

肾去交感神经术对心力衰竭大鼠心功能及转化生长因子 $\beta 1$ 的影响

邱璇 侯果 王能 钱进 李晓艳 蒋学俊 郑晓新

摘要 **目的** 探讨肾去交感神经术(renal sympathetic denervation, RDN)对心力衰竭大鼠心功能和心肌转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor - $\beta 1$, TGF - $\beta 1$)表达水平的影响。**方法** 成年雄性 Wistar 大鼠随机分为正常组对照组、单纯假手术组、肾去交感神经组(RDN组)、心力衰竭组4组。预处理后用异丙肾上腺素皮下注射法制作大鼠心力衰竭模型。心脏彩超评价大鼠心肌组织结构和功能的变化。Masson 染色测算大鼠心肌胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF),评价大鼠心肌纤维化程度。RT - PC 法检测大鼠心肌 TGF - $\beta 1$ mRNA 的相对表达水平。免疫组化法测心肌组织 TGF - $\beta 1$ 蛋白的相对表达。**结果** RDN组大鼠左心室射血分数、左心室短轴缩短率高于心力衰竭组,而左心室舒张末期容积(ml)更低(射血分数: $72.66\% \pm 7.95\%$ vs $64.21\% \pm 6.23\%$, $P < 0.05$;短轴缩短率: $37.05\% \pm 5.30\%$ vs $31.38\% \pm 1.65\%$, $P < 0.05$;舒张末期容积: 0.765 ± 0.003 vs 0.912 ± 0.002 ml, $P < 0.05$)。RDN组胶原容积分数低于心力衰竭组($13.96\% \pm 8.41\%$ vs $59.69\% \pm 24.31\%$, $P < 0.05$), TGF - $\beta 1$ mRNA 的相对表达低于心力衰竭组(0.478 ± 0.012 vs 0.896 ± 0.025 , $P < 0.05$), TGF - $\beta 1$ 蛋白表达平均吸光度值低于心力衰竭组(5.02 ± 0.5 vs 6.99 ± 0.39 , $P < 0.05$)。**结论** 肾去交感神经术能抑制心力衰竭大鼠心肌纤维化并改善心功能,可能与抑制心肌组织 TGF - $\beta 1$ 的表达途径有关。

关键词 肾去交感神经术 心力衰竭 心肌纤维化 转化生长因子 $\beta 1$

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.021

Effect of Renal Sympathetic Denervation on Cardiac Function and the Expression of TGF - $\beta 1$ in Rats with Heart Failure. Qiu Xuan, Hou Guo, Wang Neng, et al. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract **Objective** To observe the effects of renal sympathetic denervation(RSD) on TGF - $\beta 1$ in heart failure rats. **Methods** Rats were randomly divided into control group, sham operation, RDN group and heart failure group. Introduce heart failure rats model with isoprenaline. To evaluate the changes of cardiac structure and function of rat heart with ultrasound. Masson staining to measure the CVF. RT - PC method for the detection of myocardial TGF - $\beta 1$ mRNA expression levels. Immunohistochemical staining was used to detect the relative expression of myocardial TGF - $\beta 1$. **Results** In RDN group, left ventricular ejection fraction of rats, left ventricular fractional shortening rate was higher than those of the heart failure group, and the left ventricular end diastolic volume (mL) was lower (left ventricular ejection fraction: $72.66\% \pm 7.95\%$ vs $64.21\% \pm 6.23\%$, $P < 0.05$; shortening rate: $37.05\% \pm 5.30\%$ vs $31.38\% \pm 1.65\%$, $P < 0.05$; left ventricular end diastolic volume: 0.765 ± 0.003 vs 0.912 ± 0.002 ml, $P < 0.05$). In RDN group, collagen volume fraction was lower than that of heart failure group ($13.96\% \pm 8.41\%$ vs $59.69\% \pm 24.31\%$, $P < 0.05$), and the relative expression of TGF - $\beta 1$ mRNA was lower than that of heart failure group (0.478 ± 0.012 vs 0.896 ± 0.025 , $P < 0.05$), and the expression of TGF - $\beta 1$ Average luminosity value was lower than the failure group (5.02 ± 0.5 vs 6.99 ± 0.39 , $P < 0.05$). **Conclusion** Renal sympathetic denervation can inhibit myocardial fibrosis in rats with chronic heart failure and improve heart function, which may be achieved by inhibiting the expression of myocardial TGF - $\beta 1$.

Key words Renal sympathetic denervation; Heart failure; Myocardial fibrosis; TGF - $\beta 1$

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种器质性心脏病的终末结局,是造成全世界人口死亡

的主要原因之一,也是心血管疾病中增长率最快的一种^[1]。心力衰竭的主要发病机制之一为心肌病理性重构,主要表现为心肌间质纤维化、心肌细胞肥大和心肌细胞凋亡,其中最主要的为心肌纤维化^[2]。交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin - angiotensin - aldosterone system, RASS)的过度激活是导致心肌纤

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2013CFC073)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科(邱璇、侯果、李晓艳、蒋学俊、郑晓新);441300 随州市中心医院心内科(王能、钱进)

通讯作者:李晓艳,电子邮箱:xy.li@whu.edu.cn

维化的重要因素^[3]。目前研究认为,肾脏交感神经的激活在心力衰竭的发病及进展中起重要作用^[4]。肾交感激活后,肾脏传入神经可诱导其他脏器交感神经激活,进一步导致去甲肾上腺素释放增加、RASS 系统激活,使转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 含量增加。研究证实,TGF- $\beta 1$ 是一种多功能的蛋白肽,它能增加以胶原为主的间质蛋白质的合成,促进细胞增殖、细胞外基质沉积,从而诱导心肌纤维化,进一步影响心功能^[5]。

如何抑制交感神经系统及 RASS 系统的过度激活是目前心力衰竭治疗研究的重要方向。肾交感激活是心力衰竭和高血压病理生理的共同通道,SYMPPLICITY HTN-1 和 HTN-2 研究表明 RDN 在难治性高血压的治疗上已取得突破性进展,这可能与交感神经系统的过度激活被抑制相关^[6,7]。虽然 SYMPPLICITY HTN-3 并没有达到主要的治疗终点,但是 RDN 在治疗其他的心血管疾病中仍有巨大的潜力,如心力衰竭、左心室肥厚、永久性心房颤动及心肌梗死后心脏重塑等^[8]。目前 RDN 对心力衰竭后心肌纤维化的影响及其分生机制尚不清楚,本实验以心力衰竭大鼠为模型来探讨该问题,为 RDN 治疗心力衰竭提供理论依据。

材料与方法

1. 实验动物和材料:成年雄性 Wistar 大鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司),体重 200 ~ 250g。饲养 1 周后进行动物实验,培养条件为温度为 $23 \pm 1^\circ\text{C}$,恒定湿度 $55\% \pm 5\%$,自由饮食和饮水。

2. 实验分组:采用随机法将大鼠分为 4 组。①正常对照组:不做任何处理($n=10$);②单纯假手术组:仅打开腹腔,暴露肾动静脉,不做去交感处理,不制备心力衰竭模型($n=10$);③肾去交感组(RDN 组):肾去交感支配后制备心力衰竭模型($n=15$);④心力衰竭组:仅打开腹腔,暴露肾动静脉,不做去交感处理,后制备心力衰竭模型($n=15$)。

3. 肾去交感模型的建立:大鼠经戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射麻醉,腹部皮肤备皮,消毒铺巾。腹部正中切口,充分暴露肾动静脉,从肾动脉开口部位剥离肾动脉及肾静脉外膜,解剖显微镜下($\times 25$)离断所有可见的神经纤维,并用溶于 95% 乙醇的 10% 苯酚溶液涂抹肾动静脉周围,以达到充分去神经的效果。使用肾神经电刺激的方法评价肾去交感支配是否彻底,在去交感支配之前,肾神经干近端电刺激(PowerLab ML1001 15V 0.2ms 10Hz 方波刺激 10 ~ 30s)可诱导明显交感反应(收缩压上升 5 ~ 10mmHg,

心率增加 8 ~ 15 次/分,肾动脉收缩使肾脏颜色变苍白),去交感支配后,上述电刺激反应消失^[9]。假手术组仅打开腹腔,充分暴露肾动静脉。术中严格无菌操作,术后 3 天,青霉素 8 万 U/d 腹腔注射,预防感染。饲养 2 周后开始心力衰竭造模。

4. 心力衰竭模型的建立:在接受心力衰竭造模之前,所有大鼠均心脏彩超检查,测量左心室射血分数(EF)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室短轴缩短指数(FS)等指标。皮下缓慢注射异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO) $5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连续 10 天^[10]。ISO 注射完毕后 2 周复查心脏彩超,测量前述指标。

5. 大鼠心肌纤维化的测定:皮下注射异丙肾上腺素 2 周后处死大鼠,各组心肌组织经甲醛固定后,行 Masson 染色。用显微镜分析软件 Image-Pro Plus 测量心肌纤维化面积,计算心肌胶原容积分数(CVF), $\text{CVF} = \text{胶原面积} / \text{总面积}$,计算方法参照参考文献[11]进行。每张切片随机取 5 个视野,取平均值。

6. RT-PCR 检测心肌组织中 TGF- $\beta 1$ 的 mRNA 表达水平:基因序列从 Deneban 中查阅,根据引物设计原则,利用 Primer 5.0 软件设计。TGF- $\beta 1$ 引物上游序列:5'-CCAAGGAGACGGAATACAGG-3',下游序列 5'-GTGTTGTTGTAGAGGGCAAG-3',扩增片段长 412bp,退火温度分别为 56°C 、 58°C 。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳(含 0.5mg/L Goldview),采用 ZF 型紫外透射反射分析仪摄像,采用 Quantity One v4.6.2 软件进行定量分析,以 GAPDH 为内参照,目的基因表达水平以其吸光度(A)与内参照 GAPDH 的比值表示。

7. 免疫组织化学检测各组大鼠 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达:石蜡切片脱水后,一抗使用 5% 马血清溶液稀释 TGF-小鼠单克隆抗体(1:50),二抗使用 5% 马血清溶液稀释辣根过氧化物酶结合的马抗鼠二抗(1:400),Image-Pro Plus 图像分析软件计算蛋白染色面积与总面积比值。

8. 统计学方法:各组数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用 SPSS 17.0 软件分析,多组间比较用方差分析,两两比较用 SNK- q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠心脏超声检测结果:皮下注射 ISO 2 周后,RDN 组 EF、FS 高于心力衰竭组($72.66\% \pm 7.95\%$ vs $64.21\% \pm 6.23\%$, $P < 0.05$; $37.05\% \pm 5.30\%$ vs $31.38\% \pm 1.65\%$, $P < 0.05$),LVEDV 低于

心力衰竭组 (0.765 ± 0.003 vs 0.912 ± 0.002 , $P < 0.05$)。详见表 1。

2. 各组大鼠心肌组织 Masson 染色及 CVF 结果: 心力衰竭组 Masson 染色蓝染面积较正常对照组显著增加(图 1), RDN 组显著减少这种增加趋势。各组大鼠心肌 CVF 见表 2。

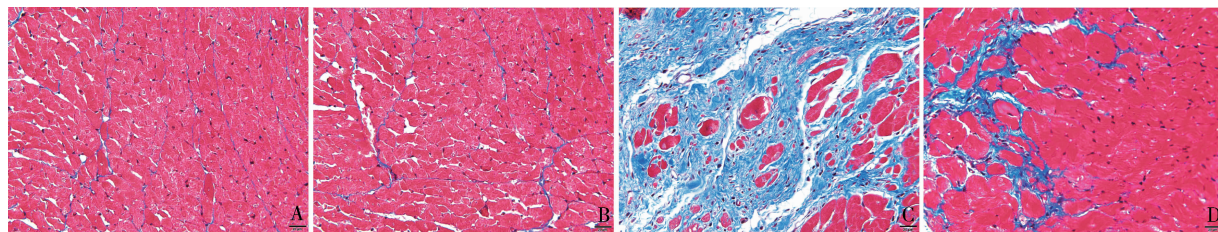


图 1 Masson 胶原染色 ($\times 200$)

A. 正常心肌胶原纤维; B. 单纯假手术组心肌胶原纤维; C. 心力衰竭组心肌间质胶原纤维显著增多; D. RDN 组心肌间质胶原纤维增多

表 2 各组大鼠 Masson 染色心肌胶原容积积分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胶原容积积分
正常对照组	10	4.17 ± 4.22
单纯假手术组	10	3.38 ± 4.24
RDN 组	13	$13.96 \pm 8.41^*$
心力衰竭组	12	$59.69 \pm 24.31^{**}$

与正常对照组比较 * $P < 0.05$; 与 RDN 组比较, $^{\#}P < 0.05$

3. 各组大鼠心肌组织 TGF- $\beta 1$ mRNA 检测结果: RDN 组 TGF- $\beta 1$ mRNA 相对表达水平低于心力衰竭组 (0.478 ± 0.012 vs 0.896 ± 0.025 , $P < 0.05$); 心力衰竭组 TGF- $\beta 1$ mRNA 相对表达水平高正常对照组 (0.896 ± 0.025 vs 0.216 ± 0.002 , $P < 0.05$), 单纯假手术组 TGF- $\beta 1$ mRNA 相对表达水平与正常对照差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 1 各组大鼠心脏彩超检查结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EF (%)	FS (%)	LVEDV (ml)
正常对照组	10	86.40 ± 7.50	46.88 ± 9.73	0.667 ± 0.001
单纯假手术组	10	85.05 ± 5.50	45.03 ± 11.11	0.655 ± 0.001
RDN 组	13	$72.66 \pm 7.95^*$	$37.05 \pm 5.30^*$	$0.765 \pm 0.003^*$
心力衰竭组	12	$64.21 \pm 6.23^{**}$	$31.38 \pm 1.65^{**}$	$0.912 \pm 0.002^{**}$

与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与 RDN 组比较, $^{\#}P < 0.05$

表 3 各组大鼠心肌组织 TGF- $\beta 1$ mRNA 相对表达水平 (RO 值, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	RQ 值
正常对照组	6	0.216 ± 0.002
单纯假手术组	6	0.265 ± 0.002
RDN 组	6	$0.478 \pm 0.012^*$
心力衰竭组	6	$0.896 \pm 0.025^{**}$

与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与 RSD 组比较, $^{\#}P < 0.05$

4. 各组大鼠心肌组织中 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达的检测结果: 免疫组化阳性染色呈棕色。正常心肌组织及单纯假手术组 TGF- $\beta 1$ 未见明显阳性表达, 心力衰竭组阳性表达显著增加, RDN 组于心内膜下出现少量表达(图 2), 各组大鼠 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达平均吸光度值见表 4。

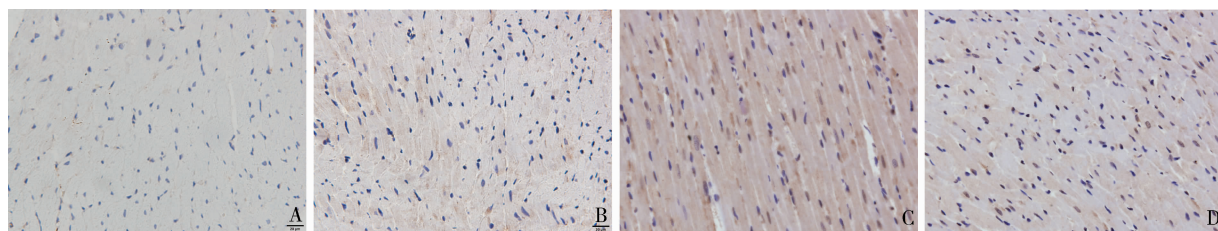


图 2 TGF- $\beta 1$ 免疫组织化学染色 ($\times 200$)

A. 正常组未见 TGF- $\beta 1$ 阳性表达; B. 假手术组未见 TGF- $\beta 1$ 阳性表达; C. 心力衰竭组 TGF- $\beta 1$ 阳性表达增多; D. RDN 组 TGF- $\beta 1$ 少量阳性表达

讨 论

心力衰竭是各种心脏病的最终结果和主要死亡原因, 其以交感神经系统及 RASS 系统的激活为特

征, 通过增加左心室前后负荷影响心功能。心力衰竭早期, 交感神经系统激活虽然可以维持心排出量、血压及重要脏器的灌注, 但是交感神经的长期慢性激活

表 4 大鼠心肌 TGF- β 1 蛋白表达平均吸光度值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	平均吸光度值
正常组	6	2.11 $\pm$ 0.17
单纯假手术组	6	2.26 $\pm$ 0.28
RDN 组	6	5.02 $\pm$ 0.50 *
心力衰竭组	6	6.99 $\pm$ 0.39 * #

与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与 RDN 组比较, # $P < 0.05$

与心力衰竭的不良结局密切相关,随着时间的推移,这一过程通过增加肾血管阻力、增加肾素水平引起左心室肥厚、心肌纤维化、血管密度的变化,导致心功能进一步下降^[12~14]。既往研究表明,肾脏交感神经的激活与心力衰竭时的水钠潴留相关,且会促进心力衰竭的进展^[15]。因此阻断交感神经系统的激活对心力衰竭的治疗是一个有价值的方法。本实验应用异丙肾上腺素制作、大鼠心力衰竭模型,通过 RT-PCR 及免疫组化等方法,研究 RDN 对心力衰竭大鼠心功能及心肌纤维化的影响,从而探明其在心力衰竭大鼠心肌纤维化中的作用,以期对心力衰竭后心功能的改善及逆转心肌纤维化、改善心肌重构提供一个新的治疗靶点。

1. 心力衰竭模型的选择与建立:建立心力衰竭动物模型的方法较多,如主动脉缩窄,通过增加心脏后负荷,引起心肌重塑,最终导致心力衰竭,但该方法操作困难,动物模型存活率不高;注射儿茶酚胺类物质,通过收缩冠状动脉、增加心肌收缩力、增加心肌耗氧等多方面诱发心力衰竭。由于儿茶酚胺类物质所致心力衰竭模型方法简便,时间易于控制,效果稳定可靠,故本研究采用连续 10 天、按 5mg/kg 的剂量皮下注射异丙肾上腺素的方法复制 Wistar 大鼠心力衰竭模型。在皮下注射异丙肾上腺素 2 周后复查心脏彩超,测量反应大鼠心功能指标:EF、ES、LVEDV,发现心力衰竭组大鼠心功能明显比 RDN 组及正常对照组差;测量反应心肌纤维化的指标:CVF,心力衰竭组 CVF 明显高于 RDN 组及正常对照组,表明本方法能够复制大鼠心力衰竭模型,且有心肌纤维化发生。

2. RND 模型的建立、选择及时间:目前建立 RDN 模型的方法目前主要有经导管介入射频消融法及化学消融法。经导管肾交感神经消融术是一种新兴的介入技术,通过导管从股动脉进入双侧肾动脉,利用射频消融电极的能量穿透血管壁破坏附着于血管外膜的肾脏传入和传出交感神经纤维,达到肾脏去交感神经支配的目的,但是因其所需条件及设备要求,本实验采用手术剥离肾动脉再用苯酚涂抹血管进行化

学消融建立 RDN 模型。

术中笔者用电刺激神经的方法来验证去肾交感神经的完整性。肾血流动力学是受到肾神经影响的,直接电刺激肾神经会引起肾血管的收缩,同时引起血压和心率的波动,而去肾交感神经后,肾血管对电刺激的收缩反应下降。在本研究中,笔者用电刺激仪刺激肾动脉,正常大鼠电刺激后会引引起血压增加 10mm Hg 左右,心率增加 15 次/分左右,肾脏由红色变为苍白,去肾交感神经的大鼠在电刺激后,心率、血压和肾脏的颜色都没有发生变化,提示去肾交感神经成功。本实验中,RDN 在制作心力衰竭模型之前,主要是从大鼠存活率考虑。ISO 诱导大鼠心力衰竭后,其对麻醉及手术操作的耐受下降,且麻醉和手术损伤可能会进一步影响心功能,加重心脏负荷,故实验中 RDN 在制作心力衰竭模型之前。

3. RDN 对心力衰竭大鼠心功能及心肌纤维化的影响:心肌重塑是心力衰竭发生的基本机制,心肌纤维化是其中很重要的一个方面,而交感神经系统的激活是心肌纤维化发生的主要机制。心肌纤维化不仅加重心力衰竭后心肌组织的缺血、缺氧,增加心室壁的僵硬,降低心室壁的顺应性,使舒张期心室充盈受限,而且会影响心肌细胞间力的产生与传递,使部分心室壁收缩能力丧失,进一步使心功能下降^[16]。近年来,抑制交感神经系统及 RASS 系统的过度激活是目前治疗心力衰竭的重要方向。2013 年初公布的 REACH-Pilot 试验证实,RDN 显著增加了心力衰竭患者的 6min 步行距离^[17];Clayton 等^[18]的研究证实 RDN 可以降低心力衰竭兔模型血浆 BNP 水平;Hu 等^[9]的研究证实,RDN 可以明显改善心肌梗死大鼠心肌纤维化,且改善了其心功能。从本实验心脏彩超结果看,RDN 组 EF、FS 低于假手术组,但明显高于心力衰竭组,LVEDV 高于假手术组,但低于心力衰竭组,表明 RDN 能改善心力衰竭大鼠心功能(表 1)。从 Masson 染色结果看,相比正常对照组,心力衰竭组心肌间质胶原纤维显著增加,RSD 能明显减弱这种增加趋势,表明 RDN 能抑心力衰竭大鼠心肌纤维化(表 2)。

4. RDN 对 TGF- β 1 的影响:心肌纤维化时,除表现为胶原含量增加外,TGF- β 1 等细胞因子的浓度也会发生变化,同时他们又参与心肌纤维化的发生、发展。既往研究表明,TGF- β 1 参与心肌纤维化过程^[19]。Rosenkranz 等^[20]证实,TGF- β 1 通过促进胶原沉积和抑制间质胶原酶诱导心室纤维化;阻断 TGF

- $\beta 1$ 可以抑制压力负荷大鼠模型的心肌纤维化。心力衰竭后交感神经激活,一方面通过去甲肾上腺素释放增加心肌成纤维细胞合成 TGF- $\beta 1$,介导心肌纤维化,另一方面通过上调的 Ang II 刺激 TGF- $\beta 1$ 的合成促进纤维化。研究证明,TGF- $\beta 1$ 不仅可以作用于淋巴细胞、巨噬细胞,引起心肌炎性反应,分泌促心肌纤维化介质,而且可以直接作用于心肌细胞、成纤维细胞,引起心肌肥厚以及促进心肌细胞外基质蛋白表达,促进心肌纤维化过程^[21]。从本实验 RT-PCR 结果看,RDN 组心肌组织 TGF- $\beta 1$ mRNA 的相对表达量高于正常对照组,但低于心力衰竭组,也表明 TGF- $\beta 1$ 参与心力衰竭大鼠心肌纤维化,RDN 能抑制 TGF- $\beta 1$ 的表达。从免疫组化结果看,正常对照组大鼠心肌组织中 TGF- $\beta 1$ 未见明显阳性表达,RDN 组心肌间质中 TGF- $\beta 1$ 少量表达,心力衰竭组 TGF- $\beta 1$ 的表达量明显增加,心力衰竭组心肌组织 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达平均吸光度值显著高于 RDN 组及正常对照组,这表明 TGF- $\beta 1$ 参与心力衰竭大鼠心肌纤维化,RDN 可抑制 TGF- $\beta 1$ 的表达。

综上所述,肾去交感支配可以改善心力衰竭大鼠心功能,并抑制心力衰竭后心肌纤维化的发生,其机制可能与抑制 TGF- $\beta 1$ 的表达有关。本研究探讨了 RDN 对心力衰竭大鼠心功能、心肌纤维化的影响及其可能的分子机制,其是否对局部和系统交感活性及 RAAS 的影响有待于进一步研究。

参考文献

- Xing Y, Gao D, Liu Z, *et al.* MicroRNAs in heart failure [J]. *Chin Med J: Engl*, 2014, 127 (18):3328-3334
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, 35(3): 569-582
- Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, *et al.* Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26:906-913
- Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, *et al.* Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity [J]. *Circulation*, 1986, 73(4): 615-621
- Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor - β signaling through the smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2002, 118 (2): 211-215
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, *et al.* Catheterbased renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Lancet*, 2009, 373(4): 1275-1281
- Symplcity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9756):1903-1909
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, *et al.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15):1393-1401
- Hu J, Ji M, Niu C, *et al.* Effects of renal sympathetic denervation on post-myocardial infarction cardiac remodeling in rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45986
- Yeh JL, Hsu JH, Wu PJ, *et al.* KMUP-1 attenuates isoprenaline-induced cardiac hypertrophy in rats through NO/cGMP/PKG and ERK1/2/calcineurin A pathways [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2010, 159(5): 1151-1160
- 马双陶,杨大春,唐兵,等.白藜芦醇抑制基质金属蛋白酶抗酒精性心肌纤维化[J].*中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(1):21-24
- Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, *et al.* Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(33):1136-1143
- Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, *et al.* Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(5): 1257-1263
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al.* Identification of tissue-specific microRNAs from mouse [J]. *Curr Biol*, 2002, 12(9): 735-739
- Dai QM, Fen Y, Lu J, *et al.* Efficacy of regional renal nerve blockade in patients with chronic refractory heart failure[J]. *Chin Med J*, 2013, 126 (6):1076-1080
- 尹为良,王安才.结缔组织生长因子介导慢性心力衰竭心肌纤维化的研究进展[J].*心血管病学进展*, 2011, 32(6):869-872
- Davies JE, Manisty CH, Petraro R, *et al.* First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study [J]. *International Journal of Cardiology*, 2013, 162(3):189-192
- Clayton SC, Haack KK, Zucker IH. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure [J]. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2011, 300(1): 31-39
- Seeland U, Haeuseler C, Hinrichs R, *et al.* Myocardial fibrosis in transforming growth factor - beta (1) (TGF-beta(1)) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase [J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(5):295-303
- Rosenkranz S, Flesch M, Amann K, *et al.* Alterations of betaadrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-beta(1) [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283 (3):H1253-1262
- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4):549-574

(收稿日期:2015-05-24)

(修回日期:2015-06-22)