



(OSID 码)

· 论 著 ·

自发性高血压大鼠心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂、转化生长因子 $\beta 1$ 表达情况及其与心房颤动易感性的关系研究

梁宇明, 何燕

【摘要】 背景 心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂(BAMBI)可负反馈调节转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)的表达,具有抗纤维化作用,因此探讨BAMBI、TGF- $\beta 1$ 表达情况及其与心房颤动易感性的关系对高血压并心房颤动的防治具有重要意义。目的 分析自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI、TGF- $\beta 1$ 表达情况及其与心房颤动易感性的关系。方法 2018年8月—2019年4月,选取8只14周龄清洁级Wistar大鼠作为对照组,8只14周龄清洁级自发性高血压大鼠作为观察组;两组大鼠均饲养至22周龄。比较两组大鼠体质量、收缩压(SBP)、心率、左心结构指标〔包括左心房前后径、左心室舒张末期内径(LVEDD)及左心室收缩末期内径(LVESD)〕、左心室射血分数(LVEF)及心房颤动诱发成功率;采用Masson染色法观察大鼠心肌纤维化情况,采用免疫组化染色法检测心肌组织BAMBI、TGF- $\beta 1$ 相对表达量;自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI、TGF- $\beta 1$ 相对表达量间的相关性分析采用Pearson相关分析。结果 (1)两组大鼠体质量和心率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组大鼠SBP高于对照组($P<0.05$)。(2)观察组大鼠左心房前后径、LVESD大于对照组,LVEF低于对照组($P<0.05$);两组大鼠LVEDD比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(3)观察组大鼠心房颤动诱发成功率高于对照组($P<0.05$)。(4)Masson染色结果显示,观察组大鼠纤维化程度重于对照组。(5)观察组大鼠心肌组织BAMBI、TGF- $\beta 1$ 相对表达量高于对照组($P<0.05$);Pearson相关分析结果显示,自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI、TGF- $\beta 1$ 相对表达量间无直线相关关系($r=0.185$, $P=0.661$)。结论 22周龄自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI和TGF- $\beta 1$ 表达上调,其中TGF- $\beta 1$ 表达上调可导致心肌纤维化加重、左心房重构,进而增加心房颤动易感性;而BAMBI表达上调可在一定程度上拮抗自发性高血压大鼠因TGF- $\beta 1$ 表达上调所致心房颤动易感性增加,可能成为临床防治高血压并心房颤动的新思路。

【关键词】 高血压;骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂;转化生长因子 $\beta 1$;心肌纤维化;心房颤动;大鼠

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.011

梁宇明,何燕.自发性高血压大鼠心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂、转化生长因子 $\beta 1$ 表达情况及其与心房颤动易感性的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(10):55-60.[www.syxnf.net]

LIANG Y M, HE Y. Expressions of BAMBI and TGF- $\beta 1$ in myocardial tissue and their relations to susceptibility of atrial fibrillation in spontaneously hypertensive rats [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (10) : 55-60.

Expressions of BAMBI and TGF- $\beta 1$ in Myocardial Tissue and Their Relations to Susceptibility of Atrial Fibrillation in Spontaneously Hypertensive Rats LIANG Yuming, HE Yan

Department of Geriatric Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: HE Yan, E-mail: hyxjwxy@126.com

【Abstract】 **Background** Expression of TGF- $\beta 1$ can be negative-feedback regulated by BAMBI, thus it is of great significance to investigate the relations of expressions of TGF- $\beta 1$ and BAMBI (which is with anti-fibrosis effect) to susceptibility of atrial fibrillation. **Objective** To analyze the expressions of BAMBI and TGF- $\beta 1$ in myocardial tissue and their relations to susceptibility of atrial fibrillation in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** From August 2018 to April 2019, a total of eight 14-week-old Wistar rats were selected as control group and eight 14-week-old SHR as observation group; rats in the two groups were raised to 22-week-old. Body mass, SBP, heart rate, indicators of left ventricular structure

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760061)

530021 广西壮族自治区南宁市,广西医科大学第一附属医院老年病学心血管内科

通信作者:何燕, E-mail: hyxjwxy@126.com

(including anteroposterior diameter of left atrium, LVEDD and LVESD), LVEF and success rate of induction of atrial fibrillation were compared between the two groups; Masson staining method was used to observe the myocardial fibrosis status, immunohistochemistry assay was used to detect the relative expression quantity of BAMBI and TGF- β 1 in myocardial tissue; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between relative expression quantity of BAMBI and TGF- β 1 in myocardial tissue in SHR. **Results** (1) There was no statistically significant difference in body mass or heart rate between the two groups ($P>0.05$), while SBP in observation group was statistically significantly higher than that in control group ($P<0.05$). (2) Anteroposterior diameter of left atrium and LVESD in observation group were statistically significantly greater than those in control group, while LVEF in observation group was statistically significantly lower than that in control group ($P<0.05$); there was no statistically significant difference in LVEDD between the two group ($P>0.05$). (3) Success rate of induction of atrial fibrillation in observation group was statistically significantly higher than that in control group ($P<0.05$). (4) Masson staining results showed that, observation group showed worse degree of myocardial fibrosis compared with that in control group. (5) Relative expression quantity of BAMBI and TGF- β 1 in myocardial tissue in observation group was statistically significantly higher than that in control group, respectively ($P<0.05$); Pearson correlation analysis results showed that, there was no linear correlation between relative expression quantity of BAMBI and TGF- β 1 in myocardial tissue in SHR ($r=0.185$, $P=0.661$). **Conclusion** Expressions of BAMBI and TGF- β 1 in myocardial tissue are up-regulated in 22-week-old SHR, thereinto up-regulation of expression of TGF- β 1 may lead to the exacerbation of myocardial fibrosis, left atrial remodeling and increase of susceptibility of atrial fibrillation, while up-regulation of expression of BAMBI may has some antagonistic effect to the increase of susceptibility of atrial fibrillation caused by up-regulation of expression of TGF- β 1, which may provide new ideas to prevent and treat atrial fibrillation in patients hypertension on clinic.

【Key words】 Hypertension; Bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor; Transforming growth factor beta 1; Myocardial fibrosis; Atrial fibrillation; Rats

骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂 (BAMBI) 是一种高度保守的跨膜蛋白, 广泛存在于心肌细胞, 与转化生长因子 β (TGF- β) 的表达密切相关。研究表明, BAMBI 是 TGF- β 信号通路的伪受体, 可负调节 TGF- β 信号传导, 进而抑制 TGF- β 的表达^[1], 而 TGF- β 与器官纤维化关系密切, 是公认的器官纤维化治疗靶标^[2]。VILLAR 等^[3] 研究结果显示, 心脏压力超负荷患者心脏组织中 BAMBI 表达水平高于正常人群; 动物实验表明, 心脏压力超负荷小鼠心肌组织中 BAMBI 表达上调, 并可通过抑制 TGF- β 的表达而调节细胞外基质, 维持血流动力学负荷“平衡”, 进而保护心脏功能。高血压可使心脏处于压力超负荷状态, 导致心肌纤维化, 进而增加心房颤动发生风险, BAMBI 可通过负调节心肌组织中 TGF- β 的表达而在一定程度上减轻压力超负荷状态下的心肌纤维化^[4]。本研究旨在观察自发性高血压大鼠心肌组织 BAMBI、TGF- β 1 表达情况, 并分析其与心房颤动易感性的关系, 以期为高血压并心房颤动的防治提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物 2018 年 8 月—2019 年 4 月, 选取 8 只 14 周龄清洁级 Wistar 大鼠作为对照组, 8 只 14 周龄清洁级自发性高血压大鼠作为观察组, 体质量 300~350 g, 均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。两组大鼠均饲养至 22 周龄, 饲养环境如下: 温度 16~25 $^{\circ}\text{C}$, 每笼 4 只大鼠, 以普通干饲料喂养, 不限饮水, 光照—

本研究创新点

精准调控转化生长因子 β (TGF- β) 的表达可能降低直接下调 TGF- β 表达所致不良反应发生率, 本研究以 TGF- β 的负反馈调节因子—心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂 (BAMBI) 为切入点, 初步探讨了自发性高血压大鼠心肌组织 BAMBI、TGF- β 1 表达情况及其与心房颤动易感性的关系研究, 有可能成为临床防治高血压并心房颤动的新思路。

黑暗每 12 h 交替 1 次。

1.2 主要试剂及仪器

1.2.1 主要试剂 无水乙醇和二甲苯 (国药集团化学试剂有限公司生产), 柠檬酸 (pH 值为 6.0) 抗原修复液、磷酸缓冲盐溶液 (PBS)、苏木素染液、苏木素分化液、苏木素返蓝液及 DAB 显色试剂 (品牌: Servicebio, 武汉赛维尔生物科技有限公司生产), BAMBI 一抗、TGF- β 1 一抗及山羊抗兔免疫球蛋白 G (IgG) 二抗 (Abcam 公司生产)。

1.2.2 主要仪器 智能无创血压计 (北京软隆生物技术有限公司生产, 型号: BP-2010A), 生物信号采集仪器 (安徽正华生物仪器设备有限公司生产, 型号: MD3000), 彩色多普勒 B 超仪 (意大利百胜公司生产, 型号: MyLabSeven), 脱水机 (武汉俊杰电子有限公司生产, 型号: JJ-12J), 包埋机 (武汉俊杰电子有限公司生产, 型号: JB-P5), 病理切片仪 (上海徕卡仪器有限公司生产, 型号: RM2016), 脱色摇床 (品牌:

Servicebio, 武汉赛维尔生物科技有限公司生产, 型号: TSY-B), 涡旋混合器(品牌: Servicebio, 武汉赛维尔生物科技有限公司生产, 型号: MX-F), 免疫组化笔(Gene Tech公司生产, 型号: GT1001), 显微镜(CIC公司生产, 型号: XSP-C204)。

1.3 观察指标

1.3.1 体质量、收缩压(SBP)及心率 饲养至22周龄时检测两组大鼠体质量; 采用智能无创血压计检测大鼠SBP及心率, 检测时间固定为9:00~14:00, 每只大鼠在安静状态下检测3次并取平均值, 其中Wistar大鼠SBP ≤ 140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)、自发性高血压大鼠SBP ≥ 160 mm Hg 为满足实验要求。

1.3.2 左心结构指标及左心室射血分数(LVEF) 饲养至22周龄时, 两组大鼠均采用10%水合氯醛行腹腔注射诱导麻醉, 剔除颈部、胸部毛, 采用彩色多普勒B超仪于左胸骨旁取左心长轴和左心室乳头肌短轴切面检测左心房前后径、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)及LVEF。

1.3.3 心房颤动诱发情况 完成彩色多普勒B超仪检查后进行心房颤动诱发试验: 取大鼠左侧胸部备皮, 仰卧位固定于实验台, 采用MD3000生物信号采集处理系统记录其II导联心电图, 具体如下: 首先将食管电极(头端设计有2个直径为1 mm的环状电极, 两个电极之间间隔2 mm)顺着食管方向插入, 调搏电极尾端接入生物信号采集处理系统以捕获食管心电图; 然后将食管电极定位于左心房位置, 撤掉电极尾端食管心电图感应器并接入正负电极夹, 连接生物信号采集处理系统并选择电刺激模式, 按下刺激按钮, 采用脉冲波开始起搏大鼠左心房; 电刺激参数: 脉冲波电压2 V, 电流50 Hz, 每次刺激时间为30 s, 间隔5 min后行下一次刺激, 重复3次。心房颤动诱发成功的标志为大鼠体表心电图P波消失, 代以典型的f波、RR间期不等^[5]。

1.3.4 心肌纤维化情况 饲养至22周龄时处死所有大鼠并取出心脏, 采用Masson染色法观察大鼠心肌纤维化情况, 具体如下: 心脏组织经10%中性甲醛溶液固定后常规石蜡包埋, 切片, 厚度为4~5 μ m, 苏木素染色5~10 min, Masson复合染色5~10 min, 苯胺蓝液复染5 min, 1%冰醋酸水处理1 min, 95%乙醇多次脱水, 封片。在光学显微镜下观察心肌组织病理学改变, 其中蓝色部分代表心肌纤维化。

1.3.5 BAMB1、TGF- β 1表达情况 将石蜡切片常规脱蜡至水化, 采用免疫组化染色法定性、定量观察心肌组织BAMB1、TGF- β 1表达情况, 具体如下: (1) 抗原修复: 采用柠檬酸抗原修复液将切片进行抗原修复, 自然冷却后将玻片置于PBS中并在脱色摇床上晃动洗涤3次, 5 min/次; (2) 阻断内源性过氧化物酶: 切片放入3%双氧水溶液, 室温避光孵育25 min, 将玻片置于PBS(pH

值为7.4)中并在脱色摇床上晃动洗涤3次, 5 min/次; (3) 血清封闭; (4) 加BAMB1或TGF- β 1一抗; (5) 加山羊抗兔IgG二抗; (6) 加DAB显示试剂显色; (7) 复染细胞核: 苏木素复染约3 min后自来水冲洗, 苏木素分化液分化数秒后自来水冲洗, 苏木素返蓝液返蓝后流水冲洗; (8) 脱水封片; (9) 显微镜镜检; (10) 苏木素复染, 细胞核为蓝色, BAMB1、TGF- β 1阳性表达为棕黄色。之后采用Image J软件定量分析心肌组织BAMB1、TGF- β 1相对表达量, 具体如下: (1) 打开需要测量平均光密度的图片; (2) 图片反色; (3) 校正光密度; (4) 选择测量单位; (5) 选择测量项目; (6) 选择测量阈值; (7) 点击Measure进行测量, 读出平均光密度值即为BAMB1、TGF- β 1相对表达量。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理, 体质量、SBP、心率、BAMB1及TGF- β 1相对表达量为符合正态分布的计量资料, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用两独立样本t检验; 自发性高血压大鼠心肌组织BAMB1、TGF- β 1相对表达量间的相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体质量、SBP及心率 两组大鼠体质量和心率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组大鼠SBP高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表1)。

2.2 左心结构指标及LVEF 观察组大鼠左心房前后径、LVESD大于对照组, LVEF低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组大鼠LVEDD比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表2、图1)。

表1 两组大鼠体质量、SBP及心率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of body mass, SBP and heart rate between the two groups

| 组别 | 只数 | 体质量(g) | SBP(mm Hg) | 心率(次/min) |
|-----|----|---------------|--------------|--------------|
| 对照组 | 8 | 382 \pm 7.2 | 120 \pm 10 | 438 \pm 89 |
| 观察组 | 8 | 375 \pm 6.4 | 178 \pm 6 | 428 \pm 39 |
| t值 | | -1.983 | 13.534 | -0.274 |
| P值 | | 0.067 | <0.01 | 0.788 |

注: SBP=收缩压

表2 两组大鼠左心结构指标及LVEF比较($\bar{x} \pm s$)

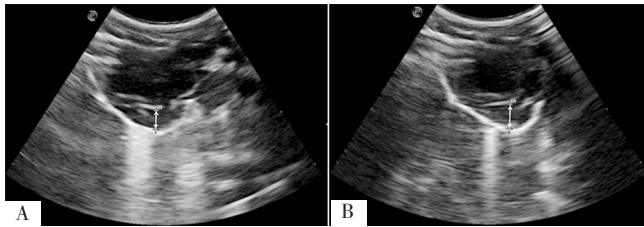
Table 2 Comparison of indicators of left ventricular structure and LVEF between the two groups

| 组别 | 只数 | 左心房前后径(mm) | LVEDD(mm) | LVESD(mm) | LVEF(%) |
|-----|----|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 对照组 | 8 | 3.1 \pm 0.2 | 6.2 \pm 0.3 | 2.8 \pm 0.3 | 89.0 \pm 2.8 |
| 观察组 | 8 | 3.9 \pm 0.3 | 6.5 \pm 0.5 | 3.3 \pm 0.3 | 86.0 \pm 1.9 |
| t值 | | 5.430 | 2.088 | 3.761 | -2.723 |
| P值 | | <0.01 | 0.056 | 0.002 | 0.016 |

注: LVEDD=左心室舒张末期内径, LVESD=左心室收缩末期内径, LVEF=左心室射血分数

2.3 心房颤动诱发成功率 对照组大鼠心房颤动诱发成功率为 37.5% (9/24)，观察组大鼠为 70.8% (17/24)；观察组大鼠心房颤动诱发成功率高于对照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.371, P<0.05$)。原发性高血压大鼠心房颤动诱发成功心电图表现见图 2。

2.4 心肌纤维化情况 Masson 染色结果显示，观察组大鼠心肌纤维化程度重于对照组，见图 3。



注：A 为对照组，B 为观察组，箭头所指处为左心房前后径

图 1 彩色多普勒 B 超仪检测结果

Figure 1 Color Doppler B-mode ultrasound examination results

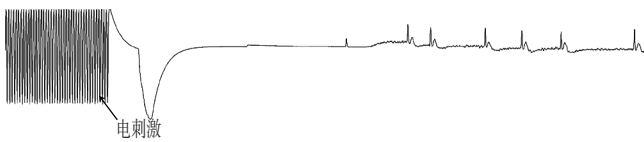
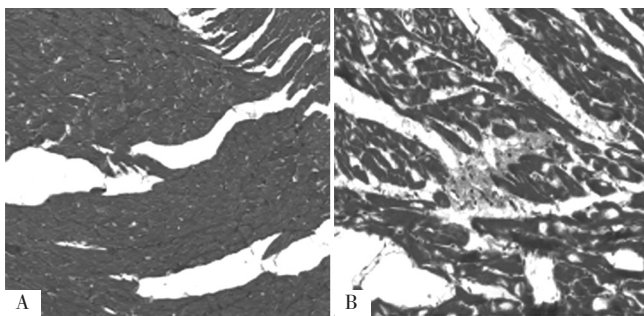


图 2 原发性高血压大鼠心房颤动诱发成功心电图表现

Figure 2 ECG performance in SHR with successful induction of atrial fibrillation



注：A 为对照组，B 为观察组

图 3 两组大鼠心肌组织病理学改变 (Masson 染色, $\times 200$, 高清图扫本文 OSID 码)

Figure 3 Pathological changes of myocardial tissue in the two groups

2.5 BAMB1、TGF- β 1 相对表达量 观察组大鼠心肌组织 BAMB1、TGF- β 1 相对表达量高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 3、图 4)。

2.6 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示，自发性高血压大鼠心肌组织 BAMB1、TGF- β 1 相对表达量间无直线相关关系 ($r=0.185, P=0.661$, 见图 5)。

表 3 两组大鼠心肌组织 BAMB1、TGF- β 1 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of relative expression quantity of BAMB1 and TGF- β 1 in myocardial tissue between the two groups

| 组别 | 只数 | BAMB1 | TGF- β 1 |
|------------|----|-----------------|-----------------|
| 对照组 | 8 | 0.19 \pm 0.15 | 0.18 \pm 0.01 |
| 观察组 | 8 | 0.50 \pm 0.19 | 0.38 \pm 0.17 |
| <i>t</i> 值 | | 36.018 | 29.989 |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 |

注：BAMB1= 骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂，TGF- β 1= 转化生长因子 β 1

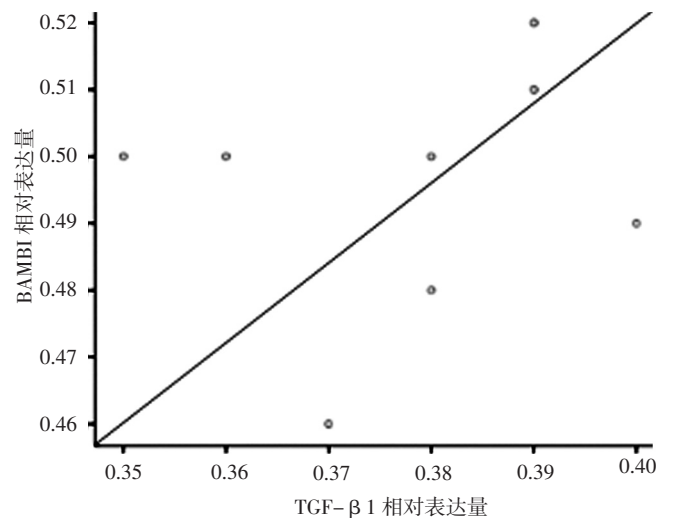
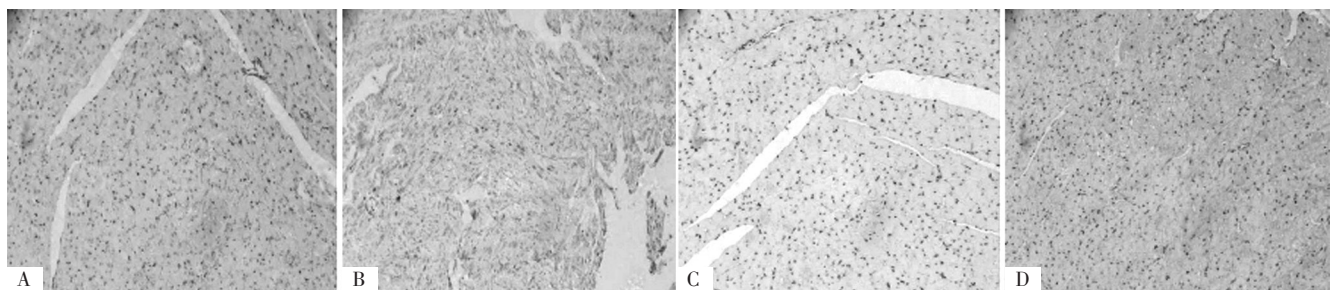


图 5 自发性高血压大鼠心肌组织 BAMB1、TGF- β 1 相对表达量间相关性的散点图

Figure 5 Scatter plot for correlation between relative expression quantity of BAMB1 and TGF- β 1 in myocardial tissue in SHR



注：A 为对照组大鼠心肌组织骨形成蛋白和激活素的跨膜抑制剂 (BAMB1) 表达情况、B 为观察组大鼠心肌组织 BAMB1 表达情况、C 为对照组大鼠心肌组织转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 表达情况、D 为观察组大鼠心肌组织 TGF- β 1 表达情况

图 4 两组大鼠心肌组织 BAMB1、TGF- β 1 表达情况 (免疫组化染色, $\times 200$, 高清图扫本文 OSID 码)

Figure 4 Expressions of BAMB1 and TGF- β 1 in myocardial tissue in the two groups

3 讨论

心房颤动是临床常见且危害较大的心律失常类型之一,具有较高的病死率^[6]。目前国内外研究均表明,高血压是心房颤动的重要危险因素之一^[7-8];心房颤动可导致缺血性脑卒中发生风险升高5倍^[9],而高血压继发的心房颤动可导致心脑血管事件发生风险明显升高^[10],因此探究高血压继发心房颤动的具体机制对高血压并心房颤动的防治至关重要。

本研究结果显示,观察组大鼠左心房前后径、LVESD大于对照组,心房颤动诱发成功率高于对照组,纤维化程度重于对照组,提示自发性高血压大鼠心房颤动易感性增加,分析其原因可能如下:高血压导致心脏长期处于压力超负荷状态,左心室心肌肥厚及顺应性、舒张功能下降,进而使左心房压力负荷增加及左心房扩大,压力负荷持续存在可进一步引起左心房重构尤其是左心房心肌纤维化,而左心房重构是心房颤动的病理基础,因此左心房纤维化程度越重则心房颤动发生风险越高^[11-12]。本研究结果显示,两组大鼠LVEF虽均在参考范围,但观察组大鼠LVEF低于对照组,提示自发性高血压大鼠左心室结构改变在一定程度上影响了左心室收缩功能。本研究结果还显示,两组大鼠LVEDD比较无统计学差异,提示22周龄自发性高血压大鼠尚未进展至收缩功能失代偿期。

TGF- β 是一个分泌型多肽信号分子,属于TGF- β 超家族成员,共包括TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 4及TGF- β 5五种亚型^[13]。目前在哺乳动物中仅发现TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3三种亚型,其中TGF- β 1在体细胞系中占比最高、分布最广泛、生物活性最强^[14-15]。既往研究表明,自发性高血压大鼠左心房组织TGF- β 1表达上调^[16];周飞等^[17]研究表明,血清TGF- β 1水平可预测阵发性心房颤动进展。本研究结果显示,观察组大鼠心肌组织TGF- β 1相对表达量高于对照组,推测自发性高血压大鼠血压持续升高导致心肌组织TGF- β 1表达上调,进而促进心肌纤维化、左心房重构并增加心房颤动易感性。

ZHAO等^[18]经快速心房起搏构建持续性心房颤动兔模型,结果表明,氯沙坦可通过抑制TGF- β /Smads信号通路而减轻心肌纤维化,降低心房颤动诱发成功率。张飞龙等^[16]研究发现,螺内酯可降低自发性高血压大鼠左心房TGF- β 1的表达,减轻心肌纤维化程度,进而降低心房颤动发生率。GIANNETTA等^[19]研究发现,西地那非能有效降低糖尿病心肌病患者血TGF- β 水平,改善患者左心室收缩功能。因此,通过调控TGF- β 1表达而干预心肌纤维化成为近年临床研究热点;但BIERIE等^[20]研究表明,直接下调TGF- β 的表达可引发较多不良反应,分析其原因可能与未精准调

控TGF- β 的表达有关。

BAMBI是TGF- β 的负反馈调节因子,在心脏压力超负荷状态下,心肌组织BAMBI表达上调,并通过下调TGF- β 1的表达而减轻心肌纤维化,进而保护心脏功能^[3]。本研究初步探讨了自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI表达情况及其与TGF- β 1表达的关系,结果显示,观察组大鼠心肌组织BAMBI相对表达量高于对照组,提示自发性高血压大鼠压力负荷引起心肌组织TGF- β 1表达上调的同时亦上调了BAMBI的表达,但BAMBI可抑制TGF- β 1的表达,进而在一定程度上拮抗TGF- β 1表达上调所致的心房颤动易感性增加。因此,调控自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI的表达可能实现对TGF- β 1表达的精准调控,进而降低心房颤动易感性。

本研究Pearson相关分析结果显示,自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI和TGF- β 1相对表达量间无直线相关关系,分析其原因可能与BAMBI的表达还受到其他因子调控有关。刘铁成等^[21]研究表明,TGF- β 1可预测复律后心房颤动恢复情况;但夏时俊^[22]研究表明,血清TGF- β 1水平对心房颤动射频消融术后复发的预测价值有限。因此,应进一步寻求对心房颤动预测价值较高的临床指标。VILLAR等^[3]研究表明,压力超负荷情况下心肌组织BAMBI表达上调,因此其可能较TGF- β 1能更敏感地预测心房颤动的发生发展。

综上所述,22周龄自发性高血压大鼠心肌组织BAMBI和TGF- β 1表达上调,其中TGF- β 1表达上调可导致心肌纤维化加重,左心房重构,进而增加心房颤动易感性;而BAMBI表达上调可在一定程度上拮抗自发性高血压大鼠因TGF- β 1表达上调所致心房颤动易感性增加,可能成为临床防治高血压并心房颤动的新思路。但本研究未对BAMBI的表达进行干预,下一步将利用病毒转染技术沉默和过表达BAMBI而探究BAMBI对TGF- β 信号通路的影响,以进一步验证本研究结果结论。

作者贡献:梁宇明进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,数据收集、整理、分析,结果分析与解释,负责撰写论文;何燕负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ONICHTCHOUK D, CHEN Y G, DOSCH R, et al. Silencing of TGF-beta signalling by the pseudoreceptor BAMBI [J]. *Nature*, 1999, 401 (6752): 480-485. DOI: 10.1038/46794.
- [2] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (6): 325-338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.

- [3] VILLAR A V, GARCÍA R, LLANO M, et al. BMP and activin membrane-bound inhibitor protects the murine heart from pressure-overload biomechanical stress by restraining TGF- β signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (2): 323-335. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.11.007.
- [4] WANG W W, ZHANG F L, CHEN J H, et al. Telmisartan reduces atrial arrhythmia susceptibility through the regulation of RAS-ERK and PI3K-Akt-eNOS pathways in spontaneously hypertensive rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93 (8): 657-665. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0416.
- [5] NINIO D M, MURPHY K J, HOWE P R, et al. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16 (11): 1189-1194. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.50007.x.
- [6] SIRISH P, LI N, TIMOFEYEV V, et al. Molecular mechanisms and new treatment paradigm for atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9 (5): e003721. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003721.
- [7] 高大中, 王春彬. 高血压合并心房颤动患者 188 例临床分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(10): 989, 991. DOI: 10.3321/j.issn:1000-5404.2007.10.045.
- [8] AKSNES T A, SCHMIEDER R E, KJELDSEN S E, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101 (5): 634-638. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.025.
- [9] SON M K, LIM N K, KIM H W, et al. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0179687. DOI: 10.1371/journal.pone.0179687.
- [10] WACHTELL K, LEHTO M, GERDTS E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (5): 712-719. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.068.
- [11] 王潞, 周欣, 刘彤, 等. 左心房胶原纤维二维重构定量研究的一种方法 [J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17 (7): 621-627. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2009.07.014.
- [12] FRUSTACI A, CHIMENTI C, BELLOCCI F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1997, 96 (4): 1180-1184. DOI: 10.1161/01.cir.96.4.1180.
- [13] SANTIBAÑEZ J F, QUINTANILLA M, BERNABEU C. TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions [J]. *Clin Sci*, 2011, 121 (6): 233-251. DOI: 10.1042/CS20110086.
- [14] AUPPERLE H, BALDAUF K, MÄRZ I. An immunohistochemical study of feline myocardial fibrosis [J]. *J Comp Pathol*, 2011, 145 (2/3): 158-173. DOI: 10.1016/j.jepa.2010.12.003.
- [15] FUNKENSTEIN B, OLEKH E, JAKOWLEW S B. Identification of a novel transforming growth factor- β (TGF- β 6) gene in fish: regulation in skeletal muscle by nutritional state [J]. *BMC Mol Biol*, 2010, 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2199-11-37.
- [16] 张飞龙, 唐密容, 王伟伟, 等. 螺内酯对自发性高血压大鼠左心房纤维化及心房易损性的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015 (11): 1218-1222. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2015.11.020.
- [17] 周飞, 杨俊, 丁家望. TGF- β 1 和 CTGF 联合检测对阵发性房颤患者的预测作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31 (24): 4933-4934. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.24.099.
- [18] ZHAO Y, GU T X, ZHANG G W, et al. Losartan affects the substrate for atrial fibrillation maintenance in a rabbit model [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22 (5): 383-388. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.02.005.
- [19] GIANNETTA E, ISIDORI A M, GALEA N, et al. Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging [J]. *Circulation*, 2012, 125 (19): 2323-2333. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063412.
- [20] BIERIE B, CHUNG C H, PARKER J S, et al. Abrogation of TGF- β signaling enhances chemokine production and correlates with prognosis in human breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (6): 1571-1582. DOI: 10.1172/JCI37480.
- [21] 刘铁成, 刘恩照. 心房利钠肽和转化生长因子 β 1 在心房颤动心房纤维化进程中的作用及相互联系 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (3): 298-300. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.03.022.
- [22] 夏时俊. 心房颤动患者射频消融术前血清 TGF- β 1 水平及临床意义的探讨 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- (收稿日期: 2019-07-12; 修回日期: 2019-10-20)
(本文编辑: 谢武英)