

# 超声背向散射积分量化犬心肌缺血再灌注致心肌纤维化程度的研究

刘海利<sup>1</sup>, 孙娟<sup>1</sup>, 钱汝平<sup>1</sup>, 余锂镭<sup>2</sup>, 廖凯<sup>2</sup>, 阿迪拉·阿扎提<sup>1</sup>

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆乌鲁木齐市 830054;

2. 武汉大学人民医院 湖北省人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤; 心肌纤维化; 超声背向散射测定; 结缔组织生长因子; I 型前胶原氨基端肽

[摘要] **目的** 应用超声背向散射测定结合胶原代谢物评估犬心肌缺血再灌注致心肌纤维化程度。**方法** 12 只成年杂种犬随机分为 2 组: 假手术组和缺血再灌注组, 每组 6 只。测定两组血流动力学指标, 于再灌注 120 min 后经颈内静脉采血, 用超声背向散射测定技术检测室间隔和左心室后壁背向散射积分值 (IBS) 和背向散射积分周期变化值 (CVIB)。以酶联免疫吸附法检测患者血清结缔组织生长因子 (CTGF) 和 I 型前胶原氨基端肽 (PI NP)。行 Masson 染色观察胶原纤维组织结构变化, 用免疫组织化学方法检测 I 型胶原蛋白表达。**结果** 缺血再灌注组 CTGF 和 PI NP 水平均高于假手术组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与假手术组比较, 缺血再灌注组室间隔和左心室后壁的 IBS 明显增加, CVIB 明显减小, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CTGF 和 PI NP 水平与 IBS 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 CVIB 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。Masson 染色显示缺血再灌注组心肌纤维化明显增加。缺血再灌注组 I 型胶原蛋白表达呈强阳性。**结论** 缺血再灌注组犬超声背向散射参数 IBS 增加, CVIB 减少, 胶原代谢物 CTGF 和 PI NP 水平增加, 心室肌纤维化参与了缺血再灌注损伤, 导致心室重构。超声背向散射测定结合胶原代谢物可早期无创性检测缺血再灌注阶段心室肌纤维化程度。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Study on Quantifying the Degree of Myocardial Fibrosis Induced by Ischemia/Reperfusion with Myocardial Ultrasonic Integrated Backscatter

LIU Hai-Li<sup>1</sup>, SUN Juan<sup>1</sup>, QIAN Ru-Ping<sup>1</sup>, YU Li-Lei<sup>2</sup>, LIAO Kai<sup>2</sup>, and A-DI-LA A-Zha-Ti<sup>1</sup>

(1. Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Cardiology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

[KEY WORDS] Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury; Myocardial Fibrosis; Ultrasonic Backscatter Measurement; Connective Tissue Growth Factor; Aminoterminal Propeptide of Type I Procollagen

[ABSTRACT] **Aim** To assess myocardial fibrosis with ultrasonic backscatter measurement combined with collagen metabolite in ischemia/reperfusion (I/R) injury canine. **Methods** 12 adult mongrel dogs were randomly divided into 2 groups: sham operation group (sham group) and ischemia/reperfusion group (I/R group), 6 dogs in each group. Integrated backscatter (IBS) and cyclic variation of integrated backscatter (CVIB) were detected in ventricular septal and posterior wall of the left ventricular with quantitative analysis of ultrasonic backscatter. Serum levels of connective tissue growth factor (CTGF) and aminoterminal propeptide of type I procollagen (PI NP) were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Myocardial fibrosis of ventricular myocardium was tested by Masson staining, and expression of collagen I was detected with pathologic immunohistochemistry. **Results** Compared with sham group, CTGF and PI NP levels were increased, IBS significantly was enlarged, and CVIB significantly was decreased in I/R group, the

[收稿日期] 2014-05-04

[修回日期] 2014-06-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81360043)

[作者简介] 刘海利, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向为心律失常机制、介入心脏病学, E-mail 为 454726435@qq.com。孙娟, 博士后, 主治医师, 研究方向为心律失常机制及诊断治疗, E-mail 为 sunjuandee@126.com。通讯作者阿迪拉·阿扎提, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心律失常机制、介入心脏病学, E-mail 为 3012327961@qq.com。

differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). CTGF and P I NP levels were positively correlated with IBS and negatively correlated with CVIB in I/R group ( $P < 0.05$ ). Masson staining showed that myocardial fibrosis was significantly increased and expression of collagen I protein was strongly positive in I/R group. **Conclusions** IBS is increased, CVIB is decreased, and CTGF and P I NP levels were increased in ischemia/reperfusion injury canine. Myocardial fibrosis was involved in I/R damage to induce ventricular remodeling. Ultrasonic backscatter measurement combined with collagen metabolites could be an early and non-invasive method to examine ventricular fibrosis degree at I/R stage.

缺血性心脏病是目前危害人类健康的疾病之一,通过溶栓和经皮冠状动脉扩张术等治疗恢复冠状动脉的再通后存在着严重的心肌损害,导致心室重构,心脏功能逐渐恶化。心肌缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤后心肌细胞坏死、凋亡以及心室重构是再灌注治疗后心功能不全的最主要病理基础<sup>[1]</sup>。I/R所致的心室重构可分为间质的重构和心肌细胞的重构。心室间质重构是指成纤维细胞增生、纤维化、血管结构改变以及细胞外基质胶原网的量和组成的变化<sup>[2]</sup>。心肌纤维化是胶原合成代谢和降解代谢失衡的结果。目前公认的心肌纤维化相关标志物有结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、I型前胶原氨基端肽(aminoterminal propeptide of type I procollagen, P I NP)和转化生长因子等。本研究在建立犬心肌I/R模型的基础上,应用超声背向散射测定结合胶原代谢物评价犬左心室心肌纤维化,并阐明超声背向散射参数与胶原代谢物之间的关联性,为临床及时采取恰当的治疗措施、减缓心脏纤维化进展提供有用的研究指标。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及模型建立

健康成年杂种犬12只,体重14~22 kg,均为雄性,由武汉大学人民医院动物中心提供。戊巴比妥钠30 mg/kg前肢静脉麻醉,以后每小时追加2 mg/kg维持麻醉状态。气管插管接动物呼吸机,分离一侧股静脉置入6F鞘管,动脉通道连接压力换能器监测血压,静脉通道用于滴注生理盐水补液。颈部脱毛备皮消毒后,在左侧锁骨上水平暴露左侧颈内静脉各采血标本。空调室温控制在25~30℃,整个实验过程中,犬下方放置电热板以维持犬正常体温。持续记录体表心电图(electrocardiogram, ECG)(LEAD2000型心脏电生理仪,中国四川锦江电子有限公司)。

首先,暴露双侧颈部皮肤,沿下颞骨正下方气管旁切开皮肤,钝性分离出右侧颈迷走神经干。将一个特制的银-氯化银刺激电极置入神经干,并连接

到脉冲发生器(SEN-7103型,日本光电公司)。在3~5 min内预先刺激3~4次,确认心率(heart rate, HR)明显下降10%,然后再妥善安置电极。刺激参数为:频率10 Hz,脉宽0.5 ms,刺激强度为1.5~3 V。最后,经左侧第4肋间开胸,剪开心包,暴露心脏。于冠状动脉左前降支第一对角支、第二对角支之间穿针引线(2~0号无创丝线),连同一小段硬质圆钝头的塑料管一起结扎,造成缺血,及时记录心电图的改变。结扎成功标准:心肌缺血区局部发绀,同步II导联ECG显示ST段明显抬高,缺血期间出现室性心律失常。结扎1 h后,在硬质塑料管上切断结扎线,恢复冠状动脉血流再灌注120 min。再灌注成功标准:缺血区局部颜色变红,同步II导联ECG显示ST段逐渐恢复到缺血前水平,并出现再灌注室性心律失常。

### 1.2 实验分组及干预

12只犬随机分为2组,每组6只:假手术组分离右侧迷走神经干,开胸,分离左冠状动脉但不结扎,缺血再灌注组结扎左冠状动脉前降支1 h,再灌注120 min。

### 1.3 各组实验犬基本参数记录

记录建模完成并稳定10 min后的HR和平均动脉压(mean atrial pressure, MAP),将该数值作为基线水平。记录每组缺血后再灌注120 min时间点的HR和MAP。

### 1.4 心肌声学密度数据采集及处理

心肌声学密度(acoustic densitometry, AD)数据的采集及处理参照文献<sup>[3]</sup>的方法,应用HP Sonos-5500型超声诊断及该机配置的AD-IBS软件完成。测量时取胸骨旁左心室长轴切面,将超声设置调至AD状态及IBS采样分析状态,将感兴趣区设置为21×21像素点左右的取样框,分别置室间隔、左心室后壁,根据图像分析结果,仪器可自动计算出声学密度值指标:背向散射积分值(integrated backscatter, IBS)和背向散射积分周期变化值(cyclic variation of integrated backscatter, CVIB),取室间隔、左心室后壁背向散射积分平均值(average image intensity, AI)。

### 1.5 Masson 染色

切片常规脱蜡, Masson 复合染色液 5 min, 0.2% 醋酸水溶液稍洗, 5% 磷钨酸 5~10 min, 0.2% 醋酸水溶液浸洗 2 次, 亮绿染色液 5 min, 0.2% 醋酸洗 2 次, 无水乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树脂封固。

### 1.6 心肌纤维化生物标志物检测

血清 CTGF 检测: 犬股静脉用 EDTA 采血管收集血 1~2 mL, 并于 4 h 之内离心。CTGF 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定, 使用抗 CTGF 的单克隆抗体包被反应板, 辣根过氧化物酶标记鼠抗犬 CTGF 多克隆抗体建立双抗体夹心方法, 通过方阵滴定法确定包被抗体和酶标抗体的最适工作浓度; 以纯化的 CTGF 抗原为标准品建立标准曲线。血清 P I N P 检测: 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法。用抗人 P I N P 单抗包被于酶标板上, 标准品和样品中的 P I N P 与单抗结合, 加入生物素化的抗犬 P I N P, 形成免疫复合物连接在板上, 辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素 (streptavidin, SA) 与生物素结合, 加入底物工作液显蓝色, 最后加终止液硫酸, 在 450 nm 处测吸光度 (absorbance, A) 值, P I N P 浓度与 A 值成正比, 通过绘制标准曲线求出标本中 P I N P 浓度。所有试剂盒购于西安宝信生物科技公司。

### 1.7 I 型胶原蛋白检测

左心室心肌梗死周边区组织固定后进行石蜡包埋, 冠状面切片, 片厚 4  $\mu\text{m}$ 。标本脱蜡、高压热修复抗原。采用 SP 免疫组织化学染色法对 I 型胶原蛋白染色。阴性对照以 PBS 代替一抗, I 型胶原蛋

白着色表现为胞浆染成棕黄色, 即为阳性结果。依显色程度分为: 阴性: 无显色; 阳性: 浅棕黄色; 强阳性: 棕褐色。

### 1.8 统计学处理

用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用完全随机化设计两独立样本的  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 缺血再灌注模型制作完成情况

结扎犬冠状动脉左前降支第一对角支、第二对角支之间可引起心肌缺血区局部发绀, 同步 II 导联 ECG 显示 ST 段明显抬高, 缺血期间出现室性心律失常。结扎 1 h 后再灌注 120 min, 缺血区局部颜色变红, 同步 II 导联 ECG 显示 ST 段逐渐恢复到缺血前水平, 并出现再灌注室性心律失常 (图 1)。本实验制作 I/R 模型期间, 两只犬因心室颤动死亡, 其余犬均顺利完成实验。实验过程中按照死亡动物数量补充相同质量健康犬纳入实验组中。

### 2.2 两组实验犬血流动力学结果分析

两组 HR 和 MAP 基础水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。缺血后再灌注 120 min 后, 与假手术组比较, 缺血再灌注组 HR 和 MAP 均显著下降 ( $P < 0.05$ )。与基线水平比较, 缺血再灌注组缺血再灌注 120 min 后 HR 和 MAP 明显下降 ( $P < 0.05$ ), 假手术组 HR 和 MAP 未见明显改变 ( $P > 0.05$ ; 表 1)。

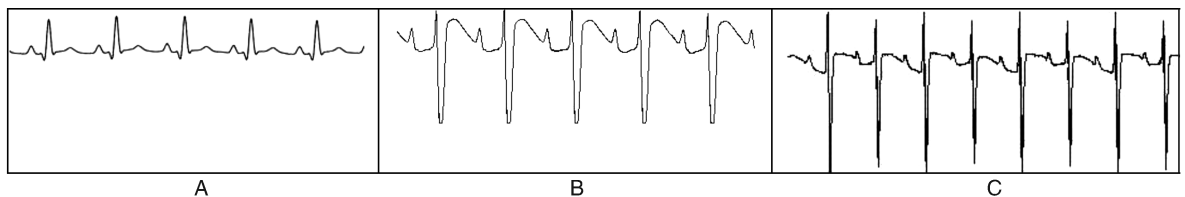


图 1. I/R 模型体表 II 导联心电图特征 A 为基础水平, B 为结扎冠状动脉时, C 为再灌注时。

Figure 1. ECG characteristic of surface lead II in I/R model

表 1. 两组实验犬 HR 和 MAP 变化值 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1. HR and MAP values of experimental dogs in the two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

分 组	基线水平		缺血后再灌注 120 min	
	HR(次/分)	MAP(mmHg)	HR(次/分)	MAP(mmHg)
假手术组	134.17 $\pm$ 3.12	138.50 $\pm$ 8.77	135.24 $\pm$ 4.23	136.27 $\pm$ 4.25
缺血再灌注组	135.28 $\pm$ 4.20	134.44 $\pm$ 6.35	121.30 $\pm$ 3.56 <sup>ab</sup>	120.75 $\pm$ 3.20 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与同组基线水平比较; b 为  $P < 0.05$ , 与假手术组比较。

### 2.3 两组实验犬心肌声学密度指标比较

与假手术组比较,缺血再灌注组室间隔和左心室后壁 IBS 明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与假手术组比较,缺血再灌注组室间隔和左心室后壁 CVIB 明显减小,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表2)。

表 2. 两组实验犬 AD 比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 2. Comparison of AD values of experimental dogs in the two groups( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

分 组	IBS		CVIB	
	室间隔	左心室后壁	室间隔	左心室后壁
假手术组	45.64% $\pm$ 2.55%	32.58% $\pm$ 3.22%	12.68 $\pm$ 4.25	14.28 $\pm$ 2.50
缺血再灌注组	56.24% $\pm$ 2.40% <sup>a</sup>	58.35% $\pm$ 2.30% <sup>a</sup>	5.34 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	6.79 $\pm$ 0.87 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与假手术组比较。

### 2.4 两组实验犬胶原代谢物水平比较

与假手术组比较,缺血再灌注组 CTGF 和 PINP 水平明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表3)。

表 3. 两组实验犬血清 CTGF 和 P I N P 水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6, \text{ng/L}$ )

Table 3. Serum CTGF and P I N P levels of experimental dogs in the two groups( $\bar{x} \pm s, n=6, \text{ng/L}$ )

分 组	CTGF	P I N P
假手术组	80.26 $\pm$ 3.54	89.45 $\pm$ 4.25
缺血再灌注组	130.50 $\pm$ 8.40 <sup>a</sup>	140.32 $\pm$ 6.32 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与假手术组比较。

### 2.5 缺血再灌注组犬胶原代谢物与心肌声学密度指标的相关性

CTGF 和 P I N P 水平与 IBS 呈正相关( $P < 0.05$ ),与 CVIB 呈负相关( $P < 0.05$ ;表4)。

表 4. 缺血再灌注组 CTGF、P I N P 与 IBS、CVIB 之间的相关系数( $r$  值)

Table 4. Correlation coefficient ( $r$  value) between CTGF, P I N P and IBS, CVIB in the I/R group

项 目	IBS	CVIB
CTGF	0.824 <sup>a</sup>	-0.343 <sup>a</sup>
P I N P	0.535 <sup>a</sup>	-0.250 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ 。

### 2.6 两组实验犬左心室缺血周边区 Masson 染色和 I 型胶原蛋白表达

假手术组 Masson 染色可见少量胶原纤维呈现蓝色,胶原纤维相互连接成网状;心肌细胞间可见少量 I 型胶原蛋白(棕色蛋白)表达,呈弱阳性。缺血再灌注组 Masson 染色结果显示,大量胶原纤维产生,呈蓝绿色,分布于红色心肌纤维之间,胶原纤维分布紊乱;心肌细胞间可见大量 I 型胶原蛋白(棕

褐色蛋白)表达,呈强阳性(图2和图3)。

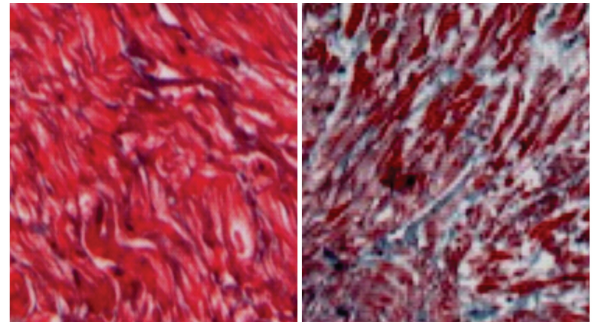


图 2. 两组实验犬左心室心肌梗死周边区组织 Masson 染色( $\times 400$ ) 左图为假手术组,右图为缺血再灌注组。

Figure 2. Masson staining in left ventricular myocardial infarction peripheral zone tissue of experimental dogs in the two groups( $\times 400$ )

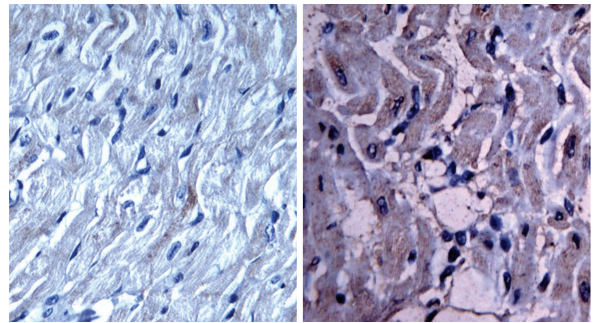


图 3. 两组实验犬左心室心肌梗死周边区组织 I 型胶原蛋白表达( $\times 400$ ) 左图为假手术组,右图为缺血再灌注组。

Figure 3. Expression of collagen I protein in left ventricular myocardial infarction peripheral zone tissue of experimental dogs in the two groups( $\times 400$ )

## 3 讨 论

心肌 I/R 损伤是一种与临床密切相关的常见病生理过程。本研究应用犬结扎冠状动脉制作的心肌梗死模型,可以更好的模拟临床,在血流动力

学和心肌代谢等方面的改变与临床上冠心病患者心肌缺血及心肌梗死时相似;同时,缺血范围大致固定,可进行心电图、定量组织学和血清酶学等综合指标测定。本实验血流动力学结果显示,缺血再灌注组犬在结扎冠状动脉再灌注 120 min 后,HR 和 MAP 均较基础值明显降低,血流动力学结果结合体表心电图 II 导联 ST 段结扎时抬高,并渐与 QRS 波融合,再灌注后恢复到基线水平,提示结扎左冠状动脉前降支 60 min、再灌注 120 min 可成功建立犬心肌 I/R 模型。

正常心肌间质是由细胞和非细胞结构组成, I 型和 III 型胶原约占总胶原的 90% 以上,是构成间质的主要成分。各种胶原成分共同构成胶原纤维网络,直接影响心脏的结构和功能。心肌纤维化主要表现为间质中胶原沉积增多,各型胶原比例失调和排列紊乱。CTGF 检测是判断心肌纤维化预后的一个有用指标,其水平增加往往先于心肌纤维化的临床症状;而对已确诊心肌纤维化患者来说,它又有预测疾病进展的价值,其表达水平与多种纤维化疾病发生和进展呈正相关<sup>[4]</sup>。I 型胶原蛋白占细胞外基质的 85%, I 型胶原蛋白增加时,心房纤维化明显<sup>[5]</sup>。有研究表明 I 型胶原蛋白在合成过程中定量释放 P I NP<sup>[6,7]</sup>。本研究显示,缺血再灌注组犬心室肌 Masson 染色可见大量胶原纤维产生,分布紊乱; I 型胶原蛋白表达呈现强阳性。有研究表明,心肌 I/R 后心肌细胞虽然恢复血液供应,但其舒张收缩功能不能及时恢复,其原因可能是损伤了心肌间质成分,使心肌胶原支架稀疏、断裂、松散或缺失,胶原网状结构破坏等<sup>[8-10]</sup>。另有研究表明<sup>[11]</sup>,心肌非梗死区胶原沉积过程为反应性纤维细胞分泌胶原增多,即反应性纤维化。Delyani 等<sup>[12]</sup> 研究显示,大鼠心肌梗死后 I 型胶原和 III 型胶原首先出现在梗死边缘区。本研究结果证实犬心肌缺血再灌注可引起心肌胶原纤维网络重构,其纤维化程度与疾病的严重程度一致。研究结果进一步提示,心肌缺血再灌注可引起缺血周边区心肌纤维化,心肌间质胶原重构降低心室肌顺应性,为心功能下降提供了结构基础。

超声背向散射积分技术是近年发展起来的新型无创性超声组织定征技术,可定量评价组织器官的结构特性与功能状态;通过检测 AD 参数的变化来评价和分析心肌病理变化类型及程度<sup>[13]</sup>。本研究应用超声组织定征的方法测定 I/R 犬心肌 IBS 和 CVIB 变化,无创性评价心肌纤维化,结合血清胶原代谢物 CTGF 和 P I NP 水平变化,结果显示,缺血

再灌注组 CTGF、P I NP 与 IBS 呈正相关,与 CVIB 呈负相关。I/R 犬心肌细胞坏死、水肿和心室肌间质胶原结构的不均匀性导致了超声的背向散射,其幅度大小与心肌纤维的排列、纤维组织胶原蛋白的多少和弹性有直接关系。IBS 值反映心肌组织学的变化<sup>[14,15]</sup>;CVIB 可以用来评估心肌的动力学特征,与心率和心脏前、后负荷改变无关,其值仅随着心肌收缩力的改变而改变,可以反映心室壁顺应性和运动度<sup>[16]</sup>。I/R 心室肌纤维化后间质胶原异常增生堆积导致 IBS 增加,心室壁顺应性减低,CVIB 减小。本研究结果提示,应用超声背向散射参数结合血清胶原代谢生物标志物检测,对临床上缺血性心肌病进行早期评估心室纤维化,防止心肌胶原网络的重构,改善心脏顺应性,延缓左心室重构,进而延缓心力衰竭进程具有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(3): 569-582.
- [2] Urbano-Moral JA, Lopez-Haldon JE, Fernandez M, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. Heart, 2012, 98(15): 1 153-159.
- [3] 杜乃立, 贾芳, 杜瑞芝. 心肌声学密度定量分析检测高血压心肌纤维化[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(12): 970-972.
- [4] 常文静, 蔡辉. 结缔组织生长因子在心肌纤维化中的作用[J]. 微循环学杂志, 2012, 22(4): 62-66.
- [5] 汤宝鹏, 甘天翊, 许国荣, 等. 慢性心房颤动心房肌间质纤维化的分子机制研究[J]. 中华心律失常学杂志, 2009, 13(5): 369-372.
- [6] Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. Extracellular matrix alterations in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: biochemical assessment of collagen type-I turnover[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(3): 211-215.
- [7] 谭蓓, 张海澄, 曹磊, 等. 老年心房颤动患者胶原代谢与基质金属蛋白酶表达的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(6): 428-431.
- [8] Nieswandt B, Pleines I, Bender M. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(Suppl 1): 92-104.

- [9] Ravi S, Caves JM, Martinez AW, et al. Effect of bone marrow-derived extracellular matrix on cardiac function after ischemic injury[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(31): 736-745.
- [10] Barallobre-Barreiro J, Didangelos A, Schoendube FA, et al. Proteomics analysis of cardiac extracellular matrix remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2012, 125(16): 789-802.
- [11] Schmidt BM, Schmieder RE. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects[J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(1): 80-86.
- [12] Delyani JA, Robinson EL, Rudolph AE. Effects of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(2): H647-H654.
- [13] 郭沫化, 倪锐志, 顾云, 等. 超声背向散射积分技术评价 2 型糖尿病患者心肌病变的研究[J]. *中华现代影像学杂志*, 2005, 2(5): 398-400.
- [14] 朱慧, 张薇, 黎莉, 等. 慢性心房颤动患者心房肌超声组织定征研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2005, 14(1): 14-16.
- [15] Kovacs A, Courtois MR, Weinheimer CJ, et al. Ultrasonic tissue characterization of the mouse myocardium: successful in viva cyclic variation measurements[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17(8): 883-892.
- [16] O'Brien PD, O'Brien WD Jr, Rhyne TL, et al. Relation of ultrasonic backscatter and acoustic propagation properties to myofibrillar length and myocardial thickness[J]. *Circulation*, 1995, 91(1): 171-175.
- (此文编辑 曾学清)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 英国《自然》杂志简介

《自然》(Nature)杂志,是世界上最早的国际性科技期刊,也是全世界最权威及最有名望的科学杂志之一。《自然》杂志以报道科学世界中的重大发现、重要突破为使命,要求科研成果新颖,引人注目,且该项研究在该领域之外具有广泛意义;无论是报道一项突出的发现,还是某一重要问题的实质性进展,均应使其他领域的科学家感兴趣。

《自然》杂志于 1869 年由约瑟夫·诺尔曼·洛克耶(Joseph Norman Locky)爵士创办,洛克耶是一位天文学家和氦的发现者之一,也是《自然》杂志的第一位主编(担任到 1919 年)。最早的编辑群受到科学大师托马斯·亨利·赫胥黎(Thomas Henry Huxley)的启发而集结。

《自然》杂志为周刊,其办刊宗旨是“将科学发现的重要结果介绍给公众,让公众尽早知道全世界自然知识的每一分支中取得的所有进展”。《自然》杂志每星期在全世界发行 6 万份,大约四分之一发行到图书馆和研究机构。

现在大多数科学期刊都专注于某一特殊领域,《自然》杂志是依然发表来自很多科学领域的研究论文的少数期刊之一;其他类似期刊有美国《科学》杂志和《美国国家科学院院刊》等。在许多科学研究领域,每年最重要、最前沿的研究结果是在《自然》杂志上以短文章形式发表的。

《自然》杂志的主要读者是从事研究工作的科学家,但期刊前部的文章概括使得一般公众也能理解期刊内最重要的文章。期刊开始部分的社论、新闻及专题文章报道科学家普遍关心的事物,包括最新消息、研究资助、商业情况、科学道德和研究突破等。期刊也介绍与科学研究有关的书籍和艺术。期刊的其余部分主要是研究论文,这些论文往往非常紧密,非常具有技术性。

在《自然》杂志上发表文章非常光荣,科学家在《自然》或《科学》上发表文章的竞争性也非常强。在《自然》杂志发表文章需要经过严格的同行评审,在发表前编辑会让在同一领域有威望、但与作者无关的其他科学家来检查和评判文章内容。

《自然》杂志在线投稿地址为: <http://mts-nature.nature.com/cgi-bin/main.plex>。