度亦稍低,PINP 稍高,但差异无显著性。

表 2 各组小鼠血清胶原前肽浓度的比较 ( $\mu\text{g/L}$ )

| 组别        | 鼠数 | PICP                    | PINP                    | PIIINP                  |
|-----------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 正常对照组     | 10 | 8.8 ± 3.3               | 57.8 ± 3.5              | 3.2 ± 0.9               |
| VMC 模型对照组 | 8  | 42.6 ± 4.2 <sup>a</sup> | 23.3 ± 2.9 <sup>a</sup> | 34.1 ± 2.2 <sup>a</sup> |
| 白藜芦醇小剂量组  | 9  | 36.5 ± 3.1 <sup>a</sup> | 26.4 ± 4.3 <sup>a</sup> | 32.7 ± 8.8 <sup>a</sup> |
| 白藜芦醇中剂量组  | 12 | 24.7 ± 3.7 <sup>b</sup> | 38.9 ± 3.4 <sup>b</sup> | 13.3 ± 0.5 <sup>b</sup> |
| 白藜芦醇大剂量组  | 10 | 22.4 ± 2.8 <sup>b</sup> | 46.7 ± 4.8 <sup>b</sup> | 11.2 ± 0.8 <sup>b</sup> |

a:与正常对照组比较, $P < 0.05$ ; b:与小剂量白藜芦醇组和 VMC 模型组比较, $P < 0.05$

3 讨论

心脏胶原代谢与多种心血管疾病的发生发展相关,心肌胶原病理性增生严重影响心肌顺应性,使心功能下降<sup>[9]</sup>。尸检或心内膜心肌活检资料证实,

VMC 慢性期主要病理特点是心脏间质纤维化,表现为 I、Ⅲ型胶原在心脏间质内大量沉积,进而影响心脏的收缩和舒张功能,成为 DCM 形成的重要病理机制。因此,临床预防及控制此类胶原增生应该是治疗 VMC 慢性期的重要环节。

MAPK(丝裂素活化蛋白激酶)基因家族在多种慢性疾病的发生发展中都具有重要作用,在心肌肥大中也亦起了关键性的作用,能够减弱或者抑制 MAPK 信号级联反应的物质,特别自然复合物,将会成为预防和治疗慢性增殖性疾病的重要药物,白藜芦醇的抗增殖效果已经证明了该种推测。更多研究表明,白藜芦醇能够抑制肿瘤细胞和平滑肌细胞的增殖,而 ERK1/2 基因是白藜芦醇作用的关键通路目标<sup>[10~12]</sup>。Olson 等<sup>[6]</sup>研究表明,白藜芦醇通过抑制心脏成纤维细胞(cardiac fibroblast, CFs)的增殖和分化,预防心肌细胞转变为肌纤维母细胞,起到抗心肌纤维化的作用。其机制是白藜芦醇抑制了血管紧张素Ⅱ(ANGⅡ)诱导的细胞外信号调节激酶 1/2(ERK)和 ERK 激酶(MEK)的活性,抑制 ERK 磷酸化,从而抑制 CFs 细胞增殖。因此,本研究选取白藜芦醇干预 VMC 慢性期动物模型心肌纤维化具有充分的理论基础。

正常条件下,胶原在维持心脏的几何构型,保证心肌舒缩协调性并参与心肌损伤的修复中发挥了重要的作用,而胶原的张力及含量是决定心肌顺应性的主要因素。生理条件下,胶原的合成主要受胶原基因 mRNA 转录调节,而降解受到各种胶原酶的调控<sup>[13]</sup>,心肌胶原病理性增生可严重影响心肌顺应性,使心功能下降。从病理学角度来讲,胶原的增生包括两种过程,即修复性纤维化和反应性纤维化。修复性纤维化属机体自身的一种保护机制,有利于维持正常的心肌功能,而反应性纤维化则是胶原表达失控的结果,属病理性增生,是心肌炎发展成为心肌病的重要环节步骤。从 VMC 急性期到恢复期、慢性期可以描述为,修复性纤维化发展为修复性纤维化 + 反应性纤维化、再发展为反应性纤维化这样一个动态过程<sup>[14]</sup>。在 VMC 急性期阻断心肌胶原增生不利于心功能改善,提示 VMC 急性期胶原增生属修复性纤维化过程,有利于稳定心功能。所以应在急性期过后再考虑干预增多的胶原,才能达到预期的治疗目的。本研究中苏木精-伊红染色,胶原天狼猩红染色光镜及偏振光显微镜观察结果均显示在正常对照组组织中 I、Ⅲ型胶原纤维含量并不多,VMC 模型对照组小鼠心肌中有大量胶原沉积,胶原成分明显增多,由此可以判断 VMC 模型对照组小鼠心肌

发生了明显的纤维化,并且存在少量的炎症细胞浸润。白藜芦醇高剂量组及白藜芦醇中剂量组胶原沉积明显减少,而白藜芦醇小剂量组胶原与VMC模型对照组比较没有统计学意义。提示白藜芦醇抑制了VMC慢性期心肌胶原增生,并且呈剂量依赖性。

天狼猩红是一种很强的酸性染料,它可以与胶原反应并大大增强胶原的折光现象,提高分辨率,胶原在经苦味酸天狼猩红染色后,在偏振光下I型胶原纤维呈强双折射的红色或黄色的粗纤维,III型胶原呈弱双折射的绿色细纤维,随着胶原含量的多少及纤维化的程度各异,颜色可有改变,并且其结果可有定量的测定技术检测。因此我们利用此技术更能客观地观察白藜芦醇干预VMC慢性期心肌纤维化的疗效。

本实验中胶原容积分统计结果显示,VMC模型对照组I,III型胶原面积明显大于正常对照组( $P<0.05$ ),与VMC模型对照组及白藜芦醇小剂量组比较,白藜芦醇大剂量及中剂量组I,III型胶原面积明显减少( $P<0.05$ )。VMC模型对照组和白藜芦醇小剂量组比较,I,III型胶原面积差异无显著性,白藜芦醇大剂量组和白藜芦醇中剂量组比较,I,III型胶原面积差异无显著性。说明白藜芦醇高剂量及中剂量组能有效地抗心肌纤维化的形成。

PINP,PICP,PIIINP分别为构成心脏I,III型胶原的前体多肽,能敏感地反映出胶原的合成及降解。检测胶原前肽的变化不仅可以代替对心肌胶原含量的检测,而且可以反映I型和III型胶原的代谢情况,其中PICP反应I型胶原的合成,PINP反映I型胶原的降解,PIIINP主要反映III型胶原的合成<sup>[15~17]</sup>。本研究结果显示白藜芦醇高剂量及中剂量组PⅢCP和PⅢNP含量明显降低,而PINP明显升高,提示胶原合成明显减少而降解增加,白藜芦醇小剂量与VMC模型对照组结果与白藜芦中、高剂量组刚好相反。说明白藜芦醇能促进心肌胶原的降解,减少心肌胶原的合成,从而起到抗心肌纤维化的作用。

[参 考 文 献]

[1] 荆志成,程显声,杨英珍,许增禄. 病毒性心肌炎急性期预防

性干预心脏间质纤维化的实验研究[J]. 中华医学杂志, 1998, 78(9):699-701.

[2] 蔡小芳,麦根荣,徐之良. 小儿扩张型心肌病与病毒性心肌炎的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(4):325-327.

[3] 王述昀,马沛然,牟道玉. 病毒性心肌炎小鼠心肌凋亡和坏死的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(1):5-7.

[4] 李小青,张国成,许东亮,卫文峰,李如英. 黄芩和大青叶治疗小鼠病毒性心肌炎的对比较研究[J]. 中国当代儿科杂志,2003,5(5):439-442.

[5] 王振涛,韩丽华,朱明军,尚东丽,陈瑞珍. 心肌康对慢性VMC小鼠心肌CBV3病毒RNA表达影响的研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2003, 16(12):1721-1723.

[6] Olson ER, Nauqle JE, Zhang X, Bomser JA, Meszaros JG. Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol[J]. Am J Physiol Heart Circ Pyhsiol, 2005, 288(3):1131-1138.

[7] Yoshida Y, Shioi T, Izami T. Resveratrol ameliorates experimental autoimmune myocarditis[J]. Circ J, 2007, 71(3):397-404.

[8] 郝捍东,何立人,赵伟珍. 白藜芦醇抗柯萨奇病毒感染性小鼠心肌炎的治疗研究[J]. 中成药,2003,25(5):398-401.

[9] Doering CW, Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Aghili S, Abrahams C, et al. Collagen network remodelling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy[J]. Cardiovasc Res, 1988, 22(10): 686-695.

[10] Yu R, Hebbar V, Kim DW, Mandlekar S, Pezzuto JM, Kong AN. Resveratrol inhibits phorbol ester and UV-induced activator protein 1 activation by interfering with mitogen-activated protein kinase pathways[J]. Mol Pharmacol, 2001, 60(1):217-224.

[11] EI-Mowafy AM, White RE. Resveratrol inhibits MAPK activity and nuclear translocation in coronary artery smooth muscle; reversal of endothelin-1 stimulatory effects[J]. FEBS Lett, 1999, 451(1):63-67.

[12] Haider UG, Sorescu D, Griendling KK, Vollmar AM, Dirsch VM. Resveratrol suppresses angiotensin II-induced Akt/Protein kinase B and p70 S6 kinase phosphorylation and subsequent hypertrophy in rat aortic smooth muscle cells[J]. Mol Pharmacol, 2002, 62(4): 772-777.

[13] 吴珂,欧阳静萍,王保华,郑汉巧,杨梅鹭. 苦参碱对血管紧张素Ⅱ诱导新生大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2003,24(3):235-238.

[14] 荆志成,程显声,杨英珍. 氯沙坦干预病毒性心肌炎恢复期、慢性期心脏胶原表达及心功能的实验研究[J]. 中华心血管病杂志,1999,27(2):140-143.

[15] Querejeta R, Varo N, Lopez B, Larman M, Artinano E, Iuan C, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease[J]. Circulation, 2000, 101(14):1729-1735.

[16] Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Martinez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin:relation to myocardial fibrosis[J]. Circulation, 2004, 110(10): 1263-1268.

[17] Nojgaard C, Johansen JS, Christensen E, Skovgaard LT, Price PA, Becker U, et al. Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease[J]. J Hepatol, 2003, 39(2):179-186.

(本文编辑:吉耕中)