



(OSID码)

· 论著 ·

血清转化生长因子 β 和 Periostin 蛋白水平与非瓣膜性心房颤动的关系及其作用机制研究

任佩欣, 武亚琳, 樊钰, 林鑫, 杨慧宇

【摘要】 背景 Periostin 蛋白是一种高度保守的功能蛋白, 目前关于血清 Periostin 蛋白与非瓣膜性心房颤动关系的研究较少。目的 探讨血清转化生长因子 β (TGF- β)、Periostin 蛋白水平与非瓣膜性心房颤动的关系及其作用机制。方法 将 2018 年 3 月—2019 年 3 月山西医科大学第二医院收治的非瓣膜性心房颤动患者 61 例作为试验组, 另选取同期健康体检者 27 例为对照组。比较两组受试者性别、年龄、个人史 (包括吸烟、饮酒)、既往史 (包括高血压、糖尿病)、实验室检查指标 [总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、TGF- β 、Periostin 蛋白] 及左心房内径; 血清 TGF- β 、Periostin 蛋白水平及左心房内径间的相关性采用 Pearson 相关性分析; 非瓣膜性心房颤动影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。结果 试验组患者血清 TGF- β 、Periostin 蛋白水平高于对照组, 左心房内径大于对照组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF- β 水平与 Periostin 蛋白水平 ($r = 0.366$)、左心房内径 ($r = 0.302$) 呈正相关 ($P < 0.05$), Periostin 蛋白水平与左心房内径呈正相关 ($r = 0.320$, $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 TGF- β 水平 [OR = 1.001, 95%CI (1.000, 1.002)]、左心房内径 [OR = 0.780, 95%CI (0.682, 0.891)] 是非瓣膜性心房颤动的独立影响因素 ($P < 0.05$)。结论 非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF- β 水平与 Periostin 蛋白水平呈正相关, 且血清 TGF- β 水平是非瓣膜性心房颤动的独立影响因素, 进一步推测 TGF- β 可能通过促进 Periostin 蛋白分泌而导致心肌纤维化, 且二者还可能通过影响心房重构而引发非瓣膜性心房颤动。

【关键词】 心房颤动; 转化生长因子- β ; Periostin 蛋白; 关系

【中图分类号】 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.006

任佩欣, 武亚琳, 樊钰, 等. 血清转化生长因子 β 和 Periostin 蛋白水平与非瓣膜性心房颤动的关系及其作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (4): 23-27. [www.syxnf.net]

REN P X, WU Y L, FAN Y, et al. Relationship between serum levels of TGF- β and Periostin protein and non-valvular atrial fibrillation and its mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (4): 23-27.

Relationship between Serum Levels of TGF- β and Periostin Protein and Non-valvular Atrial Fibrillation and its Mechanism REN Peixin, WU Yalin, FAN Yu, LIN Xin, YANG Huiyu

Department of Cardiology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: YANG Huiyu, E-mail: yanghuiyu2010@126.com

【Abstract】 **Background** Periostin protein is a highly conserved functional protein. However, there are fewer research on Periostin protein and non-valvular atrial fibrillation. **Objective** To discuss the relationship between serum levels of TGF- β and Periostin protein and non-valvular atrial fibrillation and its mechanism. **Methods** A total of 61 cases of patients with non-valvular atrial fibrillation in Second Hospital of Shanxi Medical University from March 2018 to March 2019 as experimental group, and 27 healthy controls were selected as control group. Gender, age, personal history (including smoking, drinking), previous history (including hypertension, diabetes), laboratory indicators (including TC, TG, HDL, LDL, TGF- β , Periostin protein) and left atrial diameter were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation in serum TGF- β , Periostin protein and left atrial diameter; multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of non-valvular atrial fibrillation. **Results** Serum levels of TGF- β , Periostin protein in experimental group were higher than those in control group, left atrial diameter in experimental group was bigger than that in control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that, serum TGF- β level was positively

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81700407)

030000 山西省太原市, 山西医科大学第二医院心内科

通信作者: 杨慧宇, E-mail: yanghuiyu2010@126.com

correlated with Periostin protein ($r=0.366$), left atrial diameter ($r=0.302$), respectively ($P<0.05$), Periostin protein level was positively correlated with left atrial diameter ($r=0.320$, $P<0.05$) in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Multivariate Logistic regression analysis showed that, serum TGF- β level [$OR=1.001$, $95CI(1.000, 1.002)$], left atrial diameter [$OR=0.780$, $95CI(0.682, 0.891)$] were independent influencing factors of non-valvular atrial fibrillation($P<0.05$).

Conclusion Periostin protein is positively correlated with TGF- β in patients with non-valvular atrial fibrillation, and serum TGF- β level is influencing factor of non-valvular atrial fibrillation. It is further speculated that TGF- β may induce myocardial fibrosis by promoting secretion of Periostin protein, and they may also cause non-valvular atrial fibrillation by affecting atrial remodeling.

【Key words】 Atrial fibrillation; TGF- β ; Periostin protein; Relationship

心房颤动是一种室上性心律失常，可进一步引发心力衰竭、脑卒中等严重心脑血管疾病，进而增加病死率。近年心房颤动发病率逐年升高，心房心肌重构和电重构是导致心房颤动发生的主要原因^[1-2]，但其具体发病机制尚不完全明确。研究表明，转化生长因子 β (TGF- β) 可通过促进心肌纤维化而导致心肌重构，进而引发心房颤动^[3-7]。Periostin 蛋白是一种分泌型可溶性细胞外基质蛋白，分子量约为 93.3 kD，包括 1 个 4 次重复的束蛋白结构域、1 个信号序列、1 个 EMI 结构域及 1 个可变的 C 末端结构^[8]，其在组织纤维化过程中亦具有重要作用^[9-11]。研究表明，TGF- β 可与 Periostin 蛋白相互作用而促进心肌纤维化^[9, 12-14]，且血清 TGF- β 、Periostin 蛋白水平与瓣膜性心房颤动发生有关^[15]。本研究旨在探讨血清 TGF- β 、Periostin 蛋白水平与非瓣膜性心房颤动的关系及其作用机制，以期为非瓣膜性心房颤动的深入研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 3 月—2019 年 3 月山西医科大学第二医院收治的非瓣膜性心房颤动患者 61 例作为试验组，均符合《心房颤动：目前的认识和治疗的建议—2018》^[1]中的非瓣膜性心房颤动诊断标准，且至少 1 次心电图检查显示心房颤动。排除标准：(1) 合并甲状腺功能亢进或减退症者；(2) 合并肝肾功能不全者；(3) 因合并恶性肿瘤、心肌梗死、心包疾病、慢性阻塞性肺疾病、骨关节炎、创伤等而影响 Periostin 蛋白水平者。另选取同期健康体检者 27 例为对照组。所有受试者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 受试者均于晨起空腹抽取外周静脉血 5 ml，3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 12.4 cm)，留取血清并置于 -80 ℃冰箱中保存待测。采用酶法检测总胆固醇 (TC) 水平；采用甘油磷酸氧化酶 (GPO) - 过氧化物酶 (POD) 法检测血清三酰甘油 (TG) 水平；采用直接法检测高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 水平；采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测受试者血清 TGF- β 、Periostin 蛋白水平，试剂盒购自江苏酶免实业有限公司，具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

另采用超声心动图测定受试者左心房内径。

1.3 观察指标 比较两组受试者性别、年龄、个人史 (包括吸烟、饮酒)、既往史 (包括高血压、糖尿病)、实验室检查指标及左心房内径。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。计量资料分析采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用 t 检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；血清 TGF- β 、Periostin 蛋白水平及左心房内径间的相关性采用 Pearson 相关性分析；非瓣膜性心房颤动影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者临床资料比较 试验组患者血清 TGF- β 、Periostin 蛋白水平高于对照组，左心房内径大于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；两组患者男性比例、年龄、吸烟率、饮酒率、高血压发生率、糖尿病发生率及血清 TC、TG、HDL、LDL 水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$ ，见表 1)。

2.2 Pearson 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示，非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF- β 水平与 Periostin 蛋白水平 ($r=0.366$)、左心房内径 ($r=0.302$) 呈正相关 ($P<0.05$ ，见图 1、2)，Periostin 蛋白水平与左心房内径呈正相关 ($r=0.320$, $P<0.05$ ，见图 3)。

2.3 多因素分析 将表 1 中所有指标作为自变量，非瓣膜性心房颤动为因变量 (变量赋值见表 2) 行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，血清 TGF- β 水平、左心房内径是非瓣膜性心房颤动的独立影响因素 ($P<0.05$ ，见表 3)。

3 讨论

流行病学研究发现，心房颤动患病率、发病率与年龄、性别、地域及种族等有关，即年龄越大则心房颤动发生率越高；男性心房颤动发生率高于女性；与发达国家相比，发展中国家人群心房颤动发生率较低；与白种人、亚裔相比，黑种人心房颤动发生率最低，亚裔次之；汉族人较维吾尔族、哈萨克族心房颤动发生率高^[2]；此外，高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进症、吸烟、肥胖、久坐、阻塞性睡眠障碍等均会增加心房颤动发生风

表 1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

组别	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	个人史 [n (%)]		既往史 [n (%)]	
				吸烟	饮酒	高血压	糖尿病
对照组	27	11 (40.7)	62.2 ± 8.0	9 (33.3)	6 (22.2)	10 (37.0)	3 (11.1)
试验组	61	37 (60.7)	65.4 ± 11.9	17 (27.9)	16 (26.2)	31 (50.8)	11 (18.0)
$t(\chi^2)$ 值		2.994 ^a	1.515	0.268 ^a	0.160 ^a	1.429 ^a	0.253 ^a
P 值		0.084	0.134	0.604	0.689	0.232	0.615

组别	实验室检查指标 ($\bar{x} \pm s$)						左心房内径 ($\bar{x} \pm s$, mm)
	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TGF- β (ng/L)	Periostin 蛋白 (ng/L)	
对照组	4.19 ± 0.96	1.58 ± 0.89	1.10 ± 0.21	2.40 ± 0.80	3 682 ± 644	70.15 ± 5.99	31 ± 4
试验组	3.87 ± 1.03	1.49 ± 0.73	1.20 ± 0.31	2.18 ± 0.78	4 237 ± 618	74.27 ± 8.76	39 ± 6
$t(\chi^2)$ 值	-1.358	-0.523	1.498	-1.209	3.830	2.219	6.402
P 值	0.178	0.602	0.138	0.230	<0.001	0.029	<0.001

注: ^a为 χ^2 值; TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白, TGF- β = 转化生长因子 β

表 2 非瓣膜性心房颤动影响因素的变量赋值

Table 2 Variable assignment on influencing factors of non-valvular atrial fibrillation

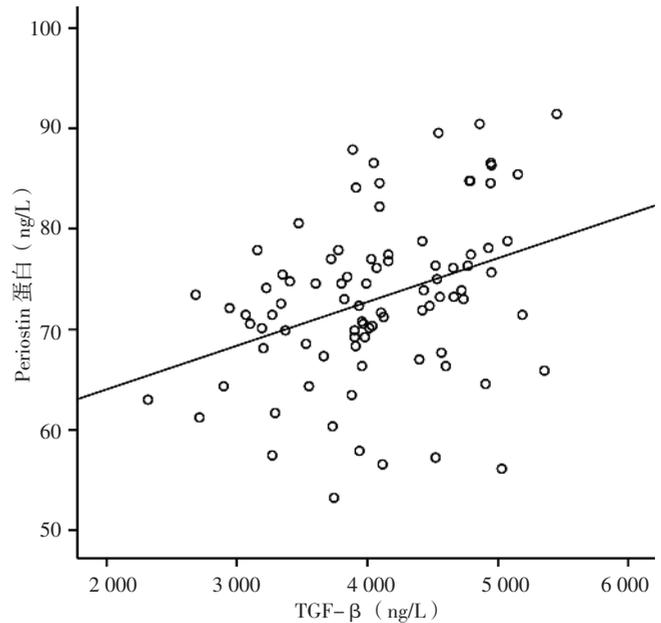
变量	赋值
性别	女 = 0, 男 = 1
年龄	实测值
吸烟史	无 = 0, 有 = 1
饮酒史	无 = 0, 有 = 1
高血压	无 = 0, 有 = 1
糖尿病	无 = 0, 有 = 1
TC	实测值
TG	实测值
LDL	实测值
HDL	实测值
TGF- β	实测值
Periostin 蛋白	实测值
左心房内径	实测值
非瓣膜性心房颤动	无 = 0, 有 = 1

表 3 非瓣膜性心房颤动影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of non-valvular atrial fibrillation

变量	β	SE	Wald χ^2 值	OR (95%CI)	P 值
TGF- β	0.001	0.001	5.303	1.001 (1.000, 1.002)	0.021
左心房内径	-0.249	0.068	13.271	0.780 (0.682, 0.891)	0.001

险^[1]。据调查,中国现阶段及未来 10 年心血管疾病发病率呈快速增长趋势^[16],因此仍需继续做好心血管疾病的公共卫生服务。目前心房颤动具体发病机制仍不明确,多认为心房心肌重构和电重构是心房颤动发生、发展的主要机制^[1]。心房颤动可分为瓣膜性心房颤动和非瓣膜性心房颤动,其中瓣膜性心房颤动指在风湿性左



注: TGF- β = 转化生长因子 β

图 1 非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF- β 水平与 Periostin 蛋白关系的散点图

Figure 1 Scatter plot for relationship between serum TGF- β and Periostin protein in patients with non-valvular atrial fibrillation

房室瓣狭窄、机械/生物瓣膜置换、左房室瓣修复等情况下发生心房颤动,而高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进症、吸烟、肥胖、久坐、阻塞性睡眠障碍、心力衰竭、心肌缺血等是导致非瓣膜性心房颤动发生风险升高的主要因素^[1]。

TGF- β 因可使成纤维细胞表型发生改变而得名,其可通过 TGF- β /Smads 信号通路导致心肌纤维化,进而引起心房颤动^[7]。研究表明,血管紧张素 II (Ang II)、微小 RNA (miRNA)、转化生长因子 β III 型受体 (TGF- β R III)、NLRP3 炎性小体、辅肌动蛋

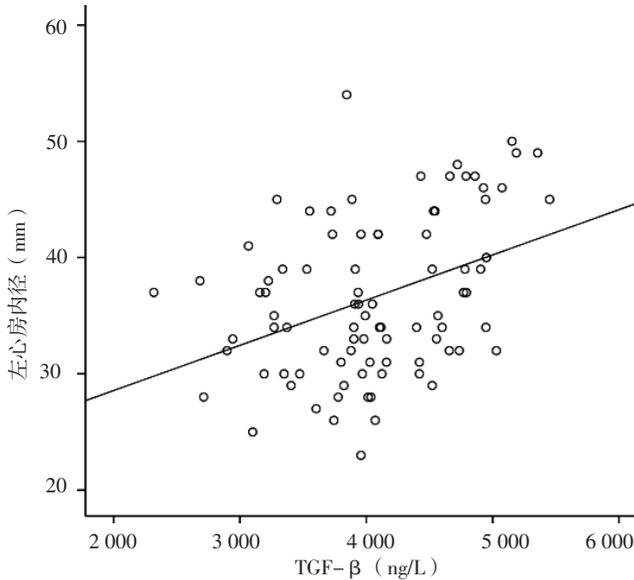


图2 非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF-β 水平与左心房内径关系的散点图

Figure 2 Scatter plot for relationship between serum TGF-β and left atrial inner diameter in patients with non-valvular atrial fibrillation

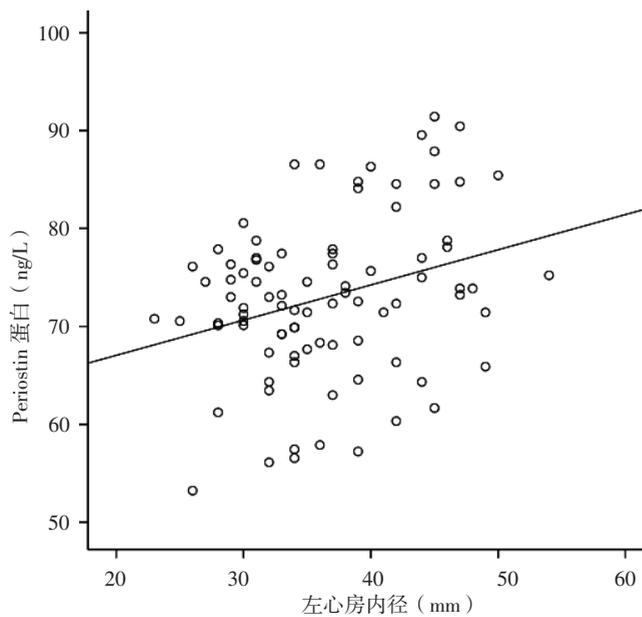


图3 非瓣膜性心房颤动患者血清 Periostin 蛋白水平与左心房内径关系的散点图

Figure 3 Scatter plot for relationship between serum Periostin protein and left atrial inner diameter in patients with non-valvular atrial fibrillation

白 2 (α -Actinin-2)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (NOX4) 及羟脯氨酸 (HYP) 等均可通过 TGF-β /Smads 信号通路而导致心房颤动^[7, 17]，而血清 TGF-β 水平可预测射频消融术后心房颤动复发风险^[15]。Periostin 蛋白是一种高度保守的功能蛋白，早在 1993 年就被日本学者在小鼠成骨细胞系中发现，之后在其他组织细胞中亦发现 Periostin 蛋白水平^[18]，但

在正常成年人心脏中并未发现 Periostin 蛋白，而于心肌梗死^[19]、心肌纤维化^[20]患者中发现。研究表明，血清 TGF-β 可与 Periostin 蛋白相互作用而促进心肌纤维化^[9, 12-14]，但目前关于非瓣膜性心房颤动与 Periostin 蛋白关系的相关研究较少，故本研究通过检测非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF-β、Periostin 蛋白水平，进一步探讨其作用机制。

本研究结果显示，试验组患者血清 TGF-β、Periostin 蛋白水平高于对照组，且非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF-β 水平与 Periostin 蛋白水平呈正相关，推测 TGF-β 可通过促进 Periostin 蛋白分泌而导致心肌纤维化，进而引发非瓣膜性心房颤动，并进一步推测血清 TGF-β、Periostin 蛋白联合检测有望成为非瓣膜性心房颤动及其靶器官损伤的预测指标。心房颤动患者左心房内径增大与心房重构密切相关，且与心房颤动相关并发症及导管消融术后复发风险增加相关^[1]。本研究结果显示，试验组患者左心房内径大于对照组，且非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF-β、Periostin 蛋白与左心房内径呈正相关，推测 TGF-β、Periostin 蛋白可能通过影响心房重构而引发非瓣膜性心房颤动。本研究结果显示，除传统因素左心房内径外，血清 TGF-β 水平是非瓣膜性心房颤动的独立影响因素，与 WU 等^[15]研究结果一致。

综上所述，非瓣膜性心房颤动患者血清 TGF-β 水平与 Periostin 蛋白水平呈正相关，且血清 TGF-β 水平是非瓣膜性心房颤动的独立影响因素，进一步推测 TGF-β 可能通过促进 Periostin 蛋白分泌而导致心肌纤维化，且二者还可能通过影响心房重构而引发非瓣膜性心房颤动；但本研究纳入样本量少、随访时间短，仍有待大样本量、多中心联合研究进一步验证结果；本研究未从分子机制方面验证血清 TGF-β 水平与 Periostin 蛋白水平及二者与非瓣膜性心房颤动间的具体分子机制，仍有待于通过细胞及动物实验进行验证。

作者贡献：杨慧宇进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析，文章的质量控制及审校，并对文章整体负责，监督管理；任佩欣、武亚琳、樊钰、林鑫进行数据收集、整理、分析；任佩欣进行结果分析与解释，负责撰写论文及论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议—2018 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4): 315-368. DOI: 10.13333/j.cnki.cjcpe.2018.04.001.

[2] 马长生. 房颤的流行病学进展 [J]. 医学与哲学, 2016, 37(11B): 8-9, 26. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.11b.03.

MA C S. Epidemiology of atrial fibrillation [J]. Medicine & Philosophy, 2016, 37(11B): 7-9, 26. DOI: 10.12014/

- j.issn.1002-0772.2016.11b.03.
- [3] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8 (5): a021873. DOI: 10.1101/cshperspect.a021873.
- [4] YU B, LI W, AL F, et al. MicroRNA-33a deficiency inhibits proliferation and fibrosis through inactivation of TGF- β /Smad pathway in human cardiac fibroblasts [J]. *Pharmazie*, 2017, 72 (8): 456-460. DOI: 10.1691/ph.2017.7561.
- [5] 兰蓓蓓, 王娟娟, 邵联波, 等. 间充质干细胞来源的外泌体通过 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路抑制高糖诱导的成纤维细胞转分化 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39 (7): 916-925. DOI: 10.11844/cjcb.2017.07.0084.
- LAN B B, WANG J J, SHAO L B, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome inhibits high glucose-induced fibroblasts transdifferentiation via TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2017, 39 (7): 916-925. DOI: 10.11844/cjcb.2017.07.0084.
- [6] NAGPAL V, RAI R, PLACE A, et al. Abstract 199: specific microRNAs regulate cardiac fibroblast-to-myofibroblast transition and fibrosis [J]. *Circulation Research*, 2014, 115: A199.
- [7] 梁宇明, 何燕. 转化生长因子 β /Smads 信号通路激活致心房颤动相关机制的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (5): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.024.
- LIANG Y M, HE Y. Research progress on related mechanism of atrial fibrillation caused by activation of TGF- β /Smads signaling pathway [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27 (5): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.024.
- [8] HORIUCHI K, AMIZUKA N, TAKESHITA S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta [J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14 (7): 1239-1249. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1239.
- [9] MAEL-AININ M, ABED A, CONWAY S J, et al. Inhibition of periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (8): 1724-1736. DOI: 10.1681/ASN.2013060664.
- [10] LIU W, ZI M, TSUI H, et al. A novel immunomodulator, FTY-720 reverses existing cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by targeting NFAT (nuclear factor of activated T-cells) signaling and periostin [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (4): 833-844. DOI: 10.1161/circheartfailure.112.000123.
- [11] LORTS A, SCHWANKEKAMP J A, BAUDINO T A, et al. Deletion of periostin reduces muscular dystrophy and fibrosis in mice by modulating the transforming growth factor- β pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (27): 10978-10983. DOI: 10.1073/pnas.1204708109.
- [12] SEN K, LINDENMEYER M T, GASPERS A, et al. Periostin is induced in glomerular injury and expressed de novo in interstitial renal fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179 (4): 1756-1767. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.002.
- [13] SIDHU S S, YUAN S P, INNES A L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (32): 14170-14175. DOI: 10.1073/pnas.1009426107.
- [14] BUTCHER J T, NORRIS R A, HOFFMAN S, et al. Periostin promotes atrioventricular mesenchyme matrix invasion and remodeling mediated by integrin signaling through Rho/PI 3-kinase [J]. *Dev Biol*, 2007, 302 (1): 256-266. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.09.048.
- [15] WU H, XIE J, LI G N, et al. Possible involvement of TGF- β /periostin in fibrosis of right atrial appendages in patients with atrial fibrillation [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (6): 6859-6869.
- [16] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34 (3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- HU S S, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2019, 34 (3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [17] 邹平, 吴丹, 吴立玲, 等. Ang II 促进成年大鼠心脏成纤维细胞 periostin 表达的信号通路研究 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38 (16): 3265-3269, 3272.
- ZOU P, WU D, WU L L, et al. Effect of angiotensin II on periostin mrna expression and its related signal mechanism in adult rat cardiac fibroblasts [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2011, 38 (16): 3265-3269, 3272.
- [18] IEKUSHI K, TANIYAMA Y, AZUMA J, et al. Novel mechanisms of valsartan on the treatment of acute myocardial infarction through inhibition of the antiadhesion molecule periostin [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (6): 1409-1414. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.080994.
- [19] STANTON L W, GARRARD L J, DAMM D, et al. Altered patterns of gene expression in response to myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2000, 86 (9): 939-945. DOI: 10.1161/01.res.86.9.939.
- [20] LADAGE D, YANIZ-GALENDE E, RAPT K, et al. Stimulating myocardial regeneration with periostin Peptide in large mammals improves function post-myocardial infarction but increases myocardial fibrosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e59656. DOI: 10.1371/journal.pone.0059656.

(收稿日期: 2020-01-03; 修回日期: 2020-03-04)

(本文编辑: 李越娜)