· 实验研究 ·

# 黄精多糖对糖尿病大鼠心肌纤维化影响

张忠英，王国贤，陈婷婷，付婷婷

**摘　要：目的**　观察黄精多糖（PSP）对糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化影响，探讨其可能机制。**方法**　健康雄性 SD 大鼠，随机分为对照组、模型组、黄精多糖 250、500、1000 mg/kg 组，所有大鼠给予普通饲料，连续 12 周，观察各组大鼠一般情况，检测空腹血糖，血生化指标，血流动力学指标，计算心脏质量指数（HMI），左心室质量指数（LVMI），苏木素－伊红染色观察心肌形态学变化；Masson 染色观察心肌胶原纤维分布；免疫组化法检测心肌组织骨形态发生蛋白－7（BMP-7）、转化生长因子 β1（TGF-β1）、Smad2/3、Smad7 蛋白表达。**结果**　与对照组比较，模型组大鼠空腹血糖［（24.81 ± 2.30）mmol/L］、HMI［（4.16 ± 1.14）］、LVMI［（2.85 ± 0.09）］及 LVEDP 升高（$P<0.05$）；免疫组化结果显示，模型组大鼠心肌组织中 TGF-β1、Smad2/3 蛋白的表达显著增加（$P<0.05$），BMP-7、Smad7 蛋白表达明显减少（$P<0.05$）；HE、Masson 染色显示模型组大鼠心肌组织病理损伤严重。与模型组比较，黄精多糖 1 000 mg/kg 组大鼠空腹血糖［（13.28 ± 2.08）mmol/L］、HMI［（3.21 ± 0.07）］、LVMI［（2.09 ± 0.02）］及 LVEDP 下降（$P<0.05$），心肌组织中 TGF-β1、Smad2/3 蛋白表达显著减少（$P<0.05$），BMP-7、Smad7 蛋白表达明显升高（$P<0.05$）；心肌组织病理改变有所改善。**结论**　黄精多糖可改善糖尿病大鼠心肌纤维化，其机制可能与促进心肌组织中 BMP－7 表达，影响 TGF－β1/Smads 信号通路有关。

**关键词：**黄精多糖（PSP）；心肌纤维化；骨形态发生蛋白－7（BMP-7）；转化生长因子 β1（TGF-β1）/Smads；Smad7

**中图分类号：**R 587.1　**文献标志码：**A　**文章编号：**1001-0580（2016）06-0807-04　DOI：10.11847/zgggws2016-32-06-22

# Effect of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides on myocardial fibrosis in rats with diabetes

ZHANG Zhong-ying, WANG Guo-xian, CHEN Ting-ting, et al (*Department of Pharmacology, Liaoning Medical College, Jinzhou, Liaoning Province* 121001, China)

**Abstract: Objective**　To observe the effect of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides (PSP) on myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats and to explore its possible mechanism. **Methods**　Healthy male Sprague-Dawkey rats were randomly divided into normal group, model group, and 250, 500, 1000 mg/kg PSP groups and all the rats were fed with normal diet for 12 consecutive weeks. General conditions of the rats in each group were observed; fasting blood glucose (FBG), blood biochemical indexes, hemodynamic indexes were detected and heart mass index (HMI), left ventricular mass index (LVMI), and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) were determined. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the changes of myocardial morphology; Masson staining was used to observe the distribution of collagen fiber; the expressions of the bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), Smad2/3 and Smad7 were detected with immunohistochemistry. **Results**　Compared with those of the control group, the FBG (24.81 ± 2.30 mmol/L), HMI (4.16 ± 1.14), LVMI (2.85 ± 0.09) and LVEDP of the rats in the model group were increased (all $P<0.05$). Immunohistochemistry results showed that the expressions of TGF-β1 and Smad2/3 protein were significantly increased ($P<0.05$); the expressions of BMP-7 and Smad7 protein were significantly reduced ($P<0.05$); HE and Masson staining showed that the cardiac tissues were serious damaged for the rats in the model group. Compared with those of the model group, the FBG (13.28 ± 2.08 mmol/L), HMI (3.21 ± 0.07), LVMI (2.09 ± 0.02), and LVEDP were decreased (all $P<0.05$); the expressions of TGF-β1 and Smad2/3 protein were significantly reduced (both $P<0.05$); the expressions of BMP-7 and Smad7 protein were significantly increased (both $P<0.05$); and the pathological changes of cardiac tissue were improved for the rats in 1 000 mg/kg PSP treatment group. **Conclusion**　PSP can improve myocardial fibrosis in diabetic rats and its mechanism may be related to the promoted expression of BMP-7 in cardiac tissue, which affects the TGF-β1 /Smads signal pathway.

**Key words:** *Polygonatum sibiricum* polysaccharides; myocardial fibrosis; bone morphogenetic protein-7; transforming growth factor beta 1 /Smads; Smad7

心肌纤维化又称心肌钙化，是糖尿病心肌病的主要特征之一，是心脏疾病发展到一定阶段的病理特征。黄精（*Polygonatum sibiricum Red*）属于百合科（*Liliaceae*）黄精属（*Polygonatum*）多年生草本植物的干燥根茎，是中国传统的药食同源植物[1]，在民间已经被用于治疗糖尿病，其活性成分主要有糖

**作者单位：**辽宁医学院药理教研室，辽宁 锦州 121001
**作者简介：**张忠英（1988－），女，黑龙江大庆人，硕士在读，研究方向：心血管药理学。
**通讯作者：**王国贤，E-mail：wangguoxian2007@sohu.com
**数字出版日期：**2015－7－28 14：47
**数字出版网址：**http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20150728.1447.008.html

类、甾体皂苷、黄酮、蒽醌类化合物、氨基酸和微量元素[2]，其中重要组成部分是黄精多糖（*Polygonatum sibiricum* polysaccharides. PSP）。研究表明，黄精多糖具有抗脂质过氧化、抗肿瘤、抑制炎症反应和细胞凋亡、调节免疫、抗氧化损伤及对实验性糖尿病鼠的心、肾、脑组织具有保护作用[3~9]，但其治疗糖尿病心肌病的机制尚未明确。本研究通过观察不同剂量黄精多糖对 I 型糖尿病心肌病大鼠模型心肌组织骨形态发生蛋白 -7（bone morphogenetic protein-7，BMP-7）、转化生长因子 β1（transforming growth factor beta 1，TGF-β1）、Smad2/3、Smad7 表达影响，探讨黄精多糖干预糖尿病心肌纤维化的可能机制。结果报告如下。

## 1　材料与方法

1.1　*主要仪器与试剂*　黄精提取物（南京景竹生物科技有限公司），黄精多糖≥50%，检验批号：140 704；兔抗大鼠 BMP -7 抗体（北京博奥森公司）；兔抗大鼠 TGF-β1、smad2/3、smad7 抗体（武汉博士德生物工程有限公司）；生物标记山羊抗兔 lgG 二抗试剂盒（北京中杉金桥公司）；Masson 染色试剂盒（北京雷根有限公司）；甘油三酯、游离脂肪酸、总胆固醇试剂盒（北京普利莱基因技术有限公司）。三诺安准血糖检测仪（深圳市三诺电子有限公司）；CIAS -1000 细胞图像分析系统（北京恒大图像视觉有限公司）；全自动免疫组化染色仪（美国 DAKOCYTOMSTION 公司）。

1.2　*动物模型与分组*　50 只体重为 250 ~ 300 g 健康雄性 SD 大鼠（辽宁医学院实验动物中心），许可证号：SCXK（辽）2009 -0004。适应性饲养 1 周后，随机选取 10 只腹腔注射等量柠檬酸缓冲液作为对照组，其余大鼠一次性腹腔注射链脲佐菌素（STZ）35 mg/kg（1% 的 STZ 溶于 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液中，pH = 4.5），72 h 后，尾静脉采血检测空腹血糖，选取血糖≥16.7 mmol/L 造模成功的大鼠随机分为模型组、黄精多糖 250、500、1 000 mg/kg 组，黄精多糖组分别给予相应剂量黄精提取物灌胃，对照组和模型组给予等体积生理盐水灌胃，连续 12 周。常规饲料饲养，实验期间所有大鼠自由饮水进食。

1.3　*指标与方法*

1.3.1　空腹血糖及心脏指数测定　试验结束时，所有大鼠禁食 12 h，称体重，尾静脉采血，采用血糖仪测大鼠空腹血糖；电子天平称量大鼠心脏质量，左心室质量，计算大鼠心脏质量指数（the heart mass index，HMI），左心室质量指数（left ventricular mass index，LVMI）。

1.3.2　血流动力学指标测定　用 20% 乌拉坦（5 mL/100 g）腹腔注射麻醉大鼠，分离大鼠颈总动脉，采用逆行插管到左心室，通过压力换能器记录左心室收缩压（left ventricular systolic pressure，LVSP），左室舒张末压（left ventricular end diastolic pressure，LVEDP），左室内压最大上升和下降速率（$\pm dp/dt_{max}$）。

1.3.3　血液生化指标测定　全自动生化分析仪及相应试剂盒测定血浆总胆固醇（total cholesterol，TC），甘油三酯（triglyceride，TG），游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）含量。

1.3.4　心肌病理形态学检测　（1）苏木素 - 伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色：将固定 24 h 的小块左心室组织脱水、透明、浸蜡、定向包埋。石蜡切片厚 4 μm，捞片，60 ℃烤片 2 h，二甲苯脱蜡，梯度乙醇洗，蒸馏水洗，HE 染色，梯度乙醇洗，二甲苯透明，中性树胶封固，光镜观察，拍照。（2）Masson 染色：石蜡切片，二甲苯脱蜡，梯度乙醇洗，蒸馏水洗，weiger 氏铁苏木素染色，流水稍洗，1% 盐酸酒精分化，流水冲洗，丽春红品红溶液染色，蒸馏水洗，1% 磷钼酸溶液处理，苯胺蓝溶液复染，1% 磷钼酸溶液处理，梯度乙醇洗，二甲苯透明，中性树胶封固，光镜观察，拍照。

1.3.5　心肌组织 BMP -7、Smad2/3、Smad7 表达检测　采用免疫组化方法，依照试剂盒说明书进行，防脱切片 60 ℃烤片 2 h，常规脱蜡至水，柠檬酸钠缓冲液中高压修复抗原，3% $H_2O_2$ 去离子水孵育，滴加 1∶100 稀释一抗，4 ℃冰箱过夜，Envison 法滴加二抗，3，3 - 二氨基苯联胺显色，苏木素复染，梯度乙醇洗，二甲苯透明，中性树胶封固，光镜观察，拍照。对照组用磷酸盐缓冲液代替一抗，细胞浆或细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性表达，在 400 倍光镜下，每张切片随机选取 5 个视野图像，采用 Image-Pro plus Version 6.0 测量切片 BMP-7、TGF-β1、Smad2/3、Smad7 的光密度值，以平均光密度值代表各因子表达量。

1.4　*统计分析*　数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用最小显著性差法。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　*黄精多糖对大鼠一般状况影响*　对照组大鼠，体格强壮，活泼好动，反应敏锐，眼睛鲜红有神，毛色光泽。模型组大鼠，消瘦，目光呆滞，萎靡不振，生长障碍，尾巴脏湿，脱毛，多饮多食多夜尿，多有糖尿病并发症如白内障，骨关节异常，呼吸道、肠道，皮肤等感染。黄精多糖组大鼠状态略有恢复。各组大鼠

均有死亡,原因多种,模型组和低剂量组大鼠分别死亡 3 只,对照组、黄精多糖 1 000 mg/kg 组大各死亡 2 只,黄精多糖 500 mg/kg 组大鼠死亡 1 只。

2.2　黄精多糖对大鼠心脏指数影响(表 1)　与对照组比较,模型组大鼠体重下降明显,心脏质量指数、左心室质量指数明显升高($P<0.05$);与模型组比较,黄精多糖各剂量组大鼠体重不同程度上升,心脏质量指数、左心室质量指数不同程度下降($P<0.05$)。

2.3　黄精多糖对大鼠血流动力学指标影响(表 2)　与对照组比较,模型组大鼠 LVEDP 明显上升,而 LVSP、$\pm dp/dt_{max}$ 明显降低($P<0.05$);与模型组比较,黄精多糖各剂量组大鼠 LVEDP 下降、LVSP、$\pm dp/dt_{max}$ 明显升高($P<0.05$)。

**表 1**　黄精多糖对大鼠心脏指数影响($\bar{x}\pm s$)

| 组别(mg/kg) | $n$ | BW(g) | HMI(mg/g) | LVMI(mg/g) |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 8 | 300.88 ± 14.20 | 2.66 ± 0.10 | 1.77 ± 0.06 |
| 模型组 | 7 | 202.71 ± 8.14[a] | 4.16 ± 1.14[a] | 2.85 ± 0.09[a] |
| 黄精多糖 250 | 7 | 216.00 ± 4.16[b] | 3.85 ± 0.05[b] | 2.56 ± 0.02[b] |
| 500 | 9 | 225.56 ± 4.15[b] | 3.46 ± 0.27[b] | 2.31 ± 0.10[b] |
| 1 000 | 8 | 235.75 ± 6.18[b] | 3.21 ± 0.07[b] | 2.09 ± 0.02[b] |

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$。

**表 2**　黄精多糖对大鼠血流动力学指标影响($\bar{x}\pm s$)

| 组别(mg/kg) | $n$ | LVSP(mm Hg) | LVEDP(mm Hg) | $+dp/dt_{max}$(mm Hg/s) | $-dp/dt_{max}$(mm Hg/s) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 8 | 129.88 ± 8.00 | 5.14 ± 1.03 | 5 381.43 ± 234.70 | 5 109.17 ± 199.61 |
| 模型组 | 7 | 69.06 ± 6.37[a] | 14.60 ± 2.24[a] | 3 933.32 ± 210.64[a] | 3 825.80 ± 214.87[a] |
| 黄精多糖 250 | 7 | 81.34 ± 4.62[b] | 12.14 ± 1.15[b] | 4 377.46 ± 190.99[b] | 4 165.76 ± 186.1[b] |
| 500 | 9 | 98.65 ± 5.09[b] | 8.80 ± 0.61[b] | 4 798.11 ± 104.88[b] | 4 633.63 ± 102.20[b] |
| 1 000 | 8 | 110.59 ± 4.75[b] | 7.22 ± 0.58[b] | 5 019.57 ± 142.33[b] | 4 844.31 ± 78.43[b] |

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$;1 mm Hg = 0.133 kPa。

2.4　黄精多糖对大鼠血液生化指标影响(表 3)　与对照组比较,模型组大鼠空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇以及游离脂肪酸水平均明显升高($P<0.05$);与模型组比较,黄精多糖各剂量组大鼠空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇以及游离脂肪酸水平均明显下降($P<0.05$)。

**表 3**　黄精多糖对大鼠血液生化指标影响(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)

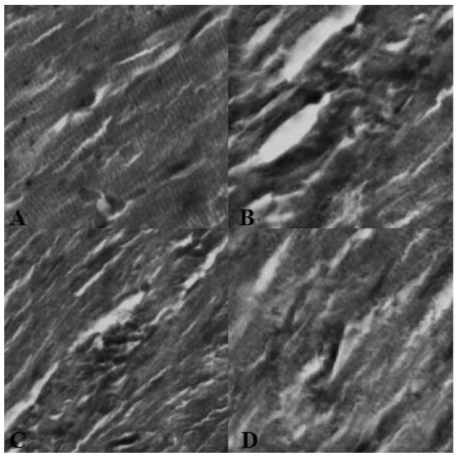
| 组别(mg/kg) | $n$ | 空腹血糖 | 甘油三酯 | 总胆固醇 | 游离脂肪酸 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 8 | 4.20 ± 0.79 | 0.77 ± 0.08 | 1.70 ± 0.15 | 1.41 ± 0.11 |
| 模型组 | 7 | 24.81 ± 2.30[a] | 1.95 ± 0.10[a] | 2.77 ± 0.19[a] | 2.57 ± 0.10[a] |
| 黄精多糖 250 | 7 | 22.91 ± 2.06[b] | 1.83 ± 0.10[b] | 2.73 ± 0.17[b] | 2.36 ± 0.14[b] |
| 500 | 9 | 18.81 ± 1.75[b] | 1.34 ± 0.08[b] | 2.48 ± 0.12[b] | 2.13 ± 0.11[b] |
| 1 000 | 8 | 13.28 ± 2.08[b] | 1.14 ± 0.06[b] | 2.35 ± 0.42[b] | 1.76 ± 0.16[b] |

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$。

2.5　黄精多糖对大鼠心肌组织病理影响

2.5.1　HE 染色　对照组大鼠心肌细胞形态正常,心肌纤维排列规则;模型组大鼠心肌细胞肿大,心肌纤维排列紊乱,呈波浪状,并有炎症细胞浸润;与模型组比较,黄精多糖各剂量组大鼠心肌病理损伤程度有所减轻。

2.5.2　Masson 染色(图 1)　对照组大鼠心肌胶原纤维分布均匀、正常,排列整齐(图 1A);模型组大鼠心肌胶原纤维增生,排列杂乱,混浊(图 1B);黄精多糖 250 mg/kg 剂量组大鼠心肌胶原纤维如模型组损伤仍很严重(图 1C);黄精多糖 1000 mg/kg 剂量组大鼠心肌胶原纤维状态较模型组改善明显(图 1D)。




注:A:对照组;B:模型组;C、D:黄精多糖 250、1000 mg/kg 组。

**图 1**　黄精多糖对大鼠心肌组织结构影响(Masson 染色,×400)

中国公共卫生 CPH

2.6　黄精多糖对 BMP-7、Smad2/3、Smad7 因子表达影响(表 4)　与对照组比较,模型组大鼠心肌组织中 TGF-β1、Smad2/3 表达明显增加、BMP-7、Smad7 表达明显下降($P<0.05$);与模型组比较,黄精多糖各剂量组大鼠心肌组织中 TGF-β1、Smad2/3 表达下降、BMP-7、Smad7 表达升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

**表 4**　黄精多糖对大鼠 BMP-7、TGF-β1、Smad2/3、Smad7 表达影响(平均光密度,$\bar{x}\pm s$)

| 组别(mg/kg) | $n$ | BMP-7 | TGF-β1 | Smad2/3 | Smad7 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 8 | 1.59 ± 0.06 | 0.79 ± 0.05 | 0.78 ± 0.05 | 2.39 ± 0.10 |
| 模型组 | 7 | 0.73 ± 0.05[a] | 1.28 ± 0.06[a] | 1.45 ± 0.07[a] | 1.36 ± 0.06[a] |
| 黄精多糖　250 | 7 | 0.96 ± 0.07[b] | 1.14 ± 0.07[b] | 1.26 ± 0.05[b] | 1.48 ± 0.08[b] |
| 500 | 9 | 1.17 ± 0.05[b] | 0.92 ± 0.08[b] | 1.12 ± 0.04[b] | 1.80 ± 0.09[b] |
| 1 000 | 8 | 1.34 ± 0.05[b] | 0.86 ± 0.03[b] | 0.94 ± 0.09[b] | 2.01 ± 0.08[b] |

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$。

## 3　讨　论

糖尿病心肌病是一种特异性心脏病,其发病机制非常复杂,主要病理表现为心肌细胞肥大,左心室壁肥厚,心肌纤维化等,是引起糖尿病患者死亡的主要心脏并发症之一。本研究结果显示,与模型组比较,黄精多糖组大鼠一般状态好转,大鼠空腹血糖有所降低,心肌病理损害明显减轻。提示黄精多糖对大鼠糖尿病心肌损伤具有一定的保护作用。

TGF-β 是成纤维细胞的强趋化因子,可诱导其分化为成纤维细胞,刺激胶原蛋白、纤维连接蛋白及蛋白多糖等细胞间质成分的合成,促进细胞间质沉积[10]。TGF-β 已被公认为是器官纤维化的治疗靶标[11],在 TGF-β 的多种异构体中,TGF-β1 在体细胞系中所占比例最高、活性最强、功能最多、分布最广泛。胡国梅等[12]研究发现,糖尿病大鼠心肌的保护机制与下调 TGF-β1 表达有关。Smads 蛋白是 TGF-β1 下游的关键信号转导因子,直接参与 TGF-β 的信号传导,在糖尿病状态下 TGFβ1 信号通路激活。心肌纤维化过程中其下游 Smad2/3 蛋白表达上调[13],糖尿病大鼠心脏中抑制型 Smad7 表达减少[14]。提示 TGF-β1 介导的心肌纤维化可被 Smad7 阻断。BMP-7 是分泌性多功能蛋白,属于 TGF-β 超家族,是一种纤维化的抑制因子,具有显著的抗纤维化作用,研究表明,它与 TGF-β1 具有相似的作用机制。BMP-7 能够通过 Smads 信号通路间接抑制 TGF-β 介导纤维化活性[15],其在肾脏、肝脏、肺脏、心脏中的纤维化作用均已被证明[16-19]。

本研究结果显示,糖尿病模型组大鼠心肌组织中 TGF-β1 Smad2/3 蛋白表达上调,BMP-7、Smad7 蛋白表达下调,心肌组织病理损伤严重;黄精多糖干预后,心肌组织中 TGF-β1 Smad2/3 蛋白表达下调,而 BMP-7 Smad7 蛋白表达上调,心肌病理损伤减轻。提示,Smad7 抑制了 TGF-β1 Smad2/3 蛋白表达,阻断了 TGF-β1/Smads 通路,而 BMP-7 高表达,表明黄精多糖对糖尿病大鼠心肌的保护机制可能部分通过干预 BMP-7 蛋白表达、影响或抑制 TGF-β1/Smad 细胞内信号转导实现,但其具体分子机制仍需进一步深入研究。

**参考文献**


[1] 刘庆华,刘彦辰. 实用植物本草[M]. 天津:天津科技出版社,1998.
[2] 方园,王彩霞,徐德平. 黄精多糖的分离及结构鉴定[J]. 食品与发酵工业,2010,36(8):79-82.
[3] 郑春艳,汪好芬,张庭廷. 黄精多糖的抑菌和抗炎作用研究[J]. 安徽师范大学学报:自然科学版,2010,33(3):272-275.
[4] 王玉勤,吴晓岚,张广新,等. 黄精多糖对大鼠抗氧化作用的实验研究[J]. 中国现代医生,2011,49(5):6,11.
[5] 江华. 黄精多糖的抗肿瘤活性研究[J]. 南京中医药大学学报,2010,26(6):479-480.
[6] 公惠玲,李卫平,尹艳艳,等. 黄精多糖对链脲菌素糖尿病大鼠降血糖作用及其机制探讨[J]. 中国中药杂志,2009,34(9):1149-1154.
[7] 万奇. 糖尿病小鼠海马组织 P-糖蛋白表达的变化及黄精多糖对其表达的影响[D]. 长沙:中南大学硕士论文,2014.
[8] 傅圣斌,钱建鸿,陈乐意,等. 黄精多糖的提取及其对小鼠免疫活性的影响[J]. 中国食品学报,2013,13(1):68-72.
[9] 吴燊荣,李友元,邓洪波,等. 黄精多糖对糖尿病鼠的心和肾组织糖基化终产物受体 mRNA 表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2004,13(4):245-247.
[10] Petrov V, Fagard R, Lijnen P. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. [J]. Hypertension, 2002, 39(2):258-263.
[11] Schuppan D, Koda M, Bauer M, et al. Fibrosis of liver, pancreas and intestine: common mechanisms and clear targets[J]. Acta Gastro-enterol Belg, 2001. 63(4):366-370.
[12] 胡国梅,王国贤,李飞. 芒果苷对糖尿病大鼠心肌损伤保护作用[J]. 中国公共卫生,2013(29)12:1796-1799.
[13] Xia Y, Lee K, Li N, et al. Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload [J]. Histochemistry and Cell Biology, 2009, 131(4):471-481.
[14] 张琳. TGF-β1/Smad 信号通路在糖尿病大鼠心肌组织中的表达变化及干预研究[D]. 天津:天津医科大学硕士论文,2012.
[15] 罗后宙,于永纲. BMP-7 在心肌纤维化中作用的研究进展[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(15):3542-3543.
[16] Biyikli NK, Tugtepe H, Cakalagaoglu F, et al. Downregulation of the expression of bone morphogenetic protein 7 in experimental pyelonephritis. [J]. Pediatric Nephrology, 2005, 20(9):1230-1236.
[17] Schemer O. The BMP-7 pathway in hepatic stellate cells and hepatocytes and its antagonistic effect on the TGF-beta signaling pathway[J]. Hepat01, 2008, 4(S2):S186.
[18] Izumi N, Mizuguchi S, lnagaki Y, et al. BMP-7 opposes TGF-beta-mediated collagen induction in mouse pulmonary myofibroblasts through Id2[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 290(1):L120-126.
[19] Zeisberg EM, Tamavski O, Zeisberg M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis[J]. Nat Med, 2007, 13(8):952-961.


**收稿日期**:2015-05-06　　(解学魁编辑　张翠校对)