

史方海,陈忠仁. 罗格列酮对肺成纤维细胞增殖的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 93-97.

Shi FH, Chen ZR. Effects of rosiglitazone on the proliferation of pulmonary fibroblasts [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 93-97.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.02.014

## 罗格列酮对肺成纤维细胞增殖的影响

史方海\*, 陈忠仁

(海口市人民医院呼吸内科, 海口 570208)

**【摘要】 目的** 探讨罗格列酮(RGZ)对肺成纤维 HELF 细胞增殖的影响,并探讨 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)通路在其中的作用。**方法** HELF 细胞培养于 DMEM 培养液中,实验分为:对照组、TGF- $\beta$ 1 组、低剂量 RGZ(LD-RGZ)组和高剂量 RGZ(HD-RGZ)组。CCK-8 检测细胞增殖。流式细胞仪检测细胞周期。Western blot 检测蛋白表达。**结果** 24 h、48 h 和 72 h 时 HD-RGZ 组细胞增殖 OD<sub>450</sub> 值显著低于 LD-RGZ 组( $P < 0.05$ ),LD-RGZ 组又显著低于 TGF- $\beta$ 1 组( $P < 0.05$ )。对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组 G1 期细胞分别占细胞周期的(91.23 $\pm$ 6.32)%、(70.35 $\pm$ 4.14)%、(76.12 $\pm$ 4.38)%和(82.35 $\pm$ 5.16)%,各组间存在显著差异( $P < 0.05$ )。其中,HD-RGZ 组 G1 期细胞比例显著高于 LD-RGZ 组( $P < 0.05$ ),LD-RGZ 组又显著高于 TGF- $\beta$ 1 组( $P < 0.05$ )。HD-RGZ 组 Col I、Col III 和 P-p38MAPK 蛋白显著低于 LD-RGZ 组( $P < 0.01$ ),LD-RGZ 组又显著低于 TGF- $\beta$ 1 组( $P < 0.01$ )。**结论** 罗格列酮抑制 p38MAPK 通路,进一步抑制肺成纤维细胞增殖以及胶原的合成。

**【关键词】** 罗格列酮;肺成纤维细胞;p38 丝裂原活化蛋白激酶通路;细胞周期

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)02-0093-05

## Effects of rosiglitazone on the proliferation of pulmonary fibroblasts

SHI Fanghai\*, CHEN Zhongren

(Department of Respiratory Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou 570208)

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of rosiglitazone (RGZ) on the proliferation of HELF cells (human embryonic lung fibroblast) and p38/MAPK signaling. **Methods** HELF cells were cultured in DMEM medium. The cells were divided into a control group, TGF- $\beta$ 1 group, low dose RGZ (LD-RGZ) group, and high dose RGZ (HD-RGZ) group. CCK-8 was used to detect cell proliferation, and the cell cycle was detected by flow cytometry. Western blot was used to detect protein expression. **Results** At 24, 48, and 72 h, the OD<sub>450</sub> values in the HD-RGZ group were significantly lower than those in the LD-RGZ group ( $P < 0.05$ ), and those in the LD-RGZ group were significantly lower than the values in the TGF- $\beta$ 1 group ( $P < 0.05$ ). The proportion of G1 phase cells in the control, TGF- $\beta$ , LD-RGZ, and HD-RGZ groups was (91.23 $\pm$ 6.32)%, (70.35 $\pm$ 4.14)%, (76.12 $\pm$ 4.38)%, and (82.35 $\pm$ 5.16)%, respectively. There was a significant difference among the groups ( $P < 0.05$ ). The percentage of G1 phase cells in the HD-RGZ group was significantly higher than that in the LD-RGZ group ( $P < 0.05$ ), and the proportion in the LD-RGZ group was significantly higher than that in the TGF- $\beta$ 1 group ( $P < 0.05$ ). The protein expression of Col I, Col III, and phospho-p38/MAPK in the HD-RGZ group was significantly lower than that in the LD-RGZ group ( $P < 0.01$ ), and the levels in the LD-RGZ group were significantly lower than those in the TGF- $\beta$ 1 group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** RGZ can inhibit the p38/

[基金项目] 海南省自然科学基金面上项目(818MS136)。

[作者简介] 史方海(1987—),男,本科,研究方向:呼吸内科。E-mail:hnhk2010@126.com

MAPK pathway to impair the proliferation and collagen synthesis of pulmonary fibroblasts.

【Keywords】 rosiglitazone(RGZ); pulmonary fibroblasts; p38/MAPK pathway; cell cycle

肺纤维化是肺慢性炎症的主要危害,例如慢性阻塞性肺疾病或哮喘,气道慢性炎症促使局部大量的促纤维化生长因子分泌<sup>[1]</sup>,成纤维细胞增生并向肌原成纤维细胞分化,重塑气道,诱发肺间质纤维化,最终导致患者肺功能的损害,可见阻止成纤维细胞增生以及气道重建是干预肺慢性炎症肺功能危害的关键<sup>[2]</sup>。罗格列酮(rosiglitazone, RGZ)是过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )激动剂,临床使用中发现 RGZ 还具有具有抗炎、调节免疫的功效<sup>[3]</sup>,有研究显示 RGZ 可以抑制肺部炎症,发挥肺损伤保护作用<sup>[4-5]</sup>。p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)通路是生物体内重要的信号转导通路,在成纤维细胞的增殖分化中也发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。本研究观察了 RGZ 对肺成纤维细胞增殖的影响,并探讨 p38MAPK 通路在其中的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验细胞

人胚肺成纤维细胞株(human embryonic lung fibroblast, HELF)购自中国科学院上海细胞库。

### 1.2 主要试剂与仪器

RGZ 购自太极集团重庆涪陵制药厂;青霉素、链霉素、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、碘化丙啶(PI)购自美国 Sigma 公司;胎牛血清购自杭州四季青生物技术材料研究所;胰蛋白酶、高糖 DMEM 干粉培养基购自美国 Gibco 公司;细胞计数试剂盒(CCK-8)购自北京全式金生物技术公司;蛋白裂解液、Bradford 蛋白定量试剂盒购自南京凯基生物技术公司;I 型胶原蛋白(Col I)、III 型胶原蛋白(Col III)、P- p38MAPK、p38MAPK 抗体购自美国 Santa Cruz 公司;MK3 多功能酶标仪、细胞培养箱为美国 Thermo Fisher 公司产品;流式细胞仪为美国 Beckman Coulter 公司产品。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 细胞培养和实验分组

HELF 细胞于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 环境下,培养于 10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 mg/mL 链霉素的 DMEM 培养液中,细胞融合达 80%~90%时胰酶消化传代。实验分为:对照组、TGF- $\beta$ 1 组、低剂量

RGZ(2 mmol/L, LD-RGZ)组和高剂量 RGZ(4 mmol/L, HD-RGZ)组<sup>[5]</sup>。对照组正常培养, TGF- $\beta$ 1 组培养液中加入 TGF- $\beta$ 1 至终浓度为 10  $\mu$ mol/L, LD-RGZ 和 HD-RGZ 组培养液中加入 10  $\mu$ mol/L TGF- $\beta$ 1 后,再分别加入 2 mmol/L 或 4 mmol/L RGZ。

#### 1.3.2 CCK-8 细胞增殖检测

对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组细胞,4000 个细胞/孔接种于 96 孔板,每组设 6 个复孔,置于细胞培养箱 24 h、24 h、72 h 后,按照试剂盒说明书每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 液,继续培养 4 h 后,测定波长 450 nm 处吸光度值即 OD<sub>450</sub> 值。

#### 1.3.3 细胞周期检测

对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组细胞,1 $\times$ 10<sup>5</sup> 个细胞/孔接种于 6 孔板,每组设 6 个复孔,24 h 后胰酶消化收集细胞,迅速注入 4℃ 70%冷乙醇中固定 24 h,1000 r/min 离心 5 min, PBS 缓冲液洗涤细胞 3 次,加入 10  $\mu$ mol/L PI 置冰上待测,流式细胞仪完成检测,仪器自带 Cell Quest 软件进行细胞周期分析。

#### 1.3.4 Western blot 检测蛋白表达

对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组细胞,1 $\times$ 10<sup>5</sup> 个细胞/孔接种于 6 孔板,每组设 6 个复孔,24 h 后胰酶消化收集细胞,1000 r/min 离心 5 min, PBS 缓冲液洗涤细胞 3 次,每个样品加入 100  $\mu$ L 蛋白裂解液,使用 Bradford 蛋白定量试剂盒定量后,每个样品取 10  $\mu$ g 蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,转印蛋白至 PVDF 膜,5%脱脂奶粉封闭 PVDF 膜 2 h 后,加入一抗,4℃孵育过夜,换二抗孵育 2 h,压片,显影,定影,用 Image-J 软件对照内参 GAPDH 蛋白,计算目的蛋白 Col I、Col III、P- p38MAPK 和 p38MAPK 的相对灰度值。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析,多组均数间比较使用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RGZ 对 HELF 细胞增殖的影响

对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组细胞在 24 h、48 h 和 72 h 时 OD<sub>450</sub> 值存在显著差异( $P < 0.05$ )。其中,24 h、48 h 和 72 h 时 HD-

RGZ 组  $OD_{450}$  值显著低于 LD-RGZ 组 ( $P < 0.05$ ), LD-RGZ 组又显著低于 TGF- $\beta$ 1 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1、图 1。

## 2.2 RGZ 对 HELF 细胞周期的影响

对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组 G1 期细胞分别占细胞周期的  $(91.23 \pm 6.32)\%$ 、 $(70.35 \pm 4.14)\%$ 、 $(76.12 \pm 4.38)\%$  和  $(82.35 \pm 5.16)\%$ , 各组间存在显著差异 ( $P < 0.05$ )。其中, HD-RGZ 组 G1 期细胞比例显著高于 LD-RGZ 组 ( $P < 0.05$ ), LD-RGZ 组又显著高于 TGF- $\beta$ 1 组 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

## 2.3 RGZ 对 HELF 细胞 Col I 和 Col III 蛋白的影响

从表 2 和图 3 可见, 对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组细胞 Col I 和 Col III 蛋白表达存在显著差异 ( $P < 0.01$ )。其中 HD-RGZ 组 Col I 和 Col III 蛋白显著低于 LD-RGZ 组 ( $P < 0.01$ ), LD-RGZ 组又显著低于 TGF- $\beta$ 1 组 ( $P < 0.01$ )。

## 2.4 RGZ 对 HELF 细胞 p38MAPK 通路的影响

从表 2 和图 3 可见, 对照组、TGF- $\beta$ 1 组、LD-RGZ 组和 HD-RGZ 组细胞 p38MAPK 蛋白表达无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 而 P-p38MAPK 蛋白表达存在显著性差异 ( $P < 0.01$ )。其中 HD-RGZ 组 P-p38MAPK 蛋白显著低于 LD-RGZ 组 ( $P < 0.01$ ), LD-RGZ 组又显著低于 TGF- $\beta$ 1 组 ( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

气道的慢性炎症导致间质成纤维细胞增殖, 产生大量细胞外基质, 重建气道是肺纤维的病理生理基础<sup>[7]</sup>。PPAR $\gamma$  激动剂罗格列酮抑制炎症细胞浸润、分泌致炎因子, 拮抗气道炎症已被大多数实验

证实<sup>[8-9]</sup>。研究发现罗格列酮可以通过调控内皮素、一氧化氮等一些生物活性物质抑制心肌成纤维细胞增殖<sup>[10]</sup>。TGF- $\beta$ 1 是刺激成纤维细胞增殖的常用细胞因子, 并且研究已证实了 TGF- $\beta$ 1 的致纤维化功能<sup>[11]</sup>, 本研究显示 HD-RGZ 组细胞增殖的  $OD_{450}$  值显著低于 LD-RGZ 组 ( $P < 0.05$ ), LD-RGZ 组又显著低于 TGF- $\beta$ 1 组, 说明了 RGZ 可以抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HELF 细胞增殖, 而且随着 RGZ 剂量的

表 1 四组细胞  $OD_{450}$  值的比较 ( $n=6$ )

Table 1 Comparison of  $OD_{450}$  values of four groups

| 组别<br>Groups                             | 24 h                                                             | 48 h                                                             | 72 h                                                             |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 对照组<br>Control group                     | 0.14 $\pm$ 0.02                                                  | 0.33 $\pm$ 0.05                                                  | 0.59 $\pm$ 0.07                                                  |
| TGF- $\beta$ 1 组<br>TGF- $\beta$ 1 group | 0.32 $\pm$ 0.04**                                                | 0.65 $\pm$ 0.08**                                                | 1.02 $\pm$ 0.11**                                                |
| LD-RGZ 组<br>LD-RGZ group                 | 0.26 $\pm$ 0.03** $\blacktriangle$                               | 0.52 $\pm$ 0.06** $\blacktriangle$                               | 0.86 $\pm$ 0.09** $\blacktriangle$                               |
| HD-RGZ 组<br>HD-RGZ group                 | 0.21 $\pm$ 0.03** $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\#$ | 0.42 $\pm$ 0.05** $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\#$ | 0.70 $\pm$ 0.08** $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle\#$ |
| F                                        | 3.716                                                            | 4.017                                                            | 4.253                                                            |
| P                                        | 0.041                                                            | 0.031                                                            | 0.024                                                            |

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与 TGF- $\beta$ 1 组比较,  $\blacktriangle$   $P < 0.05$ ,  $\blacktriangle\blacktriangle$   $P < 0.01$ ; 与 LD-RGZ 组比较,  $\#$   $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the control group, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ . Compared with TGF- $\beta$ 1 group,  $\blacktriangle$   $P < 0.05$ ,  $\blacktriangle\blacktriangle$   $P < 0.01$ . Compared with LD-RGZ group,  $\#$   $P < 0.05$ .

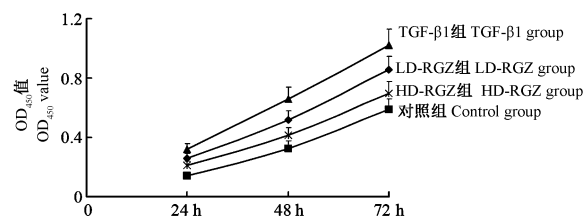


图 1 细胞增殖的 CCK-8 分析

Figure 1 CCK-8 analysis of cell proliferation

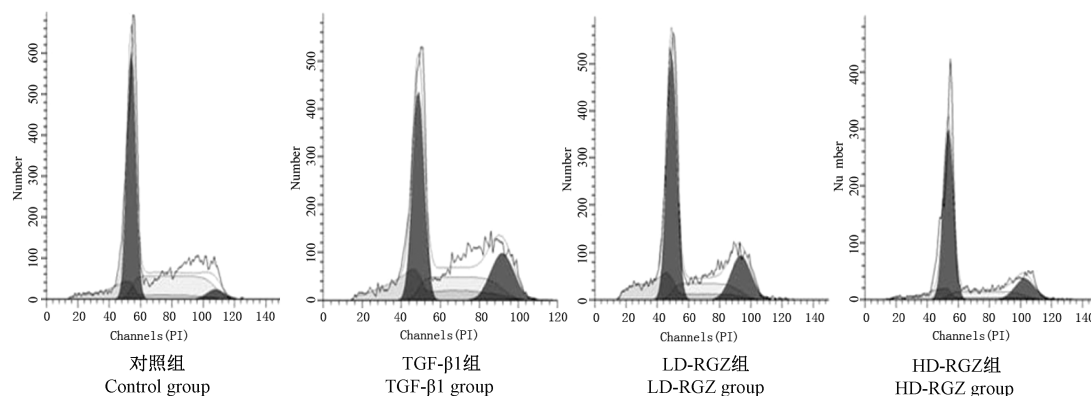


图 2 四组细胞周期的流式细胞仪检测

Figure 2 Flow cytometry detection of cell cycle in four groups

表 2 四组细胞 Col I、Col III、P- p38MAPK 和 p38MAPK 蛋白的相对灰度值比较( $n=6$ )

Table 2 Comparison of relative gray values of Col I, col III, P-P38MAPK and p38MAPK proteins in four groups

| 组别<br>Groups             | I 型胶原蛋白<br>Col I | III 型胶原蛋白<br>Col III | 磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶<br>P- p38MAPK | p38 丝裂原活化蛋白激酶<br>p38MAPK |
|--------------------------|------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 对照组<br>Control group     | 0.04±0.01        | 0.11±0.02            | 0.06±0.01                       | 0.84±0.12                |
| TGF-β1 组<br>TGF-β1 group | 0.75±0.11**      | 0.78±0.12**          | 0.62±0.10**                     | 0.83±0.13                |
| LD-RGZ 组<br>LD-RGZ group | 0.35±0.05**▲▲    | 0.27±0.04**▲▲        | 0.22±0.03**▲▲                   | 0.86±0.14                |
| HD-RGZ 组<br>HD-RGZ group | 0.24±0.04**▲▲##  | 0.18±0.02**▲▲##      | 0.13±0.02**▲▲##                 | 0.82±0.10                |
| <i>F</i>                 | 12.713           | 8.624                | 9.115                           | 0.136                    |
| <i>P</i>                 | 0.000            | 0.000                | 0.000                           | 0.904                    |

注:与对照组比较,\*\* $P<0.01$ ;与 TGF-β1 组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与 LD-RGZ 组比较,## $P<0.01$ 。

Note. Compared with the control group, \*\* $P<0.01$ . Compared with TGF-β1 group, ▲▲ $P<0.01$ . Compared with LD-RGZ group, ## $P<0.05$ .

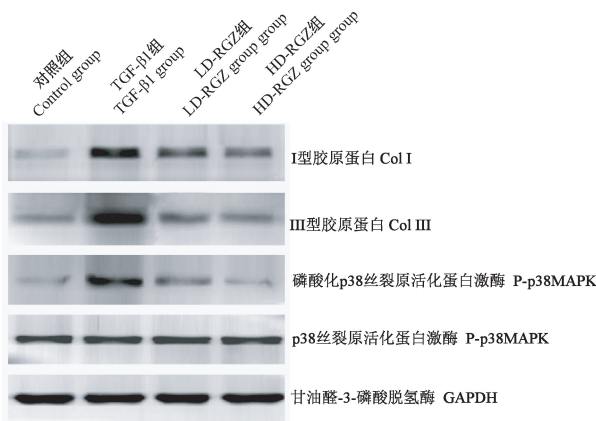


图 3 蛋白表达的 Western blot 检测

Figure 3 Western blot analysis of protein expression

增加抑制活性也升高。细胞周期分析显示 RGZ 主要将 HELF 细胞阻滞于 G0/G1 期,减少进入 DNA 合成期的细胞比例,上述结果说明了 RGZ 可以剂量依赖性的抑制 TGF-β1 刺激的肺成纤维细胞增殖。

p38MAPK 是机体内一条重要的细胞增殖通路,通过 p38MAPK 蛋白磷酸化激活其丝裂原活化蛋白激酶,从而进一步激活其下游的靶基因,调控成纤维细胞增生和胶原的分泌,靶向 p38MAPK 通路的研究显示可以拮抗间质纤维化<sup>[12]</sup>,王芳等<sup>[13]</sup>的研究显示 PPAR $\gamma$  配体 4i 可同过抑制 MAPK 信号通路抑制小鼠巨噬细胞炎性细胞因子的产生,说明了 PPAR $\gamma$  可以调节 MAPK 信号通路,金玲等<sup>[14]</sup>在乳腺癌的研究中发现罗格列酮可抑制 p38 MAPK 信号通路中的磷酸激酶活性,阻止通路的级联激活,进一步拮抗乳腺癌细胞的迁移和侵袭,Nuwormegbe 等<sup>[15]</sup>发现罗格列酮通过调节 p38 MAPK 通路抑制

人翼状胥肉成纤维细胞的纤维化反应。本研究结果显示 HD-RGZ 组 P- p38MAPK、Col I 和 Col III 蛋白显著低于 LD-RGZ 组( $P<0.01$ ),LD-RGZ 组又显著低于 TGF-β1 组,说明了 RGZ 可以剂量依赖性的抑制 p38MAPK 蛋白磷酸化,阻碍了 p38MAPK 通路的激活,进一步减低了成纤维细胞胶原蛋白的合成。p38 MAPK 信号通路调控激活可以刺激成纤维细胞增生,罗格列酮抑制成纤维细胞增殖可能与 p38 MAPK 信号通路抑制相关,但罗格列酮抑制 p38 MAPK 信号通路的详细机制还有待进一步的实验研究来阐明。

综上所述,本研究显示罗格列酮可以抑制 p38MAPK 通路,从而抑制肺成纤维细胞增殖以及胶原的合成,罗格列酮是否可以用于抗肺间质纤维化的治疗还有待进一步的临床研究来探明。

#### 参考文献:

- [1] McGowan S. Understanding the developmental pathways pulmonary fibroblasts may follow during alveolar regeneration [J]. Cell Tissue Res, 2017, 367(3): 707-719.
- [2] 郭彩霞,于洪涛,石红梅,等. COX-2 基因对 TGF-β1 诱导的人肺成纤维细胞生长及 Notch 信号通路的影响及其作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 54-59.
- [3] 陈丽朱,罗京. 罗格列酮对慢性阻塞性肺疾病炎症损伤的保护机制研究 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(9): 1003-1006.
- [4] 罗艳,李清香,杨洁,等. 罗格列酮通过降低 IL-17 减轻 LPS 诱导的新生大鼠急性肺损伤 [J]. 免疫学杂志, 2019, 35(12): 1074-1080.
- [5] 吴艳梅,柴雅琴,薛智文,等. 罗格列酮对哮喘小鼠肺组织  $\gamma$  氨基丁酸 A 受体  $\alpha$  亚单位及 MUC5AC 表达的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 58-62.



- [6] 郭晴, 何振华. p38 MAPK 信号通路与肺纤维化 [J]. 微生物学免疫学进展, 2016, 44(4): 58-64.
- [7] 陈冉, 王瑞. TGF- $\beta$ 1/MAPK 信号转导通路与肺纤维化的关系 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(9): 1399-1403.
- [8] 钟莲娣, 张春来, 左万里, 等. 罗格列酮抑制慢性阻塞性肺疾病模型大鼠炎症反应的机制研究 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(3): 230-236.
- [9] 张春来, 黄炎明, 钟莲娣. 罗格列酮对慢性阻塞性肺疾病大鼠的抗炎作用 [J]. 广东医学, 2017, 38(14): 2119-2121.
- [10] 李洁, 刘乃丰, 魏芹. 盐酸罗格列酮对糖基化终产物诱导心肌成纤维细胞增殖及分泌 NO 的影响 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2007, 26(2): 128-130.
- [11] Zhou Y, Ji J, Ji L, et al. Respiratory exposure to nano-TiO<sub>2</sub> induces pulmonary toxicity in mice involving reactive free radical-activated TGF- $\beta$ /Smad/p38MAPK/Wnt pathways [J]. J Biomed Mater Res A, 2019, 107(11): 2567-2575.
- [12] Bao C, Yang Z, Cai Q, et al. Incremental load training improves renal fibrosis by regulating the TGF $\beta$ 1/TAK1/MKK3/p38MAPK signaling pathway and inducing the activation of autophagy in aged mice [J]. Int J Mol Med, 2019, 44(5): 1677-1686.
- [13] 王芳, 江瑾, 夏霖, 等. PPAR $\gamma$  配体 4i 通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路抑制小鼠巨噬细胞炎症细胞因子的产生 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(6): 499-504.
- [14] 金玲, 徐天华, 王晓丽. 罗格列酮对乳腺癌 4T1 细胞迁移侵袭和 p38 MAPK 信号通路的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(8): 700-705.
- [15] Nuwornmegbe SA, Sohn JH, Kim SW. A PPAR-Gamma agonist rosiglitazone suppresses fibrotic response in human pterygium fibroblasts by modulating the p38 MAPK pathway [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(12): 5217-5226.

[收稿日期]2020-07-01

## (上接第 73 页)

- [9] Khoramzadeh M, Dehghanian A, Ketabchi F. Roles of endothelin b receptors and endothelial nitric oxide synthase in the regulation of pulmonary hemodynamic in cirrhotic rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 73(3): 178-185.
- [10] 胡建廷, 邱波, 英永, 等. 自发性肝硬化比格犬肝脏病理形态学研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(12): 55-58.
- [11] Carvalho MVH, Kroll PC, Kroll RTM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart [J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(2): e7809.
- [12] 王立坤, 张素梅, 武雪亮, 等. 血浆钠尿酸联合 Tei 指数评估病毒性肝炎肝硬化患者心功能的临床研究 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(25): 127-131.
- [13] Nyrnes SA, Fadnes S, Wigen MS, et al. Blood speckle-tracking based on high-frame rate ultrasound imaging in pediatric cardiology [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2020, 33(4): 493-503.
- [14] Kim HM, Kim HK, Lee JH, et al. Myocardial structural and functional changes in patients with liver cirrhosis awaiting liver transplantation: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic study [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2020, 22(1): 25.
- [15] 王爱鱼, 侯培珍. 肝硬化所致心脏损害—附 96 例尸解分析 [J]. 中华消化杂志, 1998, 18(3): 184-184.
- [16] Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis [J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 18-24.
- [17] Qi X, Guo X, Yoshida EM, et al. Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis [J]. BMC Med, 2018, 16(1): 83.
- [18] McAvoy NC, Semple S, Richards JM, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(9): 947-954.
- [19] Salvetti M, Painsi A, Facchetti R, et al. Relationship between vascular damage and left ventricular concentric geometry in patients undergoing coronary angiography: a multicenter prospective study [J]. J Hypertens, 2019, 37(6): 1183-1190.
- [20] Kim NH, Shin MH, Kweon SS, et al. Carotid atherosclerosis and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the general population: the namwon study [J]. Chonnam Med J, 2017, 53(2): 153-160.

[收稿日期]2020-06-01