

本文引用:刘蓉芳,张 辉,谭 雄,袁 倩,闫秋林,刘建和,胡志希,毛以林.心康冲剂调控慢性心衰大鼠 miRNA-21/PTEN 抗心肌纤维化研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(3):270-274.

# 心康冲剂调控慢性心衰大鼠 miRNA-21/PTEN 抗心肌纤维化研究

刘蓉芳<sup>1,2</sup>,张 辉<sup>2</sup>,谭 雄<sup>2</sup>,袁 倩<sup>2</sup>,闫秋林<sup>2</sup>,刘建和<sup>3</sup>,胡志希<sup>4</sup>,毛以林<sup>2\*</sup>

(1.湖南中医药大学研究生院,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学第二附属医院,湖南 长沙 410005;

3.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;4.湖南中医药大学基础医学院,湖南 长沙 410208)

**[摘要]** **目的** 探讨心康冲剂抗心衰大鼠心肌纤维化的机制。**方法** 90只SD大鼠分为正常组10只,模型组、对照组及心康低、中、高剂量组各16只。心康低、中、高剂量组分别给予0.5、1、2 g/(kg·d)的心康冲剂溶液。对照组给予0.06 g/(kg·d)的芪苈强心胶囊。正常组、模型组按1 mL/(kg·d)灌服生理盐水。各组均每日1次,连续灌服8周。计算左心室质量指数(LVMI);心脏切片行HE、Masson染色并计算胶原容积分数(CVF);采用Real-time PCR法检测miRNA-21、人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)mRNA表达水平;用Pearson相关及Logistic多元线性回归分析miRNA-21、PTEN mRNA、CVF与LVMI之间的相关性。**结果** 与正常组比,模型组大鼠心肌CVF、LVMI比值及miRNA-21表达升高( $P<0.01$ ),PTEN mRNA表达下降( $P<0.01$ )。与模型组比,心康低、中、高剂三组CVF、LVMI比值及miRNA-21表达下降( $P<0.01$ ),PTEN mRNA表达升高( $P<0.01$ );与芪苈强心组比较,心康冲剂低、中、高剂LVMI、CVF、miRNA-21、PTEN mRNA无明显差异( $P>0.05$ )。miRNA-21、PTEN mRNA、CVF均与LVMI有明显线性相关关系。**结论** 心康冲剂可通过下调miRNA-21、升高PTEN mRNA表达抗心肌纤维化。

**[关键词]** 慢性心衰;心肌纤维化;微小RNA-21;人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因;心康冲剂

**[中图分类号]**R285.5;R542.2\*3 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.03.010

## Effect of Xinkang Granule on Anti-Myocardial Fibrosis by Regulating miRNA-21/PTEN in Rats with Chronic Heart Failure

LIU Rongfang<sup>1,2</sup>, ZHANG Hui<sup>2</sup>, TAN Xiong<sup>2</sup>, YUAN Qian<sup>2</sup>, YAN Qiulin<sup>2</sup>, LIU Jianhe<sup>3</sup>, HU Zhixi<sup>4</sup>, MAO Yilin<sup>2\*</sup>

(1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China; 3. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 4. Basic Medical College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the mechanism of Xinkang Granule on anti-myocardial fibrosis in rats with heart failure. **Methods** Ninety SD rats were randomly divided into normal group ( $n=10$ ), model group ( $n=16$ ), control group ( $n=16$ ), XKG low-dose group ( $n=16$ ), XKG middle-dose group ( $n=16$ ), XKG high-dose group ( $n=16$ ). Xinkang groups were given with 0.5, 1, 2 g/(kg·d) Xinkang granule solution. The control group was given with 0.06 g/(kg·d) Qiliqiangxin capsule (QLQXC). Rats in the normal group and model control group were administrated with saline at 1 mL/(kg·d). Every group was given corresponding medicine by gavage for 8

**[收稿日期]**2017-05-06

**[基金项目]**湖南省自然科学基金项目(2016JJ4068);国家重点实验室中医诊断学开放基金(2015ZYZD11);湖南省中医药管理局项目(201610)。

**[作者简介]**刘蓉芳,女,在读博士研究生,研究方向:中医心血管内科。

**[通讯作者]**\* 毛以林,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:maoyilin8518@126.com。

weeks, once daily. The left ventricular mass index (LVMI) was calculated. The slice of heart was stained by HE and Masson, and collagen volume fraction (CVF) of heart was calculated. The expression levels of miRNA-21, phosphatase and tensin homology gene deleted on chromosome ten (PTEN) were measured by Real-time PCR method. The correlations between miRNA-21, PTEN mRNA, CVF and LVMI were analyzed by Pearson correlation and Logistic multivariate linear regression. **Results** Compared with the normal group, CVF, LVMI and the expression of miRNA-21 in rats of the model group increased ( $P<0.01$ ), and PTEN mRNA down-regulated ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, CVF, LVMI and the expression level of miRNA-21 in rats of Xinkang groups down-regulated ( $P<0.01$ ), and PTEN mRNA up-regulated ( $P<0.01$ ). Compared with QLQXC group, the LVMI, CVF, miRNA-21, PTEN mRNA in all Xinkang granule groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ). MiRNA-21, PTEN mRNA and CVF showed obvious linear correlation with LVMI. **Conclusion** Xinkang granule showed anti-myocardial fibrosis effect by down-regulating miRNA-21 and increasing PTEN mRNA expression.

[**Keywords**] chronic heart failure; myocardial fibrosis; miRNA-21; phosphatase and tensin homology gene deleted on chromosome ten; Xinkang granule

慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是各种心脏病的严重阶段及最终导致死亡最主要的原因<sup>[1]</sup>。心肌纤维化是心肌正常组织结构中胶原纤维过量积聚导致胶原浓度显著升高或胶原成分发生改变的病理现象,是心功能不全的重要病理因素之一。心肌纤维化后出现心肌僵硬增加、顺应性减少,收缩力下降,最终导致心力衰竭。

微小 RNA-21(microRNA-21, miRNA-21)在心脏表达丰富,其生理功能与心肌纤维化密切相关<sup>[2]</sup>。研究表明 miRNA-21 可抑制成纤维细胞凋亡,引起心肌肥大和心肌纤维化<sup>[3]</sup>。PTEN 定位于人类第 10 号染色体<sup>[4]</sup>,是 miRNA-21 重要的靶分子,通过调节转录后水平机制影响 PTEN 表达。研究发现 PTEN 在心肌纤维化病理过程中起重要作用。临床抗心衰心肌纤维化主要是血管紧张素转化酶抑制剂类或血管紧张素受体拮抗剂类,但很多患者不能耐受其副作用或者因禁忌症而导致药物停药。探讨安全有效的中药有利于指导临床,增加中成药临床治疗慢性心衰的使用,提高临床疗效。本文欲探讨心康冲剂调控 miRNA-21-PTEN 抗心肌纤维化的机制,现将结果报道如下。

## 1 材料与仪器

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 90 只购于湖南斯克达实验动物有限公司(实验动物合格证号:43004700025095)。体质量(160±20) g,雌雄各半。

### 1.2 药品及仪器

盐酸阿霉素(深圳万乐药业有限公司),芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业),心康冲剂(湖南省中医院中药制剂室制备),引物(上海生工合成)。Motic

B5 显微摄像图像分析系统(麦克奥迪),OLYMPUS BX43 型双目生物摄像显微镜(日本),LEICA DM LB2 型双目显微镜(德国 LEICA 公司),DW-PF522 便携式彩色多普勒超声仪(徐州市大为电子设备有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 动物分组及造模

动物适应饲养 1 周后随机取 10 只为正常组,余下大鼠行阿霉素造模。造模方法参考文献[5]。超声心动图检测左心室短轴缩短率(LVFS)<30%<sup>[6]</sup>,即为心衰造模成功;模型成功后再按随机数字表法分为阿霉素模型组(模型组),心康冲剂低、中、高剂量组,芪苈强心胶囊组(对照组),每组各 16 只。

### 2.2 药物制备及干预

心康冲剂溶液配制:白参 10 g,黄芪 30 g,柴胡 5 g,升麻 5 g,桔梗 5 g,茯苓 15 g,薏苡仁 30 g,生姜皮 10 g,大腹皮 10 g,陈皮 10 g,桂枝 6 g,制附片 10 g,砂仁 6 g,经湖南省中医院药剂科制成干燥颗粒后,按成人等效剂量即 0.5 g/(kg·d)(低)、2 倍等效剂量即 1 g/(kg·d)(中)、4 倍等效剂量即 2 g/(kg·d)(高)配制成心康冲剂浓度分别为 0.6 g/mL、1.2 g/mL、2.4 g/mL 的溶液,对照组给予成人等效剂量芪苈强心胶囊溶液 0.06 g/(kg·d),溶液配制成浓度为 0.073 g/mL,大鼠给药剂量按人和动物体表面积折算<sup>[7]</sup>。正常组、模型组予 1 mL/(kg·d)生理盐水灌服。各组均每日 1 次,连续干预 8 周。8 周后进行取材。

### 2.3 指标及检测方法

2.3.1 左心室质量指数(LVMI)观察心室重构 干预结束后,剪开大鼠胸腔,取出心脏,剪去左、右心

房及右室,用预冷 PBS 冲洗后滤纸拭干水分及血液,称取左心室质量(LVM),左心室质量指数(LVMI)=左心室质量 LVM(mg)/质量 BW(g)×100%。

2.3.2 HE 染色观察纤维化 左心室称质量后剪取心尖部投入液氮罐中储存,余下投入 10%多聚甲醛溶液固定 1 周后,石蜡包埋、切片、脱蜡、水化,先苏木精染液染色 7 min,用自来水里冲洗 2 min,75%的盐酸酒精分化 15 s,再用自来水冲洗 1 min,氨水处理 30 s,自来水冲洗 1 min,酸化伊红乙醇液染色 12 min,最后自来水快速冲洗,梯度脱水,透明,封片。

2.3.3 Masson 染色及胶原容积分数评估纤维化 石蜡切片脱蜡、水洗。用 Weigert 苏木精液染核 5~10 min,盐酸酒精分化,蒸馏水漂洗,用酸性丽春红染 5~10 min。2%冰醋酸水溶液浸泡数秒,1%磷钼酸水溶液分化 3~5 min,亮绿液染 5 min,依次用梯度脱水,二甲苯透明,封片。应用 IBAS II 图像软件分析系统分析大鼠心肌组织的胶原容积分数(collagen volume fraction,CVF)。CVF=心肌胶原面积/所测视野总面积,最后取平均值。

2.3.4 Real-time PCR 法检测 miRNA-21、PTEN mRNA 表达 剪取心尖部投入液氮罐中储存 1 h 后转移到-80℃低温冰箱贮存备用。取大鼠左心室心尖部分 1 g,Trizol 法提取大鼠心脏组织总 RNA,行 RNA 琼脂糖凝胶电泳。取 2 μg 以组织总 mRNA 为模板,逆转录 cDNA,42℃孵育 15 min,85℃孵育 5 min,冰上冷却。以各检测基因引物进行实时定量 PCR。定量 PCR 扩增条件,95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 60 s,40 个循环。收集每循环第 3 个步骤荧光信号量,以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  反映各样品相对于对照组样品目的基因的表达水平, $-\Delta\Delta Ct$ =对照组  $\Delta Ct$ -各样品  $\Delta Ct$ , $\Delta Ct$ =目的  $\Delta Ct$ -内参  $\Delta Ct$ 。每个样本重复 3 次后统计分析。

在网址 <http://www.mirbase.org/cgi-bin/query.pl?terms=214> 中搜索 miRNA21 序列,在 NCBI 上搜索 PTEN 基因的序列,primer5 软件设计引物,由上海生物工程合成。引物资料见表 1。

表 1 引物序列表

引物名称	序列	产物长度/bp
U6	5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'	
miRNA-21	5'-AGCTTATCAGACTGATGTTGAA-3'	
Actin	FCATCTGCGTCTGGACCTGG RTAATGTCACGCACGATTTCC	116
rat PTEN	FGAGACATTATGACACCGCAA RTTGTCGTCTTCACTTAGCCAT	132

## 2.4 统计学方法

所有数据应用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。全部计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,先进行正态性和方差齐性检验,满足正态性时,采用单因素方差分析,组间比较若方差齐时采用方差分析-LSD 检验,方差不齐时用方差分析 Games-Howell 检验;不满足正态性时选择秩和检验;变量间的相关性用 Pearson 相关分析及 Logistic 多元线性回归分析;以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

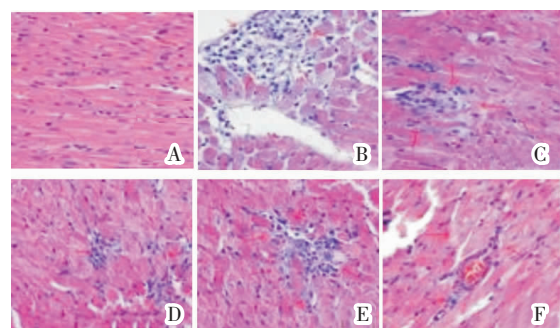
## 3 结果

### 3.1 各组左心室质量指数(LVMI)差异比较

实验结束,除正常组无死亡外,模型组死亡 5 只,对照组死亡 5 只,低剂量组死亡 3 只,中剂量组死亡 3 只,高剂量组死亡 5 只。与正常组比,模型组大鼠 LVMI 明显增大( $P<0.01$ );与模型组比,心康低、中、高剂量三组 LVMI 比值显著下降( $P<0.01$ );与对照组比较,心康低、中、高剂量组无明显差异;组间比较,心康低、中剂量组之间无差异,但心康高剂量组较中剂量组明显增大( $P<0.05$ )。见表 2。

### 3.2 HE 染色观察心肌纤维

400×光镜下观察,正常组心肌纤维细胞呈红色,细胞核呈蓝色梭形。与正常组相比,模型组心肌细胞肌纤维被大量蓝白色胶原纤维组织取代;与模型组相比,心康低、中、高剂组较模型组心肌细胞水肿及炎症反应相对较轻,蓝白色胶原纤维组织相对较少。见图 1。



注:A.正常组;B.模型组;C.心康低剂量组;D.心康中剂量组;E.心康高剂量组;F.对照组。

图 1 各组大鼠心肌切片光镜图(HE 染色,×400)

### 3.3 Masson 染色及心肌胶原纤维容积比(CVF)

400×光镜下,正常组肌纤维呈红色,细胞核呈灰蓝色。与正常组比,模型组可见大量蓝、绿色胶原纤维呈网状排列,中间可见极少量红色肌纤维,CVF 明显增大( $P<0.01$ );与模型组相比,心康冲剂低、中、高剂量组及对照组蓝、绿色胶原纤维组织相对较少,

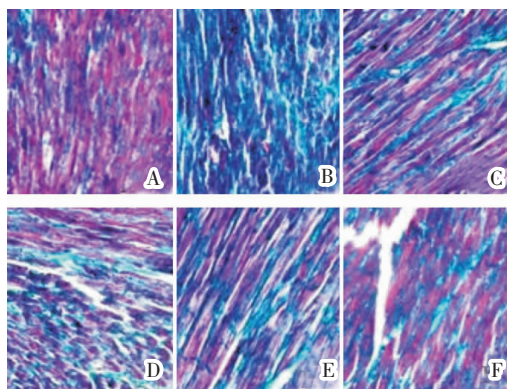


CVF 显著下降( $P<0.01, P<0.05$ );与对照组比较,心康低、中、高剂量无明显差异;组间比较,心康冲剂低、中、高剂量组之间无明显差异。见表2、图2。

表2 各组大鼠 LVMI、CVF 表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LVMI	CVF
正常组	10	1.883±0.502	5.409±1.627
模型组	11	3.722±0.592**	18.541±6.582**
对照组	11	2.174±0.717 $\Delta\Delta$	10.040±2.920** $\Delta\Delta$
心康低剂量组	13	2.350±0.278 $\Delta\Delta$	8.650±2.666* $\Delta\Delta$
心康中剂量组	13	2.083±0.570 $\Delta\Delta$	9.310±4.149 $\Delta$
心康高剂量组	11	2.613±0.647** $\Delta\Delta$ #	11.230±2.321** $\Delta\Delta$
F		15.037	15.021
P		0.000	0.000

注:与正常组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$ ;与心康中剂量组比较,# $P<0.05$ 。



注:A.正常组;B.模型组;C.心康低剂量组;D.心康中剂量组;E.心康高剂量组;F.对照组。

图2 各组大鼠心肌切片光镜图(MASSON染色,×400)

3.4 各组 miRNA-21、PTENmRNA 表达差异比较  
与正常组相比,模型组大鼠心肌 miRNA-21 表

达升高( $P<0.01$ ),PTENmRNA 表达下降 ( $P<0.01$ );与模型组比,心康低、中、高剂量组 miRNA-21 表达下降( $P<0.01$ )、PTENmRNA 表达升高( $P<0.01$ );与对照组比,心康低、中剂量组 miRNA-21 表达相当,高剂量组明显升高( $P<0.01$ ),而心康冲剂低、中、高剂量组 PTENmRNA 与之相当;与心康冲剂低、中剂量组比,心康高剂量组 miRNA-21 明显增高 ( $P<0.01$ ),PTENmRNA 明显下降,心康冲剂低、中剂量组之间无明显差异。见表3。

表3 各组大鼠 miRNA-21、PTEN mRNA 表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	miRNA-21	PTENmRNA
正常组	10	1.121±0.110	1.002±0.058
模型组	11	3.434±0.206**	0.217±0.016**
对照组	11	2.138±0.151** $\Delta\Delta$	0.612±0.137** $\Delta\Delta$
心康低剂量组	13	2.098±0.204** $\Delta\Delta$	0.629±0.029** $\Delta\Delta$
心康中剂量组	13	2.020±0.240** $\Delta\Delta$	0.614±0.034** $\Delta\Delta$
心康高剂量组	11	2.756±0.204** $\Delta\Delta$ ▲▲▼#	0.505±0.044** $\Delta\Delta$ ▼#
F		149.513	131.057
P		0.000	0.000

注:与正常组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.01$ ;与对照组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与心康低剂量组比较,▼▼ $P<0.01$ ;与心康中剂量组比较,## $P<0.01$ 。

3.5 LVMI 与 miRNA-21、PTEN 表达、CVF Pearson 相关分析及 Logistic 多元线性回归分析

miRNA-21、PTENmRNA、CVF 均与 LVMI 有明显线性相关关系( $P=0.000$ ),LVMI 能被 miRNA-21、PTEN 表达量、CVF 解释的因素分别占有 45.6%、34.6%、22%,其中与 PTEN 的相关系数最大( $r=0.675$ )。见表4。

表4 各组 miRNA-21、PTENmRNA、CVF 与 LVMI Pearson 相关及 Logistic 分析

	Pearson 系数		方差分析			回归方程		回归系数		
	r	R <sup>2</sup>	F	P 值	a	P 值	95%CI	b	P 值	95%CI
PTEN	0.675	0.456	57.817	0.000	3.910	0.000	(3.505,4.315)	-2.421	0.000	(-3.056,-1.786)
miRNA-21	0.588	0.346	36.553	0.000	0.945	0.001	(0.421,1.469)	0.651	0.000	(0.436,0.866)
CVF	0.469	0.220	19.433	0.000	1.713	0.000	(1.334,2.092)	0.071	0.000	(0.039,0.104)

## 4 讨论

慢性心衰疾病可依据肢体水肿、胸腹水、气促等临床症状将其归属于古医籍中“水肿”“喘证”“心悸”范畴。本病证后期病机主要是本虚标实、虚实夹杂。研究证明,中药对慢性心衰心肌病理损害有很好的

预防和治疗作用<sup>[8-10]</sup>,心康冲剂以真武汤、升陷汤、及参苓白术散为基础方,具有健脾渗湿、温阳化气逐水饮之功,可用于治疗慢性心衰水肿、喘证、心悸等水湿内停之证<sup>[11]</sup>。中医药治疗慢性心衰疗效肯定,芪苈强心胶囊是目前临床公认治疗顽固性心衰的有效药物,其有效性和安全性通过了美国“多中心临床试

验,被 2014 年《JACC》主编 A NDeMaria 教授评为 2013 年度亮点<sup>[12]</sup>,并实验证明芪苈强心胶囊具有抗心肌重构、心肌纤维化的作用<sup>[13]</sup>。

慢性心衰主要的病理现象是心脏重构,主要包括心肌细胞肥大、坏死凋亡、纤维化。LVMIJ 是反映左心室重构的一个指标。心肌成纤维细胞异常增生是心肌纤维化的重要原因。miRNA-21 在心脏成纤维细胞<sup>[14]</sup>、内皮细胞和血管平滑肌细胞<sup>[15]</sup>等主要的心血管细胞类型都有表达,PTEN 是 miRNA-21 介导心肌纤维化的靶基因之一<sup>[16]</sup>。研究显示下调 miRNA-21 表达能显著抑制主动脉结扎小鼠心衰模型心肌细胞肥厚<sup>[17]</sup>,miRNA-21 及其靶基因 PTEN 在小鼠缺血再灌注损伤所导致的心脏重构心肌纤维化的模型中发挥主导作用<sup>[18]</sup>,CVF 是反映心肌纤维化的重要指标之一。

本实验中,HE 染色、Masson 及 CVF 均显示模型组大鼠心肌纤维化明显,纤维化心肌中 miRNA-21 表达升高、PTEN 表达下降;而心康冲剂能显著抑制心肌纤维化,作用途径可能是通过下调 miRNA-21、升高 PTENmRNA 表达减轻心肌纤维化。并且通过相关回归分析发现 PTEN 在本实验的观察因素中相对其他影响因素在心肌纤维化、心肌重构中可能起相对重要的作用。因此,在慢性心衰病理过程中如何调控 PTEN 基因表达对改善慢性心衰的预后有很重要的意义。另外,值得探讨的是,CVF 在心康冲剂低、中、高剂量组之间无明显差异,而 LVMI 心康高剂量组较中剂量组明显增大,心康冲剂低、中、高剂量组三组 CVF 与 LVMI 不完全一致说明心康冲剂低、中、高剂量组在影响左心室重构方面除 CVF 以外可能有另外的因素参与,如心肌凋亡等;心康冲剂低、中、高剂量组在 miRNA-21、PTENmRNA 表达上并没有呈正性量效关系,说明心康低、中、高剂量在抗心肌纤维化作用中有一定差异性,高剂量组相对于低、中剂量组存在负性量效关系。因此,今后有必要增大样本数进一步研究心康冲剂不同剂量与疗效及毒性的关系,从而为临床疗效提高提供最佳剂量参考。

#### 参考文献:

[1] 刘华丹.中医药诊治慢性心力衰竭的研究进展[J].中国民族民间医药,2013,22(3):49-51.

- [2] 孙婷婷,罗善顺,韩 辉.微小 RNA 与动脉粥样硬化的研究进展[J].中华老年心血管病杂志,2013,15(2):211-212.
- [3] DONG S, MA W, HAO B, et al. MicroRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2 [J]. Clin Exp Pathol, 2014,7(2):565-574.
- [4] LI J, YEN C, LIAW D, et al. PTEN,a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain,breast, and prostate cancer[J]. Science, 1997,275(5308):1943-1947.
- [5] 徐建虎,张 琦,杨子庆,等.阿霉素诱导大鼠慢性心衰模型的制备[J].宁夏医科大学学报,2016,3(39):348-351.
- [6] XU K, GEORGE I, KLOTZS, et al. Erythropoietin derivate improves left ventricular systolic performance and attenuates left ventricular remodeling in rats with myocardial infarct-induced heart failure[J]. JCardiovasc Pharmacol, 2010,56(5):506-512.
- [7] 贺石林,王 键,王净净.中医科研设计与统计学[M].长沙:湖南科学技术出版社,2006:48.
- [8] 王 健,吴学敏,唐新征.温阳活血方对慢性心衰大鼠心肌纤维化作用的影响[J].湖南中医药大学学报,2013,33(9):48-50.
- [9] 陈青扬,黄惠勇,刘卜菡.加味生脉补心丹对防治 2 型糖尿病大鼠心肌损害的影响[J].湖南中医药大学学报,2016,36(3):5-8.
- [10] 李 佩,张 鹏,贾 伟.强心汤联合鲁南欣康治疗阳虚水泛型冠心病慢性心衰的疗效及心肌保护作用[J].湖南中医药大学学报,2017,37(7):770-773.
- [11] 宋亚妮,谭 雄,聂孝平.心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠血浆 RAAS 的影响[J].中医药导报,2015,21(1):21-23.
- [12] 任 壮.中药抗心衰研究被美国医学杂志评为 2013 年度亮点[N].中国中医药报,2014-05-14-01.
- [13] 张 丽,张 睿,周建中.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[J].中国药房,2013,24(11):975-978.
- [14] LIU F, YIN L, ZHANG L, et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression [J]. Int J Mol Med, 2012,30(4):849-855.
- [15] KUMARSWAMY R, VOLKMANN I, JAZBUTYTE V, et al. Transforming growth factor -beta -induced endothelial -to- mesenchymal transition is partly mediated by microRNA-21[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012,32(2):361-369.
- [16] MENG F, HENSON R, WEHBE-JANEK H, et al. MiRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer[J]. Gastroenterology,2007,133(2): 647-658.
- [17] OZEKI M. Promoted growth of murine hair follicles through controlled release of vascular endothelial growth factor[J]. Biomat erials, 2002,23(11):2367-2373.
- [18] OZEKI M. Promoted growth of murine hair follicles through controlled release of vascular endothelial growth factor[J]. Bio- materials, 2002, 23(11): 2367-2373.

(本文编辑 杨 瑛)