

## 阿利吉仑对心力衰竭代谢重构的影响

罗时珂,周序锋<sup>△</sup>,谢东明

(赣南医学院第一附属医院心内二科,江西赣州 341000)

**[摘要]** **目的** 探讨直接肾素抑制剂阿利吉仑(AL)对心力衰竭大鼠心肌代谢重构的影响。**方法** 健康纯系雄性 SD 大鼠 40 只随机分为 4 组,每组 10 只,即对照组、异丙肾上腺素(ISO)组(采用腹腔内注射 ISO 复制慢性心力衰竭的动物模型)、贝那普利(BH)组(在给予 BH 的基础上建立 ISO 复制慢性心力衰竭的动物模型)和 AL 组(在给予 AL 的基础上建立 ISO 复制慢性心力衰竭的动物模型),干预时间 4 周。心脏超声检测检测各腔大小及心功能,HE 染色光镜下观察大鼠心肌形态学改变,检测脏器指数变化,测定各组大鼠血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 II(Ang II)水平,Western blot 法测定大鼠心肌组织中金属蛋白酶(MMPs)、金属蛋白酶抑制因子(TIMPs)的蛋白表达水平,测定 MMPs/TIMPs 比值。**结果** 与 ISO 组及 BH 组相比 AL 组大鼠心肌病理形态、左室大小、左室射血分数(LVEF)明显改善,PRA、Ang II 水平及 MMPs/TIMPs 比值均降低( $P < 0.01$ )。**结论** 在慢性心力衰竭的进展过程中阿利吉仑由于能降低 PRA,对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的阻断作用更充分在改善心功能、抑制心室重构方面具有独特优势。

**[关键词]** 心力衰竭;金属蛋白酶类;阿利吉仑;肾素活性

**[中图分类号]** R541.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)21-2887-03

## The effect of Aliskren on the treatment of metabolic remodelling of failing heart

Luo Shike, Zhou Xufeng<sup>△</sup>, Xie Dongming

(Second Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of Aliskren on the treatment of metabolic remodelling of failing heart. **Methods** 40 male SD rats were randomly divided into four groups, normal group, ISO damage group (it adopt celiac injection to copy the animal heart failure model), BH (Benazepril, BH) protect group (on the base of the animal heart failure model, we gave the BH to the rats in the form of intragastrically), AL (Alickiren, AL) protect group (on the base of the animal heart failure model, we gave the AL to the rats in the form of intragastrically), the intervention time was 4 weeks. Four weeks later, survival rates were compared, HE staining were used to evaluate inflammatory infiltration and the form of myocardial cell, the cardiac function tests were performed by Doppler echocardiography procedures and detected PRA, Ang II, heart weight/body weight ratio, the myocardial protein expression of MMPs and TIMP (Western blot) were determined, the result of MMPs/TIMPs was calculated. **Results** In the above the three groups, we can see the obese myocardial cell, the ISO group pathological myocardial injuries and hypertrophy were observed under light microscope; compared with the ISO group and BH group, the indexes (pathological myocardial, heart weight/body weight ratio, the chroma of PRA and Ang II) of AL group were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** In the developing process of chronic heart failure, Alickiren could decrease PRA and inhibit RAAS system sufficiently, and it has advantage in improving cardiac function and inhibiting ventricular remodelling.

**[Key words]** heart failure; metalloproteinases; Alickiren; plasma renin activity

近年来研究证实肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在参与心力衰竭的发生、发展中起重要作用,抑制 RAAS 系统的激活是治疗心力衰竭的重要途径,现阶段的药物治疗主要以血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物来阻断 RAAS 系统从而达到改善心功能、抑制心室重构的目的<sup>[1-2]</sup>,延缓心力衰竭的进程,但近年来发现 ACEI、ARB 均不能完全阻断 RAAS 系统,肾素作为 RAAS 系统的起始步骤,可通过直接抑制其活性而阻断 RAAS 系统,研究表明肾素活性(PRA)可损害心脑血管系统<sup>[3]</sup>,而阿利吉仑(Aliskiren, AL)作为直接肾素抑制剂从源头抑制肾素对 RAAS 系统的阻断更完全<sup>[4]</sup>,本实验就阿利吉仑在改善心力衰竭的代谢重构上做进一步的探讨。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 雄性 Sprague-Dawley 大鼠 40 只,体质量 150~

200 g,赣南医学院动物实验中心提供,分为 4 组,每组 10 只,即对照组、异丙肾上腺素(ISO)(ISO 组)、贝那普利(BH, BH 组)和 AL 组。

**1.2 主要药物及试剂** AL 为瑞士诺华公司产品;BH 为瑞士诺华公司产品;ISO 为上海禾丰制药有限公司产品;血浆血管紧张素 I(Ang I)、Ang II 放射免疫分析盒为北京福瑞生物工程公司产品;辣根过氧化物酶标记的兔抗大鼠一抗金属蛋白酶(MMPs)、金属蛋白酶抑制因子(TIMPs)由 Santa Cruz 公司提供;二抗(生物素化羊抗兔 IgG)由北京中衫金桥生物公司提供。

## 1.3 方法

**1.3.1 模型制备** BH 组给予含 BH 的混悬液灌胃,给药量 5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,同时腹腔注射 ISO(2.5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>)连续 30 d,AL 组给予含 AL 的混悬液灌胃,给药量 50 mg ·

$\text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 同时腹腔注射 ISO( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 连续 30 d, 对照组给予等量生理盐水灌胃连续 30 d, ISO 组腹腔注射 ISO( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 连续 30 d。

**1.3.2 心脏超声检查** 大鼠以 0.3% 戊巴比妥钠溶液(10 mL/kg)腹腔注射麻醉后去皮, 应用超声心动仪(西门子 ACUSON Sequoia512)及 5-12 MHz 高频线控探头(西门子公司)进行超声检测, 检测左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)、左室缩短分数(FS)。

**1.3.3 心肌组织病理学检查** 取大鼠左心室心尖部心肌, 4% 甲醛固定后常规切片, HE 染色以备光镜下观察; 2.5% 戊二醛固定后电镜下观察。

**1.3.4 大鼠心脏指数测定** 用预冷的生理盐水洗去心脏残留血液, 剪去周围结缔组织和血管, 滤纸吸干水分称量心脏湿质量。心脏指数 = 心脏湿质量/体质量。

**1.3.5 大鼠血浆 PRA、Ang II 浓度的测定** 处死大鼠后从其心脏取血, 将其放入冰水中冷却的酶抑制剂抗凝管中(50  $\mu\text{L}$  EDTA-2Na, 50  $\mu\text{L}$  8-羟基喹啉, 25  $\mu\text{L}$  二巯基丙酸)摇匀放回冰水中冷却, 将其放入离心机中离心, 1 500 r/min, 4  $^{\circ}\text{C}$  离心 5 min, 吸出血浆, 采用放射免疫法测定 Ang I、Ang II, 具体步骤参考说明书; 血浆中 PRA 的测定以 Ang I 的生成率代替, 具体步骤如下: 取双份血浆分为对照管、测定管, 对照管在 4  $^{\circ}\text{C}$  下测定 Ang I 浓度, 测定管在 37  $^{\circ}\text{C}$  下温育 30 min, 测定 Ang I 浓度, Ang I 生成率 = (测定管浓度 - 对照管浓度)/温育时间。

**1.3.6 Western blot 检测** Western blot 法测定大鼠心肌组织中 MMPs、TIMP 的蛋白表达水平, 测定 MMPs/TIMPs 比值; 以组织裂解液提取心肌组织总蛋白, 蛋白定量 BCA 法测定蛋白总浓度后将样品稀释至同一浓度, 各取含总蛋白量 75  $\mu\text{g}$  样本进行 SDS-PAGE 电泳, 印记转染硝酸纤维素膜, 常规漂洗、封闭过夜, 次日将膜放入 1:500 稀释的一抗中, 室温下孵育 2 h 后, 用 TBST(含 Tris-HCl、NaCl、Tween20 3 种物质的缓

冲液)在室温下摇床上洗 3 次, 每次 10 min, 在放入 1:1 000 比例稀释二抗中, 室温下孵育 2 h 后, 用 TBST 在室温下摇床上洗 3 次, 每次 10 min, 进行 X 光片曝光, 将胶片进行扫描或拍照, 用凝胶图象处理系统分析目标带。

**1.4 统计学处理** 统计学分析应用 SPSS10.0 统计软件完成。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK- $q$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

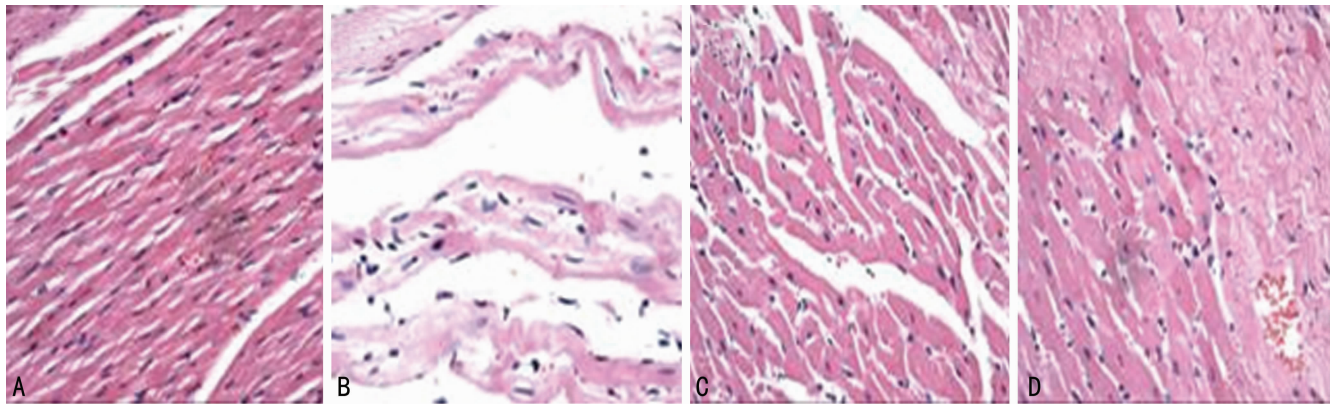
**2.1 各组大鼠二维超声心动图比较** 与对照组相比, ISO 组大鼠心脏的 LVEDD 明显变大, LVEF 明显减退( $P < 0.01$ )。BH 组、AL 组较 ISO 组各项指标均显著改善( $P < 0.05$ )。与 BH 组相比, AL 组各项指标均显著改善( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 各组大鼠二维超声心动图比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)	FS(%)
对照组	4.22 $\pm$ 0.38	2.58 $\pm$ 0.30	83.40 $\pm$ 4.92	47.34 $\pm$ 5.02
BH 组	5.85 $\pm$ 0.26 <sup>b</sup>	3.68 $\pm$ 0.33 <sup>b</sup>	69.60 $\pm$ 2.40 <sup>b</sup>	32.20 $\pm$ 3.55 <sup>b</sup>
AL 组	5.02 $\pm$ 0.26 <sup>bc</sup>	2.98 $\pm$ 0.61 <sup>bc</sup>	75.38 $\pm$ 0.64 <sup>bc</sup>	38.28 $\pm$ 0.31 <sup>bc</sup>
ISO 组	6.76 $\pm$ 0.58 <sup>cd</sup>	4.94 $\pm$ 0.29	50.22 $\pm$ 5.41 <sup>cd</sup>	26.60 $\pm$ 3.35

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 对 ISO 组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与 BH 组比较。

**2.2 各组大鼠心肌病理切片比较** 心脏组织学检测和结果: ISO 组心脏表面偏暗, 颜色暗紫; 对照组心脏表面光滑, 颜色红润。HE 染色光镜下示: ISO 组大鼠心肌细胞肥大, 部分心肌细胞有嗜酸变性和(或)坏死, 病变呈灶性或弥散性分布, 主要位于左心室壁, 部分大鼠心肌间质结缔组织增生, 增生的结缔组织呈条索状; BH 组心肌组织病理损伤明显轻于 ISO 组; 与 BH 组相比, AL 组心肌细胞水肿、肥大程度减轻, 细胞形态接近于正常细胞; 对照组心肌细胞大小正常, 排列整齐, 见图 1。



A: 对照组; B: ISO 组; C: BH 组; D: AL 组。

图 1 各组大鼠心肌病理切片(HE $\times$ 100)

表 2 4 周末各组大鼠心脏指数、PRA、Ang II 比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	心脏指数(mg/g)	PRA( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	AngII(ng/L)
对照组	2.26 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	1.22 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	1.22 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>
BH 组	3.86 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	3.50 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	5.50 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>
AL 组	3.08 $\pm$ 0.05 <sup>ab</sup>	2.36 $\pm$ 0.12 <sup>ab</sup>	4.16 $\pm$ 0.12 <sup>ab</sup>
ISO 组	4.98 $\pm$ 0.12	5.52 $\pm$ 0.29	8.73 $\pm$ 0.25

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与 ISO 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与 BH 组比较。

**2.3 各组大鼠心脏指数、PRA、Ang II 比较** 各组大鼠心脏质量等指数比较: 对照组、BH 组、AL 组大鼠心脏指数、PRA、Ang II 较 ISO 组明显降低( $P < 0.01$ ); 与 BH 组相比, AL 组大鼠心脏指数、PRA、Ang II 明显降低( $P < 0.01$ ), 见表 2。

**2.4 各组大鼠 MMPs、TIMP 及 MMPs/TIMP 比值** 各组大鼠 MMPs、TIMP 及 MMPs/TIMP 比值比较: 对照组、BH 组、AL 组大鼠 MMPs、MMPs/TIMP 较 ISO 组低( $P < 0.01$ ); 与 BH 组相比, AL 组大鼠 MMPs、MMPs/TIMP 明显降低( $P < 0.01$ ), 见表 3、图 2。

表 3 4 周末各组大鼠 MMPs、TIMP 及 MMPs/TIMP 比值比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	MMPs(mmol/L)	TIMP(mmol/L)	MMPs/TIMP
对照组	0.26±0.13 <sup>a</sup>	2.43±1.13	0.16±0.16 <sup>a</sup>
BH 组	0.76±0.12 <sup>a</sup>	1.37±0.41	0.53±0.47 <sup>a</sup>
AL 组	0.49±0.25 <sup>ab</sup>	1.86±0.22	0.31±0.12 <sup>ab</sup>
ISO 组	1.13±0.67	0.69±0.31	1.71±0.37

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与 ISO 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与 BH 组比较。

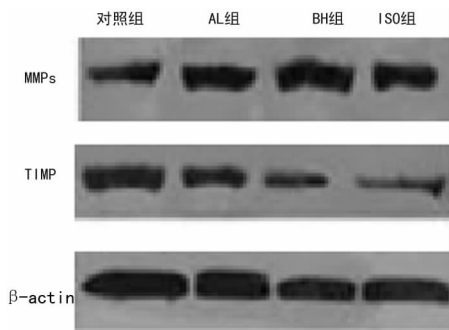


图 2 各组大鼠 MMPs、TIMP 浓度比较

### 3 讨论

血液中儿茶酚胺水平的升高,可导致心肌收缩力增强,心率加快,外周血管收缩,在心力衰竭的早期阶段可部分代偿血流动力学的异常,但交感神经张力持续过度增高,可引起一系列的不良反应如:心肌代谢增加致血氧消耗明显增加,心肌  $\beta$  受体密度下调致心肌收缩力下降,外周血管的收缩致心脏后负荷过重,室壁应力增加和组织灌注不足,直接的心肌毒性作用,激活 PAAS,进一步加重外周血管收缩及水钠潴留,最终引起心室的重构。

心室重构是心力衰竭发生、发展过程的重要环节,MMPs 是一类对细胞外基质成分(ECM)有特异降解作用的蛋白水解酶,MMPs 通过调节 ECM 的降解对抑制心室的重构具有重要作用<sup>[5-6]</sup>,TIMP 是具有抑制 MMPs 活性的一组多功能因子家族,可与 TIMP 以 1:1 的比例形成 MMP-TIMP 复合体,从而阻断 MMP 与底物结合,抑制 MMP 的活性,降低胶原的降解,随着左室扩大和功能障碍的发展,心肌 MMPs 的表达水平呈时间依赖性增加,同时伴有细胞外基质结构和成分的改变,MMPs/TIMPs 这一胶原降解系统比例失调可造成心肌中胶原合成降解代谢紊乱并导致心肌发生纤维化<sup>[7]</sup>,心力衰竭时血清中去甲肾上腺素、Ang II 增加,导致重构心肌内 MMPs 的合成增多,导致心肌内 MMPs 和 TIMPs 的不平衡,即 MMP 活性增高,而 TIMP 活性却不增加,本实验结果显示 ISO 组 MMPs/TIMPs 比值明显高于对照组、BH 组、AL 组,与 BH 组相比,AL 组心肌 MMPs 蛋白表达更低,MMPs/TIMPs 比值下降,这与 AL 较 BH 更充分抑制 PRA、Ang II 水平有关<sup>[8-9]</sup>,相关研究证实<sup>[10]</sup>,Ang II 从 ACE 经典途径生成仅占 30%~40%,有 60%~70% 是从旁路生成,而 ACEIS 并不能抑制旁路生成的血管紧张素导致 PRA、Ang II 抑制的不充分,目前流行病学调查表明 PRA、Ang II 水平与心血管疾病密切相关,同时亦有研究表明高水平 PRA 的冠心病患者其心力衰竭发生的风险明显增加<sup>[11-12]</sup>,并且一些临床试验分析也表明在心力衰竭的患者中,高水平的 PRA 是患者死亡的重要独立预测指标<sup>[13-14]</sup>,其原因可能与 ACEI 使用后导致血浆的 Ang II 产生减

少,受 Ang II 负反馈的影响,肾素的释放明显增加,PRA 明显增加,本实验也证实阿利吉伦干预组大鼠的 PRA、Ang II 水平较 BH 组要明显降低( $P<0.01$ ),血浆 PRA、Ang II 水平的升高最终导致心血管疾病明显增加。

AL 组、BH 组的心脏超声示 LVEDD、LVESD 明显小于 ISO 组,LVEF 和 FS 高于 ISO 组,心肌的病理改变轻于 ISO 组,与 BH 组相比 AL 组大鼠在心室重构改善方面明显改善,上述结果显示 BH、AL 长期治疗可以改善左室重构和心功能,对心力衰竭具有良好的治疗作用,而 AL 在改善心室重构、心功能方面要优于 BH。

综上所述,直接肾素抑制剂 AL 由于更充分抑制血浆 PRA、Ang II 水平,因此可能更加降低重构心肌内 MMPs 的合成,抑制心肌纤维化的发生,在抑制心室重构、改善心功能上能发挥重要作用。

### 参考文献

- [1] Mochel JP1, Peyrou M, Fink M, et al. Capturing the dynamics of systemic Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) peptides heightens the understanding of the effect of benazepril in dogs[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2013, 36(2):174-180.
- [2] 黄震华. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗心力衰竭作用的比较:目前的观点[J]. 国外医学:内科学分册, 2000, 27(11):465-468.
- [3] De silva L, weir MR. ReIIin inhibition and microalbuminuria development; meallingfm predictor of kidney disease progression[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19: 437-443.
- [4] Riccioni G. Aliskiren in the treatment of hypertension and organ damage[J]. Cardiovasc Ther, 2011, 29(1):77-87.
- [5] Sackner-Bernstein JD. The myocardial matrix and the development and progression of ventricular remodeling[J]. Curr Cardiol Rep, 2000, 2(2):112-119.
- [6] Lee RT1, Lammerding J. Signaling pathways that influence extracellular remodeling[J]. J Card Fail, 2002, 8(6): 339-343.
- [7] Khadjavi A, Valente E, Giribaldi G, et al. Involvement of p38 MAPK in haemozoin-dependent MMP-9 enhancement in human monocytes[J]. Cell Biochem Funct, 2013, 32(1):5-15.
- [8] Ohsawa M, Tamura K, Kanaoka T, et al. Addition of aliskiren to Angiotensin receptor blocker improves ambulatory blood pressure profile and cardiorenal function better than addition of benazepril in chronic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(8):15361-15375.
- [9] Rajagopalan S, Bakris GL, Abraham WT, et al. Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies[J]. Hypertension, 2013, 62(3):444-449.
- [10] Campbell DJ1, Woodward M, Chalmers JP, et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease[J]. Circulation, 2005, 112(1):110-116.

胞表面的 ATR1 $\alpha$  基因和蛋白的表达,心肌肥厚的相关基因 ANP、 $\beta$ -MHC 的表达明显减少,心肌细胞表面积也明显减少,提示 miR-155 过表达可能通过下调 ATR1 $\alpha$  表达进而达到改善心肌肥大的作用。Cheng 等<sup>[9]</sup>通过 miR-155 过表达干预严重子痫患者的体外培养脐静脉内皮细胞,观察到 miR-155 过表达可明显下调 AT1R 基因和蛋白水平的表达;这与本研究观察结果是相似的。研究还发现,对于未给以 Ang II 刺激诱导的肥厚心肌细胞,miR-155 过表达或者抑制表达均未表现出对 ATR1 $\alpha$  显著的调节作用,也未表现出显著的改变心肌细胞肥大标记物  $\beta$ -MHC、ANP 表达及改变心肌细胞表面积的作用,提示 miR-155 对正常心肌细胞和肥大心肌细胞 ATR1 $\alpha$ 、 $\beta$ -MHC、ANP 基因的调控具有时间分布的差异。Lunde 等<sup>[10]</sup>使用 miR 基因芯片方法检测主动脉缩窄心肌肥大大鼠模型心肌中 miR 表达时发现在主动脉缩窄造模后的 1~14 d 均不能检测到 miR-155 表达,在 14 d 后心肌肥厚程度较明显时才能检测到 miR-155 表达,与本研究的推测一致;提示 miR-155 主要在心肌肥大的晚期调控中发挥作用。

Heymans 等<sup>[11]</sup>、Seok 等<sup>[12]</sup>发现 miR-155 过表达可通过多种途径促进心肌肥大和心力衰竭发生,沉默 miR-155 则改善心肌肥大,与本研究的结果不一致。分析可能与 miR 对细胞功能的调节过程往往涉及多个信号通路,且多个 miR 参与其中,miR 之间也存在调节网络,其调节受到多因素的调控<sup>[13]</sup>;而动物模型的差异导致不同信号通路的激活不同,得到不一致的结果,本研究拟进一步在不同心肌肥厚的动物模型中验证 miR-155 对心肌肥厚的具体作用及探讨其涉及的调节通路。因此,通过本研究可证实 miR-155 能够有效抑制 ATR1 $\alpha$  基因和蛋白水平的表达,抑制由 Ang II 介导的心肌肥大。因此 miR-155 可作为高血压心肌肥大的调控靶点进一步进行深入研究。

#### 参考文献

- [1] Savoia C, Burger D, Nishigaki N, et al. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e11.
- [2] Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology[J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 336-342.
- [3] Da Costa Martins PA, De Windt LJ. MicroRNAs in control of cardiac hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4): 563-572.
- [4] Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, et al. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(6): 497-505.
- [5] Blanco RR, Austin H, Vest RN, et al. Angiotensin receptor type 1 single nucleotide polymorphism 1166A/C is associated with malignant arrhythmias and altered circulating miR-155 levels in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(9): 717-723.
- [6] Zheng L, Xu CC, Chen WD, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression and phenotypic differentiation in vascular adventitial fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4): 483-488.
- [7] Xu Y, Hu X, Wang L, et al. Preconditioning via angiotensin Ttype 2 receptor activation improves therapeutic efficacy of bone marrow mononuclear cells for cardiac repair[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82997.
- [8] Ono K, Kuwabara Y, Han J. MicroRNAs and cardiovascular diseases[J]. *FEBS J*, 2011, 278(10): 1619-1633.
- [9] Cheng W, Liu T, Jiang F, et al. microRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3): 393-399.
- [10] Lunde IG, Kvaloy H, Austbo B, et al. Angiotensin II and norepinephrine activate specific calcineurin-dependent NFAT transcription factor isoforms in cardiomyocytes[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 111(5): 1278-1289.
- [11] Heymans S, Corsten MF, Verhesen W, et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure[J]. *Circulation*, 2013, 128(13): 1420-1432.
- [12] Seok HY, Chen J, Kataoka M, et al. Loss of microRNA-155 protects the heart from pathological cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1585-1595.
- [13] Wu G, Huang ZP, Wang DZ. MicroRNAs in cardiac regeneration and cardiovascular disease[J]. *Sci China Life Sci*, 2013, 56(10): 907-913.

(收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-04-03)

(上接第 2889 页)

- [11] McInnes GT. Renin inhibition: the holy grail of renin-angiotensin system blockade? [J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21(10): 766-769.
- [12] Barrios V, Escobar C. Aliskiren in the management of hypertension[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10(6): 349-358.
- [13] Tran HA, Schwartzbard A, Weintraub HS. Role of RAAS Inhibition in the Prevention of Cardiovascular Disease [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2011, 13(4): 279-288.
- [14] De Silva L, Weir MR. Renin inhibition and microalbuminuria development: meaningful predictor of kidney disease progression[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010, 19(5): 437-443.

(收稿日期:2015-01-11 修回日期:2015-03-30)