doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.002

◇ 药学研究 ◇

阿托伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌炎症及纤维化反应 Notch1 信号通路、转化生长因子- β 的影响

李晓琳¹, 刘永欣²作者单位:¹中国人民武装警察部队特色医学中心药剂科, 天津 300162;²河北省人民医院心血管内科, 河北 石家庄 050051

基金项目: 河北省2018年度医学科学研究重点课题计划(201800029)

摘要:目的 观察阿托伐他汀对急性心肌梗死(AMI)大鼠心肌炎症及纤维化反应Notch1 信号通路、转化生长因子- β (TGF- β)的影响。方法 选取60只健康雄性大鼠,按随机数字表法分为三组,各20只,对照组大鼠行前降支分离但未结扎,AMI组行AMI建模,但不予以药物,治疗组行AMI建模后予以阿托伐他汀者,回顾性对比分析三组心肌炎性因子、纤维化反应情况。结果 AMI组、治疗组大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平高于对照组[(156.27 $\pm$ 4.52)pg/mL、(131.26 $\pm$ 5.23)pg/mL比(24.65 $\pm$ 2.58)pg/mL;(97.65 $\pm$ 12.33)pg/mL、(72.37 $\pm$ 6.72)pg/mL比(13.01 $\pm$ 1.19)pg/mL, $P < 0.05$],治疗组大鼠TNF- α 、IL-1 β 低于AMI组[(131.26 $\pm$ 5.23)pg/mL比(156.27 $\pm$ 4.52)pg/mL;(72.37 $\pm$ 6.72)pg/mL比(97.65 $\pm$ 12.33)pg/mL],差异有统计学意义($P < 0.05$);AMI组、治疗组大鼠左室射血分数、左室短轴短缩率均低于对照组[(36.01 $\pm$ 2.16)%、(55.82 $\pm$ 3.25)%比(66.71 $\pm$ 1.21)%;(18.21 $\pm$ 2.33)%、(26.98 $\pm$ 1.34)%比(37.83 $\pm$ 0.84)%], $P < 0.05$],而治疗组左室射血分数、左室短轴短缩率比AMI组高[(55.82 $\pm$ 3.25)%比(36.01 $\pm$ 2.16)%;(26.98 $\pm$ 1.34)%比(18.21 $\pm$ 2.33)%],差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组大鼠心肌细胞排列整齐,心肌组织分布正常,AMI组大鼠心肌细胞减少、梗死区可见大量胶原纤维组织,治疗组改变介于对照组与AMI组之间;AMI组、治疗组Notch1 蛋白、TGF- β 水平较对照组高,治疗组Notch1 蛋白、TGF- β 水平低于AMI组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿托伐他汀可通过抑制Notch1 信号通路、TGF- β 改善AMI大鼠心肌炎症、纤维化反应。

关键词: 心肌梗死; 受体, Notch; 转化生长因子 β ; 白细胞介素1 β ; 每搏输出量; 纤维化; 大鼠; 阿托伐他汀

The effect of atorvastatin on Notch1 signal pathway and the expression of TGF- β in myocardial inflammation and fibrosis in rats with acute myocardial infarction

LI Xiaolin¹, LIU Yongxin²Author Affiliations:¹Characteristic Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China;²Cardiovascular Medicine, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Objective To observe the effect of atorvastatin on Notch1 signal pathway and the expression of transforming growth factor- β (TGF- β) in myocardial inflammation and fibrosis in rats with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Sixty healthy male rats were randomly selected and divided into three groups, with 20 cases in each group. The control group was separated by anterior descending branch but not ligated, the AMI models were established but no drug was given in the AMI group, the treatment group was treated with Atorvastatin after the AMI was modeled. The inflammatory cytokines and fibrosis of the three groups were retrospectively compared. **Results** The level of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Interleukin-1 β (IL-1 β) in AMI Group and treatment group were higher than those in the control group [(156.27 $\pm$ 4.52)pg/mL, (131.26 $\pm$ 5.23)pg/mL vs. (24.65 $\pm$ 2.58)pg/mL; (97.65 $\pm$ 12.33)pg/mL, (72.37 $\pm$ 6.72)pg/mL vs. (13.01 $\pm$ 1.19)pg/mL, $P < 0.05$], and the TNF- α and IL-1 β in the treatment group were lower than those in the AMI Group [(131.26 $\pm$ 5.23)pg/mL vs. (156.27 $\pm$ 4.52)pg/mL; (72.37 $\pm$ 6.72)pg/mL vs. (97.65 $\pm$ 12.33)pg/mL]. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). Left ventricular ejection fraction, left ventricular short axis shortening rate in AMI group and treatment group were lower than those in the control group [(36.01 $\pm$ 2.16)%, (55.82 $\pm$ 3.25)% vs. (66.71 $\pm$ 1.21)%; (18.21 $\pm$ 2.33)%, (26.98 $\pm$ 1.34)% vs. (37.83 $\pm$ 0.84)%], $P < 0.05$], while those in the treatment group were higher than those of AMI group [(55.82 $\pm$ 3.25)% vs. (36.01 $\pm$ 2.16)%; (26.98 $\pm$ 1.34)% vs. (18.21 $\pm$ 2.33)%], the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The myocardial cells in the control group were arranged neatly and the myocardium was distributed normally. The myocardial cells in AMI group were reduced and the collagen fibrous was observed in the infarct area. The change of the treatment group was between the control group and the AMI Group. Notch1 protein, TGF- β level in the AMI Group and the treatment group

were higher than those in the control group, while Notch1 protein, TGF- β level in the treatment group were lower than those in the AMI group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can improve myocardial inflammation and fibrosis of AMI rats by inhibiting Notch1 signaling pathway and TGF- β .

Key words: Myocardial infarction; Receptors, Notch; Transforming growth factor beta; Interleukin-1beta; Stroke volume; Fibrosis; Rats; Atorvastatin

在急性心肌梗死(AMI)病人发病过程中,炎症反应发挥着重要作用,冠状动脉斑块纤维帽破裂后,坏死的组织会释放炎性因子,引发炎症反应,致使血小板聚集,导致血栓发生,最终引发AMI^[1-2]。AMI发生后,心肌细胞缺氧、坏死,导致心肌发生纤维化改变,进而引发心肌重构^[3]。此外,AMI发生后,冠状动脉处于阻塞状态,心肌细胞缺氧、缺血而坏死,并释放出细胞内物质,导致炎症反应发生,引发心肌纤维化改变。心肌发生纤维化改变后,室壁张力增大,可加速心功能受损^[4-5]。因此,对于AMI病人,临床通常会予以抗炎症反应、心肌纤维化改变方面的干预,其中,他汀类药物被广泛应用,以往研究多侧重他汀类药物对心肌炎症的作用,关于他汀类药物抗纤维化、抗炎纤维化方面机制的研究则相对较少。为进一步探讨阿托伐他汀对AMI大鼠模型心肌炎症、纤维化改变的影响及可能机制,本研究于2017年6月至2018年1月以大鼠为对象,分为三组展开研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)大鼠。选取雄性大鼠70只,购于北京维通利化实验动物技术有限公司,医学实验动物合格证号为SCXK(京)2008—0003。级别为SPF级,体质量范围为(210.23±25.76)g,圈养,饲料、水定时添加,饲养室温度控制为22~24℃,湿度控制为45%~55%。本研究符合一般动物试验伦理学要求。

(2)试剂与设备。阿托伐他汀购于辉瑞制药有限公司,产品批号为20160402。Masson混合染色液:1.0g丽春红,0.5g酸性复红,150.0mL冰醋酸(0.25%),1.0g橙黄,混匀。甲苯胺蓝染色液:0.2g甲苯胺蓝,于200.0mL醋酸(0.2%)中溶入。苏木精-伊红(HE)染色:苏木素,A液,于10.0mL无水乙醇中溶入1.0g苏木素;B液,于200.0mL蒸馏水中溶入20.0g硫酸铝钾;混合A液、B液,置入水浴锅中加热至沸腾,将0.5g黄色氧化汞加入,混匀,可见溶液为深紫色后,迅速于冷水中置入,以纱布过滤,弃沉渣。使用前,于其中加入冰醋酸4.0mL。伊红:于100.0mL乙醇(95%)中加入1.0g伊红,混匀,通过纱布过滤,弃沉渣。甲醛编号为100100008,甲醇编号1000141108,无水乙醇编号是10009218,均由上海国药集团化学试剂有限公司提供。1%的盐酸乙醇

由100.0mL乙醇(75%)中加入1.0mL盐酸制取。甲醛溶液购于湖南尔康制药股份有限公司,产品批号为1326064;Notch1单克隆抗体购于美国CST公司,转化生长因子- β (TGF- β)单克隆抗体购于美国abcom公司。

1.2 研究方法

1.2.1 建模方法 实验前12h,大鼠均禁食,麻醉后,于颈部、胸前进行备皮,固定大鼠头部、四肢,使其腹部朝上,消毒处理手术区域。通过镊子将颈部正中的皮肤提起,剪开,注意避开甲状腺,对颈部的肌肉展开钝性分离处理,牵拉使气管暴露,牵拉大鼠舌头使声门暴露,行气管插管予以辅助呼吸。对大鼠胸前手术区域实施消毒处理,作一横切口于左侧胸部第3、4肋间,分离肌肉层,撑开胸腔,确定心脏位置,撕开心包膜,暴露心脏,确定左冠状动脉前降支位置,经左心耳下2~3mm处置入6-0带针线穿过前降支,对前降支进行结扎,处理胸腔,缝合切口,将气管插管拔出,等待大鼠结扎。本研究共对70只大鼠进行建模,死亡4只,成功率为94.29%(66/70),最终选择较为成功的60只进行研究。

1.2.2 大鼠分组 按随机数字表法将60只大鼠分为三组。对照组:建模时仅为前降支进行分离,未结扎;AMI组:对前降支进行分离与结扎;治疗组:对前降支进行分离与结扎后,予以阿托伐他汀,10mg/d^[6]。

1.2.3 观测指标 观测指标为(1)炎性因子:肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β), (2)超声心动图检查结果, (3)病理学诊断结果, (4)Notch1蛋白、TGF- β 水平。方法分别为:

(1)炎性因子及Notch1蛋白、TGF- β 水平。实验后5d,于大鼠内眦处采集血液1.0mL,置入试管,通过离心机实施离心处理,4000r/min,吸取1.0 μ L上层血清,保存于-80℃环境中。取250.0 μ L大鼠炎性因子标准品,加入等量稀释液。将250.0 μ L标准品稀释液加入EP管内,通过高浓度的标准品实施1:1稀释,15min内,分别将50.0 μ L检测缓冲液、样本加入,并于每个样本孔中加入50.0 μ L的稀释液,于室温内孵育2h,并进行6次洗涤。对辣根过氧化物酶标记的链酶亲和素进行稀释后,分别加入至每个样本孔内,100.0 μ L,于室温下进行45min孵育,洗涤6次。分别于每个样本孔中加入100.0 μ L显色

底物,于室温下孵育 30 min,依据显色情况加入终止液,100.0 μL ,30 min 内,于 450 nm 波长上对吸光度(OD)值进行检测。

(2)超声心动图检查。通过 Vevo2100 超高分辨小动物超声影响系统实施检查,主要观察心脏形态,并测定左室射血分数(LVEF)、左室短轴短缩率(LVFS)。

(3)病理学检查。安乐死处理大鼠,取出其心脏组织,置入 10% 的甲醛溶液中,30 d,通过石蜡包埋处理。①HE 染色。取 4 μm 的切片,通过二甲苯实施两次脱蜡处理,每次 5 min,以 100% 的乙醇进行 2 min 清洗,再分别以 95% 乙醇、80% 乙醇清洗 1 min,采用蒸馏水清洗 2 min。通过苏木素进行 5 min 的染色处理,以自来水冲洗,于盐酸乙醇中提插 30 s,置入 59 $^{\circ}\text{C}$ 温水中,5 min 后取出,吸干水,置入伊红液中,2 min,于 95% 乙醇中浸泡 2 次,每次 5 min,置入 100% 乙醇中,浸泡 1 min,置入 3:1 的二甲苯石碳酸中浸泡 1 min,于二甲苯中浸泡 2 次,每次 1 min,取出,以中性树脂进行封固。②Masson 染色。取切片 4 μm ,分别以自来水、蒸馏水清洗,置入 Masson 复合染液中,15 min,采用 0.2% 的醋酸进行 1 min 清洗,通过 0.1% 磷钨酸进行 4 min 分化处理,以 0.2% 冰醋酸清洗 2 次,共 1 min,浸入甲苯蓝染液中,10 s,取出以清水冲洗,以 0.2% 冰醋酸清洗 2 次,共 1 min,分别以 95% 乙醇、无水乙醇冲洗,以二甲苯实施透明处理,采用中性的树胶进行封固。

1.3 统计学方法 本研究所涉及数据均通过 SPSS 20.0 软件处理。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,多组间比较为单因素方差分析+多重比较 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组炎症因子及超声心动图检查结果比较 整体分析(单因素方差分析)和多重比较(LSD-t 检验)知:各指标整体差异有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组、治疗组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平高于对照组,治疗组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 低于 AMI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组、治疗组大鼠 LVEF、LVFS 均低于对照组,且治疗组高于 AMI 组。详见表 1。实验后,AMI 组、治疗组大鼠左室室壁均较对照组变薄、运动减弱,见图 1。

2.2 对比三组病理学检查结果 (1)HE 染色。HE 染色下,对照组大鼠心肌细胞排列整齐,可见清晰的闰盘结构;AMI 组梗死区显著较薄,心肌细胞减少,可见纤维细胞,细胞排列紊乱;治疗组介于对照组、AMI 组之间。见图 2。

表 1 三组大鼠炎症因子及超声心动图检查结果比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TNF- α / (pg/mL)	IL-1 β / (pg/mL)	LVEF/%	LVFS/%
对照组	20	24.65 $\pm$ 2.58	13.01 $\pm$ 1.19	66.71 $\pm$ 1.21	37.83 $\pm$ 0.84
AMI 组	20	156.27 $\pm$ 4.52 ^a	97.65 $\pm$ 12.33 ^a	36.01 $\pm$ 2.16 ^a	18.21 $\pm$ 2.33 ^a
治疗组	20	131.26 $\pm$ 5.23 ^{ab}	72.37 $\pm$ 6.72 ^{ab}	55.82 $\pm$ 3.25 ^{ab}	26.98 $\pm$ 1.34 ^{ab}
F 值		2 702.620	290.448	447.997	373.093
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,LVEF 为左室射血分数,LVFS 为左室短轴短缩率。a、b 分别为与对照组、AMI 组相比, $P < 0.05$

(2)Masson 染色。对照组大鼠可见心肌组织正常,胶原纤维分布不明显;AMI 组梗死区可见大量胶原纤维组织,室壁较薄;治疗组可见少量胶原纤维分布。见图 3。

2.3 对比三组 Notch1 蛋白、TGF- β 水平 AMI 组、治疗组 Notch1 蛋白、TGF- β 水平较对照组高,治疗组 Notch1 蛋白、TGF- β 水平低于 AMI 组,见图 4。

3 讨论

既往临床上多将 AMI 归类为代谢类疾病,甚少考虑炎症病变,但在 AMI 病情发生、发展的整个过程中,心肌炎症反应均有参与^[7]。正常情况下,心脏中有定居型、聚集型的巨噬细胞存在,AMI 发生后,定居型的巨噬细胞会增多,脾脏对聚集型巨噬细胞的释放增多,导致炎症细胞、中性粒细胞、单核细胞于梗死区聚集,引发炎症反应,导致心肌损伤速度加快^[8-9]。因此,对于 AMI 的干预,需注重抗炎、抗心肌纤维化等方面。研究指出,AMI 发生 48 h 后,病人血液中单核细胞会大量分泌 TNF- α 、IL-1 β ,TNF- α 、IL-1 β 由巨噬细胞合成,可对内皮细胞黏附分子产生诱导作用,使其合成增多,致使大量炎症细胞渗入心肌梗死部位,加重心肌损伤^[10]。另有研究指出,TNF- α 、IL-1 β 过度表达可导致细胞毒性产生,导致心肌细胞重构,致使大量胶原蛋白聚集于细胞外,即发生心肌纤维化改变,进而导致心室变薄,心功能下降^[11]。

本研究,AMI 组、治疗组大鼠 TNF- α 、IL-1 β 水平高于对照组。提示,急性 AMI 伴有心肌炎症反应。本研究 AMI 组、治疗组大鼠 LVEF、LVFS 均较对照组低。对照组大鼠心肌细胞排列整齐,心肌组织分布正常,AMI 组大鼠心肌细胞减少、梗死区可见大量胶原纤维组织。本研究对大鼠进行建模时,对 AMI 组、治疗组大鼠前降支实施结扎处理,使前降支的血流被阻断,导致前壁发生心肌梗死,因此行超声心动图检查时,可见 AMI 组、治疗组大鼠左心室的前壁变薄,心腔增大,心功能显著下降。AMI 发生后 3~5 d 即可发生心肌纤维化改变,其改变主要经历三个过程:其一,急性期,梗死的心肌区域内大量中性粒细

胞、单核细胞聚集,可清除坏死心肌细胞,巨噬细胞吞噬死亡的中性粒细胞,巨噬细胞分泌抗炎因子抑制炎症;其二,增生阶段,受损区域有大量成纤维、血管内皮细胞迁移,可形成瘢痕;其三,瘢痕形阶段,细胞成分不断凋亡,剩余的胶原基质形成瘢痕^[12-13]。因此,在病理学检查中,AMI建模后大鼠梗死区显著较薄,心肌细胞减少,可见纤维细胞,细胞排列紊乱,梗死区可见大量胶原纤维组织。进一步提示,AMI发生后,大鼠心肌会发生纤维化改变,心功能下降。

本研究予以治疗组大鼠阿托伐他汀后,治疗组TNF- α 、IL-1 β 均低于AMI组。提示,阿托伐他汀可对AMI大鼠心肌炎症反应、纤维化改变产生抑制作用。托伐他汀是一种临床常用的他汀类药物,而大量临床研究表明,他汀类药物不仅具有调脂、降血压等作用,而且具有降低炎症反应、氧化应激反应、改善血管内皮细胞功能、抑制左心室重构等多方面的作用^[14-15]。本研究,AMI组、治疗组Notch1蛋白、TGF- β 水平较对照组高,治疗组Notch1蛋白、TGF- β 水平低于AMI组。可见,AMI发生后,大鼠Notch1蛋白、TGF- β 水平上升,经予以阿托伐他汀干预后,Notch1蛋白、TGF- β 水平下降,表明阿托伐他汀可降低水平Notch1蛋白、TGF- β 水平。进一步表明,在抑制AMI大鼠心肌炎症反应、心肌纤维化改变方面,阿托伐他汀可能通过以下两个方面发挥机制:(1)阻断Notch1信号通路。炎症反应的发生与notch1信号通路紧密相关,巨噬细胞分化过程中,Notch1导致大量M1型巨噬细胞分化,促使炎症细胞因子释放,引发炎症反应^[16-17]。而阿托伐他汀可将Notch1信号通路阻断,达到抑制炎症反应的效果,从而使心肌重构减轻。(2)抑制TGF- β 。TGF- β 在心肌重构、心肌纤维化改变中有重要作用,可诱导心脏成纤维细胞迁移,激活促纤维化程序,阿托伐他汀可降低TGF- β 水平,达到抑制心肌重构反应、纤维化改变的作用。在AMI大鼠中,通过上述两方面的机制,阿托伐他汀可有效抑制炎症,使纤维化改变减轻,进而有效改善心功能。而阿托伐他汀抑制Notch1信号通路、TGF- β 的表达的机制可能为抑制Notch-1-TGF- β -smads通路,使炎症、纤维化指标表达减少。

综上,AMI伴有心肌炎症反应,且心肌会发生纤维化改变,而阿托伐他汀可对心肌炎症反应基纤维化改变产生抑制作用。但本研究所选大鼠样本量不大,仍需进一步增加样本量展开研究。

(本文图1~4见插图3-1)

参考文献

[1] 张月婷.降钙素原与急性心肌梗死患者炎症反应的关系研究

[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(8):160-162.

- [2] 李艳红.免疫炎性损伤与急性心肌梗死关系研究进展[J].中国心血管病研究,2015,13(12):1062-1065.
- [3] NAGATA T, HYAKUNA Y, MIYATA K, et al. Contemporary practice and outcomes of an elderly cohort of Japanese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the era of routine early invasive strategy[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240:49-54.
- [4] 王娟,刘宏斌.急性心肌梗死标记物的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(11):1213-1216.
- [5] OZAKI K, OKUBO T, TANAKA K, et al. Manifestation of latent left ventricular outflow tract obstruction in the acute phase of Takotsubo cardiomyopathy[J]. *Internal Med*, 2016, 55(23):3413-3420.
- [6] XIAO X, CHANG G, LIU J, et al. Simvastatin ameliorates ventricular remodeling via the TGF β 1 signaling pathway in rats following myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6):5093-5101.
- [7] VAN NIEKERK G, WELZEL T, STASSEN W. Clinical interventions account for scene time in a helicopter emergency medical service in South Africa[J]. *Air Med J*, 2018, 37(6):357-361.
- [8] 余波,艾芬,李维,等.急性心肌梗死患者巨细胞病毒感染与炎症因子的关系研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(16):3663-3665.
- [9] ANDERSON JL, MORROW DA. Acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21):2053-2064.
- [10] 郭俊,王夜明,孙有祖.巨噬细胞分化在急性心肌梗死后心脏重构中的作用[J].中国热带医学,2017,17(2):182-184.
- [11] 陈运起,李海丽.急性心肌梗死病人hs-CRP、TNF- α 及血钾、血钠水平对预后的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(23):2733-2737.
- [12] THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18):2231-2264.
- [13] HOFMANN R, JAMES SK, JERNBERG T, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction [J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(13):1240-1249.
- [14] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177.
- [15] 王妮,刘伟,毕四锐,等.美托洛尔对心力衰竭患者的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及心功能NYHA分级状况的影响及机制研究[J].中国临床医生杂志,2016,44(7):31-34.
- [16] OLGIN JE, PLETCHER MJ, VITTINGHOFF E, et al. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction [J]. *New Engl J Med*, 2018, 379(13):1205-1215.
- [17] 孙龙飞,安冬青.他汀类药物的多效性作用在抗动脉粥样硬化机制中的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(4):453-457.
- [18] HORCKMANS M, RING L, DUCHENE J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):187-197.
- [19] PRABHU SD, FRANGOGIANNIS NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):91-112.

(收稿日期:2018-11-11,修回日期:2018-12-29)