

## • 综述 •

# 转化生长因子 $\beta$ /Smads 信号通路激活致心房颤动相关机制的研究进展

梁宇明，何燕

**【摘要】** 心房颤动是临床常见的持续性心律失常类型之一，可引发血管栓塞及加重心力衰竭，增加患者住院率及病死率。心肌纤维化是心脏结构重构的特征性改变，可通过导致心脏传导障碍和心室顺应性下降而引发心房颤动。转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) /Smads 信号通路是 TGF- $\beta$  致心肌纤维化的主要通路，在心房颤动发生发展过程中发挥着重要作用，而某些特定激素、基因 受体及炎性因子等与 TGF- $\beta$  /Smads 信号通路激活密切相关。本文综述了 TGF- $\beta$  /Smads 信号通路激活致心房颤动的相关机制，以期为寻找心房颤动的治疗新靶点提供参考。

**【关键词】** 心房颤动；转化生长因子  $\beta$ ；Smad 蛋白质类；信号通路；心肌纤维化；综述

**【中图分类号】** R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.024

梁宇明，何燕. 转化生长因子  $\beta$  /Smads 信号通路激活致心房颤动相关机制的研究进展 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (5) : 117-120. [www.syxnf.net]

LIANG Y M, HE Y. Research progress on related mechanism of atrial fibrillation caused by activation of TGF- $\beta$  /Smads signaling pathway [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (5) : 117-120.

## Research Progress on Related Mechanism of Atrial Fibrillation Caused by Activation of TGF- $\beta$ /Smads Signaling Pathway LIANG Yuming, HE Yan

Department of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: HE Yan, E-mail: hyxjwxy@126.com

**【Abstract】** Atrial fibrillation (AF) is one of common continuous arrhythmias on clinic, which may increase the hospitalization rate and mortality through vascular embolism and aggravating severity of heart failure. Myocardial fibrosis is the characteristic change of cardiac structural remodeling, which may lead to AF by cardiac conduction disorders and decreasing the ventricular compliance. Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) /Smads signaling pathway is the main pathway of TGF- $\beta$ -induced myocardial fibrosis, and it plays an important role in the occurrence and development of AF, some specific hormones, genes, receptors and inflammatory factors are closely related to the activation of TGF- $\beta$  /Smads signaling pathway. This paper reviewed the related mechanism of AF caused by activation of TGF- $\beta$  /Smads signaling pathway, in order to provide a reference for finding new therapeutic targets of AF.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Transforming growth factor beta; Smad proteins; Signaling pathway; Myocardial fibrosis; Review

心房颤动是临床常见的心律失常类型之一，其可导致缺血性脑卒中发生风险升高 5 倍，且致残率及致死率均较高<sup>[1-2]</sup>。目前，全球范围内约有 3 350 万例心房颤动患者，预计到 2060 年将再增加两倍<sup>[3-4]</sup>。近年来随着全球人口老龄化进程加剧及心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病患者数量增加，心房颤动发病率呈现持续增长趋势，已成为潜在的全球性健康问题。心肌纤维化是心脏结构重构的特征性改变，其可导致心脏传导障碍，进而诱发心房颤动<sup>[5-6]</sup>。转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 是公认的心肌纤维化治疗靶标<sup>[7]</sup>，其导致

心肌纤维化的机制主要是 TGF- $\beta$  /Smads 信号通路激活。笔者通过检索国内外相关文献，综述了 TGF- $\beta$  /Smads 信号通路激活致心房颤动的相关机制，旨在为寻找新的心房颤动治疗靶点提供参考。

### 1 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路

1.1 TGF- $\beta$  TGF- $\beta$  是由一类结构及功能相关的多肽生长因子组成，是 TGF- $\beta$  超家族成员之一，其主要有 TGF- $\beta$  1、TGF- $\beta$  2、TGF- $\beta$  3、TGF- $\beta$  4 及 TGF- $\beta$  5 5 种亚型<sup>[8]</sup>。目前在哺乳动物中仅发现 TGF- $\beta$  1、TGF- $\beta$  2、TGF- $\beta$  3 3 种亚型，其中 TGF- $\beta$  1 在体细胞系中所占比例最高、分布最广、生物活性最强<sup>[9-10]</sup>。既往研究表明，TGF- $\beta$  可调节细胞增殖、分化、凋亡、迁移及免疫反应等多种生物学进程<sup>[11]</sup>，此外其还与肿瘤、组织纤维化及结缔组织疾病等的发病机制密切相

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81760061）

530021 广西壮族自治区南宁市，广西医科大学第一附属医院老年心内科

通信作者：何燕，E-mail: hyxjwxy@126.com

关<sup>[12]</sup>。因此, TGF-β 在生物生长发育及疾病发生发展过程中具有不可忽视的作用。

**1.2 TGF-β 受体** TGF-β 受体是广泛分布于细胞表面的跨膜糖蛋白, 主要作用是在细胞外与 TGF-β 结合。目前, 与 TGF-β /Smads 信号通路有关的 TGF-β 受体有 3 种, 分别为转化生长因子 β I 型受体 (TGF-β R I)、转化生长因子 β II 型受体 (TGF-β R II) 及转化生长因子 β III 型受体 (TGF-β R III)。

**1.3 Smads 蛋白** Smads 蛋白亚家族 Smad 是 Mad 和 Sma 蛋白及其类似物的统称, 也是 TGF-β /Smads 信号通路中 TGF-β 的重要底物, 其主要作用是将 TGF-β 信号由细胞外传送到细胞内。目前发现的哺乳动物细胞中的 Smads 蛋白至少有 8 种, 根据其功能和结构主要分为以下 3 类: (1) 共同介导型 Smad (co-Smad), 包括 Smad4, 主要作用是辅助 TGF-β /Smads 信号通路的胞内转导; (2) 受体激活型 Smad (R-Smad), 包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5 及 Smad8, 主要作用是活化 TGF-β /Smads 信号通路的胞内转导; (3) 抑制型 Smad (I-Smad), 包括 Smad6、Smad7, 主要作用是抑制 TGF-β /Smads 信号通路的胞内转导。TGF-β /Smads 信号通路中各种类型 Smads 分子通过精密协调及相互配合共同发挥 TGF-β 的生物学效应。

**1.4 TGF-β /Smads 信号通路激活** TGF-β 活化后首先与细胞膜上的 TGF-β R II 结合形成二聚体, 二聚体再与 TGF-β R I 结合形成三聚体, 三聚体形成后若激活 R-Smad 则促进 TGF-β /Smads 信号通路转导, 若激活 I-Smad 则抑制 TGF-β /Smads 信号通路转导<sup>[13]</sup>。

## 2 TGF-β /Smads 信号通路致器官纤维化机制

TGF-β /Smads 信号通路激活后的生物学效应与信号通路转导过程中激活的 Smad 蛋白种类密切相关。目前研究证实, Smad2、Smad3、Smad4 可促进器官纤维化<sup>[14]</sup>, 而 Smad7 则可抑制器官纤维化<sup>[15]</sup>, 因此 TGF-β /Smads 信号通路主要激活 R-Smad 则可促进 TGF-β /Smads 信号通路转导, TGF-β 表达上调, 进而促进器官纤维化; 若主要激活 I-Smad 则抑制 TGF-β /Smads 信号通路转导, TGF-β 表达下调, 进而抑制器官纤维化。YU 等<sup>[16]</sup>研究证实, 利用微小 RNA (miRNA) 转染技术可引起心肌细胞 TGF-β 表达上调, 导致 I 型胶原 (Col-I)、III 型胶原 (Col-III) 过度表达, 细胞外基质过度沉积, 进而引发心肌纤维化。另有研究表明, TGF-β /Smads 信号通路可刺激心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 促使具有较强致心肌纤维化能力的胶原蛋白分泌, 进而导致心肌纤维化<sup>[17-18]</sup>。

## 3 TGF-β /Smads 信号通路与心房颤动的关系

SCRIDON 等<sup>[19]</sup>研究表明, 心房纤维化可增强心肌组织电兴奋离散度, 促使折返形成, 心房结构重塑及电重塑共同促进心房颤动的发生及维持。POLEJAEVA 等<sup>[20]</sup>在山羊心房颤动模型中发现, 心肌细胞过度表达 TGF-β 1 时心房纤维化明显、P 波延长, 心房颤动易感性增加。CHEN 等<sup>[21]</sup>通过研究心房颤动小鼠模型证实, TGF-β /Smads 信号通路参与心房颤动的心肌纤维化。TIAN 等<sup>[22]</sup>研究结果显示, TGF-β 1 是

心房颤动复发的主要危险因素, 提示 TGF-β /Smads 信号通路激活导致 TGF-β 1 表达上调, 进而增加心房颤动复发风险。上述研究表明, TGF-β /Smads 信号通路激活可促进 TGF-β 过度表达, 导致细胞外基质过度沉积, 引起心肌纤维化, 促使心脏传导障碍, 进而参与心房颤动的发生发展。

## 4 TGF-β /Smads 信号通路激活致心房颤动相关机制

TGF-β /Smads 信号通路激活致心房颤动的主要机制为 TGF-β R I、TGF-β R II 和 R-Smad、I-Smad 蛋白调控及激活 TGF-β /Smads 信号通路, 进而参与心房颤动的发生及维持。

### 4.1 TGF-β R I、TGF-β R II 调控

**4.1.1 肾素血管紧张素 II (Ang II)** Ang II 与心血管疾病密切相关。WANG 等<sup>[23]</sup>研究表明, Ang II 可通过下调 miRNA-27b 表达而促使 TGF-β R I 中 ALK5 活性增加, 导致 TGF-β /Smads 信号通路激活, TGF-β 过度表达引起心肌纤维化, 进而导致心房颤动的发生及维持。另有研究指出, Ang II 可通过 TGF-β /Smads 信号通路而下调心肌缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 的表达<sup>[24]</sup>, 而 Cx43 表达下调可缩短心房有效不应期, 进而促进心房颤动的发生及维持<sup>[25]</sup>。

**4.1.2 miRNA** miRNA 在心血管疾病中具有不可忽视的作用。既往研究证实, miRNA-590 通过调控 TGF-β R II 表达而对 TGF-β /Smads 信号通路进行调节, 进而发挥抗纤维化作用<sup>[26]</sup>。动物实验表明, 尼古丁通过降低犬心房 miRNA-590 含量而促使 TGF-β R II 表达增加, 进而激活 TGF-β /Smads 信号通路并导致犬心房颤动易感性增加<sup>[27]</sup>。

### 4.2 R-Smad 蛋白调控

**4.2.1 TGF-β R III** TGF-β R III 是一种膜锚定蛋白多糖, 同时其作为 TGF-β /Smads 信号通路的辅助受体而广泛表达于多种细胞, 因此 TGF-β R III 对 TGF-β /Smads 信号通路的调节至关重要。研究表明, 在自发性高血压大鼠中, TGF-β R III 可通过自身的短合成肽 P114 而抑制 TGF-β 引起的磷酸化 Smad2、Col-I mRNA 表达<sup>[28]</sup>。方曙等<sup>[29]</sup>研究表明, 心房颤动患者心房组织 TGF-β R III mRNA 及蛋白表达下调, 提示 TGF-β R III 可能参与心房颤动的发生及维持机制。上述研究表明, TGF-β R III 可能通过调控 Smad2 蛋白而调节 TGF-β /Smads 信号通路, 进而参与心房颤动的发生及维持。

**4.2.2 NLRP3 炎性小体** NLRP3 炎性小体是机体固有免疫的重要组成部分, 其被细胞相关信号激活后可通过调控下游关键效应分子而引发炎性反应, 最终导致局部或全身炎症反应。既往研究表明, TGF-β 是 NLRP3 炎性小体的下游因子<sup>[30]</sup>; NLRP3 炎性小体与 Smad2/3 磷酸化有关, 其介导的炎性反应与心房颤动密切相关<sup>[31-32]</sup>。上述研究表明, NLRP3 炎性小体可能通过调控 Smad2/3 而激活 TGF-β /Smads 信号通路, 上调 TGF-β 的表达, 进而参与心房颤动的发生, 但具体机制仍有待进一步深入研究。

**4.2.3 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NOX4)** NOX4 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶的主要形式, 与心血管疾病的发生密切相关。YEH 等<sup>[33]</sup>研究发现, NOX4 可通过调节 Smad3 而激活 TGF-β /Smads 通路, 并增强心肌成纤维细胞对 TGF-β 的敏感性, 促进心房纤维化形成, 进

而引发心房颤动。

**4.2.4  $\alpha$ -辅基蛋白-2 ( $\alpha$ -Actinin-2)**  $\alpha$ -Actinin-2 表达上调与心脏结构重构有关。ZHANG 等<sup>[34]</sup>研究表明, 继发于风湿性心脏病的心房颤动患者心房组织中  $\alpha$ -Actinin-2、Smad2 表达增加, 心房结构重构, 且 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路介导的心房纤维化也与心房结构重构有关, 提示  $\alpha$ -Actinin-2 可能参与 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路诱导的心房纤维化机制。

**4.3 I-Smad 蛋白调控** 尿羟基脯氨酸 (HYP) 是胶原蛋白的组成部分, 可准确反映心肌胶原代谢情况。有研究表明, HYP 含量越高则心房颤动兔心肌纤维化程度越重, Smad7 表达越低<sup>[35]</sup>, 因此 HYP 可能通过参与调控 Smad7 的表达而促进心肌纤维化及心房颤动的发生。

## 5 TGF- $\beta$ 干预效果

近年来随着临床对 TGF- $\beta$  研究深入, TGF- $\beta$  已成为公认的器官纤维化治疗靶标<sup>[7]</sup>, 且关于干预 TGF- $\beta$  表达而减轻器官纤维化的研究报道逐渐增多。GIANNETTA 等<sup>[36]</sup>采用西地那非治疗糖尿病心肌病患者, 结果显示, 西地那非可有效降低糖尿病心肌病患者 TGF- $\beta$  水平, 并改善患者左心室收缩功能, 提示下调 TGF- $\beta$  的表达可减轻心肌纤维化; 但 BIERIE 等<sup>[37]</sup>研究表明, 下调或阻断 TGF- $\beta$  的表达可能与乳腺癌患者预后不良有关。由于 TGF- $\beta$  主要通过 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路发挥生物学调节作用, 因此研究 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路中每个因子的作用有助于精准调控 TGF- $\beta$  的表达, 为有效治疗器官纤维化奠定理论基础。

## 6 小结与展望

TGF- $\beta$ /Smads 信号通路激活可促进心肌纤维化, 引起心脏结构重构及电重构, 进而导致心房颤动, 而 Ang II、miRNA、TGF- $\beta$ R III、NLRP3 炎性小体、 $\alpha$ -Actinin-2、NOX4 及 HYP 的表达均与 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路激活密切相关。随着科学技术不断进步, 未来可能通过调节心脏组织中 Ang II、miRNA、TGF- $\beta$ R III、NLRP3 炎性小体、 $\alpha$ -Actinin-2、NOX4 及 HYP 的表达而精确调控 TGF- $\beta$  的表达, 进而缓解心肌纤维化, 降低心房颤动发病率, 为防治心房颤动提供新的治疗靶点。

## 参考文献

- [1] SIRISH P, LI N, TIMOFEEV V, et al. Molecular mechanisms and new treatment paradigm for atrial fibrillation [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016, 9 (5) : e003721. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003721.
- [2] SON M K, LIM N K, KIM H W, et al. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort [J]. PLoS One, 2017, 12 (6) : e0179687. DOI: 10.1371/journal.pone.0179687.
- [3] KRIJTHE B P, KUNST A, BENJAMIN E J, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (35) : 2746–2751. DOI: 10.1093/euroheartj/eht280.
- [4] CHUGH S S, HAVMOELLER R, NARAYANAN K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study [J]. Circulation, 2014, 129 (8) : 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [5] NATTEL S, HARADA M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (22) : 2335–2345. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.
- [6] YUE Z, ZHANG Y, XIE J, et al. Transient receptor potential (TRP) channels and cardiac fibrosis [J]. Curr Top Med Chem, 2013, 13 (3) : 270–282.
- [7] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12 (6) : 325–338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
- [8] SANTIBÁÑEZ J F, QUINTANILLA M, BERNABEU C. TGF- $\beta$ /TGF- $\beta$  receptor system and its role in physiological and pathological conditions [J]. Clin Sci, 2011, 121 (6) : 233–251. DOI: 10.1042/CS20110086.
- [9] AUPPERLE H, BALDAUF K, MÄRZ I. An immunohistochemical study of feline myocardial fibrosis [J]. J Comp Pathol, 2011, 145 (2/3) : 158–173. DOI: 10.1016/j.jcpa.2010.12.003.
- [10] FUNKENSTEIN B, OLEKH E, JAKOWLEW S B. Identification of a novel transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ 6) gene in fish: regulation in skeletal muscle by nutritional state [J]. BMC Mol Biol, 2010, 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2199-11-37.
- [11] LI Y X, RUN L, SHI T, et al. CTRP9 regulates hypoxia-mediated human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis and migration via TGF- $\beta$ 1/ERK1/2 signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490 (4) : 1319–1325. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.020.
- [12] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8 (5) : a021873. DOI: 10.1101/cshperspect.a021873.
- [13] SCHMIEDER B, HILL C S. TGFbeta-SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8 (12) : 970–982. DOI: 10.1038/nrm2297.
- [14] MENG X M, HUANG X R, XIAO J, et al. Disruption of Smad4 impairs TGF- $\beta$ /Smad3 and Smad7 transcriptional regulation during renal inflammation and fibrosis in vivo and in vitro [J]. Kidney Int, 2012, 81 (3) : 266–279. DOI: 10.1038/ki.2011.327.
- [15] ZHOU X, ZANG X, PONNUSAMY M, et al. Enhancer of zeste homolog 2 inhibition attenuates renal fibrosis by maintaining smad7 and phosphatase and tensin homolog expression [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27 (7) : 2092–2108. DOI: 10.1681/ASN.2015040457.
- [16] YU B, LI W, AL F, et al. MicroRNA-33a deficiency inhibits proliferation and fibrosis through inactivation of TGF- $\beta$ /Smad pathway in human cardiac fibroblasts [J]. Pharmazie, 2017, 72 (8) : 456–460. DOI: 10.1691/ph.2017.7561.
- [17] 兰蓓蓓, 王娟娟, 邵联波, 等. 间充质干细胞来源的外泌体通

- 过 TGF- $\beta$  1/Smad2/3 信号通路抑制高糖诱导的成纤维细胞转分化 [J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39 (7) : 916-925.
- [18] NAGPAL V, RAI R, PLACE A, et al. Abstract 199: Specific MicroRNAs Regulate Cardiac Fibroblast-to-Myofibroblast Transition And Fibrosis [J]. Circulation Research, 2014, 115: A199.
- [19] SCRIDON A, TABIB A, BARRÈS C, et al. Left atrial endocardial fibrosis and intra-atrial thrombosis – landmarks of left atrial remodeling in rats with spontaneous atrial tachyarrhythmias [J]. Rom J Morphol Embryol, 2013, 54 (2) : 405-411.
- [20] POLEJAEVA I A, RANJAN R, DAVIES C J, et al. Increased susceptibility to atrial fibrillation secondary to atrial fibrosis in transgenic goats expressing transforming growth factor- $\beta$  1 [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, 27 (10) : 1220-1229. DOI: 10.1111/jce.13049.
- [21] CHEN X, XU J, JIANG B, et al. Bone Morphogenetic Protein-7 Antagonizes Myocardial Fibrosis Induced by Atrial Fibrillation by Restraining Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) /Smads Signaling [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 3457-3468. DOI: 10.12659/msm.897560.
- [22] TIAN Y, WANG Y, CHEN W, et al. Role of serum TGF- $\beta$  1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (51) : e9210. DOI: 10.1097/MD.00000000000009210.
- [23] WANG Y, CAI H, LI H, et al. Atrial overexpression of microRNA-27b attenuates angiotensin II-induced atrial fibrosis and fibrillation by targeting ALK5 [J]. Hum Cell, 2018, 31 (3) : 251-260. DOI: 10.1007/s13577-018-0208-z.
- [24] 侯婧瑛, 周长青, 郑韶欣, 等. TGF- $\beta$  1/Smad 通路在血管紧张素Ⅱ下调缝隙连接蛋白43表达中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (10) : 1729-1736. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.10.001.
- [25] LUO B, YAN Y, ZENG Z, et al. Connexin 43 reduces susceptibility to sympathetic atrial fibrillation [J]. Int J Mol Med, 2018, 42 (2) : 1125-1133. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3648.
- [26] 高辉, 成威. microRNA-590 在心肌梗死后纤维化中的作用 [J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30 (12) : 1099-1103. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2014.12.023.
- [27] 张勇. microRNA 介导尼古丁所致心房颤动的分子机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2009.
- [28] HERMIDA N, LÓPEZ B, GONZÁLEZ A, et al. A synthetic peptide from transforming growth factor-beta1 type III receptor prevents myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats [J]. Cardiovasc Res, 2009, 81 (3) : 601. DOI: 10.1093/cvr/cvn315.
- [29] 方曙, 钟国强, 蒋智渊, 等. 转化生长因子- $\beta$  III型受体在心房颤动心肌纤维化表达 [J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32 (6) : 555-558. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2016.06.006.
- [30] LI Y, ZHENG J Y, LIU J Q, et al. Succinate/NLRP3 inflammasome induces synovial fibroblast activation: therapeutic effects of clematichinenoside AR on arthritis [J]. Front Immunol, 2016, 7: 532. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00532.
- [31] LECH M, LORENZ G, KULKARNI O P, et al. NLRP3 and ASC suppress lupus-like autoimmunity by driving the immunosuppressive effects of TGF- $\beta$  receptor signalling [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (12) : 2224-2235. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205496.
- [32] 舒成霖, 何燕. NLRP3 炎症小体对心力衰竭后心律失常的影响 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (10) : 1025-1027. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.018.
- [33] YEH Y H, KUO C T, CHANG G J, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 mediates the differential responsiveness of atrial versus ventricular fibroblasts to transforming growth factor- $\beta$  [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6 (4) : 790-798. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000338.
- [34] ZHANG L, ZHANG N, TANG X, et al. Increased  $\alpha$ -Actinin-2 Expression in the Atrial Myocardium of Patients with Atrial Fibrillation Related to Rheumatic Heart Disease [J]. Cardiology, 2016, 135 (3) : 151-159. DOI: 10.1159/000446362.
- [35] ZHAO Y, GU T X, ZHANG G W, et al. Losartan affects the substrate for atrial fibrillation maintenance in a rabbit model [J]. Cardiovasc Pathol, 2013, 22 (5) : 383-388. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.02.005.
- [36] GIANNETTA E, ISIDORI A M, GALEA N, et al. Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5a improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging [J]. Circulation, 2012, 125 (19) : 2323-2333. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063412.
- [37] BIERIE B, CHUNG C H, PARKER J S, et al. Abrogation of TGF- $\beta$  signaling enhances chemokine production and correlates with prognosis in human breast cancer [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (6) : 1571-1582. DOI: 10.1172/JCI37480.

(收稿日期: 2019-01-20; 修回日期: 2019-05-20)

(本文编辑: 谢武英)