

## 螺内酯通过上调沉默信息调节因子 1 减轻异丙肾上腺素诱导大鼠心肌纤维化

葛文华<sup>1</sup>, 陈星星<sup>2</sup>, 胡杰<sup>2</sup>, 周浩<sup>2</sup>, 龚永生<sup>1</sup>

(1.温州医科大学低氧医学研究所, 2.温州医科大学附属第一医院心内科, 浙江省温州市 325035)

[关键词] 螺内酯; 沉默信息调节因子 1; 心肌纤维化

[摘要] **目的** 探讨螺内酯减轻大鼠心肌纤维化是否与沉默信息调节因子 1(SIRT1)的表达变化有关。**方法** 雄性 SD 大鼠 40 只,随机均分为对照组、模型组、低剂量螺内酯组、高剂量螺内酯组。后 3 组皮下注射异丙肾上腺素[5 mg/(kg·d),连续 7 天]建立大鼠心肌纤维化模型,低剂量螺内酯组、高剂量螺内酯组大鼠在给予异丙肾上腺素的同时分别给予 30、60 mg/(kg·d)螺内酯灌胃,对照组给予相同体积的生理盐水,共 21 天。Powerlab 生理记录仪检测左心功能变化,HE 染色和 Masson 染色检测心肌病理改变,Western blot 和实时荧光定量 PCR 检测大鼠心肌组织 SIRT1 的表达变化。**结果** 模型组大鼠的左心室质量指数(LVWI)、右心室质量指数和左心室舒张末期压(LVEDP)显著高于对照组( $P<0.05$ );模型组左心室收缩压(LVSP)、左心室压力上升的最大变化速率(+dp/dt<sub>max</sub>)和左心室压力下降的最大变化速率(-dp/dt<sub>max</sub>)显著低于对照组( $P<0.05$ );与对照组比较,模型组大鼠心肌排列紊乱,胶原纤维增生明显,SIRT1 的 mRNA 及蛋白表达下调( $P<0.05$ )。给予螺内酯后,大鼠的 LVWI 和 LVEDP 明显低于模型组( $P<0.05$ ),LVSP、+dp/dt<sub>max</sub> 和 -dp/dt<sub>max</sub> 明显高于模型组( $P<0.05$ );与模型组相比,螺内酯组大鼠心肌排列紊乱程度减弱,胶原含量减少,SIRT1 的 mRNA 及蛋白表达上调( $P<0.05$ )。**结论** 螺内酯减轻异丙肾上腺素诱导大鼠的心肌纤维化,其抗纤维化作用可能与上调 SIRT1 表达有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Spironolactone ameliorates myocardial fibrosis in isoprenaline-induced rats through up-regulating the expression of silent information regulator 1

GE Wen-Hua<sup>1</sup>, CHEN Xing-Xing<sup>2</sup>, HU Jie<sup>2</sup>, ZHOU Hao<sup>2</sup>, GONG Yong-Sheng<sup>1</sup>

(1. Institute of Hypoxia Medicine, Wenzhou Medical University, 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325035, China)

[KEY WORDS] Spironolactone; Silent information regulator 1; Myocardial fibrosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate whether the anti-fibrosis effect of spironolactone in heart is associated with the expression of silent information regulator 1 (SIRT1). **Methods** 40 male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to 4 groups: control group, model group, low-dose spironolactone group, and high-dose spironolactone group. The latter 3 groups were injected subcutaneously with isoproterenol [5 mg/(kg·d) for 7 days] to establish rat myocardial fibrosis model. The rats of low-dose spironolactone group and high-dose spironolactone group were given 30 and 60 mg/(kg·d) spironolactone intragastric administration at the same time of injecting isoproterenol, while the control group was given the same volume of normal saline for 21 days. Changes of left cardiac function were detected by Powerlab physiological recorder, and pathological changes of myocardium were evaluated by HE staining and Masson staining. Western blot and real-time fluorescence quantitative PCR were used to detect the expression of SIRT1 in rat myocardium. **Results** The left ventricular weight index (LVWI), right ventricular weight index and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) in the model group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Left ventricular systolic pressure (LVSP), maximum change rate of left ventricular pressure rise (+dp/dt<sub>max</sub>) and maximum change rate of left ventricular

[收稿日期] 2018-03-03

[修回日期] 2018-04-23

[基金项目] 浙江省科技厅基金资助项目(2014C33166)

[作者简介] 葛文华,硕士研究生,主要研究方向为心血管疾病的基础研究,E-mail 为 15267756582@163.com。通讯作者龚永生,教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病和低氧性肺动脉高压发病机制的基础研究,E-mail 为 fxbwzmc@126.com。

pressure drop ( $-dp/dt_{max}$ ) in model group were significantly lower than those in control group ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the myocardial arrangement was disorder, collagen fiber proliferation was obvious, and the expressions of SIRT1 mRNA and protein was down regulated in the model group rats ( $P<0.05$ ). After giving spironolactone, the levels of LVWI and LVEDP in rats were significantly lower than those in model group ( $P<0.05$ ), and LVSP,  $+dp/dt_{max}$  and  $-dp/dt_{max}$  were significantly higher than those in model group ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the degree of myocardial arrangement disorder decreased, the collagen content decreased, and the mRNA and protein expressions of SIRT1 increased in the spironolactone group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Spironolactone can alleviate myocardial fibrosis induced by isoproterenol in rats, and its anti-fibrosis effect may be related to the up-regulation of SIRT1 expression.

心肌纤维化是多种心血管疾病的终末病理表现,其病理过程是心肌间质细胞增生和细胞外基质积聚,与心力衰竭密切相关<sup>[1-2]</sup>。近年来,Sirtuin 蛋白家族被广泛关注,尤其是沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 在心血管疾病中扮演着重要的角色<sup>[3]</sup>。SIRT1 调节着心肌细胞能量代谢、血管生成、心肌纤维化等过程,并在心力衰竭发生发展中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。螺内酯是一种醛固酮拮抗剂,已有研究表明其能减轻心力衰竭大鼠的心肌纤维化,现已成为抗心力衰竭研究的重点药物之一<sup>[5-6]</sup>。尚不清楚螺内酯抗心肌纤维化的作用是否与 SIRT1 有关。本文拟在异丙肾上腺素诱导心肌纤维化大鼠模型上,初步探讨螺内酯改善大鼠心肌纤维化与 SIRT1 表达变化的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂

螺内酯购自杭州民生药业有限公司;Masson 三色染色试剂盒购自 Solarbio 公司;引物序列由上海捷瑞生物技术工程公司合成;BCA 法蛋白定量试剂盒和组织裂解液购自普利莱公司;SIRT1 一抗(兔抗大鼠单克隆抗体)和 GAPDH(兔抗大鼠多克隆抗体)购自 Abcam 公司;二抗购自 Cell Signaling 公司;SYBR Green qPCR 试剂盒购自 TAKARA 公司。雄性 SD 大鼠由温州医科大学实验动物中心提供。

### 1.2 动物分组

雄性 SD 大鼠 40 只,体重 200~220 g,随机均分成 4 组,即对照组、模型组、低剂量螺内酯组和高剂量螺内酯组。背部皮下注射异丙肾上腺素[5 mg/(kg·d),连续 7 天]以建立大鼠心肌纤维化模型,低剂量螺内酯组、高剂量螺内酯组大鼠给予异丙肾上腺素的同时分别给予 30、60 mg/(kg·d)螺内酯灌胃,对照组给予相同体积的生理盐水,共 21 天。

### 1.3 心功能测定

术前禁食 12 h,称大鼠体重(body weigh, BW)。

戊巴比妥钠麻醉后,行左心室插管术,经 Powerlab 生理记录仪记录大鼠的血流动力学参数:左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、左心室压力上升的最大变化速率( $+dp/dt_{max}$ )、左心室压力下降的最大变化速率( $-dp/dt_{max}$ )。

### 1.4 心脏质量指数测定

放血后处死动物,取出心脏,滤纸吸干,剪下右心室游离壁和左心室。左心室称重后计为左心室质量,右心室游离壁称重后计为右心室质量。左心室质量除以体重计为左心室质量指数(left ventricular weight index, LVWI),右心室质量除以体重计为右心室质量指数(right ventricular weight index, RVWI)。

### 1.5 组织学检查

取部分心肌组织置于 4% 多聚甲醛中固定,石蜡包埋,连续切片,切片厚度 5 mm,分别作 HE 染色和 Masson 染色。Image Proplus 分析图像,测算心肌组织胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF), $CVF = \text{胶原面积} / \text{总面积}$ ;每张切片随机取 5 个视野测量,计算其平均值。

### 1.6 Western blot 测定 SIRT1 蛋白的表达

心肌组织匀浆后加蛋白裂解液,离心吸取上清即心肌组织蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,加上样缓冲液后煮沸 5 min 变性。制胶,准备样本,取蛋白样品,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转移至二氟化树脂膜,5% 脱脂奶粉封闭 60 min,加一抗(SIRT1 以 1:1000 稀释),放入 4℃ 冰箱,孵育过夜。TBST 洗涤 3 次后,二抗室温孵育 1 h, TBST 洗完后,滴加 ECL 发光液,进行显色。采用 Quantity One 图像分析系统对各条带灰度值进行分析,以目的蛋白条带吸光度值与内参 GAPDH 条带吸光度值的比值反映目的蛋白的表达水平。

### 1.7 实时荧光定量 PCR 测定 SIRT1 mRNA 的表达

取左心室心肌组织标本,应用 Trizol 法抽取总

RNA, 计算总 RNA 浓度及纯度,  $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$  比值在 1.8~2.0 之间。取 1 mg 总 RNA 逆转录成 cDNA, 产物反应体系为 20 mL, 包括: SYBR Premix Ex Taq (2 ×) 10 mL, 上、下游引物各 0.4 mL, cDNA 模板 2 mL, ROX Reference Dye 0.4 mL, 双蒸水 6.8 mL, 共循环 40 次; 反应在 ABI 型荧光定量 PCR 仪上进行。SIRT1 引物序列: 上游 5'-TCTTGGAGACTGCGATGTCA-3', 下游 5'-GAGGTGTTGTTGGCAACTCT-3'; GAPDH 引物序列: 上游 5'-AACTTTGGCATGTGGAAGG-3', 下游 5'-TGTTCTACCCCAATGTGT-3'。

### 1.8 统计学分析

实验所有数据均用 SPSS 20.0 软件处理, 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组样本间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA),  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 螺内酯对大鼠心脏质量指数的影响

模型组大鼠 LVWI 和 RVWI 显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), BW 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。低剂量螺内酯组与模型组比较 LVWI 和 RVWI 差异无统计学意义, 低剂量螺内酯组 BW 显著高于模型组 ( $P < 0.05$ ); 高剂量螺内酯组 LVWI 和 RVWI 明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ), BW 显著高于模型组 ( $P < 0.05$ ); 高剂量螺内酯组 LVWI 显著低于低剂量螺内酯组 ( $P < 0.05$ ), 高剂量螺内酯组与低剂量螺内酯组比较 BW 和 RVWI 差异无统计学意义 (表 1)。

表 1. 螺内酯对大鼠心脏质量指数的影响

Table 1. Effect of spironolactone on heart weight index in rats

分组	BW (g)	LVWI (mg/g)	RVWI (mg/g)
对照组	266.0±16.3	2.36±0.26	0.61±0.16
模型组	212.0±18.6 <sup>a</sup>	3.18±0.26 <sup>a</sup>	0.86±0.12 <sup>a</sup>
低剂量螺内酯组	244.0±11.0 <sup>b</sup>	2.78±0.16	0.79±0.11
高剂量螺内酯组	254.0±7.9 <sup>b</sup>	2.38±0.12 <sup>bc</sup>	0.63±0.15 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与模型组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与低剂量螺内酯组比较。

表 2. 螺内酯对大鼠血流动力学参数的影响

Table 2. Effect of spironolactone on hemodynamic parameters in rats

分组	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	+dP/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)	-dp/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)
对照组	133.8±27.2	4.78±0.20	9202.9±614.8	-7806.8±112.9
模型组	95.6±16.4 <sup>a</sup>	18.67±1.81 <sup>a</sup>	4269.2±1111.1 <sup>a</sup>	-4159.2±1354.1 <sup>a</sup>
低剂量螺内酯组	118.0±7.0	9.30±0.63 <sup>b</sup>	7676.3±594.9 <sup>b</sup>	-5681.3±448.8 <sup>b</sup>
高剂量螺内酯组	131.6±5.2 <sup>bc</sup>	1.01±0.23 <sup>bc</sup>	8765.9±585.8 <sup>bc</sup>	-7214.8±299.7 <sup>bc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与模型组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与低剂量螺内酯组比较。

### 2.2 螺内酯对大鼠血流动力学参数的影响

模型组大鼠 LVSP、+dP/dt<sub>max</sub> 和 -dp/dt<sub>max</sub> 显著低于对照组 (均  $P < 0.05$ ), LVEDP 显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 低剂量螺内酯组、高剂量螺内酯组 +dP/dt<sub>max</sub> 和 -dp/dt<sub>max</sub> 显著高于模型组 (均  $P < 0.05$ ), LVEDP 显著低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 高剂量螺内酯组 LVSP 显著高于模型组 ( $P < 0.05$ )。高剂量螺内酯组 LVSP、+dP/dt<sub>max</sub> 和 -dp/dt<sub>max</sub> 高于低剂量螺内酯组 (均  $P < 0.05$ ), 而 LVEDP 显著低于低剂量螺内酯组 ( $P < 0.05$ )。提示螺内酯可以改善由异丙肾上腺素诱导大鼠的心肌收缩力, 改善心脏功能 (表 2)。

### 2.3 螺内酯对大鼠心肌组织病理改变的影响

HE 染色结果显示: 对照组大鼠心肌组织排列整齐, 细胞结构完整; 模型组可见心肌排列紊乱, 心肌细胞肥大, 广泛的间质增生; 与模型组比较, 给予螺内酯后, 心肌排列紊乱程度有所减轻, 且高剂量螺内酯组较低剂量螺内酯组的心肌排列紊乱程度改善更明显 (图 1)。Masson 染色结果显示: 对照组大鼠心肌纤维排列紧密; 模型组心肌组织中可见广泛的蓝色纤维化组织; 与模型组比较, 给予螺内酯后, 蓝色胶原纤维明显减轻, 且高剂量螺内酯组较低剂量螺内酯组纤维化程度减轻更明显 (图 1)。

模型组大鼠心肌 CVF 较对照组显著升高 ( $P < 0.05$ ); 低剂量螺内酯组心肌 CVF 较模型组显著降低 ( $P < 0.05$ ); 高剂量螺内酯组心肌 CVF 较模型组显著降低 ( $P < 0.05$ ); 高剂量螺内酯组心肌 CVF 较低剂量螺内酯组显著降低 ( $P < 0.05$ ; 图 2)。说明螺内酯对异丙肾上腺素诱导大鼠的心肌纤维化有改善作用。

### 2.4 螺内酯对大鼠心肌组织 SIRT1 表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠心肌组织 SIRT1 的 mRNA 及蛋白表达显著下调 (均  $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 螺内酯组心肌组织 SIRT1 的 mRNA 及蛋白表达均显著上调 (均  $P < 0.05$ ); 与低剂量螺内酯组比较, 高剂量螺内酯组心肌组织 SIRT1 的 mRNA 及蛋白表达显著上调 (均  $P < 0.05$ ; 图 3)。

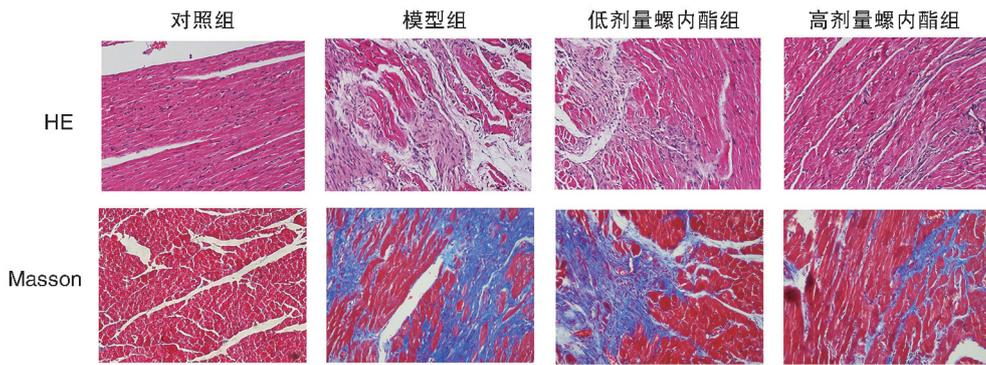


图 1. 光镜下心肌细胞形态学改变及心肌组织纤维化 (HE 染色, 200×; Masson 染色, 200×)

Figure 1. Pathological changes of myocardial cell and myocardial tissue fibrosis under light microscope (HE staining, 200×; Masson staining, 200×)

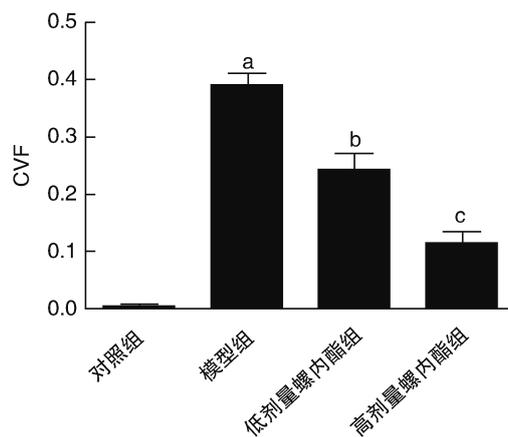


图 2. 大鼠心肌组织的胶原容积分数 a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与模型组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与低剂量螺内酯组比较。

Figure 2. The collagen volume fraction of myocardial tissue in rats

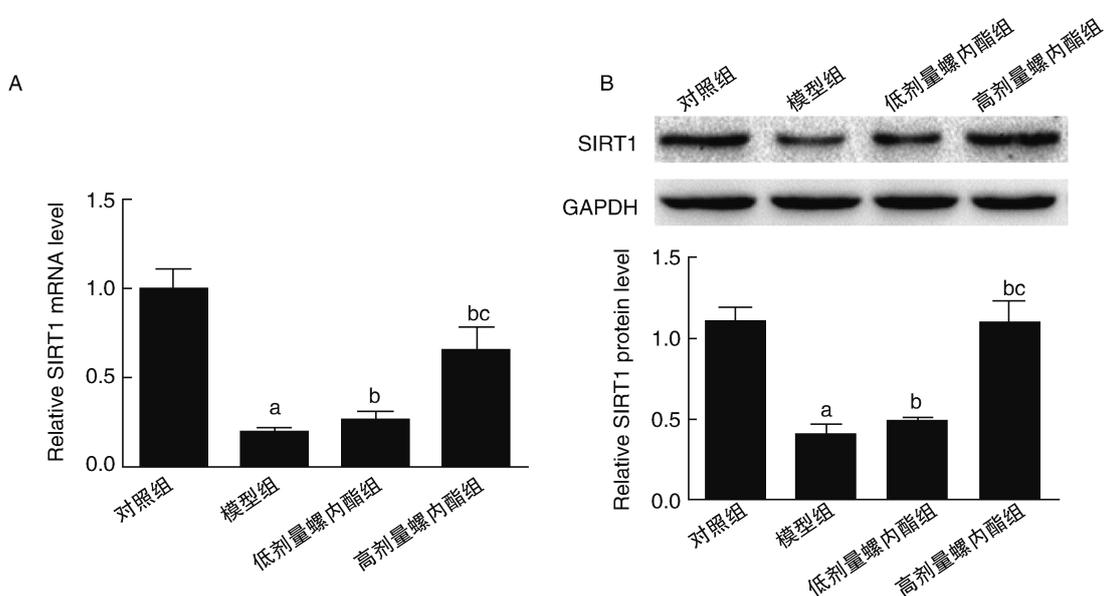


图 3. 螺内酯对大鼠心肌组织 SIRT1 mRNA 和蛋白表达的影响 A 为心肌组织 SIRT1 的 mRNA 表达; B 为心肌组织 SIRT1 的蛋白表达。a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与模型组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与低剂量螺内酯组比较。

Figure 3. Effects of spironolactone on SIRT1 mRNA and protein expression in rat myocardium

### 3 讨论

心力衰竭因其较高的发病率和病死率已成为一个重要的临床和公共卫生问题。心力衰竭呈现出复杂的表型,包括心肌细胞减少、纤维化增加、心肌收缩功能障碍等。心力衰竭的机制比较复杂,其中纤维化是其发展的重要机制之一<sup>[7]</sup>。减少纤维化的产生能够积极有效地预防或减少心力衰竭的发生<sup>[8]</sup>。

研究发现螺内酯改善自发性高血压大鼠的心肌收缩和舒张功能,使其心脏、血管和间质胶原沉积有所减少,心脏纤维化减轻<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,给予螺内酯后,大鼠的LVWI和LVEDP均明显低于模型组,+dp/dt<sub>max</sub>和-dp/dt<sub>max</sub>均明显高于模型组;与模型组相比,螺内酯组大鼠的心肌胶原含量减少,心肌纤维排列紊乱程度减弱,表明螺内酯能够减轻大鼠心肌纤维化,改善心功能。

SIRT1在心血管生物学和功能方面有潜在作用,SIRT1是Ⅲ型蛋白脱乙酰酶,其调节多种重要的代谢和生理过程,包括抗逆性、细胞凋亡和能量平衡。有研究发现SIRT1和SIRT6与血管老化、心力衰竭、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化斑块和其他血管系统相关疾病有关系<sup>[10-11]</sup>,在心力衰竭晚期中,SIRT1表达下调,与p53、叉头框蛋白O1和氧化应激途径等有关<sup>[12]</sup>。

有研究报道,SIRT1与纤维化关系密切<sup>[11]</sup>。在肝纤维化小鼠模型中提取并培养肝星状细胞中发现SIRT1缺失加重CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝纤维化程度<sup>[13]</sup>。SIRT1在小鼠胚胎心脏中高度表达,敲除SIRT1可导致心脏发育缺陷<sup>[12]</sup>。Cai等<sup>[14]</sup>的实验结果表明,螺内酯通过抑制内皮间质转化,改善心肌纤维化。研究发现,敲除SIRT1基因使肾脏组织易于发生纤维化,而在肾小管上皮细胞中过表达SIRT1基因,可以使肾纤维化减轻,其中的机制与抑制上皮间质转化有关<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,与对照组比较,模型组大鼠心肌组织SIRT1的mRNA和蛋白表达显著下调,螺内酯治疗后,SIRT1的mRNA和蛋白表达显著上调,并且高剂量螺内酯的上调作用更为明显。提示螺内酯可能通过增加SIRT1表达发挥抗心脏纤维化作用。

综上所述,在用异丙肾上腺素建立大鼠心脏纤维化模型中,SIRT1表达减弱,螺内酯治疗能够上调SIRT1表达,减轻大鼠心脏纤维化,改善心功能。螺内酯改善异丙肾上腺素诱导大鼠心肌纤维化的作用可能与上调SIRT1表达有关。但我们的研究结果

仍有不足,需要更多的实验来进一步验证和探讨SIRT1在心肌纤维化中所起的作用,为防治心力衰竭提供新的思路。

#### [参考文献]

- [1] 杨 薪, 刘映峰, 王世祥, 等. 前列地尔对慢性心衰大鼠心肌基质金属蛋白酶表达及纤维化影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(3): 266-270.
- [2] 董洪玲, 王中鲁, 张 亮, 等. 慢性心力衰竭的治疗进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 246-248.
- [3] 郭梦月, 栾天竹, 梁兆光. 沉默信息调节因子T1在心血管疾病中的作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(8): 637-640.
- [4] Zhang J, Wang QZ, Zhao SH, et al. Astaxanthin attenuated pressure overload-induced cardiac dysfunction and myocardial fibrosis: partially by activating SIRT1[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1861(7): 1 715-728.
- [5] Jeewandara TM, Ameer OZ, Boyd R, et al. Protective cardiorenal effects of spironolactone in a rodent model of polycystic kidney disease[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(4): 353-360.
- [6] 林 青, 刘宝宏, 李治民, 等. 洛汀新联合螺内酯对原发性高血压合并心力衰竭患者心功能及BNP、CRP的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(4): 436-438.
- [7] 王 欢, 杨晓华, 李慧萍, 等. Klotho基因转染骨髓间充质干细胞移植对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(6): 541-547.
- [8] Schelbert EB, Fridman Y, Wong TC, et al. Temporal relation between myocardial fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction: association with baseline disease severity and subsequent outcome[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(9): 995-1006.
- [9] Cezar MDM, Damatto RL, Pagan LU, et al. Early spironolactone treatment attenuates heart failure development by improving myocardial function and reducing fibrosis in spontaneously hypertensive rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1 453-466.
- [10] D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 28(8): 711-732.
- [11] Ma L, Li Y. SIRT1: role in cardiovascular biology[J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 8-15.
- [12] Lu TM, Tsai JY, Chen YC, et al. Downregulation of Sirt1 as aging change in advanced heart failure [J]. J Biomed Sci, 2014, 21(1): 57-65.
- [13] Li M, Hong W, Hao C, et al. Hepatic stellate cell-specific deletion of SIRT1 exacerbates liver fibrosis in mice [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1863(12): 3 202-211.
- [14] Cai J, Chen X, Chen X, et al. Anti-fibrosis effect of relaxin and spironolactone combined on isoprenaline-induced myocardial fibrosis in rats via inhibition of endothelial-mesenchymal transition [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(3): 1 167-178.
- [15] Simic P, Williams EO, Bell EL, et al. SIRT1 suppresses the epithelial-to-mesenchymal transition in cancer metastasis and organ fibrosis [J]. Cell Rep, 2013, 3(4): 1 175-186.

(此文编辑 曾学清)