

文章编号 1006-8147(2019)05-0450-05

论 著

血管紧张素-(1-7)对快速心房起搏犬心房重构及p38MAPK蛋白表达的影响

张凤环,上官文锋,王学文,李广平

(天津医科大学第二医院心脏科,天津心血管病离子与分子机能重点实验室,天津心脏病学研究所,天津300211)

摘要 目的:观察快速心房起搏后犬心房重构与p38MAPK蛋白激活的关系,以及血管紧张素(Ang)-(1-7)的干预作用。方法:普通杂种犬15只随机分为3组,假手术组(Sham,S组)、心房起搏组(Pacing,P组)和心房起搏+Ang-(1-7)组(A组),每组5只,所有犬均安置心房起搏器,除假手术组外,其余两组均给予500次/min持续右心房起搏,A组以6 μg/(kg·h)连续给予Ang-(1-7),起搏2周后分别测定各组犬的心脏结构变化、心房有效不应期、房颤诱发率及持续时间,HE染色及Masson染色观察心房肌细胞结构变化,Western blot技术测定左心房组织p38MAPK、磷酸化p38MAPK的蛋白表达情况。结果:与假手术组比较,心房起搏组左室射血分数降低,心房有效不应期缩短,房颤诱发率及持续时间升高,心肌细胞排列紊乱,细胞间纤维组织增多,磷酸化p38MAPK水平明显升高($P<0.05$),Ang-(1-7)组较心房起搏组左室射血分数、心房有效不应期、房颤诱发率及持续时间均明显改善,磷酸化p38MAPK蛋白降低($P<0.05$),但p38MAPK在3组间的差异未达到统计学意义。结论:快速心房起搏导致的心房重构与p38MAPK磷酸化激活有关,Ang-(1-7)可通过降低p38MAPK激活而保护心房重构。

关键词 心房颤动;心房重构;血管紧张素-(1-7);p38MAPK

中图分类号 R541.75

文献标志码 A

Effect of angiotensin-(1-7) on atrial remodeling and p38MAPK expression in a canine model of rapid atrial pacing

ZHANG Feng-huan, SHANGGUAN Wen-feng, WANG Xue-wen, LI Guang-ping

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ionic-molecular Function of Cardiovascular Disease, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To observe the relationship between atrial remodeling and p38MAPK activation in rapid atrial pacing model, and the intervention of angiotensin-(1-7). **Methods:** Fifteen mongrel dogs of either sex were randomly assigned to the sham-operated group (S, $n=5$), pacing group (P, $n=5$) and paced+ Ang-(1-7) group (A, $n=5$). All dogs were placed a programmable atrial pacemakers. Except for the S group, and the other two groups were given 500 beats per minute for continuously right atrial pacing. Dogs in group A were additionally given Ang-(1-7) 6 μg/(kg·h). After 2 weeks of pacing, the changes of cardiac structure, atrial effective refractory period, AF inducibility and duration were measured. HE staining and Masson staining were used to observe the changes of atrial structure. Western blot was applied to access the expression of p38MAPK, phosphorylated p38MAPK in the left atrial tissue. **Results:** In the P group, left ventricular ejection fraction decreased, AERP shortened, AF inducibility and duration increased, myocardial cells were disordered, and intercellular fibrous tissue increased. The phosphorylated p38MAPK levels in the P group were significantly higher than in the S group ($P<0.05$). While the left ventricular ejection fraction, AERP, AF inducibility and duration of the A group were significantly improved and phosphorylated p38MAPK protein was decreased ($P<0.05$). But the difference of p38MAPK among the three groups was not statistically significant. **Conclusion:** Atrial remodeling induced by rapid atrial pacing may be associated with phosphorylation of p38MAPK, and Ang-(1-7) may protect atrial structure by reducing p38MAPK activation.

Key words atrial fibrillation; atrial remodeling; angiotensin-(1-7); p38MAPK

心房颤动是临床上最常见的快速性心律失常之一,其病理生理机制主要为心房重构,其中肾素-血管紧张素(RAS)系统发挥重要作用,已证实Ang II有强的促心脏重构作用^[1]。而RAS系统中的另一成分,血管紧张素-(1-7)[Ang-(1-7)]可经血管紧张

素转化酶2/血管紧张素-(1-7)/Mas(ACE2/Ang-(1-7)/Mas)通路对抗Ang II而发挥降血压、改善心脏重构的作用,并在抗炎反应、抗纤维化中也起到作用。p38MAPK信号通路与心肌纤维化、心肌肥大、缺血再灌注损伤有关,但是p38MAPK信号通路是否参与了房颤的病理生理改变,以及Ang-(1-7)对于p38MAPK信号通路有无干预作用尚不明确。本研究拟探讨房颤动物模型中心房重构与p38MAPK蛋白

基金项目 天津市自然科学基金青年项目(16JCQNJC11500)

作者简介 张凤环(1992-),女,硕士在读,研究方向:心血管疾病;通信作者:李广平, E-mail: tic_tjcardiol@126.com。

激活的关系和 Ang-(1-7)的干预作用。

1 材料与方法

1.1 实验设备及材料 健康成年杂种犬购自天津医科大学动物实验中心;特制犬高频心房起搏器购自复旦大学电子工程系;TOP2001 多导电生理仪购自上海宏桐有限公司;DF-5A 型电生理刺激仪购自苏州市东方电子仪器厂;Alzet® 微量渗透泵购自美国 DURECT 公司;Masson 染色试剂盒购自南京建成科技有限公司;电泳转膜仪购自 Bio-Rad 公司;化学发光成像系统购自上海天能公司;Ang-(1-7)试剂购自 Bachem 公司;BCA 蛋白含量检测试剂盒购自凯基生物公司;小鼠抗大鼠 β -actin 抗体购自全式金公司;小鼠抗大鼠 p38MAPK 抗体、兔抗大鼠磷酸化 p38MAPK 抗体购自 Abcam 公司;HRP 标记的羊抗小鼠抗体、HRP 标记的羊抗兔抗体购自 Promega 公司;ECL 化学发光液购自 Millipore 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组与模型建立 健康成年杂种犬 15 只,体质量 12 Kg 左右,雌雄不限,随机数字表法分为 3 组:假手术组(Sham, S 组),心房起搏组(Pacing, P 组)和心房起搏+Ang-(1-7)组(A 组),每组 5 只。所有犬均以 3%异戊巴比妥钠 30 mg/Kg 麻醉,气管插管连接呼吸机,仰卧位固定,监测心电图、血氧饱和度、动脉血压,静脉点滴 5%葡萄糖生理盐水注射液,分离右侧颈外静脉,穿刺颈外静脉向近心端送入电极至右心房,电极远端连接电生理刺激仪,用 500 次/min 快速起搏心房,当记录到 1:1 心房夺获并起搏良好,固定电极,电极末端连接特制犬高频心房起搏器,起搏电压 5 V,脉宽 0.2 ms,频率 500 次/min,起搏器埋置于肩胛间区皮下囊袋,术中严格无菌操作,术后应用抗生素预防感染,S 组起搏器不起搏,P 组和 A 组连续起搏 2 周,A 组同时皮下埋置 Alzet® 微量渗透泵,经颈外静脉给予 Ang-(1-7)以 6 μ g/Kg/h 持续泵入至实验结束。

1.2.2 房颤诱发率及持续时间测定 各组犬起搏 2 周后,3%异戊巴比妥钠麻醉,仰卧位固定,连接呼吸机与体表心电图,正中开胸,暴露心脏,将 6 对双极记录电极分别与高位左心房、低位左心房、左心耳、高位右心房、低位右心房、右心耳连接,将 4 对电极与左上、下肺静脉和右上、下肺静脉连接,各电极与多导电生理记录仪连接,应用心脏程序期前刺激法测量心房 6 点基础起搏周长为 250 ms 时的心房有效不应期,应用快速刺激诱发房颤,测定各位点的房颤诱发率及持续时间。

1.2.3 心房肌细胞形态学检查 电生理实验结束

后取出心脏,剪取心房肌组织,冷 PBS 洗净血液后于 10%中性福尔马林溶液中固定 24 h,经脱水、石蜡包埋后切片,分别进行 HE 染色及 Masson 染色。

1.2.4 Western blot 检测心房肌组织 p38MAPK、磷酸化 p38MAPK 的蛋白表达情况 电生理实验结束后取出心脏,剪取左心房肌组织,冷 PBS 洗净血液,置于冻存管中-80 $^{\circ}$ C 保存。剪取适量冷冻组织,液氮法研磨提取蛋白上清液,BCA 法测定总蛋白浓度,等量上样作 SDS-PAGE 电泳,将凝胶中的蛋白质转至 PVDF 膜,室温下用 5%脱脂牛奶封闭 1 h,分别于稀释 β -actin 抗体(1:5 000)、p38MAPK(1:1 000)抗体和磷酸化 p38MAPK(1:1 000)抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,于相应二抗室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,ECL 法于化学发光呈像系统中曝光,使用 Tanon Gis 系统进行条带灰度分析计算净光密度,以目的蛋白净光密度/ β -actin 净光密度的比值反应目的蛋白相对水平。

1.3 统计学处理 使用 SPSS21 进行统计学数据分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组样本均数比较使用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组犬起搏前后心室率比较 各组犬起搏前及起搏后心室率比较均无统计学意义,见表 1。

表 1 各组犬起搏前后心室率比较

Tab 1 Comparison of ventricular rate before and after pacing in each group

组别	起搏前心室率/bpm	起搏后心室率/bpm	P
S 组	165.00 \pm 9.60	187.00 \pm 13.00	>0.05
P 组	171.60 \pm 11.80	188.00 \pm 20.00	>0.05
A 组	168.40 \pm 10.50	186.00 \pm 11.00	>0.05
P	>0.05	>0.05	

2.2 各组犬心脏超声参数变化 快速心房起搏使 P 组犬左室射血分数较 S 组明显降低 ($P < 0.05$),而 A 组与 P 组比较左室射血分数提高 ($P < 0.05$)且仍低于 S 组,但左房内径、左室舒张末期内径、室间隔厚度及左室后壁厚度的变化在 3 组间未达到统计学意义,见表 2。

表 2 各组犬心脏超声参数的变化

Tab 2 Changes in cardiac ultrasound parameters in each group

组别	LA/mm	LVEDD/mm	LVEF/%	IVS/mm	LVPW/mm
S 组	18.50 \pm 1.08	30.70 \pm 1.75	62.85 \pm 4.57	6.55 \pm 0.66	5.83 \pm 0.69
P 组	18.45 \pm 0.91	32.40 \pm 2.64	47.00 \pm 8.42 ^a	6.65 \pm 0.17	6.28 \pm 0.54
A 组	18.26 \pm 1.23	31.23 \pm 2.33	52.23 \pm 6.44 ^{ab}	6.34 \pm 0.38	6.12 \pm 0.78

LA 左房内径,LVEDD 左室舒张末期内径,LVEF 左室射血分数,IVS 室间隔厚度,LVPW 左室后壁厚度,^a与 S 组比较 $P < 0.05$,^b与 P 组比较 $P < 0.05$

2.3 各组犬心房有效不应期、房颤诱发率及持续时间的变化 与 S 组相比,P 组各部位心房有效不应期明显缩短,而 A 组与 P 组比较在高位右房、高位左房和低位左房的心房有效不应期延长;P 组房颤诱发率升高,房颤持续时间延长,A 组与 P 组比较房颤诱发率降低,房颤持续时间缩短,见表 3、4。

2.4 心房肌细胞结构及形态学变化 HE、Masson 染色可以观察到 P 组较 S 组心房肌细胞排列紊乱,

细胞大小不均,细胞间纤维组织增多,而 Ang-(1-7) 干预后可减轻上述变化,见图 1、2。

表 3 各组犬房颤诱发率及持续时间

Tab 3 AF inducibility and duration in each group

组别	房颤诱发率/%	房颤持续时间/s
S 组	9.60±3.60	2.90±1.30
P 组	32.70±7.60 ^a	17.10±5.30 ^a
A 组	17.60±4.50 ^{ab}	7.10±3.10 ^{ab}

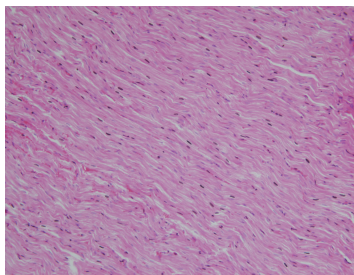
^a 与 S 组比较 $P<0.05$,^b 与 P 组比较 $P<0.05$

表 4 各组犬不同部位心房有效不应期(ms)

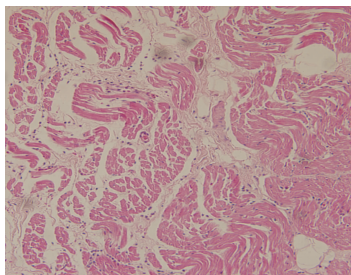
Tab 4 AERP of each group (ms)

组别	HRA	LRA	RAA	HLA	LLA	LAA
S 组	110.40±9.68	105.60±8.78	106.00± 8.33	101.00±7.96	101.00± 5.52	102.00±8.94
P 组	90.44±16.91 ^a	87.11±6.09 ^a	88.67±10.70 ^a	85.11±6.94 ^a	81.33±12.92 ^a	85.56±3.97 ^a
A 组	106.40± 8.85 ^b	95.67±6.82	94.67±10.64	96.67±8.68 ^b	93.33± 7.34 ^b	94.33±9.56

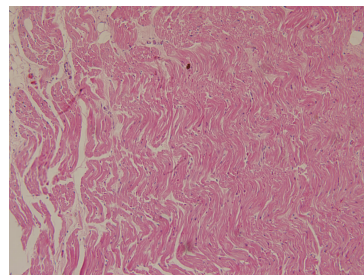
HRA 高位右房,LRA 低位右房,RAA 右心耳,HLA 高位左房,LLA 低位左房,LAA 左心耳,^a 与 S 组比较 $P<0.05$,^b 与 P 组比较 $P<0.05$



S 组



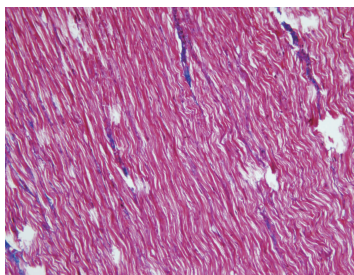
P 组



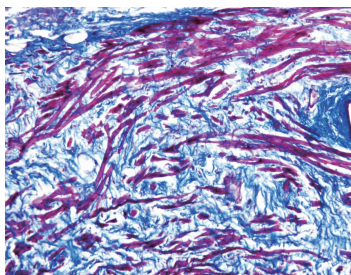
A 组

图 1 心房肌组织 HE 染色(200×)

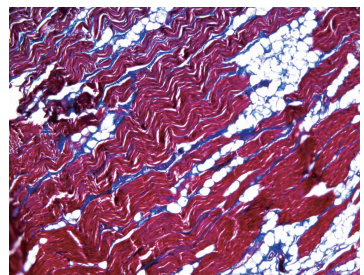
Fig 1 HE staining of atrial myocardium(200×)



S 组



P 组



A 组

图 2 心房肌组织 Masson 染色(200×)

Fig 2 Masson staining of atrial myocardium (200×)

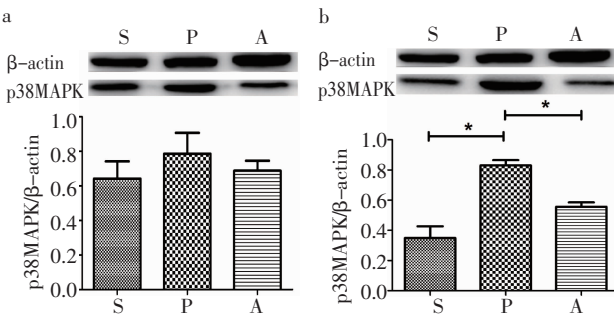
2.5 p38MAPK、磷酸化 p38MAPK 蛋白表达情况 与 S 组相比,P 组磷酸化 p38MAPK 蛋白水平明显升高 ($P<0.05$),使用 Ang-(1-7)干预后可使其降低($P<0.05$),但 3 组 p38MAPK 蛋白水平的变化未达到统计学意义,见表 5、图 3。

表 5 各组犬左心房各目的蛋白相对表达量平均值

Tab 5 Relative expression levels of proteins in the left atrium of each group

组别	p38MAPK	磷酸化 p38MAPK
S 组	0.64±0.22	0.35±0.17
P 组	0.79±0.27	0.83±0.08 ^a
A 组	0.69±0.10	0.56±0.07 ^b

^a 与 S 组比较 $P<0.05$,^b 与 P 组比较 $P<0.05$



a.p38MAPK 蛋白相对量;b.磷酸化 p38MAPK 蛋白相对量

图 3 Western blot 检测 p38MAPK、磷酸化 p38MAPK 蛋白表达情况
Fig 3 Western blot of p38MAPK and phosphorylated p38MAPK protein expression

3 讨论

心房颤动是临床上常见的一种以心房快速、无序的电活动为特征的心律失常,其对人体的危害主要为血栓栓塞和心功能损害。房颤可使心衰的患病率增加3倍并且加重心衰的症状^[2],在本实验中,两周的快速心房起搏就可使左室射血分数明显降低。房颤的病理生理改变主要包括心房的电重构和结构重构,电重构主要表现为心房有效不应期和动作电位时限缩短、动作电位传导速度减慢、不应期离散度增加等,结构重构则包括心房肌细胞退行性变和心肌间质纤维化等^[3],在我们的前期实验中已观察到快速心房起搏可使心房肌细胞离子通道发生改变^[4-5],本实验中通过快速心房起搏模拟房颤,两周后关闭心房起搏器,虽然各组犬窦性心律时的心室率变化没有意义,但是心房起搏组犬心房有效不应期缩短,房颤诱发率及持续时间升高,心肌细胞间纤维组织明显增多,符合房颤的病理生理改变,即房颤造模成功。

p38MAPK 是丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族的成员之一,在介导细胞生长、凋亡、炎症及应激反应等起到十分重要的作用^[6],并与心肌纤维化、心肌肥大、缺血再灌注损伤有关^[7-8]。p38MAPK 通路也参与了房颤的发生和维持,如在兔肺静脉肌袖中的研究发现,致房性心律失常作用主要通过激活 p38MAPK 信号通路^[9];与窦性心律相比,房颤患者心肌局部磷酸化 p38MAPK 水平明显升高,据此认为 MAPK 途径的激活可能是心房纤维化的分子基础^[10],p38MAPK 还可通过干预炎症因子及细胞外基质代谢、诱导细胞凋亡、激活成纤维细胞促进胶原沉积等参与心肌纤维化^[7]。在细胞水平已证明快速起搏可使心房肌细胞 L 型钙通道 α_{1c} 亚单位、Kv4.3 表达下降,磷酸化 p38MAPK 升高,特异性阻断 p38MAPK 可减轻这一变化^[11],即 p38MAPK 可能参与了电重构,本研究在在体实验水平也证实快速心房起搏所导致的心房重构伴随着 p38MAPK 磷酸化激活,而总 p38MAPK 水平并无差异,这可能因为外界刺激因素经多级传递使磷酸化激酶活化进而磷酸化激活 p38MAPK 蛋白成为有活性状态,活化后的 p38MAPK 蛋白才能调控多种转录因子的产生从而发挥作用^[6]。目前快速心房起搏与 p38MAPK 激活的具体调控机制尚不明确,但有研究表明 β_3 肾上腺素能受体在其中起到桥梁的作用^[12]。

RAS 系统与心血管疾病密切相关,其中的重要效应因子 Ang II 与 AT1R 结合可通过多种途径调控内皮细胞损伤、动脉硬化、心肌纤维化和炎症反应

等^[13]。Ang-(1-7)是 RAS 系统的另一活性物质,与 Ang II 的生理作用相反,其可抑制并改善多种心血管疾病所导致的心肌肥大和纤维化^[14],并在抗炎症反应中起到作用,如抗白细胞募集、降低促炎因子表达、增加抗炎因子表达等^[15]。在笔者的前期实验中,使用 Ang-(1-7)可以减轻快速心房起搏导致的离子通道改变,使电生理指标明显改善,也可通过降低 ACE、ERK1/ERK2 的表达,提高 ACE2 表达减轻心房肌纤维化^[5,16-17]。Ang-(1-7)也可干预 p38MAPK 通路,如 Ang II 可使人脐静脉血管内皮细胞 p38MAPK 蛋白磷酸化水平明显升高,细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)和 MCP-1 表达明显升高,而 Ang-(1-7)可通过 Mas 受体,减轻 p38MAPK 蛋白磷酸化水平从而逆转这一变化^[18]。在本实验的房颤模型中,Ang-(1-7)可延长心房有效不应期,降低房颤诱发率和持续时间,降低 p38MAPK 磷酸化激活,改善心肌纤维化,但这些作用是否经 Mas 受体及是否直接作用于 p38MAPK 通路还未得知。

在本实验中,通过快速右心房起搏建立房颤动物模型,可以观察到心房重构的表现,并且磷酸化 p38MAPK 蛋白水平显著升高。磷酸化 p38MAPK 激活后可能通过介导下游的细胞因子的表达而触发并加重心房重构,从而导致房颤的发生和持续,而给予 Ang-(1-7)干预后,心房重构改善,心房磷酸化 p38MAPK 蛋白表达水平显著降低,表明 Ang-(1-7)可能通过抑制心房 p38MAPK 激活发挥其抑制心房重构的作用。但是,心房重构与 p38MAPK 激活的具体关系及 Ang-(1-7)干预 p38MAPK 通路的具体机制目前尚不明确,需进行深入研究。

参考文献:

- [1] 张召才.心肌纤维化的研究进展[J].临床心血管病杂志,2004,20(1):58
- [2] Morin D P, Bernard M L, Madias C A, et al. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2016,91(12):1778
- [3] 王增夏,王贺,邱承杰,等.心房颤动发病机制的研究进展[J].中国医药导报,2018,15(15):26
- [4] 王学文.依那普利,厄贝沙坦和血管紧张素-(1-7)对快速心房起搏犬心房肌钠通道电流及其通道基因表达的影响[D].天津:天津医科大学,2010
- [5] 赵珺.血管紧张素-(1-7)对快速心房起搏犬心房重构的影响及其作用机制[D].天津:天津医科大学,2014
- [6] Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway[J].Cell Res, 2005,15(1):11
- [7] 赵金红.p38MAPK 信号通路与心脏重构关系的研究进展[J].医学综述,2013,19(13):2312

- [8] 彭晓波, 梁贵友.p38MAPK 与心肌缺血/再灌注损伤的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(18): 3537
- [9] Lu Y Y, Chen Y C, Kao Y H, et al. Extracellular matrix of collagen modulates arrhythmogenic activity of pulmonary veins through p38 MAPK activation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 59(2013): 159
- [10] Zhang D L, Liu X, Chen X Q, et al. Role of the MAPKs/TGF- β 1/ TRAF6 Signaling Pathway in Atrial Fibrosis of Patients with Chronic Atrial Fibrillation and Rheumatic Mitral Valve Disease[J]. Cardiol, 2014, 129(4):216
- [11] Cheng W, Zhu Y, Wang H D. The MAPK pathway is involved in the regulation of rapid pacing-induced Ionic Channel remodeling in rat atrial myocytes[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2677
- [12] Sheng L, Shen Q L, Huang K, et al. Upregulation of beta 3-adrenergic receptors contributes to atrial structural remodeling in rapid pacing induced atrial fibrillation canines[J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30(2): 372
- [13] Mehta P K, Griendling K K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(1): C82
- [14] Grobe J L, Mecca A P, Lingis M, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7)[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(2): H736
- [15] Simões E A, Silveira K D, Ferreira A J, et al. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis[J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(3): 477
- [16] 杨胜荣. 依那普利、依贝沙坦及血管紧张素-(1-7)对慢性房颤犬模型心房重构的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2008
- [17] 李杨, 王学文, 李健, 等. 依那普利、厄贝沙坦及血管紧张素-(1-7)对快速心房起搏犬血管紧张素转换酶的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(1): 65
- [18] Liang B, Wang X, Zhang N, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates angiotensin II-induced ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 expression via the MAS receptor through suppression of P38 and NF- κ B Pathways in HUVECs[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(6): 2472 (2018-12-21 收稿)

(上接第 449 页)

- [2] Nural S, Gunay E, Halici B, et al. Inflammatory processes and effects of continuous positive airway pressure (CPAP) in overlap syndrome[J]. Inflammation, 2013, 36(1): 66
- [3] Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea[J]. Psych Clin Neurosciences, 2002, 56(3): 311
- [4] Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K M, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep[J]. Sleep Breath Schlaf Atmung, 2013, 17(4): 1137
- [5] Dong Y, Geng Y, Li L, et al. Blocking follistatin-like 1 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. J Exper Med, 2015, 212(2): 235
- [6] Li M, Krishnaveni M S, Li C, et al. Epithelium-specific deletion of TGF- β receptor type II protects mice from bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Clin Invest, 2011, 121(1): 277
- [7] Nair D, Dayyat E A, Zhang S X, et al. Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19847
- [8] Passali D, Corallo G, Petti A, et al. A comparative study on oxidative stress role in nasal breathing impairment and obstructive sleep apnoea syndrome [J]. Acta otorinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale, 2016, 36(6): 490
- [9] Franklin K A, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population - a review on the epidemiology of sleep apnea[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(8): 1311
- [10] Drager L F, Brunoni A R, Jenner R, et al. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials[J]. Thorax, 2015, 70(3): 258
- [11] Hayakawa S, Ohashi K, Shibata R, et al. Association of Circulating Follistatin-Like 1 Levels with Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Healthy Men[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0153619
- [12] Sylva M, Li V S, Buffing A A, et al. The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis[J]. PLoS one, 2011, 6(8): e22616
- [13] Liu X, Liu Y, Yang Z, et al. Cell type specific expression of Follistatin-like 1 (Fstl1) in mouse embryonic lung development[J]. J Mol Histol, 2018
- [14] Mattiotti A, Prakash S, Barnett P, et al. Follistatin-like 1 in development and human diseases[J]. CMLS, 2018, 75(13): 2339
- [15] Fang Y, Zhang S, Li X, et al. Follistatin like-1 aggravates silica-induced mouse lung injury[J]. Sci Reports, 2017, 7(1): 399 (2018-11-27 收稿)