



· 论著 ·

自发性高血压大鼠左心室心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂、转化生长因子 $\beta 1$ 表达情况及其与室性心律失常易感性的关系研究

梁宇明, 何燕

【摘要】 背景 动物实验研究表明, 左心室心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂 (BAMBI) 表达上调可对抗转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的致心肌纤维化作用, 而心肌纤维化又与室性心律失常 (VA) 密切相关, 因此推测 BAMBI 和 TGF- $\beta 1$ 可能参与了高血压患者 VA 的发生发展过程。目的 分析自发性高血压大鼠左心室心肌组织 BAMBI、TGF- $\beta 1$ 表达情况及其与 VA 易感性的关系。方法 2018 年 7 月—2019 年 7 月, 选取 6 只 14 周龄雄性 Wistar 大鼠作为对照组, 6 只与 Wistar 大鼠同源的雄性自发性高血压大鼠作为实验组; 两组大鼠均饲养至 22 周龄。比较两组大鼠 22 周龄时收缩压、心率、心脏彩超检查结果 [包括左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室射血分数 (LVEF) 及左心室短轴缩短率 (LVFS)]、VA 诱发成功率, 左心室心肌组织 BAMBI、TGF- $\beta 1$ mRNA 及其相对表达量。结果 两组大鼠 22 周龄时心率和 LVEDD 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 实验组大鼠 22 周龄时收缩压高于对照组, LVESD 大于对照组, LVEF 和 LVFS 低于对照组 ($P<0.05$)。实验组大鼠 22 周龄时 VA 诱发成功率高于对照组 ($P<0.05$)。实验组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 BAMBI 和 TGF- $\beta 1$ mRNA 及其相对表达量均高于对照组 ($P<0.05$)。结论 22 周龄自发性高血压大鼠左心室心肌组织中 BAMBI 和 TGF- $\beta 1$ 表达上调可导致心肌纤维化加重、左心室重构, 进而增加 VA 易感性。

【关键词】 高血压; 骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂; 转化生长因子 $\beta 1$; 心律失常; 大鼠

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.012

梁宇明, 何燕. 自发性高血压大鼠左心室心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂、转化生长因子 $\beta 1$ 表达情况及其与室性心律失常易感性的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (5): 61-65, 71. [www.syxnf.net]

LIANG Y M, HE Y. Expressions of BAMBI and TGF- $\beta 1$ in left ventricular myocardial tissue and their relations to susceptibility of ventricular arrhythmia in spontaneously hypertensive rats [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (5): 61-65, 71.

Expressions of BAMBI and TGF- $\beta 1$ in Left Ventricular Myocardial Tissue and Their Relations to Susceptibility of Ventricular Arrhythmia in Spontaneously Hypertensive Rats LIANG Yuming, HE Yan

Department of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: HE Yan, E-mail: hyxjwxy@126.com

【Abstract】 **Background** Animal studies showed that, up-regulated expression of BAMBI in left ventricular myocardium can counteract the myocardial fibrosis caused by TGF- $\beta 1$, however myocardial fibrosis is closely related to ventricular arrhythmia (VA), therefore it is being speculated that BAMBI and TGF- $\beta 1$ may be involved in the occurrence and development of VA in patients with hypertension. **Objective** To analyze the expressions of BAMBI and TGF- $\beta 1$ in left ventricular myocardial tissue and their relations to susceptibility of VA in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** From July 2018 to July 2019, a total of six 14 week-old male Wistar rats were selected as control group, meanwhile six 14 week-old homologous male SHR rats were selected as experiment group; rats in the two groups were raised to 22 week-old. SBP, heart rate, color Doppler echocardiography examination results (including LVEDD, LVESD, LVEF and LVFS), success rate of induction of VA, BAMBI and TGF- $\beta 1$ mRNA and their relative expression quantity in left ventricular myocardial tissue were compared between the two groups at 22 weeks old. **Results** There was no statistically significant difference in heart rate or LVEDD between the two groups at 22 weeks old ($P>0.05$); SBP in experiment group was statistically significantly higher than that in control group, LVESD in experiment group was statistically significantly greater than that in control group,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760061)

530021 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院老年心内科

通信作者: 何燕, E-mail: hyxjwxy@126.com

while LVEF and LVFS in experiment group were statistically significantly lower than those in control group ($P<0.05$). Success rate of induction of VA in experiment group was statistically significantly higher than that in control group at 22 weeks old ($P<0.05$). BAMBI and TGF- β 1 mRNA and their relative expression quantity in left ventricular myocardial tissue in experiment group were statistically significantly higher than those in control group at 22 weeks old, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Expressions of BAMBI and TGF- β 1 in left ventricular myocardial tissue are up-regulated in 22 week-old SHR, which may lead to the aggravation of myocardial fibrosis and the reconstruction of left ventricle, result in increase of the susceptibility of VR.

【Key words】 Hypertension; Bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor; Transforming growth factor beta 1; Arrhythmia; Rats

骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂 (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI) 是一种广泛存在于心肌细胞的跨膜蛋白, 可参与调控转化生长因子 β (TGF- β) 的表达。既往研究表明, BAMBI 可负反馈调节 TGF- β 信号通路, 下调 TGF- β 表达并参与与 TGF- β 表达密切相关的生理病理过程^[1]。TGF- β 是分泌型多肽信号分子, 在哺乳动物中存在多种亚型, 其中 TGF- β 1 亚型功能最为强大且分布最为广泛。既往研究表明, TGF- β 可导致左室心肌纤维化、心功能降低, 进而参与左室重构^[2]。临床研究发现, 人体心脏处于压力负荷状态时, 心脏组织 BAMBI 表达升高^[3]。动物实验发现, 小鼠心脏处于压力负荷状态时, 左心室 BAMBI 表达上调以对抗 TGF- β 1 的致纤维化作用, 进而抑制左室重构, 发挥心脏保护作用^[3]。因此, BAMBI 和 TGF- β 1 均介导压力负荷下左室心肌纤维化进程, 参与左室重构, 而心肌纤维化又与室性心律失常 (ventricular arrhythmias, VA) 的发生密切相关^[4]。本研究旨在分析自发性高血压大鼠左室心肌组织 BAMBI、TGF- β 1 表达情况及其与 VA 易感性的关系, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 2018 年 7 月—2019 年 7 月, 选取 6 只 14 周龄雄性 Wistar 大鼠作为对照组, 6 只与 Wistar 大鼠同源的雄性自发性高血压大鼠作为实验组, 两组大鼠均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 体质量 300~340 g。所有大鼠饲养至 22 周龄, 饲养环境: 温度 15~25 °C, 每笼 3~5 只大鼠, 以普通干饲料喂养, 不限饮水, 光照-黑暗各 12 h 交替进行。每日固定时间通过鼠尾测压计检测大鼠心率、血压, 以 Wistar 大鼠收缩压 ≤ 140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)、自发性高血压大鼠收缩压 ≥ 160 mm Hg 为满足实验要求。

1.2 主要试剂与仪器

1.2.1 主要试剂 无水乙醇和二甲苯购自国药集团化学试剂有限公司, 柠檬酸 (pH 值为 6.0) 抗原修复液、磷酸盐缓冲液 (PBS)、苏木素染液、苏木素分化液、苏木素返蓝液及 DAB 显色试剂购自武汉赛维尔生物科技有限公司, BAMBI 一抗、TGF- β 1 一抗及山羊抗兔免疫球蛋白 G (IgG) 二抗购自 Abcam 公司, SYBR

GREEN qPCR Super Mix 购自 Invitrogen 公司, ImProm-IITM Reverse Transcription System、dNTP、Random Primer、M-MLV、DNase、RNasin Ribonuclease Inhibitor 购自美国 Promega 公司, BCA 法蛋白含量检测试剂盒、磷酸酶抑制剂购自南京凯基生物发展有限公司, 蛋白预染 Marker 购自 Thermo 公司, SDS、甘油、 β -巯基乙醇、过硫酸铵购自北京鼎国生物技术有限责任公司, 30% 丙烯酰胺溶液购自上海申能博彩生物科技有限公司, 显影粉购自天津市世纪奥博商贸有限公司。

1.2.2 主要仪器 智能无创血压计购自北京软隆生物技术有限公司 (型号: BP-2010A), 生物信号采集仪器购自安徽正华生物仪器设备有限公司 (型号: MD3000), 彩色多普勒 B 超仪购自意大利百胜公司 (型号: MyLabSeven), 脱水机 (型号: JJ-12J)、包埋机 (型号: JB-P5) 购自武汉俊杰电子有限公司, 病理切片机 (型号: RM2016) 购自上海徕卡仪器有限公司, 脱色摇床 (型号: TSY-B)、涡旋混合器 (型号: MX-F) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司, 免疫组化笔 (型号: GT1001) 购自 Genetech 公司, ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪购自美国爱普拜斯公司, 核酸蛋白测定仪 (型号: 22331 Hamburg) 购自德国 Eppendorf 公司, 垂直电泳槽 (型号: VE180)、转移电泳槽 (型号: VE186) 购自上海天能科技有限公司, 电泳仪 (型号: BG-Power 600i) 购自北京百晶生物技术有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 收缩压和心率检测方法 22 周龄时采用鼠尾测压计检测两组大鼠收缩压及心率, 每只大鼠在安静状态下检测 3 次并取平均值。

1.3.2 心脏彩超检查 两组大鼠均于 22 周龄时进行心脏彩超检查, 具体操作如下: 大鼠给予 10% 水合氯醛行腹腔注射诱导麻醉, 后剔除大鼠胸壁毛, 于大鼠左侧胸骨旁取左心长轴和左心室乳头肌短轴, 采用彩色多普勒 B 超仪检测左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室射血分数 (LVEF) 及左心室短轴缩短率 (LVFS)。

1.3.3 VA 诱发实验 两组大鼠均于心脏彩超检查完毕后进行 VA 诱发实验, 具体操作如下: 大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛诱导麻醉, 后固定于实验台, 四肢皮下连

接Ⅱ导联心电图(MD3000生物信号采集处理系统),之后将食管电极经食管插入至能捕获心室心电图的位置,电极尾端连接生物信号采集处理系统,通过刺激仪发出脉冲波以起搏左心室,脉冲波电压10 V,电流50 Hz,刺激时间60 s/次,重复两次,需要注意的是第2次电刺激前需确认大鼠心率已恢复至正常。以VA持续时间>2 s为VA诱发成功,VA持续时间>30 s为持续性VA^[5]。

1.3.4 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR) 采用RT-qPCR检测两组大鼠22周龄时左心室心肌组织BAMBI、TGF- β 1 mRNA相对表达量,具体操作如下:每组选取3只大鼠,安乐死后立即取出心脏,剪下左心室心肌组织约100 mg,加入1 ml预冷的Trizol并在冰上充分研磨,提取总RNA,后将提取的总RNA反转录为cDNA并置于-20℃冰箱中保存待测。采用Primer 5.0设计引物并由生工生物工程(上海)股份有限公司合成引物,采用SYBR GREEN qPCR Super Mix检测目的基因mRNA相对表达量,反应条件:50℃ 2 min, 95℃ 2 min, 95℃ 15 s, 60℃ 32 s读板,共进行40个循环;融解曲线:温度65~95℃。以GAPDH为内参,按照 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算各目的基因mRNA相对表达量,实验重复3次并取平均值。BAMBI、TGF- β 、GAPDH引物序列及大小见表1。

表1 BAMBI、TGF- β 1、GAPDH引物序列及大小

Table 1 Primer sequence and size of BAMBI, TGF- β 1 and GAPDH

基因	上游引物	下游引物	大小(bp)
BAMBI	5' -GCAATTACCG AGGACTGCATGA-3'	5' -TCCTGCACCTTAG TGATGAGGTTTC-3'	112
TGF- β 1	5' -CATTGCTGT CCCCTGCAGA-3'	5' -AGGTAACGCCA GGAATTGTGCTA-3'	103
GAPDH	5' -ACCACAGTCC ATGCCATCAC-3'	5' -TCCACCACC CTGTTGCTG-3'	168

注: BAMBI=骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂, TGF- β 1=转化生长因子 β 1

1.3.5 Western blotting 采用Western blotting检测两组大鼠22周龄时左心室心肌组织BAMBI、TGF- β 1相对表达量,具体操作如下:每组选取3只大鼠,安乐死后立即取出心脏,将剪下的左心室心肌组织(约100 mg)剪碎并按照20 mg : 150~250 μ l的比例加入裂解液,采用匀浆器匀浆直至其完全裂解。裂解后的样品于4℃环境下12 000 $\times$ g离心15 min,取上清液进行蛋白质定量检测,然后置于-80℃冰箱中保存。采用12%聚丙烯酰胺凝胶电泳后将蛋白转移至PVDF膜上,置于5%脱脂奶粉中4℃过夜,分别加入一抗(1 : 500稀释的BAMBI抗体和1 : 2 000稀释的TGF- β 1抗体)和1 : 1 500稀释的 β -actin抗体,4℃孵育过夜。采用TBST洗涤3次,后加入1 : 1 500稀释的山羊抗兔IgG

二抗并于室温下孵育1 h,然后采用TBST洗膜3次。将膜与ECL反应1~5 min后曝光于感光胶片上,显影、定影。BAMBI、TGF- β 1相对表达量=目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值。

1.3.6 免疫组化染色法 将两组大鼠安乐死后剪下的左心室心肌组织用10%中性甲醛溶液固定,然后进行常规石蜡包埋,切片,厚度大约为4 μ m,将石蜡切片常规脱蜡至水,采用免疫组化染色法定性观察左心室心肌组织中BAMBI、TGF- β 1表达情况,具体如下:(1)抗原修复:将组织切片置于盛满柠檬酸抗原修复缓冲液的修复盒中,并置于微波炉内进行抗原修复,自然冷却后将玻片置于PBS(pH值为7.4)中,在脱色摇床上晃动洗涤3次,5 min/次。(2)阻断内源性过氧化物酶:切片放入3%双氧水溶液,室温避光孵育25 min,然后将玻片置于PBS中,在脱色摇床上晃动洗涤3次,5 min/次。(3)血清封闭:在组化圈内滴加3% BSA均匀覆盖组织,室温封闭30 min。(4)加一抗。(5)加二抗。(6)DAB显色:将玻片置于PBS中,在脱色摇床上晃动洗涤3次,5 min/次,切片稍甩干后在组化圈内滴加新鲜配制的DAB显色液,显微镜下控制显色时间,阳性为棕黄色,自来水冲洗切片终止显色。(7)复染细胞核:苏木素复染3 min左右,自来水冲洗,苏木素分化液分化数秒,自来水冲洗,苏木素返蓝液返蓝,流动水冲洗。(8)脱水封固。(9)显微镜镜检:图像采集分析。(10)苏木素复染:细胞核为蓝色, BAMBI、TGF- β 1阳性表达为棕黄色。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 收缩压、心率及心脏彩超检查结果 两组大鼠22周龄时心率和LVEDD比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);实验组大鼠22周龄时收缩压高于对照组,LVESD大于对照组,LVEF和LVFS低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表2)。

2.2 VA诱发成功率 对照组大鼠22周龄时VA诱发成功率为16.7%(2/12);实验组大鼠22周龄时VA诱发成功率为66.7%(8/12),其中持续性VA诱发成功率为25.0%(2/8)。实验组大鼠22周龄时VA诱发成功率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.286$, $P = 0.038$,见图1)。

2.3 BAMBI和TGF- β 1 mRNA及其相对表达量 实验组大鼠22周龄时左心室心肌组织BAMBI、TGF- β 1 mRNA及其相对表达量均高于对照组,差异有统计学意义

义 ($P < 0.05$, 见表 3、图 2)。

2.4 免疫组化染色法结果 免疫组化染色法结果显示, BAMBI 和 TGF- β 1 主要在细胞质中表达, 且实验组大鼠左心室心肌组织 BAMBI 和 TGF- β 1 阳性表达多于对照组, 见图 3。

表 2 两组大鼠 22 周龄时收缩压、心率及心脏彩超检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of SBP, heart rate and color Doppler echocardiography examination results between the two groups at 22 weeks old

组别	只数	收缩压 (mm Hg)	心率 (次/min)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LVEF (%)	LVFS (%)
对照组	6	122 ± 11	449 ± 96	6.1 ± 0.5	2.7 ± 0.2	89.0 ± 2.8	54.0 ± 3.9
实验组	6	179 ± 8	461 ± 35	6.3 ± 0.7	3.3 ± 0.5	84.3 ± 2.9	48.2 ± 3.1
<i>t</i> 值		10.31	0.28	0.48	2.67	-2.87	-2.88
<i>P</i> 值		<0.001	0.789	0.643	0.023	0.017	0.016

注: LVEDD=左心室舒张末期内径, LVESD=左心室收缩末期内径, LVEF=左心室射血分数, LVFS=左心室短轴缩短率

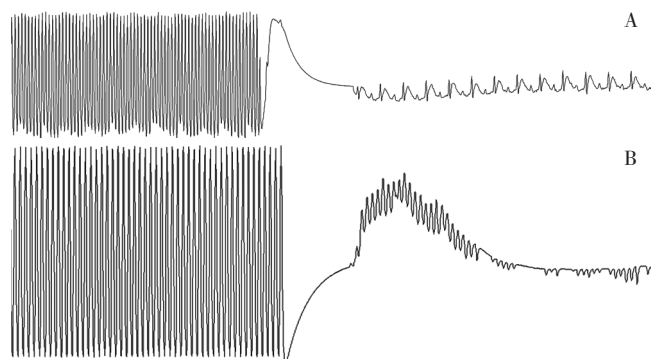
表 3 两组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 BAMBI、TGF- β 1 mRNA 及其相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of BAMBI and TGF- β 1 mRNA and their relative expression quantity in left ventricular myocardial tissue between the two groups at 22 weeks old

组别	只数	BAMBI mRNA	TGF- β 1 mRNA	BAMBI	TGF- β 1
对照组	3	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.01
实验组	3	9.24 ± 0.39	4.23 ± 0.48	5.36 ± 0.04	4.03 ± 0.03
<i>t</i> 值		35.85	11.76	167.40	142.80
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

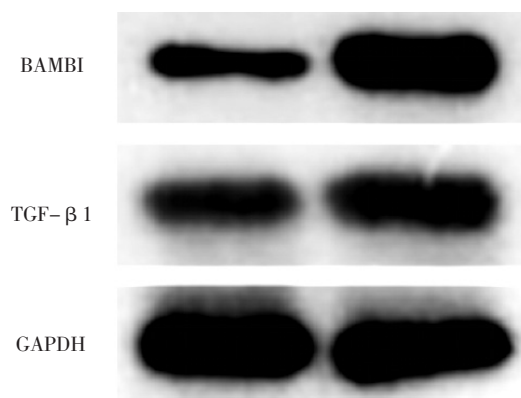
《中国心血管病报告 2015》显示, 我国高血压患者人数高达 2.7 亿, 高血压患者数量庞大^[6]。高血压与 VA 密切相关: 高血压主要通过引起血流动力学改变、神经内分泌因素、心室重构 (如心肌纤维化) 等机制而引发 VA^[7]; VA 除引起血流动力学障碍外, 还可导致高血压患者心脏机械功能恶化, 加重高血压患者病情。因此, 防治高血压患者发生 VA 尤为重要, 而《高血压



注: A 为室性心律失常诱发失败心电图表现, B 为室性心律失常诱发成功心电图表现

图 1 VA 诱发实验心电图表现

Figure 1 ECG performance of VA induced experiment

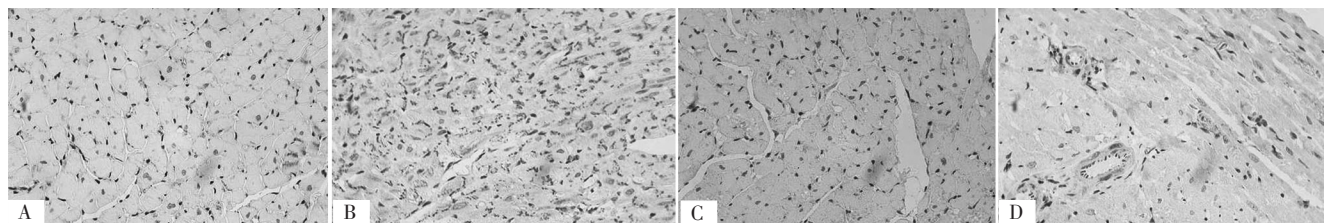


注: BAMBI=骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂, TGF- β 1=转化生长因子 β 1

图 2 两组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 BAMBI、TGF- β 1 电泳图
Figure 2 Electrophoretogram for BAMBI and TGF- β 1 in left ventricular myocardial tissue in the two groups at 22 weeks old

与心律失常 2017 年欧洲专家共识》曾指出, 降低心肌纤维化是高血压合并 VA 治疗急需解决的问题之一^[8]。

目前研究表明, 心脏压力超负荷状态下心肌组织 BAMBI 表达上调, 并通过下调 TGF- β 1 表达而对抗心肌纤维化, 进而发生与当前血流动力学负荷状况“平衡”的稳健重塑反应^[3]。但目前 BAMBI 对高血压左心室重构的影响及其与高血压后 VA 的关系研究报道少见,



注: A 为对照组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 BAMBI 表达情况, B 为实验组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 BAMBI 表达情况, C 为对照组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 TGF- β 1 表达情况, D 为实验组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 TGF- β 1 表达情况

图 3 两组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 BAMBI、TGF- β 1 表达情况 (免疫组化染色, $\times 400$, 扫描本文首页 OSID 码可见高清图)

Figure 3 Expressions of BAMBI and TGF- β 1 in left ventricular myocardial tissue in the two groups at 22 weeks old

本研究主要探讨了自发性高血压大鼠左心室心肌组织 BAMBI、TGF- β 1 表达情况及其与 VA 易感性的关系,旨在为高血压后 VA 的防治工作提供新的思路。

TGF- β 是公认的器官纤维化因子,其在心脏组织中的表达水平与心肌纤维化程度呈正相关^[9-10];BAMBI 作为 TGF- β 家族信号传导的负调节因子,可通过调节 TGF- β 在各个组织中的表达而参与调节与 TGF- β 相关的器官纤维化病理进程^[11-13]。本研究结果显示,实验组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 TGF- β 1 mRNA 及其相对表达量均高于对照组,提示 22 周龄自发性高血压大鼠左心室心肌组织中 TGF- β 1 表达上调。本研究结果还显示,实验组大鼠 22 周龄时 LVEF 大于对照组, LVEF 和 LVFS 低于对照组,提示 22 周龄自发性高血压大鼠发生心室重构及心脏收缩功能下降,分析其原因可能为 22 周龄自发性高血压大鼠左心室心肌组织中 TGF- β 1 表达上调引起左心室纤维化,进而导致心室重构及传导系统障碍,与既往研究结果相一致^[14-15];但 22 周龄自发性高血压大鼠 LVEF、LVFS 在参考范围内,与 LEGRICE 等^[16]研究结果一致,分析其原因可能与 22 周龄自发性高血压大鼠尚未进展到心脏功能失代偿期有关。本研究结果显示,实验组大鼠 22 周龄时 VA 诱发成功率高于对照组,提示 22 周龄自发性高血压大鼠 VA 易感性增加,分析其原因主要为 TGF- β 1 表达上调增加心肌纤维化发生风险,而心肌纤维化又是 VA 发生的重要原因^[17-19]。本研究结果还显示,实验组大鼠 22 周龄时左心室心肌组织 BAMBI mRNA 及其相对表达量均高于对照组,提示 22 周龄自发性高血压大鼠左心室心肌组织中 BAMBI 表达上调,与 VILLAR 等^[3]研究结果一致,分析其原因主要为心脏压力负荷导致左心室心肌组织 BAMBI 表达上调,而 BAMBI 表达上调可在一定程度上对抗 TGF- β 1 的致纤维化作用,具有心脏保护作用,因此 BAMBI、TGF- β 1 均介导了自发性高血压大鼠左心室心肌纤维化,进而参与左心室重构;但 BAMBI 表达上调较 TGF- β 1 表达上调更明显,具体原因尚需进一步探究。

综上所述,22 周龄自发性高血压大鼠左心室心肌组织中 BAMBI 和 TGF- β 1 表达上调可导致心肌纤维化加重、左心室重构,进而增加 VA 易感性,有望为高血压患者 VA 防治提供新的思路;但本实验动物数量较少,且未通过药物或病毒干预 BAMBI 表达而探究 BAMBI 对 TGF- β 信号通路的影响及其与 VA 的关系,这仍有待进一步研究。

作者贡献:梁宇明进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,数据收集、整理、分析,结果分析与解释,负责撰写论文,进行论文的修订;何燕负责文

章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ONICHTCHOUK D, CHEN Y G, DOSCH R, et al. Silencing of TGF- β signalling by the pseudoreceptor BAMBI [J]. *Nature*, 1999, 401 (6752): 480-485. DOI: 10.1038/46794.
- [2] LIU M, CHEN J, HUANG Y, et al. Triptolide alleviates isoprenaline-induced cardiac remodeling in rats via TGF- β 1/Smad3 and p38 MAPK signaling pathway [J]. *Pharmazie*, 2015, 70 (4): 244-250.
- [3] VILLAR A V, GARCÍA R, LLANO M, et al. BAMBI (BMP and activin membrane-bound inhibitor) protects the murine heart from pressure-overload biomechanical stress by restraining TGF- β signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (2): 323-335. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.11.007.
- [4] BUI A H, ROUJOL S, FOPPA M, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia [J]. *Heart*, 2017, 103 (3): 204-209. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309303.
- [5] 李华波, 陈世健, 胡建华, 等. 通心络对心肌梗死大鼠心室缝隙连接蛋白 43 重构及室性心律失常的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31 (2): 274-278. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.02.015.
- [6] 袁华, 安力彬. 《中国高血压患者教育指南》有效实施策略分析 [J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23 (8): 716-718.
- [7] NINIO D M, MURPHY K J, HOWE P R, et al. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16 (11): 1189-1194. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.50007.x.
- [8] 戴秋艳. 高血压与心律失常 2017 年欧洲专家共识解读 [J]. *内科理论与实践*, 2018, 13 (1): 20-23. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2018.01.005.
- [9] ZHANG G G, ZHANG S D, OUYANG X P. Changes of myocardial fibrotic indices and its mechanism in patients with ischemic cardiomyopathy [J]. *J Central South Univ Med Sci*, 2005, 30 (4): 410-412.
- [10] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (6): 325-338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
- [11] LIANG D, SONG Z, LIANG W, et al. Metformin inhibits TGF- β 1-induced MCP-1 expression through BAMBI-mediated suppression of MEK/ERK1/2 signalling [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24 (4): 481-488. DOI: 10.1111/nep.13430.
- [12] DATTAROY D, SETH R K, SARKAR S, et al. Sparstolonin B (SsnB) attenuates liver fibrosis via a parallel conjugate pathway involving P53-P21 axis, TGF- β signaling and focal adhesion that is TLR4 dependent [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 841: 33-48. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.040.

(下转第 71 页)

- Biochem, 1997, 30 (7): 517–525.DOI: 10.1016/s0009–9120(97) 00098–2.
- [17] WANG X, COLLINS H L, RANALLETTA M, et al.Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR–BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo [J]. J Clin Invest, 2007, 117 (8): 2216–2224.DOI: 10.1172/jci32057.
- [18] MULYA A, LEE J Y, GEBRE A K, et al.Minimal lipidation of pre–beta HDL by ABCA1 results in reduced ability to interact with ABCA1 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27 (8): 1828–1836.DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.142455.
- [19] TALL A R.Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero–protective effect of high density lipoproteins [J]. J Intern Med, 2008, 263 (3): 256–273. DOI: 10.1111/j.1365–2796.2007.01898.x.
- [20] ZHAO Y, VAN BERKEL T J, VAN ECK M.Relative roles of various efflux pathways in net cholesterol efflux from macrophage foam cells in atherosclerotic lesions [J]. Curr Opin Lipidol, 2010, 21 (5): 441–453.DOI: 10.1097/MOL.0b013e32833dedaa.
- [21] 韩婕, 叶平.对升高血浆高密度脂蛋白胆固醇水平的新认识[J].中华心血管病杂志, 2017, 45 (2): 99–101.
- [22] RADER D J.Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies[J]. J Clin Invest, 2006, 116 (12): 3090–3100.DOI: 10.1172/JCI30163.
- [23] LEWIS G F, RADER D J.New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport [J]. Circ Res, 2005, 96 (12): 1221–1232.DOI: 10.1161/01.RES.0000170946.56981.5c.
- [24] RADER D J, PURÉ E.Lipoproteins, macrophage function, and atherosclerosis: beyond the foam cell?[J]. Cell Metab, 2005, 1 (4): 223–230.DOI: 10.1016/j.cmet.2005.03.005.
- [25] FIELDING C J, FIELDING P E.Cellular cholesterol efflux [J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1533 (3): 175–189.DOI: 10.1016/s1388–1981 (01) 00162–7.
- [26] BIRJMOHUN R S, HUTTEN B A, KASTELEIN J J, et al.Increasing HDL cholesterol with extended–release nicotinic acid: from promise to practice [J]. Neth J Med, 2004, 62 (7): 229–234.
- [27] TAYLOR B A, THOMPSON P D.Muscle–related side–effects of statins: from mechanisms to evidence–based solutions [J]. Curr Opin Lipidol, 2015, 26 (3): 221–227.DOI: 10.1097/MOL.0000000000000174.
- [28] DIMARCO D M, FERNANDEZ M L.The regulation of reverse cholesterol transport and cellular cholesterol homeostasis by MicroRNAs [J]. Biology (Basel), 2015, 4 (3): 494–511. DOI: 10.3390/biology4030494.
- [29] PORTIOLI SILVA E P, PERES C M, ROBERTO MENDONÇA J, et al.NBD–cholesterol incorporation by rat macrophages and lymphocytes: a process dependent on the activation state of the cells [J]. Cell Biochem Funct, 2004, 22 (1): 23–28.DOI: 10.1002/cbf.1048.
- [30] OUT R, HOEKSTRA M, HILDEBRAND R B, et al.Macrophage ABCG1 deletion disrupts lipid homeostasis in alveolar macrophages and moderately influences atherosclerotic lesion development in LDL receptor–deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26 (10): 2295–2300.DOI: 10.1161/01.ATV.0000237629.29842.4c.

(收稿日期: 2019–12–11; 修回日期: 2020–04–08)

(本文编辑: 刘新蒙)

(上接第 65 页)

- [13] TAO L, XUE D, SHEN D, et al.Microrna–942 mediates hepatic stellate cell activation by regulating BAMBI expression in human liver fibrosis [J]. Arch Toxicol, 2018, 92 (9): 2935–2946. DOI: 10.1007/s00204–018–2278–9.
- [14] MENG Z, LI H Y, SI C Y, et al.Asiaic acid inhibits cardiac fibrosis throughNrf2/HO–1 and TGF– β 1/Smads signaling pathways in spontaneous hypertension rats [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105712.DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105712.
- [15] HOU X, GAO B, HAN Q, et al.Acetyl–11–keto– β –boswellic acid alleviates myocardial fibrosis injury by inhibiting the TGF– β 1/Smads pathway and activating the Nrf2/HO–1 pathway [J]. Minerva Med, 2019. [Epub ahead of print]. DOI: 10.23736/S0026–4806.19.06185–8.
- [16] LEGRICE I J, POPE A J, SANDS G B, et al.Progression of myocardial remodeling and mechanical dysfunction in the spontaneously hypertensive rat [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 303 (11): H1353–1365.DOI: 10.1152/ajpheart.00748.2011.
- [17] BEKAR L, KALÇIK M, KILCI H, et al.Presence of fragmented QRS May be associated with complex ventricular arrhythmias in patients with essential hypertension [J]. J Electrocardiol, 2019, 55: 20–25.DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.04.009.
- [18] GUSAROV G V, MOROSHKIN V S.The connection between late ventricular potentials and ventricular arrhythmias in hypertension patients with different forms of myocardial hypertrophy [J]. Ter Arkh, 1998, 70 (8): 48–52.
- [19] 郭秋红, 张一昕, 赵淑明, 等.葶苈生脉方对心衰大鼠心肌纤维化及 TGF– β 1 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (4): 585–587.

(收稿日期: 2020–02–16; 修回日期: 2020–04–16)

(本文编辑: 谢武英)