

doi:10.3969/j.issn.1672-4488.2009.06.002

# 川穹嗪对大鼠心肌肥大 JAK-STAT 通路作用

张丽, 高美华

(青岛大学医学院免疫学教研室, 山东 青岛 266021)

**【摘要】** 目的 了解川穹嗪对大鼠心肌肥大 JAK-STAT 通路的影响。方法 建立心肌肥大动物模型, 40 只大鼠随机分为 4 组, 每组 10 只, 分别为血管紧张素 II (Ang II) 组 (给予 Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、Ang II 加川穹嗪组 (给予 Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 川穹嗪  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、Ang II 加 PBS 组 (给予 Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , PBS  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、对照组 (给予生理盐水  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 计算心肌肥大指数。培养、鉴定新生大鼠心肌细胞, 每天分别给予 Ang II  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  (Ang II 2 组)、Ang II  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  + 川穹嗪  $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  (Ang II 加川穹嗪 2 组), 以不加药物作为对照 2 组, 培养 7 d, 应用 RT-PCR 方法检测各组大鼠心肌细胞心房利钠肽 (ANP) 相对水平, Western-blot 检测心肌肥大信号转导途径分子 pJAK2, pJAK1, pSTAT3 表达。结果 Ang II 组与对照组比较, 心肌肥大指数明显增高, 差异有统计学意义 ( $F=32.675, q=6.25, P<0.01$ ), Ang II + 川穹嗪组与 Ang II 组相比较, 心肌肥大指数明显下降, 差异有显著意义 ( $q=5.19, P<0.05$ )。Ang II 2 组与对照 2 组比较, ANP mRNA 表达增加, 差异有显著性 ( $F=45.674, q=11.23, P<0.01$ ); Ang II + 川穹嗪 2 组与 Ang II 2 组比较, ANP mRNA 表达减少, 差异有显著性 ( $q=7.53, P<0.01$ )。Ang II 2 组加入川穹嗪前后 pJAK1, pJAK2, pSTAT 蛋白表达量比较, 差异有显著性 ( $F=24.456 \sim 36.549, q=8.02 \sim 10.25, P<0.05, 0.01$ )。结论 川穹嗪能通过干扰心肌肥大 JAK-STAT 信号转导通路抑制心肌肥大。

**【关键词】** 肌细胞, 心脏; 肥大; 血管紧张素 II; 信号传导; 川穹嗪

**【中图分类号】** R392 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-4488(2009)06-0505-04

**EFFECTS OF TETRAMETHYLPYRAZINE ON JAK-STAT SIGNAL TRANSDUCTION IN CARDIOMYOCYTE HYPERTROPHY**  
ZHANG LI, GAOMEI-HUA (Department of Immunology, Qingdao University Medical College, Qingdao 266021, China)

**【ABSTRACT】** **Objective** To study the effect of Tetramethylpyrazine (TMZ) on JAK-STAT signal transduction in rats with cardiomyocyte hypertrophy. **Methods** A cardiomyocyte hypertrophy (CH) model was made in 40 Wistar rats, which were equally randomized to four groups. The first group was given Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; the second, Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  and TMZ  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; the third, Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  and PBS  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; and the control, saline  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ . Myocardial hypertrophy index (MHI) was calculated. Newborn cardiocytes in rats were cultured for seven days and identified. The first group was given Ang II  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ; the second, Ang II  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$  and TMZ  $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ ; and the control, no medicine given. The relative level of atrial natriuretic peptide was detected by RT-PCR, and pJAK2, pJAK1 and pSTAT3 molecules analysed by Western-blot. **Results** Compared with the control, the MHI in Ang II group was significantly increased ( $F=32.675, q=6.25, P<0.01$ ); compared with Ang II + TMZ group, the MHI in Ang II group decreased ( $q=5.19, P<0.05$ ); compared with the control-2, the expression of ANP mRNA in Ang II increased ( $F=45.674, q=11.23, P<0.01$ ); compared with Ang II group, the expression of ANP mRNA in Ang II plus SMZ group decreased ( $q=7.53, P<0.01$ ). The differences of the expressions of pJAK1, pJAK2 and pSTA in Ang II group, before and after SMZ aided, were significant ( $F=24.456 \sim 36.549, q=8.02 \sim 10.25, P<0.05, 0.01$ ). **Conclusion** TMZ could inhibit the cardiomyocyte hypertrophy by interfering JAK-STAT signal transduction.

**【KEY WORDS】** Myocytes, cardiac; Hypertrophy; Angiotensin II; Signal transduction; Tetramethylpyrazine

心肌肥大是血流动力学负荷增加使心脏产生的长期反应, 涉及到以心肌细胞体积增大为特征的重塑过程, 是启动心力衰竭一个病理过程<sup>[1]</sup>。近年来研究显示, 有许多信号通路在心肌肥大和心力衰竭过程中起重要作用, 其中 JAK-STAT 通路在心脏疾

病发病机制中的作用倍受关注<sup>[2]</sup>。人们对这一通路进行的研究显示, 许多细胞因子及非免疫性生物化学递质都能激活 JAK-STAT 信号通路, 从而启动相应的基因转录直接激活心肌肥大(代偿性)和细胞生存相关基因<sup>[3]</sup>。天然四甲基吡嗪又名川穹嗪, 为中药川芎的主要有效成分, 具有改善心功能和血流动力学功能作用<sup>[4]</sup>。川穹嗪治疗心血管病方面研究目前仅限制在细胞水平, 本文研究川穹嗪与心肌肥大

**【收稿日期】** 2009-05-16; **【修订日期】** 2009-07-24

**【基金项目】** 青岛大学青年科研基金项目(2007)

**【作者简介】** 张丽(1976-), 女, 博士。

JAK-STAT 通路之间的联系,现将结果报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

成年 Wistar 大鼠 40 只,雌雄不拘,体质量为 200~250 g;新生 Wistar 大鼠 2 只,由青岛大学医学院动物部提供。川穹嗪粉末购自无锡第七制药厂,溶于 PBS。血管紧张素 II (Ang II) 购自 Sigma-Aldrich (Saint Louis)。DMEM/F12 细胞培养基购自 Gibco 公司;小牛血清(BS)购自杭州四季青生物制品有限公司;抗体:兔抗人磷酸化 JAK/STAT 一抗购自美国 Santa Cruz 公司;HRP 偶联或荧光二抗购自 Amersham 公司(Buckinghamshire, UK)。本文所用引物均由上海 Sangon 公司合成。PCR 引物序列为:ANP 正义链:5'-GGCTCCTTCTCCAT2C-ACCAA-3',反义链:5'-TGTTATCTTCGGTAC-CG-3',产物大小 458 bp。总 RNA 抽提试剂 Trizol 购自 Gibco BRL 公司,RT-PCR 试剂盒购自 Promega 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 建立心肌肥大动物模型** 将 40 只成年 Wistar 大鼠随机分为 4 组,每组各 10 只,分别为血管紧张素 II (Ang II) 组(渗透性小泵皮下注射 Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、Ang II 加川穹嗪组(皮下注射 Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,口服川穹嗪  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )、Ang II 加 PBS 组(皮下注射 Ang II  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,口服 PBS  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )及对照组(渗透性小泵皮下注射生理盐水  $36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),共 4 周。

**1.2.2 心肌肥大动物模型的鉴定** 实验结束,动物称质量后,迅速打开胸腔,取出心脏,放入冰生理盐水中,去除杂质及脂肪,分离左心室,分析天平称质量,计算心肌肥大指数。心肌肥大指数=左心室质量(LVW)/体质量(BW)<sup>[5]</sup>。

**1.2.3 心肌细胞培养与鉴定** 取新生 Wistar 乳鼠心室肌,用胰蛋白酶消化法消化成单细胞悬液,经差速贴壁分离后,将未贴壁心肌细胞用含体积分数 0.15 胎牛血清及青链霉素的 DMEM 培养液稀释,并加入  $0.1 \text{ mol/L}$  BRDU 以抑制非心肌细胞的增殖,然后将细胞均匀地接种于  $25 \text{ mL}$  培养瓶中,置于  $37^\circ\text{C}$ ,含体积分数 0.05  $\text{CO}_2$  培养箱中培养 2 d,弃原液,用无血清 DMEM 液洗 2 次,用含体积分数 0.15 胎牛血清的 DMEM 培养 2 d。分为 4 组,各

10 例。①对照 2 组:加入培养液  $5 \text{ mL}$ ;②Ang II 2 组:加入 Ang II  $0.5 \mu\text{g}$ ,培养液  $5 \text{ mL}$ ,Ang II 终浓度为  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ;③Ang II 加川穹嗪 2 组:分别加入 Ang II  $0.5 \mu\text{g}$ ,川穹嗪  $64 \mu\text{g}$ ,培养液  $5 \text{ mL}$ ,Ang II 终浓度为  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ,川穹嗪终浓度为  $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 。每 24 h 加药 1 次,每 48 h 换液 1 次,于加药后第 7 天收集心肌细胞,提取总 RNA。

**1.2.4 RT-PCR 检测心肌细胞 ANP mRNA 表达水平** 用预冷的无菌 PBS 清洗待测细胞 2 次;吸干残液后,按  $1 \text{ mL}/\text{cm}^2$  加 Trizol 液裂解细胞;将细胞裂解液移至  $2 \text{ mL}$  离心管中,室温下静置 5 min;细胞裂解液中提取细胞总 RNA;RNA 沉淀干燥后,用  $20 \mu\text{L}$  DEPC 溶解。取  $1 \mu\text{L}$  RNA 溶液,稀释,经紫外分光光度仪检测其波长  $260 \text{ nm}$  及  $280 \text{ nm}$  处吸光度,估算其 RNA 浓度<sup>[6]</sup>。逆转录合成 cDNA,PCR 扩增后,取  $10 \mu\text{L}$  PCR 反应产物在  $15 \text{ g/L}$  的琼脂糖凝胶上电泳,透射紫外线下观察,拍照,用凝胶成像系统进行扩增产物定量分析,用待测基因 ANP/GAPDH 值表示待测基因 ANP 相对水平。

**1.2.5 Western blot 方法检测川穹嗪对 Ang II 致培养心肌细胞 pJAK 蛋白 15 min、pSTAT 蛋白 5 min<sup>[7]</sup>的影响** 按文献[8]的方法制作蛋白标准曲线,测出待测蛋白样本的吸光度(A)值。抽提细胞总蛋白:细胞长至瓶底的 80%~90%时,弃去培养液,用预冷的 PBS 洗涤 2 次,沥干;向培养瓶中加入相应体积的蛋白裂解液,冰浴 5~20 min;使用刮棒刮下细胞,收集到预冷的  $1.5 \text{ mL}$  离心管中, $4^\circ\text{C}$  下以  $12\,000 \text{ r/min}$  离心 20 min,取上清分装,保存于  $-70^\circ\text{C}$ ;根据标准曲线测量蛋白浓度。Western blot 检测:取等量 pJAK、pSTAT 蛋白( $100 \mu\text{g}$ )与上样缓冲液混合,变性后上样,电泳,转膜,封闭,洗涤,用封闭液将 JAK/STAT 的一抗(兔抗)浓度调整至  $1:1\,000$ , $4^\circ\text{C}$  与膜孵育过夜;洗涤;二抗用封闭液按  $1:5\,000$  稀释,室温孵育 1 h;洗涤;加底物显色剂,暗室中进行显色。增强化学发光法检测显色蛋白质含量。

### 1.3 统计学方法

应用 PPMS 1.5<sup>[2]</sup> 统计学软件进行数据处理,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,数据间比较采用方差分析,以  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 各组心肌肥大指数比较

对照组心肌肥大指数为  $1.18 \pm 0.11$ , Ang II 组为  $1.41 \pm 0.14$ , Ang II 加 PBS 组为  $1.42 \pm 0.13$ , Ang II + 川穹嗉组为  $1.26 \pm 0.09$ 。Ang II 组与对照组比较,心肌肥大指数明显增高,差异有统计学意义 ( $F=32.675, q=6.25, P<0.01$ ); Ang II + 川穹嗉组与 Ang II 组比较,心肌肥大指数明显下降,差异有显著性 ( $q=5.19, P<0.05$ )。

## 2.2 各组 ANP mRNA 表达水平比较

对照 2 组 ANP mRNA 为  $0.142 \pm 0.102$ , Ang II 2 组 ANP mRNA 为  $0.554 \pm 0.101$ , Ang II + 川穹嗉 2 组 ANP mRNA 为  $0.303 \pm 0.102$ 。Ang II 2 组与对照 2 组比较,ANP mRNA 表达增加,差异有显著意义 ( $F=45.674, q=11.23, P<0.01$ )。Ang II + 川穹嗉 2 组与 Ang II 2 组比较,ANP mRNA 表达减少,差异有显著性 ( $q=7.53, P<0.01$ )。

## 2.3 Western blot 检测

硝酸纤维素膜上在相对分子质量约 92 000 位置出现明显显色区带(图 1),即为 pJAK 蛋白;在相对分子质量约 130 000 位置出现明显显色区带(图 2)即为 pSTAT 蛋白。Ang II 2 组加川穹嗉前 pJAK1、pJAK2、pSTAT 蛋白表达相对灰度(%)分别为  $42.49 \pm 1.02$ 、 $53.68 \pm 1.25$ 、 $40.28 \pm 0.96$ ; Ang II 2 组加川穹嗉后 pJAK1、pJAK2、pSTAT 蛋白表达相对灰度(%)分别为  $10.29 \pm 1.23$ 、 $9.98 \pm 0.56$  和  $19.10 \pm 0.43$ 。Ang II 2 组加入川穹嗉前后 pJAK1、pJAK2、pSTAT 蛋白表达量比较,差异有显著性 ( $F=24.456 \sim 36.549, q=8.02 \sim 10.25, P<0.05, 0.01$ )。

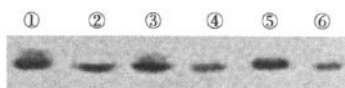


图 1 Ang II 2 组加入川穹嗉后 pJAK1、pJAK2 蛋白表达

①、③加入 Ang II 后 pJAK1 蛋白表达;②、④加入 Ang II + 川穹嗉后 pJAK1 蛋白表达;⑤加入 Ang II 后 pJAK2 蛋白表达;⑥加入 Ang II + 川穹嗉后 pJAK2 蛋白表达

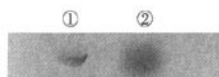


图 2 Ang II 2 组加入川穹嗉后 pSTAT 蛋白表达

①加入 Ang II + 川穹嗉后 pSTAT 蛋白表达;②加入 Ang II 后 pSTAT 蛋白表达

## 3 讨 论

血流动力学负荷增加可使心脏产生两种反应机制,短期机制通过刺激肾上腺素能受体信号途径等引起心肌收缩性增强;长期反应则涉及到以心肌细

胞体积增大为特征的重塑过程即心肌肥大。心肌肥厚的机制,为继发于心脏压力负荷增加后的适应性反应。研究表明,心脏的自分泌、旁分泌、内分泌系统及其受体介导的细胞信号转导途径和机械张力受体及其信号转导途径在心肌肥厚的发生中起着重要作用,且它们之间密切相关互相影响。压力负荷一方面直接刺激细胞生长,另一方面可刺激心肌组织产生各种分泌因子,如肾素-血管紧张素系统成分、儿茶酚胺类、胰岛素样生长因子、一氧化氮合成系统等。研究表明,细胞因子如白细胞介素、心肌肥厚因子等可诱导出特异性的心肌细胞肥大。心肌肥大作为启动心力衰竭的一个病理过程,在持久病理性应激情况下,心肌肥大伴随着间质纤维化、收缩功能失调以及基因表达、能量代谢和电生理特征的异常,最终导致失代偿性的心力衰竭。

川穹嗉作为活血化瘀类中药,具有改善血液流变学功能、抗血栓形成、活血化瘀的作用;通过改善微血流和微血管形态改善微循环;可扩张冠状动脉以及外周血管,降低外周阻力,增加器官组织血流量。因此,具有改善心功能和血流动力学功能作用。

我们推测应用药物改变血流动力学功能对心肌肥大治疗作用。本文从信号转导分子水平检测心肌肥大 JAK-STAT 途径相关分子的变化。由于 ANP 基因为胚胎期表达基因,出生后在正常心肌组织中表达量很低,若检测到心肌组织 ANP 基因表达量明显增加,则属于胚胎期基因重演,为病理性心肌肥大的可靠的判定指标。目前,川穹嗉对心肌肥大 JAK-STAT 途径的研究尚未见报道,川穹嗉在治疗心血管病方面的信号转导通路研究多集中在其通过钙离子拮抗作用影响钙离子通道。本文成功构建心肌肥大大鼠模型,检测川穹嗉对心肌肥大 JAK-STAT 途径相关分子的影响,结果显示,给予川穹嗉可以减缓心肌肥大发生;川穹嗉可明显抑制 Ang II 所诱导的 ANP mRNA 表达,进一步从基因水平证明了给予川穹嗉可以减缓心肌肥大发生。Western blot 结果表明,硝酸纤维素膜上在相对分子质量约 92 000 位置出现明显显色区带,即为 pJAK 蛋白;在相对分子质量约 130 000 位置出现明显显色区带即为 pSTAT 蛋白。Ang II 2 组加入川穹嗉后 pJAK1、pJAK2、pSTAT 蛋白表达量较加入前明显减少,表明川穹嗉能抑制 Ang II 诱导的心肌肥大。提示川穹嗉能干扰心肌肥大 JAK-STAT 信号转导通路,抑制心肌肥大。本文结果将为活血化瘀类中医中药治疗心肌肥大提供理论基础和实验依据,也为心肌肥大的中医中药联合西医临床治疗开辟新的道路。

(下转第 510 页)

分析结果显示,年龄、饮酒、饮食、睡眠质量、坐姿时间和体育锻炼是影响肥胖的危险因素。其中,年龄与肥胖患病率显著性关联( $OR=2.274$ ),随着年龄的增长肥胖患病率不断上升。中国肥胖问题工作组认为,年龄是肥胖症发生率快速增长的主要因素之一<sup>[3]</sup>。饮酒与肥胖存在关联性,每周饮酒 5~7 次人群的肥胖患病率是不饮酒人群的 1.582 倍。饮酒次数越多,肥胖的患病率越高。不良的饮食习惯是肥胖最重要的危险因子。随着生活水平提高,动物性食品、脂肪等高能食品和高盐饮食摄入明显增加,导致肥胖患病率增加。研究已经证实,机体摄入过多能量的 75% 都被储存起来。受遗传因素影响,体质质量超标与肥胖者食欲更好,对膳食脂肪感兴趣,摄入的热量超过机体消耗,导致过剩的能量转化为脂肪在体内贮藏。可见饮食行为因素在体质质量超标与肥胖的形成中起着决定性作用,而旺盛的食欲和喜好高能量食品则是导致其发生的危险因素<sup>[4]</sup>。本研究显示,睡眠质量好的人患肥胖的概率显著高于其他组,值得我们关注,应加强对这部分人群有关睡眠知识的宣传,过多的睡眠也会影响身体健康,应督促其加强活动<sup>[5]</sup>。静态时间越长,肥胖患病的概率越高。每天坐姿时间在 9 h 及以上人群肥胖的相对风险是每天坐姿时间在 3 h 以下的 1.718 倍。肥胖是由于长期能量摄入和能量消耗不平衡所致。有两种行为可能与能量不平衡有关,即能量摄入过多和体力活动不足。每日的总能量消耗包括基础和静息代谢消耗、食物的生热作用和体力活动。其中体力活动的能量消耗变化最大,因为它是最容易变动的。最新研究提示,活动量少的现代生活方式是肥胖人数快速增加的主要原因。体育锻炼也是影响肥胖的重要因素,不锻炼者肥胖的相对风险是经常锻炼者的 0.851 倍。体育锻炼会改变人体能量代谢对有关

激素的调节水平,提高对胰岛素的敏感性;而且适宜强度的运动能使机体脑胰岛素水平升高,而脑胰岛素有抑制食欲,增加机体产热的作用。人体 24 h 的能量消耗由基础代谢率、食物热效应和体力活动所消耗的能量组成。对于一个久坐的人,基础代谢率约占每日能量消耗总量的 70%,食物热效应消耗约占 10%,多余的则贮存起来。运动不足不仅仅是单纯的能量消耗减少,还在肌肉组织对胰岛素抵抗的形成中起着关键性的作用。

综上所述,年龄增长、高脂肪和高盐饮食、经常性饮酒、静态生活方式增多和体育锻炼不足是导致体内脂肪蓄积从而导致肥胖的重要因素。影响肥胖的因素中除了遗传因素外,有很多主观因素是可控的,如减少肉类食物的摄入、增加体育锻炼及减少汽车的使用等。社会各界应多形式、多层次、多途径地开展关于体育锻炼及合理营养膳食的宣传工作,以纠正不良生活习惯,改善体育锻炼负荷量小、营养不合理的状况,以积极的生活方式来防控肥胖。

#### [参考文献]

- [1] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10.
- [2] 闫胜利,王颜刚,赵世华,等. 青岛地区肥胖症流行特点的研究[J]. 青岛大学医学院学报, 2005, 41(1): 52-57.
- [3] 中国卫生部疾病控制司. 中国成年人超重和肥胖症预防控制指南(试行)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 5-12.
- [4] 路皓,李雷,刘丽萍,等. 河北省中年超重与肥胖人群综合干预措施的分析研究[J]. 河北体育学院学报, 2008, 22(6): 69-72.
- [5] 张红梅,归国平,李乃洪. 肥胖、吸烟、文化程度和收入与居民健康行为的关系[J]. 职业与健康, 2008, 24(24): 2695-2696.

(本文编辑 黄建乡)

(上接第 507 页)

#### [参考文献]

- [1] 姜志胜. 心肌肥大过程中的信号转导[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 19(2): 125-128.
- [2] YANG L, ZOU X J, LIANG Q S, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate depresses angiotensin II induced cardiomyocyte hypertrophy through MEK/ERK pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(1): 65-73.
- [3] 郭自强,王领仁,朱峻群,等. 丹参、川芎嗪对血管紧张素致心肌肥大相关基因的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(4): 342-344.
- [4] TANG W, EISENBRAND G. *Salvia miltiorrhiza* by [J]. *Chinese Drugs Plant Origin*, 1992, 15: 891-902.

- [5] BOOZ G W, DAY J N, BAKER K M. Interplay between the cardiac renin angiotensin system and JAK-STAT signaling: role in cardiac hypertrophy, ischemia/reperfusion dysfunction, and heart failure[J]. *Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(11): 1443-1453.
- [6] 徐鹏,刘松岭,孙国峰,等. Rab27A 在 4 种不同人癌细胞株中的表达[J]. 齐鲁医学杂志, 2008, 23(6): 492-494.
- [7] SUN Y X, ZHANG H Y, WEI Y M, et al. The mechanism of signal transduction during vascular smooth muscle cell proliferation induced by autoantibodies against angiotensin AT1 receptor from hypertension[J]. *Chin Med J*, 2008, 121(1): 431-48.
- [8] PODEWSKI E K, HILFIKER-KLEINER D, HILFIKER A, et al. Alterations in Janus kinase (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT) signaling in patients with end-stage dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2003, 107(6): 798-802.

(本文编辑 黄建乡)