

血管紧张素 与肝纤维化

李 乾,张桂英,李新华

李乾,张桂英,李新华,中南大学湘雅医院消化内科 湖南省长沙市 410008
项目负责人:张桂英,410008,湖南省长沙市,中南大学湘雅医院消化内科.
liqian0816@hotmail.com
电话:0731-4327249
收稿日期:2002-06-12 接受日期:2002-07-09

摘要

局部血管紧张素 与组织纤维化和/或重构过程有关,肝星状细胞可表达血管紧张素 受体,故血管紧张素 与肝纤维化的形成关系密切.血管紧张素 通过促进肝星状细胞发生,影响转化生长因子 β 、基质金属蛋白酶及其组织抑制物的合成、活化,参与肝纤维化形成.本文就细胞因子、肝星状细胞、基质金属蛋白酶及其组织抑制物在肝纤维化过程中的作用及与血管紧张素 的关系研究进展作一综述.

李乾,张桂英,李新华. 血管紧张素 与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2003;11(3):334-337
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/334.htm>

0 引言

血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)通过血管收缩和钠潴留来维持血压和体内液环境的血流动力学作用早以得到证实^[1];Ang 尚有上调细胞因子、促进细胞增生和调节细胞外基质代谢等非血流动力学作用^[2],其在心、肾和肝纤维化形成过程中可能具有重要作用.临床在使用血管紧张转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)和 AngII 受体拮抗剂过程中发现,二者均存在抗心、肾纤维化作用.肝与心、肾在纤维化过程中具有一些相同的机制^[3],应用 ACEI 和 Ang 拮抗剂有可能为抗肝纤维化治疗提供新的思路.目前在肝纤维化形成过程中细胞因子、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC),基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及基质金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)正成为研究的热点^[4].

1 血管紧张素 II 与肝星状细胞发生

HSC 位于肝细胞与肝窦内皮细胞之间的 Disse 腔内,正常时呈静止状态,肝损伤过程中,静止的 HSC 被致病因子激活经表型转化而成为肌成纤维细胞样细胞(myofibroblast-like cells, MFB),表达 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)及结蛋白(desmin)等标志物,并过多产生和沉积大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),进而促进肝纤维化形

成,可以说 HSC 的激活是肝纤维化形成的中心环节^[5-8].活化后的 HSC 通过凋亡转归,凋亡的机制仍不清楚,有研究表明 HSC 通过表达 Fas 且对 Fas 配体的刺激应答而进入凋亡^[9].故促进 HSC 凋亡已成为抗纤维化治疗的重要课题.

Ang 在 HSC 激活,凋亡过程中均起重要作用.目前研究的比较多的是 Ang 在 HSC 激活、凋亡过程中的作用,其机制可以通过下述几个方面证实:(1)HSC 膜上存在有 Ang 作用的受体:目前发现人和动物均存在血管紧张素 1 受体(angiotensin 1, AT₁)和血管紧张素 2 受体(angiotensin 2, AT₂),AT₁ 受体主要存在于系膜细胞和 HSC 等,用放射性同位素标记的 Ang 与 HSC 的结合实验表明 AT₁ 受体介导了 Ang 的大部分生物学作用^[10, 11],且这些作用能被特异性的 AT₁ 受体拮抗剂如洛沙坦(losartan)所阻断^[12, 13];AT₂ 受体存在于胚胎细胞,其生物学作用不清楚^[14].(2)Ang 能引起 HSC 内的 Ca²⁺ 增加和 HSC 收缩.肝损伤时,静止的 HSC 被激活经表型转化而成为 MFB,其表达 α -SMA、Desmin 是 HSC 激活和具有收缩性的标志.Ang 可引起 MFB 内 Ca²⁺ 增加而致细胞出现收缩反应^[15];Ang 引起 HSC 内的 Ca²⁺ 增加是通过 L-TypeCa²⁺ 通道,许多实验已证实激活的 HSC 有大量的 L-TypeCa²⁺ 通道存在^[16, 17].HSC 的收缩有利于 HSC 向损伤部位移动发挥生物学作用,同时对肝内血液循环(尤其门静脉)起重要作用;无论是动物或人离体实验均表明 Ang 处理的 HSC 能增加肝内血管的阻力,影响肝内微循环,进一步促进和加重了肝纤维化的形成,而 ACEI、Ang 受体拮抗剂具有相反的作用^[18-20];(3)Ang 对 HSC 的增生活化起重要作用^[21].Ang 对许多类型细胞包括 HSC 有促有丝分裂的作用^[20, 22],用氚的同位素标记的胸腺苷混合于 Ang 处理的 HSC 中,发现 HSC 的 DNA 合成增加,进一步发现 HSC 数量也是明显增加的.Ang 激活 HSC 增生是通过激活 MAPK 途径来实现,使用 MAPK 通道特异性阻滞剂 PD98059 能明显阻断 Ang 的促有丝分裂作用^[21];(4)Ang 通过促进 TGF- β 合成及活化间接促进了 HSC 的激活(详见下文).(5)Ang 可能阻止 HSC 的凋亡.早期发现 Ang 可通过 AT₁ 型受体(AT₁R)抑制血管平滑肌细胞(VSMC)凋亡,且这种抗细胞凋亡作用可被 Losartan 阻断^[23],其机制通过抑制环鸟苷酸(cGMP)的信号系统^[24],刺激 VSMC 分泌抑制凋亡因子并表达凋亡因子受体^[25, 26];刺激血管壁产生细胞外基质分子与整合素结合调节酪氨酸磷酸酶抑制 VSMC 的凋亡^[27];还可能通过影响凋亡

相关基因表达而调节 VSMC 的凋亡^[28]. HSC 也表达 AT₁R, Ang 可能通过 AT₁R 阻止 HSC 的凋亡, ACEI 和 Ang 拮抗剂能否通过促进 HSC 凋亡发挥抗肝纤维化作用? 尚需要进一步的研究.

2 血管紧张素 II 与转化生长因子 β

目前证实有多种细胞因子参与复杂的 HSC 激活调节网络^[29]进而促进肝纤维化的形成, 其中 TGF- β 是最主要的细胞因子之一^[30,31]. 活性 TGF- β 在肝纤维化形成过程中的作用包括: TGF- β 与 HSC TGF- β 受体结合激活 HSC^[32-34]; TGF- β 通过诱导其他生长因子的产生及 HSC 上受体表达^[33]来进一步调控 HSC 的增生活化; TGF- β_1 可调节 ECM 产生, 沉积和降解^[35-37]. 目前通过对 TGF- β_1 基因进行转基因动物研究已可以产生肝纤维化模型^[38], 这已从基因水平证实了 TGF- β 与肝纤维化的密切关系.

Ang 与细胞因子关系非常密切, 目前研究较多的是 Ang 与 TGF- β_1 的相互作用. (1) Ang 可调节细胞因子 TGF- β_1 的合成. 早期用 Ang 直接刺激体外培养的血管平滑肌细胞、心肌细胞可表达 TGF- β_1 ^[39,40], 给离体肾脏灌注 Ang 也可以明显增强 TGF- β_1 的产生和活性^[41,42]; 其后发现 Ang 可上调前胶原和 TGF- β_1 的 mRNA 在 HSC 的表达^[43]; 动物实验表明 ACEI 可通过抑制 Ang 的产生从而减少 TGF- β_1 的 mRNA 表达及激活激肽释放酶-激肽系统刺激前列腺素(PG)的合成^[44]来减轻肝纤维化; Powell 等通过基因型分析技术发现 TGF- β_1 和血管紧张素基因高表达型与肝纤维化的发生发展高度相关^[45]; 在纤维化过程中 Ang 是通过 AT₁ 受体来参与 TGF- β_1 上调的表达^[46,47], 进而促进了肝纤维化的形成. Ang 诱导 TGF- β_1 高表达依赖细胞内 p38-MAPK 激酶途径^[48]. (2) Ang 可促进 TGF- β 的活化. Anderson 和 Gibbons 报道 Ang 可以通过增加 TGF- β mRNA 的表达水平诱导系膜细胞, 内皮细胞等产生和分泌 TGF- β , 包括有活性和潜活的 TGF- β , 更重要的是增加 TGF- β 从潜活的形态向活性转化^[49,50]; Ang 还可通过 PA/PAI 系统切掉潜活相关肽(latency associated peptide, LAP), 使潜活 TGF- β 变成具有生物活性的 TGF- β_1 ^[51]. (3) Ang 可上调 TGF- β_1 受体(TGF- β_1 R)的表达. Siegert et al^[52]发现将 Ang 和 VSMC 共同培育, 可显著增加 VSMC 的 TGF- β_1 R 的表达, 且随共同培育的时间延长, TGF- β_1 R 表达逐渐增加, 这促进了靶细胞对 TGF- β_1 作用的敏感性. HSC 在激活启动阶段也表达 TGF- β_1 R, 推测 Ang 可通过上调 TGF- β_1 R 的表达来增强 TGF- β_1 的生物学活性. (4) Ang 通过 TGF- β_1 诱导 ECM 的合成. 早期发现外源性 Ang 可诱导培养的心肌间质纤维母细胞纤维连接蛋白 mRNA 的表达, 应用 Ang 拮抗剂 Losartan 可逆转心肌纤维化和型胶原及 TGF- β_1 的表达^[53]. 在肝纤维化过程中 TGF- β_1 是 ECM 产生, 沉积和降解的主要细胞因子, Ang 可通过 TGF- β_1

诱导 ECM 的合成. (5) Ang 与 TGF- β 可互相调节彼此的表达. TGF- β 能引起肾素释放, 将 TGF- β 加入短期培养的近肾小球细胞能增加这些细胞释放肾素^[54], 进一步转化为 Ang 又促进 TGF- β 的合成, 这可能是一种正反馈效应, 推测也是原发肝损伤因素停止后肝纤维化仍继续进展的原因之一.

3 血管紧张素 II 与基质金属蛋白酶及其组织抑制物

MMP 是一个 Zn²⁺ 依赖性多基因家属酶, 是细胞外基质的主要降解酶, 几乎能降解细胞外基质的所有成分, 在正常稳定状态组织中 MMP 表达量极少, 而在炎性细胞因子、激素、生长因子刺激下和细胞转化过程其表达量上升. 目前已发现近二十种 MMP 可分成: (1) 间质胶原酶(MMP-1、MMP-8、MMP-13), 主要降解 I、II 型胶原; (2) 明胶酶(MMP-2、MMP-9)降解明胶、基底膜 I 型胶原及弹性蛋白^[55]; (3) 基质分解素(MMP-3、MMP-10), 主要分解蛋白多糖、糖蛋白和 I 型胶原及明胶; (4) 膜型基质金属蛋白酶(MT-MMP); (5) 其他酶类^[56]. MMP 主要由 HSC 分泌合成, 合成的 MMP 以 Pro MMP 存在, 大多数 MMP 必须经活化后才能发挥降解细胞外基质的作用. TIMP 有 TIMP1-4, TIMP 主要在酶原活化及活化后的 MMP 阶段抑制 MMP 的活性; 随着肝纤维化的进展, TIMP 表达增加^[57], 或 MMP 活性降低同时 TIMP 的表达上调, 导致 TIMPS/MMP 比值增加, 胶原降解减少^[58,59], 又进一步加速了肝纤维化的形成.

Ang 在肝纤维化时对 MMP 及 TIMP 的作用目前仍研究不多, 已有的研究表明: (1) Ang 对 MMP 的合成及活化作用具有双重性. 一方面, Ang 能降低 MMP-1 的合成及活性. Funck et al^[60]在心肌胶原基质重构中发现 Ang 明显降低的 MMP-1 的活性, 而 PGE2 明显增加 MMP-1 的活性. Brilla et al^[61]也发现 Ang 能抑制 MMP-1 降解胶原的活性, 而 ALD 不能. Leehey et al^[62]发现 Ang 可促进基质蛋白的合成, 抑制基质蛋白降解酶中的胶原酶活性. 其机制可能是 Ang 通过诱导细胞蛋白激酶 C 水平的变化, 进而影响 MMP 基因调控序列中的转录因子^[63]来调控 MMP 的表达. 另一方面, Ang

又可增加 MMP 的合成及活性. 体外细胞研究中卡托普利能抑制明胶酶 A 的合成. Jonsson et al^[64]发现在胆管结扎所致的胆汁性肝纤维化大鼠模型组中 MMP-2、MMP-9 活性明显高于卡托普利治疗组. 卡托普利通过其自由巯基与 ACE 活性部位 Zn²⁺ 结合而抑制其活性, 同样也与 Zn²⁺ 依赖的 MMP 活性中心 Zn²⁺ 结合而抑制其活性^[65,66], 认为这一机制有利于 ACEI 在肝纤维化早期阻止正常基底膜降解、破坏, 从而抑制 HSC 的活化. 故而推测不同的 MMP 在纤维化形成的不同阶段其作用可能不同. (2) Ang 通过调控 PA/PAI 系统参与 MMP 瀑布系统的激活. Jonsson et al^[64]发现 Ang 可通过调节 PA/PAI 系统参与 MMP 的激活, 增强 MMP 对胶原的降解, 进而阻止组织纤维化^[67]; (3) Ang 可增加 TIMP 的表达.

Diamond et al^[68]在研究间质性肾纤维化时就发现Ang促进TGF- β 表达的同时也促进MMP和TIMP的表达,认为Ang可能通过MMP和TIMP的作用参与肾纤维化的形成. Ayan et al^[69]在梗阻性肾病模型中发现肾素,血管紧张素原,TGF- β 与TIMP-1平行增高,推测肾脏RAS上调增加了TGF- β 与TIMP-1的表达,进而改变了ECM的生成和降解之间的平衡.另有研究发现AT1mRNA的表达与MMP-1的启动区,TIMP-2,TIMP-3的mRNA表达有密切联系^[70],也提示Ang通过AT1R参与TIMP的合成.(4)如前所述Ang还通过细胞因子、HSC调节MMP与TIMP的表达.

总之,Ang与肝纤维化过程中细胞因子、HSC,MMP,TIMP的关系非常密切,Ang在肝纤维化形成中起重要作用,进一步从基因、蛋白表达水平深入了解Ang在肝纤维化形成及相关的抑制剂抗肝纤维化的作用机制,尤其是ACEI和Ang拮抗剂对MMP及TIMP的作用机制,必将为肝纤维化的治疗带来更加光明的前景.

4 参考文献

- Suo M, Hautala N, Foldes G, Szokodi I, Toth M, Leskinen H, Uusimaa P, Vuolteenaho O, Nemer M, Ruskoaho H. Posttranscriptional control of BNP gene expression in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2002;39:803-808
- Border WA, Noble N. Maximizing hemodynamic-independent effects of Angiotensin II antagonists in fibrotic diseases. *Semin Nephrol* 2001; 21:563-572
- Olaso E, Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 1998;29:836-847
- 姜慧卿,张晓岚.肝纤维化的发生机制.世界华人消化杂志 2000;8:687-689
- 朱永红,胡大荣.肝脏星形细胞系的建立及应用.世界华人消化杂志 1999;7:348-349
- Burt AD. Pathobiology of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol* 1999;34:299-304
- 王晓玲,刘平,刘成海,刘成.扶正化淤方对肝细胞及肝星状细胞功能的影响.世界华人消化杂志 1999;7:663-665
- 朱永红,胡大荣,聂青和,刘国栋,谭朝霞.人肝脏星形细胞培养激活及其c-fos,c-jun的表达.世界华人消化杂志 2000;8:299-302
- 刘文滨,王吉耀. NF- κ B与肝星状细胞凋亡.世界华人消化杂志 2001;9:1054-1055
- Matsusaka T, Ichikawa I. Biological function of Angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997;59:395-412
- Ardailou R. Angiotensin receptor. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 (Suppl 1):S30-S39
- Makita S, Nakamura M, Yoshida H, Hiramori K. Effect of Angiotensin receptor blocker on Angiotensin stimulated DNA synthesis of cultured human aortic smooth muscle cells. *Life Sci* 1995;56:383-388
- Wei HS, Li DG, Lu HM. Effects of AT1 receptor antagonist, losartan, on rat hepatic fibrosis induced by CCl₄(4). *World J Gastroenterol* 2000;6:540-545
- Kelly DJ, Cox AJ, Tolcos M, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL, Gilbert RE. Attenuation of tubular apoptosis by blockade of the renin-Angiotensin system in diabetic Ren-2 rats. *Kidney Int* 2002; 61:31-39
- Pinzani M. Platelet-derived growth factor receptor expression in hepatic stellate cells: how too much of a good thing can be bad. *Hepatology* 1995;22:700-706
- Battaller R, Nicolas JM, Gines P, Battaller R, Nicolas JM, Gines P, Esteve A, Nieves Gorbis M, Garcia-Ramallo E, Pinzani M, Ros J, Jimenez W, Thomas AP, Arroyo V, Rodes J. Contraction of human stellate cells activated in culture: a role for voltage-operated calcium channels. *J Hepatol* 1998;29:398-408
- Gorbis MN, Gines P, Battaller R, Nicolas JM, Garcia-Ramallo E, Cejudo P, Sancho Bru P, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Atrial natriuretic peptide antagonizes endothelin-induced calcium increase and cell contraction in cultured human stellate cells. *Hepatology* 1999;30:501-509
- Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996;24:233-240
- Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an Angiotensin receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 2001;29:334-339
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshiji J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):745-750
- Ramon B, Pere G, Josep M. Angiotensin induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:1149-1156
- Takizawa T, Gu M, Chobanian AV, Brecher P. Effect of nitric oxide on DNA replication induced by Angiotensin in rat cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1997;30:1035-1040
- Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, Gibbons GH. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. Countervailing influences of nitric oxide and Angiotensin II. *Cir Res* 1996;79:748-756
- Bissell DM. Hepatic fibrosis as wound repair: a progress report. *J Gastroenterol* 1998;33:295-302
- 白文元,姚希贤,冯丽英.肝纤维化的研究现状.世界华人消化杂志 2000;8:1267-1268
- Fox JC, Shanley JR. Antisense inhibition of basic fibroblast growth factor induces apoptosis in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1996;271:12578-12584
- Brooks PC, Montgomery AM, Rosenfeld M, Reisfeld RA, Hu T, Klier G, Cheresch DA. Integrin α v β 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of Angiogenic blood vessels. *CELL* 1994;79:1157-1164
- Diez J, Panizo A, Hernandez M, Vega F, Sola I, Fortuno MA, Pardo J. Is the regulation of apoptosis altered in smooth muscle cells of adult spontaneously hypertensive rats? *Hypertension* 1997; 29:776-780
- deBlois D, Tea BS, Than VD, Tremblay J, Hamet P. Smooth muscle apoptosis during vascular regression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997;29:340-349
- Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor beta and the liver. *Hepatology* 2001;34:859-867
- Kogure K, Zhang YQ, Maeshima A, Suzuki K, Kuwano H, Kojima I. The role of activin and transforming growth factor-beta in the regulation of organ mass in the rat liver. *Hepatology* 2000;31: 916-921
- Ooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology* 2000;31:1094-1106
- 王波,王天才.转化生长因子与消化系统疾病研究新进展.中华消化杂志 2001;21:491-494
- 黄耀煌,张桂霞,吕民生,范公恩,陈乃玲,邹光惠.转化生长因子TGF- β 在肝细胞性肝癌中表达增强.世界华人消化杂志 1999;7:150-152
- Fibbi G, Pucci M, Grappone C, Pellegrini G, Salzano R, Casini A, Milani S, Del Rosso M, Fibbi G, Pucci M, Grappone C. Function of the fibrinolytic system in human Ito cells and its control by basic fibroblast and platelet-derived growth factor. *Hepatology* 1999;29:868-878
- Wells RG, Fibrogenesis V. TGF-beta signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G845-850
- 刘芳,刘金星,曹治宸,李兵顺,赵彩彦,孔丽,甄真.慢性肝病患者血清TGF- β_1 与肝纤维化指标和肝纤维化病理的关系.世界华人消化杂志 1999;7:519-521
- Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, Roberts AB, Sporn MB, Thorgeirsson SS. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 2572
- Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin

- stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-2437
- 40 Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by Angiotensin II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000;22:709-723
- 41 Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38(3 Pt 2):635-638
- 42 魏红山,李定国,陆汉民. 血管紧张素 对肝星状细胞增殖及胶原合成的影响. 中华消化杂志 2001;9:133
- 43 Ohishi T, Saito H, Tsusaka K, Toda K, Inagaki H, Hamada Y, Kumagai N, Atsukawa K, Ishii H. Anti-fibrogenic effect of an Angiotensin converting enzyme inhibitor on chronic carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. *Hepatol Res* 2001;21:147-158
- 44 Cameron RG, Blendis LM, Neuman MG. Accumulation of macrophages in primary sclerosing cholangitis. *Clin Biochem* 2001;34:195-201
- 45 Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Sorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factor influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-833
- 46 Kim SK, Ohta K, Hamaguichi A, Omura T, Yukimura T, Miura K, Inada Y, Ishimura Y. Angiotensin type 1 receptor antagonist inhibits the gene expression of transforming growth factor β 1 and extracellular matrix in cardiac and vascular tissues of hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:509-515
- 47 Anderson DO, YS, Hsueh WA. Angiotensin causes mesangial cell hypertrophy. *Hypertension* 1993;21:29-35
- 48 Wenzel S, Taimor G, Piper HM, Schluter KD. Redox-sensitive intermediates mediate Angiotensin II-induced p38 MAP kinase activation, AP-1 binding activity, and TGF- β expression in adult ventricular cardiomyocytes. *FASEB J* 2001;15:2291-2293
- 49 Gibbons, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor- β 1 expression determines growth response to Angiotensin II. *J Clin Invest* 1992;90:456-461
- 50 Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, Schwartz SM. Renal injury from Angiotensin mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464-474
- 51 Munger JS, Harpel JG, Gleizes PE, Mazziere R, Nunes I, Rifkin DB. Latent transforming growth factor- β : structural features and mechanisms of activation. *Kidney Int* 1997;51:1376
- 52 Siegert A, Kitz E, Orth S, Wagner J. Differential regulation of transforming growth factor receptors by Angiotensin II and transforming growth factor- β 1 in vascular smooth muscle. *J Mol Med* 1999;77:437-445
- 53 Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, Roberts R. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789-791
- 54 陈修煦,来茂德. 转化生长因子 TGF- β 研究进展. 世界华人消化杂志 2000;8:1405-1409
- 55 陈华江,王杰军. 基质金属蛋白酶的结构及其调节机制. 国外医学肿瘤分册 2001;28:20-23
- 56 Olaso E, Ikeda K, Eng FJ, Xu L, Wang LH, Lin HC, Friedman SL. DDR2 receptor promotes MMP-2-mediated proliferation and invasion by hepatic stellate cells. *J Clin Invest* 2001;108:1369-1378
- 57 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384
- 58 杨文卓,曾民德. 肝纤维化的发生机制及病理生理. 国外医学消化系统疾病分册 2000;20:216-221
- 59 黄宇琦,王宇,高毅,魏银燕,李朝龙,杨继霞. A-干扰素对大鼠肝纤维化间质胶原酶基因表达的调控. 世界华人消化杂志 2000;8:579-580
- 60 Funck RC, Wilke A, Rupp H, Brilla CG. Regulation and role of myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1997;432:35-44
- 61 Brilla CG, Schencking M, Scheer C, Rupp H. Spironolactone: renaissance of anti-aldosterone therapy in heart failure? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:566-574
- 62 Leehey DJ, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of Angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2000;77:S93-98
- 63 李为民,刘巍. 基质金属蛋白酶与心脏重构的关系. 国外医学心血管疾病分册 2001;4:201-203
- 64 Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, Kelemen LI, Horn MJ, Adamson MD, Purdie DM, Powell EE. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001;121:148-155
- 65 Bode W, Fernandez-Catalan C, Tschesche H, Grams F, Nagase H, Maskos K. Structural properties of matrix metalloproteinases. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:639-652
- 66 Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB J* 1998;12:1075-1095
- 67 Vaughan PE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-Angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95:995-1001
- 68 Diamond JR, Ricardo SD, Klahr S. Mechanisms of interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:594-602
- 69 Ayan S, Roth JA, Freeman MR, Bride SH, Peters CA. Partial ureteral obstruction dysregulates the renal renin-Angiotensin system in the fetal sheep kidney. *Urology* 2001;58:301-306
- 70 Becker BN, Jacobson LM, Becker YT, Radke NA, Heisey DM, Oberley TD, Pirsch JD, Sollinger HW, Brazy PC, Kirk AD. Renin-Angiotensin system gene expression in post-transplant hypertension predicts allograft function. *Transplantation* 2000;69:1485-1491