

心肌纤维化的内源性负调节因素

陈素琴 黎明江

摘 要 心肌纤维化是各种慢性心脏病的终末期表现,其机制非常复杂,多种因素参与了心肌纤维化的发生及发展。但总的来说,这些因素可分为两类,一类是促进纤维化的因素,为正性调节因素,另一类是抑制纤维化的因素,为负性调节因素,本文主要对研究较多的几种内源性负调节因素做一综述。

关键词 心肌纤维化 负调节因素 肝细胞生长因子 脂联素 松弛素

中图分类号 R542.2+3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.003

心肌纤维化是高血压性心脏病、心肌梗死、扩张型心肌病、肥厚型心肌病等心脏病的终末期表现,主要表现为心脏成纤维细胞过度增殖,间质纤维增生,胶原蛋白沉积,最终导致心肌的顺应性降低,心功能下降。这一过程的形成机制非常复杂,多种因素参与了心肌纤维化的发生及发展。但总的来说,这些因素可分为两类,一类是促进心肌纤维化的因素,主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS系统)、结缔组织因子(CTGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)、骨桥蛋白(OPN)、各种炎症因子等;另一类是抑制心肌纤维化的因素,目前比较公认的有肝细胞生长因子(HGF)、骨形态发生蛋白7(BMP-7)、过氧化酶体增殖物激活受体(PPAR)、磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)、脂联素(APN)、松弛素(RLX)等。本文旨在对这几种研究较多的抑制心肌纤维化的内源性因素及其机制做一综述。

一、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)

1. 肝细胞生长因子(HGF)的结构及功能:HGF最初是从部分肝切除的大鼠血清中分离出来的,具有促进大鼠肝再生的作用^[1]。后来的研究表明,HGF来源于间充质,很多器官都可分泌,包括肝脏、肾脏、心脏、肺脏、乳腺、肌肉、神经组织等,HGF是多效生长因子,可以促进多种细胞的分裂及生长^[2]。HGF是一种糖蛋白,由 α 链和 β 链以二硫键形式构成异

二聚体,其受体是由原癌基因c-Met编码的一种酪氨酸激酶^[3,4]。HGF与其受体结合后,通过受体二聚化及酪氨酸残基的转磷酸化从而激活激酶的活性,磷酸化的酪氨酸可调节多种信号分子,进而发挥促进细胞增殖、迁移、分化及抗凋亡等一系列的生物学作用。

2. 肝细胞生长因子(HGF)抗心肌纤维化及其机制:HGF是公认的抗心肌纤维化的细胞因子。强致纤维化因子血管紧张素II可以使HGF的表达大幅度降低^[5,6]。Taniyama等^[7]的研究发现,在人成纤维细胞中,HGF不仅可以促进基质金属蛋白酶-1(MMP-1)和尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PAR)的生成,而且可以抑制血管紧张素II引起的MMP-1活性的降低,同时,HGF还可以抑制TGF- β mRNA及其蛋白的生成。在小鼠的心脏成纤维细胞中,HGF同样可以抑制TGF- β 的表达与生成,同时使其受体C-MET的表达上调。李宏松等^[4]的研究认为,风湿性心脏病心房颤动患者较风湿性心脏病窦性心律患者的HGF mRNA表达下降。Li等^[8]的研究发现,在大鼠的心肌梗死模型中,过表达HGF基因可以改善心室的重构及功能,过表达HGF基因组与对照组相比,心肌梗死面积差异无统计学意义,但是过表达HGF基因组心梗区域的心室肌更厚,心肌细胞更肥大,纤维化更少。此外,HGF基因过表达还可以减轻放射性心脏纤维化,改善心功能^[9]。

二、骨形态发生蛋白7

1. 骨形态发生蛋白7(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)的结构与功能:BMP-7是骨形态发生蛋白家族中的一员,BMP最初是从骨基质中提取出来的,当时发现其有促进软骨和骨形成的作用^[10]。现已发现的骨形态发生蛋白有15种(BMP 1~15)。BMP-7不仅在骨组织中表达,后来的研究发现

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170085)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:黎明江,主任医师,电子信箱:754851539@qq.com

BMP-7 还表达于神经系统、肾脏以及心血管系统^[11]。BMP-7 是一种分泌型糖蛋白,又称为成骨蛋白-1,是 TGF- β 超家族中的一员,具有多种生物活性,对细胞的分化、增殖、迁移、凋亡等有重要的调节作用。其受体分为 I 型受体和 II 型受体,属于丝氨酸/苏氨酸激酶受体。BMP-7 首先与细胞膜上的 II 型受体结合,之后再与 I 型受体结合, I 型受体被磷酸化,磷酸化的 I 型受体再与 Smad1 或 Smad5 结合,最后,Smad4 也参与进来,形成复合体,进入细胞核,作用于相应的靶基因,引起一系列的生物学效应^[12]。

2. BMP-7 抗心肌纤维化及其机制:曲巍^[13]的研究发现,用 RAS 抑制剂处理自发性高血压大鼠,大鼠的心肌组织纤维化较不处理的减少,BMP-7 蛋白表达上升。在糖尿病心肌纤维化组织中,BMP-7 蛋白表达减少^[14]。这些结果表明,心肌纤维化与 BMP-7 蛋白呈负相关。李维维^[15]的研究进一步发现,重组人 BMP-7 蛋白可以抑制 TGF- β 1 诱导的心脏成纤维细胞的增殖,抑制胶原蛋白的生成,机制可能是通过其下游蛋白 Smad5 来实现的。此外,李维维^[15]的研究还发现,重组人 BMP-7 蛋白可以减轻大鼠心肌梗死后纤维化。最近的研究发现,上皮-间质转化(EndMT)参与了心肌纤维化的进程。TGF- β 1 可以促进 EndMT 的进程,然而,重组 BMP-7 蛋白可以抑制 EndMT,抑制压力负荷诱导的心肌纤维化^[16]。高血糖可以促进心肌纤维化,在糖尿病心肌组织中,单核细胞及炎症因子浸润,这些因素可以促进心肌纤维化的进程,导致心脏功能受损,而 M2 型的巨噬细胞有拮抗炎性因子的作用。BPM-7 可以促进单核细胞向 M2 型巨噬细胞转化,减轻糖尿病前期心肌的纤维化^[17]。心房间质纤维化是心房颤动发展的重要因素。BMP-7 可以抑制心房颤动的心肌纤维化,其机制主要与抑制 Smad3,升高 Smad1/5 有关^[18]。

三、过氧化物酶体增殖物激活受体

1. 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)的结构及功能: PPAR 是一种核受体,属于配体激活的转录因子。有 3 种亚型,分别是 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 。PPAR 由 4 个功能区域构成,A/B 区为非配体依赖的转录活化域,C 区为 DNA 结合域,D 区为协同作用因子结合域以及 E 区的配体结合域。3 种亚型有高度的同源性,结构相似,但在组织中的表达及分布不一样,因而呈现不同的功能。PPAR α 在肝脏、肾脏、心脏和肠黏膜高度表达,主要参与脂质的代谢以及炎症的调节;

PPAR β 几乎表达于所有的组织,与脂质代谢、细胞的增殖有关;而 PPAR γ 主要表达于脂肪组织,主要参与脂肪细胞的分化,除此之外,PPAR γ 还与细胞周期、癌症发生、脂质代谢、炎症等相关^[19]。

2. 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)抗心肌纤维化及其机制:目前的研究认为,参与心肌纤维化的 PPAR 主要是 PPAR α 和 PPAR γ 。在腹主动脉结扎诱导的心肌纤维化的模型中,用 PPAR α 的激动剂非诺贝特处理,心肌纤维化指标胶原蛋白 I、III 表达降低,间质纤维化减少,其机制可能是通过抑制 AP-1 相关的内皮素-1 的表达^[20]。Diep 等^[21]在血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚以及心肌纤维化模型中,同样证实了 PPAR α 的激动剂非诺贝特可以抑制心肌纤维化。他的研究表明,用非诺贝特处理的 SD 大鼠,血压较对照组降低,炎症因子减少,心肌组织中的巨噬细胞浸润减少,胶原沉积降低。Smeets 等^[22]进一步证实,PPAR α 可以抑制心肌肥厚,心肌纤维化。他用 PPAR α 基因敲除的小鼠和野生小鼠进行主动脉缩窄术,28 天后观察心肌纤维化指标,结果表明,PPAR α 基因敲除的小鼠较野生型小鼠炎症因子(IL-6、TNF- α 、COX-2)增多,心肌纤维化更明显。PPAR 的另一亚型 PPAR γ 也与心肌纤维化的关系密切。PPAR γ 激动剂可以抑制血管紧张素 II 诱导的心脏成纤维细胞的增殖,使细胞周期停滞在 G₀ 期和 G₁ 期;抑制胶原蛋白 I、III 的合成;上调 MMP-2 的表达,促进 ECM 的降解,其机制可能是抑制 C-Jun 和 C-Fos 的表达及抑制 C-JurkC-Fos 二聚体的形成从而抑制纤维化。并且他还发现,血管紧张素 II 可以抑制心脏成纤维细胞内的 PPAR γ 的表达^[23]。Mohamad^[24]研究发现,在糖尿病心肌纤维化模型中,PPAR γ 激动剂处理组较不处理组炎症因子(TNF- α 、TGF- β)降低,胶原蛋白 I、III 减少,MMP-2 升高,这些结果表明,PPAR γ 可以抑制炎症因子的表达,抑制胶原蛋白的生成,促进胶原的降解,从而抑制糖尿病心肌纤维化。

四、磷酸酶及张力蛋白同源基因

1. PTEN 的结构和功能:磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)是 1997 年发现的一个抑癌基因^[25]。人类的 PTEN 基因位于第 10 号染色体上,长度为 200kb,含 9 个外显子和 8 个内含子,其编码的 PTEN 蛋白由 403 个氨基酸残基构成。PTEN 蛋白 NH2 端是催化区域,包含磷酸酶结构域和张力蛋白

同源区域,COOH 端有脂质结合区域、PEST 结构域和 PDZ 结构域。脂质结合区域主要介导 PTEN 与细胞膜结合,PEST 结构域可以维持蛋白质的稳定性,PDZ 结构域可以与包含 PDZ 区域的蛋白结合,能调节 PTEN 的信号转导。PTEN 是目前发现的第 1 个具有磷酸酶活性的抑癌基因。PTEN 在肝脏、肾脏、肺脏等多器官中表达,可以调节多种信号通路,参与细胞的生长、增殖、肿瘤的侵袭等多种生物学活动。其中,最主要的信号通路是 PI_3K/Akt 信号通路。目前,PTEN 在器官的纤维化、肿瘤的生长及转移、炎症、免疫性疾病等的研究越来越多。

2. PTEN 抑制心肌纤维化及其机制:Gao 等^[26]的研究发现,在心肌梗死后纤维化组织中,PTEN 的表达降低,同时他还发现,在缺氧条件下培养小鼠的心脏成纤维细胞,随着时间的推移(12、24、48h),PTEN 的表达逐渐降低,而 $\alpha-SMA$ 的表达逐渐升高,表明 PTEN 蛋白与心肌纤维化的程度呈负相关。聂凌等^[27]用血管紧张素 II 刺激心脏成纤维细胞发现,心脏成纤维细胞增殖,纤维化的强刺激因子 $TGF-\beta_1$ 表达上调,但 PTEN 的表达被抑制,这些结果进一步证实了心肌纤维化与 PTEN 的表达呈负相关。其后,Nie 等^[28]证实了 PTEN 可以抑制心肌纤维化。他用携带有 PTEN 基因的腺病毒转染心脏成纤维细胞,结果发现,与对照组相比,转染了 PTEN 基因组的心脏成纤维细胞增殖受到抑制,流式细胞仪检测发现该现象主要与细胞周期 G_1 期受到阻滞有关;他还发现,在血管紧张素 II 的刺激下,PTEN 基因过表达组的心脏成纤维细胞较对照组胶原蛋白 I、III 合成减少,基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)减少,明胶酶的活性也降低,其机制主要与 AKT/P27 信号通路有关。

五、脂联素(adiponectin, APN)

1. 脂联素的结构与功能:脂联素(APN)是主要由脂肪细胞分泌的一种蛋白或者多肽,又称为脂肪细胞因子,主要由成熟的脂肪细胞合成和分泌,在血浆中的含量较高($5 \sim 30 \mu g/L$)。人类脂联素基因位于染色体 3q27 上,包含 3 个外显子和 2 个内含子。脂联素由 244 个氨基酸残基组成,包括 4 个区域,分别为氨基末端信号序列、非同源序列、胶原蛋白区以及球状区。脂联素受体分为 AdipoR1 和 AdipoR2 两种类型。AdipoR1 在骨骼肌中高表达,而 AdipoR2 在肝脏中高表达。两种脂联素受体结构类似,都有 7 个跨膜结构域。目前的研究发现,脂联素具有多种生理功

能,可以促进脂肪酸的代谢,有抗炎、抗动脉粥样硬化、胰岛素增敏、抑制器官纤维化等作用。

2. 脂联素抗心肌纤维化及其机制:Shibata 等^[29]的研究发现,在心肌梗死后纤维化模型中,脂联素基因敲除的小鼠较野生型小鼠心肌细胞更肥大,心室腔更大,收缩功能更低,细胞凋亡更多,远离梗死区域的心肌间质纤维化更明显。而用携带有脂联素基因的腺病毒转染野生型的小鼠,心肌梗死后的心功能可以改善,远离梗死区域的心肌间质纤维化减少。这些结果表明,脂联素可以改善心肌梗死后的心功能,机制是减轻心肌肥厚和间质的纤维化。Qi 等^[30]的研究显示,在血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化模型中,APN 基因敲除的小鼠较野生型的小鼠心肌组织胶原蛋白 I 增多, $\alpha-SMA$ 及炎症因子(IL-1 β 和 TNF- α)升高,巨噬细胞的浸润更明显。而在体外的研究发现,APN 可以诱导巨噬细胞自噬,抑制血管紧张素 II 介导的 NF- κB 的活化,使抗炎因子(IL-10)的表达增多。这些结果表明,APN 可以抑制心肌纤维化,其机制是通过抑制血管紧张素 II 介导的炎症,促进巨噬细胞的自噬。此外,还有研究发现,APN 可以抑制慢性间断性缺氧引起的心肌纤维化,机制是抑制 $TGF-\beta/Smad2/3$ 信号通路。在阿霉素诱导的心肌病模型中,APN 过表达的小鼠较 APN 基因抑制组的小鼠及野生型的小鼠心肌纤维化减少,细胞凋亡减少,机制是通过上调 AMPK 抑制心肌细胞的凋亡,从而减轻阿霉素诱导的心肌细胞损伤,心肌间质纤维化。

六、松弛素

1. 松弛素(relaxin, RLX)的结构与功能:松弛素于 1926 年由 Hisaw 首次发现,因可以引起耻骨韧带松弛,故命名为松弛素。RLX 是一种肽类激素,属于胰岛素样生长因子超家族,分子质量为 6kDa,由 53 个氨基酸残基组成的 A、B 两条链通过二硫键连接而成。A 链主要是维持 RLX 的空间构象,B 链是功能链,其上有松弛素受体结合位点。人类松弛素基因有 H1、H2、H3 3 种。松弛素不仅表达于生殖系统,还表达于多种器官或组织(肝脏、肾脏、心脏、神经系统等)。已经发现的松弛素受体有 4 种,分别为 RXFP1 ~ RXFP4。松弛素与其受体结合后,激活一系列的信号通路,进而发挥多种生物学效应,其中,最主要的信号通路是环磷腺苷(cAMP)途径。近年来的研究发现,松弛素有抗炎、抗纤维化、抗缺血再灌注损伤、舒张血管、促进肿瘤的发生及侵袭等作用。

2. 松弛素(RLX)抗心肌纤维化及其机制: Samuel 等发现, RXL 可以抑制血管紧张素 II 或 TGF- β 诱导的心脏成纤维细胞的增殖, 抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 抑制胶原蛋白的生成, 促进胶原降解蛋白基质金属蛋白酶 2 的表达。为了进一步证实 RLX 抑制心肌纤维化的作用, Samuel 研发小组利用基因敲除技术敲除小鼠的 RLX 基因, 结果发现, 6~9 个月龄或年龄更大的松弛素基因敲除的小鼠心脏、肝脏、肾脏均出现纤维化, 功能受损, 给其补充重组人松弛素, 可以逆转这些器官的纤维化。这些结果表明, RXL 是天然的抗胶原沉积的激素, 可以抑制纤维化发展的进程。自发性高血压大鼠心肌纤维化模型中, 心肌间质纤维化, 胶原沉积, α -SMA 表达增多, RXL 可以逆转这种变化, 抑制心肌纤维化。还有研究表明, RXL 通过抑制 Notch-1 介导的 TGF- β /Smad3 信号通路, 从而抑制心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。RXL 还可以抑制内皮细胞向间质细胞转化(EndMT), 从而抑制心肌纤维化。最近的研究表明, 松弛素还可以抑制心房颤动引起的心房间质的纤维化。

综上所述, 心肌纤维化是各种慢性心脏病终末期表现, 如何抑制心肌纤维化的发展进程一直是临床医生以及科研人员研究的热点。心肌纤维化其实就是正性调节因素与负性调节因素的失衡。目前, 笔者对促进心肌纤维化的细胞因子及分子机制研究较多, 但内源性抑制因素研究相对较少。以上介绍了几种目前研究较多的心肌纤维化的负性调节因素。这表明, 我们可以通过外源性补充负性调节因素抑制心肌纤维化, 或者用药物促进负性调节因素过表达或者分泌, 从而达到体内正性调节因素与负性调节因素的平衡, 从而抑制心肌纤维化。这可以为寻找抑制心肌纤维化的药物提供新思路。

参考文献

- Moohen FL, Barcher NL. Regeneration of rat liver; transfer of humoral agent by cross circulation[J]. Science, 1967, 158(798): 272-274
- 黎素军. 肝细胞生长因子的生物学应用实验研究进展[J]. 内科, 2008, 3(6): 903-905
- 孙宁, 陈剑秋, 孙晋津, 等. 肝细胞因子在干细胞领域的研究进展[J]. 天津医药, 2012, 40(8): 859-861
- 李宏松, 陈颖敏, 李洪波, 等. 风湿性心脏病心房颤动患者心房组织肝细胞生长因子结缔组织生长因子与转化生长因子 β 1 基因表达的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(8): 549-552
- Nakano N, Moriguchi A, Morishita R, *et al.* Role of angiotensin II in the regulation of a novel vascular modulator, hepatocyte growth factor, in experimental hypertensive rats[J]. Hypertension, 1997, 30: 1448-1454
- Nakano N, Morishita R, Moriguchi A, *et al.* Negative regulation of local hepatocyte growth factor expression by angiotensin II and transforming growth factor- β in blood vessels: potential role of HGF in cardiovascular disease[J]. Hypertension, 1998, 32: 444-451
- Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, *et al.* Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters[J]. Circulation, 2000, 102(2): 246-252
- Li Y, Takemura G, Kosai K, *et al.* Postinfarction treatment with an adenoviral vector expressing hepatocyte growth factor relieves chronic left ventricular remodeling and dysfunction in mice[J]. Circulation, 2003, 107(19): 2499-2506
- Hu S, Chen Y, Li L, *et al.* Effects of adenovirus-mediated delivery of the human hepatocyte growth factor gene in experimental radiation-induced heart disease[J]. In J Radia Oncol Biol Phys, 2009, 75(5): 1537-1544
- Urist MR. Bone formation by autoinduction[J]. Science, 1965, 150(6): 893-895
- Gautschi OP, Frey SP, Zel Iweger R. Bone morphogenetic proteins in clinical applications[J]. ANZ J Surg, 2007, 77: 626-631
- 侯斐, 刘瑞霞, 阴桢宏, 等. 骨形态发生蛋白 7/Smads 信号通路及其在肝纤维化进程中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 1001-1004
- 曲巍. RAS 抑制剂 SHR 大鼠心肌 BMP-7/Smads 表达的影响[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010
- 陈萍, 雷红, 熊世熙, 等. BMP-7/Smad2 在糖尿病大鼠心肌纤维化中的表达变化[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(6): 481-483
- 李维维. 重组人骨形态发生蛋白-7(rhBMP-7)对大鼠心肌梗死后心肌纤维化及左室重构的影响和机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2009
- Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, *et al.* Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis[J]. Nat Med, 2007, 13(8): 952-961
- Urbina P, Singla DK. BMP-7 attenuates adverse cardiac remodeling mediated through M2 macrophages in prediabetic cardiomyopathy[J]. AJP Heart Circul Physiol, 2014, 307(5): 762-772
- Chen X, Xu J, Jiang B, *et al.* Bone morphogenetic protein-7 antagonizes myocardial fibrosis induced by atrial fibrillation by restraining transforming growth factor- β (TGF- β)/smads signaling[J]. Med Sci Monitor Int Med J Exp Clin Res, 2016, 22: 3457-3468
- 张晓燕, 陈丽红, 管又飞, 等. PPAR 家族及其与代谢综合征的关系[J]. 生理科学进展, 2005, 36(1): 6-12
- Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, *et al.* Stimulation of peroxisome- proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) attenuates cardiac fibrosis and endothelin-1 production in pressure-overloaded rat hearts[J]. Clin Sci, 2002, 103(Suppl 48): 284S-288S
- Diep QN, Benkirane K, Amiri F, *et al.* PPAR alpha activator fenofibrate inhibits myocardial inflammation and fibrosis in angiotensin II-infused rats[J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 36(2): 295-304
- Smeets PJ, Teunissen BE, Willemsen PH, *et al.* Cardiac hypertrophy

- is enhanced in PPAR α -/- mice in response to chronic pressure overload[J]. *Cardiovas Res*, 2008, 78(1):79-89
 - 23 侯晓阳. 过氧化物酶增殖物活化型受体 γ 在心肌细胞外基质重构中的分子调控机制的研究[D]. 济南:山东大学, 2006
 - 24 Mohamad HE. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR - gamma) and calcium channel blockers (CCBs)[J]. *Diabetol Metab Syndrome*, 2011, 3(1):1-12
 - 25 Li J, Yen C, Li AW, *et al.* PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene Mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. *Science*, 1997, 25(5308):1943-1947
 - 26 Gao Y, Chu M, Hong J, *et al.* Hypoxia induces cardiac fibroblast proliferation and phenotypic switch: a role for caveolae and caveolin - 1/PTEN mediated pathway[J]. *J Thora Dis*, 2014, 6(10):1458-1468
 - 27 聂凌, 王江, 宋熔, 等. 血管紧张素 II 对心脏成纤维细胞 PTEN 基因表达及增殖的影响[J]. *心脏杂志*, 2007, 19(4):377-379
 - 28 Nie L, Zhao JH, Wang J, *et al.* Effect of phosphatase and tensin homologue on chromosome 10 on angiotensin II - mediated proliferation, collagen synthesis, and Akt/P27 signaling in neonatal rat cardiac fibroblasts[J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016(9):1-10
 - 29 Shibata R, Izumiya Y, Sato K, *et al.* Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(6):1065-1074
 - 30 Qi GM, Jia LX, Li YL, *et al.* Adiponectin suppresses angiotensin II - induced inflammation and cardiac fibrosis through activation of macrophage autophagy[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(6):2254-2265
- (收稿日期:2016-11-23)
(修回日期:2016-12-06)
-
- (上接第 6 页)
- 16 Lv J, Wang X, Liu SY, *et al.* Protective effect of Fenofibrate in renal ischemia reperfusion injury: involved in suppressing kinase 2 (JAK2)/transcription 3 (STAT3)/p53 signaling activation [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2015, 63(6):236-242
 - 17 Ravingerová T, Carnická S, Nemčková M, *et al.* PPAR - α activation as a preconditioning - like intervention in rats in vivo confers myocardial protection against acute ischaemia - reperfusion injury: involvement of PI₃K - Akt [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(8):1135-1144
 - 18 Song JW, Kim HJ, Lee H, *et al.* Protective effect of peroxisome proliferator - activated receptor α activation against cardiac ischemia - reperfusion injury is related to upregulation of uncoupling protein - 3 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 22: 3539649
 - 19 Gao T, Zhu ZY, Zhou X, *et al.* Chrysanthemum morifolium extract improves hypertension - induced cardiac hypertrophy in rats by reduction of blood pressure and inhibition of myocardial hypoxia inducible factor - 1 α expression[J]. *Pharm Biol*, 2016, 35:1-6
 - 20 Sinatra ST. Metabolic cardiology: the missing link in cardiovascular disease[J]. *Altern Ther Health Med*, 2009, 15: 48-50
 - 21 Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GMC, *et al.* Optimization of cardiac metabolism in heart failure [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17: 3846-3853
 - 22 Asrih M, Lerch R, Papageorgiou I, *et al.* Differential regulation of stimulated glucose transport by free fatty acids and PPAR α or - δ agonists incardiac myocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(7):872-884
 - 23 Elezaby A, Sverdllov AL, Tu VH, *et al.* Mitochondrial remodeling in mice with cardiomyocyte - specific lipid overload[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 79:275-283
 - 24 Lam VH, Zhang L, Huqi A, *et al.* Activating PPAR α prevents post - ischemic contractile dysfunction in hypertrophied neonatal hearts[J]. *Circ Res*, 2015, 19, 117(1):41-51
 - 25 Zhang Y, Cui Y, Wang XL, *et al.* PPAR α / γ agonists and antagonists differently affect hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokine production in steatohepatic rats [J]. *Cytokine*, 2015, 75(1):127-135
 - 26 Dobrzyn P, Pyrkowska A, Duda MK, *et al.* Expression of lipogenic genes is upregulated in the heart with exercise training - induced but not pressure overload - induced left ventricular hypertrophy[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(12):1348-1358
 - 27 Duerr GD, Heinemann JC, Arnoldi V, *et al.* Cardiomyocyte specific peroxisome proliferator - activated receptor - α overexpression leads to irreversible damage in ischemic murine heart[J]. *Life Sci*, 2014, 102(2):88-97
 - 28 Lee TI, Kao YH, Tsai WC, *et al.* HDAC inhibition modulates cardiac PPARs and fatty acid metabolism in diabetic cardiomyopathy[J]. *PPAR Res*, 2016, 65:5938740
- (收稿日期:2016-11-18)
(修回日期:2016-12-08)