

The Progress of Research on Myocardial Fibrosis and microRNA-21 Induced by Radiotherapy

Yan Yang¹, Weiwei Ouyang^{1,2*}, Shengfa Su^{1,2}, Yan Wan¹, Zhu Ma^{1,2}, Qingsong Li^{1,2}, Yu Wang^{1,2}, Daxian Luo^{1,2}, Yichao Geng^{1,2}, Bing Lu^{1,2}

¹Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Department of Thoracic Oncology, Guizhou Cancer Hospital, Guiyang Guizhou

²Teaching and Research Section of Oncology, Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou
Email: 527097591@qq.com, *ouyangww103173@163.com, lbgy-maaaa@163.com

Received: Aug. 28th, 2018; accepted: Sep. 18th, 2018; published: Sep. 25th, 2018

Abstract

A certain dose of radiation in all or part of the heart can cause pericardial disease, myocardial fibrosis, coronary artery disease, and heart conduction system damage. Myocardial fibrosis is an important pathological process in the development of radiation-induced heart disease (RIHD). A number of studies have confirmed that miR-21 can accelerate the progression of fibrosis and abnormal expression in fibrotic tissues. This article will summarize the mechanism of myocardial fibrosis, path physiology and the relationship between miR-21 and myocardial fibrosis and provide a theoretical basis for the clinical treatment and prevention of radioactive heart damage.

Keywords

RIHD, Fibroblasts, Myocardial Fibrosis, miR-21

放疗所致的心肌纤维化与microRNA-21的研究进展

杨艳¹, 欧阳伟炜^{1,2*}, 苏胜发^{1,2}, 万艳¹, 马筑^{1,2}, 李青松^{1,2}, 王羽^{1,2}, 罗大先^{1,2}, 耿一超^{1,2}, 卢冰^{1,2}

¹贵州医科大学附属医院肿瘤科, 贵州省肿瘤医院肿瘤科, 贵州 贵阳

²贵州医科大学肿瘤学教研室, 贵州 贵阳

Email: 527097591@qq.com, *ouyangww103173@163.com, lbgy-maaaa@163.com

*通讯作者。

文章引用: 杨艳, 欧阳伟炜, 苏胜发, 万艳, 马筑, 李青松, 王羽, 罗大先, 耿一超, 卢冰. 放疗所致的心肌纤维化与microRNA-21的研究进展[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2018, 7(4): 61-67. DOI: 10.12677/acrpo.2018.74010

收稿日期：2018年8月28日；录用日期：2018年9月18日；发布日期：2018年9月25日

摘要

心脏全部或部分受到一定剂量射线照射，会导致一系列的心功能的损害如心包疾患、心肌纤维化、冠状动脉病变及心脏传导系统损伤等。心肌纤维化是放射性心脏损伤发生发展的重要病理过程。目前多项研究已证实miR-21可加快纤维化进程且在纤维化的组织中异常表达。本文将对心肌纤维化发生机制、病理生理及miR-21与心肌纤维化关系进行阐述，为临床防治放射性心脏损伤提供一定的理论基础。

关键词

放射性心脏损伤，成纤维细胞，心肌纤维化，miR-21

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前恶性肿瘤治疗的主要手段之一为放疗。随着恶性肿瘤治疗手段改善，肿瘤患者生存时间延长，由放射治疗所带来的放射性心脏损伤、放射性肺损伤等问题日益突出。放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease, RIHD)是指心脏全部或部分受到一定剂量的辐射所致的心包疾患、心肌纤维化、冠状动脉病变及心脏传导系统损伤等不良并发症，多发生于纵隔及胸部肿瘤放疗中。且已成为恶性淋巴瘤、乳腺癌及胸部恶性肿瘤患者放疗后重要的非癌性死亡原因之一。放射性心脏损伤通常出现在心脏照射后的数年至数十年[1]。研究表明既往接受胸部放疗的患者发生冠心病、心脏瓣膜病、心包疾患及血管疾病的概率明显增大，且通常发生于放疗后 10~15 年里[2]。在对发生纤维化器官的研究中均发现 miR-21 表达异常。因此表明 miR-21 与纤维化的形成有联系，目前其发生机制正在研究中。本文将对放疗所致的心肌纤维化及 miR-21 所致的心脏纤维化之间的潜在作用机制做出综述。

2. 放疗所致的心肌纤维化研究现状与病理机制

放射相关性心肌纤维化通常无症状，但确诊时间较晚至少在放疗 10 年后。RIHD 将导致心肌重构、心功能受损、心包疾患、血管病变等，其病理机制尚不清楚，目前临床上尚未有可以防治放射性心肌纤维化的有效手段[3] [4]。在反应的早期主要由放疗产生的活性氧物质导致 DNA 断裂，从而引起的炎症及炎症级联反应，最后直接损伤血管。急性炎症环境启动纤维化的进程，最终引起放射性心脏晚期表现[5]。William Pusey 报道了一例在 1902 年第一次使用放疗(RT)成功治疗霍奇金淋巴瘤(HL) [6]。从那以后，RT 已经发展成为一系列 HL 治疗方法的一种[7]。在接受 RT 治疗的 HL 长期幸存者中，心血管疾病(CVD)是最常见的死因之一[8]。在一项研究中，超过 30 Gy 的放疗剂量增加了心血管疾病发生的风险[9]。一项基于冠状动脉事件在 1958 年至 2001 年期间接受放射疗法治疗浸润性乳腺癌的女性人群的病例对照研究报告，治疗后缺血性心脏病发病率与心脏的平均剂量成正比，相对风险每 Gy 增加 7.4% [10]。目前研究发现 RIHD 所致心肌纤维化是一个复杂的涉及多种分子机制、细胞信号通路及多器官组织参与过程，以早期炎症和内皮损伤等因素所致纤维母细胞转化和持续激活为核心。Judge [11]等发现成纤维细胞遭受电

离辐射后由正常完成分化需 25~35 个细胞分裂周期, 缩短为 3~4 个细胞分裂周期即可完成。这使纤维母细胞分化成熟的时间较正常细胞明显加快。Baluna [12] [13] 等对细胞研究表明, 内皮细胞粘附分子和趋化因子的上调是正常和辐射诱导的动脉粥样硬化的第一步, 导致单核细胞附着, 转移并最终形成泡沫细胞。氧化应激, 内皮细胞粘附分子水平升高, 血管炎症和细胞衰老都是正常衰老过程的结果[14], 但在包括心脏[15]在内的受照组织[16]在早期即可观察到, 表明其增强和加速这些分子进程。在对大鼠照射几分钟后, 可使受照射血管内皮细胞损伤, 分泌粘附分子及生长因子导致急性炎症反应, 激活炎症细胞分泌促纤维化因子[5]。组织在接受照射数小时后, 促纤维化因子如血小板源性生长因子、TGF- β 、碱性成纤维生长因子、胰岛素样生长因子及结缔组织生长因子都被释放出来[5]。心脏在接受放射治疗后, 主要组织结构改变有: 1) 心肌细胞变性、炎症及纤维化。心脏组织接受照射后可能导致激肽-缓激肽系统激活, 引起毛细血管通透性增高, 炎症细胞聚集, 纤维渗出。在对动物心脏进行照射后, 研究发现射线可导致其内皮细胞功能障碍、血管通透性增加, 心肌间质及血管周围等发生急性炎症表现, 组织学可观察到心尖及二尖瓣被大量炎症细胞浸润[17] [18]。对大鼠进行心脏照射, 可以观察到左室心肌间炎症细胞增多、心内膜下泡沫细胞集聚、纤维蛋白渗出现象[19]。2) 毛细血管受损主要表现为内皮细胞受损, 导致心肌供血不足, 从而引起一系列的心肌疾患。内皮功能障碍, 导致血栓抗性丧失和粘附分子和细胞因子表达增加, 有助于形成促纤维化和促炎症的环境, 这是辐射诱导的组织损伤的常见的途径[20] [21]。3) 线粒体功能异常: 心脏接受照射后, 组织氧代谢异常, 线粒体功能改变, 导致供能系统异常, 从而引起心脏组织坏死、凋亡增加。

3. 放射性心肌纤维化

3.1. 心脏成纤维细胞

成纤维细胞(Cardiac fibroblasts, CF)是疏松结缔组织中最主要的细胞, 也是细胞外基质的重要组成成分。目前认为成纤维细胞来源于多条途径并参与心脏纤维化, 被认为是心肌重构过程中的重要机制[22]。目前主要来源如下: ① 心脏原位细胞增殖: CF 在心脏细胞各组分中所占比例较高[23]; ② 骨髓源性: 在外界一定刺激因素下, 骨髓中的干祖细胞可进入血液循环并向心脏归巢[24]; ③ 心外膜上皮细胞源性: 在某些因素作用下, 上皮细胞可逐渐丢失上皮表型, 并获得间质细胞表型, 这一过程被称为上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) [25]; ④ 内皮间质转化来源: 内皮细胞在一定病理因素的刺激下可转化为间质细胞, 称为内皮间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)。成纤维细胞在不同的物理、化学因子、生物因子等刺激下, 通过不同途径进行增殖并形成纤维网状结构等修护及填充受损组织及器官。

3.2. 心脏成纤维细胞参与心肌纤维化的机制

心肌纤维化是 RIHD 的重要病理过程, 也是其终末阶段。目前认为纤维化的起始反应是急性炎症, 随后导致上调纤维化相关基因表达的细胞信号转导、氧环境改变等是纤维化长期持续的关键因素[26]。心脏成纤维细胞在心肌梗死、神经体液因子等刺激下可病理性增生并转化成为肌成纤维细胞[27]。肌成纤维细胞在多种炎症因子及细胞因子的介导下, 迅速迁移并加快增殖, 合成大量细胞外基质, 其中最主要的是 I 型和 III 型胶原蛋白[28]。I 型胶原占心肌胶原 80%, III 型胶原占心肌胶原 11%, I 型及 III 型胶原比例失调及过度增殖导致胶原过度沉积, 从而参与纤维化过程。心肌纤维化是多种细胞因子相互作用结果, 目前已证实转化生长因子(transforming growth factors beta1, TGF- β) β 、TNF-d、IL-6 等因子参与了心肌纤维化的过程[29] [30]。其中转化生长因子 TGF- β 1 是目前发现与纤维化较为密切的细胞分子之一, 其可促进细胞的增值、分化及胶原的合成, 抑制胶原的降解。TGF- β -Smads 通路是由: TGF- β 超家族、TGF- β

受体及 Smads 蛋白共同组成。对小鼠成纤维细胞进行体外照射,发现通过活化下游 Smad 信号通路导致 TGF- β 1 及 COL-1 基因激活并表达,促进成纤维细胞增殖及纤维化的发生[31]。Kania [32]等通过研究自身免疫性心肌炎小鼠模型,发现应用 TGF- β 中和抗体可明显减少其向成纤维细胞转化。成纤维细胞还可以生成具有降解细胞外基质的基质金属蛋白酶(MMP)和金属蛋白酶组织抑制因子(TIM)。目前 MMP 亚型中 MMP1、MMP3、MMP8、MMP13、MMP2、MMP9、MMP12、MMP28 和 MT1-MMP/MMPI4 参与纤维化过程[33]。TIMP 含 4 种亚型,其中 TIMP1 在病理状态的肝脏中表达量较高。MMP 和 TIMP 之间的平衡是维持细胞外基质动态平衡的重要因素[34]。MMP 升高可降解胶原蛋白并被纤维间质取代而加重纤维化形成。TIMP 表达下降则加重纤维化形成。研究证实 TIMP 可抑制慢性心力衰竭小鼠模型中心房纤维化[35]。

4. microRNA-21 与纤维化的形成

4.1. microRNA-21

MicroRNAs 是一种有 21~29 个核苷酸非编码 RNA。MicroRNA 是核苷酸组成的短片段 RNA,在机体内主要通过抑制 mRNA 转录或促 mRNA 降解来行使负向调控基因表达的功能。microRNA-21 是 microRNAs (miRNAs)家族中的成员之一,普遍存在于脊椎动物中的单基因编码的 miRNA。人类 miR-21 基因定位于 13 号染色体短臂 23 区 2 带(17q23.2)。Mir-21 的生成调节主要发生在两个水平。一是转录水平(pri-miRNA 的生成)。二是转录后水平调节。

4.2. microRNA-21 与纤维化

近来一些研究逐渐认为 miR-21 参与纤维化的发展过程,其与肝脏,肾脏,心脏,肺和皮肤的纤维化进程呈正相关[36] [37] [38] [39]。microRNA-21 在心脏组织中的心肌细胞、心脏成纤维细胞、血管平滑肌细胞及血管内皮细胞中均有表达,并通过多种机制参与了心脏纤维化过程。目前研究发现其可通过多个途径参与纤维化进程。

4.2.1. SPRY1 在 microRNA-21 促纤维化中的作用

Spry 蛋白是在果蝇中被发现,是 RAS/MAPK 信号通路特异性抑制蛋白。SPRY 家族包括 SPRY1、SPRY2、SPRY3、SPRY4,它们都有不同的功能,其中 SPRY1 被发现是 microRNA-21 直接靶基因并介导其直接参与心肌纤维化过程。Thum 等[40]发现 Spry1 可以负性调控细胞外调节蛋白激酶-丝裂原活化蛋白激酶(extracellular regulated protein kinesis-mitogen activated protein kinesis, ERK-MAPK)信号通路,促进纤维化。通过注射特定作用于 miR-21 的化学修饰的反义寡核苷酸到小鼠体内,并在横向主动脉缩窄导致的左心室压力超载的条件下,发现 Spry1 表达水平升高,丝裂原活化蛋白(mitogen activated protein, MAP)激酶活化以及纤维化。李红芳等[41]膜蛋白 Spry1 过表达或基因敲除对血管平滑肌细胞 MAPK 的调节作用)通过采用 spry1 在原代培养的 vsMc 中条件性过表达或条件性敲除,发现 Spry1 过表达对静息状态或激活状态的 R-afERK1/2 和 P38MAPK 通路具有明显的抑制作用,可抑制 ERK 和 P38 磷酸化,而 spry1 基因敲除则无影响。

4.2.2. microRNA-21 与 TGF- β 在纤维化中的作用

TGF- β -Smads 信号通路是介导心肌纤维化的重要通路,Smad 蛋白是 TGF- β 信号传导的介质,并且在 ECM 合成和沉积的调节中起主要作用。Yang 等[42]的研究也表明调节 TGF- β 信号通路和 miR-21 的表达能增强 PI3K α 信号通路,降低心肌纤维化。TGF- β 也能诱导内皮细胞向间质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT)。Smad7 是拮抗或抑制 Smads,并且已被认为可以抑制 TGF- β 信号传导途径。

Li等[43]设计了 miR-21 和 Smad7 之间具有突变结合位点的载体,结果证实 Smad7 是 miR-21 的直接靶标,其可以结合 Smad7 mRNA 的 3'-UTR 区域并沉默其翻译。在该信号传导网络中, Smad7 是控制下游蛋白磷酸化并影响 ECM 合成的关键蛋白。当 miR-21 被敲除时, Smad7 被上调,随后 p-Smad2/3 减少。从而导致 TGF- β -Smads 信号通路受阻,影响纤维化形成。

TGF- β 受体 III (TGF- β RIII)是一种 TGF- β 超家族的辅助受体,它在介导和调节 TGF- β 的信号转导具有重要的作用。MiR-21 可直接或间接负性调节转化生长因子 β 受体 III 的表达来参与心肌纤维化的病理进程。Liang 等[44]研究证实 TGF- β RIII型受体负性调控 TGF- β 信号通路,同时发现在小鼠心肌梗死边缘区的 TGF- β 和 miR-21 表达上调,而 TGF- β RIII型受体表达下调,且证实 TGF- β RIII是 miR-21 的靶基因,过表达 TGF- β RIII能抑制 miR-21 的表达和降低成纤维细胞合成胶原蛋白。表明在 miR-21 与 TGF- β RIII存在一个循环通路在心肌纤维化过程中发挥重要作用。

4.2.3. PTEN 与 microRNA-21 在纤维化中的作用

PTEN 是 1997 年发现的小分子基因,全长约 200 kb。定位于人 10 号染色体 q23.3 区,它属于酪氨酸氨基酸磷酸酯酶家族。PTEN 的功能包括控制肿瘤的生长、调控血管生长以及调控细胞周期等。Lorenzen 等[45]研究发现,在血管紧张素 II 介导的心肌纤维化中,PTEN 和 Smad7 作为 microRNA-21 的靶点,诱导心肌纤维化。Roy 等[46]研究心肌缺血再灌注时发现 PTEN 是 microRNA-21 的一个目的靶基因, microRNA-21 在心肌成纤维细胞内通过转录后水平降低 PTEN 的表达水平,进而参与心肌梗死后梗死区域胶原代谢及心肌纤维化的发生。microRNA-21 表达的升高可导致磷酸酶和张力蛋白同系物(PTEN)通路激活,基质金属蛋白酶 2 (MM-P2)的表达上升。

5. 展望

RIHD 的心肌纤维化发生发展是一个缓慢且多种因素及机制参与过程,目前对于其病理机制研究尚不清楚。目前对放射性心肌损伤研究从细胞水平到动物水平,且发现多种机制参与其病理过程,但仍无统一且确切的结论。且放射所致心脏损伤发生时间缓慢,发病早期无任何症状将为其进一步治疗带来困难。目前仍未寻找到预防及逆转其损伤的方法。

基金项目

贵州省科技厅课题(黔科合 LH 字[2014]7135); 贵州省教育厅创新群体重大项目(黔教合 KY[2016]032)。

参考文献

- [1] Tapio, S. (2016) Pathology and Biology of Radiation-Induced Cardiac Disease. *Journal of Radiation Research*, **57**, 439-448. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrw064>
- [2] Lee, C.K., Aeppli, D. and Nierengarten, M.E. (2000) The Need for Long-Term Surveillance for Patients Treated with Curative Radiotherapy for Hodgkin's Disease: University of Minnesota Experience. *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, **48**, 169-179. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00647-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00647-7)
- [3] Boerma, M. and Hauer-Jensen, M. (2010) Potential Targets for Intervention in Radiation-Induced Heart Disease. *Current Drug Targets*, **11**, 1405-1412. <https://doi.org/10.2174/1389450111009011405>
- [4] Ramyar, A., Shafiei, M., Moazzami, K., et al. (2010) Severe Valvular Toxicity and Pericarditis Early after Radiation Therapy in a Patient Treated for Hodgkin's Lymphoma. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **52**, 423-425.
- [5] Crowe, R., Vale, J., Trott, K.R., Soediono, P., et al. (1996) Radiation-Induced Changes in Neuropeptides in the Rat Urinary Bladder. *Journal of Urology*, **156**, 2062-2066. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65436-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65436-3)
- [6] Pusey, W.A. (1902) Cases of Sarcoma and of Hodgkin's Disease Treated by Exposures to x-Rays—A Preliminary Report. *JAMA*, **XXX VIII**, 166-169. <https://doi.org/10.1001/jama.1902.62480030024001h>

- [7] Specht, L., Yahalom, J., Illidge, T., *et al.* (2014) Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics*, **89**, 854-862. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.005>
- [8] Ng, A.K., Bernardo, M.P., Weller, E., *et al.* (2002) Long-Term Survival and Competing Causes of Death in Patients with Early-Stage Hodgkin's Disease Treated at Age 50 or Younger. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 2101-2108. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.021>
- [9] Hancock, S.L., Tucker, M.A. and Hoppe, R.T. (1993) Factors Affecting Late Mortality from Heart Disease after Treatment of Hodgkin's Disease. *JAMA*, **270**, 1949-1955. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510160067031>
- [10] Darby, S.C., Ewertz, M., McGale, P., *et al.* (2013) Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 987-998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
- [11] Judge, L., Owens, K.M., Pollock, S.J., *et al.* (2015) Ionizing Radiation Induces Myofibroblast Differentiation via Lactate Dehydrogenase. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **309**, L879-L887. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00153.2015>
- [12] Baluna, R.G., Eng, T.Y. and Thomas, C.R. (2006) Adhesion Molecules in Radiotherapy. *Radiation Research*, **166**, 819-831. <https://doi.org/10.1667/RR0380.1>
- [13] Hallahan, D., Kuchibhotla, J. and Wyble, C. (1996) Cell Adhesion Molecules Mediate Radiation-Induced Leukocyte Adhesion to the Vascular Endothelium. *Cancer Research*, **56**, 5150-5155.
- [14] El Assar, M., Angulo, J. and Rodriguez-Manas, L. (2013) Oxidative Stress and Vascular Inflammation in Aging. *Free Radical Biology & Medicine*, **65**, 380-401. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.003>
- [15] Schofield, P.N. and Garciabernardo, J. (2007) Radiation, Oxidative Stress and Senescence; the Vascular Endothelial Cell as a Common Target. *Nato Security Through Science*, 325-334. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6335-0_22
- [16] McMillan, T.J., *et al.* (2010) Circulatory Disease Risk Report on the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Health Protection Agency, Health Protection Agency, London.
- [17] Grsesi, Z.M., Serin, M., *et al.* (2014) Histopathological Evaluation of Melation as a Protective Agent in Heart Injury Induced by Radiation in a Rat Model. *Pathology Research and Practice*, **210**, 863-871. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.08.006>
- [18] Schultzhector, S. and Trott, K.R. (2007) Radiation-Induced Cardiovascular Diseases: Is the Epidemiologic Evidence Compatible with the Radio Biologic Data? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **67**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.071>
- [19] Lauk, S., Kiszal, Z., Buschmann, J., *et al.* (1985) Radiation-Induced Heart Disease in Rats. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **11**, 801-808. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90314-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90314-1)
- [20] Hopewell, J.W., Calvo, W., Jaenke, R., *et al.* (1993) Microvasculature and Radiation Damage. *Recent Results in Cancer Research*, **130**, 1-16. https://doi.org/10.1007/978-3-642-84892-6_1
- [21] Wang, J., Boerma, M., Fu, Q., *et al.* (2007) Significance of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Early and Delayed Radiation Enteropathy. *World Journal of Gastroenterology*, **13**, 3047-3055. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i22.3047>
- [22] Zeisberg, E.M. and Kalluri, R. (2010) Origins of Cardiac Roblasts. *Circulation Research*, **107**, 1304-1312.
- [23] Anerjee, I., Price, R.L., *et al.* (2007) Determination of Cell Types and Numbers during Cardiac Development in the Neonatal and Adult Rat and Mouse. *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, **293**, H1883-H1891. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00514.2007>
- [24] 尹翔, 郭晓纲. 骨髓来源的循环纤维细胞及其与心肌纤维化的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(6): 539-542.
- [25] Greenburg, G. and Hay, E.D. (1982) Epithelia Suspended in Collagen Gels Can Lose Polarity and Express Characteristics of Migrating Mesenchymal Cells. *The Journal of Cell Biology*, **95**, 333-339. <https://doi.org/10.1083/jcb.95.1.333>
- [26] Weigel, C., Schmezer, P., Plass, C., *et al.* (2015) Epigenetics in Radiation-Induced Fibrosis. *Oncogene*, **34**, 2145-2155. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.145>
- [27] McDowell, K.S., Arevalo, H.J., Maleckar, M.M., *et al.* (2011) Susceptibility to Arrhythmia in the Infarcted Heart Depends on Myofibroblast Density. *Biophysical Journal*, **101**, 1307-1315.
- [28] Laoise, W., Scalise, D., Stody, P., *et al.* (2007) Cardiac Fibroblasts Influence Cardiomyocyte Phenotype *in Vitro*. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, **292**, C1799-C1808. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00166.2006>
- [29] Yang, S., Zhang, M., Chen, C., *et al.* (2015) Triptolide Mitigates Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis. *Radiation Research*, **184**, 509-517. <https://doi.org/10.1667/RR13831.1>
- [30] Yarnold, J. and Brotons, M.C. (2010) Pathogenetic Mechanisms in Radiation Fibrosis. *Radiotherapy & Oncology*, **97**, 149-161. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.002>

- [31] Yano, H., Hamanaka, R., Nakamura, M., *et al.* (2012) Smad, But Not MAPK, Pathway Mediates the Expression of Type I Collagen in Radiation Induced Fibrosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **418**, 457-463. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.039>
- [32] Kania, G., Blyszczuk, P., Stein, S., *et al.* (2009) Heart-Infiltrating Prominin-1+/CD133+ Progenitor Cells Represent I the Cellular Source of Transforming Growth Factor Beta. Mediated Cardiac fibrosis in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Circulation Research*, **105**, 462-470. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.196287>
- [33] La Framloise, W., Scalise, D., Stoody, P., *et al.* (2007) Cardiac Fibroblasts Influence Cardiomyocyte phenotype *in Vitro*. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, **292**, C1799-C1808.
- [34] Ya, Y.A., Zhang, J., *et al.* (2012) Matrix Metalloproteinase-28 Deletion Amplifies Inflammatory and Extracellular Matrix Responses to Cardiac Aging. *Microscopy and Microanalysis*, **18**, 81-90. <https://doi.org/10.1017/S1431927611012220>
- [35] Pore, L., Fan, D., Basu, R., *et al.* (2012) Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMPs) in Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, **17**, 693-706.
- [36] Tao, H., Zhang, M., Yang, J.J., *et al.* (2017) MicroRNA-21 via Dysregulation of WW Domain-Containing Protein 1 Regulate Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*, **17**, 30090-30092.
- [37] Liu, X., Hong, Q., Wang, Z., *et al.* (2016) Transforming Growth Factor- β -Sphingosine Kinase 1/S1P Signaling up Regulates microRNA-21 to Promote Fibrosis in Renal Tubular Epithelial Cells. *Experimental Biology and Medicine*, **241**, 265-272. <https://doi.org/10.1177/1535370215605586>
- [38] Wang, Y., Yang, F., Xue, J., *et al.* (2017) Antischistosomiasis Liver Fibrosis Effects of Chlorogenic Acid through IL-13/miR-21/Smad7 Signaling Interactions *in Vivo* and *in Vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, e01347.
- [39] Jafarinejad-Farsangi, S., Farazmand, A., Gharibdoost, F., *et al.* (2016) Inhibition of MicroRNA-21 Induces Apoptosis in Dermal Fibroblasts of Patients with Systemic Sclerosis. *International Journal of Dermatology*, **55**, 1259-1267. <https://doi.org/10.1111/ijd.13308>
- [40] Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., *et al.* (2008) MicroRNA-21 Contributes to Myocardial Disease by Stimulating MAP Kinase Signalling in Fibroblasts. *Nature*, **456**, 980-984. <https://doi.org/10.1038/nature07511>
- [41] 李红芳, 杨学辉, Dmitry Kovalenko, 等. 膜蛋白 Spry1 过表达或基因敲除对血管平滑肌细胞 MAPK 和 Akt 信号转导的调节作用[C]//中国生理学会全国会员代表大会暨生理学学术大会. 2010.
- [42] Yang, K.C., Ku, Y.C., Lovett, M., *et al.* (2012) Combined Deep microRNA and mRNA Sequencing Identifies Protective Transcriptional Signature of Enhanced PI3K α Signaling in Cardiac Hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **53**, 101-112. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.04.012>
- [43] Li, X., Guo, L., Liu, Y., *et al.* (2017) MicroRNA-21 Promotes Wound Healing via, the Smad7-Smad2/3-Elastin Pathway. *Experimental Cell Research*, **362**, 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.11.019>
- [44] Liang, H.H., Zhang, C., Ban, T., *et al.* (2012) A Novel Reciprocal Loop between microRNA-21 and TGF β RIII Is Involved in Cardiac Fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 2152-2160. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.08.019>
- [45] Lorenzen, J.M., Schauerte, C., Hübner, A., *et al.* (2015) Osteopontin Is Indispensable for AP1-Mediated Angiotensin II-Related miR-21 Transcription during Cardiac Fibrosis. *European Heart Journal*, **36**, 2184-2196. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv109>
- [46] Roy, S., Khanna, S., Hussain, S.R., *et al.* (2009) MicroRNA Expression in Response to Murine Myocardial Infarction: miR-21 Regulates Fibroblast Metalloproteinase-2, Tyrosinase and Tensin homologue. *Cardiovascular Research*, **82**, 21-29. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp015>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2169-8821，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acrpo@hanspub.org