

血管紧张素 II 致心肌纤维化及其信号转导机制研究进展

谢永进, 盖鲁粤

解放军总医院 心血管内科, 北京 100853

摘要: 心脏重构包括心脏肥厚和心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 两个方面, MF 主要是在各种病理生理因素作用下, 心脏局部的成纤维细胞过度增殖, 细胞外基质沉积及 I、III 型胶原不成比例增加。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 是心肌纤维化过程中重要的神经内分泌机制之一, 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是 RAAS 最重要的效应因子, 不仅来源于经典的 RAAS, 还可由心脏局部的心肌细胞和成纤维细胞合成释放, 以旁分泌或自分泌的方式发挥生物学效应。Ang II 致心肌纤维化的信号通路复杂, 主要通过与其特异性受体 Ang II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 结合, 并激活一系列信号分子通路将细胞外信号传递至细胞内产生纤维化效应。

关键词: 血管紧张素 II; 心肌纤维化; 信号转导

中图分类号: R 542.23 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)06-0630-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.06.032

网络出版时间: 2014-03-07 14:44

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20140307.1444.006.html>

Advances in Ang II-induced myocardial fibrosis and its signal transduction mechanism

XIE Yong-jin, GAI Lu-yue

Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: GAI Lu-yue. Email: Luyuegai301@aliyun.com

Abstract: Cardiac remodeling includes cardiac hypertrophy and myocardial fibrosis (MF). MF is mainly manifested as excessive proliferation of local fibroblasts, deposition of extracellular matrix and disproportionate increase of collagens I and III, under the actions of different pathological and physiological factors. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the most important neuroendocrine mechanisms underlying MF. Ang II, derived not only from the classical RAAS, but also from the local cardiac myocytes and fibroblasts, is the most important effect factor of RAAS, who exerts biological effects in a paracrine or autocrine manner. Ang II also induces complex signal pathway of MF mainly by binding to its specific AT1R, and activates a series of signal molecular pathways of the extracellular signals into the cells, thus producing fibrosis effect.

Key words: angiotensin II; myocardial fibrosis; signal transduction

心脏重构是冠心病、高血压、心力衰竭等多种心脏病发展至终末期的共同病理改变, 其主要包括心脏肥厚和心肌纤维化两个相对独立、共同发展恶化的病理过程, 表现为心肌细胞肥大和凋亡、左心室重量和体积增加、间质细胞增生纤维化。心肌细胞属于终末分化细胞, 数量上不能有效增殖, 但在高血压、心肌梗死等特殊的病理生理条件下, 心肌细胞可反应性增生肥大。心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 是心脏重构的重要特征, 其一方面通过胶原沉积增加心肌僵硬度和降低心室壁的顺应性, 引起心室舒缩功能障碍, 最终导致心力衰竭; 另一方面通过隔离效应使心肌组织电兴奋的离散度增加并阻碍心肌细胞对氧和营养物质的摄取, 易引起心律失常的发生, 因此 MF 程度是决定心血管疾病患者预后的主要因素之一^[1]。心

脏成纤维细胞 (cardiac fibroblasts, CFs) 增殖和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积是 MF 形成的重要病理因素^[2]。在 MF 的发生发展中, 除血流动力学影响外, 多种神经体液激素系统尤其是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活起了至关重要的作用。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 作为 RAAS 的主要效应分子, 在心脏重构中发挥关键作用。本文主要就 Ang II 促进 MF 及其信号转导机制作一综述。

1 RAAS 与 Ang II 的来源

RAAS 不仅在调节血压、维持体液电解质平衡方面起着重要作用, 而且对心血管、消化、内分泌等系统疾病的病理生理学也有极大的影响, RAAS 激活是公认的导致 MF 的神经内分泌机制, 在心脏重构中起关键作用。当高血压、心肌梗死等疾病发生时, RAAS 反应性激活, 肾小球旁细胞分泌肾素增多并由肾静脉释放入血, 血浆中的肾素使由肝合成的血管紧张素原转化成 Ang I, Ang I 经血液和肺组织中的血管紧张素转换酶降解成 Ang II。Ang II 具有很强的生物活性, 其通过中枢和外周机制, 可促进全身血管收缩、血压升高、交感神经兴奋, 可刺激肾上腺皮质球状

收稿日期: 2013-10-15

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30872065)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30872065)

作者简介: 谢永进, 男, 在读博士, 主治医师。研究方向: 冠心病介入治疗。Email: xyj301@aliyun.com

通信作者: 盖鲁粤, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: Luyuegai301@aliyun.com

带合成和分泌醛固酮,醛固酮是RAAS中另一主要生物活性物质,主要功能是调节钠水重吸收和钾的排泄,笔者近年研究证明其在致MF过程中扮演重要角色^[3-4]。以前认为,Ang II来源于经典的RAAS,但新的研究证实,心脏、血管壁、肾、肾上腺等局部组织可局部合成Ang II并发挥生物学效应,和经典RAAS共同参与对靶器官的调节。心脏局部的心肌细胞和成纤维细胞中存在血管紧张素原、Ang I、Ang II和血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)等完整的RAAS基因表达,其并不依赖于循环中的肾素和血管紧张素,通过旁分泌和自分泌而发挥致心肌肥大和纤维化作用,在心脏重构中起重要作用^[5-7]。

MF主要包括心脏成纤维细胞增殖和间质胶原沉积两个方面。CFs是MF的主要效应细胞,在受到Ang II等活性物质刺激后会数量增殖,其表型转化为有分泌胞外基质功能的肌成纤维细胞。心脏ECM主要维持左心室形状和心肌细胞的排列,协调心肌收缩性。I、III型胶原合成增加和比例失调是心脏重构的重要特征,若ECM中胶原含量过度升高或成分发生改变,可引起CFs增殖和间质胶原沉积,造成心脏重构^[7]。MF早期的CFs增殖和胶原沉积主要在冠状动脉血管外膜周围,逐渐扩展为间质纤维化。

2 Ang II促MF的信号转导机制

2.1 特异性受体 Ang II主要通过与其特异性受体结合来发挥生物学效应,其受体主要有两种:Ang II 1型受体(AT1R)和2型受体(AT2R)。AT1R是一种跨膜G蛋白偶联受体,主要分布在人体的血管、心脏、脑、肾、肺和肾上腺皮质组织中,活化后介导的生物学效应是RAAS作用于靶细胞的共同通路。活化后的AT1R还能够促进醛固酮和儿茶酚胺的合成和释放,而醛固酮亦是心脏成纤维细胞增殖和间质胶原形成的重要刺激因子^[9-10]。RAAS活化后,心肌局部Ang II的浓度和AT1R的密度均明显升高,而血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和选择性AT1R拮抗剂(ARB)可从不同水平抑制RAAS,从而预防及逆转MF^[11-12]。对于AT2R研究较少,一般认为:AT2具有拮抗AT1的功能,激动AT2受体可诱发局部激肽释放酶-激肽系统的激活从而促进缓激肽的释放,缓激肽通过与 $\beta 2$ 受体结合,释放NO、前列腺素等生物活性物质而发挥效应,从而对抗细胞增殖和心脏肥厚,扩张血管、降低血压,抑制纤维化^[13-14]。有学者认为AT2R/AT1R比例的上调可能是ACEI和ARB抑制心室重构的重要机制之一^[12]。除Ang II/AT1R轴外,近年研究发现,RAAS存在一个相对独立的调节系统即ACE2/Ang(1-7)/Mas系统。其中,ACE2是最关键因子,能高效地将Ang II转化为Ang(1~7)并激活其受体Mas,在各类心血管疾病的发生发展中起重要的调节作用;Ang(1~7)也可由Ang I逐步转化而来,其在心脏重构中与Ang II的作用相反,可产生扩张血管、抗炎、抗增生、抗氧化应激、促进凋亡等作用,并能改善心肌缺血再灌注后心肌的收缩功能,抑制Ang II诱导的心脏重塑;Mas是Ang(1~7)受体,是一种G蛋白偶联受体,广泛表达于心脏、肾等多种器官组织^[15-18]。有研究发现,AT1R在肾纤维化、肝纤维化中表达亦明显升高^[19-20]。

2.2 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)广泛存在于脊柱类动物体内,是多种细胞外信号传递至细胞内引起细胞分化增殖、生长发育、恶性转化的共同信号通路^[21-22]。MAPK家族成员主要有细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK),应激活蛋白激酶及P38丝裂素活化蛋白激酶(P38 MAPK)^[23]。ERK是MAPK主要的和经典的通路,它包括两个高度同源的亚类ERK1和ERK2。Ang II作用于膜上的AT1R激活MAPK,激活的MAPK通过核转位调节核内转录因子,促进许多原癌基因(c-fos、c-jun、c-myc)的表达,引起细胞增殖和生长反应^[24]。既往研究证实,磷酸化ERK1/2水平增高后,可启动核内纤维化、增殖性相关基因的转录与表达,产生CFs趋化和增殖、胶原蛋白合成增加、MF改变等效应,而MAPK激酶特异性抑制剂PD98059可抑制CFs增殖^[25-26]。替米沙坦可通过抑制ERK1/2磷酸化,上调ACE2基因而产生抗纤维化效应^[27]。

2.3 胎盘生长因子 胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族成员之一,其碱基序列与VEGF有高度的同源性。PLGF在炎症反应和心脏重构等病理过程中可能具有重要作用。有研究表明,在主动脉缩窄诱导心脏负荷增加的小鼠模型中,心肌细胞内PLGF的表达升高^[28]。在心脏超负荷状态下,PLGF亦是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)激活和巨噬细胞聚集的必需因子^[29]。在人血管内皮细胞和平滑肌细胞中,Ang II可诱导PLGF的表达,在缺血性心肌病患者中PLGF随心力衰竭的加重而升高,而anti-PLGF可拮抗Ang II诱导的细胞增殖、表型转化及I型和III型胶原蛋白mRNA的上调^[30-32]。细胞的炎症反应可诱导或加重MF过程,大量研究证实PLGF可通过招募激活体内巨噬细胞,促使白细胞介素6、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)表达升高而促进MF,抑制其活性后可阻断和改善MF进程^[33-34]。

2.4 Toll样受体 Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是一个病原相关分子模式识别受体家族,广泛存在于巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等免疫细胞。研究显示,TLR还表达于心肌细胞,通过介导先天性免疫与获得性免疫反应,参与心血管疾病的发生发展^[35]。Toll样受体4(TLR4)是TLR家族中最重要的信号转导受体蛋白,与免疫炎症密切相关,TLR4不仅能识别脂多糖、呼吸道合胞病毒蛋白和脂磷壁酸,还能识别热休克蛋白、层粘连蛋白等内源性物质,启动炎症和氧化应激反应^[36-37]。Ha等^[38]研究发现,TLR4基因缺失可减轻压力过负荷所致心脏重量增加和心肌细胞肥大,且阻断TLR4下游信号MyD88也可显著降低心脏肥大、心肌细胞凋亡,改善心功能。TLR4缺陷小鼠心肌缺血再灌注时,炎症和组织损伤明显减少,预先给予TLR4拮抗剂Eritoran可减轻缺血再灌注损伤所致的炎症反应和组织损伤^[39]。

2.5 蛋白激酶C 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)通路是丝-苏氨酸激酶家族中的一种,又称Ca²⁺磷脂依赖性蛋白激酶途径,广泛存在于人体各组织器官中,是细胞内重要的

信号转导系统,能被多种细胞外刺激因子(如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、抗利尿激素)激活,催化靶蛋白特定Ser/Thr残基磷酸化发挥生物学效应,完成对细胞外信号的应答,调节细胞的生长和分化。PKC已经被证实是一种介导心肌肥大的信号分子^[40]。Ang II是RAS中最主要的活性物质,与AT1R结合后可通过G蛋白偶联刺激磷脂酶C,生成二酰甘油和1,4,5-三磷酸肌醇,二者可激活蛋白激酶C,而1,4,5-三磷酸肌醇亦可促使储存钙离子释放到细胞质内,活化的PKC和胞质内钙离子浓度超载可以通过各种信号转导途径促进CFs增殖和胶原合成增加,诱导MF和心室重构^[41-42]。Vivar等^[43]研究显示,PKC亚型 ϵ 、 α 可能在Ang II刺激CFs增殖信号转导过程中起重要作用。

2.6 其他 参与Ang II致MF的信号通路众多,可能的信号分子还有 β 1型转化生长因子(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、Rho激酶、JAK/STAT通路、血管内皮素1、核因子 κ B、结缔组织生长因子、骨桥素等^[44-45]。心脏局部的TGF- β 1主要由心肌细胞和心脏成纤维细胞产生,可促进多种基质成分合成,是Ang II诱导的心脏成纤维细胞增殖和胶原合成信号通路中的重要环节。近来研究提示Ang II可通过TGF- β 1的受体Endoglin上调成纤维细胞表面AT1R,促进I、III型胶原的合成^[46]。Rho激酶是RhoA/Rho激酶信号通路的关键因子。研究发现,Rho激酶可能参与调控Ang II诱导的MF,抑制Rho激酶可显著改善自发性高血压大鼠及心肌梗死后小鼠的心脏重构^[47]。汪祥海等^[48]观察到,以 10^{-7} mol/L Ang II干预大鼠心脏成纤维细胞可通过上调Rho激酶mRNA表达促进成纤维细胞增殖和胶原合成增加。有研究证实,氧化应激在Ang II所致MF中,也起了重要的作用^[49]。氧化应激可以通过改变细胞的生存和肥大信号传导,引起心肌细胞的凋亡和(或)肥大^[50]。

3 展望

Duprez^[51]研究发现,高血压心脏病患者不论其负荷状况如何,双侧心室都存在MF,说明血流动力学机制并非是MF的唯一机制,体液因子、激素和代谢等因素均参与了MF。Ang II致MF过程中信号通路众多,成纤维细胞增殖和胶原沉积过程远不是一条或几条信号转导通路可以解释的,而是众多信号分子形成错综复杂的信号网络。目前心肌纤维化信号通路和基因遗传学研究是心血管基础医学研究的热点,随着Ang II致MF发病机制的逐步揭示,预防和控制心肌纤维化将成为可能。

参考文献

- 1 里宏晴,张志,焦慧,等. Apelin-13对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响[J].解放军医学院学报,2013,34(6):621-624.
- 2 郭志坤. 现代心脏组学[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- 3 谢永进,王升启,陈劲松,等. 醛固酮对人胎儿心脏成纤维细胞增殖以及胶原表达的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2011,27(4):386-388.
- 4 谢永进,颜梅生,盖鲁粤. 血管紧张素II和醛固酮对大鼠心脏成纤维细胞增殖的影响[J].中南大学学报:医学版,2013,38(9):902-908.
- 5 Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2000, 46(2):264-268.
- 6 张召才. 心肌纤维化的研究进展[J].临床心血管病杂志,2004,20(1):58-60.
- 7 Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition[J]. J Manag Care Pharm, 2007, 13(8 Suppl B):9-20.
- 8 Fedak PW, Verma S, Weisel RD, et al. Cardiac remodeling and failure: from molecules to man (Part I)[J]. Cardiovasc Pathol, 2005, 14(1):1-11.
- 9 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both[J]. Engl J Med, 2003, 349(20):1893-1906.
- 10 Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, et al. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling[J]. Life Sci, 2006, 80(1):82-88.
- 11 Wu JN, Berecek KH. Prevention of genetic hypertension by early treatment of spontaneously hypertensive rats with the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril[J]. Hypertension, 1993, 22(2):139-146.
- 12 张世妹,孙根义,刘志勇,等. 西拉普利和缬沙坦对大鼠心肌梗死后心脏间质胶原代谢及心肌血管紧张素 mRNA 表达的影响[J].中国危重病急救医学,2008,20(4):240-241.
- 13 Akishita M, Iwai M, Wu L, et al. Inhibitory effect of angiotensin II type 2 receptor on coronary arterial remodeling after aortic banding in mice[J]. Circulation, 2000, 102(14):1684-1689.
- 14 Lakó-Futó Z, Szokodi I, Sármán B, et al. Evidence for a functional role of angiotensin II type 2 receptor in the cardiac hypertrophic process in vivo in the rat heart[J]. Circulation, 2003, 108(19):2414-2422.
- 15 郑宏健,卢新政,黄红娟,等. 奥美沙坦对肾性高血压大鼠心肌 ACE2/Ang(1-7)/Mas 的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(10):2657-2662.
- 16 Gomes ER, Lara AA, Almeida PW, et al. Angiotensin-(1-7) prevents cardiomyocyte pathological remodeling through a nitric oxide/guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate-dependent pathway[J]. Hypertension, 2010, 55(1):153-160.
- 17 Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7)[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(2):H736-H742.
- 18 Katovich MJ, Grobe JL, Raizada MK. Angiotensin-(1-7) as an antihypertensive, antifibrotic target[J]. Curr Hypertens Rep, 2008, 10(3):227-232.
- 19 张国华,张训,侯凡凡. 肾素血管紧张素系统与肾间质纤维化[J].国外医学:生理、病理科学与临床分册,1999,19(6):409-411.
- 20 魏红山,李定国,陆汉明,等. 肾素-血管紧张素系统与肝纤维化发生[J].中华消化杂志,2001,21(3):145-147.
- 21 Davis RJ. The mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway[J]. J Biol Chem, 1993, 268(20):14553-14556.
- 22 Howe LR, Leever SJ, Gómez N, et al. Activation of the MAP kinase pathway by the protein kinase raf[J]. Cell, 1992, 71(2):335-342.
- 23 谢永进. 醛固酮致心肌纤维化及其信号转导机制研究进展[J].军医进修学院学报,2011,32(10):1075-1077.
- 24 何立峰,马礼坤. 阿托伐他汀对实验性大鼠心肌纤维化的干预作用及可能机制[J].中国病理生理杂志,2010,26(2):227-232.
- 25 Li L, Fan D, Wang C, et al. Angiotensin II increases periostin expression via Ras/p38 MAPK/CREB and ERK1/2/TGF- β 1 pathways in cardiac fibroblasts[J]. Cardiovasc Res, 2011, 91(1):80-89.
- 26 冯惠平,冯惠清,尹博英. 丝裂原活化蛋白激酶在醛固酮诱导心室成纤维细胞增殖中的作用[J].临床心血管病杂志,2009,25(6):456-459.

- 27 Zhong JC, Ye JY, Jin HY, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and proflin-1 expression [J]. *Regul Pept*, 2011, 166 (1/3): 90-97.
- 28 Accornero F, van Berlo JH, Benard MJ, et al. Placental growth factor regulates cardiac adaptation and hypertrophy through a paracrine mechanism [J]. *Circ Res*, 2011, 109 (3): 272-280.
- 29 Carnevale D, Cifelli G, Mascio G, et al. Placental growth factor regulates cardiac inflammation through the tissue inhibitor of metalloproteinases-3/tumor necrosis factor- α -converting enzyme axis: crucial role for adaptive cardiac remodeling during cardiac pressure overload [J]. *Circulation*, 2011, 124 (12): 1337-1350.
- 30 Pan P, Fu H, Zhang L, et al. Angiotensin II upregulates the expression of placental growth factor in human vascular endothelial cells and smooth muscle cells [J]. *BMC Cell Biol*, 2010, 11: 36.
- 31 Nakamura T, Funayama H, Kubo N, et al. Elevation of plasma placental growth factor in the patients with ischemic cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 131 (2): 186-191.
- 32 张晓歌, 陶小玲, 张贤锐, 等. PLGF 参与 Ang II 诱导的心脏成纤维细胞激活 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29 (4): 603-608.
- 33 Yoo SA, Yoon HJ, Kim HS, et al. Role of placenta growth factor and its receptor flt-1 in rheumatoid inflammation: a Link between angiogenesis and inflammation [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (2): 345-354.
- 34 Marković M, Ignjatović S, Dajak M, et al. Placental growth factor as short-term predicting biomarker in acute coronary syndrome patients with non-ST elevation myocardial infarction [J]. *South Med J*, 2010, 103 (10): 982-987.
- 35 Sandor F, Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signalling [J]. *Folia Biol (Praha)*, 2005, 51 (6): 188-197.
- 36 Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, et al. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (11): 3090-3098.
- 37 Hwang MW, Matsumori A, Furukawa Y, et al. Neutralization of interleukin-1 β in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38 (5): 1546-1553.
- 38 Ha T, Hua F, Li Y, et al. Blockade of MyD88 attenuates cardiac hypertrophy and decreases cardiac myocyte apoptosis in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in vivo [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290 (3): H985-H994.
- 39 Shimamoto A, Chong AJ, Yada M, et al. Inhibition of toll-like receptor 4 with eritoran attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2006, 114 (1 Suppl): I270-I274.
- 40 Zou Y, Komuro I, Yamazaki T, et al. Protein kinase C, but not tyrosine kinases or Ras, plays a critical role in angiotensin II-induced activation of Raf-1 kinase and extracellular signal-regulated protein kinases in cardiac myocytes [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271 (52): 33592-33597.
- 41 王禹川. 不同因子致心肌纤维化分子学机制 [J]. *医学综述*, 2012, 18 (17): 2736-2740.
- 42 Izumi Y, Kim S, Zhan Y, et al. Important role of angiotensin II-mediated c-Jun NH₂-terminal kinase activation in cardiac hypertrophy in hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2000, 36 (4): 511-516.
- 43 Vivar R, Soto C, Copaja M, et al. Phospholipase C/protein kinase C pathway mediates angiotensin II-dependent apoptosis in neonatal rat cardiac fibroblasts expressing AT1 receptor [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52 (2): 184-190.
- 44 Dostal DE, Hunt RA, Kule CE, et al. Molecular mechanisms of angiotensin II in modulating cardiac function: intracardiac effects and signal transduction pathways [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29 (11): 2893-2902.
- 45 Alvarez D, Briassouli P, Clancy RM, et al. A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (35): 30444-30454.
- 46 焦东东, 蔡辉. 血管紧张素 II 与心脏胶原沉积 [J]. *中国微循环*, 2009, 13 (5): 435-437.
- 47 Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology [J]. *Circ Res*, 2006, 98 (3): 322-334.
- 48 汪祥海, 伍卫, 杨军, 等. Rho 激酶在血管紧张素 II 刺激大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23 (6): 1098-1101.
- 49 Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, et al. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (9): 1546-1548.
- 50 Shin SM, Cho IJ, Kim SG. Resveratrol protects mitochondria against oxidative stress through AMP-activated protein kinase-mediated glycogen synthase kinase-3 β inhibition downstream of poly (ADP-ribose) polymerase-LKB1 pathway [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76 (4): 884-895.
- 51 Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review [J]. *J Hypertens*, 2006, 24 (6): 983-991.