

# 羟基红花黄色素 A 抑制血管紧张素 II 介导的心脏成纤维细胞肌化

蒋 洁<sup>1</sup>, 王立群<sup>2</sup>, 刘雪茹<sup>3</sup>, 杨 艳<sup>1</sup>, 谭晓秋<sup>1,4</sup>, 陈唐葶<sup>1</sup>

1. 西南医科大学医学电生理学教育部重点实验室, 医学电生理四川省重点实验室, 心血管医学研究所(泸州 646000);  
2. 西南医科大学 教育部代谢性心血管疾病医药基础研究创新中心(泸州 646000); 3. 西南医科大学附属医院 麻醉科(泸州 646000);  
4. 西南医科大学 基础医学院(泸州 646000)

**【摘要】目的** 研究羟基红花黄色素 A 对血管紧张素 II 介导的心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的影响。**方法** 实验细胞随机分为正常对照组、Ang- II 组、Ang- II + HSYA (5  $\mu$ M) 组、Ang- II + HSYA (25  $\mu$ M) 组、Ang- II + HSYA (50  $\mu$ M) 组和 Ang- II + HSYA (100  $\mu$ M) 组。使用划痕实验和 Transwell 小室侵袭实验检测细胞迁移侵袭情况, DCFH-DA 荧光探针检测细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, Western blot 检测  $\alpha$ -SMA、Collagen I、Collagen III 及转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 的蛋白表达水平。**结果** Ang- II 促进心脏成纤维细胞迁移、增加 ROS 产生; 而 HSYA 抑制了 Ang- II 介导的心脏成纤维细胞迁移以及 ROS 产生; Western blot 发现 HSYA 抑制了 Ang- II 介导的心脏成纤维细胞  $\alpha$ -SMA、Collagen I、Collagen III 及 TGF- $\beta$ 1 的蛋白表达, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** HSYA 通过减少 ROS 的产生和下调 TGF- $\beta$ 1 信号通路抑制 Ang- II 诱导心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞分化。

**【关键词】** 心肌纤维化; 羟基红花黄色素 A; 血管紧张素 II; 活性氧; 转化生长因子  $\beta$ 1

**【中图分类号】** R961

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.006

## Inhibition of angiotensin II-mediated cardiac fibroblast myofibroblast transformation by hydroxy crocetin A

JIANG Jie<sup>1</sup>, WANG Liqun<sup>2</sup>, LIU Xueru<sup>3</sup>, YANG Yan<sup>1</sup>, TAN Xiaohui<sup>1,4</sup>, CHEN Tangting<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Medical Electrophysiology of Ministry of Education, Medical Electrophysiology Key Laboratory of Sichuan Province, Institute of Cardiovascular Research, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Basic Medicine Research Innovation Center for Cardiometabolic Diseases, Ministry of Education, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 3. Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 4. School of Basic Medical Science, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

**【Abstract】Objective** To study the effects of Hydroxysafflor yellow A (HSYA) on angiotensin II (Ang- II)-mediated myocardial fibrosis. **Methods** HFC-aa cells were randomly divided into the control group, the Ang- II group, the Ang- II + HSYA (5  $\mu$ M) group, the Ang- II + HSYA (25  $\mu$ M) group, the Ang- II + HSYA (50  $\mu$ M) group, and the Ang- II + HSYA (100  $\mu$ M) group. Cells in the Ang- II group were treated with 0.5  $\mu$ M Ang- II for 24 hours, and cells in the Ang- II + HSYA groups were treated with HSYA (5, 25, 50, and 100  $\mu$ M) and Ang- II (0.5  $\mu$ M) for 24 hours. Cells in the control group were treated with the same volume of PBS. Cell wound healing and transwell migration assays were used to determine the cell migration. DCFH-DA fluorescent probe was utilized to detect the intracellular ROS level, and western blot was used to evaluate the protein expression of  $\alpha$ -SMA, Collagen I, Collagen III and TGF- $\beta$ 1. **Results** Ang- II could increase the migration and ROS production of cardiac fibroblasts. HSYA inhibited Ang- II-mediated cardiac fibroblasts migration and ROS production. Western blot showed that HSYA inhibited Ang- II-mediated protein expression of  $\alpha$ -SMA, Collagen I, Collagen III and TGF- $\beta$ 1 in cardiac fibroblasts, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** HSYA inhibited the differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts induced by Ang- II by reducing the production of reactive oxygen species (ROS) and down-regulating the TGF- $\beta$ 1 signaling pathway.

**【Key words】** Myocardial fibrosis; Hydroxysafflor yellow A; Angiotensin- II; Reactive oxygen species (ROS); Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)

**基金项目:** 国家自然科学基金(81900277); 四川省科技计划联合创新专项(2022YFS0607, 2022YFS0632, 2022YFS0630); 泸州市科技计划项目(2023JYJ004)

**通信作者:** 陈唐葶, E-mail: ctt@swmu.edu.cn

**引用本文:** 蒋洁, 王立群, 刘雪茹, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制血管紧张素 II 介导的心脏成纤维细胞肌化[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.006.

心肌纤维化是心肌病理性重塑过程中至关重要的一环,它是多种心血管疾病的最终结局<sup>[1-2]</sup>。心肌纤维化主要是通过心肌成纤维细胞增殖、迁移以及向肌成纤维细胞转化,产生大量细胞外基质,从而使心室壁的僵硬增加,顺应性下降,导致舒张期充盈受限,心功能降低<sup>[3]</sup>;此外,纤维化可延缓心肌组织的电传导,形成折返或转子,从而导致心律失常的发生<sup>[4]</sup>。心肌纤维化严重威胁患者的生命安全,因此有效降低心血管病人心肌纤维化程度是临床亟待解决的问题。

中药红花具有活血化瘀、通络止痛的功效。红花化学成分复杂,羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HSYA) 是红花色素中主要的水溶性成分之一,具有多种心血管保护功效。研究表明它可以降低血压、扩张冠状动脉、再通血管以及改善心肌缺血预后<sup>[5-7]</sup>。HSYA 特有的结构使其在生物体内抗氧化系统中发挥重要的保护作用。朱仁英等<sup>[8]</sup>发现 HSYA 可以降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平并增强机体抗氧化能力。ZHANG 等<sup>[9]</sup>发现 HSYA 可以通过转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 信号通路抑制肝脏的纤维化。

但是,HSYA 对血管紧张素 II (angiotensin II, Ang-II) 介导的心肌纤维化的影响尚未阐明。本研究预测 HSYA 通过降低 ROS 的产生以及 TGF- $\beta 1$  的表达,从而抑制心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,抑制心肌纤维化的发生,延缓心肌重构。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

人心房成纤维细胞 HFC-aa (CP6320) 和 FM-2 完全培养基 (2331) 购自 Sciencell 公司;胎牛血清购自美国 Hyclone 公司 (批号 SH30084.03);培养瓶、培养板、Transwell 培养板等其他细胞培养所需试剂耗材均购至 Corning 公司;羟基红花黄色素 A (HSYA) (批号 PS12072301) 购自成都普思生物;DCFH-DA 荧光探针 (批号 S0033S) 购自碧云天公司;Ang-II (批号 SAE0064) 购自 Sigma 公司;兔单克隆抗体  $\alpha$ -SMA (批号 14968)、兔单克隆抗体 TGF- $\beta 1$  抗体 (批号 3711) 购自 CST 公司;兔多克隆抗体 Collagen I (批号 ab34710)、兔多克隆抗体 Collagen III 抗体 (批号 ab7778) 购自 Abcam 公司;其余试剂为国产分析纯。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** HFC-aa 细胞用 FM-2 完全培养基培养,接种于 6 孔板,实验前更换无血清 FM-2 培养基饥饿 12 h。随机分为正常对照组、Ang-II 组、Ang-II + HSYA (5  $\mu$ M) 组、Ang-II + HSYA (25  $\mu$ M) 组、Ang-II + HSYA (50  $\mu$ M) 组和 Ang-II + HSYA (100  $\mu$ M) 组。正常对照组不加任何刺激,Ang-II 组加入 0.5  $\mu$ M Ang-II 刺

激 24 h,其余各组采用浓度梯度的 HSYA (5、25、50 和 100  $\mu$ M) 并分别加入 Ang-II (0.5  $\mu$ M) 刺激 24 h。

**1.2.2 细胞迁移** 将 HFC-aa 细胞培养于 6 孔板,待细胞融合 80% 后,用 tip 头划掉部分细胞,然后给予 Ang-II (0.5  $\mu$ M) 及 HSYA (5、25、50 和 100  $\mu$ M) 处理 24 h,分别在药物处理前后拍照,并计算细胞迁徙距离。另外,使用 Transwell 培养皿,将 HFC-aa 细胞接种于培养小室上层,观察 HFC-aa 细胞向培养小室下层迁徙,并给予 Ang-II (0.5  $\mu$ M) 及浓度梯度 HSYA (5、25、50 和 100  $\mu$ M) 处理 24 h,结晶紫染色拍照观察 Transwell 皿底细胞数量判断细胞迁移能力。

**1.2.3 ROS 的测定** 采用 DCFH-DA 荧光探针检测细胞内 ROS。HFC-aa 细胞按照上述方案刺激完毕之后,PBS 清洗细胞 3 次,加入 5  $\mu$ M 的 DCFH-DA 荧光探针,避光 37  $^{\circ}$ C 孵育 30 min,孵育完毕后,荧光显微镜观察细胞内 ROS 以及荧光酶标仪检测 OD 值。

**1.2.4 Western blot** 分组处理后的细胞,加入细胞裂解液,超声破碎收集蛋白。Western blot 检测  $\alpha$ -SMA、Collagen I、Collagen III 及 TGF- $\beta 1$  的蛋白表达水平,用 Image J 图像分析蛋白条带。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26 统计软件进行统计分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,各组之间差异的比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA),两两比较采用 Tukey's 多重比较, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HSYA 抑制 Ang-II 介导的细胞迁移

划痕试验观察细胞迁徙距离,Transwell 培养皿观察小室上层 HFC-aa 细胞向下层迁移的数量,通过计算迁徙距离和细胞数量评价细胞迁移能力。与正常对照组相比,Ang-II 能显著增加迁徙的距离和向下层迁徙的心肌成纤维细胞数目 ( $P < 0.05$ ),而加入 5、25、50 和 100  $\mu$ M 的 HSYA 后均可抑制 Ang-II 介导的细胞迁徙,且 Ang-II + HSYA (25  $\mu$ M) 组、Ang-II + HSYA (50  $\mu$ M) 组和 Ang-II + HSYA (100  $\mu$ M) 与 Ang-II 组相比,细胞迁徙距离差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见图 1。

### 2.2 HSYA 抑制 Ang-II 介导的 ROS 产生

DCFH-DA 探针进入细胞后被水解为 DCFH,DCFH 无荧光,但细胞内的 ROS 可将无荧光的 DCFH 氧化为 DCF,其绿色荧光强度与胞内 ROS 的水平呈正比。通过检测细胞内绿色荧光强度发现,与正常对照组相比,Ang-II 显著增加细胞内 ROS 水平 ( $P < 0.017$ ),而 HSYA 可以抑制 Ang-II 介导的细胞内 ROS 的产生。且 Ang-II + HSYA (5  $\mu$ M) 组、Ang-II + HSYA (25  $\mu$ M) 组、Ang-II + HSYA (50  $\mu$ M) 组和 Ang-II + HSYA (100  $\mu$ M) 组与 Ang-II 组相比 ROS 水平下降,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 2。

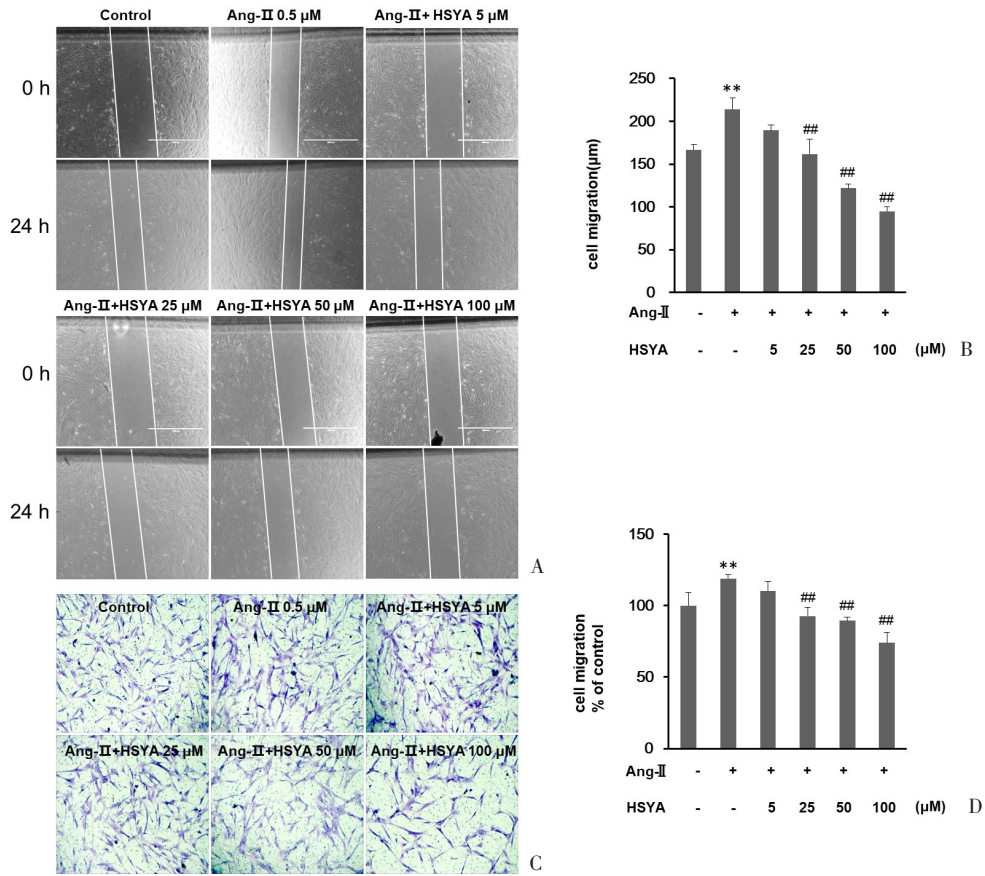


图1 HSYA抑制Ang-II介导的心肌成纤维细胞的迁徙

Figure 1 HSYA inhibited Ang-II-mediated migration of HFC-aa cells

注:图A为Ang-II和HSYA 5、25、50、100 μM刺激24 h前心肌成纤维细胞划痕;图B为Ang-II和HSYA 5、25、50、100 μM刺激24 h后心肌成纤维细胞迁徙至Transwell皿底的结晶紫染色图(200×);图C为划痕24 h细胞迁徙距离统计图;图D为心肌成纤维细胞迁徙数量统计图。与control组相比,\*\**P* < 0.05;与Ang-II组相比,##*P* < 0.01。

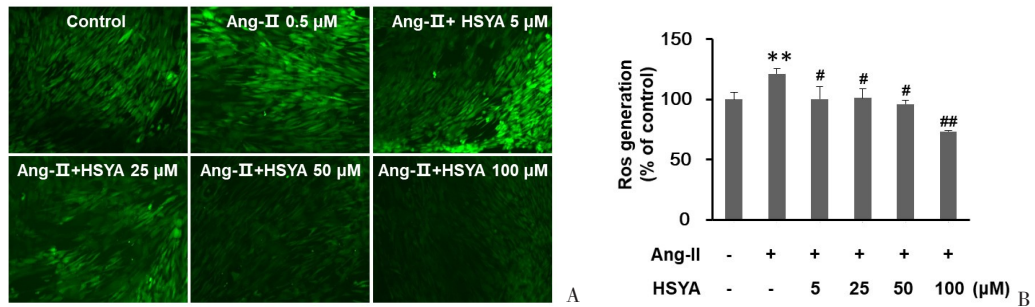


图2 HSYA抑制Ang-II介导的心肌成纤维细胞ROS的产生

Figure 2 HSYA suppressed Ang-II-mediated ROS production in HFC-aa cells

注:图A为Ang-II和HSYA 5、25、50、100 μM刺激24 h后心肌成纤维细胞DCF荧光图像;图B为酶标仪检测各组DCF的绿色荧光强度统计图。与control组相比,\*\**P* < 0.05;与Ang-II组相比,#*P* < 0.05,##*P* < 0.01。

### 2.3 HSYA降低Ang-II介导的α-SMA、Collagen I、Collagen III及TGF-β1的表达

Western blot结果显示,与正常对照组相比,Ang-II显著增加纤维化标志蛋白α-SMA、Collagen I和Collagen III的表达,而HSYA显著抑制Ang-II介导的α-SMA、Collagen I和Collagen III蛋白表达增加。同时,

检测促纤维化的细胞因子TGF-β1的表达水平,与正常对照组相比,Ang-II显著增加TGF-β1的蛋白表达,而HSYA可以降低Ang-II介导的TGF-β1蛋白表达增加,且差异具有统计学意义(*P* < 0.05),见图3。

### 3 讨论

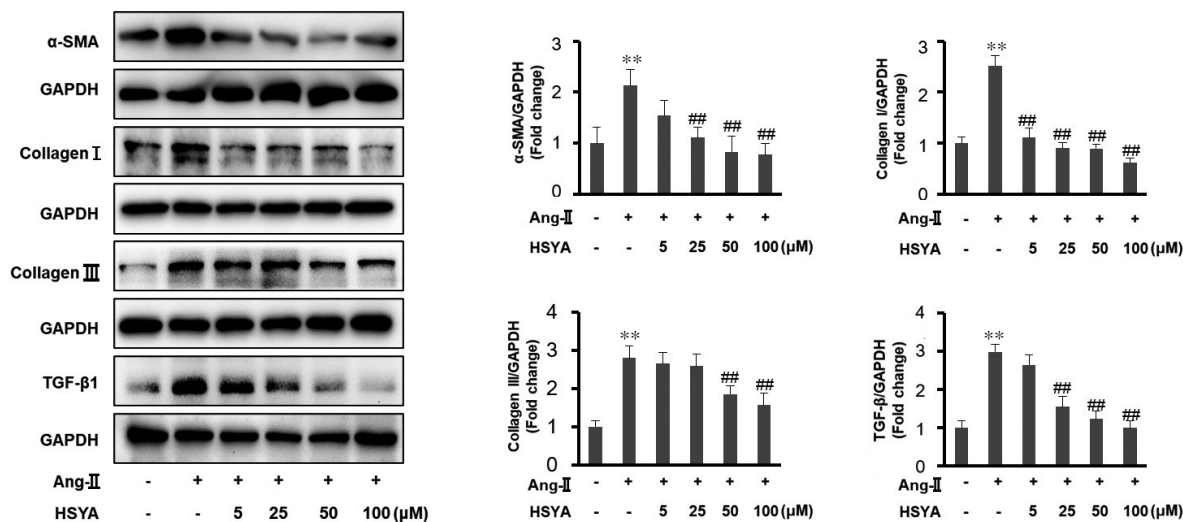


图3 HSYA降低Ang-Ⅱ介导的心肌成纤维细胞α-SMA、Collagen I、Collagen Ⅲ和TGF-β1的表达

Figure 3 HSYA reduced the protein expression of α-SMA, Collagen I, Collagen Ⅲ and TGF-β1 in HFC-aa cells mediated by Ang-Ⅱ

注:图A为Ang-Ⅱ和HSYA 5、25、50、100 μM刺激24 h后心肌成纤维细胞α-SMA、Collagen I、Collagen Ⅲ和TGF-β1的免疫印迹条带;图B为各组条带灰度值的统计图。与control组相比,\*\* $P < 0.05$ ;与Ang-Ⅱ组相比,## $P < 0.01$ 。

Ang-Ⅱ在高血压、心肌梗死、冠心病等多种心血管疾病中被激活,其通过促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化而发挥促心肌纤维化作用<sup>[10]</sup>。因此,探寻以Ang-Ⅱ诱导的肌成纤维细胞分化为靶点的新治疗途径具有重要的临床意义。本研究结果表明,HSYA通过抑制氧化应激和下调TGF-β1的表达,阻止Ang-Ⅱ诱导的心肌成纤维细胞迁移以及向肌成纤维细胞转化。

成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的特征是α-SMA和细胞外基质蛋白表达增加<sup>[11-12]</sup>。以往的研究表明Ang-Ⅱ可以显著增加成纤维细胞的迁移、α-SMA的表达和胶原的产生<sup>[13-14]</sup>,这与本研究结果一致。而进一步的研究结果提示HSYA可以减少Ang-Ⅱ介导的心房成纤维细胞的迁移、α-SMA的表达和胶原的产生。

氧化应激是心脏病理重塑的重要机制<sup>[15]</sup>,Ang Ⅱ、凋亡、炎症等均可诱导产生大量ROS,直接激活成纤维细胞使其肌化<sup>[13]</sup>,本研究结果显示Ang-Ⅱ显著增加成纤维细胞内ROS的生成。尽管ROS介导心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化的机制尚不清楚,但有研究表明,ROS是促进Ang-Ⅱ或TGF-β1诱导的α-SMA表达和肌成纤维细胞分化所必需的物质基础<sup>[16-17]</sup>,而抗氧化剂能够显著抑制Ang Ⅱ或TGF-β1介导的纤维化<sup>[18]</sup>。已有研究表明HSYA可以降低H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的H9C2心肌细胞ROS增加,亦可以降低新生大鼠心肌细胞缺氧复氧时的ROS产生,从而发挥抗氧化损伤的保护作用<sup>[19]</sup>。本研究结果也发现HSYA能明显抑制Ang-Ⅱ诱导心肌成纤维细胞的ROS产生。因此,提示HSYA可能通过抑制氧化应激从而降低Ang-Ⅱ诱导的心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化。

TGF-β1在心脏重构和纤维化的发生发展中起重要作用,是目前公认的直接促进成纤维细胞向肌

成纤维细胞转化的细胞因子之一。利用转基因小鼠实验发现,过表达心脏TGF-β1促进心肌纤维化<sup>[20]</sup>。此外,大量证据表明肾素-血管紧张素系统与TGF-β1间存在直接联系,表明TGF-β1在Ang-Ⅱ下游发挥作用<sup>[21-22]</sup>。与以前的研究结果一致,本研究结果显示Ang-Ⅱ显著增加TGF-β1的表达,而HSYA剂量依赖性地抑制了Ang-Ⅱ介导的TGF-β1表达。虽然之前的研究很少关注HSYA对Ang-Ⅱ诱导的心脏成纤维细胞TGF-β1信号激活的影响,但是之前的研究表明HSYA能够减弱肝损伤<sup>[23]</sup>、肺纤维化<sup>[24]</sup>、肺损伤<sup>[25]</sup>和慢性肾脏疾病<sup>[26]</sup>中的TGF-β1表达,这在一定程度上支持了本研究的结果。

## 4 结论

本研究结果提示HSYA通过减少ROS的产生和下调TGF-β1信号通路抑制Ang-Ⅱ诱导心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。基于本研究结果和已发表的文献,可以预测HSYA对心肌纤维化有预防和治疗意义。然而,其潜在的作用机制,特别是HSYA的作用靶点尚未完全阐明。因此,需要进一步研究,以更好地探讨HSYA通过抗氧应激介导的抗心肌纤维化治疗潜力。

## 5 参考文献

- FRANGOIANNIS NG. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6): 1450-1488.
- VASQUEZ C, BENAMER N, MORLEY GE. The cardiac fibroblast: functional and electrophysiological considerations in healthy and diseased hearts[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2011, 57(4): 380-388.
- LÓPEZ B, RAVASSA S, MORENO MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(7): 479-498.

- [4] REESE-PETERSEN AL, OLESEN MS, KARSDAL MA, *et al.* Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: a review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers[J]. *Matrix Biol*, 2020,91-92: 188-203.
- [5] NIE PH, ZHANG L, ZHANG WH, *et al.* The effects of hydroxysafflor yellow A on blood pressure and cardiac function[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3): 746-750.
- [6] WANG XT, PENG Z, AN YY, *et al.* Paconiflorin and hydroxysafflor yellow A in xuebijing injection attenuate sepsis-induced cardiac dysfunction and inhibit proinflammatory cytokine production[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 614024.
- [7] YE JX, LU S, WANG M, *et al.* Hydroxysafflor yellow A protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via suppressing NLRP3 inflammasome and activating autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1170.
- [8] 朱仁英, 郎玉玲, 王久英, 等. 羟基红花黄色素A通过调控Sirt1/FOXO1信号通路减轻大鼠肝缺血再灌注损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(6): 1099-1106.
- [9] ZHANG YB, DONG HY, ZHAO XM, *et al.* Hydroxysafflor yellow A attenuates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats by inhibiting ERK5 signaling[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(3): 481-494.
- [10] FERRARIO CM, MULLICK AE. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 57-71.
- [11] VENUGOPAL H, HANNA A, HUMERES C, *et al.* Properties and functions of fibroblasts and myofibroblasts in myocardial infarction[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1386.
- [12] ANGELINI A, TRIAL J, ORTIZ-URBINA J, *et al.* Mechanosensing dysregulation in the fibroblast: a hallmark of the aging heart[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 63: 101150.
- [13] CHEN TT, LI ML, FAN XH, *et al.* Sodium tanshinone IIA sulfonate prevents angiotensin II-induced differentiation of human atrial fibroblasts into myofibroblasts[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6712585.
- [14] CHEN RR, FAN XH, CHEN G, *et al.* Irisin attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrosis via Nrf2 mediated inhibition of ROS/TGFβ1/Smad2/3 signaling axis[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 302: 11-21.
- [15] TSUTSUI H, KINUGAWA S, MATSUSHIMA S. Oxidative stress and heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): H2181-H2190.
- [16] WU HH, MENG TT, CHEN JM, *et al.* Asenapine maleate inhibits angiotensin II-induced proliferation and activation of cardiac fibroblasts via the ROS/TGFβ1/MAPK signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 553: 172-179.
- [17] YU J, ZHAO XY, YAN XQ, *et al.* Aloe-emodin ameliorated MI-induced cardiac remodeling in mice via inhibiting TGF-β/SMAD signaling via up-regulating SMAD7[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154793.
- [18] GU J, QIU M, LU Y, *et al.* Piperlongumine attenuates angiotensin-II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by inhibiting Akt-FoxO1 signalling[J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153461.
- [19] 吴鸿, 雷震, 高水波, 等. 羟基红花黄色素A通过抑制微小RNA-1表达对H9c2心肌细胞氧化损伤的保护作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(8): 636-641.
- [20] WENG L, YE JJ, YANG FH, *et al.* TGF-β1/SMAD3 regulates programmed cell death 5 that suppresses cardiac fibrosis post-myocardial infarction by inhibiting HDAC3[J]. *Circ Res*, 2023, 133(3): 237-251.
- [21] LIU J, ZHUANG T, PI JJ, *et al.* Endothelial forkhead box transcription factor P1 regulates pathological cardiac remodeling through transforming growth factor-β1-endothelin-1 signal pathway[J]. *Circulation*, 2019, 140(8): 665-680.
- [22] DING JQ, TANG Q, LUO BH, *et al.* Klotho inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and dysfunction in mice through suppression of transforming growth factor-β1 signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172549.
- [23] HE YH, LIU Q, LI YX, *et al.* Protective effects of hydroxysafflor yellow A (HSYA) on alcohol-induced liver injury in rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(1): 69-78.
- [24] PAN RY, ZHANG YD, ZANG BX, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibits TGF-β1-induced activation of human fetal lung fibroblasts in vitro[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(10): 1320-1330.
- [25] 宋丽娟, 朱煜, 金鸣, 羟基红花黄色素A抑制脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠炎症因子表达的研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(06): 577-582
- [26] LYU HY, LI X, WU Q, *et al.* Overexpression of microRNA-21 mediates Ang II-induced renal fibrosis by activating the TGF-β1/Smad3 pathway via suppressing PPARα[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 141(1): 70-78.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-03-15;修回日期:2024-06-07)