DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180404

·综 述·

容量超负荷诱导心力衰竭研究进展

洪 茜，邹云增*

复旦大学附属中山医院心血管内科，上海 200032

［摘要］ 容量超负荷动物模型制作通常分为低压力型和高压力型两类。低压力型通常采用二尖瓣反流模型；高压力型通常采用主动脉反流和主动脉腔静脉瘘模型。容量超负荷和细胞外基质相关，会引起左室细胞外基质重构，进而导致进展性的结构和功能性的左室重构，引发细胞外基质的降解与更新的不平衡。肥大细胞、心肌纤维化细胞及活性氧自由基和容量超负荷诱导心力衰竭的过程中发挥着重要的作用。本文总结了容量超负荷和压力超负荷诱导心力衰竭在机制方面的差异，揭示了肥大相关信号在两类超负荷心脏重构中的差异，并初步提出了钙调神经磷酸酶(CaN)和蛋白激酶B(Akt)信号通路可能分别是针对两类超负荷精准化治疗的靶点。未来对其上下游调控因子在两类超负荷心脏重构中的调控差异，尚需进行更深入的研究。

［关键词］ 容量超负荷；心力衰竭；压力超负荷；信号通路

［中图分类号］ R 541.6 ［文献标志码］ A

Research progress of volume-overload-induced heart failure

HONG Qian, ZOU Yun-zeng*

Department of Cardiovascular Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

［Abstract］ The volume overload animal models can be divided into low pressure and high pressure models. Mitral regurgitation is often used in low pressure models, whereas aortic regurgitation and aortocaval fistula are often used in high pressure models. Volume overload is related to extracellular matrix (ECM) and might cause left ventricular ECM remodeling, inducing progressively structural and functional left ventricular remodeling and ECM degradation and turnover imbalance. Mast cell, cardiac fibroblast, and reactive oxygen species play important roles in the process of volume overload in heart failure. In this review, the difference between the mechanisms of volume overload and pressure overload in heart failure, and the difference between hypertrophy-related signals in these two kinds of overload cardiac remodeling were reviewed. The review suggests that the calcineurin (CaN) and protein kinase B (Akt) may become the target in the treatment of volume overload and pressure overload in heart failure. In the future, further studies are needed to unveil the difference in the regulation of upstream and downstream regulatory factors in two kinds of overload cardiac remodeling.

［Key Words］ volume overload; heart failure; pressure overload; signaling pathway

心血管疾病正成为全世界人类的头号死因，造成严重的社会、经济负担。研究心血管病的发病机制并据此进行针对性的防治显得尤为重要。生理状态下，机械应力在维持心脏正常的结构和功能中起到重要作用，但是在病理状态中出现的机械应力超负荷却是引起心肌重构及心力衰竭的主要病因[1-2]。心脏在机械应力超负荷的刺激下，早期产生适应性心肌重构，以应对增加的室壁应力，常表现为心肌肥大、纤维组织增生、血管新生等；但如果机械应力超负荷持续存在，心脏将逐渐进入失代偿期，心肌重构加剧，最终演变成心力衰竭。

1 机械应力超负荷分类

机械应力超负荷分为压力超负荷和容量超负荷[1,3]。压力超负荷常见于高血压和主动脉缩窄，容量超负荷常见于主动脉瓣反流和二尖瓣反流。在高血压心脏病终末期、心肌梗死、扩张性心肌病和机体过度运动中，也伴随着容量超负荷的现象。虽然两类超负荷均可引起心脏肥大，但压力超负荷时，心脏后负荷增加明显，表现为向心性肥大，即室

［收稿日期］ 2018-04-18 ［接受日期］ 2018-08-30

［基金项目］ 国家自然科学基金重点项目(31430039). Supported by the Key Grants from National Natural Science Foundation of China (31430039).

［作者简介］ 洪 茜，硕士生. E-mail: 14211210121@fudan.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: zou.yunzeng@zs-hospital.sh.cn

壁肥厚明显，心室内径无明显变化，肌节横向增宽；而容量超负荷时，心脏前负荷增加明显，表现为离心性肥大，即室壁肥厚可明显或不明显，但心室内径明显增大，肌节纵向伸长[3]。

2 容量超负荷诱导心力衰竭的原因

容量超负荷是心衰进程中重要的伴随现象，也是患者住院的主要原因之一。在患者出现心衰的临床症状前，容量超负荷即已存在。容量超负荷可导致室壁张力增加，不但可使左室形状改变（由椭圆形变为圆形，心肌重塑），导致二尖瓣关闭不全，还可形成心内膜下心肌缺血，导致心肌坏死（或凋亡）和神经内分泌系统的激活，对心衰进程产生不良影响。此外，升高的静脉压可通过降低肾脏灌注梯度而导致心肾综合征，使病情进一步发展和复杂。容量超负荷的处理是心衰特别是急性心衰（包括慢性心衰急性加重）管理的重要内容。

在临床诊疗上已发现，一些药物对于两类机械应力超负荷所致心肌重构的疗效存在显著差异[4]。近期在转化医学实验中报道，钙通道拮抗剂能抑制压力超负荷引起的心脏肥大，改善心功能[5]，但未改善容量超负荷引起的心肌重构[6]。这些证据说明，对于两类机械应力超负荷引发的心肌重构，诊疗方案的选择应该不同。钙通道拮抗剂对两类心肌重构疗效的差异，可能与其对关键的钙信号相关通路的调控差异有关。然而，其疗效差异的机制仍有待进一步阐明。

3 容量超负荷引发心脏重构的模型选择

目前，相比于对压力超负荷大量的研究，人们对容量超负荷的研究深度和广度却明显受限。压力超负荷诱导心力衰竭通常采用主动脉缩窄诱导压力超负荷致心力衰竭模型。然而容量超负荷诱导心力衰竭的模型却并不广为人所知。对于人类而言，容量超负荷引发左心心功能不全的病理、生理机制存在伦理问题，以及从最初容量超负荷到最后引发左心功能不全需时过长，所以利用动物实验构建了容量超负荷模型模拟人类疾病，进而了解其潜在的诱导心力衰竭的病理、生理机制。容量超负荷动物模型可以分为 2 类：低压力型和高压力型。

3.1 低压力型通常采用二尖瓣反流模型

3.1.1 犬类脊索断裂构建低压力型容量超负荷模型 这类模型的优点为：(1)操作者易控制二尖瓣反流量和反流程度；(2)无需开胸手术；(3)不影响心包膜；(4)易复制；(5)所有的二尖瓣附属物均保持完整，即使二尖瓣反流非常严重。缺点是会引发急性二尖瓣反流，进而导致与人类脊索断裂导致的二尖瓣反流一致的症状，但是和临床上逐渐发生的二尖瓣反流的症状表现存在差异[7-9]。

3.1.2 开胸手术构建二尖瓣反流模型 模型优点是能够通过直接控制二尖瓣附属物研究其各部分对于左室功能的影响；缺点为需要开胸手术，难度较大[10-15]。

3.1.3 结扎冠状动脉回旋支和后降支构建羊缺血性二尖瓣反流模型 模型优点是由于羊有相对固定的冠状动脉解剖结构，易于操作，具有可复制性和梗死面积的可控制性[16-17]。

3.1.4 猪的室间隔缺损模型 这类模型非常重要，由于这类疾病模型属于自然发生，能够有效模拟人类收缩功能正常的心力衰竭模型[18-19]。

3.2 高压力型容量超负荷模型分型

3.2.1 小鼠、大鼠和兔的主动脉反流模型 模型优点是无需开胸手术，易于复制，能够诱导心力衰竭。缺点是只适用于小型哺乳类动物，与人类临床上逐渐发生的二尖瓣反流的症状表现存在差异[20-22]。

3.2.2 鼠和狗的主动脉腔静脉瘘模型 模型优点是该模型适用于所有动物，具有高度可复制性；缺点是这类疾病在人类身上发生率很低[23-26]。

4 容量超负荷诱导心力衰竭

4.1 容量超负荷与左室细胞外基质重构 细胞外基质是一个高度可适应性的结构，广泛受到机械压力、激活的神经激素、炎症和氧化应激的调控。容量超负荷导致的心肌重构表现为促进室壁增厚与心室腔扩大，而压力超负荷诱导心肌重构表现为过量的基质沉积。细胞外基质网络的组成和更新受到心肌纤维化细胞、心肌细胞、肥大细胞及弥漫的炎症细胞所控制。心肌纤维化细胞通过分泌纤维化胶原物质、层粘连蛋白及纤维连接蛋白，构成了一张巨大的网络，维持心肌的结构完整。纤维化胶原物质共有 5 类，其中，Ⅰ型胶原占 85%、Ⅲ型胶原占 15%[27]。心肌纤维化细胞、心肌细胞、肥大细胞及弥漫的炎症细胞通过分泌蛋白来调节细胞外基质的更新，包括基质金属蛋白酶（MMP）、基质金属蛋白酶组织抑制剂（TIMP）及其他蛋白水解酶。

4.2 容量超负荷导致的心室重构和功能异常的进展分期 有研究[28]采用啮齿类动物主动脉腔静脉瘘模型诱导容量超负荷模型发现，其心室重构和心功能异常的进展可以分为3个阶段：急性压力期(12 h～7 d)，代偿性重构期(3～10周)及失代偿性心力衰竭(>15周)。

4.3 容量超负荷诱导心力衰竭促进动态的细胞外基质调节 Murry等[29]报道，容量超负荷会导致早期胶原浓度的下降，发现在主动脉腔静脉瘘模型诱导容量超负荷模型后，在第1天和第5天即发现纤维化胶原物质的下降。而这项研究结果与Ryan等[30]早期观察结果一致，总胶原纤维会在第2天有50%的下降，而到第5天又恢复正常。容量超负荷不仅影响胶原纤维网络更新的改变，也会影响胶原物质的分布改变，进而影响心肌的舒张功能及顺应性的改变。在心力衰竭代偿期，胶原Ⅲ型向胶原Ⅰ型转变加快，层粘连蛋白和弹力蛋白的表达也相应升高[31]；在心力衰竭终末期，总胶原纤维明显增加，尤其是心内膜[32]。最近的研究[33]显示，在二尖瓣反流4个月时，选用犬类左室心肌组织进行基因芯片分析，发现容量超负荷诱导心力衰竭模型会促进新的基质物质的表达下调，包括核心蛋白聚糖、腓骨蛋白1及肌原纤维蛋白1。如何将这些蛋白表达下降的改变与容量超负荷诱导心力衰竭的关系联系起来尚需进一步研究。

4.4 细胞外基质的降解与更新 有文献[34-35]报道，在慢性起搏诱导心动过速的动物模型中，MMP的活性增加和进展性的左室扩张、胶原降解、收缩功能障碍和神经激素的激活相关。在构建容量超负荷模型第5天，即可发现MMP早期表达下降，之后升高，同时伴随MMP/TIMP比值的改变[30]。更进一步的研究发现，抑制MMP的表达能够明显改善猪起搏诱导心动过速的左室扩张[36]，小鼠[37]和兔子[38]的心肌梗死及大鼠的主动脉腔静脉瘘[39]。

4.5 肥大细胞和容量超负荷诱导细胞外基质重构 有研究[40-41]显示，在容量超负荷模型中，肥大细胞能够初始化一系列的分子事件，导致细胞因子的聚集、MMP的激活和持续的细胞外基质的更新。然而，除了肥大细胞以外，其他细胞类型，如心肌细胞和浸润性的中性粒细胞的作用也不能排除。

4.6 心肌纤维化细胞和容量超负荷诱导细胞外基质重构 关于对容量超负荷诱导心力衰竭心脏的心肌纤维化细胞进行研究的报道较少。多数研究都是针对一系列已知能够在容量超负荷模型中表达升高和影响细胞外基质的细胞因子或活化的氧化应激因子，如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)能够促进心肌纤维化细胞的MMP13的表达、MMP2/9的激活和抑制胶原合成[42]。通常这类结果提示这些细胞因子具有抗纤维化的作用。然而，Borer等[43]在从兔慢性主动脉反流模型中提取心肌纤维化细胞的实验中发现，和对照组相比，层粘连蛋白和胶原Ⅲ型的表达增加，胶原Ⅰ型的表达没有改变。这项结果显示，在体容量超负荷模型中提取的纤维化细胞中与单纯体外刺激引起的MMP与一氧化氮(NO)的基础表达是不同的。

4.7 氧化应激和容量超负荷诱导细胞外基质重构 活性氧自由基可以诱导心功能障碍，包括收缩功能下降、心肌肥厚、细胞外基质的更新和细胞凋亡。有报道[44]显示，活性氧自由基与容量超负荷诱导心力衰竭相关。活性氧自由基可以通过改变硫化锌的表达或者直接的相互作用调节MMP的表达[45]。相反，$ONOO^-$诱导的TIMP4的硝化作用能够改善内皮细胞MMP2活性的抑制作用[46]。活性氧自由基同时也可刺激MMP的分泌[47]及抑制心肌纤维化细胞中的胶原产生[48]。

5 容量超负荷和压力超负荷诱导心力衰竭的差异

在分子水平上的最新研究[49]表明，压力超负荷所致常见的心脏肥大相关因子(如ERK1/2)表达、心肌纤维化、心肌炎症反应及凋亡程度均普遍高于容量超负荷，患者术后生存率亦明显降低。在压力超负荷心脏中，钙火花、钙瞬变、L型钙电流、肌浆网钙释放均明显增加，而容量超负荷心脏这些变化均不明显[50]。这些证据提示，压力超负荷和容量超负荷所致的心肌重构很可能由不同的信号通路引发，在压力超负荷心脏重构中获得的经验并不能简单用于容量超负荷心脏重构。

本研究近期构建并优化了一种新型小鼠心脏容量超负荷手术模型，通过在高频超声引导下破坏主动脉瓣导致主动脉瓣反流并控制反流程度，较好地模拟了临床容量超负荷病变。本研究使用这一新型容量超负荷小鼠模型，与已有的压力超负荷(主动脉缩窄)小鼠模型在心脏结构、功能、基因组、蛋白质谱水平上和药物干预上进行比较，研究丝裂原活化蛋白激酶家族(ERK1/2，p38，JNK)、钙相关信号[钙调神经磷酸酶(CaN)、钙/钙调素依赖性蛋

白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)]、蛋白激酶 B(Akt)、非 G 蛋白依赖的 arrestin 偏爱性信号(β-arrestin-2)的活性或表达水平的差异。本课题组发现,在术后 2 周,压力超负荷和容量超负荷心脏射血分数较假手术组心脏没有明显差异,提示均处于代偿期。两类超负荷心脏的心脏/体质量比均明显增加,但是压力超负荷心脏的室壁厚度明显大于容量超负荷心脏,压力超负荷心腔内径明显小于容量超负荷心腔内径;压力超负荷心脏的血管周围纤维化和间质纤维化均异常增高,但容量超负荷心脏的血管周围纤维化不明显,与假手术组处于同水平,在室间隔区的间质纤维化程度则轻度升高。在分子水平,ERK1/2、p38、JNK、CaN、β-arrestin-2 在压力超负荷心肌中磷酸化水平或表达水平明显升高,但在容量超负荷心肌中不明显;Akt 的磷酸化水平在压力超负荷组也明显升高,但在容量超负荷组中甚至低于假手术组;CaMKⅡ在压力超负荷和容量超负荷心肌中磷酸化水平均升高。

压力超负荷和容量超负荷分别作用于心动周期的收缩期和舒张期。钙离子作为第二信使,在心肌细胞的兴奋-收缩耦联过程中起关键作用。越来越多的研究[51]表明,钙离子参与病理条件下心肌重构及心力衰竭的发生、发展过程。CaN 最早是从牛脑内分离纯化出的一种蛋白磷酸酶,由 1 个催化亚基和 1 个调节亚基组成的异二聚体,受钙/钙调蛋白的调节,在心肌及骨骼肌中表达较高[52]。当心肌细胞受到压力超负荷刺激时,血管紧张素Ⅱ、异丙肾上腺素等生化因子随之表达升高。心肌细胞膜上的相关受体、整合素和离子通道接收机械和化学负荷信号并将其转化为特定的化学信号,促进细胞外钙离子内流增加或肌浆网钙释放增加。胞内钙浓度升高,钙离子与钙调蛋白结合后激活 CaN,进而使活化 T 细胞核因子(NFAT)去磷酸化转位入核,通过与核内的转录因子如锌指转录因子 4(GATA4)、肌细胞增强因子 2(MEF2)等作用,上调多种心肌肥大相关基因特异性表达,最终引起心肌细胞蛋白合成增加、心肌细胞肥大、心肌纤维化加重,导致病理性心肌重构[53]。本课题组研究[53-54]显示,抑制 CaN 活性可预防或减轻压力超负荷心肌细胞肥大,缓解心肌纤维化,改善心功能,而过表达 CaN 可加剧心肌重构。结果提示,CaN 的调控在机械应力超负荷所致心肌重构中发挥重要作用,并且可能介导压力超负荷和容量超负荷所致心肌重构和疗效的差异。

Akt 作为一种丝/苏氨酸蛋白激酶,是心脏众多病理、生理信号的重要调节枢纽,控制糖原合成、能量代谢、心肌肌力、心肌细胞存活、心肌正常生长/病理性肥大等过程[54]。Akt 信号失控会导致心脏重构甚至最终引起失代偿。通过抑制蛋白磷酸酶 PHLPP1(Akt 的特异性抑制剂)进而激活 Akt 信号会促进游泳所致的心脏生理性肥大,但会减轻压力超负荷引起的病理性肥大[55]。本课题组观察到在容量超负荷后 1 周,心肌 Akt 磷酸化程度并不减轻,但在术后 2~8 周均降低,而在术后 2 周,心功能尚能维持,提示 Akt 信号可能在容量超负荷心脏从代偿期到心功能不全的过程中起了作用。

6 小 结

综上所述,压力超负荷和容量超负荷分别作用于心动周期的不同时段,引起向心性和离心性心脏肥大。但是,由于均为机械应力超负荷诱发,压力超负荷和容量超负荷心脏肥大在病因和病理改变上,并非泾渭分明的两类心脏重构,而是呈现相互交叉的特点,且在病变的不同阶段呈现动态变化。本文揭示了一些肥大相关信号在两类超负荷心脏重构中的差异,并初步提出了 CaN 和 Akt 信号通路可能分别是针对两类超负荷精准化治疗的靶点。其上下游调控因子在两类超负荷心脏重构中的调控差异,尚需进行深入研究。

参考文献

[1] WU J, YOU J, WANG S, et al. Insights into the activation and inhibition of angiotensin Ⅱ type 1 receptor in the mechanically loaded heart [J]. Circ J, 2014, 78(6): 1283-1289.

[2] TE RIET L, VAN ESCH J H, ROKS A J, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations[J]. Circ Res, 2015,116(6):960-975.

[3] TOISCHER K, ROKITA A G, UNSOLD B, et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload[J]. Circulation, 2010,122(10):993-1003.

[4] BONOW R O, CARABELLO B A, CHATTERJEE K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,

and Society of Thoracic Surgeons[J]. Circulation, 2008,118(15):e523-e661.

[5] AGO T, YANG Y, ZHAI P, et al. Nifedipine inhibits cardiac hypertrophy and left ventricular dysfunction in response to pressure overload[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2010,3(4):304-313.

[6] PLANTE E, LACHANCE D, BEAUDOIN J, et al. Comparative study of vasodilators in an animal model of chronic volume overload caused by severe aortic regurgitation [J]. Circ Heart Fail, 2009,2(1):25-32.

[7] KLEAVELAND J P, KUSSMAUL W G, VINCIGUERRA T, et al. Volume overload hypertrophy in a closed-chest model of mitral regurgitation[J]. Am J Physiol, 1988,254(6 Pt 2):H1034-H1041.

[8] CARABELLO B A, NAKANO K, CORIN W, et al. Left ventricular function in experimental volume overload hypertrophy[J]. Am J Physiol, 1989, 256(4 Pt 2):H974-H981.

[9] CARABELLO B A, NAKANO K, ISHIHARA K, et al. Coronary blood flow in dogs with contractile dysfunction due to experimental volume overload[J]. Circulation, 1991, 83(3):1063-1075.

[10] RUSHMER R F. Initial phase of ventricular systole: asynchronous contraction[J]. Am J Physiol, 1956,184(1):188-194.

[11] HANSEN D E, CAHILL P D, DECAMPLI W M, et al. Valvular-ventricular interaction: importance of the mitral apparatus in canine left ventricular systolic performance[J]. Circulation, 1986,73(6):1310-1320.

[12] HANSEN D E, SARRIS G E, NICZYPORUK M A, et al. Physiologic role of the mitral apparatus in left ventricular regional mechanics, contraction synergy, and global systolic performance[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989,97(4):521-533.

[13] SARRIS G E, CAHILL P D, HANSEN D E, et al. Restoration of left ventricular systolic performance after reattachment of the mitral chordae tendineae. The importance of valvular-ventricular interaction[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988,95(6):969-979.

[14] HANSEN D E, CAHILL P D, DERBY G C, et al. Relative contributions of the anterior and posterior mitral chordae tendineae to canine global left ventricular systolic function [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987,93(1):45-55.

[15] SARRIS G E, FANN J I, NICZYPORUK M A, et al. Global and regional left ventricular systolic performance in the in situ ejecting canine heart. Importance of the mitral apparatus[J]. Circulation, 1989,80(3 Pt 1):I24-I42.

[16] LLANERAS M R, NANCE M L, STREICHER J T, et al. Large animal model of ischemic mitral regurgitation[J]. Ann Thorac Surg, 1994,57(2):432-439.

[17] KAUL S, SPOTNITZ W D, GLASHEEN W P, et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation[J]. Circulation, 1991,84(5):2167-2180.

[18] CORIN W J, SWINDLE M M, SPANN J J, et al. Mechanism of decreased forward stroke volume in children and swine with ventricular septal defect and failure to thrive [J]. J Clin Invest, 1988,82(2):544-551.

[19] SWINDLE M M, THOMPSON R P, CARABELLO B A, et al. Heritable ventricular septal defect in Yucatan miniature swine[J]. Lab Anim Sci, 1990,40(2):155-161.

[20] MAGID N M, WALLERSON D C, BORER J S, et al. Left ventricular diastolic and systolic performance during chronic experimental aortic regurgitation[J]. Am J Physiol, 1992, 263(1 Pt 2):H226-H233.

[21] MAGID N M, OPIO G, WALLERSON D C, et al. Heart failure due to chronic experimental aortic regurgitation[J]. Am J Physiol, 1994,267(2 Pt 2):H556-H562.

[22] MAGID N M, BORER J S, YOUNG M S, et al. Suppression of protein degradation in progressive cardiac hypertrophy of chronic aortic regurgitation[J]. Circulation, 1993,87(4):1249-1257.

[23] HUANG M, HESTER R L, GUYTON A C. Hemodynamic changes in rats after opening an arteriovenous fistula[J]. Am J Physiol, 1992,262(3 Pt 2):H846-H851.

[24] NEWMAN W H, WEBB J G, PRIVITERA P J. Persistence of myocardial failure following removal of chronic volume overload[J]. Am J Physiol, 1982,243(6):H876-H883.

[25] LIU Z, HILBELINK D R, GERDES A M. Regional changes in hemodynamics and cardiac myocyte size in rats with aortocaval fistulas. 2. Long-term effects[J]. Circ Res, 1991, 69(1):59-65.

[26] LIU Z, HILBELINK D R, GERDES A M. Regional changes in hemodynamics and cardiac myocyte size in rats with aortocaval fistulas. 2. Long-term effects[J]. Circ Res, 1991, 69(1):59-65.

[27] WEBER K T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network[J]. J Am Coll Cardiol, 1989,13(7):1637-1652.

[28] KOBAYASHI M, MACHIDA N, TANAKA R, et al. Effects of beta-blocker on left ventricular remodeling in rats with volume overload cardiac failure[J]. J Vet Med Sci, 2008,70(11):1231-1237.

[29] MURRAY D B, GARDNER J D, BROWER G L, et al. Effects of nonselective endothelin-1 receptor antagonism on cardiac mast cell-mediated ventricular remodeling in rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(3):H1251-H1257.

[30] RYAN T D, ROTHSTEIN E C, ABAN I, et al. Left ventricular eccentric remodeling and matrix loss are mediated by bradykinin and precede cardiomyocyte elongation in rats with volume overload[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,49(7):811-821.

[31] RUZICKA M, KEELEY F W, LEENEN F H. The renin-angiotensin system and volume overload-induced changes in cardiac collagen and elastin[J]. Circulation, 1994,90(4):1989-1996.

[32] JANICKI J S, BROWER G L, GARDNER J D, et al. Cardiac mast cell regulation of matrix metalloproteinase-

related ventricular remodeling in chronic pressure or volume overload[J]. Cardiovasc Res, 2006,69(3):657-665.

[33] ZHENG J, CHEN Y, PAT B, et al. Microarray identifies extensive downregulation of noncollagen extracellular matrix and profibrotic growth factor genes in chronic isolated mitral regurgitation in the dog[J]. Circulation, 2009, 119(15): 2086-2095.

[34] COKER M L, THOMAS C V, CLAIR M J, et al. Myocardial matrix metalloproteinase activity and abundance with congestive heart failure[J]. Am J Physiol, 1998,274(5 Pt 2):H1516-H1523.

[35] KING M K, COKER M L, GOLDBERG A, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure[J]. Circ Res, 2003,92(2):177-185.

[36] SPINALE F G, COKER M L, KROMBACH S R, et al. Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure : effects on left ventricular dimensions and function[J]. Circ Res, 1999,85(4):364-376.

[37] SPINALE F G, ESCOBAR G P, HENDRICK J W, et al. Chronic matrix metalloproteinase inhibition following myocardial infarction in mice: differential effects on short and long-term survival[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006,318(3): 966-973.

[38] LINDSEY M L, GANNON J, AIKAWA M, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition reduces left ventricular remodeling but does not inhibit angiogenesis after myocardial infarction[J]. Circulation, 2002,105(6):753-758.

[39] CHANCEY A L, BROWER G L, PETERSON J T, et al. Effects of matrix metalloproteinase inhibition on ventricular remodeling due to volume overload[J]. Circulation, 2002, 105(16):1983-1988.

[40] GEALEKMAN O, ABASSI Z, RUBINSTEIN I, et al. Role of myocardial inducible nitric oxide synthase in contractile dysfunction and beta-adrenergic hyporesponsiveness in rats with experimental volume-overload heart failure[J]. Circulation, 2002,105(2):236-243.

[41] GUPTA M, SINGAL P K. Higher antioxidative capacity during a chronic stable heart hypertrophy[J]. Circ Res, 1989,64(2):398-406.

[42] SIWIK D A, CHANG D L, COLUCCI W S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro[J]. Circ Res, 2000,86(12):1259-1265.

[43] BORER J S, TRUTER S, HERROLD E M, et al. Myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: molecular and cellular responses to volume overload[J]. Circulation, 2002,105(15):1837-1842.

[44] GUPTA M, SINGAL P K. Higher antioxidative capacity during a chronic stable heart hypertrophy[J]. Circ Res, 1989,64(2):398-406.

[45] OWENS M W, MILLIGAN S A, JOURD'HEUIL D, et al. Effects of reactive metabolites of oxygen and nitrogen on gelatinase A activity[J]. Am J Physiol, 1997,273(2 Pt 1): L445-L450.

[46] DONNINI S, MONTI M, RONCONE R, et al. Peroxynitrite inactivates human-tissue inhibitor of metalloproteinase-4[J]. FEBS Lett, 2008, 582(7): 1135-1140.

[47] SIWIK D A, PAGANO P J, COLUCCI W S. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001,280(1):C53-C60.

[48] KIM N N, VILLEGAS S, SUMMEROUR S R, et al. Regulation of cardiac fibroblast extracellular matrix production by bradykinin and nitric oxide[J]. J Mol Cell Cardiol, 1999,31(2):457-466.

[49] OLSEN N T, DIMAANO V L, FRITZ-HANSEN T, et al. Hypertrophy signaling pathways in experimental chronic aortic regurgitation[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(5):852-860.

[50] BARTELDS B, BORGDORFF M A, SMIT-VAN O A, et al. Differential responses of the right ventricle to abnormal loading conditions in mice: pressure vs volume load[J]. Eur J Heart Fail, 2011,13(12):1275-1282.

[51] ZOU Y, LIANG Y, GONG H, et al. Ryanodine receptor type 2 is required for the development of pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. Hypertension, 2011,58(6): 1099-1110.

[52] HEINEKE J, RITTER O. Cardiomyocyte calcineurin signaling in subcellular domains: from the sarcolemma to the nucleus and beyond[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012,52(1): 62-73.

[53] FU M, ZHOU J, XU J, et al. Olmesartan attenuates cardiac hypertrophy and improves cardiac diastolic function in spontaneously hypertensive rats through inhibition of calcineurin pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 63(3):218-226.

[54] SUSSMAN M A, VOLKERS M, FISCHER K, et al. Myocardial Akt: the omnipresent nexus[J]. Physiol Rev, 2011,91(3):1023-1070.

[55] MOC C, TAYLOR A E, CHESINI G P, et al. Physiological activation of Akt by PHLPP1 deletion protects against pathological hypertrophy[J]. Cardiovasc Res, 2015,105(2): 160-170.

[本文编辑] 叶 婷, 贾泽军