

粉防己碱对高血压大鼠左室心肌营养素-1 及其受体 gp130/LIFR 表达的影响

余良主*, 石春蓉

(湖北科技学院基础医学院, 湖北 咸宁 437100)

[摘要] 目的:探讨粉防己碱对肾性高血压大鼠肥厚左心室肌中心肌营养素-1(CT-1)及其受体复合物 gp130/白血病抑制因子受体(LIFR)表达的影响。方法:采用左侧肾动脉部分缩窄法建立大鼠两肾一夹型肾性高血压模型。大鼠随机分为4组($n=15$):①假手术组,②高血压模型组,③低剂量粉防己碱组和④高剂量粉防己碱组。③,④组于肾动脉缩窄术后第5周开始分别ig粉防己碱 $25, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。检测大鼠术后12周末血压(标准尾套法)、左心室重/体重(LVW/BW)、心肌胶原含量、心肌CT-1, gp130和LIFR mRNA以及蛋白表达量。结果:高血压模型组大鼠肥厚心肌中CT-1 mRNA以及蛋白表达增多($P < 0.01$),而LIFR mRNA以及蛋白表达减少($P < 0.01$)。应用粉防己碱治疗在抑制高血压大鼠心肌肥厚的同时,也剂量依赖性减少CT-1 mRNA以及蛋白表达量($P < 0.01$),并提高LIFR mRNA以及蛋白表达量($P < 0.01$)。结论:粉防己碱可抑制肾性高血压大鼠左室心肌结构性重塑的发生,其作用机制可能与调节心肌组织中心肌营养素-1及其受体 gp130/LIFR表达相关。

[关键词] 粉防己碱; 心肌细胞; 心肌营养素-1; 左室心肌结构性重塑

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0151-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110151

Effects of Tetradrine on Cardiotrophin-1 and Its Receptor gp130/LIFR Expression in Left Ventricles of Hypertensive Rats

YU Liang-zhu*, SHI Chun-rong

(School of Basic medicine, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of tetradrine on cardiotrophin-1 (CT-1) and its receptor gp130/leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) expression in hypertrophic left ventricles of renohypertensive rats. **Method:** Two-kidney-one-clip (2K1C) renohypertensive model was established in rats by partial constriction of left renal artery. All the rats were randomly divided into four groups ($n = 15$ per group): ① sham-operated group; ② hypertensive model group; ③-④ low-dose, high-dose tetradrine group, the hypertensive rats were treated with tetradrine ($25, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) for 8 weeks. After drug treatment for 8 weeks, the rats were used to measure blood pressure by the standard tail-cuff method, the ratio of left ventricle weight to body weight (LVW/BW), myocardial collagen content, and mRNA and protein expressions of CT-1, gp130 and LIFR. **Result:** Compared with sham-operated group, the hypertensive model group exhibited a marked increase in the mRNA and protein expression of CT-1 in hypertrophic myocardium ($P < 0.01$), but showed a significant decrease in LIFR mRNA and protein expression ($P < 0.01$). Treatment with tetradrine inhibited the myocardial hypertrophy of hypertensive rats, decreased the expression of CT-1 mRNA and protein ($P < 0.01$), and increased the mRNA and protein expression of LIFR ($P < 0.01$). **Conclusion:** Our findings suggested that treatment with tetradrine could inhibit myocardial structural remodeling in the left ventricles of renohypertensive rats, the mechanism of which

[收稿日期] 20131107(024)

[基金项目] 湖北省教育厅科学技术研究项目(B20122804);湖北科技学院科学研究项目(BK1104,ZX1201)

[通讯作者] *余良主,博士,副教授,从事心肌肥厚的发生机制及防治研究工作,E-mail:yuliangyu73@sina.com

might be related to its regulation of the signaling pathway involving cardiotrophin-1 and its receptor gp130/LIFR.

[Key words] tetradrine; cardiomyocyte; cardiotrophin-1; myocardial structural remodeling

心肌营养素-1 (cardiotrophin-1, CT-1) 是 1995 年发现的白细胞介素-6 家族新成员,它在高血压疾病的发生发展中的作用近年来得到广泛关注。CT-1 不仅可以促进血管平滑肌增殖、肥大^[1],而且也促进心肌细胞肥大以及心肌成纤维细胞合成胶原纤维^[1-2]。高血压患者血浆中 CT-1 的含量也明显升高^[3]。因而,CT-1 被认为在高血压的心血管结构性重塑中可能起着重要作用。靶向抑制 CT-1 被认为可能对高血压状态下的心脏具有一定保护作用^[2]。

中草药粉防己中提取的主要生物碱粉防己碱 (tetradrine, Tet),在临床及实验研究中已经被证实具有明显的抗高血压作用^[4]。粉防己碱也能抑制腹主动脉缩窄型大鼠的心肌肥厚^[5]以及肺动脉高压大鼠的血管结构性重塑^[6]。但是,粉防己碱对高血压心脏结构性重塑的具体作用及其机制并不清楚。为了探讨粉防己碱对高血压心脏结构性重塑的可能影响及其机制,本实验在肾动脉缩窄性高血压模型中,观察粉防己碱治疗对肾性高血压大鼠左室肥厚以及心肌 CT-1、受体复合物 gp130/白血病抑制因子受体 (LIFR) 表达的影响。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,体重 (180 ~ 220) g,购自湖北省实验动物研究中心许可证号 SCXK (鄂) 2008-0005。实验前大鼠适应性喂养 5 d 以上,自由进食。

1.2 试剂 粉防己碱 (浙江金华康恩贝生物制药有限公司,批号 20100811),依那普利 (河北东风药业有限公司,批号 10071101),羟脯氨酸测定试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号 20100811),Trizol (美国 Invitrogen 公司,批号 20091110),其他试剂为国产分析纯。

1.3 仪器 电热鼓风干燥箱 (重庆四达试验设备有限公司),PCR 仪 (美国伯乐公司),恒压恒流电泳仪,凝胶成像系统 (均为美国伯乐公司)。

2 方法

2.1 肾性高血压模型制作及实验分组 将 SD 大鼠用 3% 戊巴比妥钠 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) ip 麻醉后,右侧卧位固定,经背部作切口,暴露左肾动脉。将内径 0.25 mm 的银夹置于左侧肾动脉上,使其部分缩窄。缝合和关闭创口后,连续 3 d 注射青霉素以防感染。术后每周采用标准尾套法测量大鼠尾动脉血压。以

术后血压超过 18.7 kPa ($140 \text{ mmHg} - 1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)^[7] 且较术前血压超出 20 mmHg 以上为高血压模型成功标志,并用于后续药物实验。放置银夹术后第 4 周末高血压仍未形成的大鼠将剔除。假手术对照组大鼠手术同高血压模型组,但左侧肾动脉不放置银夹。实验分组及给药如下:①假手术组;②高血压模型组;③低剂量粉防己碱组,于术后第 5 周开始 ig 粉防己碱 ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$);④高剂量粉防己碱组,于术后第 5 周开始 ig 粉防己碱 ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。粉防己碱给药剂量参照相关文献^[5]。假手术组、高血压模型组给予同等容积的生理盐水。给药 8 周后,检测各组大鼠的体重 (BW) 及血压。将大鼠断头处死,快速分离其左心室肌及室间隔,称重 (LVW)。计算左心室重/体重 (LVW/BW)。另外,取部分左心室肌,用于检测心肌胶原含量,CT-1, gp130, LIFR mRNA 的表达量。

2.2 心肌胶原含量检测 心肌胶原总量通过检测心肌中 L-羟脯氨酸的含量来计算。L-羟脯氨酸含量的检测参照试剂盒说明操作。称取 100 mg 心肌组织匀浆,再加至 $6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸中经 $120 \text{ }^\circ\text{C}$ 酸解 6 h,用 $6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NaOH 调节 pH 至 7.0。离心 ($3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$) 10 min。取部分上清液做检测。最后在 UV-754 型分光光度计 558 nm 处比色测定。测定时,同时设定测定管、标准管和空白管,蒸馏水调零。测定各管吸光度 (A)。按照试剂盒说明书所列公式计算心肌羟脯氨酸含量,再换算成每 1 g 心肌组织的羟脯氨酸含量,此数值乘以 7.46 即得心肌胶原总量 ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)。

2.3 检测心肌细胞 CT-1, gp130, LIFR mRNA 表达量 采用 RT-PCR 法检测心肌组织 CT-1, gp130, LIFR mRNA 表达量。采用 Trizol 试剂,按照试剂盒说明提取心肌组织总 RNA,再逆转录合成 cDNA。最后采用特异引物,利用 PCR 扩增目的基因序列。各目的基因的引物见表 1。PCR 扩增条件为: $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 3 min; $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 30 s, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 30 s, $72 \text{ }^\circ\text{C}$ 45 s, 35 个循环。扩增反应在 BioRAD iCycler iQ 型定量 PCR 仪 (Bio-Rad Laboratories, USA) 中进行。扩增产物经琼脂糖凝胶电泳,电泳条带被扫描并储存为 tiff 图片。采用 Image J (NIH, Bethesda, USA) 软件,对电泳条带的 A 进行检测分析。GAPDH 为内参照基因。以目的基因表达量/GAPDH 表达量为目的基因的相对表

达量。每组实验重复 3 次。

表 1 RT-PCR 所用引物序列及反应条件

| 基因 | Genebank 号 | 序列(5'-3') | 退火温度 / $^{\circ}\text{C}$ | 产物长度 /bp |
|-------|----------------|----------------------------------------------------|---------------------------|----------|
| CT-1 | NM_017129.1 | F:CCATCTGTCTCCCTGTGGTC R:AGGAAGTGGTGGGAAGGAAG | 60 | 170 |
| Gp130 | NM_001008725.3 | F:GATGCCTCAACTTGGATTGAG R:GTTTGGCAAACTGACTTGGAC | 60 | 344 |
| LIFR | NM_031048.1 | F:TACAACGAAGGTGCTTTTCAGG R:GCAAGTCTTCAAACCTGTGG | 60 | 348 |
| GAPDH | NM_017008.4 | F:AGTTCAACGGCACAGTCAAG R:GTGGTGAAGACGCCAGTAGA | 60 | 148 |

注:F.上游引物;R.下游引物。

2.4 检测心肌细胞蛋白表达量 采用 Western blot 检测心肌细胞 CT-1 和 LIFR 蛋白含量。药物作用完成后,按照试剂盒说明提取心肌细胞总蛋白,蛋白浓度采用 Bradford 法定量。取 50 μg 蛋白进行凝胶电泳分离蛋白,再转印至硝酸纤维素膜。用 5% 脱脂奶粉封闭后,经抗 CT-1 和 LIFR 一抗抗体 (Santa Cruz, USA) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,辣根过氧化物酶标记的二抗孵育,DAB 显色。蛋白条带被扫描后以 tiff 图片形式储存。应用 Image J (NIH, Bethesda, USA) 软件,对蛋白条带的 A 进行检测。以心肌细胞的 β -肌动蛋白 (β -actin) 表达量为内参照,统计分析各目的蛋白的相对表达量(目的蛋白/ β -actin)。

2.5 统计学分析 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 12.0 软件作统计分析。组间差异比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对肾性高血压大鼠血压的影响 本实验中,安放银夹的 SD 大鼠大多数在术后第 4 周末血压明显升高,比手术前高 20 mmHg 以上,被确认为出现高血压。也有部分大鼠(包括高血压模型组 5 只,高、低剂量粉防己碱组各 4 只)虽然安放有银夹,但其血压并没有明显升高,而未被纳入统计数据中。

最终,在肾动脉狭窄术后第 12 周末,高血压模型组大鼠的血压明显高于同期假手术组 ($P < 0.01$)。高、低剂量粉防己碱组大鼠的血压均明显低于高血压模型组 ($P < 0.01$)。见表 2。

3.2 对肾性高血压大鼠左心室肥厚的影响 肾动脉狭窄术后 12 周末,高血压模型组大鼠 LVW/BW 较同期假手术组明显增高 ($P < 0.01$);高、低剂量粉防己碱组的 LVW/BW 明显小于高血压模型组 ($P <$

0.01),见表 2。

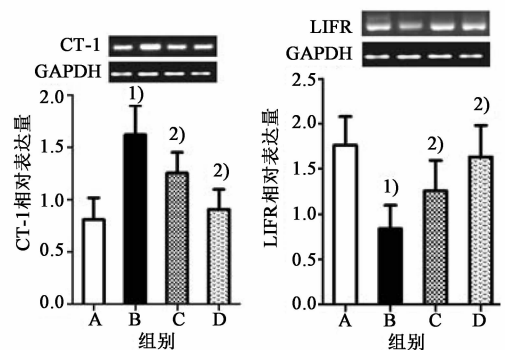
3.3 对肾性高血压大鼠心肌胶原含量的影响 与假手术组相比,高血压模型组心肌胶原总量明显增多 ($P < 0.01$);而高、低剂量粉防己碱组心肌胶原总量则明显低于高血压模型组 ($P < 0.01, P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠血压、LVW/BW 以及心肌胶原总量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 血压 /kPa | LVW/BW / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ | 胶原总量 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ |
|------|----|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|
| 假手术 | 15 | - | 14.90 \pm 3.31 | 1.89 \pm 0.27 | 1.32 \pm 0.30 |
| 模型 | 10 | 0 | 23.53 \pm 3.40 ¹⁾ | 2.83 \pm 0.40 ¹⁾ | 2.36 \pm 0.45 ¹⁾ |
| 粉防己碱 | 11 | 25 | 19.25 \pm 3.29 ²⁾ | 2.26 \pm 0.33 ²⁾ | 1.92 \pm 0.35 |
| | 11 | 50 | 15.81 \pm 3.12 ²⁾ | 1.94 \pm 0.31 ²⁾ | 1.47 \pm 0.37 ²⁾ |

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 对肾性高血压大鼠心肌 CT-1, gp130, LIFR mRNA 以及蛋白表达的影响 与假手术组相比,高血压模型组心肌 CT-1 mRNA 以及蛋白表达量明显增多 ($P < 0.01$),LIFR mRNA 以及蛋白表达量则明显减少 ($P < 0.01$)。反过来,与高血压模型组相比,粉防己碱组大鼠心肌 CT-1 mRNA 以及蛋白表达量明显降低 ($P < 0.01$),LIFR mRNA 以及蛋白表达量则明显升高 ($P < 0.01$)。但是,3 组大鼠心肌 gp130 mRNA 表达量并没有显著差异。见图 1,2。



A. 假手术组 ($n = 15$); B. 高血压模型组 ($n = 10$);
C. 粉防己碱 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 ($n = 11$);
D. 粉防己碱 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 ($n = 11$);

与假手术组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ (图 2 同)

图 1 粉防己碱对高血压大鼠心肌 CT-1 mRNA (左), gp130 mRNA (中), LIFR mRNA (右) 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

4 讨论

CT-1 最早是科学家于 1995 年从小鼠心脏胚胎干细胞中克隆表达出的^[8]。因而,它在心脏正常功能活动及疾病发生中的可能作用始终为许多研究者所关注。现有研究显示,CT-1 对心脏功能呈现出双

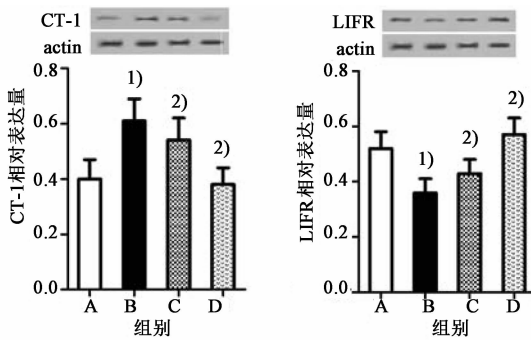


图 2 粉防己碱对高血压大鼠心肌 CT-1 (左), LIFR (右) 蛋白相对表达量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

重作用。一方面,CT-1 是一种促进心肌细胞存活因子。这是因为它既可以保护心肌细胞,使之免受病毒感染或缺血缺氧的损害^[9],还能抑制由血管紧张素 II 和过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡^[2]。另一方面,CT-1 也可能促进疾病状态下心脏结构性重塑的发生。这体现在:①它能够诱导心肌肥厚发生。研究者发现,这种心肌肥厚与 α 肾上腺素受体激活引起的心肌肥厚有着本质的不同,后者是典型的心肌细胞变粗,而前者则是心肌细胞拉长^[10]。另外,CT-1 的致心肌肥厚作用还受到心肌细胞表型特征的影响。例如,对于血压正常大鼠的心肌细胞来说,CT-1 只是使心肌细胞长度加长。而对于自发性高血压大鼠 (SHR) 的心肌细胞,CT-1 则既能使心肌细胞拉长、变粗,还能增强其肌球蛋白轻链-2V 和骨骼肌型 α -肌动蛋白的表达^[2]。②CT-1 还可诱导成纤维细胞合成和分泌胶原蛋白,促进心肌纤维化^[11]。

更为有趣的是,CT-1 虽然能抑制心功能正常的 SHR 心肌细胞凋亡,但并不影响心衰 SHR 心肌细胞的凋亡^[12]。尽管导致 CT-1 对心衰 SHR 心肌细胞缺乏保护作用的具体原因不清楚,但是研究者发现在这些心肌细胞中 LIFR 表达量明显下调,他们推测这可能与 CT-1 对心衰 SHR 心肌细胞缺乏保护作用有关^[12]。另一项研究则发现,应用高浓度的 CT-1 持续刺激 HL-1 型心肌细胞,可导致细胞中 gp130 表达减少以及 gp130 发生泛素化^[13]。因而,持续高浓度的 CT-1 刺激被认为可能通过下调 gp130 而影响其自身对心肌细胞的保护作用。如此看来,CT-1 在心脏疾病发生发展中的重要作用可能与其受体复合物 gp130/LIFR 的表达变化相关。

在高血压患者及动物的血液循环及心脏组织中 CT-1 含量明显升高,这种过度产生的 CT-1 被认为与高血压心脏结构性重塑密切相关^[2]。而靶向调控 CT-1 相关信号途径被认为可能对疾病状态下的

心脏具有一定保护作用。为此,本实验探讨了粉防己碱对肾性高血压大鼠左室重塑和心肌 CT-1 及其受体复合物 gp130/LIFR 表达的影响。结果显示,肾动脉狭窄术后 12 周末,高血压模型组大鼠的左心室重/体重以及心肌胶原的含量明显高于同期假手术组,提示肾性高血压大鼠心肌结构性重塑已经形成。长疗程粉防己碱干预治疗,则明显降低高血压大鼠的左心室重/体重以及心肌胶原的含量,提示粉防己碱能抑制肾性高血压大鼠心肌结构性重塑的发生。另外,粉防己碱还减少了高血压大鼠心肌组织中 CT-1 mRNA 的表达,增强其受体成分 LIFR mRNA 的表达。因此,推测,粉防己碱对肾性高血压大鼠心室重塑的抑制作用可能与其调节心肌组织中 CT-1 及其受体复合物 gp130/LIFR 表达作用有关。

[参考文献]

- [1] 刘玉峰. 心肌营养素 1 与原发高血压病的研究新进展[J]. 医学综述, 2012, 18(19): 3176.
- [2] González A, López B, Ravassa S, et al. Cardiostrophin-1 in hypertensive heart disease [J]. Endocrine, 2012, 42(1): 9.
- [3] Ravassa S, Beloqui O, Varo N, et al. Association of cardiostrophin-1 with left ventricular systolic properties in asymptomatic hypertensive patients [J]. J Hypertens, 2013, 31(3): 587.
- [4] Zhang J, Yu B, Zhang X Q, et al. Tetrandrine, an antihypertensive alkaloid, improves the sleep state of spontaneously hypertensive rats (SHRs) [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 729.
- [5] Shen D F, Tang Q Z, Yan L, et al. Tetrandrine blocks cardiac hypertrophy by disrupting reactive oxygen species-dependent ERK1/2 signalling [J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(4): 970.
- [6] 元峰, 吴乃石. 粉防己碱对大鼠肺动脉高压影响的实验研究[J]. 黑龙江医学, 2010, 34(10): 737.
- [7] 凌冰, 哈木拉提, 刘晓燕, 等. 金鸡菊提取物对肾性高血压大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(10): 1448.
- [8] 刘玉峰. 心肌营养素 1 与慢性心力衰竭的研究新进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(4): 516.
- [9] 朱彬, 孙强, 刘惊今, 等. 心肌营养素-1 在柯萨奇病毒感染心肌细胞中的作用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(3): 227.
- [10] 韩红亚, 周玉杰, 卜聪亚, 等. 心肌营养素-1 与心血管系统关系的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(2): 165.

复智胶囊对血管性痴呆模型大鼠海马 神经元突触传递长时程增强的影响

张杰^{1,2}, 马云枝^{2*}, 朱筱彬³, 杨泽锋³, 刘政伟³

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 河南中医学院第一附属医院, 郑州 450008;
3. 河南中医学院, 郑州 450008)

[摘要] 目的: 观察复智胶囊对血管性痴呆大鼠海马神经元突触传递长时程增强(long-term potentiation, LTP)的影响。方法: SPF级雄性SD大鼠采用双侧颈总动脉永久结扎法(2-VO)制备血管性痴呆大鼠模型。选取造模成功的大鼠, 随机分为模型组、多奈哌齐($0.52 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig)组、复智胶囊高、低剂量($6.30, 3.15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, ig)组。并设假手术对照组。连续ig 4周后, 采用Morris水迷宫检测实验大鼠的学习记忆能力, 同时采用LTP诱导法检测大鼠海马齿状回高频刺激诱发的群峰电位(population spike, PS)幅值变化, 采用免疫组化检测海马N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)免疫阳性细胞的表达。结果: 与假手术组相比, 造模术后的大鼠学习记忆能力均有下降, 逃避潜伏期和游泳路程明显延长, 撤除平台后跨越原平台次数明显减少, 高频电刺激后海马神经元齿状回PS增幅明显下降, 海马NMDA免疫阳性细胞数明显减少, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而与模型组相比, 复智胶囊高、低剂量组和多奈哌齐组大鼠学习记忆能力均有改善, 逃避潜伏期和游泳路程均有缩短, 跨越原平台次数明显增多, 海马神经元齿状回PS增幅明显升高, 海马NMDA免疫阳性细胞数明显增多, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 复智胶囊通过增加海马NMDA阳性细胞表达, 提高海马神经元齿状回PS增幅, 改善大鼠学习记忆能力, 对血管性痴呆模型大鼠海马神经元突触传递长时程增强有明显的改善作用。

[关键词] 血管性痴呆; 复智胶囊; 学习记忆能力; N-甲基-D-天门冬氨酸; 长时程增强

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0155-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110155

Effect of Fuzhi Capsule on Long-term Potentiation of Hippocampus Neuronal Cell of Rats with Vascular Dementia

ZHANG Jie^{1,2}, MA Yun-zhi^{2*}, ZHU Xiao-bin³, YANG Ze-feng³, LIU Zheng-wei³

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
2. The First Affiliated Hospital, Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Zhengzhou 450008, China;

[收稿日期] 20121231(014)

[基金项目] 河南省中医药科研专项课题(2013ZY01011), 河南省科技创新人才基金项目(094200510012)

[第一作者] 张杰, 医学博士, 医师, 从事中医药防治脑血管疾病研究, Tel: 13939026891, E-mail: jie830@163.com

[通讯作者] * 马云枝, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治脑病的研究, Tel: 0371-66221817; E-mail: mayunzhi6688@sohu.com

- [11] López-Andrés N, Rousseau A, Akhtar R, et al. Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction [J]. Hypertension, 2012, 60(2): 563.
- [12] López N, Varo N, Díez J, et al. Loss of myocardial LIF receptor in experimental heart failure reduces cardiotrophin-1 cytoprotection; A role for neurohumoral

- agonists [J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(3): 536.
- [13] González A, Ravassa S, Loperena I, et al. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure [J]. J Hypertens, 2007, 25(10): 2148.

[责任编辑 聂淑琴]