

前列地尔对糖尿病大鼠心功能的保护作用及相关机制

刘紫东, 张志, 付伟, 林朵朵

(辽宁医学院附属第三医院心内科, 辽宁省锦州市 121001)

[关键词] 前列地尔; 糖尿病; 心功能; TGF- β 1/Smad 信号转导通路

[摘要] **目的** 观察前列地尔即前列腺素 E1 (PGE1) 对糖尿病大鼠心功能的影响, 探讨其对心功能的保护作用及相关机制。**方法** 50 只 SD 大鼠随机选取 10 只作为对照组, 给予普通饲料喂养; 其余 40 只高糖高脂饲料喂养 4 周后一次性腹腔注射 0.1% 链脲佐菌素建立糖尿病模型, 造模成功后随机分为模型组、PGE1 低剂量组、PGE1 中剂量组和 PGE1 高剂量组。PGE1 低、中、高剂量组分别给予前列地尔注射液 0.5、1.0、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每天 1 次腹腔注射, 对照组及模型组给予相应体积的生理盐水腹腔注射。连续给药 8 周后进行各项指标检测: 血清转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、血浆 N 末端 B 型脑钠肽原 (NT-proBNP)、糖化血红蛋白 (HbA1c); Masson 三色染色检测心肌组织胶原容积分数 (CVF); Western blot 检测心肌组织信号通路相关蛋白 TGF- β 1、Smad3、Smad7 的表达情况。**结果** 与对照组相比, 模型组大鼠血清 TGF- β 1、血浆 NT-proBNP、HbA1c 浓度及 CVF 值明显升高, 心肌组织内 TGF- β 1、Smad3 蛋白含量显著上升, Smad7 表达量明显下降 (均 $P < 0.01$)。与模型组比较, PGE1 中、高剂量组血清 TGF- β 1、血浆 NT-proBNP 浓度及心肌 CVF 明显下调, 心肌 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达水平亦明显下调, Smad7 的表达量则回升 (均 $P < 0.01$); PGE1 高剂量组上述改变更明显。PGE1 低剂量组与模型组比较各指标差异无统计学意义。**结论** 前列地尔具有抑制糖尿病大鼠心肌纤维化、改善心功能的作用, 其机制与调节 TGF- β 1/Smad 信号转导通路有关。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

The Protective Effects of Alprostadil on Cardiac Function of Diabetic Rats and Its Mechanisms

LIU Zi-Dong, ZHANG Zhi, FU Wei, and LIN Duo-Duo

(Department of Cardiology, Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

[KEY WORDS] Alprostadil; Diabetes; Cardiac Function; TGF- β 1/Smad Signal Transduction Pathway

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of alprostadil (prostaglandin E1, PGE1) on cardiac function in diabetic rats and to explore the protective effects and its mechanism. **Methods** 10 SD rats were selected to be normal control group from the 50 rats, and the others were given high-sugar high-fat diet for four weeks and received intraperitoneal injection of 0.1% streptozotocin to establish diabetic rats model. Successful model rats were randomly divided into model group, PGE1 low-dose group, PGE1 middle-dose group and PGE1 high-dose group, then PGE1 low, middle, and high-dose group were respectively given 0.5, 1.0, 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alprostadil per-day intraperitoneal injection. Normal control group and model group were given an equal volume of normal saline. After treatment for 8 weeks, the following indexes of each group was measured: To detect the concentrations of serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and glycosylated hemoglobin A1 (HbA1c); To measure the collagen volume fraction (CVF) of myocardial tissue by Masson staining; To detect the expressions of TGF- β 1, Smad3, Smad7 proteins in myocardial tissue by Western blot. **Results** Compared with the control group, the concentrations of TGF- β 1, NT-proBNP, HbA1c and myocardial fibrosis index CVF of model group were significantly increased, the expressions of TGF- β 1 and Smad3 proteins in myocardial tissue were significantly increased, and the expression of Smad7 protein was significantly decreased (all $P < 0.01$). Compared with the model group, the concentrations of TGF- β 1, NT-proBNP and myocardial CVF in the PGE1 middle and high-dose group were significantly reduced, the expressions of TGF- β 1 and Smad3

[收稿日期] 2014-11-05

[修回日期] 2014-12-25

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目 (2013225305)

[作者简介] 刘紫东, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 liuzidong1969@163.com。通讯作者张志, 博士, 主任医师, 研究方向为心肌损伤与修复, E-mail 为 ningcheng631@163.com。付伟, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病。

proteins in myocardial tissue were significantly decreased, and the expression of Smad7 protein was significantly increased (all $P < 0.01$); The changes were the most obvious in PGE1 high-dose group. There was no significant difference in each index between the PGE1 low-dose group and model group. **Conclusion** Alprostadil can inhibit myocardial fibrosis and improve cardiac function in diabetic rats, and the mechanism of which is related to the regulation of TGF- β 1/Smad signal transduction pathway.

糖尿病患者心力衰竭的发生率高,以往认为与其易并发冠心病、高血压有关。1974年,Hamby等^[1]通过病理研究证实糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种不能用已知心脏病变来解释的独立的心肌疾病。临床研究发现糖尿病患者存在左心室肥大,早期表现为舒张功能不全,晚期合并收缩功能障碍,最终出现心力衰竭直至死亡^[-2-3]。研究证实,TGF- β 1/Smad信号通路介导心肌间质纤维化(myocardial fibrosis, MF)的发生是DCM的主要发病机制^[4]。转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是目前发现的最强致纤维化因子,TGF- β 1及其下游的Smad蛋白(drosophila mothers against decapentaplegic protein)激活后可刺激心肌成纤维细胞的活化增殖,同时促进其生成和分泌胶原纤维,造成间质成分的过度堆积^[5]。研究证实前列腺地尔即前列腺素E1(prostaglandin E1, PGE1)可减轻肾组织纤维化^[6],而其能否抑制糖尿病状态下的心肌纤维化研究甚少。本课题建立糖尿病大鼠心肌纤维化模型,通过观察糖尿病大鼠心肌组织内TGF- β 1/Smad信号通路的活化水平来证实该通路与MF的关系,同时观察前列腺地尔这一药物干预措施对糖尿病大鼠心功能障碍及心肌纤维化的防治作用,并探讨该作用是否通过对TGF- β 1/Smad信号通路的调节得以实现的;该项研究将为糖尿病心肌病临床应用前列腺地尔提供更切实的证据。

1 材料与方 法

1.1 动物和试剂

50只7~8周龄健康SD大鼠(辽宁医学院动物实验中心提供),体重250~280g,雌雄各半。前列腺地尔(西安力邦制药有限公司);链脲佐菌素(美国Sigma公司);TGF- β 1一抗、Smad3一抗、Smad7一抗、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG二抗(美国Cell Sigma公司);TGF- β 1 ELISA试剂盒、Masson三色染色试剂盒(北京雷根生物技术有限公司)。

1.2 模型建立与实验分组

50只实验大鼠分别给予尾静脉采血测随机血糖并记录血糖值。从中随机选取10只作为对照组,给予普通饲料喂养;其余40只高糖高脂饲料(59%

普通饲料+20%蔗糖+18%炼猪油+3%蛋黄粉)喂养4周后,给予0.1%链脲佐菌素(链脲佐菌素溶解于pH 4.5、0.1 mmol/L枸橼酸钠缓冲液中),按35 mg/kg一次性腹腔注射;对照组大鼠腹腔注射同等剂量枸橼酸钠缓冲液。分别于24、48、72 h后尾静脉采血测血糖,连续3次随机血糖均 ≥ 16.7 mmol/L即为糖尿病造模成功。将造模成功的36只糖尿病大鼠(本实验中注射链脲佐菌素后36只大鼠血糖达标,其余4只血糖未达标的大鼠弃去)随机均分为模型组、PGE1低剂量组、PGE1中剂量组及PGE1高剂量组。PGE1低、中、高剂量组分别给予前列地尔0.5、1.0、2.0 μ g/kg,腹腔注射,每天1次;对照组及模型组给予相应体积的生理盐水腹腔注射。连续给药8周后进行指标检测。药物干预期间各组大鼠均以原饲料喂养,每2周监测血糖1次,同时监测大鼠一般情况及死亡情况。

1.3 糖化血红蛋白、TGF- β 1、N末端B型脑钠肽原测定

各组大鼠经心脏采血5 mL,采用高压液相层析法(高压液相层析仪为美国普莱默斯公司产品)测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1, HbA1c),比较各组平均血糖变化。另采血5 mL,3000 r/min离心10 min,取上层血清-20 $^{\circ}$ C保存,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清TGF- β 1浓度。用荧光免疫法(仪器为法国梅里埃Mini VIDAS 30免疫荧光分析仪)测定血浆N末端B型脑钠肽原(amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度,评价大鼠心功能。

1.4 标本留取

采血后处死大鼠,开胸取出心脏,盐水冲洗,滤纸吸干,由左心室游离壁切取心肌组织2块,放入干燥无菌EP管中,置于-80 $^{\circ}$ C冰箱中,用于Western blot检测。取左心室中段横截面心肌组织数块,4%甲醛溶液固定24 h,脱水,石蜡包埋,切片待检。

1.5 Masson染色及心肌纤维化指标检测

每只大鼠随机选取2张组织切片,脱蜡后行Masson三色染色,逐级乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂包埋,光镜下观察胶原分布形态。采用Image Plus 6.0软件进行图像分析,通过灰度调节区别胶原和

非胶原成分。测算心肌组织胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF): $CVF(\%) = \text{胶原面积} / \text{所测视野面积} \times 100\%$, 每张切片均随机取 4 个视野测量, 计算其平均值。以 CVF 做为心肌纤维化指标。

1.6 Western blot 检测蛋白表达水平

-80℃冻存的大鼠心肌标本每组各取 50 mg, 置于 RIPA + 1% PMSF 中裂解, 冰浴下超声匀浆, 离心, 取上清液 BCA 法测定蛋白浓度后制成蛋白含量相等的样品, 每孔上样 20 μL, 行 SDS-PAGE 电泳; 半干法行蛋白转膜, 1% BSA-TBST 封闭 1 h 后滴加兔抗鼠 TGF-β1、Smad3、Smad7、β-actin 一抗, 4℃孵育过夜, TBST 洗膜 3 遍, 二抗室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 遍, 暗室内显色, 扫描仪上成像。用图像分析软件进行半定量灰度分析, 以 β-actin 的吸光度值为 100%, 与实验各组进行比较并行半定量分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计学分

析, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间比较采用 LSD 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠的一般状况

对照组大鼠毛色、活动量、饮食均正常, 其中 2 只死亡(具体死亡原因不明)。其余 4 组糖尿病大鼠进食、进水、尿量较对照组明显增加, 体型消瘦, 毛色晦暗, 活动量下降。模型组、PGE1 高剂量组中各有 1 只大鼠药物干预期间因连续两次血糖未达标予以剔除, PGE1 低剂量组及中剂量组中各有 1 只大鼠死亡, 故实验结束时剩余 40 只大鼠。以下所有实验数据均针对最终存活的 40 只大鼠进行统计。糖尿病模型制备前及药物干预期间各组大鼠的血糖检测结果见表 1。

表 1. 模型制备前及药物干预期间各组大鼠的血糖水平($\bar{x} \pm s, n = 8; \text{mmol/L}$)

Table 1. The level of blood glucose in rats before being modeled and during drug intervention($\bar{x} \pm s, n = 8; \text{mmol/L}$)

分 组	模型制备前	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
对照组	4.58 ± 0.81	4.30 ± 0.55	4.31 ± 0.98	4.15 ± 1.00	4.51 ± 0.91
模型组	4.54 ± 0.84	22.29 ± 3.18	19.89 ± 1.28	19.94 ± 1.91	20.64 ± 1.48
PGE1 低剂量组	4.66 ± 0.99	22.46 ± 2.14	21.79 ± 1.70	19.75 ± 1.56	20.13 ± 1.66
PGE1 中剂量组	4.40 ± 0.93	23.28 ± 2.76	21.25 ± 2.34	20.03 ± 2.26	19.63 ± 1.08
PGE1 高剂量组	4.18 ± 1.13	22.71 ± 2.08	21.75 ± 1.50	20.78 ± 1.56	21.28 ± 1.32

2.2 前列地尔对糖尿病大鼠 HbA1c、TGF-β1、NT-proBNP 的影响

与对照组相比, 模型组 TGF-β1、NT-proBNP、HbA1c 浓度明显升高($P < 0.01$)。与模型组相比, PGE1 低剂量组 TGF-β1、NT-proBNP 浓度无明显变化($P > 0.05$); PGE1 中、高剂量组 TGF-β1、NT-proBNP 浓度明显降低($P < 0.01$), 高剂量组降低更明显。HbA1c 在模型组及 PGE1 各组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

2.3 心肌组织 Masson 染色结果及胶原含量比较

Masson 染色光镜下观察, 心肌细胞呈红色, 胶原纤维呈蓝色。模型组与对照组比较, 心肌间质胶原增密, 排列走行紊乱, 分布不均。PGE1 中、高剂量组与模型组比较, 心肌间质胶原减少, 其中以 PGE1 高剂量组改善最显著(图 1)。胶原半定量分析显示, 模型组与对照组比较, CVF 明显增高(12.02% ± 1.83% 比 2.00% ± 0.30%, $P < 0.01$)。与模型组比较, PGE1 低剂量组 CVF 无明显改变

(10.97% ± 1.18% 比 12.02% ± 1.83%, $P > 0.05$); PGE1 中、高剂量组 CVF 明显降低(7.03% ± 0.53% 比 12.02% ± 1.83%, 4.93% ± 0.80% 比 12.02% ± 1.83%, 均 $P < 0.01$), 其中高剂量组 CVF 降低更明显(图 2)。

表 2. 各组大鼠血 HbA1c、血清 TGF-β1 及血浆 NT-proBNP 浓度($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2. The blood HbA1c, serum TGF-β1 and plasma NT-proBNP concentrations of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 8$)

分 组	TGF-β1 (ng/L)	NT-proBNP (ng/L)	HbA1c
对照组	35.37 ± 3.23	196.72 ± 51.15	4.96% ± 0.61%
模型组	97.81 ± 5.12 ^a	891.01 ± 48.94 ^a	11.24% ± 1.99% ^a
PGE1 低剂量组	94.06 ± 4.50	853.05 ± 40.14	10.82% ± 1.93%
PGE1 中剂量组	85.55 ± 4.16 ^b	720.55 ± 34.29 ^b	11.82% ± 1.74%
PGE1 高剂量组	80.07 ± 4.78 ^b	681.87 ± 34.73 ^b	10.94% ± 2.15%
F 值	260.55	335.09	18.37
P 值	0.000	0.000	0.000

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与模型组比较。

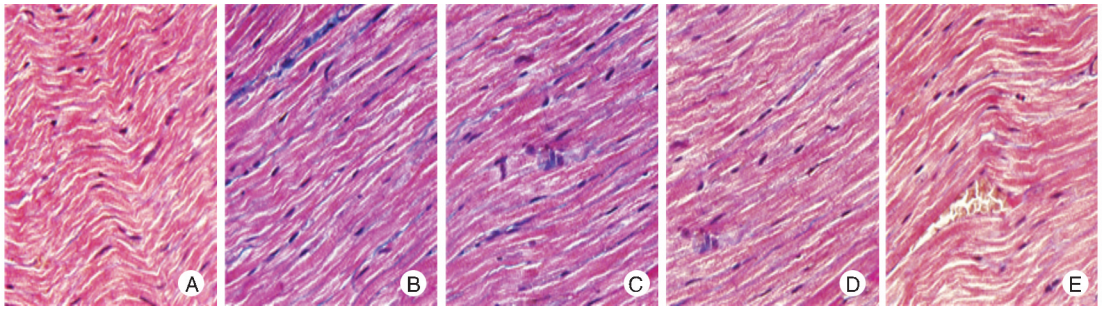


图 1. 心肌组织 Masson 染色结果($\times 400$) A 为对照组, B 为模型组, C 为 PGE1 低剂量组, D 为 PGE1 中剂量组, E 为 PGE1 高剂量组。
Figure 1. Masson staining of myocardial tissue($\times 400$)

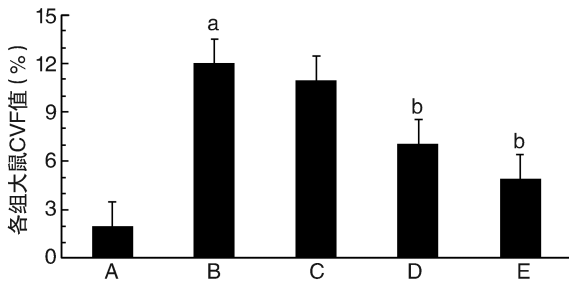


图 2. 各组大鼠 CVF 值比较($n=8$) A 为对照组, B 为模型组, C 为 PGE1 低剂量组, D 为 PGE1 中剂量组, E 为 PGE1 高剂量组。
a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与模型组比较。

Figure 2. The comparison of CVF among rats from each group ($n=8$)

2.4 前列地尔对心肌纤维化相关蛋白表达的影响

Western blot 电泳条带定量分析示:与对照组比较,模型组大鼠心肌组织内 TGF- $\beta 1$ 、Smad3 蛋白表达明显升高(均 $P < 0.01$), Smad7 表达量则明显降

表 3. 心肌组织内 TGF- $\beta 1$ 、Smad3 及 Smad7 蛋白定量分析($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3. Quantitative analysis of TGF- $\beta 1$, Smad3, Smad7 proteins in myocardial tissue ($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	TGF- $\beta 1$	Smad3	Smad7
对照组	11.13% \pm 1.90%	20.46% \pm 3.28%	15.52% \pm 3.62%
模型组	48.78% \pm 3.61% ^a	38.36% \pm 4.23% ^a	6.59% \pm 1.35% ^a
PGE1 低剂量组	46.26% \pm 3.81%	37.96% \pm 3.25%	7.34% \pm 1.41%
PGE1 中剂量组	29.00% \pm 2.87% ^b	24.44% \pm 4.37% ^b	5.21% \pm 2.97% ^b
PGE1 高剂量组	26.44% \pm 1.86% ^b	22.53% \pm 5.08% ^b	18.93% \pm 3.34% ^b
F 值	223.92	36.04	32.34
P 值	0.00	0.00	0.00

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与模型组比较。

3 讨论

目前糖尿病导致心力衰竭的机制尚未完全阐明,其是一涉及多因素多途径的病理生理过程。糖脂代谢紊乱、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin

低($P < 0.01$); PGE1 中、高剂量组心肌 TGF- $\beta 1$ 、Smad3 蛋白表达量较模型组均明显下调(均 $P < 0.01$), Smad7 则明显回升(均 $P < 0.01$), 高剂量组各指标变化更明显; PGE1 低剂量组上述蛋白表达与模型组相比无明显改变($P > 0.05$)(图 3、表 3)。

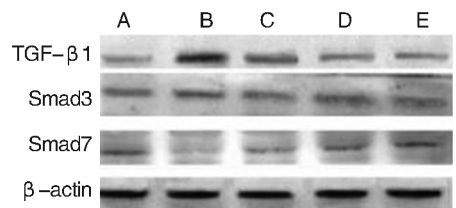


图 3. Western blot 检测各组大鼠 TGF- $\beta 1$ 、Smad3、Smad7 蛋白表达水平 A 为对照组, B 为模型组, C 为 PGE1 低剂量组, D 为 PGE1 中剂量组, E 为 PGE1 高剂量组。

Figure 3. Western blot show the expression levels of TGF- $\beta 1$, Smad3, Smad7 proteins of rats from all groups

angiotensin aldosterone system, RAAS) 的激活、交感神经机能异常、线粒体损伤等均参与了糖尿病心脏病的发生发展^[7-9]。心肌间质纤维化是糖尿病心脏病的主要病理改变,表现为心肌成纤维细胞异常增殖,过多的合成与分泌细胞外基质,造成间质纤维

成分过度堆积,进而引起室壁肥厚、僵硬增加、顺应性下降,导致心室收缩及舒张功能不全,最终诱发心力衰竭^[10-11]。阻断心肌纤维化的发生发展对预防 DCM、保护心脏功能具有重要意义,有关于此的研究已成为近期研究的新热点。PGE1 是一种具有多重药理作用的生物活性物质,研究证实其可扩张血管、降低心脏前后负荷、改善内皮功能、抑制血小板聚集、保护心肌超微结构进而改善心脏功能^[12-13]。前列地尔注射液是将 PGE1 封入直径为 0.2 μm 的脂质微球中制成的脂质载体 PGE1 制剂,避免了 PGE1 在肺循环被灭活,可加强 PGE1 作用的靶向性,从而增强 PGE1 的药效^[14]。

本实验采用 NT-proBNP 作为评估心脏功能的指标,NT-proBNP 是心室壁张力升高时,由心室分泌的血管活性肽,稳定性好,便于检测,是诊断心力衰竭的重要指标之一,且与心力衰竭严重程度呈正相关。结果显示:模型组 NT-proBNP 升高明显,与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.01$),提示糖尿病大鼠模型 8 周即有心功能障碍。PGE1 中、高剂量组与模型组比较 NT-proBNP 明显下降 ($P < 0.01$),说明 PGE1 具有保护心脏功能的作用,与以往报道^[15]相符。Masson 染色及胶原含量测定发现:模型组大鼠心肌纤维化明显,与对照组比较 CVF 明显升高 ($P < 0.01$),证实了 MF 是糖尿病心肌病的重要病理改变;与模型组比较,PGE1 中、高剂量组 CVF 值明显降低 ($P < 0.01$),高剂量组 CVF 降低更明显,说明 PGE1 可减轻心肌纤维化程度,且呈剂量依赖性。

MF 发生机制复杂,涉及到 RAAS 及多种细胞因子。越来越多的研究证实,TGF- β 1 是最强的促纤维化因子,由 TGF- β 1 及其下游的 Smad 蛋白家族构成的 TGF- β 1/Smad 信号转导通路参与机体多脏器纤维化的发生,该信号转导通路促进心肌纤维化的作用日益受到重视。TGF- β 1 主要通过 TGF- β 1/Smad 信号转导通路发挥生物学效应。Smad 蛋白是 TGF- β 1 家族的下流信号分子,是 TGF- β 1 唯一的底物。其中 Smad2/3 介导 TGF- β 1 的信号转导,而 Smad7 通过阻断 TGF- β 1 受体与受体激活型 Smad 的结合,对 TGF- β 1 信号通路发挥负调控作用。Smad 蛋白的表达水平显著影响着信号转导^[16]。本实验发现,与对照组相比,模型组(糖尿病组)血清 TGF- β 1 浓度、心肌组织 TGF- β 1 蛋白表达明显升高(均 $P < 0.01$);与 Smoak^[17]的研究结果一致。Western blot 结果显示:与对照组健康大鼠相比,模型组糖尿病大鼠心肌组织内 TGF- β 1、Smad3 蛋白含量明显升高 ($P < 0.01$),Smad7 蛋白表达明显降低 ($P < 0.01$),

提示高血糖状态下心肌组织内存在 TGF- β 1/Smad 信号转导因子的表达失衡。与模型组相比,PGE1 中、高剂量组心肌 TGF- β 1、Smad3 表达明显降低(均 $P < 0.01$),Smad7 蛋白表达明显增加(均 $P < 0.01$),高剂量组各指标变化更明显;而 PGE1 低剂量组心肌 TGF- β 1、Smad3、Smad7 蛋白表达无明显变化 ($P > 0.05$)。提示 PGE1 抑制 MF 的作用与其调节信号通路蛋白 TGF- β 1、Smad3、Smad7 的表达失衡有关。

本研究结果表明:(1)心肌间质纤维化是糖尿病心肌病的重要病理改变;(2)适当剂量的 PGE1 可一定程度上抑制糖尿病心肌纤维化的发生,保护心脏功能;(3)PGE1 抑制心肌纤维化的发生是通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路蛋白的表达失衡而实现的。该研究将为糖尿病心肌病的预防和治疗提供新的作用靶点,我们可针对此通路展开更广泛的药物研究;与此同时,本实验验证了前列地尔这一药物对糖尿病心肌病的防治作用,为前列地尔用于糖尿病心肌病的防治提供了切实证据。然而,本研究仅限于动物实验,还需要更多临床实验支持,这也将是我们下一步研究的内容。

[参考文献]

- [1] Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L, et al. Diabetic cardiomyopathy[J]. JAMA, 1974, 229(13): 1 749-754.
- [2] Von BH, John SM. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis [J]. Diabetologia, 2010, 53(6): 1 033-045.
- [3] Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by doppler echocardiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(8): 1 548-551.
- [4] Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts[J]. Hypertension, 2002, 39(2): 258-263.
- [5] 李龙英. TGF- β 1/Smads 与糖尿病大鼠心肌病关系及干预研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2007;1-15.
- [6] 朱征西. 前列地尔治疗慢性肾衰竭的疗效及其机制研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(9B): 3 058-061.
- [7] Aneja A, Tang WH, Bansilal S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options[J]. Am J Med, 2008, 121(9): 748-757.
- [8] Zhou G, Li X, Hein DW, et al. Metallothionein suppresses angiotensin II-induced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation, nitrosative stress, apopto-

- sis, and pathological remodeling in the diabetic heart[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(8): 655-666.
- [9] Song GY, Wu YJ, Yang YJ, et al. The accelerated post-infarction progression of cardiac remodeling is associated with genetic changes in an untreated streptozotocin-induced diabetic rat model[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(10): 911-921.
- [10] Daniels A, van Bilsen M, Goldschmeding R, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis[J]. Acta Physiol(Oxf), 2009, 195(3): 321-338.
- [11] Tang M, Zhong M, Shang Y, et al. Differential regulation of collagen types I and III expression in cardiac fibroblasts by AGEs through TRB3/MAPK signaling pathway[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(18): 2 924-932.
- [12] Shiyanagi S, Okazaki T, Shoji H, et al. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone[J]. Pediatr Surg Int, 2008, 24(10): 1 101-104.
- [13] 王勇. 前列地尔对冠心病心力衰竭患者心功能及内皮细胞功能的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(33): 63-64.
- [14] Gupta V, Rawat A, Ahsan F. Feasibility study of aerosolized prostaglandin E1 microspheres as a noninvasive therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(4): 1 774-789.
- [15] 许卓帆, 岳晓军, 吴毅琴. 前列地尔治疗慢性心功能不全患者血浆脑钠肽的疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(11): 1 842-843.
- [16] 陈蓉, 谢梅林. TGF- β /Smads 信号通路在心肌纤维化发生和治疗中应用前景的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(9): 1 189-192.
- [17] Smoak IW. Hyperglycemia-induced TGF-beta and fibronectin expression in embryonic mouse heart[J]. Dev Dyn, 2004, 231(1): 179-180.
- (此文编辑 曾学清)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

美国《科学》杂志简介

《科学》(Science)杂志,是美国最大的科学团体“美国科学促进会”(American Association for the Advancement of Science, AAAS)主办的官方刊物。它是全世界最权威的学术刊物之一,是世界学术界享有盛誉的自然科学期刊;在世界上所有同行评议的综合性科学期刊中拥有最大的付费读者群,全球读者总数估计为100万人,全球发行量超过150万份。

《科学》杂志由世界伟大的科学家、发明家托马斯·阿尔瓦·爱迪生(Thomas Alva Edison)于1880年投资1万美元创办。1894年,《科学》杂志成为AAAS的官方刊物。

《科学》杂志为周刊,全年共出版51期。《科学》周刊既是一本传统的顶尖级学术刊物,也是一本权威的科学新闻杂志,其每一期的前半部分由一组出色的科技新闻记者撰稿;后半部分主要发表来自世界各地的出类拔萃的科学家们所撰写的科学论文。

《科学》杂志属于综合性科学杂志。它的科学新闻报道、综述、分析、书评等部分,都是权威的科普资料,因此,该杂志也适合一般读者阅读,以秉承AAAS和《科学》杂志“发展科学,服务社会”的宗旨和理念。

多数科技期刊都要向作者收取审稿、评论、发表等相关费用。但《科学》杂志发表来稿是免费的,从不向作者收取任何版面费,更不会按照论文的篇幅长短收费。《科学》杂志的资金来源共有3个部分:AAAS的会员费、印刷版和在线版的订阅费、广告费。不过,《科学》杂志发表的论文平均每篇有1~4张图表,如果这些图表是黑白的,就不收费,如果是彩色的,则会向作者收费。收费规则是:第1幅,收费600美元;以后其他各幅,每幅收费400美元。

《科学》杂志的主要竞争对手为英国的《自然》(Nature)杂志。《自然》杂志创办于1869年,曾发表了大量的查尔斯·罗伯特·达尔文(Charles Robert Darwin)、托马斯·亨利·赫胥黎(Thomas Henry Huxley)等科学大师的文章。21世纪的前4年中,二者为率先发表人类基因排列的图谱而激烈竞争。

《科学》杂志在线投稿地址为:<http://www.submit2science.org>。