



肝素结合性表皮生长因子在心肌重塑中的作用

邵海涛, 张连峰

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

【摘要】 肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)是表皮生长因子家族成员之一。HB-EGF是多种细胞的有丝分裂原,参与一系列生理和病理过程,包括心肌细胞肥大,成纤维细胞增生,胶原纤维表达增多,是心肌重塑发生发展过程中的一个重要生长因子。本文综述了HB-EGF在心肌重塑过程中的研究进展。

【关键词】 肝素结合性表皮生长因子;心脏;重塑;纤维化

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)06-0080-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.06.018

The roles of Heparin-binding Epidermal Growth Factor-like Growth Factor in Myocardium Remodeling

SHAO Hai-tao, ZHANG Lian-feng

(Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health, Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Human Disease Animal Models Level-3 Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) is a member of the epidermal growth factor (EGF) family. HB-EGF is a potent mitogen for a number of cell types and has been implicated in a variety of physiological and pathological processes, including myocardial remodeling, fibroblast hyperplasia and collagen expression. In this review, the HB-EGF in myocardial remodeling was summarized.

【Key words】 HB-EGF; Heart; Remodeling; Fibrosis

1 HB-EGF的结构与功能

HB-EGF是表皮生长因子家族(EGF)的成员之一。人和小鼠的HB-EGF基因分别位于第5号和第18号染色体上,序列长约14Kb,有6个外显子和5个内含子组成^[1,2]。HB-EGF前体(ProHB-EGF)是一种富含208个氨基酸的跨膜蛋白,包括信号肽、前肽、sol-HB-EGF、近膜区、跨膜区和胞质区,在近膜区由卸离酶剪切脱落成为成熟的HB-EGF^[3]。成熟的

HB-EGF是一种由86个氨基酸残基构成的糖基化蛋白,约35%的氨基酸与EGF同源,含有两个功能结构域:一为C末端的EGF样结构域,另一为N末端的肝素结构域^[1]。HB-EGF在多种组织中表达,在肺、心、脑、骨骼肌表达水平较高^[4]。HB-EGF是多种类型细胞的有丝分裂原,包括血管平滑肌细胞、成纤维细胞、角质细胞、乳腺和卵巢肿瘤细胞等。HB-EGF参与一系列生理和病理过程,如胚胎着床、伤口愈合、动脉粥样硬化、肿瘤生长和平滑肌

[基金项目] 卫生部行业基金,实验动物和人类疾病动物模型资源扩展(200802036)和十一五新药专项支持(2009ZX09501-026)。

[作者简介] 邵海涛, E-mail: Shawht1127@hotmail.com。

[通讯作者] 张连峰, E-mail: Zhanglf@cnilas.org。

的增生等^[5]。

2 HB-EGF 的成熟过程及调节

成熟 HB-EGF 是由锚定在细胞膜上的前体 (ProHB-EGF) 剪切而生成。HB-EGF 成熟过程是调控它的活性的重要途径之一。HB-EGF 成熟过程异常的基因突变可导致小鼠心脏增大,瓣膜畸形,心功能下降^[6]。MAPK, PKC 和 Ca^{2+} 等信号分子参与 HB-EGF 成熟过程的调节。基质金属蛋白酶 (MMP), MMP3 和 MMP7, 四种去整合素蛋白酶 (ADAM) ADAM10, ADAM 9, ADAM 10, ADAM 12, ADAM 17 都参与 HB-EGF 的成熟过程。这几种蛋白酶的功能作用依细胞类型和生物学环境而定。例如, MMP7 在上皮细胞而 ADAM12 在心肌细胞中发挥作用^[7]。

KB-R7785 能直接结合 ADAM12 阻断 HB-EGF 的成熟,减缓心肌肥厚的进展^[8]。ADAM17 在扩张型心肌病和梗阻性肥厚型心肌病中均见表达上调^[9]。高度特异的 HB-EGF 成熟抑制剂可以抑制皮肤伤口愈合、心脏肥大、下颌腺的发育,这表明 HB-EGF 胞外成熟和释放是各种病理生理过程所必需的^[8, 10, 11]。

3 HB-EGF 的受体及信号通路

表皮生长因子受体家族包括 EGFR/ErbB1/HER1, ErbB2/HER2/Neu, ErbB3/HER3 和 ErbB4/HER4。EGFR 是一种重要的跨膜受体,参与细胞周期,细胞迁徙,增殖和分化及细胞的凋亡等许多细胞过程。EGFR 在心脏的发育和维持心脏正常功能方面发挥着重要作用,EGFR 基因敲除小鼠表现为心脏半月瓣扩大。心室特异性 ErbB2 基因敲除小鼠出现心室扩张和收缩功能减退^[12]。HB-EGF 是 EGFR 的配体,除可直接与 EGFR 和 ErbB4 结合发挥作用外,还可通过异源二聚化作用间接激活 ErbB2 和 ErbB3。HB-EGF 与 HER1 结合后,诱使受体酪氨酸残基磷酸化,促进细胞迁移和增殖。而与 HER4 结合主要发挥趋化作用^[13]。Nishi^[14] 等研究发现 HB-EGF 也可与特异性受体 N-精氨酸二碱基转换酶 (Nardilysin, NRDC) 结合,通过 EGFR 增强自身诱导细胞迁移的功能。在 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 配体,如溶血磷脂酸、内皮素-1、血管紧张素 II 介导的 EGFR 反式激活的过程中,HB-EGF 发挥着重要作用,而且,此过程也是 ProHB-EGF 胞外成

熟所必需的^[15, 16]。HB-EGF 能够与某些细胞表面硫酸肝素蛋白多糖 (HSPG) 结合,使局部 HB-EGF 浓度增加,从而促进 HB-EGF 与 EGFR 的结合,调节其生物学活性^[17]。

HB-EGF 结合 EGFR 后,引起受体的二聚化作用,形成同源或异源二聚体。二聚化的受体上特定的酪氨酸残基发生磷酸化,致使细胞内多条信号通路的激活。目前已发现 HB-EGF 细胞内信号通路包括 MAPK/ERK, JNK, PI3K/Akt 及 JAK/STAT3 通路。激活的信号通路参与不同的细胞外信号反应,与细胞增殖、生存、迁移和分化相关。在血管平滑肌细胞,HB-EGF 参与血管紧张素 II 诱导的 ERK 及 p38MAPK 信号通路的激活^[16]。Reynolds^[18] 等通过体外实验发现 HB-EGF 促进大鼠血管平滑肌细胞增殖的作用是通过激活 ERK1/2, Akt/p70S6K 信号通路实现的。另有研究表明 HB-EGF 可增加 CT-1, IL-6, LIF 及 CNTF 的转录水平,通过高表达的 IL-6 激活 JAK-STAT3 信号通路,促使血管平滑肌细胞增殖^[19]。HB-EGF 对内皮细胞的增殖没有作用,但是血管内皮生长因子 (VEGF) 能够诱导血管内皮细胞的 HB-EGF 表达,实验证明 HB-EGF 能够通过激活 PI3K, MAPK 及 eNOS 促进内皮细胞的血管再生^[20]。利用 HB-EGF 基因腺病毒绿色荧光蛋白表达载体转染大鼠心肌细胞进行研究,结果发现 ERK1/2 信号通路参与 HB-EGF 引起的心肌肥大^[21]。肠缺血再灌注损伤时,HB-EGF 表达增加,PI3K 和 ERK1/2 信号通路激活,给予外源的 HB-EGF 后,再灌注损伤降低,PI3K 和 ERK1/2 的磷酸化程度进一步增加。表明 HB-EGF 可能通过参与激活 PI3K 和 ERK1/2 信号通路促进组织修复和肠道渗透屏障的功能恢复^[22]。在 HB-EGF 对大脑神经细胞增殖作用的研究中发现,HB-EGF 能增加 ERK 和 Akt 的磷酸化,并且 MEK 的抑制剂 PD98059 和 PI3K 的抑制剂 LY294002 降低 HB-EGF 诱导的细胞增殖,这说明 PI3K/AKT 及 MEK/ERK 信号通路参与了 HB-EGF 诱导的细胞增殖^[23]。5-羟色胺通过 GPCR 促使肾小球系膜细胞增殖,主要是通过诱导 HB-EGF 脱落,激活下游信号 ERK 来完成。而且,外源的 HB-EGF 刺激人肾小球系膜细胞出现细胞内 ERK 的磷酸化水平增加^[24]。HB-EGF 是眼睑发育过程中的重要因子,在眼睑的闭合期间,HB-EGF 促使眼睑前缘的形成,主要是通过激活 ERK 信号途径促使上皮细胞迁移的完成,而不是诱导细胞增

殖^[25]。HB-EGF 的信号途径比较复杂,阐明每个信号分子在疾病中所致的生物学效应,有助于利用这些信号分子研发新的药物。

4 HB-EGF 与心肌重塑

心肌重塑是多种心血管疾病发生和发展过程中共有的病理特征,是引起心力衰竭的重要机制,可见于高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌病等。心血管疾病中的心肌重塑主要表现为心肌细胞的重塑和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑,前者主要特征是心肌细胞肥大、坏死和凋亡,后者是细胞外基质的增殖及其成分比例的失衡。近年来,研究发现 HB-EGF 是一种心脏发育所必需因子,HB-EGF 基因敲除小鼠多半在离乳前死亡,存活者虽能正常生长和生育,但寿命较短。HB-EGF 基因敲除小鼠的主要表型特征为心瓣膜畸形、心肌细胞肥大、心腔扩大、缩短分数降低^[26]。HB-EGF 具有促进心肌细胞肥大、成纤维细胞增生、胶原纤维表达增多的生物学特性,在多种心脏疾病中,如高血压、心肌梗死及心肌病等,HB-EGF 表达水平升高。由此可见,HB-EGF 在心肌重塑的过程中发挥着一定的作用。

4.1 HB-EGF 与高血压

促进心肌细胞肥大是 HB-EGF 的显著的生物学特性。Mark A. Perrella^[27]等研究发现去氧肾上腺素和机械生长刺激能够增加心肌细胞 HB-EGF 基因的表达,将培养的大鼠心肌细胞置于转染 HB-EGF 基因的 COS 细胞的条件培养基中,结果这些细胞内蛋白含量增加,提示 HB-EGF 可能是心肌肥大的早期反应基因。M. Asakura^[8]等进一步证明了 HB-EGF 通过增加心肌细胞内总蛋白量引起心肌细胞的肥大,HB-EGF 还能促进心肌细胞对³H-亮氨酸的摄取。最近研究发现,脂联素通过抑制 HB-EGF 成熟,EGFR 磷酸化以及 HB-EGF 促蛋白合成发挥抗心肌细胞肥大的作用^[28]。Takayuki Fujino^[29]等发现自发性高血压大鼠肥厚的左心室中 HB-EGF mRNA 和蛋白的表达水平显著增高,但是 HB-EGF mRNA 表达增高成短暂性,在第 9 周达到峰值,随后降低。免疫组化显示 HB-EGF 主要位于心肌细胞膜上,而 EGFR 主要分布在间质细胞上,尤其是成纤维细胞,HB-EGF 可能是通过旁分泌或自分泌的方式调节成纤维细胞的增殖。推测该生长因子可能在高血压病的早期心室肥厚和心肌纤维化中发挥作

用。最近研究证实,血清中高 HB-EGF 的人群有左心室重量增加的表型,推测增加血清中的 HB-EGF 与心肌肥大有一定联系^[30]。但要确定血清中 HB-EGF 的水平与心肌肥大进程之间的关系,仍需进一步的探索研究。

4.2 HB-EGF 与心肌梗死

Nobuyoshi Tanaka^[31]等发现在梗死的大鼠心室可看到 HB-EGF 和 I 型胶原 mRNA 表达增加,而 EGFR mRNA 表达量没有明显变化。在培养的新生大鼠纤维细胞和心肌细胞中发现,前者的 HB-EGF 和 EGFR mRNA 表达量较高。同时,免疫组化显示梗死区的 HB-EGF 蛋白表达增加,尤其在间质成纤维细胞中,而 EGFR 蛋白表达量没有明显变化。但尚不能明确 HB-EGF 水平升高是保护性表达,还是心肌损伤后出现的病理性过表达。为了进一步明确 HB-EGF 在心肌梗死后心肌重塑过程中的作用,Ushikoshi H^[32]等应用腺病毒为载体的 HB-EGF 基因转导方法在体内和体外研究 HB-EGF 的作用,结果显示心肌梗死边缘区过表达 HB-EGF 没有表现心功能改善和血管生成的作用,反而增加了梗死区内的凋亡、纤维化以及心肌成纤维细胞和巨噬细胞的堆积。过表达 HB-EGF 不仅没有加剧 Fas 诱导和氧化应激对原代心肌细胞的凋亡作用,反而使心肌细胞显著肥大,含有 F-肌动蛋白的肌原纤维高度浓缩,增大,数目增多。另外,过表达 HB-EGF 的心肌成纤维细胞表现为明显的增殖。这些结果表明高表达的 HB-EGF 在心肌梗死过程中发挥着病理作用,进一步加重了梗死后心肌重塑。

4.3 HB-EGF 与心肌病

cTnT^{R141W} 扩张型心肌病转基因小鼠心脏中 HB-EGF 的表达随年龄增加而增加,并伴有间质纤维化以及 I 型胶原和 III 型胶原的表达增加。HB-EGF 是成纤维细胞的有丝分裂原,外源的 HB-EGF 刺激心肌成纤维细胞后,成纤维细胞明显增殖,胶原纤维表达增加^[33],提示 HB-EGF 可能加速了扩张型心肌病心肌重塑的进程。Iwamoto^[12]等证明 HB-EGF 基因敲除小鼠出现严重的扩张型心肌病的病理特征。由此可见,HB-EGF 的缺失和高表达对心肌病的发生和发展都起到促进作用。在 cTnT^{R141W} 扩张型心肌病转基因小鼠中发现 HB-EGF 和磷酸化的 STAT3 表达稳定增高,6 月龄转基因小鼠心脏中 STAT3 的活性显著增高,与临床上晚期扩心病病人相似。并且研究发现经人参皂甙 Rb1 处理后,心肌病小鼠心

脏中 HB-EGF 和磷酸化的 TAT3 的表达均恢复正常^[34]。临床上发现先天性扩张型心肌病中磷酸化的 STAT3 显著增高,而磷酸化的 p38MAPK 没有明显变化,ERK 及 JNK 没有明显的磷酸化^[35],这可能是在不同疾病中 MAPKs 选择性激活的结果。这些研究结果表明 HB-EGF 在扩张型心肌病心肌重塑过程中有可能通过调节 STAT3 信号通路的活性发挥作用。另外,研究还发现 HB-EGF 在野生型小鼠心脏组织中的表达随年龄增加而降低^[33],正常人心脏组织中 HB-EGF 的表达情况是否也是如此,至今仍未见报道。根据以往的研究,发现心脏病变情况下 HB-EGF 的表达与此相反,推测 HB-EGF 在维持正常心脏功能方面的作用较小,只有在心脏发生病变时,HB-EGF 重新出现高表达,促进心肌细胞肥大以及纤维化的形成,避免心脏快速进入失代偿状态。HB-EGF 可能是心肌病及其他心脏疾病心肌重塑的重要的始动因子。

5 结束语

心肌重塑具体的病理生理机制比较复杂,往往是各个系统、各种因子相互协同起着促进的作用。HB-EGF 引起的心肌重塑在多种心脏疾病中均会出现,阐明 HB-EGF 在心肌重塑过程中的作用机制,对于预防和逆转心肌重塑意义重大。随着对 HB-EGF 生物学特性的深入研究,相信人们能够明确 HB-EGF 在心肌重塑中的作用机制,为生物制药及临床治疗心肌重塑提供新的思路。

参考文献:

- [1] Fen Z, Dhady MS, Yoshizumi M, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the gene encoding the human heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor/diphtheria toxin receptor [J]. *Biochemistry*, 1993, 32 (31): 7932 - 7938.
- [2] Chen X, Raab G, Deutsch U, et al. Induction of heparin-binding EGF-like growth factor expression during myogenesis. Activation of the gene by MyoD and localization of the transmembrane form of the protein on the myotube surface [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (31): 18285 - 18294.
- [3] Higashiyama S, Lau K, Besner GE, et al. Structure of heparin-binding EGF-like growth factor. Multiple forms, primary structure, and glycosylation of the mature protein [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267 (9): 6205 - 6212.
- [4] Abraham JA, Damm D, Bajardi A, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor: characterization of rat and mouse cDNA clones, protein domain conservation across species, and transcript expression in tissues [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 190 (1): 125 - 133.
- [5] Raab G, Klagsbrun M. Heparin-binding EGF-like growth factor [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1333 (3): F179 - 99.
- [6] Yamazaki S, Iwamoto R, Saeki K, et al. Mice with defects in HB-EGF ectodomain shedding show severe developmental abnormalities [J]. *J Cell Biol*, 2003, 163 (3): 469 - 475.
- [7] Nishi E, Klagsbrun M. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) is a mediator of multiple physiological and pathological pathways [J]. *Growth Factors*, 2004, 22 (4): 253 - 60.
- [8] Asakura M, Kitakaze M, Takashima S, et al. Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF: Metalloproteinase inhibitors as a new therapy [J]. *Nat Med*, 2002, 8 (1): 35 - 40.
- [9] Fedak PW, Moravec CS, McCarthy PM, et al. Altered expression of disintegrin metalloproteinases and their inhibitor in human dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2006, 113 (2): 238 - 245.
- [10] Tokumaru S, Higashiyama S, Endo T, et al. Ectodomain shedding of epidermal growth factor receptor ligands is required for keratinocyte migration in cutaneous wound healing [J]. *J Cell Biol*, 2000, 151 (2): 209 - 220.
- [11] Umeda Y, Miyazaki Y, Shiinoki H, et al. Involvement of heparin-binding EGF-like growth factor and its processing by metalloproteinases in early epithelial morphogenesis of the submandibular gland [J]. *Dev Biol*, 2001, 237 (1): 202 - 211.
- [12] Iwamoto R, Yamazaki S, Asakura M, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor and ErbB signaling is essential for heart function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (6): 3221 - 3226.
- [13] Elenius K, Paul S, Allison G, et al. Activation of HER4 by heparin-binding EGF-like growth factor stimulates chemotaxis but not proliferation [J]. *EMBO J*, 1997, 16 (6): 1268 - 1278.
- [14] Nishi E, Prat A, Hospital V, et al. N-arginine dibasic convertase is a specific receptor for heparin-binding EGF-like growth factor that mediates cell migration [J]. *EMBO J*, 2001, 20 (13): 3342 - 3350.
- [15] Prenzel N, Zwick E, Daub H, et al. EGF receptor transactivation by G-protein-coupled receptors requires metalloproteinase cleavage of proHB-EGF [J]. *Nature*, 1999, 402 (6764): 884 - 888.
- [16] Eguchi S, Dempsey PJ, Frank GD, et al. Activation of MAPKs by angiotensin II in vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (11): 7957 - 7962.
- [17] Iwamoto R, Higashiyama S, Mitamura T, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor, which acts as the diphtheria toxin receptor, forms a complex with membrane protein DRAP27/CD9, which up-regulates functional receptors and diphtheria toxin sensitivity [J]. *EMBO J*, 1994, 13 (10): 2322 - 2330.
- [18] Reynolds CM, Eguchi S, Frank GD, et al. Signaling Mechanisms of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like

- Growth Factor in Vascular Smooth Muscle Cells [J]. Hypertension, 2002, 39:525-529.
- [19] Lee KS, Park JH, Lee S, et al. HB-EGF induces delayed STAT3 activation via NF- κ B mediated IL-6 secretion in vascular smooth muscle cell [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(11):1637-1644.
- [20] Mehta VB, Besner GE. HB-EGF promotes angiogenesis in endothelial cells via PI3-kinase and MAPK signaling pathways [J]. Growth Factors, 2007, 25(4):253-263.
- [21] Yoshioka J, Prince RN, Huang H, et al. Cardiomyocyte hypertrophy and degradation of connexin43 through spatially restricted autocrine/paracrine heparin-binding EGF [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(30):10622-10627.
- [22] El-Assal ON, Besner GE. HB-EGF enhances restitution after intestinal ischemia/reperfusion via PI3K/Akt and MEK/ERK1/2 activation [J]. Gastroenterology, 2005, 129(2):609-625.
- [23] Jin K, Mao XO, Del Rio Guerra G, et al. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor Stimulates Cell Proliferation in Cerebral Cortical Cultures Through Phosphatidylinositol 3'-Kinase and Mitogen-Activated Protein Kinase [J]. J Neurosci Res, 2005, 81(4):497-505.
- [24] Gööz M, Gööz P, Luttrell LM, et al. 5-HT_{2A} Receptor Induces ERK Phosphorylation and Proliferation through ADAM-17 Tumor Necrosis Factor- α -converting Enzyme (TACE) Activation and Heparin-bound Epidermal Growth Factor-like Growth Factor (HB-EGF) Shedding in Mesangial Cells [J]. J Biol Chem, 2006, 281(30):21004-21012.
- [25] Mine N, Iwamoto R, Mekada E. HB-EGF promotes epithelial cell migration in eyelid development [J]. Development, 2005, 132(19):4317-4326.
- [26] Daisuke Nanba, Yumi Kinugasa, Chie Morimoto, et al. Loss of HB-EGF in smooth muscle or endothelial cell lineages causes heart malformation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 350(2):315-321.
- [27] Perrella MA, Mäki T, Prasad S, et al. Regulation of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA levels by hypertrophic stimuli in neonatal and adult rat cardiac myocytes [J]. J Biol Chem, 1994, 269(43):27045-50.
- [28] Liao Y, Xuan W, Zhao J, et al. Antihypertrophic effects of adiponectin on cardiomyocytes are associated with the inhibition of heparin-binding epidermal growth factor signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(3):519-525.
- [29] Fujino T, Hasebe N, Fujita M, et al. Enhanced expression of heparin-binding EGF-like growth factor and its receptor in hypertrophied left ventricle of spontaneously hypertensive rats [J]. Cardiovasc Res, 1998, 38(2):365-374.
- [30] Sánchez-Vizcaíno E, Vehí C, Campreciós G, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor in human serum. Association with high blood cholesterol and heart hypertrophy [J]. Growth Factors, 2010, 28(2):98-103.
- [31] Nobuyoshi Tanaka, Katsuhiko Masamura, et al. A role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 297(2):375-381.
- [32] Ushikoshi H, Takahashi T, Chen X, et al. Local overexpression of HB-EGF exacerbates remodeling following myocardial infarction by activating noncardiomyocytes [J]. Lab Invest, 2005, 85(7):862-73.
- [33] 冯娟, 张连峰. 扩张型心肌病转基因小鼠模型的建立和心肌病修饰基因的筛选 [D]. 北京协和医学院 & 中国医学科学院, 2008.
- [34] Haiping Zhao, Dan Lv, Wei Zhang, et al. Ginsenoside-Rb1 Attenuates Dilated Cardiomyopathy in cTnT^{R141W} Transgenic Mouse [J]. J Pharmacol Sci, 2010, 112(2):214-222.
- [35] Ng DC, Court NW, dos Remedios CG, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways in failing human hearts [J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(2):333-346.

(修回日期)2011-01-26