ISO和AngII诱导小鼠心脏纤维化模型的 表型及机制比较

周文慧1 汪波2 夏圣1*

(江苏大学医学院免疫学教研室,镇江 212013;2同济大学附属东方医院心律失常教育部重点实验室,上海 200120)

摘要 该文旨在比较异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)和血管紧张素II(angiotensin II, AngII)诱 导的2种小鼠心脏纤维化模型在心功能、心肌纤维化及发生机制等方面的差别。采用C57野生型小 鼠随机分为ISO组、AngII组和生理盐水对照组。在背部皮下植入AngII微量泵或者皮下注射ISO, 28天后比较各组的心功能、静脉压、心重指数(cardiac weight index, CWI)、心肌组织纤维化程度 和纤维化分子表达差异,以及信号通路改变情况。结果显示, ISO组和AngII组在心功能受损方面无 显著差异,而在静脉压、CWI方面ISO组都低于AngII组,在心肌组织纤维化程度和纤维化分子表达 水平方面, ISO组都高于AngII组。两种模型中纤维化发生的信号通路机制也明显差异。因此,该实 验结果表明, ISO模型通过不同于AngII模型的信号通路机制来诱导更为显著的心肌纤维化病理改 变。

关键词 心脏纤维化;异丙肾上腺素;血管紧张素II;心功能

Comparison of Phenotype and Signal Pathway in Experimental Mouse Models of Cardiac Fibrosis Induced by ISO and AngII

ZHOU Wenhui¹, WANG Bo², XIA Sheng¹*

(¹Department of Immunology, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; ²Key Laboratory of Arrhythmias of Ministry of Education of China, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

Abstract The aim of the study was to critically evaluate the available evidence regarding the difference between mouse models of cardiac fibrosis induced by ISO (isoprenaline) and AngII (angiotensin II). C57 wild type mice were randomly divided into ISO group, AngII group and NS (normal saline) control group. Mice in ISO model group were given subcutaneous injection of ISO. Mice in AngII model group were treated with AngII infusion *via* an implanted osmotic minipump. The mice of control group were administered normal saline in the same way. After 28 days, cardiac function and fibrosis were evaluated by echocardiography, micromanometry, histology and CWI (cardiac weight index). The results showed that there were no difference in cardiac function between ISO and AngII models in terms of cardiac function. However, mice receiving ISO displayed more severe cardiac fibrosis, lower vein systolic pressure and CWI compared with mice receiving AngII. Importantly, the different signaling pathways activated in the two models were found. These findings indicate that pathological change of cardiac fibrosis induced

收稿日期: 2019-10-17 接受日期: 2019-11-18

国家自然科学基金(批准号: 81871234、31570879)和江苏省社会发展重点(批准号: BE2017696)资助的课题

^{*}通讯作者。Tel: 0511-86102010, E-mail: xiasheng1519@163.com

Received: October 17, 2019 Accepted: November 18, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81871234, 31570879), and Jiangsu Province's Social Development Focus (Grant No.BE2017696)

^{*}Corresponding author. Tel: +86-511-86102010, E-mail: xiasheng1519@163.com

URL: http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5159

by ISO model is severer than that in AngII model through different signaling pathway.

Keywords cardiac fibrosis; ISO (isoproterenol); AngII (angiotensin II); cardiac function

在众多心脏疾病中,心脏纤维化是一种常见的 伴随病变[1],与心脏收缩舒张功能障碍密切有关[2],主 要表现为心肌间质中胶原弥漫性和不成比例地积 累,其发生原因主要是心肌细胞死亡和(或)压力负 荷、缺血、代谢损伤等刺激导致成纤维细胞向肌 成纤维细胞的转化、促纤维化因子激活以及细胞外 基质的沉积[3]。然而, 心肌纤维化的具体发生机制 尚需深入研究。小鼠心脏纤维化模型为研究心肌 纤维化机制提供了有力的工具,目前常用的2种模 型是异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)或血管紧张素 II(angiotensin II, AngII)诱导的小鼠心脏纤维化模型, 但它们在心功能、心脏纤维化程度和纤维化分子表 达及发生机制方面是否存在一定的差别, 尚不是很 清楚。本研究对这两种心脏纤维化模型的表型效果 及机制展开深入的比较和评价,以便在不同的心脏 相关疾病研究中选用合适的纤维化模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级C57雄性小鼠,体质量在26~28 g,周龄为 8~10周,由上海杰斯杰实验动物有限公司提供。无 菌手术在上海市东方医院心衰研究所的动物手术室 进行。本实验符合实验动物伦理学相关规定。

1.2 仪器与药物

立体荧光显微镜 (M205FA)、石蜡包埋机 (EG1160)和全自动病理石蜡切片机 (RM2255)购自德 国Leica公司; 台式微量离心机(Microfuge 20)购自美国 BECKMAN公司; 小动物超声成像系统 (Vevo 2100)购 自加拿大Visual Sonics公司; 实时荧光定量PCR仪(Applied Biosystems QuantStudio 6)购自美国Thermo Fisher Scientific公司; 血压分析仪 (BP-2000)购自美国 Visitech System公司; 植入式胶囊渗压泵(model 2004)购自美国 Alzet公司; AngII(4474-91-3)购自美国 Sigma-Aldrich公 司; ISO(15592)购自美国 Cayman Chemical公司; 肌动 蛋白 $\alpha(\alpha$ -SMA, ab5694)购自英国 Abcam公司; 1型胶原 蛋白 (Collagen I, 600-401-103)购自美国 Rockland公司; p-AKT(4060)、p-TAK1(9339)、p-Erk1/2(9106)、甘油 醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 5174)购自美国 Cell Signaling Technology公司。

1.3 模型的建立

将小鼠随机分为ISO组、AngII纤维化组以及相应的生理盐水对照组,每组小鼠6~8只。ISO组小鼠背部每天皮下注射5 mg/kg的ISO,共连续7天(ISO-injection),其对照组皮下注射等量生理盐水(NS-injection)。AngII组小鼠背部皮下植入小型AngII泵(AngII-pump),每分钟的剂量为1 000 ng/kg,连续给予AngII 28天,对照组皮下泵入等量的生理盐水28天(NS-pump)。所有实验和对照组小鼠均在第28天后处死并心脏取材。

1.4 心脏超声

使用小动物超声成像系统评价小鼠心功能。先 给予小鼠前胸部脱毛,吸入1.5%~2.0%异氟烷后麻 醉。小鼠以胸部朝上姿势固定在实验台上,脱毛部 位涂上超声耦合剂。在M-mode下测量的参数包括 左心室缩短分数(fractional shortening, FS)、射血分 数(ejection fraction, EF)、左室收缩末期后壁厚度(left ventricular posterior wall/systole, LVPW/s)、左室舒张 末期后壁厚度(left ventricular posterior wall/diastole, LVPW/d)、LVID/s(左室收缩末内径)和LVID/d(左室 舒张末内径)。注意不要对胸部产生过大的压力,以 免心脏变形和心动过缓。

1.5 尾静脉压

造模第28天测量各组小鼠尾静脉压,分为收缩 压和舒张压2部分,每只小鼠重复测30次,取平均值 的标准误作为检测结果。

1.6 心脏/体质量指数

造模第29天给4组小鼠称整只体重, 颈椎脱臼 处死小鼠, 取小鼠心脏, 称心脏重量, 计算心重指数 (cardiac weight index, CWI)。CWI(mg/g)=心脏重量/ 整只体质量。

1.7 小鼠心脏Masson染色

小鼠心脏样本在10%甲醛溶液中固定、脱水、 石蜡包埋、切片,进行Masson染色,镜下观察心肌纤 维化的程度和胶原的含量。

1.8 纤维化相关分子mRNA和蛋白水平的测定

用TRIzol试剂(Invitrogen,美国)从心脏组织中 提取总mRNA。再进行逆转录和qRT-PCR, GAPDH 作为内参。用组织蛋白裂解液提取心脏组织中的 总蛋白,进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,以GAPDH作为 内参。Coll(Collagen I)引物序列:上游引物5'-GCT CCT CTT AGG GGC CAC T-3', 下游引物5'-CCA CGT CTC ACC ATT GGG G-3'. Col3(Collagen 3) 引物序列:上游引物5'-CTG TAA CAT GGA AAC TGG GGA AA-3', 下游引物5'-CCA TAG CTG AAC TGA AAA CCA CC-3'。Smad2引物序列:上游引物 5'-AAG CCA TCA CCA CTC AGA ATT G-3', 下游 引物5'-CAC TGA TCT ACC GTA TTT GCT GT-3'。 Smad3引物序列:上游引物5'-CAC GCA GAA CGT GAA CAC C-3', 下游引物5'-GGC AGT AGA TAA CGT GAG GGA-3'。Acta2引物序列:上游引物5'-GGC ACC ACT GAA CCC TAA GG-3', 下游引物5'-ACA ATA CCA GTT GTA CGT CCA GA-3'。 Tagln引 物序列: 上游引物5'-CCA ACA AGG GTC CAT CCT ACG-3', 下游引物5'-ATC TGG GCG GCC TAC ATC A-3'。Gapdh引物序列:上游引物5'-AGG TCG GTG TGA ACG GAT TTG-3', 下游引物5'-TGT AGA CCA TGT AGT TGA GGT CA-3'。

1.9 统计学分析

数据以*x*±s表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行分析。使用Graphpad Prism 8.0进行计算作图。在*P*<0.05值时,差异被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 ISO和AngII模型对小鼠心脏功能影响的比较

各组小鼠在第28天的心超结果显示,无论是 背部皮下注射还是皮下泵入NS处理的2组,心功能 都正常,EF、FS、LVPW/s、LVPW/d、LVID/s和 LVID/d的值都在正常值范围内。而ISO和AngII处 理的2组心功能都变差,EF和FS都较NS对照组显著 降低,但ISO和AngII处理两组之间的EF和FS值没有 显著差异。同样地,无论是在舒张期还是在收缩期, AngII组和ISO组的心脏LVPW和LVID都较NS组上 升,但它们的值在AngII组和ISO组之间都无统计学 差异(图1)。这些结果表明上述2种模型的小鼠心功 能都变差,但是无显著差异。

2.2 ISO和AngII模型对小鼠尾静脉压影响的比较

两种模型的尾静脉压显示, ISO组和其对照NS 组之间的收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张 压(diastolic blood pressure, DBP)无统计学意义上的 差异,而AngII处理后尾静脉SBP和DBP都较其对照 NS组显著升高。ISO和AngII两组之间的SBP差异显 著,具有统计学意义(P<0.01),但是它们的DBP之间 没有差异(图2)。以上结果表明,ISO模型不会影响 尾静脉压,而AngII模型则会使尾静脉压特别是收缩 压显著升高。

2.3 ISO和AngII模型对心脏与体重比值影响的 比较

同样地,测量了各组小鼠的心脏重量和体重后 计算出2种模型中CWI的比值,发现ISO和AngII组的 比值都较其各自对照组升高,其中AngII组升高幅度 比ISO组的更明显,并且ISO组和AngII组之间的CWI 具有显著差异(图3)。以上结果表明,AngII模型对小 鼠CWI的影响比ISO模型的影响更为显著。

2.4 ISO和AngII模型对心脏纤维化影响及其机制的比较

各组小鼠心脏组织 Masson染色结果显示, 2个 NS组中心脏间质无胶原沉积, ISO表现为广泛的胶 原沉积,主要分布在心室,而AngII组主要是小血管 周有较明显的胶原沉积,总体上在ISO组中的胶原 沉积比AngII组的更为显著(图4A)。同时,两组心脏 组织中纤维化分子 Coll、Col3、Smad2、Smad3、 Acta2和 Tagln mRNA表达在 ISO和 AngII组都比各自 NS对照组显著上升,而且ISO组升高幅度比AngII组 更显著(图4B)。蛋白印迹实验也显示ISO组中Collagen 1和α-SMA蛋白的表达显著高于AngII组(图 4C)。我们进一步观察了2种模型中非SMAD依赖的 信号通路活化的差异,发现ISO组中转化生长因子激 酶1(TGF beta-activated kinase 1, TAK1)和细胞外调 节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)的磷酸化水平显著高于AngII组, 而ISO 组中AKT的磷酸化水平低于AngII组(图4D)。以上 结果表明,相对于AngII模型, ISO模型所诱导的心脏 纤维化病理改变更显著,其相应的纤维化分子表达 更高。两种模型中纤维化程度的不同与非SMAD依 赖的纤维化发生通路活化的差异密切相关。

3 讨论

ISO作为一种非选择性缓慢效应的β肾上腺素 能受体(β-adrenergic receptor, β-AR)激活剂^[4],通过 β1-AR-ROS信号通路,刺激心肌细胞释放一些旁分 泌因子^[5],包括生长因子和细胞因子来促进炎症的





A: representative echocardiographic images of each group; B: echocardiographic parameters including EF%, FS%, LVPW/s, LVPW/d, LVID/s and LVID/d. $^{\&\&}P < 0.01 vs$ NS-injection control group; $^{\#}P < 0.05$, $^{\#}P < 0.01 vs$ NS-pump control group; ns indicates no significant difference compared with the matched group.

图1 ISO和AngII模型中小鼠心脏功能差异的比较 Fig.1 Comparison of cardiac function between ISO model and AngII model

发生,并使心脏成纤维细胞活化。活化的心脏成纤 维细胞具有促进胶原蛋白合成、细胞增殖和向肌成 纤维细胞转化的能力,从而导致心脏纤维化和病理 性心肌重构⁶⁶。而AngII最主要的作用是通过促进血 管收缩和肾脏钠离子的吸收来调节血压,其机理为 AngII通过和G蛋白偶联受体(血管紧张素II型受体)



使用血压分析仪测量每组小鼠尾静脉收缩压和舒张压。*P<0.05, **P<0.01, 对比于NS-pump对照组; *P<0.05; ns代表比较的两个组之间无统计 学差异。

Caudal venous systolic and diastolic blood pressure were measured by blood pressure analyzer in each group of mice. P<0.05, P>0.05, P>0.05,



Fig.2 Comparison of tail venous pressure between the ISO model and AngII model



称取各组小鼠的心脏重量和体质量, 计算CWI。^{&&}P<0.01, 对比于NS-injection对照组; ^{##}P<0.01, 对比于NS-pump对照组; **P<0.01。 The heart weight and body weight of each group of mice were weighed and CWI was calculated. ^{&&}P<0.01 vs NS-injection control group; ^{##}P<0.01 vs NS-pump control group; **P<0.01.



作用来诱导血管平滑肌细胞的收缩、增殖和肥大^[7]。 AngII在肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的众多调节作用中起着核心作用, 是引起 心脏肥大和纤维化的关键触发因素¹⁸。而在ISO和 AngII各自引起心脏纤维化的模型中,哪一种方法更 适合纤维化机制的实验研究呢?在此基础上的很多



A: 心脏组织masson染色结果; B: 实时定量PCR方法检测纤维化分子*Col1、Col3、Smad2、Smad3、Acta2和TagIn*的表达; C: 蛋白印迹实验检测 纤维化分子Col1和α-SMA的表达; D: 蛋白印迹实验检测p-TAK1、p-ERK1/2和p-AKT的表达。^{&&}P<0.01, 对比于NS-injection对照组; [#]P<0.05, ^{##}P<0.01, 对比于NS-pump对照组; *P<0.05, **P<0.01。

A: representative staining of cardiac sections with Masson's trichrome; B: the expression of fibrotic molecules *Col1*, *Col3*, *Smad2*, *Smad3*, *Acta2* and *TagIn* was detected by real-time quantitative PCR; C: Western blot assay was used to detect the expression of Col1and α -SMA; D: Western blot assay was used to detect the expression of p-TAK1, p-ERK1/2 and p-AKT. ^{&&}P<0.01 vs NS-injection control group; [#]P<0.05, ^{##}P<0.01 vs NS-pump control group; *P<0.05, **P<0.01.

图4 ISO和AngII模型对心脏纤维化病理及相关分子机制影响的比较

Fig.4 Comparison of cardiac fibrosis and molecular mechanism between the ISO model and AngII model

研究之间也缺乏可比较性。因此本研究结果对今后的心脏纤维化研究模型的使用具有指导意义,纤维化分子的表达和纤维化面积等上升的幅度差异提示 ISO模型比AngII模型更适合对心脏纤维化病理改变 方面的研究。

本研究中采用的ISO和AngII剂量和时长是现在 众多心脏纤维化模型研究中用得最普遍的。首先检 测在模型建立28天后2组小鼠的心功能,结果显示, ISO组和AngII组在EF%和FS%两个方面都较NS组 降低,且两者之间无差异。另外这2组的小鼠心脏的 LVPW和LVID值较对照组都稍变大,且具有显著差 异,但每组数据无论在舒张期或收缩期都没有统计 学上的差异。这里和JIN等¹⁹的研究结果类似,他们 在研究心肌肥大模型中,隔天进行ISO注射,累计14 天后的小鼠心脏LVPW相对于NS组升高了1.5倍,有 显著的差异存在,但比本研究的结果升高幅度更为 显著。而MA等^[10]研究发现,间接的ISO刺激比持续 性的刺激对心脏重构和功能的影响更大,因本研究 是连续7天注射ISO, 所以可能是隔天打药会使心脏 肥大程度更高而造成这里的上升幅度稍不同。尾静 脉SBP在AngII组中上升的较明显,在ISO组和其NS 对照组没有差异。而尾静脉DBP在各个组之间没有 统计学差异,这个在ZHANG^[11]和TANG等^[12]的研究 中也是如此。CWI是心肌肥大的一个参考指标^[13], AngII诱导下心脏质量的增加不仅归因于心肌细胞 的解剖学横向和纵向扩大,而且还归因于脉管系统 和细胞间基质的改变[14],即通过间质的胶原增加和 心肌细胞肥大来使心脏肥厚。研究表明[15],临床上 高血压患者心脏中AngII的局部分泌较高, AngII也 可通过类似生长因子的作用促进成纤维细胞的增 殖,改变I型胶原和III型胶原的比例,最终导致心脏 肥大和僵硬。ISO通过兴奋β受体^[16], 使心肌细胞 蛋白合成增多、体积增大来促进心脏的肥大,本研 究发现, AngII组和ISO组的CWI相对于对照组都上 升显著、且本研究中AngII组上升的更明显。为了 观察ISO和AngII对心脏纤维化方面的影响,本研 究分别从组织化学染色、mRNA水平和蛋白水平 来比较。心脏横切面 masson染色直观地表明, ISO 组相对于AngII组来说, 胶原沉积的面积更大, 也就 意味着ISO处理组心脏纤维化程度更高。从实时 定量PCR和蛋白印迹实验结果来看,纤维化相关的 分子Col3a1、α-SMA的蛋白表达以及Col1、Col3、

Smad2、Smad3、Acta2和TagIn的mRNA表达在ISO 组中都比AngII组上升幅度更为显著。这些结果表 明,在本研究中的剂量下,ISO模型相对于AngII模 型更适合用于因压力负荷、药物或基因突变等因 素所导致的心脏的广泛性纤维化的研究,而AngII 模型在调整剂量和时间的基础上会更适合于其他 疾病所导致的心肌纤维化的实验研究,如心肌肥 大、高血压等。

有趣的是,本研究中2种模型的心功能没有显 著差异,而病理变化差异却很明显,这可能是和这 两种模型所引起心脏纤维化的机制不同有关,有文 献报道ISO是主要通过结合β-AR来刺激G proteincAMP-PKA信号通路^[17],产生大量活性氧来抑制线 粒体内膜上TCA循环中的脱氢酶、呼吸酶和溶酶体 酶的活性并诱导心脏成纤维细胞向α-SMA阳性的肌 成纤维细胞转化^[18]。而AngII除了传统上的参与血 压调节和电解质的稳态,还和内皮功能障碍及血管 重构有关[19]。自噬的活性下降会使心功能受损,但 是不同的病理条件下,自噬活性受应激的性质和持 续时间长短的调节。虽然已有研究表明, AngII可以 促进自噬,但自噬在血管诱导心肌肥厚及纤维化过 程中的作用仍存在争议。在本研究中, ISO模型的心 脏组织中ERK1/2和TAK1的磷酸化活化水平比AngII 模型中的活化水平高, WU等^[20]在大鼠ISO模型中也 发现ERK1/2的磷酸化会升高。我们另外发现,AKT 磷酸化水平在AngII模型中的表达明显强于ISO模 型。这些结果表明,这2种模型产生纤维化的信号通 路机制并不相同, TAK1和ERK1/2的活化与ISO模型 所诱导的心脏纤维化病理改变密切相关,而Akt的活 化主要参与了AngII模型的纤维化。

虽然各种小鼠模型已被广泛应用于心脏疾病 方面的研究,但在这些模型中何种模型更加适合何 种疾病没有明确的定论。我们在心脏纤维化小鼠 模型中,挑选了ISO和AngII这2种相对来说应用最 广泛、便利的模型来进行比较,通过心功能、静脉 压以及纤维化程度及信号通路来观察二者之间的 差异,发现ISO模型在介导心肌纤维化的病理改变 方面更为严重,且二者研究心脏纤维化的发生机制 不同。这些发现有助于相关实验研究人员对纤维 化模型选取的斟酌,并利于对规范模型方面的后续 思考,从而根据不同的实验目的采用合适的动物模 型。

参考文献 (References)

- Frangogiannis N. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 70-99.
- [2] Kong P, Christia P, Frangogiannis N. The pathogenesis of cardiac fibrosis [J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(4): 549-74.
- [3] González A, Schelbert E, Díez J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives
 [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(15): 1696-706.
- [4] XIAO H, LI H, WANG J, et al. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β-adrenergic insult [J]. Eur Heart J, 2017, 39(1): 60-9.
- [5] Nuamnaichati N, Sato V, Moongkarndi P, et al. Sustained β-AR stimulation induces synthesis and secretion of growth factors in cardiac myocytes that affect on cardiac fibroblast activation [J]. Life Sci, 2018, 193: 257-69.
- [6] Verma S, Garikipati V, Krishnamurthy P, et al. Interleukin-10 inhibits bone marrow fibroblast progenitor cell-mediated cardiac fibrosis in pressure-overloaded myocardium [J]. Circulation, 2017, 136(10): 940-53.
- [7] Mori J, ZHANG L, Oudit G, et al. Impact of the renin–angiotensin system on cardiac energy metabolism in heart failure [J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 63: 98-106.
- [8] ZHAI C, XU Y, TIE Y, et al. DKK3 overexpression attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in an angiotensin-perfused animal model by regulating the ADAM17/ACE2 and GSK-3β/ β-catenin pathways [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 114: 243-52.
- [9] JIN W, ZHANG Y, XUE Y, et al. Crocin attenuates isoprenalineinduced myocardial fibrosis by targeting TLR4/NF-κB signaling: connecting oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2019, doi: 10.1007/ s00210-019-01704-4.
- [10] MA X, SONG Y, CHEN C, et al. Distinct actions of intermittent and sustained β-adrenoceptor stimulation on cardiac remodeling [J]. Sci China Life Sci, 2011, 54(6): 493-501.

- [11] ZHANG J, YU J, CHEN Y, et al. Exogenous hydrogen sulfide supplement attenuates isoproterenol-induced myocardial hypertrophy in a sirtuin 3-dependent manner [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, doi: 10.1155/2018/9396089.
- [12] TANG X, CHEN X, WANG N, et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy [J]. Circulation, 2017, 136(21): 2051-67.
- [13] Valiente-Alandi I, Potter S, Salvador AM, et al. Inhibiting fibronectin attenuates fibrosis and improves cardiac function in a model of heart failure [J]. Circulation, 2018, 138(12): 1236-52.
- [14] Dahlöf B. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II antagonists [J]. Am J Hypertens, 2001, 14(2): 174-82.
- [15] CUI Y, ZHU Z, QI X, et al. Relationship between circulating concentration of Ang II, ADM and ADT and left ventricular hypertrophy in hypertension [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 3167-75.
- [16] Nichtova Z, Novotova M, Kralova E, et al. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol [J]. Gen Physiol Biophys, 2012, 31(2): 141-51.
- [17] HU H, JIANG M, CAO Y, et al. HuR regulates phospholamban expression in isoproterenol-induced cardiac remodeling [J]. Cardiovasc Res, 2019, doi: 10.1093/cvr/cvz205.
- [18] Radhiga T, Senthil S, Sundaresan A, et al. Ursolic acid modulates MMPs, collagen-I, α-SMA, and TGF-β expression in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats [J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(7): 785-93.
- [19] GUO J, WANG Z, WU J, et al. Endothelial SIRT6 is vital to prevent hypertension and associated cardiorenal injury through targeting Nkx3 [J]. 2-GATA5 signaling. Circ Res, 2019, 124(10): 1448-61.
- [20] WU X, LI M, CHEN S, et al. Pin1 facilitates isoproterenolinduced cardiac fibrosis and collagen deposition by promoting oxidative stress and activating the MEK1/2-ERK1/2 signal transduction pathway in rats [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1573-83.