

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.029>

转化生长因子 $\beta 1$ 与心血管疾病的研究进展

王正辉 综述 张国辉 审校

(江苏大学附属人民医院心血管内科, 江苏 镇江 212002)

[摘要] 转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)是TGF- β 超家族成员之一, 是调节细胞生长、促进组织纤维化的重要细胞因子。研究发现TGF- $\beta 1$ 多在血管平滑肌细胞、内皮细胞、造血细胞和巨噬细胞中表达, 在高血压、冠心病、心力衰竭、心房纤颤等众多心血管疾病中起至关重要的作用。

[关键词] 转化生长因子 $\beta 1$; 高血压; 冠心病; 心力衰竭; 心房纤颤; 进展

Research progress of transforming growth factor $\beta 1$ in cardiovascular diseases

WANG Zhenghui, ZHANG Guohui

(Department of Cardiology, People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu 212002, China)

Abstract Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) is a member of the TGF- β superfamily and is an important cytokine that regulates cell growth and promotes tissue fibrosis. It has been found that TGF- $\beta 1$ is expressed in vascular smooth muscle cells, endothelial cells, hematopoietic and macrophages cells, and plays a very important role in many cardiovascular diseases such as hypertension, coronary heart disease, heart failure and atrial fibrillation.

Keywords transforming growth factor $\beta 1$; hypertension; coronary heart disease; heart failure; atrial fibrillation; progress

据国家心血管病中心发布的《中国心血管病报告2017》^[1]统计, 我国心血管病患者已达2.9亿。从死因构成分析而言, 目前心血管病死亡占居民疾病死亡构成40%以上, 高于肿瘤及其他疾病。因此, 寻找有效的新型生物标志物及治疗靶点意义重大。其中, 转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)在众多心血管疾病中起非常重要的作用^[2-4]。

1 TGF- $\beta 1$ 概述

1.1 TGF- $\beta 1$ 的结构和功能

TGF- $\beta 1$ 是TGF- β 超家族成员之一, 是一种多功能的细胞因子, 基因定位于染色体19q13上, 包含7个外显子和6个内含子, 具有9个常见基因多态性位点^[5-6]。这种基因多态性影响TGF- $\beta 1$ 的转录及表达^[7]。成熟的TGF- $\beta 1$ 由112个氨基酸组成,

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-14

通信作者 (Corresponding author): 张国辉, Email: 13338812776@189.cn

基金项目 (Foundation item): 镇江市科技局基金 (SH2015025)。This work was supported by the Zhenjiang Science and Technology Bureau Foundation, China (SH2015025).

2条分子量均为12.5 kD的多肽链通过二硫键连接而成。在心血管系统中, TGF- β 1多在血管平滑肌细胞、内皮细胞、造血细胞和巨噬细胞中表达^[8-9], 以自分泌和旁分泌等形式调节细胞的增殖和血管的生成、脂质代谢、纤维化以及免疫调节等生物过程^[10]。

1.2 TGF- β 1 的相关信号转导途径

研究^[11]表明: 新合成的TGF- β 1以非共价键与潜活性相关蛋白(latency-associated protein, LAP)形成没有活性的休眠复合体, 储存在血小板颗粒和成纤维细胞中, 在体内TGF- β 1被纤溶酶或组织蛋白酶D降解脱去LAP而活化, 再与靶细胞膜上的受体结合。目前被研究得较清楚的TGF- β 受体(T β R), 包括T β R-I, T β R-II和T β R-III, 相对分子质量分别为53 000, 70 000~85 000和250 000~350 000。T β R-I, T β R-II是糖蛋白, 参与信号转导, 跨膜区有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶结构; T β R-III为蛋白聚糖, 本身无蛋白激酶结构, 参与信号转导的机制尚未明确^[12]。活化的TGF- β 1首先与T β R-II结合, 使其激活, 激活的T β R-II募集并结合T β R-I, 形成T β R-II-配体-T β R-I的异源三聚体复合物, 再由形成的异源三聚体复合物激活Smad家族蛋白, 形成转录复合物后进入细胞核中, 参与核酸转录因子以及靶基因启动子结合调节靶基因的转录, 进而发挥生物学效应^[13-14]。

2 TGF- β 1 与高血压病

2.1 TGF- β 1 与血压的关系

高血压分为原发性高血压及继发性高血压两类, 前者占所有高血压患者的90%以上, 但其发病机制尚不明确。研究^[15]发现肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统过度激活可能是其主要机制。人体内存在2种RASS系统, 即循环RASS和局部RASS。血管紧张素II作为循环RASS的最重要成分, 具有显著的升压作用。而TGF- β 1可与内皮细胞及RAAS系统相互作用, 进而影响血压。研究^[16]发现: TGF- β 1可刺激肾小管近球细胞释放肾素, 从而使血管紧张素II形成增加, 导致血压升高。

Li等^[17]在研究中首次证明: 高血压患者TGF- β 1的浓度与血压水平呈正相关。Guo等^[18]发现TGF- β 1可以调节血压从而参与高血压的发病。He等^[19]对中国新疆维吾尔自治区哈萨克族及汉族1 600例原发性高血压患者进行研究发现: 携带TGF- β 1+869C等位基因是哈萨克族和汉族人原发

性高血压的一个危险因素, 血浆中TGF- β 1的蛋白水平与舒张压水平明显相关。刘鹏等^[20]的研究结果表明: 通过使用替米沙坦等药物降低人体中TGF- β 1的水平, 有助于高血压患者血压降低和改善心、肾等靶器官的损害。以上研究表明TGF- β 1是影响高血压患者血压水平及靶器官损害的重要因素, 可作为新型降压药的重要参考。

2.2 TGF- β 1 与高血压心肌肥厚

高血压心肌肥厚是心律失常、心力衰竭、脑卒中甚至猝死等一系列心脑血管疾病的独立危险因素^[21]。研究^[22]发现: TGF- β 1存在于心肌细胞及心肌纤维细胞中, 是最重要的调节心肌肥厚细胞因子之一, 是胶原纤维及其他细胞外成分合成及沉积的始动因子。其机制可能为TGF- β 1刺激心肌合成新的收缩蛋白, 从而使胚胎基因再度表达; 调节细胞外基质蛋白的合成, 增加胶原、蛋白聚糖及纤连蛋白, 通过降低胶原酶合成和增加蛋白酶抑制剂而阻滞基质降解^[23]。

动物实验^[24]表明: TGF- β 1在自发性高血压大鼠心肌组织中的表达显著升高。Liu等^[25]研究发现: TGF- β 1在促纤维生成及调节心肌肥厚中最有效的细胞因子, 压力超负荷后, 激活的TGF- β 1会促进基因、收缩蛋白表达, 促进心肌肥厚及细胞外基质合成和内皮-间皮转化。张娟娟^[26]对118名原发性高血压患者和30名健康体检者观察, 发现高血压左心室肥厚患者血清中TGF- β 1水平明显高于高血压非左心室肥厚组及健康对照组。然而, TGF- β 1能否作为高血压左心室肥厚的诊断指标和可能的治疗目标, 尚需大量研究进一步评价。

3 TGF- β 1 与冠心病

冠心病是一种严重影响人类健康的心血管类疾病, 多发于中老年人群, 且发病率非常高。其机制主要是冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄、阻塞而引起患者心肌缺血、缺氧及坏死的疾病^[27]。冠心病的具体发病机制尚不完全明确, 多认为和炎症反应及氧化应激反应等相关^[28], 其中TGF- β 1可能在这一过程中发挥了重要作用^[29]。

近年来, TGF- β 1被证明与动脉粥样硬化及冠心病的发生发展关系密切。张艳等^[30]研究结果表明: TGF- β 1是冠状动脉保护性细胞因子, 在冠状动脉硬化的形成、心肌梗死后重构及细胞凋亡等过程中发挥重要作用。苗玉梅^[31]研究发现: TGF- β 1可以抑制IL-1, IL-2及TNF- α 等细胞因子

的表达, 促使参与血管损伤反应的中性粒细胞凋亡, 且能抑制基质金属酶的作用, 进而达到稳定斑块的作用, 对冠心病患者有一定的保护作用。寇民生等^[32]以放射免疫法分别测定98例冠心病患者(合并高血压28例, 血压正常者70例)和78例非冠心病患者(合并高血压22例, 血压正常者56例)的血清TGF- $\beta 1$ 水平, 发现正常对照组血清TGF- $\beta 1$ 水平明显低于稳定型心绞痛组和急性冠状动脉综合征组, 这一结果进一步证实TGF- $\beta 1$ 是冠状动脉保护性细胞因子之一。以上研究提示TGF- $\beta 1$ 是冠状动脉保护性细胞因子之一, 其对冠心病的风险评估及预后具有重要的价值。

4 TGF- $\beta 1$ 与心力衰竭

心力衰竭是各种心脏疾病导致心室充盈和/或射血功能受损的一组综合征, 是各种心脏病的最终归宿^[33]。心肌纤维化是心力衰竭基本机制^[34], 可导致心肌僵硬度和室壁顺应性下降。研究^[35]发现: TGF- $\beta 1$ 是促纤维化细胞因子的一种, 可刺激成纤维细胞增生、促进胶原的合成及心肌细胞肥大等, 在心室重构中发挥重要作用, 抑制体内TGF- $\beta 1$ 的含量能够对心力衰竭产生较好的治疗效果。

Chen等^[36]通过动物实验发现: 在多柔比星(DOX)诱导的小鼠心力衰竭模型中, TGF- $\beta 1$ 的表达上调。Chen等^[37]在小鼠心力衰竭模型中发现: 抑制TGF- $\beta 1$ 的表达可抑制心肌纤维化和改善心室重构, 从而抑制心力衰竭。陈万等^[38]选择150例确诊为舒张性心力衰竭的患者作为实验组, 选择30例正常人作为对照组, 结果显示舒张性心力衰竭组患者的血清TGF- $\beta 1$ 明显高于对照组, 差异有统计学意义, 表明TGF- $\beta 1$ 可能可以作为诊断舒张性心力衰竭的指标。但目前还没有证据表明可以单独用TGF- $\beta 1$ 指标对心力衰竭患者进行预后评估。

5 TGF- $\beta 1$ 与心房纤颤

研究^[39-40]表明: 在心房纤维化心肌组织中存在TGF- $\beta 1$ 高表达, 而心房纤维化是房颤维持和发展的病理基础。TGF- $\beta 1$ 能结合成纤维细胞表面的I型及II型TGF受体, 使SMAD2及SMAD3磷酸化, 磷酸化的SMAD2和SMAD3与SMAD结合形成复合物, 继而进入细胞核调节纤维化相关基因的转录, 从而促进细胞外基质的合成和分泌。同时, TGF- $\beta 1$ 还能促进成纤维细胞合成肌动蛋白SMA, 进而使其向肌成纤维细胞表型转化^[41]。

Verheule等^[42]在转基因小鼠心房纤维化模型中发现: 持续表达TGF- $\beta 1$ 的小鼠可选择性地引起心房而不是心室纤维化。Rahmutula等^[43]研究发现: 房颤患者心房TGF- $\beta 1$ 的表达水平明显高于心室, 表明TGF- $\beta 1$ 是心房纤维化关键因子而非心室。另外, Zhang等^[44]通过检测长程持续性房颤患者血清TGF- $\beta 1$ 的水平发现: 血清TGF- $\beta 1$ 水平对于长程持续性房颤患者术后复发有较好的预测价值, 从而能够更好地指导房颤患者的治疗。以上研究提示TGF- $\beta 1$ 可能为房颤的治疗及预后提供重要价值。

6 结语

综上, TGF- $\beta 1$ 在心血管疾病发生、发展中发挥多种作用。但TGF- $\beta 1$ 的高表达水平和高血压、冠心病、心力衰竭及心房纤颤的关系还需进一步研究并加以定量确定。TGF- $\beta 1$ 可能为心血管疾病的治疗提供新的靶点。

参考文献

1. 国家心血管病中心. 中国心血管病报告2017[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2017.
National Cardiovascular Center. China cardiovascular disease report 2017[M]. Beijing: China Encyclopedia Publishing House, 2017.
2. Nakao E, Adachi H, Enomoto M, et al. Elevated plasma transforming growth factor beta1 levels predict the development of hypertension in normotensives: the 14-year follow-up study[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(8): 808-814.
3. Chen HJ, Mo N, Zhang YF, et al. Role of gene polymorphisms/haplotypes and plasma level of TGF-beta1 in susceptibility to in-stent restenosis following coronary implantation of bare metal stent in chinese Han patients[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(1): 161-169.
4. Mancini D, Monteagudo J, Suarez-Farinas M, et al. New methodologies to accurately assess circulating active transforming growth factor-beta1 levels: implications for evaluating heart failure and the impact of left ventricular assist devices[J]. *Transl Res*, 2018, 192: 15-29.
5. Feizollahzadeh S, Taheripanah R, Khani M, et al. Promoter region polymorphisms in the transforming growth factor beta-1 (TGFbeta1) gene and serum TGFbeta1 concentration in preeclamptic and control Iranian women[J]. *J Reprod Immunol*, 2012, 94(2): 216-221.
6. Yan Y, Wang XJ, Li SQ, et al. Elevated levels of plasma transforming growth factor-beta1 in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 368-374.
7. Vieira de Castro J, Gonçalves CS, Costa S, et al. Impact of TGF-beta1-

- 509C/T and 869T/C polymorphisms on glioma risk and patient prognosis[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 6525-6532.
8. Hara T, Yoshida E, Fujiwara Y, et al. Transforming growth factor-beta1 modulates the expression of syndecan-4 in cultured vascular endothelial cells in a biphasic manner[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(8): 2009-2017.
 9. Park S, Lee S, Park EJ, et al. TGFbeta1 induces stress fiber formation through upregulation of TRPC6 in vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 129-134.
 10. Mohy A, Fouad A. Role of transforming growth factor-beta1 in serum and -509 C>T promoter gene polymorphism in development of liver cirrhosis in Egyptian patients[J]. *Meta Gene*, 2014, 2: 631-637.
 11. Rath D, Chatterjee M, Holtkamp A, et al. Evidence of an interaction between TGF-beta1 and the SDF-1/CXCR4/CXCR7 axis in human platelets[J]. *Thromb Res*, 2016, 144: 79-84.
 12. Koehler L, Samsonov S, Rother S, et al. Sulfated hyaluronan derivatives modulate TGF-beta1: receptor complex formation: possible consequences for TGF-beta1 signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1210.
 13. di Clemente N, Jamin S P, Lugovskoy A, et al. Processing of anti-Mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(11): 2193-2206.
 14. Zhang L, Han C, Ye F, et al. Plasma gelsolin induced glomerular fibrosis via the TGF-beta1/Smads signal transduction pathway in IgA nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): E390.
 15. Re RN. A proposed mechanism for the Berecek phenomenon with implications for cardiovascular reprogramming[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(9): 644-651.
 16. Pinto YM, Pinto-Sietsma SJ, Philipp T, et al. Reduction in left ventricular messenger RNA for transforming growth factor beta(1) attenuates left ventricular fibrosis and improves survival without lowering blood pressure in the hypertensive TGR(mRen2)27 Rat[J]. *Hypertension*, 2000, 36(5): 747-754.
 17. Li B, Khanna A, Sharma V, et al. TGF-beta1 DNA polymorphisms, protein levels, and blood pressure[J]. *Hypertension*, 1999, 33(1 Pt 2): 271-275.
 18. Guo D, Shen C, Chen Y, et al. Polymorphisms of the TGFBRAP1 gene in relation to blood pressure variability and plasma TGF-beta1[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(5): 420-425.
 19. He F, Zhao D, Deng F, et al. Association of TGF-beta1 gene polymorphisms in exon1 and blood levels with essential hypertension[J]. *Blood Press*, 2010, 19(4): 225-233.
 20. 刘鹏, 王德宝, 张凤梅, 等. 替米沙坦对早期糖尿病肾病患者血浆同型半胱氨酸及转化生长因子β1水平的影响[J]. *中华全科医师杂志*, 2012, 11(8): 611-613.
LIU Peng, WANG Debao, ZHANG Fengmei, et al. Effects of telmisartan on plasma homocysteine and transforming growth factor β1 levels in patients with early diabetic nephropathy[J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2012, 11(8): 611-613.
 21. Grossman C, Levin M, Koren-Morag N, et al. Left ventricular hypertrophy predicts cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery calcifications[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(3): 313-320.
 22. 李佳莘, 朱晓雨, 鲁美丽, 等. 电针与黄芪甲苷结合对大鼠心肌纤维化的影响[J]. *针刺研究*, 2017, 42(6): 477-481.
LI Jiashen, ZHU Xiaoyu, LU Meili, et al. Effect of combined intervention of electroacupuncture and astragaloside IV on myocardial hypertrophy and TGF-β 1/Smad signaling in rats with myocardial fibrosis[J]. *Acupuncture Research*, 2017, 42(6): 477-481.
 23. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts[J]. *Hypertension*, 2002, 39(2): 258-263.
 24. 郑婧. 自发性高血压大鼠心肌组织microRNA-97a与TGF-β1蛋白表达的改变及意义[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(11): 72-76.
ZHENG Jing. Changes and significance of microRNA-97a and TGF-β1 protein expression in myocardial tissue of spontaneously hypertensive rats[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2016, 26(11): 72-76.
 25. Liu RM, Gaston PK. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(1): 1-15.
 26. 张娟娟. 转化生长因子β1和结缔组织生长因子与高血压左心室肥厚的相关性[J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(22): 1-4.
ZHANG Juanjuan. Correlation between transforming growth factor β1 and connective tissue growth factor and left ventricular hypertrophy in hypertension[J]. *Journal of Community Medicine*, 2017, 15(22): 1-4.
 27. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
 28. Cochain C, Zerneck A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(3/4): 485-499.
 29. Kotlarz D, Marquardt B, Baroy T, et al. Human TGF-beta1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(3): 344-348.
 30. 张艳, 李志樑, 胡春玲. 急性冠状动脉综合征患者mTOR活化与调节性T细胞及细胞因子的关系[J]. *天津医药*, 2015, 43(4): 416-418.
ZHANG Yan, LI Zhiliang, HU Chunling. Relationship between mTOR activation and regulatory T cells and cytokines in patients with acute coronary syndrome[J]. *Tianjin Medical Journal*, 2015, 43(4): 416-418.
 31. 苗玉梅. 冠心病患者血清转化生长因子-β1与肝细胞生长因子的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(23): 6730-6731.
MIAO Yumei. Correlation between serum transforming growth factor-β1 and hepatocyte growth factor in patients with coronary heart disease[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(23): 6730-6731.
 32. 寇民生, 耿丽群, 耿爱群. 转化生长因子β1在不同程度冠状动脉粥样硬化中表达变化的意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,

- 2018, 16(5): 660-661.
- KOU Minsheng, GENG Liqun, GENG Aiqun. Significance of transforming growth factor $\beta 1$ expression in different degrees of coronary atherosclerosis[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2018, 16(5): 660-661.
33. 王洁好, 华琦. 左心室射血分数保留的心力衰竭研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(7): 766-769.
- WANG Jieyu, HUA Qi. Progress in heart failure with left ventricular ejection fraction retention[J]. Chinese Journal of Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, 2016, 18(7): 766-769.
34. Morine KJ, Qiao X, York S, et al. Bone morphogenetic protein 9 reduces cardiac fibrosis and improves cardiac function in heart failure[J]. Circulation, 2018, [Epub ahead of print].
35. Wang W, Wang C, Li L, et al. Inhibition of TGF- $\beta 1$ might be a novel therapeutic target in the treatment of cardiac fibrosis[J]. Int J Cardiol, 2018, 256: 19.
36. Chen L, Yan KP, Liu XC, et al. Valsartan regulates TGF- β /Smads and TGF- β /p38 pathways through lncRNA CHRFB to improve doxorubicin-induced heart failure[J]. Arch Pharm Res, 2018, 41(1): 101-109.
37. Chen K, Chen W, Liu SL, et al. Epigallocatechin gallate attenuates myocardial injury in a mouse model of heart failure through TGF $\beta 1$ /Smad3 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 7652-7660.
38. 陈万, 李佑美, 首云锋. 左室舒张功能衰竭患者NF- κ B和TGF- $\beta 1$ 与心室重构的相关性分析[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3): 313-315.
- CHEN Wan, LI Youmei, SHOU Yunfeng. Correlation between NF- κ B and TGF- $\beta 1$ and ventricular remodeling in patients with left ventricular diastolic failure[J]. Journal of Hainan Medical College, 2017, 23(3): 313-315.
39. Sun Y, Huang ZY, Wang ZH, et al. TGF- $\beta 1$ and TIMP-4 regulate atrial fibrosis in atrial fibrillation secondary to rheumatic heart disease[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1/2): 131-138.
40. Cochet H, Scherr D, Zellerhoff S, et al. Atrial structure and function 5 years after successful ablation for persistent atrial fibrillation: an MRI study[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25(7): 671-679.
41. 易懿, 刘旭. 心房纤维化机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2018, 45(3): 146-148.
- YI Yi, LIU Xu. Research progress in atrial fibrosis mechanism[J]. International Journal of Cardiology, 2018, 45(3): 146-148.
42. Verheule S, Sato T, Everett TT, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- $\beta 1$ [J]. Circ Res, 2004, 94(11): 1458-1465.
43. Rahmutula D, Marcus GM, Wilson EE, et al. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- $\beta 1$ [J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(4): 769-779.
44. Zhang D, Liu X, Chen X, et al. Role of the MAPKs/TGF- $\beta 1$ /TRAF6 signaling pathway in atrial fibrosis of patients with chronic atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease[J]. Cardiology, 2014, 129(4): 216-223.

本文引用: 王正辉, 张国辉. 转化生长因子 $\beta 1$ 与心血管疾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 405-409. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.029

Cite this article as: WANG Zhenghui, ZHANG Guohui. Research progress of transforming growth factor $\beta 1$ in cardiovascular diseases[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(2): 405-409. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.029