

心肌纤维化在高血压心脏病中的研究进展

李依朔 刘宁 杨明 王智慧

(吉林大学第二医院心血管内科, 吉林 长春 130000)

【摘要】 高血压是导致全球心血管疾病死亡及致残的首要危险因素, 长期血压控制不佳会导致高血压心脏病。心肌纤维化是高血压心脏病的重要组成部分, 是一种由多种因素综合影响的疾病。现对心肌纤维化病理生理机制进展做进一步探求, 为早期识别纤维化, 寻找更精准的药物治疗靶点, 进而为延缓甚至逆转高血压心脏病的不良结局提供可能。

【关键词】 高血压; 高血压心脏病; 心肌纤维化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.012

Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease

LI Yishuo, LIU Ning, YANG Ming, WANG Zhihui

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin, China)

【Abstract】 Hypertension is the primary risk factor leading to death and disability of cardiovascular disease in the world, and poor long-term blood pressure control will lead to hypertensive heart disease. Myocardial fibrosis is an important component of hypertensive heart disease, which is a disease influenced by multiple factors. Further exploration of the pathological and physiological mechanisms of myocardial fibrosis provides the possibility for early identification of fibrosis, finding more precise drug treatment targets, and delaying or even reversing the adverse outcomes of hypertensive heart disease.

【Key words】 Hypertension; Hypertensive heart disease; Myocardial fibrosis

高血压是危害人类健康的重大疾病, 被认为是心血管疾病不良预后的首要危险因素。长期血压增高易导致左心室器质性病变、心肌电-机械传导障碍, 主要表现为左心室肥厚和扩大, 心脏收缩和舒张功能障碍, 最终演变为高血压心脏病 (hypertensive heart disease, HHD), 此过程与胶原的代谢密切相关。心肌纤维化是指以胶原比例失调且排列紊乱为主要特征的疾病, 其原因为各种因素导致的心肌细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积以及心脏间质成纤维细胞过度增殖^[1]。近年来, 越来越多的研究深入探寻 HHD 中心肌纤维化的机制, 为 HHD 的治疗找寻到更新的治疗靶点, 现就心肌纤维化在 HHD 中的研究进展做一综述。

1 HHD 的流行病学和病理生理学

高血压是一种最常见的慢性非传染性疾病, 是全球疾病最大的负担, 并且这个负担预计在未来 10 年内持续增加。根据中国高血压调查最新数据^[2]显示, 中国高血压患者的治疗率和控制率分别为 14.2% ~ 48.5% 和 4.2% ~ 30.1%。其中有超过 2/3 的患者血压控制欠佳, 这是导致 HHD 的主要原因^[3]。目前心

肌纤维化在 HHD 中的临床研究很少, 无确切的发病率统计, 但在国外一项运动性高血压小样本研究^[4]中报道, 男性铁人三项运动员发生心肌纤维化的概率为 17% (9/54)。

HHD 的特征为心肌细胞重构和弥漫性间质纤维化。在高血压长期作用下, 心肌肌节呈并联性增生, 心肌细胞增粗, 特征为心腔容量正常或减小但心室壁显著增厚, 即向心性肥大。在 HHD 的后期表现为离心性肥大, 心肌细胞增长, 心腔容积变大, 心脏功能由代偿期转变为失代偿期。心脏由心肌细胞、非心肌细胞 (成纤维细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞等) 以及 ECM 构成。ECM 中最主要的构成物质是 I 型和 III 型胶原纤维, 其含量可用来评估心肌纤维化的程度。在 HHD 中 I 型和 III 型胶原纤维过度蓄积将导致进行性心肌纤维化, 随后使心脏结构发生改变, 最终导致心力衰竭^[5]。

2 HHD 中心肌纤维化的机制

人类心脏在心肌损伤后的再生能力非常有限^[6]。心肌纤维化可由持续性高血压所造成的损伤引起, 未经治疗或控制不佳的高血压, 其中的一个严重后果便

是 HHD^[7]。因此可以看出,高血压是 HHD 的一个前提,对于高血压所导致的纤维化亦是笔者讨论的重点。

纤维化中最关键的步骤是激活心脏中成纤维细胞并将其转化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞的作用为增强 ECM 沉积及减弱 ECM 降解,导致纤维化形成。心肌纤维化涉及多种途径,包括神经、激素、免疫细胞以及细胞内信号途径等。这些途径促进胶原纤维(I 型和 III 型胶原纤维)分泌,随后组装并交联,最终导致心肌僵硬和心脏舒张及收缩功能障碍。

2.1 激素机制

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活在 HHD 的心肌纤维化中起至关重要的作用。越来越多的证据显示,RAAS 激活尤其是血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)水平增高,是高血压导致心肌纤维化最主要的原因,对心肌肥厚和重构起到重要作用。Ang II 是 RAAS 中的一种主要效应物质。Joshi 等^[8]研究的一项斑马鱼动物实验表明,成年斑马鱼注射 Ang II 可导致心肌细胞肥大,并且增强心肌细胞增殖能力,此外,Ang II 可诱导 ECM 蛋白编码基因表达和心室纤维化的发生。在另一项研究^[9]中显示,CCN5 主要表达于心肌成纤维细胞,临床回顾性研究中发现 CCN5 水平与 Ang II 呈负相关,在 Ang II 诱导的高血压大鼠实验模型中显示,血管紧张素转化酶抑制剂可通过抑制 Ang II 的产生而使 CCN5 上调,当 CCN5 表达下调时便可通过转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)信号通路激活 Smad3,促进 ECM 的沉积以及成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化。

醛固酮是一种盐皮质激素,由肾上腺皮质球状带产生,控制体液和电解质平衡,自醛固酮被发现以来,它就与炎症、纤维化和血管损伤有关^[10]。过量的醛固酮可使心脏病理性重构以及离子稳态失衡,在 de Las Heras 等^[11]的大鼠实验中,原花青素可通过调节醛固酮来调节大鼠的心脏稳态。在醛固酮水平升高的大鼠中接受富含原花青素提取物处理后,发现其可通过调节醛固酮来调节大鼠的心脏离子稳态,预防醛固酮诱导的心肌肥厚。

2.2 免疫机制

在 HHD 中,肥大细胞、巨噬细胞、辅助 T 细胞(CD4⁺T 细胞)和细胞毒性 T 细胞(CD8⁺T 细胞)与心肌纤维化密切相关。

研究表明,当肥大细胞被激活时,其释放一系列有效的炎症因子和促纤维化介质,这些介质在心脏重构中发挥重要作用。肥大细胞脱颗粒产物除了激活免疫系统外,还具有促炎性和促纤维化作用,这些产

物包括 TGF- β 、组胺、糜蛋白酶、类胰蛋白酶、白细胞介素-4 和肿瘤坏死因子- α ,这些均与 HHD 患者左室中胶原蛋白显著增加有关^[12]。Kotov 等^[13]通过甲苯胺蓝、c-kit 染色和类胰蛋白酶来评价肥大细胞在 HHD 中的数量变化以及间质纤维化程度。该实验中,6 月龄小鼠(已确诊高血压和心脏肥大)和 12 月龄小鼠(晚期高血压和心脏肥大)心室中肥大细胞的数量逐渐增加,成纤维细胞生长因子-2 表达亦增多,尤以 12 月龄小鼠更明显。

巨噬细胞介导的炎症在高血压心脏重构中起着重要作用,巨噬细胞浸润会启动炎症过程,促进心室重塑。Tian 等^[14]的研究已证实巨噬细胞与高血压心脏重构以及血管功能障碍密切相关,通过脂质体包裹氯膦酸二钠化学耗竭小鼠巨噬细胞,可抑制 Ang II 诱导的高血压心肌细胞肥大和纤维化,并改善内皮细胞功能。另一项 Lv 等^[15]的研究得出结论,darapladib 是最先进的脂蛋白相关磷脂酶 A2 抑制剂,可通过阻断 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体的活化,改善 Ang II 所激活的巨噬细胞的迁移和白细胞介素-1 β 的分泌,有效阻断巨噬细胞介导成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。

T 细胞按照功能特征分为 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和调节性 T 细胞。自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT 细胞)是既表达自然杀伤细胞表面标志又表达 T 细胞表面标志复合体的淋巴细胞。Fu 等^[16]的研究表明,CD4⁺T 细胞可能通过激活巨噬细胞导致纤维化。Brassington 等^[5]的研究确定 CD8⁺T 细胞对高血压心肌纤维化的发展至关重要,但 CD8⁺T 细胞的促纤维化作用与血压升高无关。分化簇 1d(cluster of differentiation 1d, CD1d)是表达在各种抗原呈递细胞表面的糖蛋白分化簇 1 家族成员,其被 NKT 细胞识别。其中 CD1d 依赖性的 NKT 细胞表现出心脏保护作用,CD1d 缺乏加重了 Ang II 诱导的收缩压升高以及心脏肥大和心肌纤维化,因此 NKT 细胞可能成为治疗 HHD 的靶点^[17]。

2.3 信号通路

Wnt/ β -catenin 是一种进化保守的发育信号通路,对胚胎发育、损伤修复和组织稳态至关重要。Wnt 信号在成人心脏组织中相对沉默,但在很多心肌损伤(如急性缺血性损伤和慢性压力超负荷)中被重新激活。在 Zhao 等^[12]的研究中,有充分的实验结果证明 Wnt/ β -catenin 在介导大鼠心肌肥厚、心肌纤维化和高血压中发挥重要作用。该研究证明,Ang II 诱导心肌细胞和成纤维细胞中的多种 Wnt 配体并激活 β -catenin 和重组 Wnt3a,诱导心肌细胞损伤和成纤维细胞活化。

TGF- β /Smad3 信号通路在慢性心脏病中起核心作用。Meng 等^[18]的研究表明,在已确诊的 HHD 患者中使用作用于 TGF- β /Smad3 信号通路的 Smad3 抑制剂,可预防左室射血分数和左心室短轴缩短率下降,阻止严重的炎症和纤维化的发生和发展,进一步阻止进行性心脏损伤。

2.4 神经机制

交感神经系统过度激活是高血压的发病机制之一,也与左心室肥厚和心肌纤维化的发生密不可分,二者是交感神经通过交感神经递质(肾上腺素和去甲肾上腺素)作用于心脏细胞膜上的 α 肾上腺素受体和 β 肾上腺素受体得以实现的。Sun 等^[19]在体外试验中证明,G 蛋白耦联受体激酶 2 基因敲除可阻断诱导心肌细胞肥大及纤维化的肾上腺素基因上调,从而减少心肌肥厚的发生,而交感神经切除术可显著减轻左心室纤维化。

2.5 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)被认为积极参与了高血压损伤过程中心肌 ECM 的重构。Kostov 等^[20]的研究指出,高血压患者血清中 MMP-1 水平升高可能与心脏 ECM 中胶原降解增加相关,而 TIMP-1 水平升高可能促进 ECM 的沉积、心脏和动脉血管的病理性重构以及纤维化的发生。在一项高血压动物实验研究^[21]中,心脏 MMP-2 活性增高使肌钙蛋白 I 发生水解,这个过程使心脏从向心性肥大向离心性肥大转变,导致心功能不全。Bunbupha 等^[22]的研究得出结论,红花提取物能减轻 N-硝基-L-精氨酸甲酯盐酸盐诱导的高血压大鼠的心肌重构,其机制可能与抑制还原型辅酶 II 氧化酶介导的 TGF- β 1/MMP-9 通路有关。

2.6 微 RNA

微 RNA (microRNA, miRNA) 是内源性非编码 RNA,长度为 18 ~ 23 个核苷酸,在心脏稳态和心血管疾病的病理重构中发挥重要作用。在一项高血压大鼠模型研究^[23]中,miRNA-122-5p 的过表达加重了高血压大鼠的血管肥厚、纤维化和功能障碍。另外一项研究^[24]表明 miRNA-122-5p 通过调节 elabela/apelin-ACE2-GDF15 信号通路,加重高血压大鼠心肌纤维化。Hua 等^[25]的研究得出结论,miRNA 通过调节多种信号通路在心血管细胞凋亡、自噬、炎症、衰老和重构中起关键作用。

3 HHD 中心肌纤维化的类型和识别

HHD 中心肌纤维化主要有 3 种类型:弥漫性间质纤维化、血管周围纤维化和替代性纤维化(纤维瘢痕

形成)^[26]。弥漫性和血管周围纤维化是 HHD 中最常见的纤维化类型。在心肌梗死的情况下更常观察到替代性纤维化,纤维瘢痕形成可有效限制梗死部位扩大,也可降低心脏破裂的可能性。但在无冠状动脉疾病的情况下,与高血压相关的非血流动力学因素和慢性压力负荷也会促进弥漫性和血管周围纤维化的形成,最终发展为替代性纤维化。

高血压患者弥漫性心肌纤维化可能是解释心血管发病率和死亡率增加的潜在机制,HHD 心血管重构的病理特点是心肌细胞肥大和心肌间质纤维化,而间质纤维化是心脏功能衰竭的最主要原因,因此及时诊断心肌纤维化至关重要^[27]。最初超声心动图是 HHD 的主要诊断方式。左心室直径、左心室重量指数、左心室的形状、收缩功能及舒张功能均可通过超声心动图获得^[9],但在诊断纤维化方面二维和三维超声心动图暂时都无法做到精准成像。心内膜活检是诊断心肌纤维化的金标准,但有创性和风险性限制其常规使用^[28]。心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是最成熟的识别和鉴别纤维化的方法。最初的方法仅限于从晚期钆增强中识别纤维化,仅识别最严重的表现,但随着 T1 标测的出现,研究者和临床医生现在可更准确地定义和描述亚临床纤维化^[27]。作为心脏 MRI 的补充,其他有前景的成像模式包括正电子发射断层显像和单光子发射计算机断层显像,但因缺乏解剖学评价,功能评估不如心脏 MRI 准确。在将来,组合成像技术(如心脏 MRI 和正电子发射断层显像图像的融合)很可能提供强有力的信息,包括解剖、功能、细胞和分子评估。另外,人工智能可通过复杂的算法和先进的计算能力应用于多模态和大数据,随着人工智能的普及和进展,将核磁常规成像与人工智能相结合来提高 HHD 中纤维化相关表型的诊断和评估成为一种非常有潜力的检测方法,未来还需大数据分析和单样本随机对照试验来进一步论证^[29]。

4 改善和逆转 HHD 中的心肌纤维化

心肌纤维化曾被认为是不可逆的损伤。并且心肌纤维化一旦形成将与 HHD 患者的不良预后密切相关。但随着医疗水平的提高以及影像学技术的不断进步,已有研究证明存在可改善和逆转心肌纤维化的药物。

在成年和衰老的自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)中均证实已形成的心肌纤维化消退的可行性。赖诺普利可使成年 SHR 和 78 周龄衰老 SHR 的心肌纤维化消退,并且可同时改善心室僵硬^[30]。氯沙坦治疗 SHR 可使已形成的纤维化消退,并改善与 TIMP-1 减少和胶原酶活性增加相关的心肌

僵硬度^[30]。

Burke 等^[31]的小鼠实验证明了沙库巴曲缬沙坦通过阻断心脏成纤维细胞活化和增殖显著改善由压力超负荷所诱导的心肌纤维化。另一项 SHR 实验^[32]得出结论,沙库巴曲缬沙坦降低了 SHR 的心肌纤维化水平。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(达格列净)可通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路改善 Ang II 诱导的心肌重构^[33]。

5 总结及展望

长期高血压可使心肌组织中胶原组织比例失衡,心肌僵硬增加,进而降低心室顺应性,影响心室收缩和舒张功能,最终导致心肌重构。心肌重构为心脏功能、灌注和电活动的改变提供结构支持,这些改变对 HHD 的临床进展产生极其不利的影响。目前 HHD 的管理主要集中在控制血压以及减轻左心室肥厚,但现有抗高血压药对心肌重构的效果欠佳。心肌纤维化在 HHD 患者的心肌重构中发挥重要作用,对其发病机制进展的进一步探究,为 HHD 的药物治疗提供了新思路。众多学者和临床医生经过多年的努力,在 HHD 患者心肌纤维化的发病机制、诊断和治疗方面虽取得了很大进展,但仍存在很多困惑和难题。高血压心肌纤维化是一种由多种因素综合影响的疾病,对高血压的复杂性、多基因性、信号通路、靶点等认识有限,可能在今后通过多个靶点干预高血压心肌纤维化的进展,进而为延缓甚至逆转高血压心肌纤维化提供可能。

参考文献

- [1] Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3):449-467.
- [2] Yin R, Yin L, Li L, et al. Hypertension in China; burdens, guidelines and policy responses; a state-of-the-art review [J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 36(2):126-134.
- [3] Tadic M, Cuspidi C, Marwick TH. Phenotyping the hypertensive heart[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(38):3794-3810.
- [4] Tahir E, Starekova J, Muellerleile K, et al. Myocardial fibrosis in competitive triathletes detected by contrast-enhanced CMR correlates with exercise-induced hypertension and competition history[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(9):1260-1270.
- [5] Brassington K, Kanellakis P, Cao A, et al. Crosstalk between cytotoxic CD8 + T cells and stressed cardiomyocytes triggers development of interstitial cardiac fibrosis in hypertensive mouse hearts[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1040233.
- [6] Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(6):612-632.
- [7] Juliano GR, Skaf MF, Ramalho LS, et al. Analysis of mast cells and myocardial fibrosis in autopsied patients with hypertensive heart disease [J]. *Rev Port Cardiol(Engl Ed)*, 2020, 39(2):89-96.
- [8] Joshi B, Wagh G, Kaur H, et al. Zebrafish model to study angiotensin II-mediated pathophysiology[J]. *Biology(Basel)*, 2021, 10(11):1177.
- [9] Huang A, Li H, Zeng C, et al. Endogenous CCN5 participates in angiotensin II/TGF- β 1 networking of cardiac fibrosis in high angiotensin II-induced hypertensive heart failure[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1235.
- [10] Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, et al. Aldosterone, inflammation, immune system, and hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34(1):15-27.
- [11] de Las Heras N, Galiana A, Ballesteros S, et al. Proanthocyanidins maintain cardiac ionic homeostasis in aldosterone-induced hypertension and heart failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9602.
- [12] Zhao Y, Wang C, Wang C, et al. An essential role for Wnt/ β -catenin signaling in mediating hypertensive heart disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8996.
- [13] Kotov G, Landzhov B, Stamenov N, et al. Changes in the number of mast cells, expression of fibroblast growth factor-2 and extent of interstitial fibrosis in established and advanced hypertensive heart disease [J]. *Ann Anat*, 2020, 232:151564.
- [14] Tian Y, Luo J, Xu Q, et al. Macrophage depletion protects against endothelial dysfunction and cardiac remodeling in angiotensin II hypertensive mice [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(8):699-706.
- [15] Lv SL, Zeng ZF, Gan WQ, et al. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(12):2016-2032.
- [16] Fu Y, Yi S, Wu J, et al. In vitro suppression of xenimmune-mediated macrophage activation by human CD4 + CD25 + regulatory T cells [J]. *Transplantation*, 2008, 86(6):865-874.
- [17] Wang HX, Li WJ, Hou CL, et al. CD1d-dependent natural killer T cells attenuate angiotensin II-induced cardiac remodelling via IL-10 signalling in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(1):83-93.
- [18] Meng J, Qin Y, Chen J, et al. Treatment of hypertensive heart disease by targeting Smad3 signaling in mice [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 18:791-802.
- [19] Sun X, Zhou M, Wen G, et al. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 interaction in hypertension[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(1):e016364.
- [20] Kostov K, Blazhev A. Changes in serum levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with essential hypertension [J]. *Bioengineering(Basel)*, 2022, 9(3):119.
- [21] Parente JM, Blascke de Mello MM, Silva P, et al. MMP inhibition attenuates hypertensive eccentric cardiac hypertrophy and dysfunction by preserving troponin I and dystrophin[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193:114744.
- [22] Bunbupha S, Pakdechote P, Maneesai P, et al. Carthamus Tinctorius L. extract attenuates cardiac remodeling in L-NAME-induced hypertensive rats by inhibiting the NADPH oxidase-mediated TGF- β 1 and MMP-9 pathway[J]. *Ann Anat*, 2019, 222:120-128.
- [23] Yang M, Song JJ, Yang XC, et al. MiRNA-122-5p inhibitor abolishes angiotensin II-mediated loss of autophagy and promotion of apoptosis in rat cardiofibroblasts by modulation of the apelin-AMPK-mTOR signaling[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2022, 58(2):136-148.
- [24] Song J, Zhang Z, Dong Z, et al. MicroRNA-122-5p aggravates angiotensin II-mediated myocardial fibrosis and dysfunction in hypertensive rats by regulating the elabela/apelin-APJ and ACE2-GDF15-porimin signaling [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(3):535-547.
- [25] Hua CC, Liu XM, Liang LR, et al. Targeting the microRNA-34a as a novel therapeutic strategy for cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:784044.
- [26] Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(8):891-903.

- extracellular vesicles attenuate dendritic cell maturation and function[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2538.
- [26] Zhao J, Li X, Hu J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7):1205-1216.
- [27] Zhu J, Yao K, Guo J, et al. miR-181a and miR-150 regulate dendritic cell immune inflammatory responses and cardiomyocyte apoptosis via targeting JAK1-STAT1/c-Fos pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11):2884-2895.
- [28] Xu R, Zhang F, Chai R, et al. Exosomes derived from pro-inflammatory bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce inflammation and myocardial injury via mediating macrophage polarization[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11):7617-7631.
- [29] Armstrong JP, Holme MN, Stevens MM. Re-engineering extracellular vesicles as smart nanoscale therapeutics[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1):69-83.
- [30] Li YJ, Wu JY, Liu J, et al. Artificial exosomes for translational nanomedicine[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):242.
- [31] Li Z, Zhou X, Wei M, et al. In vitro and in vivo RNA inhibition by CD9-HuR functionalized exosomes encapsulated with miRNA or CRISPR/dCas9[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(1):19-28.
- [32] Wang X, Chen Y, Zhao Z, et al. Engineered exosomes with ischemic myocardium-targeting peptide for targeted therapy in myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15):e008737.
- [33] Vandergriff A, Huang K, Shen D, et al. Targeting regenerative exosomes to myocardial infarction using cardiac homing peptide[J]. *Theranostics*, 2018, 8(7):1869-1878.
- [34] Ni J, Liu X, Yin Y, et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the Akt/Sfrp2 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1958941.
- [35] Aksoy YA, Yang B, Chen W, et al. Spatial and temporal control of CRISPR-Cas9-mediated gene editing delivered via a light-triggered liposome system[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(47):52433-52444.
- [36] Hammons JA, Ingólfsson HI, Lee JRI, et al. Decoupling copolymer, lipid and carbon nanotube interactions in hybrid, biomimetic vesicles[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(11):6545-6555.
- [37] Zhang N, Song Y, Huang Z, et al. Monocyte mimics improve mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle homing in a mouse MI/RI model[J]. *Biomaterials*, 2020, 255:120168.
- [38] Zhao S, Xu Z, Wang H, et al. Bioengineering of injectable encapsulated aggregates of pluripotent stem cells for therapy of myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13306.
- [39] Zhu D, Li Z, Huang K, et al. Minimally invasive delivery of therapeutic agents by hydrogel injection into the pericardial cavity for cardiac repair[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1412.
- [40] Hu S, Wang X, Li Z, et al. Platelet membrane and stem cell exosome hybrid enhances cellular uptake and targeting to heart injury[J]. *Nano Today*, 2021, 39:101210.
- [41] Yao J, Huang K, Zhu D, et al. A minimally invasive exosome spray repairs heart after myocardial infarction[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(7):11099-11111.

收稿日期:2022-11-29

(上接第 630 页)

- [27] Mathur S, Dreisbach JG, Karur GR, et al. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient assessed by cardiovascular magnetic resonance in Fabry disease: relationship to T1 mapping, late gadolinium enhancement and hypertrophy[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21(1):45.
- [28] Saeed S, Tadic M, Grytaas M, et al. The value of multimodality imaging in hypertensive heart disease[J]. *J Hypertens*, 2021, 39(5):1040-1043.
- [29] Chaikijurajai T, Laffin LJ, Tang WHW. Artificial intelligence and hypertension: recent advances and future outlook[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(11):967-974.
- [30] Varo N, Iraburu MJ, Varela M, et al. Chronic AT(1) blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2000, 35(6):1197-1202.
- [31] Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, et al. Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKC signaling in cardiac fibroblasts[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(4):e005565.
- [32] Sung YL, Lin TT, Syu JY, et al. Reverse electromechanical modelling of diastolic dysfunction in spontaneous hypertensive rat after sacubitril/valsartan therapy[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6):4040-4050.
- [33] Zhang Y, Lin X, Chu Y, et al. Dapagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGFβ1/Smad signaling[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):121.

收稿日期:2023-03-26