

· 基础研究 ·

ω-3 多不饱和脂肪酸对心肌肥厚大鼠心肌细胞外基质重塑的影响

蒋松辰¹,高尚远¹,谢发江¹,赵佳²,江凤^{1*}¹西南医科大学附属医院心血管内科,四川 泸州 646000;²彭州市人民医院心血管内科,四川 彭州 611930

[摘要] 目的:探讨ω-3多不饱和脂肪酸(ω-3 polyunsaturated fatty acids, n-3PUFAs)对腹主动脉缩窄(abdominal aorta coarctation, AAC)术后心肌肥厚大鼠心肌细胞外基质重塑的影响。方法:雄性SD大鼠40只,随机分为假手术组、模型组。模型组大鼠行AAC术。术后1周,再随机将模型组分成为AAC组、AAC+n-3PUFAs低剂量组、AAC+n-3PUFAs高剂量组,每组8只,后两组分别予以400 mg/(kg·d)及1 000 mg/(kg·d)的n-3PUFAs灌胃,假手术组和AAC组给予等体积生理盐水灌胃。8周后处死大鼠,留取心肌组织测定左心室质量指数(LVW/BW)和心脏质量指数(HW/BW),取心肌组织行HE染色及Masson染色,取血清用碱水解法测定羟脯氨酸含量,用免疫蛋白印迹(Western blot)法分析心肌组织基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)及纤连蛋白(fibronectin, FN)的表达。结果:与假手术组相比,模型组LVW/BW、HW/BW、羟脯氨酸含量明显升高($P < 0.05$),病理染色示心肌细胞肥大,胶原纤维增加,MMP-9表达增加,TIMP-1含量减少, FN表达增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与AAC组相比,AAC+n-3PUFAs低剂量组、AAC+n-3PUFAs高剂量组LVW/BW、HW/BW、羟脯氨酸含量降低,病理染色示心肌细胞肥大减轻、胶原含量减少,MMP-9、FN表达减少,TIMP-1表达增加($P < 0.05$)。且AAC+n-3PUFAs高剂量组较AAC+n-3PUFAs低剂量组各项指标变化更为明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:n-3PUFAs对心肌肥厚有保护作用,其机制可能与抑制MMP-9、FN的过度表达,上调TIMP-1的表达,影响心肌细胞外基质重塑相关。

[关键词] ω-3多不饱和脂肪酸;心肌肥厚;基质金属蛋白酶-9;基质金属蛋白酶抑制剂-1;纤连蛋白

[中图分类号] R541

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-960-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20190703

Effects of omega - 3 polyunsaturated fatty acids on myocardial extracellular matrix remodeling in rats with cardiac hypertrophy

Jiang Songchen¹, Gao Shangyuan¹, Xie Fajiang¹, Zhao Jia², Jiang Feng^{1*}¹Department of Cardiology Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000;²Department of Cardiology Medicine, the People's Hospital of Pengzhou, Pengzhou 611930, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) on myocardial extracellular matrix remodeling in rats with myocardial hypertrophy after abdominal aortic coarctation (AAC). **Methods:** Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham operation group (group A) and model group. AAC was performed in model group. One week after operation, the model group was randomly divided into three groups: AAC group (group B), AAC + n-3PUFAs low dose group (group C), AAC + n-3PUFAs high dose group (group D). The group C and group D were given by gavage 400 mg/(kg·d) and 1 000 mg/(kg·d) n-3 PUFAs respectively, and the group A and group B were given an equal volume of normal saline. After 8 weeks, the rats were sacrificed, and the left ventricular mass index (LVW/BW) and cardiac mass index (HW/BW) were measured. The myocardial tissues were stained with HE and Masson. The serum hydroxyproline was determined by alkaline hydrolysis method. The content of matrix metalloproteinase -9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and fibronectin (FN) in myocardial tissue were analyzed by Western blot. **Results:** Compared with the group A, LVW/BW, HW/BW, and hydroxyproline content in groups B, C, and D increased significantly ($P < 0.05$). Pathological staining showed cardiomyocyte hypertrophy, collagen fiber and MMP-9 expression increasing. The expression

[基金项目] 四川省教育厅科研课题(14ZA0137)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jfeng-06@126.com

of TIMP-1 decreased ($P < 0.05$). The expressions of FN in groups B, C and D were significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). Compared with group B, LVW/BW, HW/BW, and hydroxyproline content in group C and group D decreased, the myocardial cells shown less hypertrophy by pathological staining and the collagen content also decreased, and MMP-9 and FN expression decreased, whereas TIMP-1 expression increased ($P < 0.05$). Compared with group C, the changes of all the above indexes in group D were greater ($P < 0.05$). All these differences have statistical significance. **Conclusion:** n-3PUFAs have protective effects on myocardial hypertrophy after abdominal aortic coarctation. The mechanism may be related to the inhibition of overexpression of MMP-9 and FN, the up-regulation of TIMP-1 expression, and the influence on the changes in extracellular matrix components.

[Key words] n-3 PUFAs; cardiac hypertrophy; matrix metalloproteinase-9; matrix metalloproteinase inhibitor-1; fibronectin

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(07):960-965]

心肌肥厚(cardiac hypertrophy, CH)是心脏的生理或病理状态,因响应各种内在、外在刺激而产生。冠心病、心脏瓣膜病等损害可引起心肌肥厚,心肌肥厚早期是心脏对心室壁张力增加的代偿性反应,但持续性的心肌肥厚最终可导致心力衰竭、猝死^[1-2]。研究显示,心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的生成和降解在心肌肥厚的发生过程中起重要作用。研究发现,心肌肥厚与心肌ECM病理性重塑相关^[3]。基质金属蛋白酶是一组分解ECM的蛋白酶家族。研究表明,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metal metalloproteinase-1, TIMP-1)均参与心室重塑的形成过程^[4],而心室重塑是心肌肥厚逐步发展到心力衰竭的关键环节。纤连蛋白(fibronectin, FN)是MMP-9分解细胞外基质时的底物之一,在心肌肥厚的形成过程中亦起重要作用^[5]。

ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, n-3PUFAs)是包含多个双键的多聚不饱和脂肪酸,不能直接在人体内合成,必须通过饮食摄取。n-3PUFAs主要来自深海鱼类,其成分主要包括二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。目前研究数据表明,n-3 PUFAs对心血管有保护作用^[6-9],可能机制包括抗炎、抗氧化、抗凋亡、增加膜的流动性、改善内皮功能^[10-13]。然而,n-3PUFAs对ECM以及心肌肥厚的影响尚不清楚,考虑到心肌肥厚在心血管疾病发生、发展中的重要性以及心肌肥厚机制的复杂性,有必要探讨n-3PUFAs干预对心肌肥厚的影响以进一步明确其作用。本实验以心肌细胞外基质改变为出发点,试图揭示n-3PUFAs对心肌肥厚作用的可能机制,为心肌肥厚相关心血管疾病的治疗提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料

雄性SD大鼠40只,SPF级,体重250~270 g,购自西南医科大学动物实验中心。饲养于西南医科大学动物房,平均室温(23 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 。

n-3PUFAs软胶囊(EPA+DHA \geq 80%,北京百慧公司,批号171104);羟脯氨酸测定试剂盒(南京建成公司);MMP-9单克隆抗体、TIMP-1单克隆抗体、GAPDH抗体(Abcam公司,美国);FN单克隆抗体(武汉三鹰公司);HRP-羊抗兔二抗(Aspen公司,南非)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和处理

心肌肥厚模型的建立:40只雄性SPF级SD大鼠,自由进食水、饲料,适应性喂养1周,将其随机分为假手术组($n=8$)和模型组($n=32$)。模型组大鼠均行腹主动脉缩窄术(abdominal aorta coarctation, AAC),建模具体步骤:术前禁食、禁饮12 h;术时大鼠取仰卧位,固定于操作台上;常规消毒、铺巾后,将大鼠用2%戊巴比妥钠40 mg/kg腹腔麻醉,剃去腹部皮毛,于其剑突下2~3 cm处沿前正中线切开皮肤;找到左肾动脉,在其右方游离出腹主动脉,腹主动脉外壁放置磨钝后的8号或9号针头,用3-0的手术丝线于左肾动脉上方2~3 mm扎紧;移出针头,剪去线头后,逐层缝合腹腔肌层、皮肤;碘伏消毒皮肤后,予以5万U/只青霉素预防感染,连续3 d。假手术组仍按上述操作至游离出腹主动脉,但仅穿线不结扎。整个建模过程共死去7只大鼠,颈部严重感染大鼠1只,药物干预时予以排除。

n-3PUFAs干预:术后1周,将剩余的24只模型组大鼠随机分为AAC组($n=8$)、AAC+n-3PUFAs低剂量组($n=8$)、AAC+n-3PUFAs高剂量组($n=8$)。低

剂量组、高剂量组分别予以400^[12]、1 000 mg/kg^[13]的n-3PUFAs灌胃,每日1次,AAC组及假手术组予以等量生理盐水灌胃作为对照,共干预8周。

1.2.2 左心室质量指数和心脏质量指数的测定

所有大鼠处理前称量体重(body weight, BW),再予以戊巴比妥处死后迅速打开胸腔,将心脏分离后立即置入冰生理盐水漂洗,然后将大血管、结缔组织等非心肌组织剪除,用滤纸吸干后称重即得全心重(heart weight, HW)。找到房室环,沿其走行剪去左、右心房及右室游离壁,保留室间隔和左心室游离壁,用滤纸吸干后,称重即得左心室重量(left ventricular weight, LVW)。最后计算左心室质量指数(LVW/BW)和全心质量指数(HW/BW)。

1.2.3 HE染色、Masson、天狼星红染色

保留左室心肌组织,切取心尖部分,立即置其于预冷的4%多聚甲醛中固定,4℃冰箱保存,石蜡包埋后组织切片机切片,将切片包被于载玻片上用于HE染色、Masson染色。在光学显微镜下观察左室心肌细胞形态结构,偏振光显微镜下观察胶原纤维I和胶原纤维III。

1.2.4 羟脯氨酸含量的测定

留取血清,标号后置于-80℃冰箱保存。标本解冻后按照羟脯氨酸测定试剂盒说明书测定羟脯氨酸含量。

1.2.5 蛋白免疫印迹法检测TIMP-1、MMP-9、FN的表达

取大鼠左心室心肌组织,缓冲液冲洗,加入适当体积的细胞总蛋白提取试剂(使用前数分钟内加入蛋白酶抑制剂)裂解,取上清液,按照BCA蛋白质浓度测定试剂盒说明测定样品蛋白浓度。根据样品浓度确定上样量,保证每个样品总蛋白上样量为40 μg,在蛋白样品中加入适量的5×蛋白上样缓冲液,配制分离胶、浓缩胶。上样后按浓缩胶80 V、分离胶120 V进行恒压电泳分离,转PVDF膜。将转好的膜加入封闭液室温封闭1 h,除去封闭液,加入已稀释好的一抗4℃过夜,次日用TBST洗3次,每次5 min,加入稀释好的二抗,室温孵育30 min, TBST洗4次,每次5 min。显色曝光,胶片扫描存档,AlphaEaseFC软件处理系统进行分析。

1.3 统计学方法

计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠LVW/BW和HW/BW水平比较

n-3PUFAs干预8周后,与假手术组相比,AAC组LVW/BW及HW/BW明显增加($P < 0.05$),示AAC组心肌肥厚。与AAC组比较,AAC+n-3PUFAs低剂量组以及AAC+n-3PUFAs高剂量组LVW/BW、HW/BW比值降低($P < 0.05$),与AAC+n-3PUFAs低剂量组相比,AAC+n-3PUFAs高剂量组LVW/BW及HW/BW比值更低($P < 0.05$,表1)。

表1 n-3PUFAs对心肌肥厚大鼠LVW/BW和HW/BW水平的影响

Table 1 Effects of n-3 PUFAs on LVW/BW and HW/BW in rats with cardiac hypertrophy ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	LVW/BW(mg/g)	HW/BW(mg/g)
假手术组	1.55 ± 0.16	2.53 ± 0.14
AAC组	2.66 ± 0.35 [*]	3.56 ± 0.35 [*]
AAC+n-3PUFAs低剂量	2.20 ± 0.39 [△]	3.27 ± 0.34 [△]
AAC+n-3PUFAs高剂量	1.86 ± 0.22 ^{△#}	2.90 ± 0.15 ^{△#}

与假手术组比较,^{*} $P < 0.05$;与AAC组相比,[△] $P < 0.05$;与AAC+n-3PUFAs低剂量组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 心肌细胞形态结构比较

HE染色示,假手术组心肌细胞排列整齐,形态结构正常。AAC组心肌细胞排列紊乱,细胞较假手术组肥大,心肌间质可见纤维结缔组织(绿色箭头所示)。与AAC组相比,AAC+n-3PUFAs低剂量组心肌细胞排列较之整齐,心肌细胞肥大减轻,心肌间质纤维化减轻。AAC+n-3PUFAs高剂量组与AAC组比较,心肌细胞排列整齐,与假手术组心肌细胞相接近,心肌细胞肥大显著减轻程度较AAC+n-3PUFAs低剂量组更明显。心肌间质纤维结缔组织较AAC+n-3PUFAs低剂量组减少(图1)。

Masson染色:假手术组未见胶原纤维细胞。AAC组可见明显胶原纤维细胞。AAC+n-3PUFAs低剂量组与AAC组比较,胶原纤维细胞减少,AAC+n-3PUFAs高剂量组与AAC组比较,胶原纤维细胞减少更明显(图2)。

天狼星红染色:假手术组未见明显I、III型胶原纤维。AAC组可见I、III型胶原纤维,且以I型胶原纤维为主。AAC+n-3PUFAs低剂量组与AAC组比较,总胶原纤维减少,以I型胶原纤维减少为主。AAC+n-3PUFAs高剂量组与AAC组比较,总胶原纤维减少,I型胶原纤维细胞减少明显(图3)。

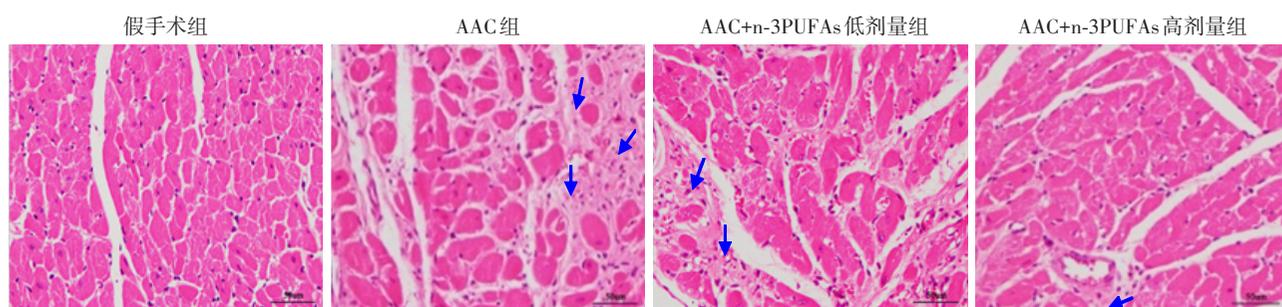
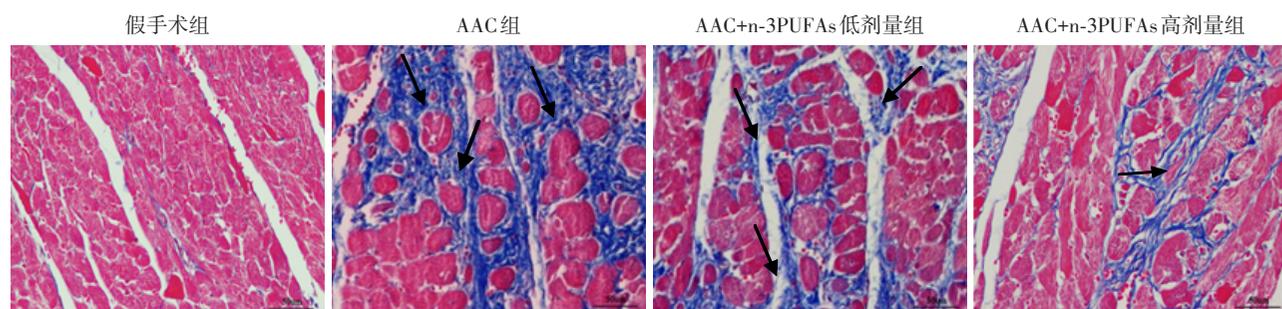


图1 各组大鼠心肌细胞HE染色($\times 400$)

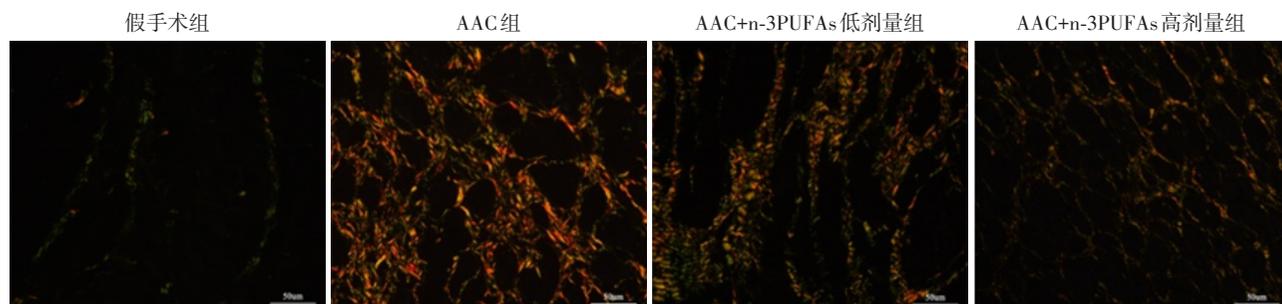
Figure 1 HE staining of rat cardiomyocytes($\times 400$)



黑色箭头所指为胶原纤维细胞,呈蓝色,心肌细胞呈红色。

图2 各组大鼠心肌细胞Masson染色($\times 400$)

Figure 2 Masson staining of rat cardiomyocytes($\times 400$)



I型胶原纤维呈黄色,III型胶原纤维呈绿色。

图3 各组大鼠心肌细胞天狼星红染色($\times 400$)

Figure 3 Sirius red staining of rat cardiomyocytes($\times 400$)

2.3 羟脯氨酸含量比较

AAC组、AAC+n-3PUFAs低剂量组以及AAC+n-3PUFAs高剂量组羟脯氨酸含量与假手术组相比明显增加($P < 0.05$)。与AAC组比较,AAC+n-3PUFAs低剂量组以及AAC+n-3PUFAs高剂量组羟脯氨酸含量显著下降($P < 0.01$)。与AAC+n-3PUFAs低剂量组相比,AAC+n-3PUFAs高剂量组含量下降($P < 0.01$,表2)。

2.4 Western blot检测TIMP-1、MMP-9、FN的表达量

与假手术组相比,AAC组、AAC+n-3PUFAs低剂量组TIMP-1表达量减少($P < 0.01$),MMP-9、FN表达量增加($P < 0.05$),AAC+n-3PUFAs高剂量组MMP

表2 各组大鼠羟脯氨酸含量

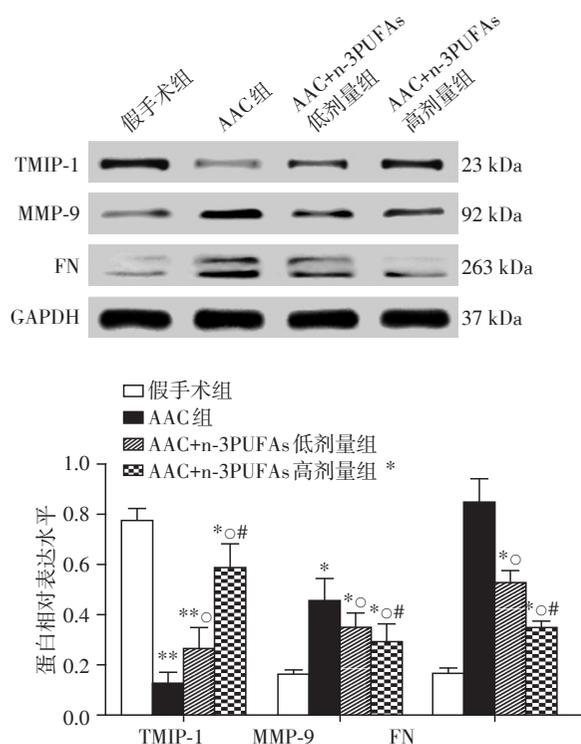
Table 2 Hydroxyproline content of each group of rats
($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	羟脯氨酸含量($\mu\text{g/mL}$)
假手术组	23.61 ± 1.58
AAC组	$49.26 \pm 1.34^*$
AAC+n-3PUFAs低剂量组	$41.02 \pm 1.86^{*\Delta}$
AAC+n-3PUFAs高剂量组	$29.50 \pm 3.39^{*\Delta\#}$

与假手术组比较,* $P < 0.05$;与AAC组比较, $\Delta P < 0.01$;与AAC+n-3PUFAs低剂量组比较, $\#P < 0.01$ 。

-9、FN表达量增加($P < 0.05$),TIMP-1表达量减少($P < 0.05$)。与AAC组相比,AAC+n-3PUFAs低剂量组、AAC+n-3PUFAs高剂量组TIMP-9、FN表达量减

少($P < 0.05$), TIMP-1 表达量增加($P < 0.05$)。与 AAC+n-3PUFAs 低剂量组相比, AAC+n-3PUFAs 高剂量组 TIMP-1 表达量增加($P < 0.05$), MMP-9 表达量减少($P < 0.05$), FN 表达量减少($P < 0.05$, 图4)。



与假手术组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 AAC 组相比, $^{\circ}P < 0.05$; 与 AAC+n-3PUFAs 低剂量组相比, $^{\#}P < 0.05$, $n=8$ 。

图4 Western blot 检测的 MMP-9、TIMP-1、FN 含量比较
Figure 4 Comparison of MMP-9, TIMP-1 and FN content by Western blot

3 讨论

心肌肥厚是心血管疾病死亡率升高的独立危险因素^[14],许多心血管疾病包含心肌肥厚的病理改变,因此研究药物对心肌肥厚的干预作用有重要临床意义。心肌肥厚的形成过程中,伴有心肌细胞肥大、细胞排列紊乱、纤维细胞的增生。羟脯氨酸为胶原蛋白特征性成分之一,而胶原蛋白为胶原纤维的主要构成成分,其含量的增加提示纤维增生。本研究 AAC 组 HE 染色显示细胞排列疏松紊乱,心肌细胞直径较假手术组增大,并伴有纤维细胞的生成,Masson、天狼星红染色示明显胶原纤维沉积,羟脯氨酸含量较假手术组高,表现为典型的心肌肥厚,示造模成功。AAC+n-3PUFAs 低剂量组较 AAC 组心肌细胞直径减少,总胶原纤维、I 型胶原纤维、羟脯氨酸含量亦减少, AAC+n-3PUFAs 高剂量组心

肌细胞直径、总胶原纤维、I 型胶原纤维、羟脯氨酸含量减少程度更明显,提示 n-3PUFAs 可减轻心肌肥厚和纤维化,其作用可能跟剂量相关。

研究表明,心肌细胞外基质在心血管疾病的进展中担当重要角色。正常心肌组织,其细胞外基质的降解和生成处于平衡状态,作为分解心肌细胞外基质的 MMP 及其抑制剂的酶家族主要作用于该环节,一旦调节失衡,则可导致心肌细胞外基质不良重塑,引起心脏形态变化,最终出现心力衰竭、猝死等严重后果。试验证明 MMP-9 与心律失常、心脏功能障碍相关^[15-16],近期实验发现巨噬细胞衍生的 MMP-9 过表达加剧了年龄依赖性的心肌肥厚,增加了炎症和纤维化^[17]。TIMPs 参与心室重塑,且与心肌肥厚的保护作用相关^[18]。Castro 等^[19]发现抑制 MMPs 可作为高血压引起的包括心肌肥厚在内的心血管病变的潜在治疗策略。本研究发现, AAC+n-3PUFAs 低剂量组、AAC+n-3PUFAs 高剂量组 MMP-9 蛋白表达量较 AAC 组相比下调, TIMP-1 上调,且高剂量组较低剂量组改变更明显,提示 n-3PUFAs 可通过下调 MMP-9,上调 TIMP-1 表达量影响心肌细胞外基质重塑。

FN 是 MMP-9 分解细胞外基质时的底物之一。FN 作为一种大分子糖蛋白,存在于血液、体液及各种细胞表面,由成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞、肝细胞等产生,在细胞迁移、黏附、增殖、组织修复等过程中都有广泛参与。近年, Konstandin 等^[5]用敲除 FN 后的小鼠行体内体外实验,发现 FN 可以通过激活活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)造成病理性心肌细胞肥大。本研究发现,与假手术组相比, AAC 组 FN 表达量明显增加,表明 FN 的表达与病理性心肌肥厚相关,与 Konstandin 等^[5]的研究结果一致。本实验结果显示,与 AAC 组相比, AAC+n-3PUFAs 低剂量组、AAC+n-3PUFAs 高剂量组 FN 表达量减少,提示 n-3PUFAs 可能通过抑制 FN 的表达减轻心肌肥厚。

综上所述,本研究通过建立心肌肥厚模型,观察 n-3PUFAs 对心肌肥厚大鼠的影响。结果表明, n-3PUFAs 可减轻心肌肥厚、延缓细胞外基质重塑,其作用可能跟抑制 MMP-9、FN 的过度表达,上调 TIMP-1 的表达,影响 ECM 成分相关。但本研究仅从心肌细胞外基质变化方面着手,初步探讨了 n-3PUFAs 对心肌肥厚的保护作用,具体的信号通路仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Oka T, Akazawa H, Naito AT, et al. Angiogenesis and car-

- diac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3):565-571
- [2] Kamo T, Akazawa H, Komuro I. Cardiac nonmyocytes in the hub of cardiac hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2015, 117(1):89-98
- [3] Ariyasinghe NR, Lyra-Leite DM, McCain ML. Engineering cardiac microphysiological systems to model pathological extracellular matrix remodeling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(4):H771-H789
- [4] Li MJ, Huang CX, Okello E, et al. Treatment with spironolactone for 24 weeks decreases the level of matrix metalloproteinases and improves cardiac function in patients with chronic heart failure of ischemic etiology [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(9):523-526
- [5] Konstandin MH, Völkers M, Collins B, et al. Fibronectin contributes to pathological cardiac hypertrophy but not physiological growth [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(5):375
- [6] Wilbring M, Ploetze K, Bormann S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients with history of prior myocardial infarction undergoing isolated coronary artery bypass grafting [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(7):569-574
- [7] Kleber ME, Delgado GE, Lorkowski S, et al. Omega-3 fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252:175-181
- [8] Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, et al. ω -3 Polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies [J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8):1155-1166
- [9] Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, et al. High long-chain n-3 fatty acid intake attenuates the effect of high resting heart rate on cardiovascular mortality risk: a 24-year follow-up of Japanese general population [J]. *J Cardiol*, 2014, 64(3):218-224
- [10] McDougle DR, Watson JE, Abdeen AA, et al. Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(30):E6034-E6043
- [11] Li Q, Yu Q, Na R, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent murine dilated cardiomyopathy by reducing oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):6152-6158
- [12] Ulu A, Stephen Lee KS, Miyabe C, et al. An omega-3 epoxide of docosahexaenoic acid lowers blood pressure in angiotensin-II-dependent hypertension [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1):87-99
- [13] Oikonomou E, Vogiatzi G, Karlis D, et al. Beneficial effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in myocardial performance, left ventricle strain, fibrosis and endothelial function of ischemic heart failure patients [J]. *Circulation*, 2018, 136(1):1-10
- [14] 张新磊,李明慧,杨少华,等. 人参皂苷 Rg1 对心肌肥厚模型大鼠的保护作用及机制研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(3):332-336
- [15] Yabluchanskiy A, Ma Y, Chiao YA, et al. Cardiac aging is initiated by matrix metalloproteinase-9-mediated endothelial dysfunction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(10):H1398-H1407
- [16] Moshal KS, Tipparaju SM, Vacek TP, et al. Mitochondrial matrix metalloproteinase activation decreases myocyte contractility in hyperhomocysteinemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(2):H890-H897
- [17] Moshal KS, Metreveli N, Frank I, et al. Mitochondrial MMP activation, dysfunction and arrhythmogenesis in hyperhomocysteinemia [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2008, 6(2):84-92
- [18] Uchinaka A, Kawaguchi N, Mori S, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -3 improves cardiac function in an ischemic cardiomyopathy model rat [J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(21-22):3073-3084
- [19] Castro MM, Tanus-Santos JE. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(3):335-343

[收稿日期] 2018-11-21