

# 澳洲茄碱对压力超负荷诱导的小鼠心肌纤维化的影响<sup>\*</sup>

汪铭煜<sup>1,2</sup> 郭振<sup>1,2</sup> 杨政<sup>1,2</sup> 樊迪<sup>1,2</sup> 唐其柱<sup>1,2</sup>

(武汉大学人民医院 1. 心血管内科; 2. 代谢与相关慢病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】** **目的** 探讨澳洲茄碱(SS)对压力超负荷诱导的小鼠心肌纤维化(MF)的影响。**方法** 使用主动脉缩窄术(AB)建立小鼠心肌纤维化模型,采用随机数字表法将 40 只 8~10 周雄性 C57/B6 小鼠随机分为假手术组、假手术+SS 组、AB 组、AB+SS 组,每组 10 只。AB 手术 3 周后,AB+SS 组每天腹腔注射 SS(10 mg/kg),AB 组每天腹腔注射等量的生理盐水;假手术处理 3 周后,假手术+SS 组每天腹腔注射 SS(10 mg/kg),假手术组每天腹腔注射等量的生理盐水。腹腔注射 1 周后行心脏超声检测各组小鼠心功能[左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)及左室舒张末期内径(LVEDD)]并取材;采用天狼猩红染色观察各组心脏组织纤维化情况;采用 qPCR 法检测心肌纤维化标志物的 mRNA 表达水平;采用免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织中纤维化相关信号通路变化。向原代培养的大鼠成纤维细胞中分别加入磷酸缓冲盐溶液(PBS)、PBS+p38 MAPK 抑制剂(SB203580)、PBS+SS、TGF-β1+PBS、TGF-β1+SB203580、TGF-β1+SS,24 h 后收集细胞进行后续检测。**结果** 本研究成功制备心肌纤维化小鼠模型。与 AB 组相比,AB+SS 组的 LVEF 及 LVFS 水平明显升高( $P<0.05$ ),LVEDD 水平明显降低( $P<0.05$ );AB+SS 组间质和血管周围胶原沉积程度高于 AB 组( $P<0.05$ ),AB+SS 组的 COL-1、COL-3 和 TGF β mRNA 相对水平显著低于 AB 组( $P<0.05$ );AB+SS 组的 p38 MAPK 磷酸化水平低于 AB 组( $P<0.05$ );体外细胞实验结果显示,TGF-β1+SS 组和 TGF-β1+p38 MAPK 特异性抑制剂(SB203580)组的 COL-1、COL-3、TGF-β mRNA 水平显著低于 TGF-β1+PBS 组(均  $P<0.05$ )。**结论** 澳洲茄碱可抑制 p38 MAPK 的磷酸化,进而改善压力超负荷诱导的小鼠心肌纤维化。

**【关键词】** 心肌纤维化;澳洲茄碱;p38 促分裂素原活化蛋白激酶;压力负荷

**【中图分类号】** R542.2<sup>+</sup>3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.002

## Effects of solasonine on myocardial fibrosis induced by pressure overload in mice

WANG Mingyu<sup>1,2</sup>, GUO Zhen<sup>1,2</sup>, YANG Zheng<sup>1,2</sup>, FAN Di<sup>1,2</sup>, TANG Qizhu<sup>1,2</sup>

(1. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2. Hubei Key Laboratory of Metabolic and Chronic Diseases, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of solasonine (SS) on myocardial fibrosis induced by pressure overload in mice. **Methods** Aortic banding (AB) was used to construct a mice model of myocardial fibrosis. A total of 40 male C57/B6 mice (8-10 weeks) were randomly divided into sham-operated group, sham-operated+SS group, AB group, AB+SS group ( $n=10$  each). 3 weeks after AB surgery, AB+SS group was intraperitoneally injected with SS (10mg/kg) every day, AB group was intraperitoneally injected with an equal amount of normal saline every day. 3 weeks after sham operation, sham-operated+SS group was intraperitoneally injected with SS (10mg/kg) every day, sham-operated group was intraperitoneally injected with an equal amount of normal saline every day. After intraperitoneal injection for 1 week, the cardiac function of mice in each group was detected by cardiac ultrasound and heart tissues were collected. Picrosirius red staining were used to observe cardiac fibrosis, and qPCR was used to detect the mRNA levels of fibrosis markers. Western blot was used to detect the related signaling pathways. Phosphate buffer saline (PBS), PBS+SB203580 (p38 MAPK inhibitor), PBS+SS, TGF-β1, TGF-β1+SB203580, TGF-β1+SS were added to the primary cultured rat fibroblasts. Cells were collected after 24h for subsequent detection. **Results** In this study, the mouse model of myocardial fibrosis was successfully established. Compared with AB group, the levels of LVEF and LVFS in AB+SS

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1311300)

通信作者:唐其柱,E-mail:qztang@whu.edu.com

引用本文:汪铭煜,郭振,杨政,等.澳洲茄碱对压力超负荷诱导的小鼠心肌纤维化的影响[J].西部医学,2022,34(3):318-322.DOI:10.3969/j.

group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while the levels of LVEDD were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The level of interstitial and perivascular collagen deposition in AB+SS group was higher than AB group ( $P < 0.05$ ), and the mRNA relative levels of Col-1, Col-3 and TGF $\beta$  in AB+SS group were significantly lower than those in AB group ( $P < 0.05$ ). The phosphorylation level of p38 MAPK in AB+SS group was lower than that in AB group ( $P < 0.05$ ). The results of in vitro cell experiments showed that the mRNA levels of COL-1, COL-3 and TGF- $\beta$  in the SB203580 and SS groups were significantly lower than those in the ISO group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** SS can inhibit the phosphorylation of p38 MAPK and then improve the myocardial fibrosis induced by pressure overload.

**【Key words】** Myocardial fibrosis; Solanine; p38 MAPK; Pressure load

心肌纤维化(Myocardial fibrosis, MF)是心脏在各种内外环境刺激下发生的病理性改变,主要表现为细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的过度沉积和心肌成纤维细胞(Cardiac fibroblasts, CFs)的增殖,是影响心血管疾病预后的重要因素<sup>[1]</sup>。MF可导致心室壁僵硬、心室顺应性下降、心脏舒张功能受损,从而影响心脏的正常功能,最终进展为心力衰竭<sup>[2-4]</sup>。澳洲茄碱(Solaso nine, SS)是一种含有甾体结构的糖苷生物碱,是药用植物龙葵的主要活性成分,对肝癌、宫颈癌、乳腺癌、前列腺癌、白血病等多种肿瘤均有抑制作用<sup>[5-8]</sup>。既往研究表明,SS具有抑制血管生成、抑制肿瘤细胞转移、诱导细胞凋亡、调节微管系统等作用<sup>[9-12]</sup>。并且,SS可通过调节 p38 MAPK 及 Akt 信号通路抑制肿瘤细胞增殖,而这两个信号通路均与 MF 的发生发展相关<sup>[8,10,13]</sup>。因此,本研究认为 SS 可能通过调节 p38 MAPK 及 Akt 信号通路改善 MF。本研究主要采用主动脉缩窄术(Aortic banding, AB)建立小鼠心脏纤维化模型,探讨 SS 对小鼠 MF 的影响及其机制。

## 1 材料与方法

1.1 主要试剂与材料 SS 购自上海融禾医药科技发展有限公司,高效液相色谱法(HPLC)检测纯度 > 98%。GAPDH(9315)、P-p38 MAPK(4511)、T-p38 MAPK(9212)、P-Akt(4060)、T-Akt(4691)均购于 CST 公司。羊抗兔二抗(美国 CST 公司,7074);RIPA 裂解液(美国赛默飞世尔公司,89900);Trizol 试剂(美国赛默飞世尔公司,15596);反转录试剂盒和实时 PCR(real-time PCR, RT-PCR)试剂(瑞士 Roche 公司,4896866001),SYBRGreen I Master(瑞士 Roche 公司,4707516001)。定量 RT-PCR 仪(瑞士 Roche 公司,型号:LC480),酶标仪(美国伯腾仪器有限公司, Synergy HT)。

## 1.2 实验方法

1.2.1 动物模型 选取 8~10 周龄雄性 C57/BL6 小鼠 40 只,体质量 23.5~27.5 g,购自中国医学科学院医学实验动物研究所,饲养于武汉大学人民医院心血管病研究所,饲养环境 SPF 级。所有针对于动物的实

验均通过武汉大学动物护理和使用委员会批准。小鼠适应性喂养 1 周后,采用随机数字表法将 C57 小鼠分为假手术组、假手术组+SS 组、AB 组、AB+SS 组,每组 10 只。AB+SS 组接受 AB 手术 3 周后,每天腹腔注射 SS(10 mg/kg);AB 组接受 AB 手术 3 周后,每天腹腔注射等量的生理盐水;假手术+SS 组接受假手术处理(不结扎主动脉,其余步骤一致)3 周后,每天腹腔注射 SS(10 mg/kg);假手术组接受假手术处理 3 周后,每天腹腔注射等量的生理盐水。腹腔注射持续 1 周。

1.2.2 心功能测量及取材 各组小鼠完成腹腔注射处理后,于异氟烷吸入麻醉下行心脏超声检查,评估心功能情况[左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)及左室短轴缩短率(LVFS)]。完成测量后处死小鼠并收集心脏标本,用于病理染色及分子生物学检测。

1.2.3 病理染色 经 4% 甲醛溶液固定的心脏脱水,石蜡包埋切片后,进行天狼猩红染色(PSR)。

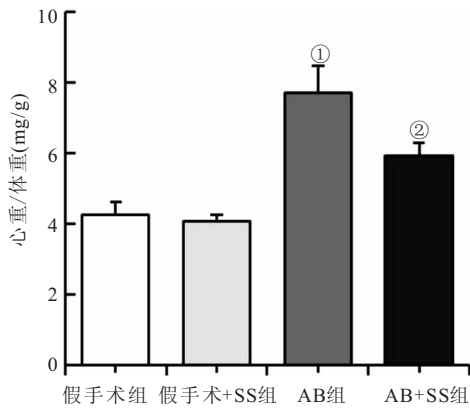
1.2.4 分子生物学检测 采用免疫印迹法(Western blot)检测心肌纤维化相关分子。取心脏组织或心脏成纤维细胞,研磨后加入 RIPA 裂解液进行裂解,提取蛋白并定量。每孔蛋白上样量 50  $\mu$ g 进行 SDS-PAGE 电泳。转膜,封闭后分别孵育一抗 GAPDH 抗体、P-p38 MAPK 抗体、T-p38 MAPK 抗体、P-Akt 抗体、T-Akt 抗体 4 $^{\circ}$ C 过夜,次日二抗孵育 1 h 后显色。以 GAPDH 作为内参,采用 Image-ProPlus6.0 软件检测各条带的吸光度(A)值。RT-PCR 检测 MF 标志物 mRNA 的表达:取心脏组织或心脏 CFs, Trizol 法提取总 mRNA,取 2  $\mu$ g mRNA 反转录合成 cDNA,建立 PCR 反应体系,检测 mRNA 表达水平。相关引物序列见表 1。

1.3 p38 MAPK 抑制实验 将原代大鼠心脏成纤维细胞接种到六孔板上培养。分别加入磷酸缓冲盐溶液(PBS)、10 ng/mL TGF- $\beta$ 1、PBS+50  $\mu$ mol/L SS、10 ng/mL TGF- $\beta$ 1+50  $\mu$ mol/L SS、PBS+1  $\mu$ mol/L p38 MAPK 抑制剂、10 ng/mL TGF- $\beta$ 1+1  $\mu$ mol/L p38 MAPK 抑制剂。24 h 后收集各组细胞进行分子生物学检测。

表 1 RT-PCR 检测相关基因的引物序列

Table 1 Primer sequence of related genes detected by RT-PCR

名称	引物序列(5'→3')	种属
COL-1	上游:AGTCGCTTCACCTACAGCAC	小鼠
	下游:TTCGATGACTGTCTTGCCCC	
COL-3	上游:ACGTAAGCACTGGTGGACAG	小鼠
	下游:GGAGGGCCATAGCTGAACCTG	
TGFβ1	上游:CACCTGCAAGACCATCGACA	小鼠
	下游:CATAGTAGTCCGCTCGGGC	
GAPDH	上游:GGGTCCCAGCTTAGGTTTCATC	小鼠
	下游:TACGGCCAAATCCGTTTACA	
COL-1	上游:GGATCGACCCTAACCAAGGC	大鼠
	下游:GATCGGAACCTTCGCTTCCA	
COL-3	上游:AGTGGCCATAATGGGGAACG	大鼠
	下游:CACCTTTGTCACCTCGTGGGA	
TGFβ1	上游:CCATGACATGAACCGACCT	大鼠
	下游:CTGCCGTACACAGCAGTTCT	
GAPDH	上游:AGTGCCAGCCTCGTCTCATA	大鼠
	下游:TCCCGTTGATGACCAGCTTC	



1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件分析处理数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD 法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠心脏功能比较 AB 组心重/体重(HW/BW)及心重/胫骨长(HW/TL)比值均明显高于假手术组( $P < 0.05$ );而 AB+SS 组比值均明显低于 AB 组( $P < 0.05$ )(图 1)。AB+SS 组 LVEDD 明显小于 AB 组,而 LVEF 及 LVFS 均明显高于 AB 组( $P < 0.05$ )(表 2)。上述结果表明,AB 手术成功诱导了小鼠心功能不全,而 SS 改善了 AB 诱导的小鼠心功能不全。

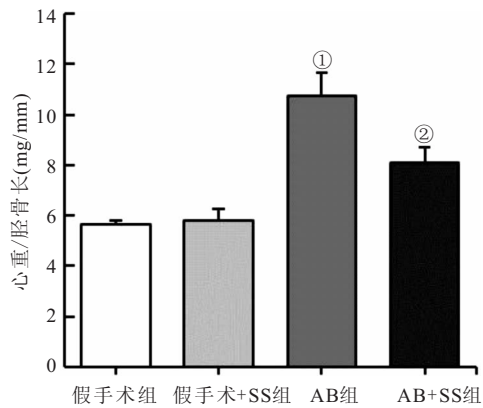


图 1 各组小鼠心重/体重及心重/胫骨长比值

Figure 1 HW/BW and HW/TL of the four groups

注:与假手术组比较,① $P < 0.05$ ;与 AB 组比较,② $P < 0.05$

表 2 各组小鼠心脏超声指标( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 2 Cardiac ultrasound indexes of the four groups

组别	左室舒张末期内径(LVEDD)(mm)	左室射血分数(LVEF)(%)	左室短轴缩短率(LVFS)(%)
假手术组	3.24±0.23	76.28±5.71	47.45±2.21
假手术+SS组	3.15±0.38	74.64±4.97	45.89±2.92
AB组	4.53±0.26 <sup>①</sup>	53.1±3.33 <sup>①</sup>	23.40±1.85 <sup>①</sup>
AB+SS组	3.98±0.42 <sup>②</sup>	61.63±6.20 <sup>②</sup>	28.38±3.90 <sup>②</sup>

注:与假手术组比较,① $P < 0.05$ ;与 AB 组比较,② $P < 0.05$

2.2 各组小鼠 MF 程度 PSR 染色后观察,AB 组小鼠心脏的间质及血管周围纤维化程度明显高于假手术组,而 AB+SS 组小鼠心脏的间质及血管周围纤维化程度显著低于 AB 组(均  $P < 0.05$ )。AB 组小鼠心肌组织 COL-1 mRNA、COL-3 mRNA、TGF-β mRNA 相对表达水平与假手术组相比明显升高(3.53±0.48 vs 1.00±0.11、4.87±0.81 vs 1.00±0.14、2.87±0.52 vs 1.00±0.18),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );AB+SS 组小鼠心肌组织上述指标明显低于

AB 组(1.89±0.41 vs 3.53±0.48、1.81±0.73 vs 4.87±0.81、1.64±0.46 vs 2.87±0.52),差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见图 2。

2.3 SS 对小鼠 MF 相关信号通路的影响 Western blot 结果显示,AB 组小鼠心肌组织中的 p38 MAPK 蛋白的磷酸化水平明显高于假手术组(2.66±0.51 vs 1.00±0.09,  $P < 0.05$ ),AB+SS 组的 p38 MAPK 蛋白的磷酸化水平低于 AB 组(1.39±0.32 vs 2.66±0.51,  $P < 0.05$ );而 Akt 蛋白的磷酸化水平没有显著性差异( $P > 0.05$ ),见图 3。

2.4 SS 对心肌细胞纤维化的影响 RT-PCR 检测结果显示,TGF-β1 + p38 MAPK 特异性抑制剂(SB203580)组和 TGF-β1 + SS 组的 COL-1、COL-3、TGF-β mRNA 水平均显著低于 TGF-β1 + PBS 组(2.31±0.43, 2.24±0.52 vs 4.98±1.42; 1.78±0.28, 1.71±0.33 vs 5.11±1.36; 1.62±0.27, 1.59±0.41 vs 3.66±0.54, 均  $P < 0.05$ ),见图 4。

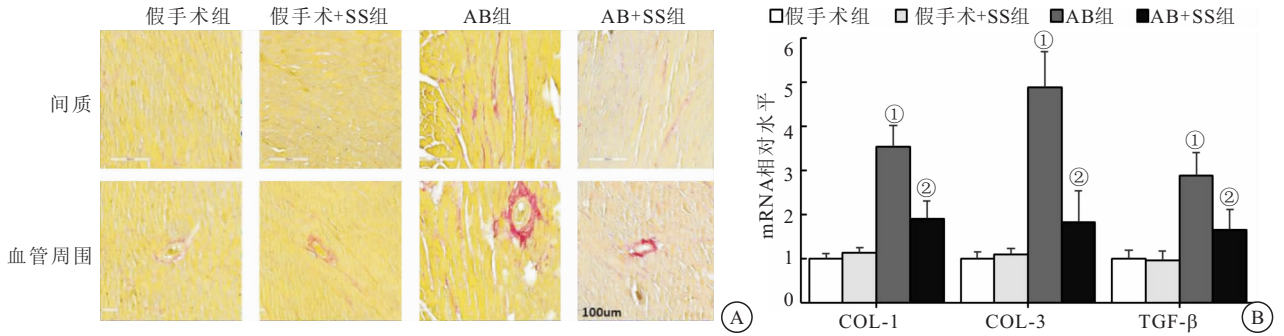


图 2 各组小鼠心肌组织纤维化程度

Figure 2 Myocardial fibrosis degree of the four groups

注: A. 各组小鼠心肌组织间质和血管周围 PSR 染色(200×); B. 各组小鼠心肌组织 COL-1、COL-3、TGF-β mRNA 的相对表达水平。与假手术组比较, ① $P < 0.05$ ; 与 AB 组比较, ② $P < 0.05$

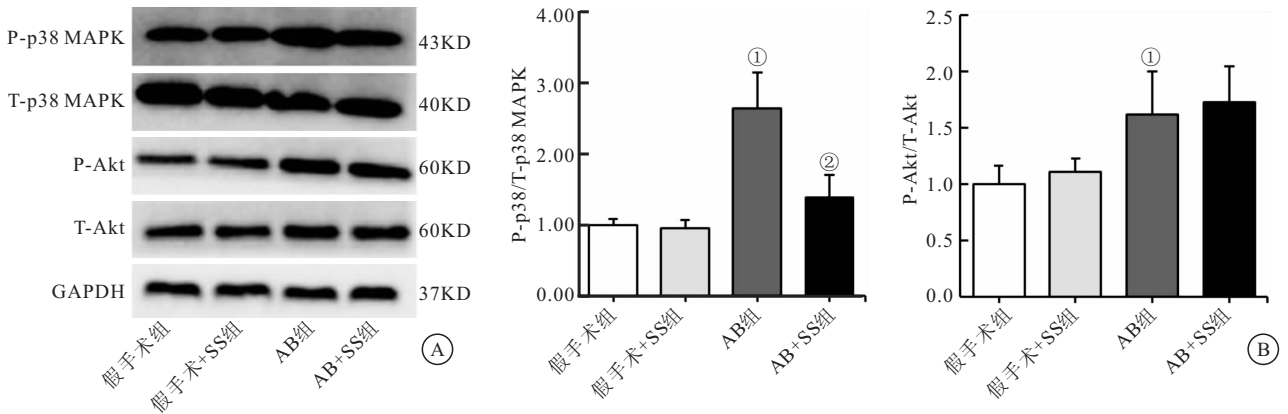


图 3 各组小鼠心肌组织 p38 MAPK 及 Akt 信号通路蛋白表达及磷酸化情况

Figure 3 Expression and phosphorylation of p38 MAPK and Akt signaling pathway of the four groups

注: A. Western blot 检测心肌组织 p38 MAPK 及 Akt 信号通路蛋白表达及磷酸化变化; B. 各组小鼠心肌组织 p38 MAPK、Akt 信号通路蛋白相对表达量。与假手术组比较, ① $P < 0.05$ ; 与 AB 组比较, ② $P < 0.05$

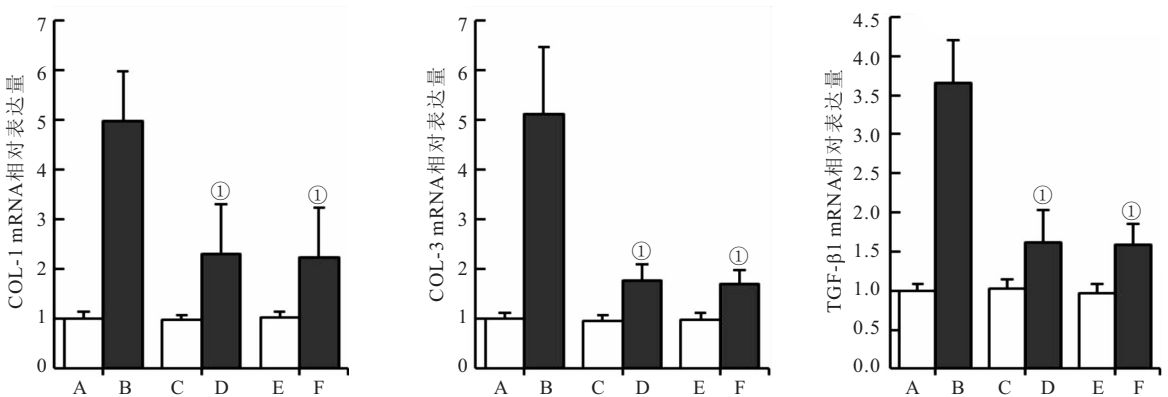


图 4 心肌成纤维细胞纤维化相关基因 mRNA 表达水平

Figure 4 mRNA expression level of fibrosis related genes in myocardial fibroblasts

注: A. PBS 组; B. TGF-β1+PBS 组; C. PBS+SB203580 组; D. TGF-β1+SB203580 组; E. PBS+SS 组; F. TGF-β1+SS 组。与 TGF-β1+PBS 组比较, ① $P < 0.05$

### 3 讨论

心肌成纤维细胞的激活是 MF 发生发展的重要环节。活化的心肌成纤维细胞在多种细胞因子的作用下转化为肌成纤维细胞, 分泌大量 I 型、III 胶原蛋

白及其他基质蛋白, 最终导致胶原沉积及心脏纤维化<sup>[14-15]</sup>。尽管 MF 在早期是维持心脏结构完整, 防止心脏功能障碍的适应性反应, 但这些变化最终将导致心脏的恶性重构, 进而发展为心力衰竭<sup>[3,16]</sup>。目前仍

然没有针对 MF 的特异性治疗方法,探索新的有效治疗措施十分重要。

MF 的发生发展与 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路、MAPK 通路、Akt 信号通路等有关<sup>[17-18]</sup>。其中,p38 MAPK 是 MAPKs 家族的主要成员之一,在心肌肥厚、心室重构、心肌细胞凋亡中发挥着重要的作用<sup>[19-20]</sup>。抑制 p38 MAPK 活性可降低 TGF- $\beta$  诱导的 CFs 转化,减少小鼠胚胎成纤维细胞中胶原、纤连蛋白及  $\alpha$ -SMA 的表达,而过表达 p38 MAPK 则可诱导 CFs 向肌成纤维细胞转化<sup>[21]</sup>。此外,体内实验发现,抑制 p38 MAPK 不但能减轻心肌梗死后纤维化及  $\alpha$ -SMA 的表达,还能明显提高缺氧或肺动脉缩窄诱导的小鼠右心室重构,进而改善心脏功能<sup>[22]</sup>。已有研究表明,SS 通过调节 p38 MAPK 途径从而抑制神经胶质瘤的生长,但其在心脏中的作用仍不明确<sup>[23]</sup>。

本研究发现,SS 干预可明显减轻 AB 诱导的 MF,下调 MF 标志物(COL-1、COL-3、TGF- $\beta$ )的 mRNA 表达水平,同时降低了 p38 MAPK 的磷酸化水平,改善心脏功能。体外细胞实验进一步发现,使用 p38 MAPK 抑制剂与 SS 干预均可使心肌纤维化标志物的 mRNA 表达水平下降,提示 SS 可能通过 p38 MAPK 通路发挥其抗纤维化作用。

#### 4 结论

澳洲茄碱可改善主动脉缩窄术诱导的小鼠心脏功能障碍及心肌纤维化,并抑制其向肌成纤维细胞转化。澳洲茄碱抗纤维化的作用可能与抑制 p38 MAPK 磷酸化水平相关,但其具体机制仍需要进一步探究。

#### 【参考文献】

[1] GONZÁLEZ A, SCHELBERT E B, DÍEZ J, *et al.* Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706.

[2] MATSUKI A, KAWASAKI T, KAWAMATA H, *et al.* Ventricular late potentials and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Electrocardiol*, 2020, 58: 87-91.

[3] FRANGOIANNIS N G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70-99.

[4] 殷云杰,陈燕春,杨松. 心肌纤维化机制研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(7): 540-543.

[5] 陈雷,彭骁,胡兵. 龙葵抗肿瘤成分及其作用机制研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(2): 101-104.

[6] JIN M, SHI C, LI T, *et al.* Solasonine promotes ferroptosis of hepatoma carcinoma cells via glutathione peroxidase 4-induced destruction of the glutathione redox system[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110282.

[7] ZHANG H, TIAN F, JIANG P, *et al.* Solasonine Suppresses the Proliferation of Acute Monocytic Leukemia Through the Activation of the AMPK/FOXO3A Axis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 614067.

[8] 石理冉,郭风,张晓颖,等. 澳洲茄碱对人膀胱尿路上皮癌 T24 细胞增殖的影响[J]. *生物技术*, 2021, 31(2): 145-152.

[9] HUANG W, WANG Y, ZHU H, *et al.* Solasonine-induced Apoptosis in Lung Cancer Cell Line H446 and Its Mechanism [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18(7): 416-421.

[10] 李龙妹,黄锦鹏,河文峰,等. 龙葵提取物澳洲茄碱诱导 A549 细胞凋亡的机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(12): 1422-1427.

[11] YANG J, HUANG W, TAN W. Solasonine, A Natural Glycoalkaloid Compound, Inhibits Gli-Mediated Transcriptional Activity[J]. *Molecules*, 2016, 21(10): 1364.

[12] HAMEED A, IJAZ S, MOHAMMAD I S, *et al.* Aglycone solanidine and solasodine derivatives: A natural approach towards cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 446-457.

[13] GUO Z, FAN D, LIU F Y, *et al.* Effects of maslinic acid on isoproterenol-induced myocardial fibrosis in mice[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100(23): 1820-1825.

[14] MA Z G, YUAN Y P, WU H M, *et al.* Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(12): 1645-1657.

[15] 李丽,吴立玲. 心脏间质细胞在心肌纤维化中的作用机制及研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(8): 652-660.

[16] 谭璋,周小明,邹瑾. 丹皮酚对心肌纤维化模型大鼠的干预效果及作用机制[J]. *西部医学*, 2020, 32(3): 334-338.

[17] TRAVERS J G, KAMAL F A, ROBBINS J, *et al.* Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens [J]. *Circ res*, 2016, 118(6): 1021-1040.

[18] 崔洁,于远望. 心肌纤维化相关信号通路的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(8): 882-884.

[19] 关信民,张小梅,王淑香,等.  $\beta_3$  肾上腺素能受体上调对慢性心力衰竭大鼠左心室 p38 MAPK 表达的影响[J]. *广州医科大学学报*, 2019, 47(3): 13-18, 21.

[20] 杜高波,唐其柱. 罗氟司特对压力超负荷诱导的小鼠心肌重构的影响及其机制[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(12): 930-936.

[21] YAN W, WANG P, ZHAO C X, *et al.* Decorin gene delivery inhibits cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats by modulation of transforming growth factor-beta/Smad and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways[J]. *Hum Gene Ther*, 2009, 20(10): 1190-1200.

[22] HONSHO S, NISHIKAWA S, AMANO K, *et al.* Pressure-mediated hypertrophy and mechanical stretch induces IL-1 release and subsequent IGF-1 generation to maintain compensative hypertrophy by affecting Akt and JNK pathways [J]. *CIRC RES*, 2009, 105(11): 1149-1158.

[23] WANG X, ZOU S, LAN Y L, *et al.* Solasonine inhibits glioma growth through anti-inflammatory pathways[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(9): 3977-3989.