

# 培哌普利改善心室重构作用与 Gal-3 的相关性

张跃华,李树仁<sup>△</sup>,邓文浩,杨玲玲,郝潇,李沙

(河北医科大学研究生学院/河北省人民医院心内一科,石家庄 050051)

**[摘要]** **目的** 探讨培哌普利改善缺血性心力衰竭家兔心室重构作用与半乳糖凝集素-3(Gal-3)的相关性。**方法** 采用结扎冠状动脉前降支的方法制作缺血性心力衰竭家兔模型。将 30 只家兔分为假手术组、心力衰竭组和培哌普利组。给药 4 周后心脏超声测定心功能;分别用实时荧光定量 PCR 和 Western blot 方法检测心肌组织的 Gal-3、I 型胶原、III 型胶原的 mRNA 表达和蛋白水平;ELISA 检测家兔血清 Gal-3 水平。**结果** 与假手术组相比,心力衰竭组梗死区心肌组织中 Gal-3、I 型胶原、III 型胶原 mRNA 的表达与蛋白水平增加( $P < 0.05$ )、血清 Gal-3 水平上升( $P < 0.05$ );与心力衰竭组相比,培哌普利组 I 型胶原、III 型胶原 mRNA 的表达和蛋白水平降低( $P < 0.05$ ),与此同时 Gal-3 mRNA 的表达和蛋白水平降低( $P < 0.05$ ),血清 Gal-3 水平降低( $P < 0.05$ );且 Gal-3 水平与心功能呈负相关( $r = -0.925, P < 0.05$ )。**结论** 培哌普利抑制心肌纤维化,减缓心室重构过程,改善心功能的作用与 Gal-3 水平降低有关。

**[关键词]** 半乳糖凝集素 3;心力衰竭;心肌梗死;心室重构;培哌普利

**[中图分类号]** R453.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)03-0346-03

## The association between Gal-3 and the effect of perindopril on ventricular remodeling

ZHANG Yuehua, LI Shuren<sup>△</sup>, DENG Wenhao, YANG Lingling, HAO Xiao, LI Sha

(Graduate collage, Hebei Medical University/Department of Cardiology, Hebei General

Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association between Gal-3 and the effect of perindopril on ventricular remodeling in ischemic heart failure rabbit. **Methods** A rabbit model of ischemic heart failure was made by ligation of the anterior descending branch of the coronary artery. Thirty rabbits were divided into sham operation group, heart failure group and perindopril group. Determination of cardiac function by echocardiography after 4 weeks of treatment respectively; mRNA expression and protein content of Gal-3 were detected by Real-time PCR or Western-blob. Serum Gal-3 level was determined by ELISA. **Results** Compared with sham operation group, mRNA expression and protein content of Gal-3, type I collagen and type III collagen increased and the serum level of Gal-3 increased in heart failure group ( $P < 0.05$ ); compared with heart failure group, mRNA expression and protein content of Gal-3, type I collagen and type III collagen decreased and the serum level of Gal-3 was reduced in perindopril group ( $P < 0.05$ ). Gal-3 was negatively correlated with heart function ( $r = -0.925, P < 0.05$ ). **Conclusion** Effect of perindopril inhibiting myocardial fibrosis, slowing the ventricular remodeling and improving heart function associated with level of Gal-3.

**[Key words]** galectin 3; heart failure; myocardial infarction; ventricular remodeling; perindopril

心力衰竭是一种复杂的临床征候群,是各种心血管疾病的严重阶段,而心室重构被认为是心力衰竭发展的基础<sup>[1]</sup>。已有众多基础和临床研究表明,心室重构在心力衰竭的发生、发展中起着关键作用<sup>[2-4]</sup>。近年来,减慢或延缓心室重构的进展成为治疗心力衰竭的主要方向。目前半乳糖凝集素-3(Galectin-3, Gal-3)与心力衰竭和心室重构的关系备受关注。近期研究表明 Gal-3 促进心肌纤维化、参与心肌炎性改变和心室重塑等过程<sup>[5]</sup>。所以 Gal-3 有可能作为一种新型的心力衰竭指标,运用在心力衰竭的诊断和预后方面,而抑制 Gal-3 的表达和作用也将成为治疗心力衰竭的一个新方向。然而血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)作为心力衰竭的治疗的基石,可以改善心室重构,但其机制还不清楚,ACEI 改善缺血性心力衰竭家兔心室重构作用是否与 Gal-3 的表达相关尚不明确。本研究通过应用培哌普利治疗心肌梗死后心功能障碍家兔,检测家兔心肌组织中 Gal-3、I 型胶原、III 型胶原的 mRNA 和蛋白的表达、血清 Gal-3 水平和心功能的变化,观察应用培哌普利治疗和未应用培哌普利治疗对 Gal-3 的水平、心功能的影响,探讨可能机制。

## 1 材料与与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 本实验选用健康 3 月龄新西兰雄性家兔(合格证号:1606173)30 只,每只体质量约 2.5 kg,由河北医科大学实验动物中心提供。

**1.1.2 试验与仪器** 培哌普利片(雅施达制药有限公司,中国);注射用青霉素钠(华北制药,中国);兔血清 Galectin-3 ELISA 试剂盒(上海蓝基科技公司,中国);HiFi-MMLV cDNA 第一链合成试剂盒(CWbio. Co. Ltd, 中国)、UltraSYBR Mixture(CWbio. Co. Ltd, 中国)、5 RNA 上样缓冲液(CWbio. Co. Ltd, 中国)。心脏超声仪(TOSHIBA, 日本);低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂,中国);涡旋振荡仪 QL-902(海门市其林贝尔仪器制造有限公司,中国);分光光度计 NANODROP 2000(Thermo scientific, 美国);荧光定量 PCR 仪 Line Gene 9600 Plus(Bioer Technology, 中国);双垂直电泳槽(CAVOY MP-8001, 中国);转移槽(CAVOY MP-3030, 中国);温控摇床(其林贝尔 TS-2000A, 中国);电泳仪(CAVOY PP-1150, 中国)。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及处理** 30 只家兔分为假手术组、心力衰竭组和培哌普利组,每组 10 只,分别检测术后 2 周左室射血分数

(LVEF), LVEF < 50% 为模型制作成功。模型制作成功后假手术组和心力衰竭组均以  $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的生理盐水灌胃 4 周, 培哌普利组以  $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的培哌普利(药物的浓度为  $0.33 \text{ mg/mL}$ ) 灌胃 4 周。

**1.2.2 动物模型制备** 采用结扎前降支的方法制作心肌梗死模型。记录术前心电图后开胸结扎冠状动脉前降支, 模型制备成功标准为心尖部及左室前壁由红色变为暗紫色, 局部心肌运动异常, 心电图示胸前导联 ST 段持续弓背向上抬高<sup>[6]</sup>。假手术组只开胸不结扎冠状动脉前降支, 模型制备后心尖部及左室前壁无颜色变化, 心肌运动无异常, 心电图示胸前导联 ST 段未抬高。两组术后 3 d 每天青霉素 80 万单位肌内注射。

**1.2.3 心功能检测** 术前、术后 2 周及 4 周由同一人超声心动图检查, 测量两组 LVEF、左室舒张末期内径(end diastolic diameter, EDD)。所有测量值均取 3 次测量的平均值。

**1.2.4 梗死区心肌组织中 Gal-3、I 型胶原及 III 型胶原的 mRNA 的表达的检测** 给药 4 周后, 取心肌梗死区域心肌组织进行研磨, 提取总 RNA, 琼脂糖凝胶电泳测其完整性; 按照反转录试剂盒说明书进行反转录, 反应条件为:  $42 \text{ }^\circ\text{C}$  50 min,  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  5 min。Actin 上游引物  $5' \text{-AGA TCG TGC GGG ACA TCA AG-3'}$ , 下游引物  $5' \text{-CAG GAA GGA GGG CTG GAA GA-3'}$ , 扩增产物为 182 bp; I 型胶原的上游引物为  $5' \text{-TGA GCC AGC AGA TTG AGA ACA T-3'}$ , 下游引物为  $5' \text{-TGT CGC AGA AGA CCT TGA TGG-3'}$ , 扩增产物为 165 bp; III 型胶原的上游引物  $5' \text{-GTA CAA CTA GCA TTC CTC CGA CTG-3'}$ , 下游引物为  $5' \text{-TTA GAG CAG CCA TCC TCC AGA AC-3'}$ , 扩增产物为 203 bp; Gal-3 的上游引物为  $5' \text{-CTG TGC CTT ATG ACC TGC CTC T-3'}$ , 下游引物为  $5' \text{-TCA TTG ACC GCA ACC TTG AAG TG-3'}$ , 扩增产物为 301 bp。将获得的 cDNA 按照实时荧光定量 PCR 试剂盒操作说明书方法扩增目的基因, PCR 热循环参数为  $96 \text{ }^\circ\text{C}$  4 min, 然后 3 步反应:  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  10 min,  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  15 s,  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  60 s, 45 个循环。以 Actin 为内参照, 将目的基因表达的相对定量值用于统计学分析。PCR 采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  ( $\Delta\text{Ct} = \text{目的基因 Ct 值} - \text{Actin Ct 值}$ ,  $\Delta\Delta\text{Ct} = \text{目的基因 } \Delta\text{Ct 值} - \text{内参照基因 } \Delta\text{Ct 值}$ ) 法计算结果<sup>[7]</sup>。将所得的 Gal-3 mRNA 表达量与 LVEF 进行相关性分析。

**1.2.5 梗死区心肌组织中 Gal-3、I 型胶原及 III 型胶原的检测** 将梗死区的心肌组织称重后研磨提取组织中的蛋白, 根据目的蛋白的分子量, 配制 8%、12% 的分离胶, 5% 浓缩胶, 进行丙烯酰胺凝胶电泳, 然后湿转膜, 最后用 Western blot 试剂盒显色、ECL 发光反应检测并分析目的蛋白。将所得的 Gal-3 蛋白水平与 LVEF 进行相关性分析。

**1.2.6 血清中 Gal-3 的检测** 分别在术前、术后 2、4 周, 经家兔耳中动脉取血, 离心 15 min 后取上清液, 按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作; 依据标准品浓度及其 A 值计算相应公式; 依据公式和样品 A 值计算标本 Gal-3 的浓度, 然后将所得的血清 Gal-3 的浓度与 LVEF 进行相关性分析。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析, 计量资料正态分布用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 相关变量间采用直线相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 造模结果** 30 只新西兰雄性家兔在造模术后共有 24 只存活。假手术组存活 8 只, 死亡 2 只, 其中 1 只于手术过程中大出血死亡, 另 1 只开胸过程中发生气胸而死亡。心力衰竭组存活 8 只, 死亡 2 只, 2 只于结扎前降支的过程中诱发室颤而

死亡。培哌普利组存活 8 只, 死亡 2 只, 1 只于开胸过程中发生气胸而死亡, 另 1 只于结扎前降支的过程中诱发室颤而死亡。

**2.2 心功能检查结果** 对术前 3 组的超声结果行单因素方差分析, 结果显示 LVEF 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与假手术组相比, 术后 2 周心力衰竭组和培哌普利组的 LVEF 明显减小 ( $P < 0.05$ ), 术后 4 周培哌普利组较心力衰竭组的 LVEF 上升 ( $P < 0.05$ ), 见表 1、图 2。

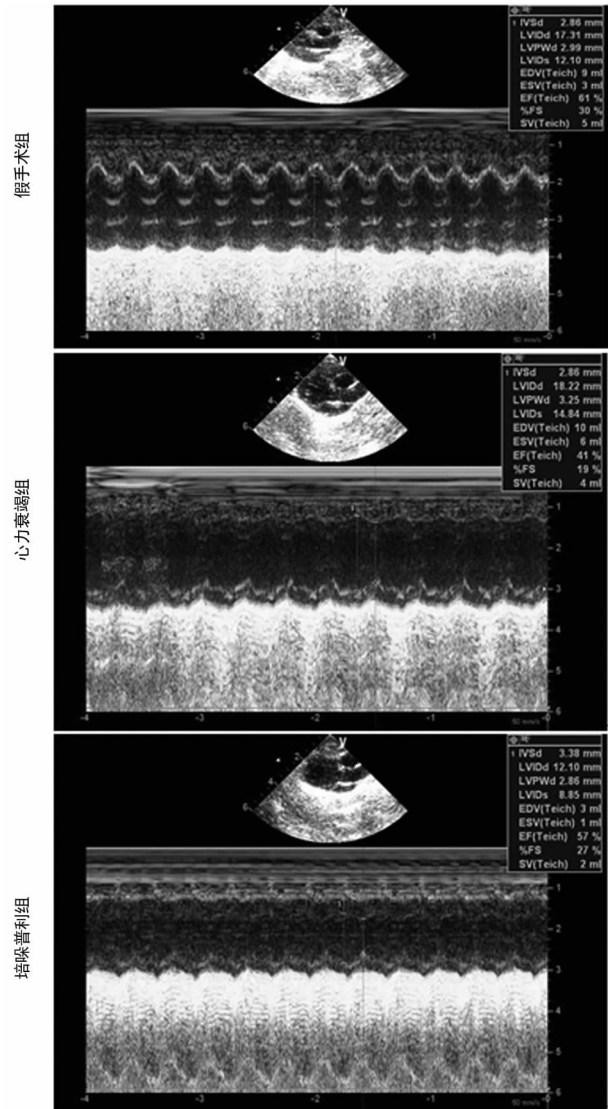


图 2 各组术后 4 周的超声心动图

**2.3 梗死区心肌组织 I 型胶原、III 型胶原及 Gal-3 的 mRNA 的表达** 与假手术组相比, 心力衰竭组与培哌普利组梗死区心肌组织 I 型胶原、III 型胶原及 Gal-3 的 mRNA 的表达明显增加 ( $P < 0.05$ ), 培哌普利组较心力衰竭组梗死区心肌组织 I 型胶原、III 型胶原及 Gal-3 的 mRNA 的表达减少 ( $P < 0.05$ )。相关性分析显示 Gal-3 与 LVEF 呈负相关 ( $r = -0.912, P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 各组间术前、术后 2、4 周后 LVEF 的比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	术前	术后 2 周	术后 4 周
假手术组	68.97 ± 1.79	67.83 ± 1.94	61.37 ± 5.45
心力衰竭组	70.65 ± 2.39	49.17 ± 1.27 <sup>a</sup>	40.22 ± 0.87 <sup>a</sup>
培哌普利组	72.78 ± 1.99	48.60 ± 0.99 <sup>a</sup>	57.81 ± 3.89 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与心力衰竭组比较

表 2 梗死区心肌组织 Gal-3、I 型胶原及 III 型胶原 mRNA 表达的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	I 型胶原	III 型胶原	Gal-3
假手术组	1.15 ± 0.92	0.93 ± 0.59	1.20 ± 0.15
心力衰竭组	4.71 ± 0.51 <sup>a</sup>	2.43 ± 0.48 <sup>a</sup>	7.23 ± 0.88 <sup>a</sup>
培哚普利组	2.78 ± 0.33 <sup>ab</sup>	1.25 ± 0.11 <sup>ab</sup>	2.15 ± 0.19 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与心力衰竭组比较

2.4 梗死区心肌组织 I 型胶原、III 型胶原及 Gal-3 的蛋白水平 Western blot 的检测结果表明, 与假手术组相比, 心力衰竭组和培哚普利组梗死区心肌组织中 Gal-3、I 型胶原及 III 型胶原的蛋白水平增加 ( $P < 0.05$ ), 培哚普利组较心力衰竭组 Gal-3、I 型胶原及 III 型胶原的蛋白水平减少 ( $P < 0.05$ )。相关性分析显示 Gal-3 与 LVEF 呈负相关 ( $r = -0.809, P < 0.05$ ), 见表 3, 图 3。

表 3 梗死区心肌组织 Gal-3、I 型胶原、III 型胶原蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	I 型胶原	III 型胶原	Gal-3
假手术组	0.57 ± 0.33	0.43 ± 0.04	0.71 ± 0.07
心力衰竭组	0.97 ± 0.88 <sup>a</sup>	0.61 ± 0.02 <sup>a</sup>	1.62 ± 0.12 <sup>a</sup>
培哚普利组	0.64 ± 0.07 <sup>ab</sup>	0.50 ± 0.03 <sup>ab</sup>	1.19 ± 0.12 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与心力衰竭组比较

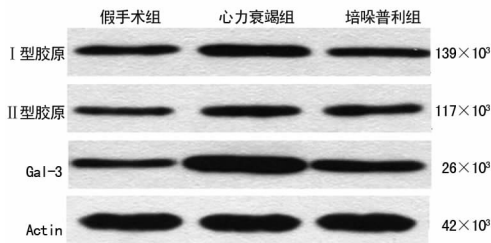


图 3 梗死区心肌组织 Gal-3、I 型胶原及 III 型胶原 Western-blot 的检测结果

2.5 血清 Gal-3 水平 3 组术前血清中 Gal-3 的水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 4 周培哚普利组血清 Gal-3 水平较心力衰竭组下降 ( $P < 0.05$ ), 与假手术组比较, 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。相关性分析显示, Gal-3 与 LVEF 呈负相关 ( $r = -0.925, P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 各组间术前、术后 2、4 周 Gal-3 的浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	术前	术后 4 周
假手术组	5.47 ± 0.17	5.49 ± 0.16
心力衰竭组	5.50 ± 0.28	7.68 ± 0.34 <sup>a</sup>
培哚普利组	5.58 ± 0.32	5.65 ± 0.13 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与心力衰竭组比较

### 3 讨论

1989 年 BAUMBACH 等<sup>[8]</sup> 提出心室重构这个概念。心室重构被认为是心力衰竭发展的基础, 是心力衰竭患者发病率和死亡率的决定因素, 所以减慢或延缓心室重构的进展成为治疗心力衰竭的主要方向。然而 ACEI 作为心力衰竭的治疗基石, 其在逆转心室重构和心肌纤维化的作用越来越受关注。近几年的研究表明 ACEI 逆转心室重构的作用机制除了抑制血

管紧张素 II 生成外, 还可增加前列腺素的合成、抑制缓激肽的降解等, 但其抑制心肌纤维化的研究尚少, 机制不完全明确。近期已有研究表明, Gal-3 在众多心血管疾病中也起着重要作用<sup>[9-12]</sup>, 其参与心肌纤维化, 促进了心室重构和心力衰竭的发展。同时也有研究表明 Gal-3 可能是抗心室重构治疗的一个靶点<sup>[13-15]</sup>。

纵观国内外研究发现, RASS 系统与 Gal-3 之间关系研究较为少见。本研究检测结果进行分析发现, 培哚普利组与心力衰竭组比较, 心肌组织中的纤维蛋白明显减少, 与此同时 Gal-3 的表达也明显减少。由此可见培哚普利改善心肌纤维化很可能与 Gal-3 的表达减少有关。Gal-3 mRNA 表达水平、Gal-3 蛋白水平都与 LVEF 存在负相关, 这就表明随着 Gal-3 水平的下降心功能在逐渐升高。这也反映培哚普利改善心功能很可能与 Gal-3 水平降低有关。由此可见培哚普利在抑制心肌纤维化、减缓心室重构过程中与 Gal-3 的表达存在很大相关性。

本研究通过应用培哚普利治疗心肌梗死后心功能障碍家兔, 改善缺血性心力衰竭家兔的心功能, 验证了培哚普利减少 I 型胶原、III 型胶原表达, 抑制心肌纤维化, 减缓心室重构过程与 Gal-3 的表达存在很大相关性。Gal-3 很可能是培哚普利改善心室重构作用的一个新的治疗靶点, 值得进一步研究。

### 参考文献

- [1] KALYANASUNDARAM A, LACOMBE V A, BELEVYCH A E, et al. UP-regulation of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  uptake leads to cardiac hypertrophy, contractile dysfunction and early mortality in mice deficient in CASQ2 [J]. Car Res, 2013, 98(2): 297-306.
- [2] BRAMBATTI M, GUERRA F, MATASSINI M V, et al. Cardiac resynchronization therapy improves ejection fraction and cardiac remodelling regardless of patients' age [J]. Europace, 2013, 15(5): 704-710.
- [3] CHEN P P, PATEL J R, POWERS P A, et al. Dissociation of structural and functional phenotypes in cardiac myosin-binding protein C conditional knockout mice [J]. Circulation, 2012, 126(10): 1194-1205.
- [4] PSARRAS S, MAVROIDIS M, SANOUDOU D, et al. Regulation of adverse remodelling by osteopontin in age-netic heart failure model [J]. Eur Heart J, 2012, 33(15): 1954-1963.
- [5] MEIJERS W C, VELDE AR V D, PASCUAL-FIGAL D A, et al. Galectin-3 and post-myocardial infarction cardiac remodeling [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 763(Pt A): 115-121.
- [6] 郝潇, 李树仁, 孟田田, 等. 不同剂量培哚普利对缺血性心功能障碍家兔心功能及 ACE2 / Ang-(1-9) / Ang-(1-7) 轴的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 554-557.
- [7] SCHMITTGEN T D, LIVAK K J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method [J]. Nat Protoc, 2008, 3(6): 1101-1108.
- [8] BAUMBACH G L, HEISTAD D D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension [J]. Hypertension, 1989, 13(6): 968-972.
- [9] DE BOER R A, VAN VELDHIJSEN D J, GANSEVOORT R T, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population [J]. J Intern Med, 2012, 272(1): 55-64.
- [10] MCCULLOUGH P A, OLOBATOKE (下转第 352 页)

相关基因和因子的表达量改变,例如与细胞有丝分裂相关的 CDK2 和 Cyclin A 上升,wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路上游与  $\beta$ -catenin 结合的靶蛋白 APC 的表达量下降等,从而引起 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路异常激活,促进了肿瘤的发生,这些结果都进一步揭示了 Apaf-1 可能参与调控肝癌的发生<sup>[13]</sup>。

综上所述,Apaf-1 能够通过 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控肝癌细胞的生成,为进一步在动物体内研究肝癌的发生提供了一定的理论基础和依据,同时为肝癌的治疗提供了新的思路<sup>[14]</sup>。

## 参考文献

- [1] ISAYAMA H, NAKAI Y, RERKNIMITR R, et al. The Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis part 1: epidemiology, diagnosis and treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 4(4): 13394-13402.
- [2] PÁEZ D, GERGER A, ZHANG W, et al. Association of common gene variants in the WNT/ $\beta$ -catenin pathway with colon cancer recurrence[J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(2): 142-150.
- [3] CHUNG Y J, KIM H J, PARK S H, et al. Transcriptome analysis reveals that Müllerian inhibiting substance regulates signaling pathways that contribute to endometrial carcinogenesis[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5): 2039-2046.
- [4] LI M, WANG X, JIA T, et al. Tankyrase inhibitors attenuate WNT/ $\beta$ -catenin signaling and inhibit growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25390-25401.
- [5] WU L, YANG P, LUO F, et al. R-spondin1 signaling pathway is required for both the ovarian and testicular development in a teleosts, Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2016, 4(1): 177-185.
- [6] WU L, WU F, LANG X, et al. Synergistic role of  $\beta$ -catenin1 and 2 in ovarian differentiation and maintenance of female pathway in Nile tilapia[J]. *Mol Cell Endocrinol*,

2016, 15(5): 33-44.

- [7] GALLINA D, PALAZZO I, STEFFENSON L, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin-signaling and the formation of Müller glia-derived progenitors in the chick retina[J]. *Dev Neurobiol*, 2016, 76(9): 983-1002.
- [8] XIAO W, JIANG W, SHEN J, et al. Retinoic acid Ameliorates pancreatic fibrosis and inhibits the activation of pancreatic stellate cells in mice with experimental chronic pancreatitis via suppressing the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141462.
- [9] OKABE H, KINOSHITA H, IMAI K, et al. Diverse basis of  $\beta$ -catenin activation in human hepatocellular carcinoma: implications in biology and prognosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152695.
- [10] YIP L, SOSA J A. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(7): 663-670.
- [11] HIRPARA J L, LOH T, NG S B, et al. Aberrant localization of apoptosis protease activating factor-1 in lipid raft sub-domains of diffuse large B cell lymphomas[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 83964-83975.
- [12] GAO J, LU W F, DAI Z J, et al. Induction of apoptosis by total flavonoids from *Scutellaria barbata*, D. Don in human hepatocarcinoma MHCC97-H cells via the mitochondrial pathway[J]. *Tumour Biol*, 2014, 33(3): 2549-2559.
- [13] PHAM H H, SEONG Y A, OH C W, et al. The herbal medicine cyperus amuricus inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma Hep3B cells by inducing apoptosis and arrest at the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> cell cycle phase[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 2046-2054.
- [14] PARK H J, JEON Y K, YOU D H, et al. Daidzein causes cytochrome c-mediated apoptosis via the Bcl-2 family in human hepatic cancer cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60(10): 542-549.

(收稿日期:2017-06-22 修回日期:2017-08-30)

(上接第 348 页)

- A, VANHECKE T E. Galectin-3; a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2011, 12(4): 200-210.
- [11] LOK D J, KLIP I T, LOK S I, et al. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(6): 831-837.
- [12] WEIR R A, PETRIE C J, MURPHY C A, et al. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 492-498.

- [13] CALVIER L, MARTINEZ-MARTINEZ E, MIANA M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries[J]. *JACC Heart Failure*, 2015, 3(1): 59-67.
- [14] LIN Y H, CHOU C H, WU X U, et al. Aldosterone induced galectin-3 secretion in vitro; from cells to humans [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e95254.
- [15] VERGARO G, PRUD' HOMME M, FAZAL L, et al. Inhibition of galectin-3 pathway prevents isoproterenol-induced left ventricular dysfunction and fibrosis in mice[J]. *Hypertension*, 2016, 67(3): 606-612.

(收稿日期:2017-06-19 修回日期:2017-08-27)