

## 炎症介质在高血压左心室重构中的作用

林星池 丁彦春

**【摘要】** 左心室重构作为高血压靶器官损害之一,与心脏事件、心脏外靶器官损害均密切相关。高血压左心室重构受到机械刺激、神经体液因素和炎症反应等多种因素影响。多种炎症介质可通过影响心肌细胞生长、心脏成纤维细胞转化和分泌基质蛋白,改变细胞外基质的含量与组成以及改变冠状动脉的结构与功能而影响高血压左心室重构的发生和发展。此外,炎症介质还可相互作用,并参与介导高血压左心室重构的机械负荷和神经体液机制,组成复杂的网络系统,从多个靶点、多个环节对高血压左心室重构产生重要影响。临床常用降压药ACEI和CCB均可通过作用于炎症介质而延缓和(或)逆转高血压左心室重构的进程。

**【关键词】** 高血压; 心室重构; 炎症介质

**The influences of inflammatory mediators on left ventricular remodeling of hypertension** Lin Xingchi\*, Ding Yanchun. \*Grade 2007 of Seven-Year Program Clinical Medicine of Dalian Medical University, Dalian 116027, China

Corresponding author: Ding Yanchun, Email: yanchunding@aliyun.com

**【Abstract】** As one of the hypertensive target organ damage, left ventricular remodeling is closely related to heart attacks and extracardiac target organ damage. Left ventricular remodeling of hypertension is influenced by mechanical stimuli, neurohumoral factors, inflammation, ect. Many kinds of inflammatory mediators affect the onset and process of hypertensive left ventricular remodeling by influencing myocardial cell growth, cardiac fibroblasts transforming and secreting matrix proteins, changing the content and composition of extracellular matrix, and changing the structure and function of coronary arteries. In addition, inflammatory mediators interact with each other, and participate in the mechanical and neurohumoral mechanisms of hypertensive left ventricular remodeling, thus composing a complex network system, which influences left ventricular remodeling of hypertension greatly by multiple targets and pathways. Common clinical antihypertensive drugs such as ACEI and CCB can delay and/or reverse left ventricular remodeling of hypertension process by acting on inflammatory mediators.

**【Key words】** Hypertension; Ventricular remodeling; Inflammatory mediators

目前对高血压的认识已经从炎症相关疾病到低度炎症性疾病发生了根本性转变。左心室重构作为高血压靶器官损害之一,是心脏事件重要的独立危险因素,与高血压患者的心律失常、猝死、心力衰竭等并发症的发生密切相关。炎症反应及炎症介质在高血压左心室重构的形成和发展过程中起到重要的作用,许多炎症介质被发现可作为高血压心脏损害的标志物,其表达的变化与高血压患者的预后相关,可以作为高血压危险分层的因素。本文将对炎症介质在高血压左心室重构中的作用进行综

述。

### 一、高血压左心室重构的定义及发生机制

1. 高血压左心室重构的定义: 广义上的左心室重构包括结构和功能上的重构。结构重构主要表现为左心室肥厚,其病理变化包括:(1)心肌细胞肥大;(2)冠状动脉血管壁外膜的纤维化,管壁中层增厚,内膜玻璃样变、内皮细胞增生;(3)心肌间质纤维化。功能重构是指高血压引起左心室肥厚时,由于结缔组织量的增加导致心肌顺应性降低,舒张功能逐渐受到损害。舒张功能损害是高血压性心脏病中最早发生的病理改变。

2. 高血压左心室重构的发生机制: 高血压左心室重构受多种因素影响,如机械刺激、神经体液因素和炎症反应等。这些因素可相互作用,共同参与

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.07.026

作者单位: 116027 辽宁省,大连医科大学2007级7年制临床医学专业(林星池);大连医科大学附属第二医院心内5科(丁彦春)  
通讯作者: 丁彦春, Email: yanchunding@aliyun.com

左心室重构的发生和发展。(1) 心肌机械张力: 心肌细胞肥大是负荷增加的代偿性反应。压力、容量超负荷使心肌纤维张力增加, 促进蛋白质合成, 致使心肌肥厚。体外研究显示, 对新生或成熟心肌细胞的直接机械牵张刺激可诱导出典型的细胞肥大表型变化。机械刺激对于心肌间质纤维化的发生同样具有重要作用。实验显示, 在啮齿动物心脏, 压力负荷诱导3 h即可观察到胶原合成增加和降解显著减少。(2) 交感神经系统: 交感神经系统在多个环节中促进左心室重构的发展: 交感神经系统激活后, 血压升高, 心脏后负荷加重, 增加心肌的机械张力; 去甲肾上腺素 $\alpha$ 受体激活, 直接促进心肌细胞增长; 儿茶酚胺浓度增加, 参与心脏成纤维细胞表型及功能的调节, 致使心脏纤维化。(3) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活使心脏前后负荷均增加, 心肌的机械张力增大, 并增强交感神经系统的紧张性, 促使心室重构。肾素-血管紧张素-醛固酮系统还可使心肌细胞蛋白质合成加速, 也提供了心肌肥厚发生的基础。此外, 血管紧张素II (Ang II) 刺激可通过促进心脏成纤维细胞的增殖、细胞外基质蛋白合成增加以及间接通过自分泌和旁分泌方式诱导转化生长因子 $\beta$ 1、白细胞介素6等炎症介质的分泌而促进成纤维细胞向肌纤维细胞转化, 共同促进纤维化的发生。(4) 炎症反应: 近年来利用体外心肌细胞培养及转基因动物模型, 证实了许多炎症介质促进心肌细胞肥大。如C反应蛋白、心肌营养素1、gp130受体家族细胞因子等。而肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、ST2以及内皮素1等炎症介质在心肌间质纤维化的发生、发展中同样也有重要作用。另外, T淋巴细胞和巨噬细胞等炎性细胞活化后, 产生和释放多种活性因子, 激活成纤维细胞, 引起胶原形成及代谢异常, 并可导致心肌细胞亚细胞结构变化等, 从而引起左心室重构一系列病理生理变化。

3. 高血压左心室重构的分型及特点: 高血压病患者心室构型根据室壁相对厚度(RWT)和左心室质量指数(LVMI)分为四个类型: 向心性肥厚、离心性肥厚、向心性重构和正常型。不同心室构型的患者, 其临床预后明显不同。发生向心性肥厚的高血压病患者, 其外周血管阻力和24 h平均动脉压均显著升高, 更易发生冠状动脉和心外血管病变, 从而增加靶器官损害的易患性。在伴有离心性肥厚的患者中, 左心室容积和舒张末期室壁压力均增

高, 左心室腔更倾向于成球形。这些患者更易发生室性心律失常、心力衰竭和突发心脏性死亡。与正常构型的患者相比, 发生向心性重构的患者颈动脉内中膜厚度(IMT)增加, 颈动脉斑块和脑血管疾病的发生率均增高。国内研究证明, 以正常构型的高血压病患者为对照, 伴有左心室重构尤其是心室肥厚的患者发生心脏外靶器官损害, 包括眼损害和肾损害以及脑血管疾病的发生率均显著增加。所以研究高血压左心室重构的影响因素对改善高血压患者的预后具有重要意义<sup>[1]</sup>。

## 二、影响高血压左心室重构的炎症因子

1. 肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): TNF- $\alpha$ 是一种多功能细胞因子, 大量研究证明TNF- $\alpha$ 促进左心室重构的发生发展: 随着左心室压力负荷增加, 心脏内TNF- $\alpha$ 水平增高; 心脏内TNF- $\alpha$ 过表达的转基因小鼠迅速发生心肌肥厚; 降主动脉结扎的野生型小鼠心脏内TNF- $\alpha$ 水平显著升高, 2周后发生左心室肥厚, 而TNF基因敲除的小鼠心肌肥厚程度明显减轻。Juan等<sup>[2]</sup>发现, 在新诊断的高血压病患者中, TNF- $\alpha$ 水平与左心室肥厚程度呈显著正相关。现已证实心脏内多种细胞可合成TNF- $\alpha$ , 在心肌细胞上有TNF- $\alpha$ 的1型和2型受体表达。TNF- $\alpha$ 通过促进心肌细胞蛋白质合成, 增加细胞外基质蛋白、诱导心肌纤维化, 促进Ang II和白细胞介素6(IL-6)表达等机制诱导左心室重构的发生。

2. C反应蛋白(CRP)/超敏C反应蛋白(hsCRP): CRP是一种急性期反应蛋白, 其可作为高血压等心血管疾病的危险因子或生物标志物的观点已被广泛接受<sup>[3-4]</sup>。除此之外, CRP也可直接参与急性冠脉综合征、心力衰竭等多种心血管疾病的病理生理过程。Zhang等<sup>[5]</sup>研究发现, 通过注射Ang II至能表达人CRP的小鼠体内而建立的高血压左心室重构模型中, 人CRP发挥了重要作用。与野生型小鼠相比, 表达人CRP的小鼠在长期注射Ang II后, 两组血压无明显差异, 但心肌I型胶原、III型胶原、血管平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)均增加, 并伴有IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)和Ang II 1型受体(AT<sub>1</sub>R)水平的升高, 且人CRP浓度较注射Ang II前也进一步增加。体外实验显示, CRP能单独作用于心脏成纤维细胞, 促进AT<sub>1</sub>R、I/III型胶原、 $\alpha$ -SMA以及IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达, 而在加入Ang II后, I/III型胶原、 $\alpha$ -SMA、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平均进一步升高。提示CRP介导Ang II诱发的高血压左心室重构, 其



机制可能为: 诱导心脏组织表达AT<sub>1</sub>R, 增加TGF- $\beta$ 1、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 浓度, 促进炎症反应, 导致心脏纤维化。另有实验证明, 在IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的诱导下, CRP也可增加心脏组织AT<sub>1</sub>R的表达。国外最新研究指出, 老年人群高血浆hsCRP水平者伴有左心室肥厚尤其是向心性肥厚的概率显著升高, 且易伴有左心室舒张功能受损<sup>[6]</sup>。国内研究也证明, 高血压患者中并发左心室肥厚者hsCRP水平明显增高; hsCRP水平与LVMI呈正相关<sup>[7]</sup>。

3. 纤维蛋白原: 纤维蛋白原具有促细胞因子释放的促炎作用。强心研究(the Strong Heart Study)显示, 高血浆纤维蛋白原水平是左心室质量(LVM)增加的独立危险因素。在高血压患者中, 增高的纤维蛋白原水平与左心室肥厚相关。纤维蛋白原可增加血液黏滞度和血液对血管壁的剪切力, 升高血压, 增加左心室后负荷而促进左心室肥厚。除此之外, 纤维蛋白原还可促进循环细胞黏附, 并与醛固酮增加相关<sup>[8]</sup>, 这可能是纤维蛋白原具有独立于高血压外的增加左心室质量的作用的原因, 其具体机制仍待进一步探讨。

4. 白细胞介素与白细胞介素受体家族: (1) IL-6: 现已明确, IL-6水平与心力衰竭严重程度相关, 是心力衰竭患者1年病死率的有效预测指标, 在左心室重构过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。越来越多的数据表明, IL-6也是高血压左心室重构的重要效应分子。Hirota等证明, 在小鼠中IL-6和IL-6受体的共同过表达可导致典型的高血压左心室向心性肥厚。其机制包括: IL-6和sIL-6R相互作用, 刺激心脏成熟成纤维细胞分泌胶原蛋白, 并诱导心脏成纤维细胞发生表型转变, 转化为肌纤维母细胞, 使心脏纤维化; 促进心肌细胞增长, 导致左心室向心性重构。

(2) 心肌营养素1(CT-1): CT-1是IL-6基因超家族中的一员, 由心肌细胞及成纤维细胞在机械压力及醛固酮等神经体液因子刺激下分泌产生<sup>[10]</sup>。临床研究发现, CT-1在伴有左心室重构的高血压患者血清中的浓度明显高于无心室重构的高血压患者, 而在均有左心室重构的高血压患者中, 伴有心力衰竭者的CT-1血清浓度又明显高于尚未发生心力衰竭者<sup>[11]</sup>。血清CT-1浓度与LVMI和血清I型前胶原羧基末端前肽(PICP)呈正相关。CT-1增加心肌细胞长度而使心肌细胞肥大, 左心室容积增加<sup>[12]</sup>; 刺激心室成纤维细胞增殖和合成胶原蛋白, 诱导心室纤维化。(3) ST2: ST2是白细胞介素-1受体基因超家族的成员之

一, 是由跨膜型ST2蛋白(ST2L)和分泌型ST2蛋白(sST2)组成。ST2L和IL-33共同组成IL-33/ST2L信号通路, 调节心肌细胞肥大和心脏纤维化, 抑制心室重构。而sST2作为分泌性诱饵受体, 可以阻断IL-33通过ST2L进行的信号传导, 诱导心肌细胞肥大, 加速心肌纤维化, 最终导致心室重构。多项研究发现机械压力可刺激sST2的分泌, 高血压患者血浆sST2水平增高<sup>[13]</sup>。而最新研究证明, 高血压左心室重构患者的血浆sST2水平高于单纯高血压患者, 且与心室构型存在相关性, 以向心性重构组升高最为显著<sup>[14]</sup>。(4) 白细胞介素10(IL-10): IL-10是一种抗炎细胞因子, 可通过抑制单核巨噬细胞激活和增殖下调炎症反应, 同时还能拮抗促炎因子的作用。现已证明, IL-10在动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心肌炎、心脏移植、心力衰竭等多种心血管疾病中有重要保护性作用。近来研究发现, IL-10可通过NF- $\kappa$ B途径抑制血管升压素(AVP)诱导的成纤维细胞(CFs)增殖和I、III型胶原基因表达, 从而抑制心肌间质纤维化, 提示IL-10可能具有预防和逆转高血压左心室重构的作用。

5. 激肽系统: (1) 胰激肽原酶: 胰激肽原酶又称胰激肽释放酶, 是一组存在于组织和血浆的丝氨酸蛋白酶, 属于激肽释放酶-激肽系统, 能裂解激肽原释放出激肽, 从而发挥调节血压、提高纤溶系统和胶原酶系统的活性、抑制心肌肥厚等多重作用。国内实验证明, 胰激肽原酶可使得自发性高血压大鼠血压及LVMI显著下降, 心肌血管周围胶原纤维沉积明显减少, 表明胰激肽原酶具有降低血压、逆转高血压左心室重构的作用, 其机制可能与抑制心室肌高表达基质金属蛋白酶(MMP)-2、TGF- $\beta$ 1有关。与卡托普利比较, 胰激肽原酶的降压作用较弱, 而逆转左心室重构的作用较强, 提示胰激肽原酶逆转左心室重构的作用具有非完全依赖于降压作用的特点。(2) 缓激肽-一氧化氮途径: 缓激肽-一氧化氮途径在高血压左心室重构的发生中也具有保护作用。缓激肽作用于缓激肽B<sub>2</sub>受体, 促进一氧化氮释放。一氧化氮可激活鸟苷酸环化酶, 使细胞内cGMP升高, 后者可抑制肾素的释放, 继而明显减少心肌局部Ang I的转化, 降低Ang II, 从而发挥抑制心肌肥厚和纤维化的作用。

6. 内皮素(ET)-1: 大量实验显示, 容量负荷、Ang II能刺激心肌细胞自分泌/旁分泌ET-1。ET对血压无影响, 但在高血压左心室重构过程中发挥重要

作用。其机制可能为: ET-1促进心肌细胞生长;直接作用于冠脉平滑肌细胞的ETA受体而促使平滑肌细胞生长,使冠脉管壁中层增厚;通过ETB受体刺激心脏成纤维细胞,基质蛋白分泌增加,心脏间质纤维化。

7. 生长因子家族:(1) TGF- $\beta$ 1: 目前已发现,成纤维细胞、肌细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞等多种细胞均能表达TGF- $\beta$ 1受体, TGF- $\beta$ 1作用于这些细胞而在细胞的增殖、分化和多种生理及病理过程中发挥重要的调节作用。大量实验证明, TGF- $\beta$ 1在心肌细胞和心肌成纤维细胞也有表达,有促进左心室重构的作用,其机制为:诱导胚胎基因再度表达,刺激心肌细胞合成新的收缩蛋白促使心肌细胞肥大;刺激心脏成纤维细胞合成收缩蛋白,使成纤维细胞发生表型转变,转化为肌纤维母细胞;促使心脏成纤维细胞合成I型、III型胶原,并导致I/III型胶原比例增高;降低MMPs表达和增加组织金属蛋白酶抑制物(TIMPs)水平而阻滞基质降解;作用于炎性细胞刺激单核细胞趋化蛋白-1等炎症因子的表达,间接增加心肌细胞外基质(ECM)的沉积,引起心肌纤维化。Kawahara等研究发现,在压力负荷过重的大鼠模型中, TGF- $\beta$ 1对心肌纤维化和舒张功能不全的产生起着因果关系作用, TGF- $\beta$ 1可作为心肌纤维化的治疗靶点。有研究显示<sup>[15]</sup>,对血管紧张素II所致高血压大鼠联合应用抗氧化剂治疗4周后,心肌胶原含量、肌纤维母细胞明显减少的同时心肌组织中TGF- $\beta$ 1的表达显著降低,提示心脏应激可以通过上调TGF- $\beta$ 1的表达促进心肌纤维化的发展。Pinto等的研究显示,应用非特异性TGF- $\beta$ 1表达抑制剂曲尼司特和ARB能降低高血压大鼠心肌TGF- $\beta$ 1 mRNA的表达,抑制心肌胶原合成,进一步验证TGF- $\beta$ 1与心肌纤维化可能有密切的关系。(2) 肝细胞生长因子(LGF): 近来发现,小剂量LGF即可在短期内对心血管系统产生有利影响,如:降低血压、改善血管重构、改善动脉粥样硬化<sup>[16]</sup>等。Conde等<sup>[17]</sup>发现, LGF可增加原发性高血压大鼠左心室舒张末期容积,降低左心室质量,并能降低壁腔比例、减少血管周围胶原沉积和血管平滑肌细胞数量而改善冠状动脉血管重构。所以, LGF能改善高血压左心室重构及其所致的心肌供血不足,有望降低高血压患者不良心血管事件的发生率。(3) 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF): Suzuki等<sup>[18]</sup>发现, bFGF能有效预防盐敏感性高血压大鼠

心力衰竭的发生。盐敏感性高血压大鼠经bFGF治疗后,其心脏间质能表达 $\alpha$ -SMA的肌纤维母细胞减少,这与之前bFGF能减少 $\alpha$ -SMA表达而使肌纤维母细胞转化为成纤维细胞的报道相符合。此外, bFGF增加MMP并抑制TGF- $\beta$ 1活性,同时ECM沉积减少。经bFGF治疗后,盐敏感性高血压大鼠的血压并无明显改变。所以, bFGF能非依赖于降压作用地抑制心肌纤维化而延缓高血压左心室重构的发展。

三、通过作用于炎症介质延缓/逆转左心室重构的药物治疗

ACEI是目前临床上常用的降压药物,大量临床试验证明ACEI可延缓甚至逆转高血压患者的左心室重构进程,改善其预后。Ang II通过多种途径诱发左心室重构,包括:(1)显著提高外周血管阻力,增加心脏后负荷;(2)增强交感神经紧张性;(3)直接作用于心肌细胞;(4)刺激成纤维细胞增殖,增加胶原合成。除了独立地诱导左心室重构的发生, Ang II还能与CRP、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 等炎症介质相互作用,通过复杂的信号级联反应共同组成庞大的神经-内分泌-炎症网络,对心室重构的发生有重要意义。例如, CRP可促进Ang II诱导的心脏组织表达AT<sub>1</sub>R增加,提高TGF- $\beta$ 1浓度,过度激活TGF- $\beta$ /Smad和NF- $\kappa$ B信号通路,从而促进炎症反应,导致心脏纤维化,诱发左心室重构。ACEI抑制Ang I转化为Ang II,降低Ang II浓度,从而抑制Ang II的上述作用而发挥对心脏的保护效益。国内外实验也已证明, ACEI可通过作用于炎症介质而改变左心室重构进程。Yu等<sup>[19]</sup>在研究依那普利延缓左心室重构的机制时发现,依那普利具有阻断ROS/P38 MAPK/TGF- $\beta$ 1信号途径的作用,从而抑制Ang II介导的心肌成纤维细胞增殖。此外, CCB也可通过减少TGF- $\beta$ 1而改善左心室重构。

除了传统的降压药物外,许多正在研发中的药物被发现能影响炎症介质活性并具有改善高血压左心室重构的作用。例如,已有临床数据证明, ET-1拮抗剂能降低血压和改善左心室重构。与卡托普利比较,胰激肽原酶的降压作用较弱,而逆转左心室重构的作用较强。MG132是一种蛋白酶体抑制剂,能显著改善高血压所致的左心室重构和功能损害,这一作用可能由NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1信号途径所介导<sup>[20]</sup>。最新实验显示, Ac-SDKP能减少TGF- $\beta$ 1和LOXL1表达,抑制淋巴细胞及巨噬细胞浸润,减少心脏胶原含量和胶原交联,改善心肌间质纤维化<sup>[21]</sup>。这些



药物是否能进一步推广到临床使用, 值得我们进一步探讨。此外, 许多中药对高血压左心室重构的病理状态有延缓/逆转作用: 无患子皂苷抑制心脏组织的TGF- $\beta$ 1活性而抑制心肌细胞肥大和心肌间质胶原沉积<sup>[22]</sup>; 氧化苦参碱能预防高血压大鼠的左心室重构, 其机制可能与氧化苦参碱抑制ACE和TGF- $\beta$ 1的基因过表达, 阻断ERK 1/2、JNK 和 p38 MAPK信号通路的激活有关<sup>[23]</sup>。这些实验证明, 中药能以炎症介质为作用靶点而对高血压左心室重构的患者产生有益影响。

#### 四、总结与展望

炎症介质在高血压左心室重构中的重要作用已受到许多关注, 炎症介质可通过影响心肌细胞生长、心脏成纤维细胞转化和分泌基质蛋白, 改变ECM的含量与组成以及改变冠状动脉的结构与功能而影响高血压左心室重构的发生和发展。此外, 炎症介质还可相互作用, 并参与介导高血压左心室重构的机械负荷和神经体液机制, 组成复杂的网络系统, 从多个环节、多个靶点对高血压左心室重构产生重要影响。临床常用降压药ACEI和CCB均可通过作用于炎症介质而延缓和(或)逆转高血压左心室重构的进程。但是目前关于炎症介质和高血压左心室重构的关系还有很多内容并不清楚, 例如, 除了ACEI和CCB外, 螺内酯等其他临床常用降压药是否也有相似的作用, 各种可影响炎症介质活性的药物能否推广到临床, CRP以外的各种炎症介质浓度与高血压左心室重构患者预后的具体关系如何, 以及已发现的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-1(IL-1)、髓过氧化物酶(MPO)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CTGF)等在急性心肌梗死、心力衰竭和(或)心肌病等相关的左心室重构过程中发挥重要作用的炎症介质, 在高血压患者中是否也参与左心室重构过程, 这些问题的相关研究资料均不充足, 有待进一步探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] Ding Y, Qu P, Xia D, et al. Relation between left ventricular geometric alteration and extracardiac target organ damage in hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2000, 23(4): 371-376.
- [2] Navarro-González JF, Mora C, Muros M, et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(11): 2168-2175.
- [3] Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease[J]. *Clin Chem*, 2009(55): 209-215.
- [4] Wilson PWF, Pencina M, Jacques P, et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008(1): 92-97.
- [5] Zhang R, Zhang YY, Huang XR, et al. C-Reactive Protein Promotes Cardiac Fibrosis and Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertensive Cardiac Disease[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 953-960.
- [6] Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women[J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 27(1): 13-17.
- [7] 丁彦春, 王健, 张鹏强, 等. 超敏 C 反应蛋白与高血压危险因素和靶器官损害的相关性研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2011, 34(22): 22-25.
- [8] Catena C, Colussi GL, Valeri M, et al. Association of Aldosterone With Left Ventricular Mass in Hypertension: Interaction With Plasma Fibrinogen Levels[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(1): 111-117.
- [9] Haugen E, Gan LM, Isic A, et al. Increased interleukin-6 but not tumour necrosis factor- $\alpha$  predicts mortality in the population of elderly heart failure patients[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2008, 13(1): 19-24.
- [10] López-Andrés N, Martín-Fernandez B, Rossignol P, et al. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): H2372-H2382.
- [11] López B, González A, Querejeta R, et al. Association of plasma cardiotrophin-1 with stage C heart failure in hypertensive patients: potential diagnostic implications[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(2): 418-424.
- [12] López-Andrés N, Rousseau A, Akhtar R, et al. Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction[J]. *Hypertension*, 2012, 60(2): 563-573.
- [13] Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham heart study[J]. *Clin Chem*, 2012(58): 1673-1681.
- [14] Ojji DB, Opie LH, Lecour S, et al. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients[J]. *J Clin Hypertens*, 2013, 15(12): 899-904.
- [15] Zhao W, Zhao T, Chen Y, et al. Oxidative stress mediates cardiac fibrosis by enhancing transforming growth factor-beta1 in hypertensive rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 17(1/2): 43-50.
- [16] Surra J C, Guillén N, Barranquero C, et al. Sex-dependent effect of liver growth factor on atherosclerotic lesions and fatty liver disease in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(4): 609-618.
- [17] Conde MV, Gonzalez MC, Quintana-Villamandos B, et al. Liver growth factor treatment restores cell-extracellular matrix balance in resistance arteries and improves left ventricular hypertrophy in SHR[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H1153-H1165.
- [18] Suzuki T, Akasaka Y, Namiki A, et al. Basic fibroblast growth factor inhibits ventricular remodeling in Dahl salt-sensitive hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(12): 2436-2444.
- [19] Yu M, Zheng Y, Sun HX, et al. Inhibitory effects of enalaprilat on rat cardiac fibroblast proliferation via ROS/P38MAPK/TGF- $\beta$ 1 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2012, 17(3): 2738-2751.

- [20] Ma Y, Chen B, Liu D, et al. MG132 treatment attenuates cardiac remodeling and dysfunction following aortic banding in rats via the NF- $\kappa$ B/TGF $\beta$ 1 pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(10): 1228-1236.
- [21] Gonzalez GE, Rhaleb NE, Nakagawa P, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline reduces cardiac collagen cross-linking and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive rats[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2014, 126(1): 85-94.
- [22] Chen M, Chen ZW, Long ZJ, et al. Effect of sapindus saponins on myocardial inflammation and left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Zhong Yao Cai*, 2013, 36(2): 249-255.
- [23] Huang XY, Chen CX. Effect of oxymatrine, the active component from *Radix Sophorae flavescens* (Kushen), on ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3-4): 202-212.
- (收稿日期: 2014-01-13)  
(本文编辑: 张岚)

林星池, 丁彦春. 炎症介质在高血压左心室重构中的作用 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (7): 1319-1324.



中华医学会