

• 药理与临床 •

金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠慢性期心肌纤维化的影响及其机制

李 乐¹, 张益玲¹, 陶厚权², 丁宝兴³, 王本兰³

1. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014

2. 浙江省人民医院 中心实验室, 浙江 杭州 310014

3. 西安医科大学 药理教研室, 陕西 西安 710061

摘要: 目的 观察金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠慢性期心肌纤维化形成的影响及 JAK/STAT 传导通路在其中作用。方法 60 只雄性 Balb/c 小鼠采用间断、多次 ip 柯萨奇病毒 B₃ 的方法制备病毒性心肌炎心肌纤维化模型。另选 10 只雄性小鼠作为对照组。模型制备成功后, 存活的小鼠随机分为 4 组, 即模型组, 金丝桃素高和低剂量 (50、15 mg/kg) 组, 卡托普利 (50 mg/kg) 组, 每日 ig 给药 1 次, 连续给药 30 d。ELISA 法检测血清中 I 型、III 型胶原水平; 半定量 RT-PCR 法和免疫组化法检测 JAK1/STAT3 表达; 左心室行 Masson 染色, 进行心肌组织学观察。**结果** 模型组小鼠血清中 I 型、III 型胶原水平明显升高; JAK1 与 STAT3 基因表达上调, 与对照组相比差异显著 ($P < 0.05$)。金丝桃素及卡托普利组均能够明显降低小鼠血清中 I 型、III 型胶原水平, 下调 JAK1/STAT3 表达; 心肌组织病理学观察可见小鼠心肌纤维化程度得到改善, 与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$)。**结论** 在病毒性心肌炎慢性期心肌纤维化过程中, JAK1/STAT3 传导通路的激活可能是心肌组织 I 型、III 型胶原表达增强进而形成心肌纤维化的机制之一; 而金丝桃素可通过阻断 JAK1/STAT3 传导通路, 抑制病毒性心肌炎慢性期心肌纤维化。

关键词: 金丝桃素; 病毒性心肌炎; 心肌纤维化; JAK1/STAT3 传导通路; I 型胶原; III 型胶原

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)17-2416-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.17.014

Effect of hypericin on myocardial fibrosis of chronic viral myocarditis of mice and its mechanism

LI Le¹, ZHANG Yi-ling¹, TAO Hou-quan², DING Bao-xing³, WANG Ben-lan³

1. School of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

2. Central Laboratory of Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

3. Department of Pharmacology, Xi'an Medical University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To investigate the role of JAK/STAT signal pathway in myocardial fibrosis (MF) of the chronic viral myocarditis (VMC) of mice and hypericin intervention study. **Methods** Sixty healthy male Balb/c mice were used to establish the MF model by intermittent multiple ip injection of coxsackie B₃, another 10 mice were used as normal control. Two months after the modeling, survival mice were randomly divided into four groups, model group, low- or high-dose hypericin group, and Captopril group. The mice were treated by Captopril or hypericin, respectively, ig administration, once a day. After 30 d, we took the myocardium of left ventricle to dye with Masson, to observe the cardiac histological changes. The serum type I collagen and type III collagen were detected by the means of ELISA, and the expression of JAK1 and STAT3 was observed with semi-quantitative RT-PCR and immunohistochemistry technique. **Results** The model group, serum type I and type III collagen increased significantly, the expression level of JAK1/STAT3 was higher than that of the normal group, and the difference was significant ($P < 0.05$). While the hypericin and Captopril treatment could significantly reduce serum expression of type I and, type III collagen, and decrease JAK1/STAT3 expression. Histology showed the improvement of myocardial fibrosis degree, and a significant difference was observed when comparing with the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** In the process of chronic viral myocarditis, the activation of JAK1/STAT3 pathway may be one of

收稿日期: 2012-11-16

作者简介: 李 乐, 男, 医学博士, 副教授, 主要从事心血管药理研究工作。E-mail: lile_1856@163.com

pathological mechanisms of the MF-induced with type I and type III collagen increasing. Hypericin could inhibit the myocardial fibrosis by blocking JAK1/STAT3 pathway.

Key words: hypericin; viral myocarditis; myocardial fibrosis; JAK1/STAT3 signaling pathway; type I collagen; type III collagen

病毒性心肌炎是由亲心肌病毒感染所致的以心肌炎症病变为主的疾病,已成为心血管系统疾病中严重危害人类健康(特别是儿童和青壮年)的常见病与多发病。心肌纤维化是病毒性心脏病(包括急性、慢性心肌炎和部分扩张型心肌病)特征性病理变化,其特点是心肌中纤维型胶原成分不成比例地增多,临床病理表现为心室壁的顺应性降低、心脏僵硬增加、心脏功能和心电活动异常,可发展为扩张型心肌病。对于心肌炎慢性期的治疗,除了调节免疫功能、抗病毒、综合调节外,阻逆心肌纤维化是其重要的治疗手段,是防止慢性病毒性心肌炎向扩张型心肌病转化的重要措施^[1]。金丝桃素(hypericin)是从贯叶金丝桃 *Hypericum perforatum* L. 中提取的萘并二萜酮类化合物,具有光敏活性,能对抗多种逆转录病毒^[2]。前期研究表明,金丝桃素具有明显的抗柯萨奇病毒 B₃(CVB₃)复制和心肌细胞保护作用,能够抑制小鼠病毒性心肌炎中心肌细胞凋亡,下调 Fas/FasL 蛋白的表达^[3]。本研究探讨金丝桃素对病毒性心肌炎慢性期小鼠心肌纤维化过程的影响以及 JAK/STAT 传导通路在其机制中的作用,为挖掘其抗病毒性心肌炎中心肌纤维化的潜力提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

金丝桃素, Sigma 公司,质量分数为 98%,用时以二甲基亚砜(DMSO)溶解,生理盐水稀释至终质量分数为 0.15%,避光 4 °C 保存;卡托普利,上海旭东海普药业有限公司,批号 20090907; γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒,深圳晶美公司;血清 I 型、III 型胶原 ELISA 试剂盒, Biosource 公司;琼脂糖、Trizol、逆转录试剂盒,上海生工生物工程技术有限公司;PCR 试剂、DL 2000 Marker,大连宝信生物工程有限公司;JAK1、STAT3 单克隆抗体,美国 Santa Cruz 公司;SABC 免疫组化试剂盒,武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 动物与病毒

雄性 Balb/c 小鼠,体质量 16~20 g,购自浙江大学医学院实验动物实验中心,许可证号 SCXK(浙)20100012。

CVB₃, Nancy 株,50%组织感染率(TCID₅₀)

为 1×10^{-6} ,在 HeLa-2 细胞中传代,冻融离心 3 次,上清分装,在细胞测出 TCID₅₀ 为 1×10^{-7} 时,-70 °C 低温冰箱保存备用。

1.3 仪器

752 型紫外分光光度仪,上海光学仪器厂;M2135 型石蜡切片机,德国 Leica 公司;光学显微镜,日本 Olympus 公司;PCR 仪,美国 Minicycler TM 公司;低温离心机,德国 IEC Micranax RF 公司;EC250-90 型电泳仪、DYY-III 型电泳槽,北京市六一仪器厂;美国 Bio-Rad550 酶标仪;HH.W21.600 电热恒温水箱,天津泰斯特仪器有限公司;Eppendorf 系列微量移液器。

2 方法

2.1 模型制备、分组与给药

70 只小鼠常规饲养 2 d 后随机分出对照组(10 只),ip 不含病毒的 Egel's 培养液。其余小鼠参照递增病毒浓度法^[3],3 次腹腔接种含 CVB₃(TCID₅₀ 为 1×10^{-6})的病毒稀释液 0.2 mL/只,每次间隔 15 d,60 d 后存活小鼠确定为病毒性心肌炎慢性期心肌纤维化模型(经苏木精-伊红染色及 Masson 染色确定模型成功)^[4],成功率达 90%,死亡率为 30%。存活小鼠 42 只按随机数字表法分成 4 组:模型组(10 只),卡托普利组(50 mg/kg,10 只),金丝桃素低、高剂量(15、50 mg/kg,各 11 只)组,均 ig 给药,每日 1 次,连续给药 30 d,模型组给予等量生理盐水。

2.2 观察指标

2.2.1 ELISA 法检测血清中 I 型和 III 型胶原、IFN- γ 、TNF- α 水平 按照试剂盒说明书进行操作,测定 450 nm 处吸光度(A)值,根据各样品 A 值和标准曲线测定血清中 I 型、III 型胶原的量。采用双抗体夹心 ELISA 法,严格按说明书步骤进行操作,测定 450 nm 处 A 值,每个样本测 3 孔,取平均值作为 IFN- γ 、TNF- α 测定值。

2.2.2 RT-PCR 及免疫组化法检测 JAK1 和 STAT3 表达 按 Trizol 试剂盒说明书提取细胞总 RNA,1% 琼脂糖电泳检测 RNA 的完整性,紫外分光光度仪进行 RNA 定量和纯度鉴定。引物设计与合成由上海生工生物工程技术有限公司完成。引物序列:JAK1 正向引物 5'-TGGAGGTAACCACATAGC-3',反向引物

5'-CCGAGAACCCAAATAGTC-3'，扩增的目的基因片段长度为 156 bp；STAT3 正向引物 5'-TTT-GGAGGCAGGAATAGG-3'，反向引物 5'-TGGCT-TGACGGGTTGAT-3'，扩增的目的基因片段长度为 230 bp，退火温度 50.6 °C。β-actin 正向引物 5'-TTCTTTGCAGCTCCTTCG-3'，反向引物 5'-TCTCC-ATGTCGTCCTCCAGT-3'，扩增产物片段长度为 298 bp。

cDNA 合成：随机六聚引物（Promega 公司）合成第 1 条链 cDNA。逆转录反应体系 20 μL [细胞总 RNA 2 μg，50 U/μL Rnasin 0.5 μL，500 mg/L 随机引物 1 μL，10 mmol/L dNTPs 2 μL，5×逆转录反应缓冲液 4 μL，200 U/μL AMV 逆转录酶 200 U，余用焦碳酸二乙酯（DEPC）水补足]。在 37 °C 中反应 60 min，95 °C 反应 5 min 后终止反应。cDNA 在 -80 °C 保存或进行 PCR 扩增。

PCR 反应：PCR 反应体系 25 μL [cDNA 2 μL，MgCl (1.5 mmol/L) 1.5 μL，dNTPs (0.2 mmol/L) 2 μL，引物 (10 μmol/L) 1.5 μL，Tap 酶 1.5 U，余用双蒸水补足]。扩增条件：STAT3，94 °C 预变性 5 min，94 °C 变性 45 s，54 °C 退火 45 s，72 °C 延伸 60 s，35 个循环，最后 72 °C 延伸 10 min；JAK1，94 °C 预变性 5 min，94 °C 变性 45 s，54 °C 退火 45 s，72 °C 延伸 45 s，35 个循环，最后 72 °C 延伸 10 min。β-actin 的扩增条件：94 °C 预变性 5 min，94 °C 变性 60 s，58 °C 退火 60 s，72 °C 延伸 60 s，25 个循环，最后 72 °C 延伸 10 min。

PCR 产物分析：取 10 μL 扩增产物，2.5% 琼脂糖凝胶电泳 (90 V，50 min)，溴化乙锭 (EB) 染色，Alphaimager 2200 凝胶成像软件扫描分析 STAT3、JAK1，以二者分别与 β-actin 的灰度比值进行半定量分析。STAT3、JAK1 和 β-actin 均有表达者定义为 STAT3、JAK1 基因阳性表达，只有 β-actin 阳性者定义为 STAT3、JAK1 基因阴性表达。

小鼠左心室肌石蜡包埋，切片，脱蜡，经 3% H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶，微波抗原修复，山羊血清封闭。JAK1 和 STAT3 一抗工作液 1:200，检测严格按 SABC 免疫组化试剂盒说明书操作，DAB 显色，苏木素复染。磷酸盐缓冲液 (PBS) 代替一抗作阴性对照。以胞浆或胞核内出现棕黄色颗粒为阳性结果，中性树胶封片，应用 CMIAS2 II 图像分析仪进行测定和分析。

2.2.3 左心室心肌胶原容积积分 (CVF) 计算及心肌病理组织学观察 采用 Leica 照相系统获取图像，

每张切片选取 5 个视野，计算 CVF。取平均值，以 QWIN PLUS、Leica 图像分析软件自动计算完成。取各组小鼠左心室，Masson 染色，显微镜观察 (×100) 心肌组织纤维化。

$$CVF = \text{胶原面积} / \text{全视野面积}$$

2.3 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 11.0 统计软件处理，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 LSD 法。

3 结果

3.1 小鼠一般状况及死亡情况

造模期间模型组小鼠共死亡 18 只。在给药期间，各给药组小鼠食量逐渐增加，皮毛光泽度较给药前有改善，活动增加，其中金丝桃素 50 mg/kg 组及卡托普利组改善较明显。对照组小鼠在整个实验期间无死亡，在给药期间，模型组小鼠死亡 4 只，卡托普利组和金丝桃素 15 mg/kg 组小鼠各死亡 1 只。

3.2 对病毒性心肌炎小鼠心肌 I 型、III 型胶原的影响

ELISA 检测显示，与对照组相比，模型组小鼠心肌 I 型、III 型胶原的量 (分别以 I、III 型胶原的前体多肽 P INP 和 P IIINP 表示) 明显增多 ($P < 0.05$)；与模型组相比，金丝桃素及卡托普利给药组心肌 I 型、III 型胶原的量明显减少 ($P < 0.05, 0.01$)，并呈剂量相关性。结果见表 1。

3.3 对病毒性心肌炎小鼠血清中 IFN-γ 和 TNF-α 水平的影响

对照组小鼠血清 IFN-γ、TNF-α 水平均低于

表 1 金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠心肌 I 型、III 型胶原量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	动物 / 只	P INP / (ng·mL ⁻¹)	P IIINP / (ng·mL ⁻¹)
对照	—	10	1.82 ± 0.41	23.01 ± 7.41
模型	—	10	3.51 ± 0.32*	39.22 ± 8.52*
金丝桃素	15	11	2.01 ± 0.35 [▲]	32.03 ± 6.87 [▲]
	50	11	1.96 ± 0.45 [▲]	27.78 ± 8.54 ^{▲*}
卡托普利	50	10	1.91 ± 0.36 ^{▲▲}	28.09 ± 6.82 ^{▲▲}

与对照组比较：* $P < 0.05$ ；与模型组比较：[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$
^{*} $P < 0.05$ vs control group; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs model group

40.73 pg/mL。与对照组相比，模型组小鼠血清 IFN- γ 、TNF- α 水平均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比，

金丝桃素和卡托普利组小鼠血清中 IFN- γ 、TNF- α 水平均明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见表 2。

表 2 金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠血清 IFN- γ 和 TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of hypericin on serum IFN- γ and TNF- α in VMC of mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	动物 / 只	IFN- γ / (pg·mL ⁻¹)	TNF- α / (pg·mL ⁻¹)
对照	—	10	<40.73	<40.73
模型	—	10	121.54 ± 36.12**	98.61 ± 31.58**
金丝桃素	15	11	104.12 ± 35.03** [▲]	83.07 ± 28.21** [▲]
	50	11	79.35 ± 40.21** ^{▲▲}	46.13 ± 23.26* [▲]
卡托普利	50	10	87.26 ± 32.23** ^{▲▲}	53.17 ± 24.31* ^{▲▲}

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$; 下表同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs model group; same as below

3.4 对小鼠心肌 JAK1、STAT3 表达的影响

RT-PCR 检测显示，与对照组相比，模型组小鼠心肌 JAK1、STAT3 基因表达增强 ($P < 0.01$)；与模型组相比，金丝桃素和卡托普利组小鼠心肌 JAK1、STAT3 基因表达明显减弱 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见表 3。免疫组化检测显示，模型组小鼠 JAK1、STAT3 蛋白在心肌细胞胞核内表达明显增强，在少量胞浆内表达也增强；金丝桃素组、卡托普利组小鼠心肌 JAK1、STAT3 蛋白表达减少，整体趋势支持 RT-PCR 检测。结果见图 1、2。

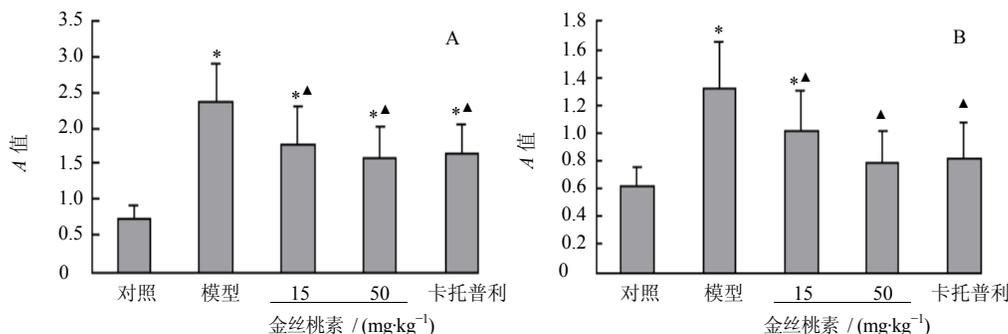
3.5 对病毒性心肌炎小鼠 CVF 的影响和心肌纤维化病理组织学观察

与对照组相比，模型组小鼠的 CVF 显著增大 ($P < 0.01$)。与模型组相比，各给药组小鼠 CVF 显著减小 ($P < 0.01$)，其中 50 mg/kg 金丝桃素组的作用最为显著。Masson 染色显示，各组小鼠心肌细胞呈红色，胶原呈蓝色；模型组小鼠心肌细胞间质胶原明显增生，心肌细胞排列扭曲；金丝桃素和卡托普利组小鼠心肌纤维化明显减轻。结果见表 4、图 3。

表 3 金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠心肌细胞内 JAK1、STAT3 基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of hypericin on expression of myocardial JAK1 and STAT3 in VMC of mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	动物 / 只	JAK1/ β -actin	STAT3/ β -actin
对照	—	10	0.389 ± 0.113	1.152 ± 0.235
模型	—	10	1.193 ± 0.432**	2.601 ± 0.414**
金丝桃素	15	11	0.859 ± 0.422* [▲]	1.712 ± 0.412* [▲]
	50	11	0.765 ± 0.312* ^{▲▲}	1.265 ± 0.323* ^{▲▲}
卡托普利	50	10	0.775 ± 0.282* ^{▲▲}	1.259 ± 0.301* ^{▲▲}



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [▲] $P < 0.05$ vs model group

图 1 金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠心肌 JAK1 (A)、STAT3 (B) 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 1 Effect of hypericin on expression of JAK1 (A) and STAT3 (B) protein in VMC of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

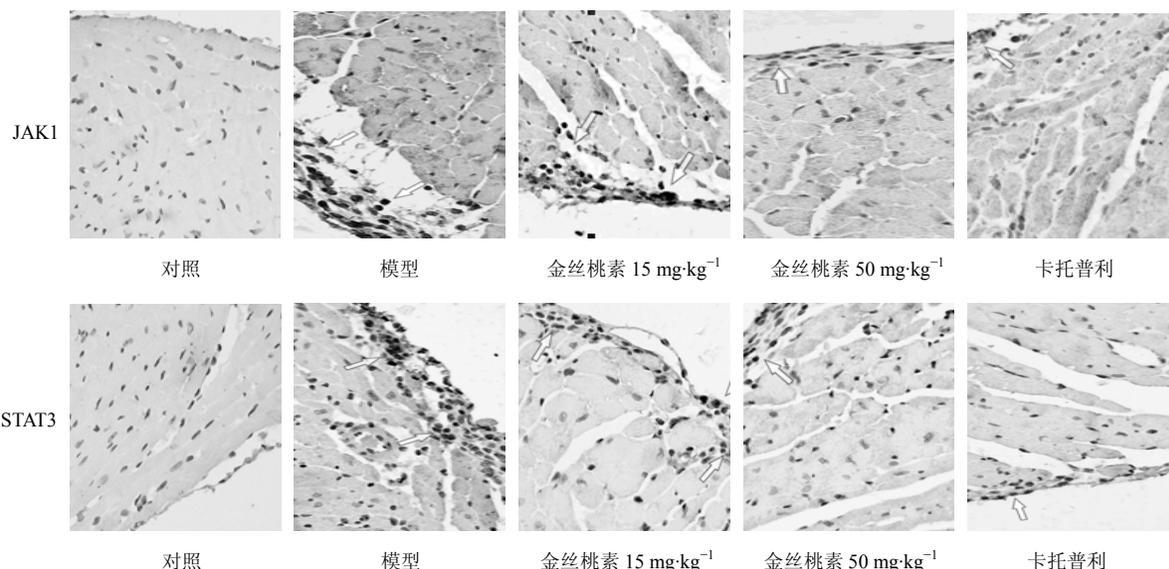


图 2 金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠心肌 JAK1、STAT3 蛋白表达的影响的免疫组化检测 (箭头反映棕黄色颗粒) ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
 Fig. 2 Immunohistochemistry detection on effect of hypericin on expression of JAK1 and STAT3 protein in VMC of mice (arrows mean brown yellow granules) ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表 4 金丝桃素对病毒性心肌炎小鼠心肌 CVF 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of hypericin on CVF in VMC of mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	动物 / 只	CVF / %
对照	—	10	3.87 ± 1.73
模型	—	10	16.13 ± 3.52**
金丝桃素	15	11	9.86 ± 2.63**▲▲
	50	11	7.73 ± 2.05**▲▲
卡托普利	50	10	8.89 ± 2.93**▲▲

4 讨论

病毒性心肌炎引起心脏病变的确切机制至今尚未阐明, 目前普遍认可的致病途径包括病毒直接作用、免疫反应、基因表达调控、细胞凋亡、心肌纤维化、心肌能量代谢障碍等, 这些因素共同作用引起心肌结构和功能异常, 导致心脏功能受损甚至衰竭^[5]。心肌纤维化表现为心肌组织结构中胶原纤维过量积聚、胶原的量显著升高或 CVF 显著高于正常值, 是病毒性心肌炎慢性期的主要病理变化^[1]。心

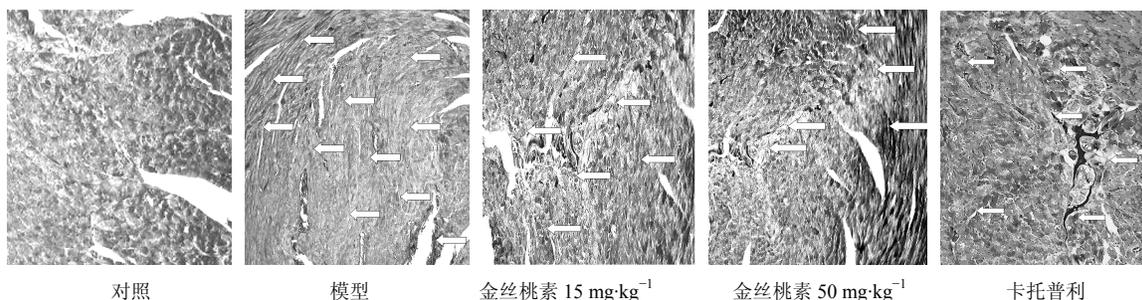


图 3 各组小鼠心肌纤维化病理组织学观察 (Masson 染色, 箭头所指为心肌纤维化)

Fig. 3 Histopathological observation of myocardial fibrosis in each group (Masson staining, arrows mean myocardial fibrosis)

肌纤维化对心脏功能可产生不利影响, 心肌胶原的量升高 2~3 倍可导致心室舒张期硬度增加和充盈异常, 升高 4 倍以上可导致心室收缩功能下降。同时由于心肌胶原不均匀沉积, 组织异质性增高, 是发生心律失常的结构基础。心肌纤维化可导致充血

性心力衰竭、恶性心律失常和猝死, 成为心室重构持续发展和难以逆转的重要原因, 因此预防及控制心脏间质胶原增生是病毒性心肌炎慢性期治疗的重要环节。细胞外基质是心肌间质的主要成分, 主要由成纤维细胞分泌的胶原蛋白构成, 其中 I 型胶原

占85%，III型胶原占11%。PINP、PIIINP分别为构成心脏I、III型胶原的前体多肽，能敏感反映出胶原的合成及降解，其中PINP反映I型胶原的降解，PIIINP主要反映III型胶原的合成^[6]。Li等^[7]将CVB₃接种于Balb/c小鼠，制备病毒性心肌炎模型，10 d后发现心肌TNF- α 、白细胞介素1和4、转化生长因子 β 表达增加，I、III型胶原合成及I/III型胶原比率均明显升高。Corsten等^[8]研究急性或慢性感染的病毒性心肌炎小鼠心肌组织IFN- γ 、TNF- α 表达变化，认为IFN- γ 、TNF- α 量的增加具有双重效应，即抑制病毒复制，有利于清除心肌组织中的病毒，也可能损害正常的心肌细胞。而IFN- γ 水平降低则不利于清除病毒^[9]。

JAK是一类胞质内可溶性酪氨酸蛋白激酶，共有4个家族成员，即JAK1、JAK2、JAK3和Tyk2。当受体被细胞因子激活后，其胞内的酪氨酸(Tyr)磷酸化，活化的JAK继而使其底物蛋白中的Tyr磷酸化并由此启动信号转导。STAT是JAK的直接底物，共包括7个家族成员，即STAT1、2、3、4、5a、5b、6。它们活化后能将细胞因子的信号从受体直接传递到细胞核内，调节基因表达^[10]。Ogata等^[11]研究显示，JAK/STAT信号通路，尤其是胶原蛋白合成或沉积的重要信号转导途径，通过血小板衍生生长因子(PDGF)，介导细胞外基质代谢，其中STAT3对其起促进作用。牛丽文等^[12]研究结果提示，瘦素通过增强肝星状细胞 α 1中I型胶原基因表达和蛋白合成而产生促纤维化作用，JAK/STAT信号传导通路参与并调节瘦素的作用。本实验显示，模型组小鼠左心室肌纤维化和CVF显著增加，心肌组织I、III型胶原表达明显增加，I/III型胶原比值显著高于对照组，表明病毒性心肌炎小鼠心肌间质形成纤维化。RT-PCR和免疫组化检测均显示，JAK1和STAT3的表达增强，推测JAK/STAT通路在病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化过程中可能起促进胶原表达的作用。金丝桃素可增加小鼠血清IFN- γ 和TNF- α 水平，有助于清除心肌中的病毒；对促纤维化形成的JAK/STAT通路具有显著抑制作用，这可能是其抗病毒性心肌炎心肌纤维化的重要机制之一。

鉴于JAK/STAT通路在心肌纤维化发病机制中

可能起重要作用，因此深入JAK/STAT通路的作用，将有助于深入了解纤维化的发病机制，研发JAK/STAT通路抑制剂，为对抗心肌纤维化的治疗提供新的治疗途径。

参考文献

- [1] Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, *et al.* Update on myocarditis [J]. *JACC*, 2012, 59(9): 779-792.
- [2] 叶春苗, 王淑琴, 赵春燕. 金丝桃素的研究进展 [J]. *中兽医医药杂志*, 2007(1): 28-29.
- [3] 李乐, 齐敏友, 丁宝兴. 金丝桃素抑制慢性病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡及Fas/FasL蛋白表达 [J]. *世界科技研究与发展*. 2009, 31(2): 366-367.
- [4] Fairweather D, Rosen R. Cocksackievirus-induced myocarditis in mice: A model of autoimmune disease for studying immunotoxicity [J]. *Methods*, 2007, 41(1): 118-122.
- [5] 窦忠霞. 辛伐他汀对病毒性心肌炎鼠心肌结构和功能影响的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [6] Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, *et al.* Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis [J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1263-1268.
- [7] Li J, Schwimmbeck P, Tschöpe C, *et al.* Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 56(2): 235-247.
- [8] Corsten M F, Schroen B, Heymans S. Inflammation in viral myocarditis: friend or foe [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(7): 426-437.
- [9] Canu A, Kirschner P. Synergistic interaction of interferon-beta and interferon-gamma in coxsackie virus B3-infected carrier cultures of human myocardial fibroblasts [J]. *Infect Dis*, 1992, 166(5): 958-965.
- [10] Barry S P, Townsend P A, Latchman D S, *et al.* Role of the JAK-STAT pathway in myocardial injury [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(2): 82-89.
- [11] Ogata H, Chinen T, Yoshida T, *et al.* Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF- β 1 production [J]. *Oncogene*, 2006, 25(11): 2520-2530.
- [12] 牛丽文, 曹琦, 李俊, 等. JAK/STAT途径调节瘦素诱导的肝星状细胞I型胶原基因的表达 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(10): 1280-1285.