

MicroRNA-195 与 TGF- β 1/Smads 信号通路在自发性高血压大鼠心脏重构中的作用

王文峰, 罗玉梅, 万新红

(广东省深圳市龙岗区人民医院心内科, 广东省深圳市 518172)

[关键词] 心脏重构; MiRNA-195; 转化生长因子 β 1; 自发性高血压大鼠; Smad; 贝那普利

[摘要] **目的** 探讨微小核糖核酸 195 (microRNA-195, miR-195)、转化生长因子 β 1/Smads (TGF- β 1/Smads) 信号转导通路及血管紧张素 II (Ang II) 在自发性高血压大鼠 (SHR) 心脏重构中的作用, 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物干预对 SHR 心脏形态结构及表达上述因子的影响。**方法** 以 8 周龄雄性 SHR 大鼠 16 只及 Wistar 大鼠 8 只为研究对象, 将 SHR 大鼠随机分为 SHR 贝那普利干预组 (SHR 干预组, $n=8$)、SHR 对照组 ($n=8$), Wistar 大鼠作为正常对照组; SHR 干预组大鼠予灌服贝那普利 10 mg/(kg·d), SHR 对照组大鼠和正常对照组大鼠予蒸馏水灌胃, 干预 8 周; 干预前后测鼠尾动脉血压, 干预 8 周后股动脉放血处死大鼠, HE 染色观察大鼠心脏形态学改变, 实时荧光定量多聚酶链式反应 (qRT-PCR) 法检测大鼠心脏中 miRNA-195 的表达, Western blot 检测转化生长因子 β 1 (transforming growth factor beta1, TGF- β 1)、血管紧张素 II (Ang II)、Smad 蛋白 3 (small mother against decapentaplegic protein three, Smad3)、I 型胶原 (Col-I) 和 III 型胶原 (Col-III) 蛋白表达水平。**结果** SHR 大鼠心脏 miRNA-195、Ang II、TGF- β 1、Smad3、Col-I 及 Col-III 的表达量均高于 Wistar 大鼠 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$), SHR 干预组大鼠心肌细胞较 SHR 对照组明显变小, 细胞排列较其紧密有序, miRNA-195、Ang II、TGF- β 1、Smad3、Col-I 及 Col-III 表达量均明显降低 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。**结论** MiRNA-195 可能通过上调 Ang II 及 TGF- β 1/Smads 信号转导通路促进 SHR 心脏重构; 贝那普利干预可抑制 miRNA-195 表达, 可能通过下调 Ang II 及 TGF- β 1/Smads 信号转导通路抑制 SHR 心脏重构。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effectiveness of MicroRNA-195 and TGF- β 1/Smads Signalling Pathway in Cardiac Remodeling of Spontaneously Hypertensive Rats

WANG Wen-Feng, LUO Yu-Mei, and WAN Xin-Hong

(Department of Cardiology, People's Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

[KEY WORDS] Heart Remodeling; MiRNA-195; TGF- β 1; SHR; Smad; Benazepril

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effectiveness of microRNA-195 (miR-195), transforming growth factor- β 1/Smads (TGF- β 1/Smads) signal transduction pathway and angiotensin II (Ang II) in heart remodeling of spontaneously hypertensive rats (SHR), and the impact of morphology and expression of the above factors for angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) drugs intervention on spontaneously hypertensive rats (SHR) heart. **Methods** 16 male SHRs and 8 male Wistar rats were recruited in this study. 16 male SHRs were randomly divided into benazepril treatment group (SHR treatment group, 10mg/(kg·d), $n=8$) and control group (SHR control group, $n=8$). 8 Wistar rats were used as normal control group. What's more, rats in SHR control group and normal control group were fed with distilled water, rats in SHR treatment group with gavage of benazepril 10 mg/(kg·d). Eight weeks later, basal tail artery blood pressures of rats were measured. The morphologic changes of heart were examined with hematoxylin and eosin (HE) staining. The expression of transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), angiotensin II (Ang II), small mother against decapentaplegic pro-

[收稿日期] 2013-05-22

[基金项目] 广东省科技计划项目重大疾病防治及优生优育技术课题(20100309)

[作者简介] 王文峰, 硕士研究生, 医师, 研究方向为高血压的基础与临床, E-mail 为 732752873@qq.com。罗玉梅, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压的基础与临床, E-mail 为 360771021@qq.com。通讯作者万新红, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为高血压病的防治及心血管介入诊治, E-mail 为 wxinh@21cn.com。

tein three(Smad3), Collagen- I (Col- I) and Collagen-III (Col-III) proteins were detected by western blot. The expression of miRNA-195 were determined via Realtime polymerase chain reaction (qRT-PCR). **Results** Compared to the normal control groups, the miRNA-195, Ang II, TGF- β 1, Smad3, Col- I and Col-III were higher expressed in SHR treatment group and SHR control groups ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); Compared to the SHR control group, the cardiomyocyte of SB group becomes smaller and arranged more closely and orderly, the miRNA-195, Ang II, TGF- β 1, Smad3, Col- I and Col-III were significantly lower expressed ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusions** MiRNA-195 may have a role to stop the progress of cardiac remodeling through up-regulation of Ang II and TGF- β 1/Smads signal transduction pathway. The benazepril intervention may inhibit SHR cardiac remodeling as a result of inhibiting the expression of miRNA-195, through down-regulation of Ang II and TGF- β 1/Smads signal transduction pathway.

高血压(hypertension, HBP)是指在静息状态下动脉收缩压和/或舒张压增高($\geq 140/90$ mmHg),长期HBP常导致心血管重构。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在心血管的重构中扮演了关键角色。多研究表明TGF- β 1可能是诸多因素导致动脉硬化和心肌纤维化最后的共同的中介物之一^[1,2]。Smads家族是迄今为止唯一已被证明的受TGF- β 受体作用的底物^[3],其中Smad3是TGF- β 1信号传导通路中所必需的中介分子。多种研究提示微小核糖核酸195(miRNA-195)与心肌重构关系密切,可能成为高血压、缺血性心脏病等疾病的一个新的治疗靶点^[4-8]。Li等^[9]研究提示,miRNAs可能参与了异丙肾上腺素诱导的心肌细胞凋亡。王泽慧等^[10]通过构建miR-145慢病毒载体,结果显示感染miR-145慢病毒后可抑制血管平滑肌细胞表型转化。但目前对于miRNA-195在心血管重构中的作用及机制尚不清楚。研究表明贝那普利通过抑制血管紧张素II(angiotensin-converting enzyme inhibitor, Ang II)的生成,预防及抑制HBP状态下的心血管重构,降低由HBP导致的心血管疾病的发病率和死亡率^[11]。本研究旨在探讨MicroRNA-195、TGF- β 1/Smads信号通路及Ang II在SHR大鼠心脏重构中的作用,及贝那普利干预对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)大鼠心脏形态结构及表达心血管重构相关因子的影响,为降低高血压心血管事件及心血管疾病的发病率及死亡率提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

8周龄雄性SHR16只,体质量 210 ± 10 g,及Wistar大鼠8只,体质量 250 ± 10 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证编号:SCXK(京)2006-0009,SPF/VAF级,饲养于中南大学湘雅

二医院动物实验中心SPF级动物房,环境温度 $20 \sim 24^\circ\text{C}$,光照周期12/12小时,湿度55%~65%,自由饮水和标准实验室饮食,实验环境设施合格证号:医动字第20-001号。

1.2 药物、试剂及仪器

无创大鼠血压心率测定仪(型号:ALC-NIBP)产自上海奥尔科特生物科技有限公司;大鼠灌胃针(型号ZH06-T16)产自中西集团;RM2155型超薄石蜡切片机产自德国LEICA公司;AllegraTM 64R台式低温高速离心机产自德国Beckman公司;江苏捷达科技公司JEDA801病理图像分析系统;美国Media Cybernetics公司Image Pro plus病理图像分析软件;ABI-7500实时定量PCR仪产自美国ABI公司;PCR引物合成、miRNA逆转录及qRT-PCR试剂盒产自美国Invitrogen公司;TGF- β 1一抗、Angiotensin II一抗、Smad3一抗、Collagen I一抗、Collagen III一抗、二抗(羊抗兔)产自美国Assay Biotechnology公司;盐酸贝那普利片产自北京诺华制药有限公司,国药准字H20030514。

1.3 动物分组与干预

SHR大鼠随机分为SHR贝那普利干预组(SHR干预组)和SHR对照组,每组8只,Wistar大鼠8只作为正常对照组,以蒸馏水为溶剂配制贝那普利(北京诺华制药有限公司,国药准字H20030514)混悬液;SHR干预组大鼠用贝那普利混悬液灌胃,剂量为 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,正常对照组大鼠及SHR对照组大鼠用蒸馏水灌胃,共干预8周。

1.4 血压测定及心脏样本获得

各组大鼠于干预前及干预8周后处死前测量鼠尾动脉血压,采用无创大鼠血压心率测定仪(ALC-NIBP,上海奥尔科特生物科技有限公司)按照仪器说明书的要求测定大鼠安静清醒状态下鼠尾动脉收缩压与舒张压(mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),连测2次取平均值。测量后禁食过夜10小时,腹腔注射10%水合氯醛($1.5 \text{ mL}/100 \text{ g}$ 体重)麻醉,股动脉

放血处死各组大鼠,取出心脏,分离室间隔和左心室游离壁,剪成小块,取部分左心室游离壁,放入 4% 多聚甲醛溶液玻璃瓶中固定 24 h,常规脱水,石蜡包埋,切片厚度为 3~5 μm ,HE 染色,待病理学检测。其余组织大致分为两等分,分别装入组织保存管中液氮固定 30 min 后,随后转移致 -80°C 冰箱保存,待提取 RNA 及蛋白行生物学检测。

1.5 Western Blot 检测 TGF- β 1、Ang II、Smad3、Col-I、Col-III 蛋白表达水平

取 5 mg 组织裂解,收集各组裂解细胞,提取总蛋白,根据测定的蛋白浓度算出上样蛋白量,保证各组总蛋白量一致,在 100°C 加热 10 min 以使蛋白质变性。电泳,依预染蛋白 Marker 确定蛋白分子量标准,将蛋白转移至 PVDF 膜,5% 的脱脂奶粉 (TBST 配制) 封闭 2 h,加入一抗(稀释 400 倍),于 4°C 孵育过夜,选择合适的酶标二抗和稀释浓度(用含 0.5% 脱脂奶粉的 TBS 稀释),室温下孵育 1 h,洗膜后化学发光,得到胶片,拍照,阳性条带以 gel pro 4.0 软件分析显影条带。

1.6 实时定量 RT-PCR 检测 miRNA-195 表达水平

取 5 mg 组织提取 RNA,将提取的 RNA 中 2 μL 的标本稀释 50 倍后测定样品在 260 nm 和 280 nm 的吸收值, $\text{OD}_{260/280}$ 在 1.8~2.0 之间视为抽提的总 RNA 质量纯度较好。使用 Invitrogen 公司的 NcodeTM VILOTM miRNA cDNA Synthesis Kit 逆转录总 miRNA,合成 cDNA 文库。取 200 μL 新 EP 管,依次加入 5 \times Reaction

Mix 4 μL 、10 \times SuperScript^R Enzyme Mix 2 μL 、总 RNA 1 μg ,加 DEPC 水至 20 μL 反应体系,混匀点离后, 37°C 孵育 60 min 后,于 95°C 5min 变性逆转录酶,终止反应,置 4°C 冰水上骤冷,取 1 μL 进行 PCR 扩增。使用 Invitrogen 公司的 EXPRESS SYBR PremixERTM miRNA qRT-PCR Kit 试剂盒行 miRNA-195 的 qRT-PCR,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法对实时定量 PCR 结果进行分析。

1.7 统计学方法

所有实验数据均使用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行正态性和方差齐性检验,组间均数显著性检验用多个样本均数比较的方差分析及 LSD-t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前组间大鼠尾动脉血压比较

干预前,与正常对照组大鼠比较,SHR 对照组及 SHR 干预组大鼠尾动脉收缩压及舒张压均升高 ($P < 0.01$);与 SHR 对照组比较,SHR 干预组大鼠尾动脉收缩压及舒张压无统计学差别 ($P > 0.05$)。贝那普利干预 8 周后,与与正常对照组比较,SHR 对照组及 SHR 干预组大鼠尾动脉的收缩压与舒张压均明显高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);与 SHR 对照组比较,SHR 干预组大鼠尾动脉的收缩压与舒张压明显降低 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 1. 贝那普利干预前后组间大鼠尾动脉血压比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Table 1. Comparison of the rats tail artery blood pressure before and after Benazepril intervention in different groups

分 组	干预前收缩压	干预前舒张压	干预后收缩压	干预后舒张压
正常对照组	134.4 \pm 8.0	81.2 \pm 6.0	132.3 \pm 5.7	83.5 \pm 3.7
SHR 对照组	212.1 \pm 8.3 ^a	154.6 \pm 6.1 ^b	213.0 \pm 8.1 ^b	155.6 \pm 9.9 ^b
SHR 干预组	211.8 \pm 6.5 ^a	154.3 \pm 5.8 ^b	146.9 \pm 6.5 ^{ac}	119.0 \pm 3.2 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.01$, 与 SHR 对照组比较。

2.2 组间大鼠心脏形态结构比较

贝那普利干预 SHR 8 周后 HE 染色显示:正常对照组大鼠心肌细胞排列紧密有序,无肥大,细胞核无畸形;SHR 对照组大鼠心肌细胞排列疏松、紊乱,细胞肥大,胞核变圆畸形,单位视野内细胞核的数量明显减少;与 SHR 对照组相比,SHR 干预组大鼠心肌细胞变小,细胞排列较紧密有序,单位视野内细胞核的数量增多(图 1)。

2.3 组间心脏 miRNA-195 表达比较

贝那普利干预 8 周后,与正常对照组大鼠比较,SHR 对照组、SHR 干预组大鼠心脏表达 miRNA-195 均明显升高 ($P < 0.01$);与 SHR 对照组比较,SHR 干预组大鼠心脏表达 miRNA-195 降低 ($P < 0.01$; 图 2)。

2.4 组间 Ang II 蛋白表达比较

贝那普利干预 8 周后,与正常对照组比较,SHR 对照组、SHR 干预组大鼠心脏表达 AngII 蛋白均明显升高 ($P < 0.01$);与 SHR 对照组比较,SHR 干预组大鼠心脏表达 AngII 蛋白显著降低 ($P < 0.01$; 图 3)。

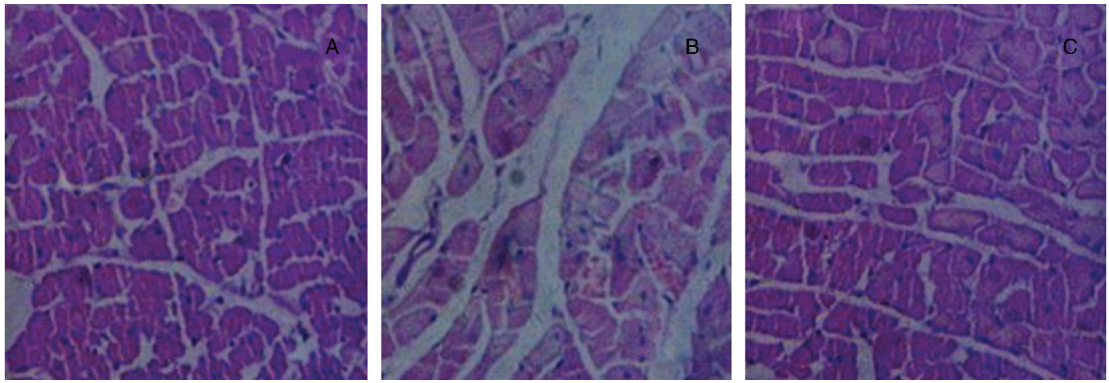


图 1. 各组心脏组织形态学比较 HE 染色 图中标尺为 25 μm ; A 为正常对照组, B 为 SHR 对照组, C 为 SHR 干预组。

Figure 1. Comparison of cardiac tissue morphology in different groups

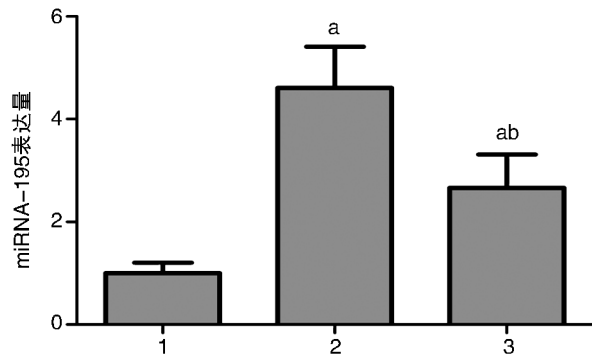


图 2. 干预后组间大鼠心脏 miRNA-195 表达量 1 为正常对照组, 2 为 SHR 对照组, 3 为 SHR 干预组。a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 SHR 对照组比较。

Figure 2. The miRNA-195 expression of rat's heart after intervention in different groups

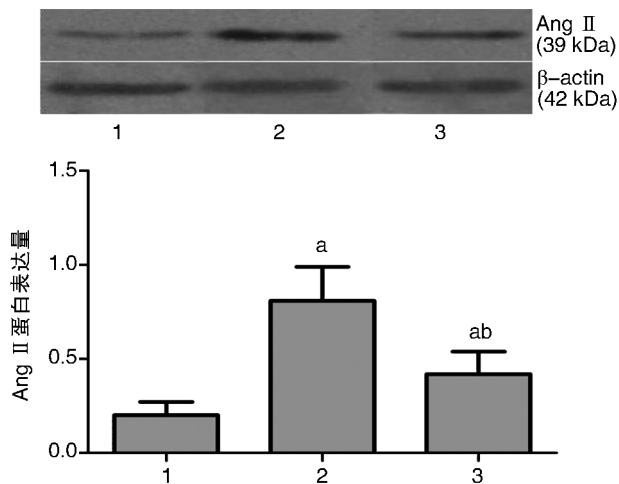


图 3. 干预后组间大鼠心脏 Ang II 蛋白表达量 1 为正常对照组, 2 为 SHR 对照组, 3 为 SHR 干预组。a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 SHR 对照组比较。

Figure 3. The Ang II protein expression of rat's heart after intervention in different groups

2.5 组间 TGF- β 1/Smad3 蛋白表达比较

贝那普利干预 8 周后, 与正常对照组比较, SHR 对照组、SHR 干预组大鼠心脏表达 TGF- β 1/Smad3 蛋白均明显升高 ($P < 0.01$); 与 SHR 对照组比较, SHR 干预组大鼠心脏表达 TGF- β 1/Smad3 蛋白均降低 ($P < 0.05$; 图 4)。

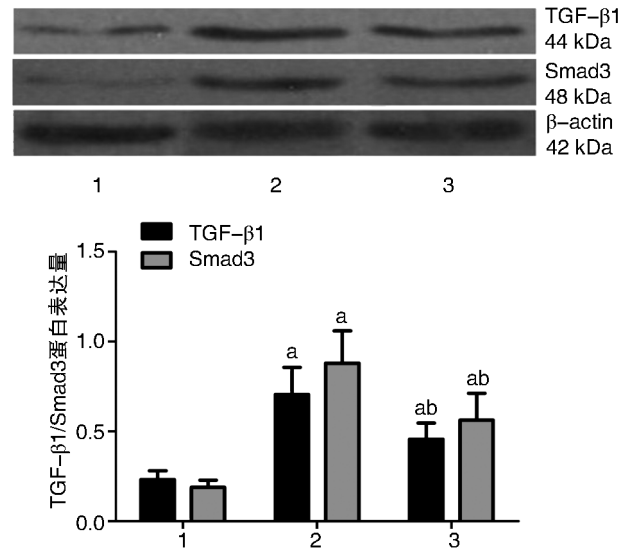


图 4. 干预后组间大鼠心脏 TGF- β 1/Smad3 蛋白表达量

1 为正常对照组, 2 为 SHR 对照组, 3 为 SHR 干预组。a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 SHR 对照组比较。

Figure 4. The TGF- β 1/Smad3 protein expression of rat's heart after intervention in different groups

2.6 组间 Col-I/Col-III 蛋白表达比较

贝那普利干预 8 周后, 与正常对照组比较, SHR 对照组大鼠心脏表达 Col-I/Col-III 蛋白均明显升高 ($P < 0.01$), SHR 干预组大鼠心脏表达 Col-III 蛋白升高 ($P < 0.05$), SHR 干预组大鼠心脏表达 Col-I 蛋白无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 SHR 对照组比

较,SHR 干预组大鼠心脏表达 Col- I / Col-III 蛋白均降低($P < 0.05$;图 5)。

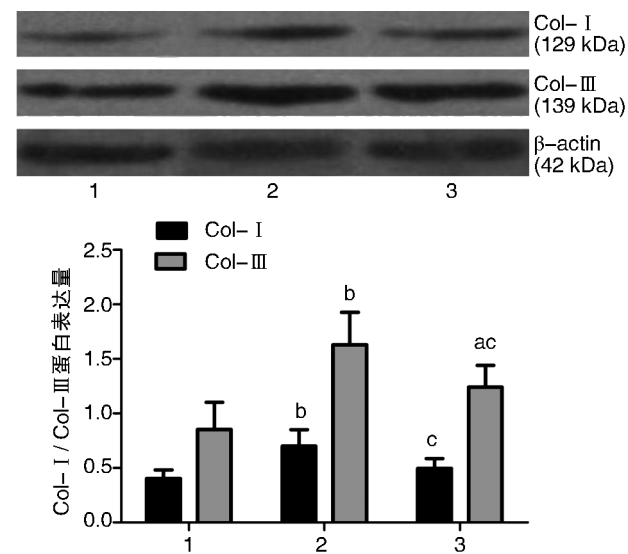


图 5. 干预后组间大鼠心脏 Col- I / Col-III 蛋白表达量 1 为正常对照组,2 为 SHR 对照组,3 为 SHR 干预组。a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$,与正常对照组比较;c 为 $P < 0.05$,与 SHR 对照组比较。

Figure 5. The Col- I / Col-III protein expression of rat's heart after intervention in different groups

3 讨论

现在观点认为,神经激素-细胞因子系统的长期、慢性激活促进了心肌重构,加重心肌损伤和心功能恶化,并形成恶性循环。高血压患者心脏重构主要表现为心脏扩大,室壁肥厚,心肌细胞肥大,细胞数量减少,细胞胞外基质、胶原纤维增多,心肌顺应性下降,舒张功能降低。胶原纤维是细胞外基质的主要成分,其中以 I、III 型胶原的含量最多。TGF- β 是重要的致纤维化的细胞因子,其表达上调可使成纤维细胞增殖活化及促进胶原等细胞外基质合成相关的基因表达,促进心肌重构,其中 TGF- β 1 是作用最强的一种,它通过信使 Smads 蛋白家族将生物信号从细胞质传入细胞核内,与 Smads 蛋白家族共同调节它们的靶基因转录。在 Smads 蛋白家族中,Smad3 是 TGF- β 1 信号传导通路中所必需的中介分子。

本研究结果显示 SHR 在未进行干预的情况下,与正常对照组大鼠相比,其收缩压和舒张压显著升高,心肌细胞排列紊乱,细胞肥大,胞核变圆畸形,单位视野内细胞核的数量明显减少,证实 SHR 心脏存在典型的高血压心脏重构的特征性改变。与正常对照组大鼠相比,SHR 对照组表达 Col- I 和 Col-

III 明显升高,同时 Ang II、TGF- β 1、Smad3 蛋白表达均上调,说明 Ang II、TGF- β 1、Smad3 在 Col- I 和 Col-III 表达中起着正性的调节作用。与 Van Rooij 等研究^[12]结果相类似,本研究中未用药物干预的 SHR 大鼠心脏表达 miRNA-195 也显著升高,并且达到了血压正常的正常对照组大鼠心脏表达量的 4 倍以上,并显示出与 Ang II、TGF- β 1、Smad3、Col- I 和 Col-III 蛋白表达同向性的特征,且 Van Rooij 的研究显示,特异高表达心脏 miRNA-195 可诱发心肌细胞肥大,结合 SHR 大鼠与人类同样的高血压发生机制,我们可以推测在高血压状态下,由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,使心肌局部的 Ang II 浓度增加,进而释放、激活一系列细胞因子,TGF- β 1 为其中较重要的一种,信号通过 TGF- β 1/Smad 通路传导,促进 Col- I 和 Col-III 基因表达及成纤维细胞增殖,使细胞外基质 Col- I 和 Col-III 大量增生和过度积聚。由于胶原合成增加,导致弹性蛋白与胶原比例逐渐下降,心肌顺应性下降,发生病理性重构。此外,机体还启动了 miRNA-195 调节系统,上调 miRNA-195 表达,使心肌细胞发生肥大变化,并通过机体一系列神经体液调节,激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进了心脏病理重构。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在高血压致心肌纤维化的发病机制中倍受关注,现已证实,心肌局部与全身的 RAAS 系统是相对独立的两个系统,在心脏和血管的局部有完整的 RAAS,参与局部功能的调节^[13-14],其中血管紧张素 II (Ang II) 是生物活性最强的效应肽,Ang II 致的一个重要途径就是通过调节 TGF- β 1 的表达^[15]。Ang II 通过激活细胞内的丝裂原激活的蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinase, MAPK) 家族而启动核内基因表达的改变,从而引起 TGF- β 1 等细胞因子分泌及细胞增殖、蛋白合成、细胞外基质 (如 Col- I 和 Col-III) 表达增加^[16]。贝那普利是一种竞争性的血管紧张素转换酶抑制剂,主要作用肺血管内皮细胞游离面的转换酶活化血管紧张素,并抑制缓激肽的降解,扩张小动脉与小静脉,心脏前后负荷降低从而发挥降压作用。ACEI 类药物减轻心室肥大的机制,除了降低血压外,还减少心肌局部组织中 Ang II 的生成,从而抑制成纤维细胞增殖及细胞外基质分泌增加,逆转高血压所致的心血管重构。

本研究结果显示:用贝那普利干预 SHR 8 周后,其血压明显降低,HE 染色可见其心肌细胞变小,细胞排列较有序,单位视野内细胞核的数量增

多,证实贝那普利干预可以逆转高血压所致的心脏结构重构。

与未用药物干预的 SHR 对照组相比,贝那普利干预的 SHR 干预组大鼠心脏 miRNA-195 的表达显著下调,TGF- β 1、Ang II、Smad3、Col- I、Col- III 也均明显下调,结合 SB 组的血压水平明显降低,可推测:①贝那普利干预通过抑制心肌组织中的 RAAS,减少 Ang II 的生成,通过一系列体液调节,使心肌局部 TGF- β 1、Smad3、Col- I、Col- III 均明显下调;②贝那普利降低 SHR 大鼠血压,减轻心脏的前后负荷,从而降低 TGF- β 1、Ang II、Smad3、Col- I、Col- III 的表达水平;③贝那普利干预抑制了 miRNA-195 调节系统,使 miRNA-195 表达下调,信号通过 TGF- β 1/Smads 通路转导,抑制了 Col- I 和 Col- III 基因表达及成纤维细胞增殖。已有研究证实,特异高表达心脏 miRNA-195 可诱发心肌细胞肥大^[10],张振辉等^[17]研究显示在大鼠心肌细胞中过表达 miR-29a 能促进心肌细胞凋亡。近年来已有研究发现 miRNAs 可能参与调解 TGF- β 1 下游信号通路,陆细红等^[18]通过构建 Smad4 3'-UTR-荧光素酶报告载体,检测显示 miR-125b 能特异性地与 Smad4 mRNA 的 3'-UTR 结合,抑制其荧光素酶活性。通过 www. microrna. org 网站提供的数据库预测 miRNA-195 的靶基因包括 Smad3、Col- I、Col- III。因此我们推测 miRNA-195 参与了 TGF- β 1/Smads 信号通路,有待进一步研究明确其间的关系。由于 Col- I 和 Col- III 蛋白表达下调及成纤维细胞增殖减少,控制了心肌细胞外基质的生成,最终抑制了贝那普利干预的 SB 组大鼠心脏的结构重构,使其室壁变薄,心脏结构及心肌细胞逐渐趋向正常。综上所述:ACEI 类药物贝那普利干预,可能抑制 miRNA-195 表达,信号通过 TGF- β 1/Smad 通路转导,抑制了 Col- I 和 Col- III 基因表达及成纤维细胞增殖,最终抑制了 SHR 的心脏重构。

[参考文献]

- [1] Pinto YM, Philipp T, Engler S, et al. Reduction in left ventricular messenger RNA for transforming growth factor β 1 attenuates left ventricular fibrosis and improves survival without lowering blood pressure in the hypertensive TGR (mRen2) 27 rat[J]. Hypertension, 2000, 36(5): 747-754.
- [2] Akiyama-Uchida Y, Ashizawa N, Chtwuy A, et al. Norepinephrine enhances fibrosis mediated by TGF-beta in cardiac fibroblasts[J]. Hypertension, 2002, 40(2): 148-154.

- [3] Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus[J]. Cell, 2003, 113(6): 685-700.
- [4] Van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA[J]. Science, 2007, 316(5 824): 575-579.
- [5] Zhu H, Yang Y, Wang Y, et al. MicroRNA-195 promotes palmitate-induced apoptosis in cardiomyocytes by down-regulating Sirt1[J]. Cardiovascular Res, 2011, 92(1): 75-84.
- [6] 刁雪红, 申 镠, 等. 糖尿病小鼠心肌组织 microRNA 表达谱分析[J]. 上海交通大学学报, 2010, 10(2): 1 194-198.
- [7] Wang YS, Wang HY, Liao YC, et al. MicroRNA-195 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and prevents neointimal formation[J]. Cardiovascular Res, 2012, 95(4): 517-526.
- [8] He JF, Luo YM, Wan XH, et al. Biogenesis of MiRNA-195 and Its Role in Biogenesis, the Cell Cycle, and Apoptosis[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2011, 25(6): 404-408.
- [9] Li JZ, Peng J, Wang CJ, et al. Calcitonin gene-related peptide suppresses isoprenaline-induced cardiomyocyte apoptosis through regulation of microRNA-1 and microRNA-133a expression[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2011, 36(10): 964-971.
- [10] 王泽慧, 边云飞, 卫 娜, 等. 大鼠 microRNA-145 慢病毒表达载体的构建及其对血管平滑肌细胞表型转化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(5): 424-428.
- [11] Ziada AM. Additional salutary effects of the combination of exercise training and an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the left ventricular function of spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertens, 2009, 27(6): 1 309-316.
- [12] Van Rooij E, Sutherland LB. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 10(3): 18 255-260.
- [13] Weber KT, Brilla CG. Signals for the remodeling of the cardiac interstitium in systemic hypertension [J]. Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl 1): 14-19.
- [14] Weber KT, Brilla CG. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. Cardiovasc Pharmacol, 1992, 20(Suppl 1): 14-19.
- [15] Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple pleiotropic effects in human cardiac fibroblasts [J]. Circulation, 2000, 10(1): 1 130-137.
- [16] Castro-Chaves P, Cerqueira R, Pintalho M, et al. New pathways of the renin-angiotensin system: the role of ACE2 in cardiovascular pathophysiology and therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(5): 485-496.
- [17] 张振辉, 黎 佼, 刘本荣, 等. 过表达 miR-29a 对大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(12): 1 079-082.
- [18] 陆细红, 邓 敏, 贺洪辉, 等. miR-125b 通过靶向抑制 Smad4 调控骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(4): 341-346.

(此文编辑 李小玲)