

TGF- β 信号通路在心力衰竭中的作用

康伊¹, 张艳^{2*}

(1. 辽宁中医药大学研究生院, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院心血管内科, 沈阳 110032)

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)08-1495-06

摘要:心力衰竭是心脏功能失调和结构改变引发的终末阶段, 心肌纤维化、心肌肥大和主动脉狭窄均是导致心力衰竭的重要诱因。而转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路广泛参与了心肌纤维化、心肌肥大和主动脉狭窄引发心脏重构的多个病理过程。其中, 经典和非经典 TGF- β 信号通路对血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖、迁移和分化具有重要的调控作用, TGF- β 信号通路通过复杂精细的调控网络精确控制血管内皮细胞和平滑肌细胞的增殖及血管新生。其既能促进心肌肥大也能诱导心肌纤维化, 进而最终导致心力衰竭。因此, 未来精确调控 TGF- β 信号通路可能成为治疗心力衰竭的新靶点。

关键词:心力衰竭; 转化生长因子- β 信号通路; 心肌纤维化; 心肌肥大

Role of Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway in Heart Failure KANG Yi¹, ZHANG Yan². (1. Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract: Heart failure is the final stage caused by cardiac dysfunction and structural changes. Cardiac fibrosis, cardiac hypertrophy and aorta stenosis are important inducements of heart failure. Transforming growth factor- β (TGF- β) signaling pathway is widely involved in many pathological processes of cardiac remodeling induced by cardiac fibrosis, cardiac hypertrophy and aortic stenosis. Among them, the classical and non-classical TGF- β signaling pathways play an important role in regulating the proliferation, migration and differentiation of vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells. TGF- β signaling pathway accurately controls the proliferation and angiogenesis of vascular endothelial cells and smooth muscle cells through a complex and accurate regulatory network. It can not only promote cardiac hypertrophy but also induce cardiac fibrosis, which eventually leads to heart failure. Therefore, accurate regulation of TGF- β signaling pathway may become a new target for the treatment of heart failure in the future.

Key words: Heart failure; Transforming growth factor- β signaling pathway; Cardiac fibrosis; Cardiac hypertrophy

心力衰竭的主要诱因为左心室血流过载或由急性心肌梗死引发的心肌损伤。血流负荷过重导致高血压并引发心肌肥大, 而心肌梗死初期导致心肌细胞死亡并引发残余心肌细胞的代偿性增大, 最终产生纤维化和左心室扩张。因此, 由血流压力过载和缺血引发的心脏重构过程是不同的。虽然诱因不同, 但心脏重构均与一系列交感神经系统激活和细胞因子释放有关。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 很早就被发现在心力衰竭患者中表达上调,

这一现象在各种心力衰竭动物模型中从心肌补偿性肥大到心力衰竭阶段均被再次观察到^[1]。分子生物学实验表明, TGF- β 信号通路参与心力衰竭发展的各种过程, 包括心肌肥大、心肌纤维化、心肌凋亡、炎症和心肌干细胞的分化^[2]。虽然 TGF- β 信号通路广泛参与了心力衰竭过程, 但全面抑制 TGF- β 信号通路并不能对阻止心力衰竭产生积极影响: 在主动脉狭窄后注射 TGF- β I 型受体抑制剂 SM16 虽然能减少心肌纤维化和心肌功能失调, 但却加剧了左心室扩张和炎症反应并导致患者死亡率升高^[3]; 同时, 在心肌梗死后给予可溶性 TGF- β II 型受体也可通过降低免疫反应导致致死率升高。现就 TGF- β 信号通路在心力衰竭中的作用予以阐述。

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.08.008

基金项目: 国家自然科学基金(81774157)

*通信作者 E-mail: yanzhang1016@126.com

1 TGF- β 信号通路概述

TGF- β 信号通路主要通过 TGF- β 蛋白配体与特异性的异源四聚体受体(由 TGF- β I 型受体和 TGF- β II 型受体组成)结合并激活其丝氨酸/苏氨酸激酶活性,进而转导信号^[4]。TGF- β I 型受体和 TGF- β II 型受体均是单次跨膜的受体蛋白,分别由胞外配体结合域和胞内丝氨酸/苏氨酸激酶结构域组成,其中 I 型受体包含 7 个蛋白[激活素受体样激酶(activin receptor like kinase, ALK) 1 ~ ALK7], ALK5 也称为 TGF- β I 型受体;而 II 型受体家族由 5 个蛋白(TGF- β II 型受体、骨形成蛋白受体 II、激活素受体 II A、激活素受体 II B 等)组成^[4]。I 型受体中的 TGF- β I 型受体/ALK5 和 ALK1 与 II 型受体中的 TGF- β II 型受体主要介导 TGF- β 配体的信号通路,而 ALK1/2/3/6 和 II 型受体中的骨形成蛋白受体 II、激活素受体 II A/B 主要介导骨形成蛋白配体信号通路^[5-7]。通常 TGF- β 配体主要结合 TGF- β II 型受体二聚体和 TGF- β I 型受体二聚体的复合物,并促使 TGF- β II 型受体磷酸化 TGF- β I 型受体的 GS 结构域,激活 TGF- β I 型受体的丝/苏氨酸激酶活性,进而磷酸化下游的转录因子 Smad2 和 Smad3^[8]。磷酸化 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 结合转入细胞核内,与转录共激活因子 p300 和 CREB 结合蛋白一起激活 TGF- β 信号通路的靶基因,或通过转录共抑制因子 c-Ski(sloan-kettering institute proto-oncogene)和 SnoN(ski-related novel gene N)抑制靶基因的转录^[8-9]。同时,在内皮细胞中 TGF- β 配体还可以结合 ALK1 和 TGF- β II 型受体复合物,进而磷酸化激活 Smad1/5/8 转录因子,与 Smad4 结合转位进入细胞核调控不同于 Smad2/3/4 复合物的靶基因转录。

除 ALK5-Smad2/3 或 ALK1-Smad1/5/8 的经典信号通路外,TGF- β 还可通过非经典的信号通路(即非依赖 Smad 信号通路)调控心脏重构。TGF- β 通过 TGF- β II 型受体可以直接磷酸化激活 TGF- β 激活激酶 1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1),进而激活下游的 c-Jun、c-Jun 氨基端激酶和 p38 磷酸激酶。此外,TGF- β 还可以激活胞外信号调节激酶、磷脂酰肌醇-3-激酶和小 G 蛋白激酶,进而调控细胞凋亡、线粒体功能和微 RNA 表达,最终影响心肌收缩功能和心肌纤维化^[10]。

2 TGF- β 信号通路通过调控血管内皮细胞和平滑肌细胞功能诱导心力衰竭

TGF- β 信号通路对内皮细胞功能的影响是多向性的,内皮细胞表面主要表达 TGF- β I 型受体/ALK5 受体,但同时也表达 ALK1 受体,且只在高水平 TGF- β 配体存在时结合。而 ALK5 和 ALK1 这两个不同的 I 型受体介导了不同的内皮细胞功能。因为 ALK5 和 ALK1 对诱导血管内皮生长因子表达的作用截然相反,由此形成 TGF- β 信号通路对内皮细胞增殖、迁移及血管新生的复杂影响^[11]。

TGF- β 信号通路的抗血管新生作用主要由 TGF- β II 型受体和 ALK5 受体介导。持续在内皮细胞中过表达 ALK5 将抑制内皮细胞增殖和迁移,并促进血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达;而使用 ALK5 特异性小分子抑制剂 SB-431542,将刺激内皮细胞增殖和体外血管形成^[12]。TGF- β -ALK5 信号抑制血管新生的作用也被诸多体内实验所证实^[13-15],敲除 TGF- β_1 、TGF- β I 型受体/ALK5 受体或 TGF- β II 型受体的小鼠均由于卵黄囊血管丛形成异常而死于胚胎期 10.5 d 左右^[16]。体外和体内实验均证实,TGF- β -ALK5 信号通路能够维持内皮细胞处于静息状态且对血管网络成熟是必需的^[17]。

TGF- β 信号通路对血管新生的促进作用主要通过 TGF- β -ALK1-内皮糖蛋白(Endoglin)信号通路实现,TGF- β 通过结合 TGF- β II 型受体、ALK1 和 III 型受体 Endoglin 可以促进内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成^[18],且利用腺病毒稳定表达 ALK1 也可以促进内皮细胞的增殖和形成内皮细胞管腔状结构。研究显示,ALK1 可存在于质膜微囊结构中与其蛋白 1 相互作用,促进 ALK1-Smad1/5/8 信号转导,进而抑制 ALK5-Smad2/3 信号通路^[19]。在小鼠胰腺癌模型中,杂合型 ALK1^{+/-} 小鼠肿瘤中的血管密度降低^[20]。以上证据表明,ALK1 信号通路与促进血管形成和保持内皮细胞激活状态有关。

Endoglin 在内皮细胞中高度表达,并在平衡 TGF- β 信号通路促进或抑制血管新生过程中扮演重要角色^[21]。其能够促进 TGF- β -ALK1-Smad1/5 信号转导的激活,从而抑制 TGF- β 通过 ALK5 磷酸化激活 Smad2/3^[22]。敲除 Endoglin 的纯合子小鼠在胚胎期 11.5 d 死亡,并表现出卵黄囊和胚胎血管形成缺陷,表明 Endoglin 在胚胎期在促进血管形成中

有重要作用^[23]。

在心力衰竭病理进展过程中,内皮细胞中的 TGF- β 信号通路主要通过 TGF- β -ALK1-Endoglin 信号通路增加血管内皮细胞的增殖和血管紧张素转换酶、内皮素等内皮因子的分泌,导致血管舒缩活性改变,最终引发心肌肥大和心脏重构,从而加剧心力衰竭的病理进展^[24]。

TGF- β 信号通路除对内皮细胞具有调控作用外,还对周细胞和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)具有浓度依赖的调控作用。适中浓度的 TGF- β 刺激 VSMCs 可以促进其增殖并诱导血小板衍生生长因子的表达,但高浓度的 TGF- β 会抑制 VSMCs 的增殖,且提高 Smad3 的蛋白水平可以促使高浓度 TGF- β 的抑制作用转化为促进作用^[25]。高浓度 TGF- β 对 VSMCs 的增殖抑制主要通过非经典 TGF- β 信号通路实现,其诱导 G₀/G₁ 期细胞阻滞需要依赖 p38 促分裂原活化的蛋白激酶信号通路的活性^[26]。当血清剥夺后,TGF- β 既可诱导也能抑制 VSMCs 细胞凋亡,这取决于 VSMCs 的细胞生理状态,如细胞外基质的相互作用。此外,TGF- β 还可通过诱导神经钙黏素的表达抑制 VSMCs 迁移,并通过调节 RhoA 蛋白活性调控 VSMCs 的肌动蛋白细胞骨架^[27]。

同时,TGF- β 信号通路也可诱导 VSMCs 的分化,显著诱导 α 平滑肌肌动蛋白、钙调节蛋白 1 和 VSMC1A 等 VSMCs 分化特异性基因的表达^[28]。TGF- β 诱导这些特异性基因表达主要依赖 Smad2 和 Smad3,以及血清应答因子和心肌蛋白共同作用。其诱导 VSMCs 分化主要通过激活 Smad2/3 和 p38 促分裂原活化的蛋白激酶,而 RhoA 激酶在此过程中发挥重要作用,抑制 RhoA 激酶活性可以阻止 TGF- β 诱导的 VSMCs 分化。体内外实验表明,敲除或使用小分子抑制剂干扰 Smad2/3 功能均能显著抑制 VSMCs 增殖、迁移和下调肌肉收缩靶基因表达^[29]。而 VSMCs 的分化影响和控制了血管的直径及血流动力学变化,最终导致血管血流过载,加重心脏的负担,诱发心脏重构和慢性心力衰竭。

3 TGF- β -TAK1 信号通路通过促进心肌肥大诱导心力衰竭

TGF- β 在心力衰竭过程中起促进心肌肥大、心肌凋亡和心肌纤维化的作用,其中 TAK1 主要介导了

TGF- β 促进心肌肥大的作用。在动物主动脉狭窄模型中,TAK1 的表达显著上调,过表达 TAK1 的转基因小鼠表现出心肌肥大的表型^[30]。且在血管紧张素 II 诱发心肌细胞肥大的体外实验中,利用小干扰 RNA 敲减 TAK1 可以显著阻止血管紧张素 II 引发的心肌肥大,而敲减 Smad2/3 不能逆转这一过程,表明 Smads 通路并不介导血管紧张素 II 诱发的心肌肥大病理过程^[31]。在细胞水平上,肥大的心肌细胞表面积与重量比明显下降,而细胞表面的胞膜是 Na⁺-Ca²⁺ 离子转运的必经部位,因此细胞表面积与体积比降低导致细胞表面 Ca²⁺ 转运能力减弱,细胞内 Ca²⁺ 水平降低,从而影响心肌细胞收缩能力,使心肌细胞长期功能低下,最终引发心力衰竭^[32]。

此外,TAK1 还具有抗程序性死亡和抗坏死的作用。在 TGF- β 刺激下,TAK1 可以结合受体相互作用蛋白 1,进而阻止受体相互作用蛋白 1 与其他死亡信号通路关键蛋白的相互作用,如抑制受体相互作用蛋白 1 与胱天蛋白酶 8 和 RIP3 的结合,最终导致细胞凋亡和细胞坏死减少^[33]。

4 TGF- β 信号通路通过促进心肌纤维化加剧心力衰竭

心肌纤维化是心力衰竭的重要诱因,几乎发生于所有心力衰竭患者中,其可以促进室壁僵硬程度增加、心肌细胞比例减少,进而导致收缩障碍和电偶联障碍。心肌纤维化可分为填充型纤维化和修复型纤维化,其中填充型纤维化不伴随心肌细胞的丢失,而修复型纤维化常发生在心肌梗死后并导致纤维斑块的形成^[34]。心肌纤维化形成与局部 TGF- β 表达水平升高密切相关,如心肌肥大、扩张型心肌病、主动脉狭窄均能诱导 TGF- β_1 表达水平升高^[35]。利用基因工程小鼠可以研究不同 TGF- β 通路组成部分对心肌纤维化和心力衰竭的作用。在小鼠肝脏中,过表达 TGF- β_1 配体可以导致血液循环系统中 TGF- β_1 水平升高,进而引发小鼠心肌肥大和填充型纤维化^[36];而在敲除 TGF- β_1 基因的小鼠或注射中和 TGF- β_1 抗体的野生型小鼠中,血流过载引发的胶原纤维积累损伤明显减弱,进而改善心肌扩张失能现象。且通过表达可溶性的 TGF- β II 型受体抑制 TGF- β 信号通路可以抑制心肌纤维化并改善心肌功能,而通过表达失活型 TGF- β II 型受体抑制 TGF- β 信号通路虽然也能改善心肌纤维化,但却导致左心

室扩张和扩张性功能失调^[37]。此外,使用小分子抑制剂抑制 ALK5 的活性可同时改善心肌纤维化和心肌功能^[38]。

同时,TGF- β 信号通路 III 型受体 Endoglin 也参与了心肌纤维化:过表达 Endoglin 的转基因小鼠可以增强血管紧张素 II 诱发的心肌纤维化,而注射可溶性 Endoglin 能有效抑制主动脉狭窄引发的心肌纤维化,并延缓心力衰竭的发生^[39]。此外,在左心室中过表达非编码 RNA 微 RNA-208a 能增加 Endoglin 的表达,进而在血流过载时诱发心肌肥大^[40];而杂合子 Endoglin^{+/-}转基因小鼠在右心室血流过载后,心肌纤维化水平和死亡率均降低^[41]。与 III 型受体功能一致,Smad3 缺失可以在左心室血流过载发生后降低填充型纤维化并表现出细胞外胶原沉积减少,而在缺失 Smad3 基因的纤维细胞中 TGF- β 信号诱导的成肌纤维细胞转化和胶原纤维合成均明显受到抑制^[42]。心肌纤维化可使心肌细胞外基质中的 I 型和 III 型胶原沉积,进而导致心肌细胞间兴奋电偶联失活,心肌细胞整体协作性和收缩性下降,最终导致心脏重构和心力衰竭。且心肌细胞纤维化还能加重残余心肌细胞负担,导致残余心肌细胞出现代偿性增大,因此心肌纤维化和心肌肥大常协同出现^[43]。

除心肌纤维化外,TGF- β 信号通路还对血流过载引发的心肌肥大具有重要作用。在先天性心肌肥大患者中,TGF- β_1 蛋白水平明显升高,与此一致的是 TGF- β_1 配体过表达转基因小鼠也表现出心肌细胞肥大的特征。TGF- β_1 诱导的心肌肥大与 β 肾上腺素受体的密度过高相关,而使用 β 肾上腺素受体阻断剂可以治疗 TGF- β_1 转基因小鼠的心肌肥大症状^[44]。此外,血管紧张素 II 也可通过诱导 TGF- β_1 的过表达引发心肌肥大,而 TGF- β_1 基因敲除小鼠可以阻止由血管紧张素 II 诱发的心肌肥大^[45]。

5 TGF- β 信号通路作为心力衰竭治疗靶点的前景

TGF- β 信号通路调控一系列从心肌梗死到血流过载引发心力衰竭的生理和病理过程,如激活 TGF- β 信号通路可以在心肌梗死发生后促进切口愈合、促进成肌纤维细胞转换和诱导血管新生^[46],但延长 TGF- β 信号活性持续时间会导致细胞外基质过度沉积,进而影响正常组织结构和功能。临床研究表明,在心肌梗死发生前或后立即抑制 TGF- β 信号通路

会导致心肌功能恶化并增加死亡率,而在心肌梗死发生后 24 h 抑制 TGF- β 信号通路会改善心肌功能并降低由心肌梗死引发的心力衰竭发病率。

TGF- β 信号通路除调控心肌纤维化和心肌肥大等病理过程外,还参与免疫和炎症调控过程,并作为单核细胞和中性粒细胞的直接招募者。这使得广泛或完全抑制 TGF- β 信号通路将产生严重的免疫调控不良反应、血管新生抑制、肿瘤监控体系隐患和创伤愈合障碍等严重威胁患者生存质量的副反应。因此,开发通过抑制 TGF- β 信号通路治疗心力衰竭的疗法必须精确设计调控 TGF- β 信号通路的具体靶点和交叉领域功能影响的评估,在降低心肌纤维化和改善心肌功能的同时尽量减少其他负面影响并综合考虑各方面影响,精确设计用量和使用时间。目前,随着大规模基因功能筛选技术的出现,将为寻找精确调控 TGF- β 信号通路分子靶点提供技术支持。相信未来会寻找到既能改善心肌功能、降低心肌纤维化,同时又不影响免疫功能和心肌创伤修复的 TGF- β 信号通路精准调控因子。

6 小结

TGF- β 信号通路在心力衰竭的病理过程中发挥重要作用。其对血管内皮细胞和 VSMCs 均具有复杂、浓度依赖的多向性调控作用,且 TGF- β 信号通路广泛参与了从心肌纤维化、心肌肥大到心肌梗死创伤愈合、免疫反应等诱导心力衰竭的多个病理过程。目前,开发具有针对性的 TGF- β 信号通路抑制剂治疗心力衰竭面临靶点选择、不良反应多元化等困难,但随着基因编辑、诱导多能干细胞等新技术的应用和发展,利用成簇规律间隔的短回文重复序列及其相关蛋白 9 系统鉴定精细化调控 TGF- β 信号通路的药物靶点和分子,及利用诱导多能干细胞寻找 TGF- β 信号通路调控心肌细胞分化这两个方面表现出巨大前景。未来随着技术进步,将开发出更多可精确调控 TGF- β 信号通路治疗心力衰竭的新靶点。

参考文献

- [1] Rosenkranz S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling[J]. Cardiovasc Res, 2004, 63(3):423-432.
- [2] Heger J, Schulz R, Euler G. Molecular switches under TGF- β signaling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(1):3-14.
- [3] Heldin CH, Moustakas A. Signaling receptors for TGF-beta family

- members[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(8). pii: a22053.
- [4] Ehrlich M, Horbelt D, Marom B, *et al.* Homomeric and heteromeric complexes among TGF-beta and BMP receptors and their roles in signaling[J]. Cell Signal, 2011, 23(9): 1424-1432.
- [5] Kolodziejczyk SM, Hall BK. Signal transduction and TGF-beta superfamily receptors[J]. Biochem Cell Biol, 1996, 74(3): 299-314.
- [6] Taylor AW. Review of the activation of TGF-beta in immunity[J]. J Leukoc Biol, 2009, 85(1): 29-33.
- [7] Massagué J. Receptors for the TGF-beta family[J]. Cell, 1992, 69(7): 1067-1070.
- [8] Hata A, Chen YG. TGF-beta signaling from receptors to Smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(9). pii: a022061.
- [9] Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(6). pii: a021899.
- [10] Biesemann N, Mendler L, Kostin S, *et al.* Myostatin induces interstitial fibrosis in the heart via TAK1 and p38[J]. Cell Tissue Res, 2015, 361(3): 779-787.
- [11] Shah T, Qin S, Vashi M, *et al.* Alk5/Runx1 signaling mediated by extracellular vesicles promotes vascular repair in acute respiratory distress syndrome[J]. Clin Transl Med, 2018, 7(1): 19.
- [12] Watabe T, Nishihara A, Mishima K, *et al.* TGF-beta receptor kinase inhibitor enhances growth and integrity of embryonic stem cell-derived endothelial cells[J]. J Cell Biol, 2003, 163(6): 1303-1311.
- [13] Serrati S, Margheri F, Pucci M, *et al.* TGF-beta1 antagonistic peptides inhibit TGF-beta1-dependent angiogenesis[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(5): 813-825.
- [14] Cheung WH, Lee KM, Fung KP, *et al.* TGF-beta1 is the factor secreted by proliferative chondrocytes to inhibit neo-angiogenesis[J]. J Cell Biochem, 2001, Suppl 36: 79-88.
- [15] Jarad M, Kuczynski EA, Morrison J, *et al.* Release of endothelial cell associated VEGFR2 during TGF-beta modulated angiogenesis in vitro[J]. BMC Cell Biol, 2017, 18(1): 10.
- [16] Wang Q, Tan QY, Xu W, *et al.* Cartilage-specific deletion of Alk5 gene results in a progressive osteoarthritis-like phenotype in mice[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(11): 1868-1879.
- [17] Imaizumi N, Monnier Y, Hegi M, *et al.* Radiotherapy suppresses angiogenesis in mice through TGF-betaRI/ALK5-dependent inhibition of endothelial cell sprouting[J]. PLoS One, 2010, 5(6): e11084.
- [18] Goumans MJ, Lebrin F, Valdimarsdottir G. Controlling the angiogenic switch: A balance between two distinct TGF-beta receptor signaling pathways[J]. Trends Cardiovasc Med, 2003, 13(7): 301-307.
- [19] Santibanez JF, Blanco FJ, Garrido-Martin EM, *et al.* Caveolin-1 interacts and cooperates with the transforming growth factor-beta type I receptor ALK1 in endothelial caveolae[J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(4): 791-799.
- [20] Cunha SI, Pardali E, Thorikay M, *et al.* Genetic and pharmacological targeting of activin receptor-like kinase 1 impairs tumor growth and angiogenesis[J]. J Exp Med, 2010, 207(1): 85-100.
- [21] Tual-Chalot S, Mahmoud M, Allinson KR, *et al.* Endothelial depletion of Acvrl1 in mice leads to arteriovenous malformations associated with reduced Endoglin expression[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98646.
- [22] Pomeranec L, Hector-Greene M, Ehrlich M, *et al.* Regulation of TGF-beta receptor hetero-oligomerization and signaling by Endoglin[J]. Mol Biol Cell, 2015, 26(17): 3117-3127.
- [23] Jonker L. TGF-beta & BMP receptors endoglin and ALK1: Overview of their functional role and status as antiangiogenic targets[J]. Microcirculation, 2014, 21(2): 93-103.
- [24] Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: At the heart of myocardial remodeling[J]. Pharmacol Ther, 2009, 123(2): 255-278.
- [25] Battagay EJ, Raines EW, Seifert RA, *et al.* TGF-beta induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop[J]. Cell, 1990, 63(3): 515-524.
- [26] Suwanabol PA, Seedial SM, Shi X, *et al.* Transforming growth factor-beta increases vascular smooth muscle cell proliferation through the Smad3 and extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinases pathways[J]. J Vasc Surg, 2012, 56(2): 446-454.
- [27] Kumawat K, Koopmans T, Menzen MH, *et al.* Cooperative signaling by TGF-beta1 and WNT-11 drives sm-alpha-actin expression in smooth muscle via Rho kinase-actin-MRTF-A signaling[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(3): L529-537.
- [28] Xu JG, Zhu SY, Heng BC, *et al.* TGF-beta1-induced differentiation of SHED into functional smooth muscle cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 10.
- [29] Jaslove JM, Nelson CM. Smooth muscle: A stiff sculptor of epithelial shapes[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1759). pii: 20170318.
- [30] Bao D, Lu D, Liu N, *et al.* Tomoregulin-1 prevents cardiac hypertrophy after pressure overload in mice by inhibiting TAK1-JNK pathways[J]. Dis Model Mech, 2015, 8(8): 795-804.
- [31] Watkins SJ, Borthwick GM, Oakenfull R, *et al.* Angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy in vitro is TAK1-dependent and Smad2/3-independent[J]. Hypertens Res, 2012, 35(4): 393-398.
- [32] Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, *et al.* Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: Signaling pathways and novel therapeutic targets[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(9): 1401-1438.
- [33] Li L, Chen Y, Doan J, *et al.* Transforming growth factor beta-activated kinase 1 signaling pathway critically regulates myocardial survival and remodeling[J]. Circulation, 2014, 130(24): 2162-2172.
- [34] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(4): 549-574.
- [35] Sullivan KE, Black LD. The role of cardiac fibroblasts in extracellular matrix-mediated signaling during normal and pathological cardiac development[J]. J Biomech Eng, 2013, 135(7): 71001.
- [36] Rosenkranz S, Flesch M, Amann K, *et al.* Alterations of beta-

- adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-beta1[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002,283(3):H1253-1262.
- [37] Guo Y, Gupte M, Umbarkar P, *et al.* Entanglement of GSK-3beta, beta-catenin and TGF-beta1 signaling network to regulate myocardial fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 110:109-120.
- [38] Engebretsen KV, Skardal K, Bjornstad S, *et al.* Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 76:148-157.
- [39] Kapur NK, Wilson S, Yunis AA, *et al.* Reduced Endoglin activity limits cardiac fibrosis and improves survival in heart failure[J]. *Circulation*, 2012, 125(22):2728-2738.
- [40] Wang BW, Wu GJ, Cheng WP, *et al.* MicroRNA-208a increases myocardial fibrosis via endoglin in volume overloading heart[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84188.
- [41] Kapur NK, Qiao X, Paruchuri V, *et al.* Reducing Endoglin activity limits calcineurin and TRPC-6 expression and improves survival in a mouse model of right ventricular pressure overload[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4). pii:e000965.
- [42] Dobaczewski M, Bujak M, Li N, *et al.* Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2010, 107(3):418-428.
- [43] Piek A, de Boer RA, Sillje HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(2):199-211.
- [44] Zhang Y, Shao L, Ma A, *et al.* Telmisartan delays myocardial fibrosis in rats with hypertensive left ventricular hypertrophy by TGF-beta1/Smad signal pathway [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(1):43-49.
- [45] Schultz Jel J, Witt SA, Glascock BJ, *et al.* TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(6):787-796.
- [46] Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor(TGF)-beta signaling in cardiac remodeling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4):600-606.
- 收稿日期:2018-10-11 修回日期:2019-03-22 编辑:黄晓芳

(上接第 1494 页)

- [36] Ghassem M, Babji AS, Said M, *et al.* Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from snakehead fish sarcoplasmic protein hydrolysate[J]. *J Food Biochem*, 2006, 38(2):140-149.
- [37] Ngo DH, Ryu BM, Vo TS, *et al.* Free radical scavenging and angiotensin- I converting enzyme inhibitory peptides from Pacific cod(*Gadus macrocephalus*) skin gelatin[J]. *Int J Bio Macromol*, 2011, 49(5):1110-1116.
- [38] Masomeh G, Keizo A, Abdul S. Isolation, purification and characterisation of angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptides derived from catfish(*Clarias batrachus*) muscle protein thermolysin hydrolysates[J]. *Int J Food Sci Technol*, 2012, 47(11):1-8.
- [39] Zou P, Wang JL, He GQ, *et al.* Purification, identification, and in vivo activity of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide, from ribbonfish(*Trichiurus haumela*) backbone[J]. *J Food Sci*, 2014, 79(1):C1-7.
- [40] Ikeda A, Ichino H, Kiguchiya S, *et al.* Evaluation and identification of potent angiotensin- I converting enzyme inhibitory peptide derived from dwarf gulper shark(*Centrophorus atromarginatus*)[J]. *J Food Process Preserv*, 2015, 2(39):1-9.
- [41] Lassoued I, Mora L, Barkia A, *et al.* Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides FQPSF and LKYPI identified in *Bacillus subtilis* A26 hydrolysate of thornback ray muscle[J]. *Int J Food Sci Technol*, 2016, 51(7):1604-1609.
- 收稿日期:2018-09-03 修回日期:2019-03-20 编辑:相丹峰