



心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展

邱羽菲, 史嘉翊, 宋旭东, 吴丹

Research progress in mechanism and treatment of myocardial fibrosis

QIU Yu-fei, SHI Jia-yi, SONG Xu-dong, WU Dan

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12125/j.chj.202012088>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

非心脏病患者住院发生急性心肌梗死的现状综述

Current situation of acute myocardial infarction in non heart disease patients

心脏杂志. 2021, 33(3): 325 <https://doi.org/10.12125/j.chj.202101054>

运动诱导的microRNA与心肌梗死的研究进展

Research progress in exercise-induced microRNAs and myocardial infarction

心脏杂志. 2021, 33(2): 209 <https://doi.org/10.12125/j.chj.202010026>

内皮旁分泌因子调控心脏生长的研究进展

Recent advances of angiocrines in regulating heart growth

心脏杂志. 2021, 33(3): 307 <https://doi.org/10.12125/j.chj.202012043>

血清Periostin蛋白、肝细胞生长因子对慢性心衰患者心血管事件的预测价值

Predictive value of serum periostin protein and hepatocyte growth factor for cardiovascular events in patients with chronic heart failure

心脏杂志. 2021, 33(2): 156 <https://doi.org/10.12125/j.chj.202009034>

高血压患者血压与PWV、ABI相关性的研究进展

Research progress in association between blood pressure and pulse wave velocity and ankle-brachial index in patients with hypertension

心脏杂志. 2021, 33(2): 214 <https://doi.org/10.12125/j.chj.202011065>

代谢综合征与心房纤颤相关机制研究综述

Research progress in relationship between metabolic syndrome and atrial fibrillation

心脏杂志. 2021, 33(2): 205 <https://doi.org/10.12125/j.chj.202009036>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综 述 ·

心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展

邱羽菲, 史嘉翊, 宋旭东, 吴 丹

(牡丹江医学院, 医药研究中心, 黑龙江 牡丹江 157011)

摘要: 心肌纤维化以心脏中非收缩性细胞外基质异常沉积在心肌中为主要特征, 并且在各种病理生理条件下, 心肌纤维化可以造成心脏收缩和舒张功能障碍, 是多种心血管疾病发生发展到某一阶段的主要病理表现, 它破坏心肌结构, 扰乱心肌兴奋收缩耦联, 并损害其收缩和舒张功能, 导致并加重心律失常和心功能障碍, 从而使心脏疾病进一步发展, 最终导致心力衰竭, 并且影响心力衰竭患者的临床进程和结局。目前多项研究表明, 心肌纤维化的致病因素很多, 但其发生发展的具体病理机制尚未明确, 需要进一步的研究探索。研究表明炎症细胞因子和趋化因子、活性氧、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、基质蛋白和生长因子等与心肌纤维化密切相关。本文就心肌纤维化的发生中涉及的分子机制及其治疗选择的研究进展进行综述。

关键词: 心肌纤维化; 发生机制; 转化生长因子; 治疗

中图分类号: R542.23

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2021)05-0553-05

DOI: 10.12125/j.chj.202012088

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202012088>

Research progress in mechanism and treatment of myocardial fibrosis

QIU Yu-fei, SHI Jia-yi, SONG Xu-dong, WU Dan

(Medical Research Center, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, Heilongjiang, China)

Abstract: Myocardial fibrosis is characterized by abnormal deposition of non-contractile extracellular matrix in myocardium. Under various pathophysiological conditions, myocardial fibrosis can cause cardiac systolic and diastolic dysfunction, which is the main pathological manifestation in a variety of cardiovascular diseases. It destroys the structure of myocardium, disturbs the coupling of excitation and contraction of myocardium, damages its systolic and diastolic functions and induces arrhythmia and cardiac dysfunction, thus aggravating heart disease, eventually leading to heart failure and affecting the clinical process and outcome of patients with heart failure. At present, a number of studies have shown that there are many pathogenic factors of myocardial fibrosis, but the specific pathological mechanism of its occurrence and development is not clear and needs further research and exploration. Studies have shown that inflammatory cytokines and chemokines, reactive oxygen species, renin-angiotensin-aldosterone system, matrix proteins and growth factors are closely related to myocardial fibrosis. This article is a review of the research progress in the mechanism and the treatment of myocardial fibrosis.

Key words: myocardial fibrosis; pathogenesis; transforming growth factor; treatment

基金项目: 黑龙江省省属高等学校科研项目资助(2018-KYYWFMY-0044); 黑龙江省卫生计生委科研课题资助(2018501); 黑龙江省自然科学基金优秀青年项目资助(YQ2020H026)

通讯作者: 吴 丹, 讲师, 博士, 主要从事器官纤维化相关药物研究 Email: wudan2160@sina.com

作者简介: 邱羽菲, 硕士生 Email: 987623642@qq.com

共同第一作者: 史嘉翊, 硕士 Email: shijiayi0630@163.com

心肌纤维化是一种心脏间质的重塑过程,其特征是心肌组织中心脏间质成纤维细胞异常增殖,胶原纤维过量蓄积,单位质量心肌中胶原浓度及容积分数显著增加,各型胶原比例失衡及异常分布。临床中一些常见的心血管疾病中都有不同程度的心肌纤维化的出现,如糖尿病心肌病,病毒性心肌炎、缺血性心肌病、高血压性心脏病等。

1 心肌纤维化病变分类

基本的组织病理学分析可以将心肌纤维化的病变分为三种不同的形式,分别为修复性纤维化、间质纤维化和血管周围纤维化。在心肌梗死的过程中,坏死的心肌细胞被胶原基质瘢痕取代,称之为“修复性纤维化”。“间质纤维化”描述的是在没有明显的心肌细胞丢失的情况下,由于细胞外基质的异常积聚导致的肌内膜和肌周围间隙的扩张。而“血管周围纤维化”用来描述微血管外膜的扩张。这种简单而粗略的分类对于纤维化病变的病理生理学基础及其对心功能的影响具有重要意义。修复性纤维化反映了成年哺乳动物的心脏对原发性坏死损伤缺乏再生能力。而另一方面,间质和血管周围纤维化可能是纤维化刺激长期激活的结果,并可能代表原发性损伤过程。血管性纤维化变化在高血压性心脏病中很明显,可能反映成纤维细胞转化或血管内皮和壁细胞的纤维化激活^[1]。目前,血管周围和间质纤维化是否有不同的细胞生物学起源尚不清楚。修复性纤维化主要与心脏的收缩功能障碍有关。但间质和血管周围纤维化通常会降低左心室顺应性,扰乱舒张功能,而对收缩功能的影响较小或较晚。此外,血管周围纤维化可能会扰乱冠脉再通,并导致微血管功能障碍,从而导致舒张功能障碍,加重缺血的严重程度^[2]。

2 心肌纤维化的发生机制

2.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (rennin angiotensin aldosterone system, RAAS) 大量证据表明,神经激素途径参与了心脏纤维化的发病机制。RAAS的激活几乎伴随着心肌纤维化发生发展的整个过程。经典的RAAS途径包括由肝脏产生的血管紧张素原被肾入球小动脉的球旁细胞分泌的肾素激活,使之生成血管紧张素 I(angiotensin I, AngI),随后 AngI 在经过肺循环的转换酶的作用下生成血管紧张素 II(angiotensin II, AngII)。AngII 是 RAAS 的主要效应物质,作为一种局部调控生长激素,其可以促进心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)转化为

肌成纤维细胞,并且促进 CFs 分泌大量胶原纤维和细胞外基质。相关研究表明,AngII 的激活是心肌纤维化发生的重要原因,它通过作用于血管紧张素 II 受体 1(angiotensin II receptor 1, AT1),收缩小动脉平滑肌,进而诱发心肌纤维化,其主要机制是成纤维细胞的增殖以及胶原蛋白代谢紊乱。此外,局部释放的 AngII 可通过直接作用和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)介导的效应对 CFs 产生强烈的刺激作用,从而促进心肌纤维化的发生和发展。体外研究表明,AngII 通过 AT1 受体依赖的相互作用刺激 CFs 的增殖并增强其胶原合成活性^[3~5]。相反,血管紧张素 II 受体 II(angiotensin II receptor II, AT2)信号可能抑制 AT1 介导的成纤维细胞增殖以及基质合成^[6],从而对血管紧张素 II 介导的促纤维化反应起到负调节的作用^[7]。醛固酮是有别于 AngII 的另一致纤维化的危险因素。醛固酮可呈剂量依赖性的通过 II 型醛固酮类激素受体的介导刺激成纤维细胞合成胶原,且与其受体结合后所诱发的炎症反应及氧化应激反应都促进纤维化的发生进展。

2.2 TGF- β TGF- β 是一种最具特征性的多效型纤维化生长因子^[8],在心脏纤维化的实验模型^[9]和纤维化的人类心脏^[10,11]中被激活。在哺乳动物中,TGF- β 分为 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三个亚型,由三个不同的基因编码。尽管 TGF- β 这三种亚型通过相同的细胞表面受体传递信号,并拥有共同的细胞靶点,但它们表现出不同的表达模式。TGF- β 是体内外纤维化反应的主要调节因子,与心肌纤维化紧密相关,刺激诱导肌成纤维细胞转分化,并增强细胞外基质蛋白的合成^[12]。心脏损伤后,TGF- β 的细胞外浓度主要通过潜伏期转化为活性形式来调节;相对少量的潜伏期 TGF- β 的激活足以诱导最大程度的细胞反应^[13]。在心脏纤维化的过程中,TGF- β 在调节炎症和细胞外基质沉积中发挥关键作用,TGF- β 信号抑制促炎细胞因子的合成,而且 TGF- β 信号可诱导成纤维细胞向激活的肌成纤维细胞转化,并且造成细胞外基质的异常生成和沉积。纤维化心脏中 TGF- β 激活的特定信号可能部分取决于最初心脏损伤的类型和程度^[14]。TGF- β 对 CFs 的强烈而持续的激活作用可能为 TGF- β 诱导的心肌纤维化提供细胞生物学基础^[15],增加的 TGF- β 与 TGF- β 1 型受体(T- β R1, 又称 ALK5)和 II 型受体(T- β R2)结合,激活 SMAD2/3 通路,从而促进心肌纤维化的进程。

2.3 炎症细胞因子 炎症几乎伴随着心脏病变的

整个过程。心脏损伤后,炎症信号分子立即增加^[16]。单核细胞和巨噬细胞作为炎症因子的主要来源,在心脏出现损伤后,会分泌大量的促炎介质,而肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和白介素-1(interleukin-1, IL-1)水平在心力衰竭的患者血清中与病情程度相关。大量的证据表明 TNF- α 在心脏纤维化中发挥着重要的作用, TNF- α 介导压力超负荷状态下的心脏重构和心功能不全,而 TNF- α 基因敲除的小鼠表现出压力超负荷所致的炎症反应减弱和心肌纤维化^[17]。IL-6 是一种可由心肌细胞产生的多效应细胞因子,既往的研究发现 IL-6 在心肌肥厚的发病机制中发挥重要作用,并且敲除 IL-6 可以改善主动脉弓缩窄诱导的小鼠左心室肥厚和心肌纤维化^[18]。另一项研究表明 IL-6 可以由成纤维细胞产生,并通过旁分泌的效应促进心肌细胞的肥大,表明 IL-6 在心肌肥厚中介导了心肌细胞和 CFs 之间的串扰,从而促进心肌肥大和纤维化^[19]。IL-1 是一种重要的促炎因子,IL-1 主要以 IL-1 α 和 IL-1 β 两种亚型存在。当心肌损伤时 IL-1 会被大量释放,并诱导许多其他炎症介质的表达和激活。有研究证实 IL-1 β 在柯萨奇 B3 病毒(CVB3)诱导的心肌炎症小鼠模型中表达增高, Kraft 等^[20]发现 IL-1 β 抗体可以减轻病毒诱导的心肌损伤、继发性免疫反应和随后的心肌纤维化病变,同时阻断 IL-1 β 信号通路也可以有效防止病毒诱导的严重的心脏重构,从而达到对心脏的保护作用。

2.4 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白

在心脏间质中,ECM 构成了一个复杂的三维网络结构,不但可以为细胞提供结构支持,也可以整合细胞外信号和细胞反应^[21,22]。心脏 ECM 主要由 I 型和 III 型纤维胶原以及不太丰富的 IV 型、V 型和 VI 型胶原组成。I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白是构成细胞外结构的主要结构蛋白,I 型胶原蛋白负责形成厚纤维,赋予其抗拉强度,而 III 型胶原蛋白组装成细纤维,负责基质网络的弹性^[23]。ECM 合成和降解之间的平衡对维持心脏结构的完整性至关重要。一项研究证实,在扩张性心肌病的患者的心肌组织中, I 型和 III 型胶原的表达显著增加^[24],证明了 ECM 的变化参与心肌纤维化的形成。并且研究发现,在许多心脏病理条件下,ECM 成分会发生改变,这种改变不但可以造成心脏基质网络的扭曲,也可以造成 CFs 的异常增殖、迁移和激活,从而促进心肌纤维化的发生和发展^[21,25]。

2.5 活性氧(reactive oxygen species, ROS) 大多

数心血管疾病的共同病理特征是生物系统在氧化和抗氧化或 ROS 的生成和解毒之间的失衡,通常被称为氧化应激(oxidative stress, OS),而 ROS 的产生是导致 OS 的重要因素^[26,27]。ROS 的增加可以改变细胞信号蛋白,它可以介导与缺氧、心脏毒性和缺血-再灌注相关的心血管疾病的发展过程^[28]。在正常情况下,细胞内 ROS 的形成是正常线粒体呼吸的结果,并且在较小或中等浓度下,ROS 可以作为信号分子,但不受控制的较高水平的 ROS 会导致与蛋白质、脂质和脱氧核糖核酸的结构和功能改变相关的自由基损伤^[29,30],另外在缺氧组织的再灌注过程中也会产生 ROS,并与感染和炎症相关,是促进心肌纤维化的发生和发展重要因素^[31,32]。

3 心肌纤维化的治疗进展

3.1 RAAS 相关药物 大量的临床和实验数据证实了血管紧张素受体抑制剂(ACEI),如氯沙坦,可以有效地减轻动物和人类的心肌纤维化^[33,34]。氯沙坦通过阻断转化生长因子- β 诱导的细胞外信号调节激酶的磷酸化来抑制二尖瓣内皮细胞内皮细胞向间质转化^[35]。此外,氯沙坦还可以减轻肥胖诱导的代谢和心血管变化。另外包括卡托普利和依普利酮在内的醛固酮受体拮抗剂被证实可以减少 I 型和 III 型胶原的合成,并抑制心肌重塑,从而达到减轻心肌纤维化的效果, Hori 等^[36]发现依普利酮可以通过下调编码盐皮质激素受体和 11 β -羟类固醇脱氢酶的 mRNA 减少 I 型胶原的合成。

3.2 松弛素(relaxin) 松弛素一种具有强大的血管扩张作用的多功能内源性激素。松弛素通过多种机制抑制纤维化,包括抑制 TGF- β 和 SMAD(TGF- β , SMAD),调节基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂之间的平衡,以及抑制炎症反应^[37]。松弛素已被证明在一系列心血管疾病的实验模型中具有抗纤维化作用,包括心肌梗死、纤维性心肌病、高血压、糖尿病和心房颤动。此外,在纤维性心肌病的实验模型中,松弛素比依那普利更有效地改善心肌纤维化,松弛素与依那普利联合使用可增强依那普利的抗纤维化效果^[38]。然而,松弛素并不是普遍有益于心肌纤维化,因为松弛素并不影响压力超负荷引起的心肌纤维化,后者与生化应激有关,而不是 TGF β -1 水平升高^[39]。松弛素有很大的潜力用于治疗与各种心血管疾病相关的心脏纤维化。

3.3 姜黄素(curcumin) 姜黄素是从香料姜黄中提取的一种天然多酚和黄色素,其具有很强的抗氧化和抗炎作用^[40]。越来越多的证据表明,在体内外心

肌发生病理性促纤维化改变时,姜黄素可用于预防和治疗心肌纤维化。姜黄素通过降低心肌 I/III 型胶原沉积、基质金属蛋白酶活性和丙二醛水平而发挥抗纤维化作用,其中沉默信息调节因子 1(SIRT1)激活、TGF- β 1-SMAD2/3 抑制、SMAD7 上调是姜黄素潜在的治疗作用^[41]。在压力超负荷相关的心肌纤维化中,姜黄素干预发现在 SHR 诱导的体内模型中细胞外基质的沉积减少,同时在异丙肾上腺素、血管紧张素 II 或 TGF- β 1 诱导的体外模型中,姜黄素干预降低了肌成纤维细胞的分化、增殖和迁移^[42]。此外姜黄素还能显著降低 AT1 受体水平,上调 AT2 受体和血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 的表达,提示姜黄素具有与血管紧张素转换酶 1(angiotensin-converting enzyme 1, ACE1) 类似的作用^[43]。

3.4 多酚类物质 (polyphenols) 多酚类物质存在于蔬菜、水果和饮料中,被认为是不同心血管疾病模型心脏纤维化的衰减剂。天然多酚对心血管疾病具有多重保护作用,有报道称可以减轻心脏损伤后的心功能障碍和纤维化^[44]。多酚类含有几种具有共同酚类结构的植物化学物质,它们被分为类黄酮和非类黄酮。黄酮类化合物由 15 个碳原子和两个由三碳桥连接的芳香环形成,木犀草素 (luteolin) 是一种可以从百里香、洋葱和花椰菜中提取的黄酮。它在体外通过降低氧化应激抑制 CFs 的增殖^[45],其机制是潜在的抗氧化应激依赖于抑制心肌肥厚中的氮氧化物 2(NOX2)和氮氧化物 4(NOX4),从而减少 JNK 和 TGF- β 1 的磷酸化,从而减轻心肌纤维化^[46]。已有研究表明,木犀草素-7-二葡萄糖醛酸苷是另一种黄酮苷类化合物,可以预防由 NOX 和纤维化相关基因表达下调引起的 ISO 诱导的心肌纤维化。

3.5 生物材料 生物材料是与生物系统相互作用的天然或工程物质,用于替换或修复人体组织。生物材料在控制心肌纤维化方面有着广泛的应用。除了提供抗纤维化化合物的受控释放平台,生物材料还可以为梗死组织提供机械支持,降低升高的壁应力,从而改善心脏功能^[47]。当与细胞或细胞因子、生长因子结合时,生物材料可能会增强其有效载荷的保持性,从而改善植入或生物功能。近年来,可注射生物材料在治疗心肌梗死方面的应用显著增加。以海藻酸盐和壳聚糖为基础的水凝胶被证明可以减少心肌纤维化^[48-50],减少组织炎症,改善血管形成^[51,52]。与抗纤维化/抗炎化合物或干细胞联合使用,可以进一步扩大可注射生物材料的治疗潜力。在大鼠慢性心肌炎模型中,含有肝细胞生长因子的明胶水凝胶

片被发现可以改善心功能和纤维化^[53]。肝细胞生长因子 (HGF) 通过抑制 TGF- β 抑制胶原的合成和激活金属蛋白酶-1(MMP-1)促进胶原降解来抑制纤维化。

4 总结与展望

心肌纤维化与心功能不全和心律失常有关,是心力衰竭患者的不良预后指标。尽管心脏纤维化与心肌疾病的不良结局之间存在明确的联系,但有关心肌纤维化的发病机制、作用和后果仍需要继续研究,以为心肌疾病患者抗纤维化的治疗提供明确的理论基础。虽然许多治疗心肌纤维化的纤维化疗法在临床前模型中前景很好,但临床应用有限。目前仍缺乏有效的治疗方法来逆转各种心血管疾病患者的心脏纤维化。未来需要对临床研究进行优化设计,以测试新的潜在治疗方法,并在充分分析来自动物研究的证据后,开发出安全性和有效性更高的药物。

参考文献:

- [1] Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(1): 51 - 66.
- [2] Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, et al. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure[J]. *J Cardiol*, 2012, 60(5): 416 - 421.
- [3] Schorb W, Booz GW, Dostal DE, et al. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts[J]. *Circ Res*, 1993, 72(6): 1245 - 1254.
- [4] Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts Critical role of the AT1 receptor subtype[J]. *Circ Res*, 1993, 73(3): 413 - 423.
- [5] Beak JY, Kang HS, Huang W, et al. The nuclear receptor ROR α protects against angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(1): H186 - H200.
- [6] Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 90: 84 - 93.
- [7] Nuñez RE, Javadov S, Escobales N. Critical role of angiotensin II type 2 receptors in the control of mitochondrial and cardiac function in angiotensin II-preconditioned rat hearts[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(9): 1391 - 1403.
- [8] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325 - 338.
- [9] Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 600 - 606.
- [10] Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio[J]. *Circulation*, 1999, 99(21): 2750 - 2756.
- [11] Li G, Li RK, Mickle DA, et al. Elevated insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta 1 and their receptors in patients with idiopathic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A possible mechanism[J]. *Circulation*, 1998, 98(19 Suppl): II144 - II149.
- [12] Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF- β Signaling in Control of Cardiovascular Function[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2): a022210.

- [13] Murphy-Ullrich JE, Suto MJ. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: A therapeutic target for fibrotic disease[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 28-43.
- [14] Hanna A, Frangogiannis NG. The Role of the TGF- β Superfamily in Myocardial Infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 140.
- [15] Khalil H, Kanisicak O, Prasad V, et al. Fibroblast-specific TGF- β -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3770-3783.
- [16] Suetomi T, Miyamoto S, Brown JH. Inflammation in nonischemic heart disease: initiation by cardiomyocyte CaMKII and NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H877-H890.
- [17] Sun M, Chen M, Dawood F, et al. Tumor necrosis factor- α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state[J]. *Circulation*, 2007, 115(11): 1398-1407.
- [18] Zhao L, Cheng G, Jin R, et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction[J]. *Circ Res*, 2016, 118(12): 1918-1929.
- [19] Kumar S, Wang G, Zheng N, et al. HIMF (Hypoxia-Induced Mitogenic Factor)-IL (Interleukin)-6 signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): 1058-1070.
- [20] Kraft L, Erdenesukh T, Sauter M, et al. Blocking the IL-1 β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(2): 11.
- [21] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4): 549-574.
- [22] Valiente-Alandi I, Schafer AE, Blaxall BC. Extracellular matrix-mediated cellular communication in the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 228-237.
- [23] Pozzi A, Yurchenco PD, Iozzo RV. The nature and biology of basement membranes[J]. *Matrix Biol*, 2017, 57-58: 1-11.
- [24] Mihailovici AR, Deliu RC, Mărgăritescu C, et al. Collagen I and III, MMP-1 and TIMP-1 immunoexpression in dilated cardiomyopathy[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(3): 777-781.
- [25] Frangogiannis NG. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(2): 635-688.
- [26] Münzel T, Camici GG, Maack C, et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature part 2 of a 3-part series[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2): 212-229.
- [27] Akhtar MJ, Ahamed M, Alhadlaq HA, et al. Mechanism of ROS scavenging and antioxidant signalling by redox metallic and fullerene nanomaterials: potential implications in ROS associated degenerative disorders[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(4): 802-813.
- [28] Zhang J, Wang X, Vikash V, et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4350965.
- [29] Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, et al. The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1656450.
- [30] Wu S, Lu H, Bai Y. Nrf2 in cancers: a double-edged sword[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2252-2267.
- [31] Farias JG, Molina VM, Carrasco RA, et al. Antioxidant therapeutic strategies for cardiovascular conditions associated with oxidative stress[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 966.
- [32] Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: A "two-hit" model[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 90.
- [33] De Mello WC, Specht P. Chronic blockade of angiotensin II AT1-receptors increased cell-to-cell communication, reduced fibrosis and improved im-pulse propagation in the failing heart[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2006, 7(4): 201-205.
- [34] Shibasaki Y, Nishiue T, Masaki H, et al. Impact of the angiotensin II re-ceptor antagonist, losartan, on myocardial fibrosis in patients with end-stage renal disease: assessment by ultrasonic integrated backscatter and biochemical markers[J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(10): 787-795.
- [35] Oliveira-Junior SA, Martinez PF, Guizoni DM, et al. AT1 receptor blockade attenuates insulin resistance and myocardial remodeling in rats with diet-induced obesity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86447.
- [36] Hori Y, Touei D, Saitoh R, et al. The aldosterone receptor antagonist eplerenone inhibits isoproterenol-induced collagen-I and 11 β -HSD1 expression in rat cardiac fibroblasts and the left Ventricle[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(10): 1716-1723.
- [37] Samuel CS, Royce SG, Hewitson TD, et al. Anti-fibrotic actions of relaxin[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(10): 962-976.
- [38] Samuel CS, Bodaragama H, Chew JY, et al. Serelaxin is a more efficacious antifibrotic than enalapril in an experimental model of heart disease[J]. *Hypertension*, 2014, 64(2): 315-322.
- [39] Xu Q, Lekgabe ED, Gao XM, et al. Endogenous relaxin does not affect chronic pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(2): 476-482.
- [40] Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects[J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2930.
- [41] Xiao J, Sheng X, Zhang X, et al. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1267-1277.
- [42] Meng Z, Yu XH, Chen J, et al. Curcumin attenuates cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats through PPAR- γ activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(10): 1247-1256.
- [43] Pang XF, Zhang LH, Bai F, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 6043-6054.
- [44] Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, et al. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1618.
- [45] Wang T, Pan D, Zhang Y, et al. Luteolin antagonizes angiotensin II-dependent proliferation and collagen synthesis of cultured rat cardiac fibroblasts[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2015, 16(5): 430-439.
- [46] Nakayama A, Morita H, Nakao T, et al. A Food-Derived Flavonoid Luteolin Protects against Angiotensin II-Induced Cardiac Remodeling[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137106.
- [47] Lam MT, Wu JC. Biomaterial applications in cardiovascular tissue repair and regeneration[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012, 10(8): 1039-1049.
- [48] Segers VF, Lee RT. Biomaterials to enhance stem cell function in the heart[J]. *Circ Res*, 2011, 109(8): 910-922.
- [49] Rane AA, Christman KL. Biomaterials for the treatment of myocardial infarction: a 5-year update[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(25): 2615-2629.
- [50] Luo L, Tang J, Nishi K, et al. Fabrication of synthetic mesenchymal stem cells for the treatment of acute myocardial infarction in mice[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1768-1775.
- [51] Deng B, Shen L, Wu Y, et al. Delivery of alginate-chitosan hydrogel promotes endogenous repair and preserves cardiac function in rats with myocardial infarction[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(3): 907-918.
- [52] Leor J, Tuvia S, Guetta V, et al. Intracoronary injection of in situ forming alginate hydrogel reverses left ventricular remodeling after myocardial infarction in Swine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(11): 1014-1023.
- [53] Nakano J, Marui A, Muranaka H, et al. Effects of hepatocyte growth factor in myocarditis rats induced by immunization with porcine cardiac myosin[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18(3): 300-307.

(收稿日期: 2020-12-28; 接受日期: 2021-06-16)