

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.033>

## 心肌纤维化发病机制及治疗的研究进展

洪子 综述 杨巍 审校

(哈尔滨医科大学附属第四医院心血管内科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 随着全世界人口老龄化进程不断推进, 纤维化相关的心血管疾病的发病率逐年升高, 受到了学者们的广泛关注。心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是一种以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成纤维细胞过度增殖、胶原沉积及异常分布为特征的疾病, 是多种心血管疾病发展至终末的共同病理表现。其发病机制多样化(如RAAS系统的激活、TGF- $\beta$ 等), 信号转导通路复杂, 并与糖尿病、甲状腺疾病等全身代谢性疾病息息相关。研究MF的发病机制有助于预防心血管疾病的发生, 为治疗提供思路。然而, MF的发生机制复杂, 目前尚未完全阐明。

**[关键词]** 心肌纤维化; 细胞外基质; 分子及信号转导通路; 治疗

## Research progress on pathogenesis and treatment of myocardial fibrosis

HONG Zi, YANG Wei

(Department of Cardiology, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** With the development of the aging of the world's population, the incidence of fibrosis-related cardiovascular diseases has increased every year, which has attracted wide attention of scholars. Myocardial fibrosis (MF) is a disease characterized by excessive proliferation, collagen deposition and abnormal distribution of fibroblasts in extracellular matrix (ECM). It is a common pathological manifestation of the development of a variety of cardiovascular diseases to the end. Its pathogenesis is diversified (such as activation of the RAAS system, TGF- $\beta$ , etc.). Signal transduction pathways are complex, and are closely related to systemic metabolic diseases such as diabetes and thyroid diseases. Studying the pathogenesis of MF helps prevent the occurrence of cardiovascular diseases and provides ideas for treatment. However, the mechanism of MF is complicated and has not yet been fully elucidated.

**Keywords** myocardial fibrosis; extracellular matrix; molecular and signal transduction pathways; therapy

目前, 器官纤维化已成为一个全球共同关注的健康问题, 其中心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)由于存在于多种心血管疾病而广受关注。MF

是一种以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成纤维细胞异常增殖、胶原过度沉积及异常分布为特征的病理表现, 是心肌重塑的重要表现之一<sup>[1]</sup>。

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-03

通信作者 (Corresponding author): 杨巍, Email: [hydangwei@tom.com](mailto:hydangwei@tom.com)

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81871459)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81871459).

MF与充血性心力衰竭、高血压、心肌梗死、扩张型心肌病等各种心血管疾病的发生、发展息息相关,还与化疗、放疗所致的心肌损伤关系密切。由MF引起的与心肌僵直、心肌细胞肥大和心室腔扩张相关的一系列临床症状,会降低患者生活质量,增加患者死亡风险<sup>[2]</sup>。目前对于MF的机制研究主要包括ECM作用、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的持续激活、MF相关细胞因子的作用[如TGF-β1、血小板衍生生长因子、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等]、细胞内Ca<sup>2+</sup>以及与MF相关的非编码RNA。此外,全身疾病代谢性疾病对于MF有诱导和促进作用。然而, MF的机制错综复杂,至今尚未能完全阐明。因此,对MF发生机制的进一步探索有助于提高对MF相关疾病的认知,为心血管疾病的防治提供新思路。

### 1 MF 的发生机制

目前MF发病机制是研究者重点关注和研究的方向。对MF发生机制的深入研究,为心血管疾病防治也提供了新的作用靶点,对预测疾病远期预后也有至关重要的作用(图1)。

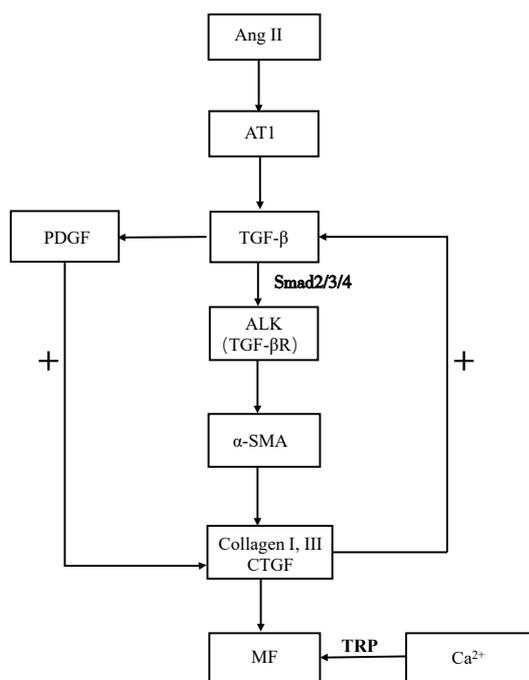


图1 心肌纤维化相关机制

Figure 1 Mechanisms associated with myocardial fibrosis

#### 1.1 ECM 作用

在正常的生理状态下,成纤维细胞分泌的ECM为心肌细胞提供结构支架、协调心肌运动及介导电活动的发生。心肌ECM主要组成成分为I型(85%)和III型(11%)纤维胶原,及少量的IV型、V型和VI型胶原。I型胶原起锚定和支持细胞的作用,而III型胶原有助于维持室壁的弹性<sup>[3]</sup>。然而在病理状态下,中性粒细胞聚集导致炎症反应,使效应细胞(如成纤维细胞和外膜细胞)接受机械及化学信号刺激转化为肌成纤维细胞。在病变早期,纤维化作为一种心肌自身的保护机制,通过纤维母细胞和肌成纤维细胞产生的纤维化瘢痕组织取代受损的组织,在保护心肌结构和功能完整性中起至关重要的作用。但是成纤维细胞和其他细胞(心肌细胞、内皮细胞及炎症细胞等)分泌的细胞因子通过旁分泌和自分泌等途径作用于成纤维细胞或心肌细胞,最终形成正反馈,引起MF不断进展<sup>[4]</sup>。心肌成纤维细胞过度活化可引发反应性重塑过程,引起正常组织纤维化,从而进一步损伤心脏功能,并最终导致心力衰竭<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 RAAS

RAAS的持续激活是目前公认的介导MF发生的机制之一,其通过加重氧化应激,引起ECM缺陷,诱导动脉粥样硬化和加重细胞老化,从而对心血管系统产生不利影响<sup>[6]</sup>。在MF的大鼠模型中,血管紧张素II(angiotensin II, AngII)在巨噬细胞和肌成纤维细胞中高度激活和表达,Ang II通过血管紧张素1型受体(angiotensinogen type 1 receptor, AT-1)诱导转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)的表达。AngII还能促进心肌成纤维细胞分泌白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),IL-6可诱导TGF-β产生以及Smad3磷酸化。AngII诱导了组织炎症反应的发生,从而促进心肌成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,加快MF的进程<sup>[7-8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>发现:AT-1拮抗剂通过调节金属蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制剂的比值,降低TGF-β1-Tg小鼠心肌厚和间质纤维化。另外,醛固酮具有保钠排钾、升高血压、增加儿茶酚胺敏感性、刺激成纤维细胞合成胶原、刺激炎症反应及氧化应激反应等多种作用,进一步诱导和促进MF的发生。

#### 1.3 细胞因子作用

##### 1.3.1 TGF-β 相关的经典及非经典信号通路

TGF超家族成员是参与细胞分化和功能的重

要调节因子。TGF- $\beta$ 1是与组织纤维化的发生关系最为密切的生长因子,已成为治疗器官纤维化的重要作用靶点之一。在病理条件下,TGF- $\beta$ 被释放到ECM,与潜伏相关肽(latent related peptide, LAPs)和潜伏TGF结合蛋白复合储存<sup>[10]</sup>。TGF- $\beta$ 主要通过经典通路和非经典通路而发挥作用。TGF- $\beta$ 通过经典信号通路与Smads蛋白家族密切作用,从而实现细胞内信号转导:TGF- $\beta$ 1首先与细胞膜表面的TGF- $\beta$ 受体II结合,形成异源二聚体,随后激活TGF- $\beta$ 受体I,并与之结合形成受体复合物,活化的TGF- $\beta$ 受体I作用于Smads蛋白家族使其磷酸化激活,主要表现为Smad2/Smad3磷酸化,并与Smad4结合,形成Smad2、Smad3、Smad4转录复合体,转移到细胞核结合GAGAC基序,调控下游纤维化相关基因的激活与表达<sup>[11]</sup>。此外,TGF- $\beta$ 还可通过磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/AKT信号通路、RhoA-ROCK信号通路和MAPK信号通路3种途径直接激活非典型反应。在PI3K/Akt信号通路中,TGF- $\beta$ 受体I被激活,PI3K活化介导Akt激酶的磷酸化和活化,进而调节如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、糖原合酶激酶-3 $\beta$ 等多种下游效应因子,减轻心肌细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。第2个信号通路涉及Rho相关蛋白激酶(Rho-associated kinases, ROCKs),与新生内膜的形成和血管重塑密切相关。研究<sup>[13]</sup>发现:抑制RhoA/ROCK信号通路能降低血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)介导的细胞增殖和迁移,并通过JNK/c-Jun通路降低CD1、CDK2和CDK4的转录,阻断细胞周期中G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>向S期的进展过程,同时抑制Smad2/3位点的磷酸化和Smad4位点的基因易位来减少波形蛋白的表达。因此,抑制ROCKs可以预防横向主动脉收缩和心肌梗死引起的MF<sup>[14]</sup>。在MAPK信号通路中,TGF- $\beta$ 结合受体I型和II型的磷酸化和活化激活Shc。Shc的酪氨酸被磷酸化后与生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)和Sos蛋白(son of sevenless, Sos)形成复合物,复合物激活Ras,导致Raf、Mek和Erk的逐步激活,触发成纤维细胞细胞的增殖。TGF- $\beta$ 可诱导其信号受体TGF- $\beta$ 受体II和ALK5磷酸化,然后通过Ras、Raf和MEK1/2的顺序激活Grb2/Sos来激活ERK1/2,活化的ERK可以磷酸化转录因子,进而促进相关基因的表达<sup>[15]</sup>。

### 1.3.2 PDGF

PDGF家族由经典的PDGF-A和PDGF-B及新发现的PDGF-C和PDGF-D 4个成员组成。PDGF在成纤维细胞向肌成纤维细胞转变中起促进增殖

和迁移的重要作用。PDGF主要通过结合血小板衍生生长因子受体- $\alpha$ (platelet derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFR- $\alpha$ )及血小板衍生生长因子受体- $\beta$ (platelet derived growth factor receptor  $\beta$ , PDGFR- $\beta$ )2种受体亚型发挥作用。这2种受体亚型在配体结合时形成二聚体(包括PDGFR- $\alpha\alpha$ 、- $\alpha\beta$ 和- $\beta\beta$ ),该二聚体可诱导细胞内受体上的酪氨酸残基发生自磷酸化,进一步激活下游信号分子。此外,在大鼠心肌梗死模型<sup>[16]</sup>中,PDGF-D表达显著增加,表明PDGF-D可能参与了心脏重构和心脏修复。心肌梗死后,PDGF-D的过度表达导致间质成纤维细胞增生,胶原大量沉积,血管扩张,局部毛细血管密度降低,最终引起MF。

### 1.3.3 CTGF

CTGF是一种富含半胱氨酸的分泌肽,属于CCN家族,又称为CCN2,与各种纤维化疾病密切相关。慢性炎症或组织损伤,如纤维化、动脉粥样硬化、血管损伤后再狭窄等均可导致CCN蛋白表达及功能失调。CCN2是心脏的自分泌因子,影响成纤维细胞的活化。Vainio等<sup>[17]</sup>研究发现:对心肌梗死后大鼠应用CTGF单抗治疗,能减少心肌梗死诱导的炎症和纤维化相关基因的表达,使心脏发育和/或修复相关基因的表达增加,缓解了左室收缩功能障碍,减少心肌梗死诱导的心肌细胞肥大和左室重量的增加,从而提高心肌梗死后大鼠的生存率。在Hong等<sup>[18]</sup>的研究中,CTGF/CCN2基因沉默抑制MAPK信号通路的激活,从而减少MF和左室肥大的发生,进而改善扩张型心肌病大鼠的病理表现。因此,在对MF的治疗中,可以考虑以CTGF/CCN2为靶点的治疗策略。

## 1.4 细胞内Ca<sup>2+</sup>的作用

近年来,学界将研究重点转移至心肌成纤维细胞和肌成纤维细胞中Ca<sup>2+</sup>信号转导机制。瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道对成纤维细胞Ca<sup>2+</sup>信号传导起重要作用。TRP作为一种对多种刺激反应的非选择性Ca<sup>2+</sup>渗透性阳离子通道,不仅可以直接启动细胞内Ca<sup>2+</sup>信号传导,还可以通过其他Ca<sup>2+</sup>渗透性通道引起膜去极化,间接影响Ca<sup>2+</sup>内流。TRP通道不受电压门控调节,但其活性却受膜电位的影响<sup>[19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>发现:在心脏成纤维细胞中检测到的TRPC3和TRPC6通道的表达和电活动。TRPC3可以调节心肌细胞中活性氧的产生,从而减轻小鼠由于压力负荷过重所引发的心肌重塑<sup>[21]</sup>。TRPC6活性增强诱导T细胞核因子活化,从而促进心和肾纤维化疾

病的发生。研究<sup>[22]</sup>发现: TRPC6拮抗剂BI749327能阻断MF相关的信号传导和抑制的心肌细胞中肥大基因的表达, 减少纤维化基因的表达和间质纤维化的发生, 有望成为治疗MF的新靶点。

### 1.5 非编码 RNA 调控

微RNA(microRNA, miRNA)具有诱导心血管疾病、病理重塑和其他疾病的功能。这类RNA参与MF的多种过程, 包括表观遗传调控、转录和转录后调控等<sup>[23]</sup>。在纤维化中, miRNA发挥了不同的角色和功能。研究<sup>[24]</sup>发现: miR-22的释放减少了缺血心肌细胞的凋亡, 改善了心肌梗死后的纤维化和心功能。miR144增加了p-Akt、p-GSK3/MAPK和p-p44/42MAPK, 降低了p-mTOR水平, 诱导了自噬信号、早期和延迟的心肌保护, 改善了功能恢复, 缩小了梗死面积<sup>[25]</sup>。人类印记基因DLK-1(delta-like 1 homologue, *Dlk1*)通过干扰TGF- $\beta$ /Smad-3信号抑制心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化过程, miR-370通过直接靶向TGF- $\beta$ -R2/Smad3信号来介导Dlk1对心脏成纤维细胞-成肌纤维细胞分化的调节<sup>[26]</sup>。此外, 在有关外泌体的研究<sup>[2]</sup>中, miR-24、miR-29b、miR-132、miR-181b、miR-210、miR-221和miR-294等均有抗纤维化的特性, 而miR-130a、miR-208a和miR-328诱导和加速MF的进展。

## 2 全身性疾病对 MF 的促进作用

随着科学技术的不断发展, 人类对代谢相关全身性疾病的研究也不断深入。代谢相关的全身性疾病如糖尿病、甲状腺功能亢进症等, 通过加重氧化应激、炎症反应、提高心脏负荷等机制, 加速心功能恶化, 增加患者的死亡风险。通过抗纤维化治疗, 能进一步改善全身性疾病的预后。因此对此类疾病诱导MF发生机制的进一步研究有助于控制危险因素, 减少心血管疾病的猝死风险, 提高患者生活质量。

### 2.1 糖尿病

糖尿病是一种以微血管的形态和功能改变为主要病理生理特征的全身性疾病。高血糖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗等通过诱导心脏成纤维细胞过度表达TGF- $\beta$ , 促进MF的发生。研究<sup>[27]</sup>发现: Nox2可能以TGF- $\beta$ 依赖性方式参与PI3K/AKT和PKC/Rho信号通路, 加重氧化应激, 加速I胶原和III胶原的合成, 从而促进MF。同时, 高血糖

导致晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的过度生成, 加重氧化应激, 引起细胞损伤, 促使内皮功能障碍及动脉粥样硬化斑块的产生。同时, AGEs相互交联积累, 增加了ECM中胶原积累, 促进MF的发展<sup>[28]</sup>。

### 2.2 甲状腺功能亢进症

甲状腺疾病是引起心力衰竭的一个独立危险因素, 是心力衰竭的重要诱因, 甲状腺机能减退和甲状腺功能亢进均会对心脏产生不同程度的损伤。甲状腺激素主要通过以下3种途径发挥对心脏的损伤作用: 1)通过与核受体结合, 调节靶基因的表达; 2)通过对心肌细胞膜离子通道的核外非基因组作用; 3)通过T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>对外周循环的影响, 使心脏血流动力学、心肌收缩力发生改变<sup>[29]</sup>。甲亢性心脏病的特征主要表现为高心排量状态, 心率、收缩力和心脏前负荷显著增加, 外周血管阻力降低, 导致高动力循环。此外, 低血清促甲状腺激素与血浆纤维蛋白原升高相关<sup>[30]</sup>, T<sub>3</sub>加重氧化应激反应<sup>[31]</sup>, 从而使心血管事件发生的风险进一步提高。

## 3 MF 的治疗

RAAS的持续激活是MF发生、发展的重要因素, 抑制RAAS系统的持续激活是当前应用最广、效果最明显的抗MF治疗方案。血管紧张素转换酶抑制剂, 如依那普利、赖诺普利和曲多普利, 目前是治疗MF的有效药物。研究<sup>[32]</sup>发现: 卡托普利可能通过改善氧化应激状态减轻MF。同时, 血管紧张素转换酶抑制剂在减少室性心律失常的发生以及改善心肌功能等方面具有显著疗效。

针对TGF- $\beta$ 为治疗靶点的药物包括TGF- $\beta$ 受体抑制剂和TGF- $\beta$ 临床抑制剂。但既往研究<sup>[33]</sup>发现: 长期应用TGF- $\beta$ 受体抑制剂有严重的心脏毒性及其他不良反应, 因此其临床应用严重受限。TGF- $\beta$ 临床抑制剂, 如吡非尼酮和曲尼司特, 对炎症和纤维化的其他途径有广泛的影响, 提示对MF有潜在的治疗作用。其中吡非尼酮目前主要用于治疗特发性肺纤维化。研究<sup>[34]</sup>发现: 在小鼠压力超负荷损伤中, 吡非尼酮可减少胶原沉积并提高存活率。而曲尼司特可以抑制成纤维细胞中胶原生成<sup>[35]</sup>。但这2种药物中长期服用都会产生严重肝毒性, 并可能最终导致肝衰竭<sup>[36]</sup>。因此, 探索安全有效的靶向抑制TGF $\beta$ 信号转导以减轻MF的治疗方法是未来研究的重点。

与常规药物相比, 基于外泌体相关的治疗方

法可以改善生物活性分子在细胞和组织中的分布情况, 提高疗效并降低细胞毒性; 与干细胞治疗相比, 外泌体还可以减少免疫原性, 因此对外泌体的研究将对抗纤维化治疗提供新的思路<sup>[2]</sup>。

## 4 结语

MF是大多数心血管疾病的终末病理表现, 抗纤维化治疗能有效治疗心力衰竭及心肌梗死, 提高患者的生活质量。MF作为一种修复机制, 可以直接反映心肌细胞损伤的严重程度: 即使在没有明显心肌细胞死亡(如甲亢或糖尿病)的情况下, 仍出现了主要心肌间质纤维化和血管周围纤维化等。尽管MF与患者的不良预后之间有一定关联, 但有关MF病变的发病机制、治疗策略和病变结局等重要问题仍有待解答。研究MF的发生机制, 为心脏病患者的抗纤维化治疗提供明确的理论基础, 并确定可能受益于这些干预措施的患者人群, 仍是当前迫切需要面对且解决的关键问题。

## 参考文献

- Soliman H, Rossi FMV. Cardiac fibroblast diversity in health and disease[J]. *Matrix Biol*, 2020, 91-92: 75-91.
- Tikhomirov R, Donnell BR, Catapano F, et al. Exosomes: from potential culprits to new therapeutic promise in the setting of cardiac fibrosis[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 592.
- Bretherton R, Bugg D, Olszewski E, et al. Regulators of cardiac fibroblast cell state[J]. *Matrix Biol*, 2020, 91-92: 117-135.
- Frieler RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling[J]. *Circulation*, 2015, 131(11): 1019-1930.
- Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 563-581.
- van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, et al. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt A): 3-14.
- Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1269-1276.
- Ma F, Li Y, Jia L, et al. Macrophage-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 is essential for TGF  $\beta$ /Smad activation and cardiac fibrosis induced by angiotensin II[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35144.
- Seeland U, Schäffer A, Selejan S, et al. Effects of AT1- and beta-adrenergic receptor antagonists on TGF-beta1-induced fibrosis in transgenic mice[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(10): 851-859.
- Zilberberg L, Todorovic V, Dabovic B, et al. Specificity of latent TGF- $\beta$  binding protein (LTBP) incorporation into matrix: role of fibrillins and fibronectin[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(12): 3828-3836.
- Schmierer B, Hill CS. TGFbeta-SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(12): 970-982.
- Oudit GY, Sun H, Kerfant BG, et al. The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37(2): 449-471.
- Tang L, Dai F, Liu Y, et al. RhoA/ROCK signaling regulates smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling via the JNK pathway and vimentin cytoskeleton[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133(1): 201-212.
- Yousefi F, Shabaninejad Z, Vakili S, et al. TGF- $\beta$  and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: non-coding RNAs come into focus[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 87.
- Finsson KW, Almadani Y, Philip A. Non-canonical (non-SMAD2/3) TGF- $\beta$  signaling in fibrosis: mechanisms and targets[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101(1): 115-122.
- Folestad E, Kunath A, Wägsäter D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62(1): 1-11.
- Vainio LE, Szabó Z, Lin R, et al. Connective tissue growth factor inhibition enhances cardiac repair and limits fibrosis after myocardial infarction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1): 83-94.
- Hong L, Lai HL, Fang Y, et al. Silencing CTGF/CCN2 inactivates the MAPK signaling pathway to alleviate myocardial fibrosis and left ventricular hypertrophy in rats with dilated cardiomyopathy[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9519-9531.
- Falcón D, Galeano-Otero I, Martín-Bórnez M, et al. TRPC channels: dysregulation and Ca mishandling in ischemic heart disease[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 173.
- Wen H, Gwathmey JK, Xie LH. Role of transient receptor potential canonical channels in heart physiology and pathophysiology[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7(1): 24.
- Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, et al. TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 37001.
- Lin BL, Matera D, Doerner JF, et al. In vivo selective inhibition of TRPC6 by antagonist BI 749327 ameliorates fibrosis and dysfunction in cardiac and renal disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(20): 10156-10161.
- Viereck J, Thum T. Circulating noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular disease and injury[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 381-399.
- Feng Y, Huang W, Wani M, et al. Ischemic preconditioning potentiates

- the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88685.
25. Li J, Rohailla S, Gelber N, et al. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning[J]. Basic Res Cardiol, 2014, 109(5): 423.
26. Rodriguez P, Sassi Y, Troncone L, et al. Deletion of delta-like 1 homologue accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces myocardial fibrosis[J]. Eur Heart J, 2019, 40(12): 967-978.
27. Liu Y, Zhang J. Nox2 contributes to cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy in a transforming growth factor- $\beta$  dependent manner[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 10908-10914.
28. 张毅, 李妍菲. 糖尿病心肌纤维化研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2020, 34(1): 70-75.  
ZHANG Yi, LI Yanfei. Research progress of diabetic myocardial fibrosis[J]. Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences), 2020, 34(1): 70-75.
29. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(1): 39-55.
30. Abdel-Moneim A, Gaber AM, Gouda S, et al. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression[J]. Hormones (Athens), 2020, 19(3): 301-309.
31. Khan M, Mukherjee S, Bank S, et al. Role of thyroid hormone and oxidant stress in cardiovascular diseases[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(7): 1282-1288.
32. Abareshi A, Norouzi F, Asgharzadeh F, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on cardiac fibrosis and oxidative stress status in lipopolysaccharide-induced inflammation model in rats[J]. Int J Prev Med, 2017, 8(1): 69.
33. Herberitz S, Sawyer JS, Stauber AJ, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9(1): 4479-4499.
34. Yamagami K, Oka T, Wang Q, et al. Pirfenidone exhibits cardioprotective effects by regulating myocardial fibrosis and vascular permeability in pressure-overloaded hearts[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309(3): H512-H522.
35. Darakhshan S, Pour AB. Tranilast: a review of its therapeutic applications[J]. Pharmacol Res, 2015, 91(1): 15-28.
36. Fang L, Murphy AJ, Dart AM. A clinical perspective of anti-fibrotic therapies for cardiovascular disease[J]. Front Pharmacol, 2017, 8(1): 186.

**本文引用:** 洪子, 杨巍. 心肌纤维化发病机制及治疗的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 220-225. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.033

**Cite this article as:** HONG Zi, YANG Wei. Research progress on pathogenesis and treatment of myocardial fibrosis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(1): 220-225. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.033