

雌二醇对血管紧张素 II 诱导的高血压心肌肥厚小鼠 T 淋巴细胞的影响

蔡诗昆,刘正霞,周萍,刘莹,鲁翔*

(南京医科大学第二附属医院老年医学科,江苏 南京 210011)

[摘要] 目的:研究雌二醇(estradiol, E₂)对血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)诱导的心肌肥厚小鼠 T 淋巴细胞的影响。方法: C57BL/6 小鼠行卵巢切除术后被随机分为实验组(E₂+Ang II)和对照组(Placebo+Ang II)。首先,实验组植入 E₂缓释片(0.25 mg/60 d),同时对对照组植入对照剂。4 周后两组均植入含有 Ang II [1 000 ng/(kg·min), 4 周]的渗透压泵诱导心肌肥厚。实验期间,分别在 0、2、4、6、8 周末测量小鼠血压,在 4、8 周末超声心动图测量小鼠舒张期室间隔厚度、左室内径、左室后壁厚度,计算射血分数(%EF)及短轴分数(%FS)。流式细胞技术分析 T 淋巴细胞变化。8 周末通过 HE 染色观察心脏病理改变。结果:E₂+Ang II 组 6、8 周末血压水平及 8 周末心室舒张期室间隔厚度、左室后壁厚度均显著低于 Placebo+Ang II 组($P < 0.05$)。给予 Ang II 前,两组总 T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值均无统计学差异。给予 Ang II 4 周后,组间比较显示 E₂+Ang II 组总 T 淋巴细胞百分比、CD8⁺T 淋巴细胞百分比均显著低于 Placebo+Ang II 组($P < 0.05$), CD4⁺T 淋巴细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值均显著高于 Placebo+Ang II 组($P < 0.05$)。结论:E₂能够改善长期 Ang II 灌注所致的心肌肥厚。在 Ang II 诱导心肌肥厚的过程中,E₂能够导致总 T 淋巴细胞百分比、CD8⁺T 淋巴细胞百分比显著降低,CD4⁺T 淋巴细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值显著升高。由此可见 E₂可能通过影响 T 淋巴细胞减轻 Ang II 所致的心肌肥厚。

[关键词] E₂; 心肌肥厚; T 淋巴细胞; 血管紧张素 II

[中图分类号] R972.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)02-149-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20150202

Effects of estradiol on T lymphocytes in angiotensin II-induced hypertrophy in mice

Cai Shikun, Liu Zhengxia, Zhou Ping, Liu Ying, Lu Xiang*

(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate effects of estradiol (E₂) on T lymphocytes in angiotensin II (Ang II)-induced hypertrophy in mice. **Methods:** Eight-to 10-week-old female C57BL/6 mice suffered ovariectomy were randomly divided into experiment group (E₂+Ang II) and control group (Placebo+Ang II). At the beginning, E₂ sustained release tablets (0.25 mg/60 d) were implanted into the experiment group and placebos were implanted into the control group. Four weeks after E₂/placebo implantation, Osmotic mini-pumps containing Ang II [1000 ng/(kg·min), 4 weeks] were implanted subcutaneously in both groups and induced hypertrophy. During the whole experiment, blood pressure was measured at the end of 1th, 2th, 4th, 6th, 8th week. At the end of 4th and 8th week, echocardiography was performed to measure interventricular septum (IVS), left ventricular interior diameter (LVID), left ventricular posterior wall (LVPW) at diastole and calculate ejection fraction (% EF) and fractional shortening (% FS). At the same time, we analyzed immunologic markers on T cells from mice in groups by multicolor flow cytometry (Canto II, BD). Heart morphologic changes were detected by HE staining at the end of 8th week. **Results:** Blood pressure in E₂+Ang II group was lower than that in Placebo+Ang II group at the end of 6th, 8th week ($P < 0.05$). IVS and LVPW were alleviated in E₂+Ang II group than that in Placebo+Ang II group. Before giving Ang II, the fraction of total T lymphocytes, CD4⁺T cells, CD8⁺T cells and the ratio of CD4⁺ and CD8⁺ were not statistically significant. Giving Ang II for 4 weeks, the fraction of circulating total T lymphocytes cells and CD8⁺T cells in E₂+Ang II group were lower than that in Placebo+Ang II group ($P < 0.05$). The fraction of circulating CD4⁺T cells and the ratio of CD4⁺ and CD8⁺ in E₂+Ang II group were higher than those in Placebo+Ang II group ($P < 0.05$). **Conclusion:** E₂ alleviated hypertrophy induced by chronic Ang II. During the process of hypertrophy, E₂ could decrease the fraction of total T lymphocytes cells and CD8⁺T cells, and increase the fraction of CD4⁺T cells and the ratio of CD4⁺ and CD8⁺. Our research indicated that E₂ could affect T cells population to

[基金项目] 国家自然科学基金(81270428、81300999)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn

alleviated hypertrophy induced by Ang II.

[Key words] Estradiol; hypertrophy; tlymphocytes; angiotensin II

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(02): 149-154]

绝经后女性高血压发病率上升,严重危害老年女性的身体健康。女性体内的雌激素,尤其是雌二醇(estradiol, E₂)在心脏病理生理过程中发挥着重要作用。长期血压增高对心、脑、肾等重要器官可造成严重损伤,甚至引发心脑血管意外。高血压病左室肥厚被认为是影响高血压病情进展的独立危险因素,其发病机制涉及多系统、多因素的综合作用。随着对发病机制的深入研究,免疫因素与高血压的关系已引起人们的重视,越来越多的研究表明高血压常伴随免疫功能的异常^[1]。最近研究表明,同动脉粥样硬化一样,高血压也是一种炎症性疾病。如T淋巴细胞可参与血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)所导致的血压升高^[2]。

高血压病是一种低度全身炎症状态性疾病,以炎症细胞浸润为特征的血管炎症反应是高血压病因学的一项重要进展。炎症细胞,包括巨噬细胞和T细胞,聚集在血管壁特别是血管周围脂肪和肾脏中,如果阻断炎症的发生,将使血压升高所带来的靶器官损害等并发症降低^[3]。CD8⁺效应性T细胞作为T淋巴细胞亚群,产生和释放多种活性因子,激活肌细胞的细胞外基质生成细胞,引起心肌纤维化^[4]。但绝经女性患者T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)等指标变化与高血压心肌肥厚的关系究竟如何,鲜见文献报道。本研究利用卵巢切除C57BL/6小鼠的高血压心肌肥厚模型,检测T淋巴细胞亚群的变化,探讨雌激素对心肌损伤过程中T淋巴细胞调节作用的影响,为今后研究老年绝经女性高血压的发生、发展及临床治疗提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料

本研究选择健康清洁级8~10周雌性C57BL/6小鼠,体重18~22g(南京医科大学实验动物中心,江苏省SPF级动物实验中心饲养)。饲养条件为室温(26±1)°C,每日固定光照12h(6:00~18:00)给予符合实验标准的啮齿类动物饮食。所有实验步骤均符合南京医科大学实验动物伦理委员会实验动物管理条例。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及模型制备

健康清洁级C57BL/6小鼠12只行卵巢切除术,经过2周的恢复后,进行编号并通过Excel建立随机数表格,随机分为实验组(E₂+Ang II)和对照组(Placebo+Ang II),每组6只。首先,实验组卵巢切除鼠均在颈部皮下植入E₂缓释药片(0.25 mg/60 d; Innovative Research of America)。同时对照组卵巢切除鼠均植入对照缓释药片。4周后,同时在2组小鼠背部皮下植入含有Ang II[1 000 ng/(kg·d),4周]的微量缓释泵(model 2004, Alzet公司,美国)继续给药4周。

1.2.2 血压测量

使用无创血压检测设备(BP-98A, Softron)通过Tail-cuff鼠尾动脉血压检测法,分别在0、2、4、6、8周末对各组小鼠的血压进行测量,每只小鼠测量5次并取其均值。

1.2.3 超声心动图检测

使用1%的异氟烷对小鼠进行麻醉,并通过Vevo770超高分比率超声影像设备对心脏多项指标进行测量,指标包括:舒张期左室室间隔厚度、左室内径和左室后壁厚度,并进一步计算射血分数(%EF)及短轴分数(%FS)。

1.2.4 心脏病理

使用10%的福尔马林对心脏组织固定,石蜡包埋。使用HE对石蜡切片进行染色,观察心脏肥厚程度。使用image pro plus 6.0测量有核心肌细胞横切面的最小直径,每组测量6只,每只至少测量50个心肌细胞,计算每组平均直径。

1.2.5 淋巴细胞检测

淋巴细胞亚群检测试剂(货号553061, 552877, BD Biosciences公司,美国),通过流式细胞仪(BD FACS Canto II公司,美国)检测,并用相应软件分析结果,分别得出外周血CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺细胞的百分数结果。淋巴亚群检测:小鼠麻醉后内眦采血置于EDTA抗凝管,24h内检测分析。取Falcon试管,分别依次加入20 μl抗体及100 μl抗凝全血,震荡混匀后室温避光孵育15 min,加入BD FACS lysing溶血素2 ml避光15 min,上机检测。

1.2.6 血清E₂浓度检测

使用贝克曼DXI800全自动化学发光免疫分析

仪在 4 周末(给予 Ang II 前)测量每只小鼠血清样本中 E₂ 的浓度并计算其均值。

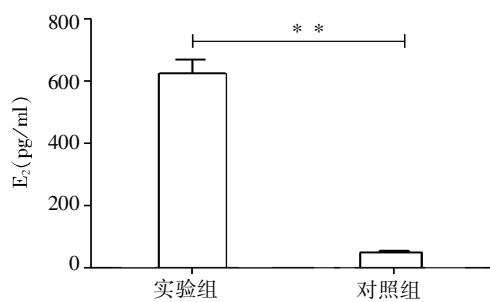
1.3 统计学方法

所有结果均采用均数 ± 标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示,使用 SPSS19.0 统计软件对实验数据进行统计学分析。正态分布定量资料采用 *t* 检验,血压测量以收缩压(SBP)为代表使用重复测量资料的方差分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 E₂ 水平比较

在实验 4 周末(给予 Ang II)前检测小鼠血清中 E₂ 水平,结果显示实验组的 E₂ 水平要显著高于对照组[(623.80 ± 45.29) vs (49.17 ± 5.19) pg/ml, $P < 0.001$, 图 1]。



两组比较, * $P < 0.001$ 。

图 1 4 周末各组 E₂ 浓度的比较

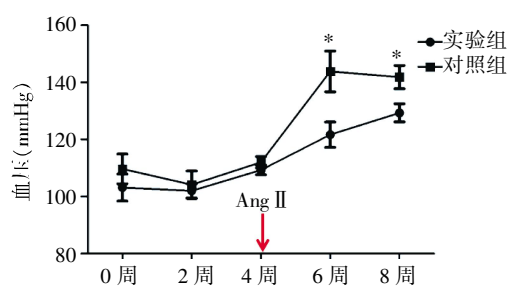
Figure 1 Comparison the E₂ in groups at the end of 4 week

2.2 血压水平的比较

通过无创血压检测,对 2 组血压情况进行动态观察,结果显示在给予 Ang II 前,0、2、4 周末,两组血压并无明显差异,给予 Ang II 后,实验组在 6、8 周末血压均显著低于对照组 [6 周末,(121.67 ± 4.41)mmHg vs (143.83 ± 7.14)mmHg, $P < 0.05$; 8 周末,(129.33 ± 3.17)mmHg vs (141.83 ± 3.08)mmHg, $P < 0.05$, 图 2]。

2.3 E₂ 对 Ang II 所致心室肥厚的影响

4 周末和 8 周末超声心动图结果显示,4 周末两



两组比较, * $P < 0.05$ 。

图 2 实验组和对照组收缩压比较

Figure 2 Comparison the SBP in groups

组室间隔厚度、左室内径、左室壁厚厚度、%EF 及 %FS 均无统计学差异。而 8 周末实验组室间隔厚度(0.94 ± 0.02)mm 及左室后壁厚厚度(0.94 ± 0.02) mm 均显著低于对照组的室间隔厚度(1.11 ± 0.05)mm 及左室后壁厚厚度(1.33 ± 0.16)mm, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。而左室内径、%EF 及 %FS 在两组间并无统计学差异。心脏病理切片显示实验组的心肌细胞的直径要显著低于对照组 ($P < 0.05$, 图 3、4, 表 1)。

2.4 血清中 T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞, CD8⁺T 淋巴细胞百分比以及 CD4⁺/CD8⁺比值的改变

流式细胞分析显示 4 周末(给予 Ang II 前)两组总 T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞的百分比以及 CD4⁺/CD8⁺比值均无统计学差异。8 周末(给予 Ang II 4 周后)实验组总 T 淋巴细胞百分比、CD8⁺T 淋巴细胞百分比均显著低于对照组

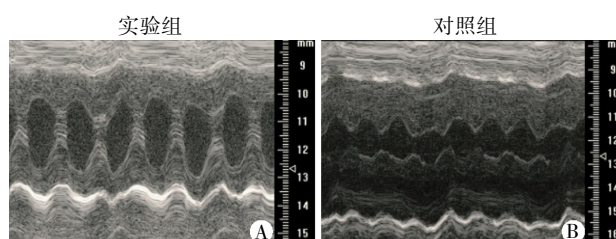


图 3 8 周末实验组和对照组左室超声比较

Figure 3 Comparison the echocardiogram of the LVs in groups at the end of the 8 th week

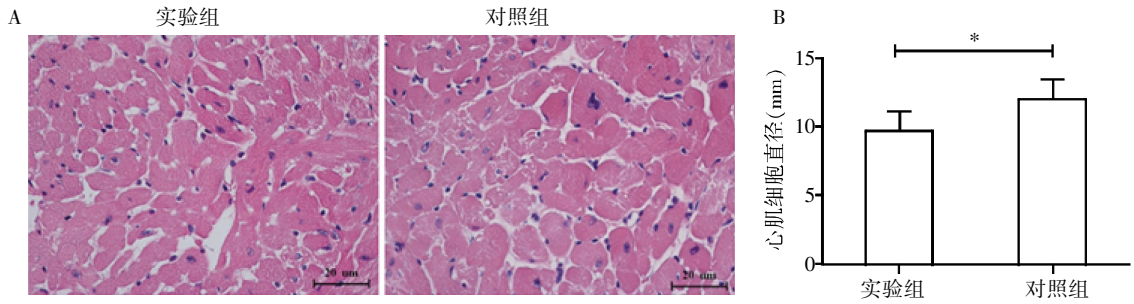
表 1 4 周末和 8 周末实验组和对照组左室超声比较

Table 1 Comparison the echocardiogram in groups at the end of the 4th and 8th week

($\bar{x} \pm s_x$)

| 指标 | 4 周 | | 8 周 | |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 实验组 | 对照组 | 实验组 | 对照组 |
| VS(mm) | 0.73 ± 0.04 | 0.73 ± 0.02 | 0.94 ± 0.02* | 1.11 ± 0.05 |
| LVIDd(mm) | 3.37 ± 0.28 | 3.65 ± 0.04 | 3.05 ± 0.17 | 2.66 ± 0.18 |
| LVPWd(mm) | 0.74 ± 0.04 | 0.74 ± 0.02 | 0.95 ± 0.04* | 1.33 ± 0.16 |
| EF(%) | 69.94 ± 2.24 | 70.04 ± 1.37 | 77.31 ± 5.09 | 70.24 ± 3.94 |
| FS(%) | 38.58 ± 1.64 | 38.85 ± 1.1 | 47.2 ± 5.71 | 39.59 ± 3.55 |

与实验 8 周时对照组测量指标相比, * $P < 0.05$ 。



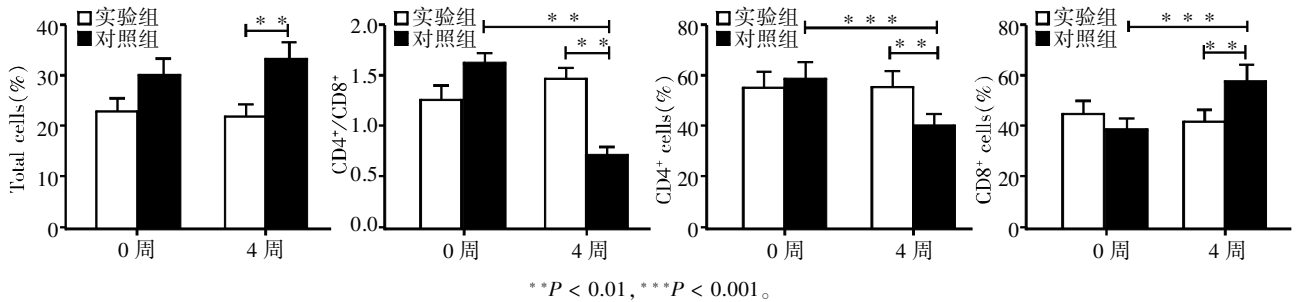
A: 两组小鼠心脏组织 HE 染色观察; B: 两组小鼠心肌细胞直径比较 * $P < 0.05$ 。

图 4 实验 8 周时左室形态学比较

Figure 4 Comparison the morphologic of the LVs in groups at the end of 8th week

($P < 0.01$), $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值均显著高于对照组 ($P < 0.01$)。组内比较给 Ang II 前和给 Ang II 4 周后有无 E_2 对 T 淋巴细胞及其亚群的影响情况。结果显示 E_2 存在时总 T 淋巴细胞百分比下降, $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比升高, $CD8^+$ T 淋巴细

胞百分比下降, $CD4^+/CD8^+$ 比值升高, 但无统计学意义。无 E_2 时总 T 淋巴细胞百分比变化无统计学意义, $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比明显下降 ($P < 0.001$), $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比明显升高 ($P < 0.001$), $CD4^+/CD8^+$ 比值明显下降 ($P < 0.01$, 图 5)。



** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 5 T 淋巴细胞及其亚群比例比较

Figure 5 Comparison T cells % and its the subgroup in groups

3 讨论

原发性高血压是以动脉血压升高为主要特征, 可并发心脏、血管、脑、肾脏与眼底视网膜等靶器官损害以及代谢改变的全身系统疾病。其发病机制十分复杂, 包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)及血管内皮功能的异常等^[5-6]。Ang II 是高血压发生、发展过程中最重要的血管活性肽, 同时也是很强的促炎症因子^[7]。既往研究显示 Ang II 能够导致压力负荷的升高, 进一步引起心脏结构的改变^[8]。本研究给予小鼠 Ang II 处理 4 周后成功诱导出高血压心肌肥厚模型。

越来越多的研究显示高血压伴随免疫功能的异常, 免疫因素的介入加剧并发症的发生。目前认为高血压不仅仅与炎症相关, 而且具备了炎症的特征, 是一种低度炎症(lower grade inflammation)^[9]。炎症在高血压的发生、发展以及对靶器官的损害中起重要作用, 而高血压通过其血流生物力学刺激又

可促进炎症反应。炎症与高血压互为因果、相互影响, 呈现恶性循环的关系^[10]。

低度炎症反应同时也是导致高血压病心肌纤维化的重要因素之一, 主要表现为间质中胶原沉积增多, 各型胶原比率失调和排列紊乱。心肌纤维化过程中, 可激活相应的免疫机制, 使 T 淋巴细胞及巨噬细胞等细胞活化, 产生和释放多种活性因子, 激活心肌的细胞外基质生成, 引起胶原形成及代谢异常, 并可导致心肌实质细胞的变性、坏死或亚细胞结构变化等, 从而引起一系列与心肌纤维化有关的病理生理变化。以炎症细胞浸润为特征的血管炎症是高血压进展的重要机制^[11], 其特征是单核细胞和淋巴细胞在内皮下聚集, 产生趋化因子, 增加黏附因子的表达, 促使血管平滑肌细胞增殖, 并使细胞外基质生成和降解失衡, 心肌间质胶原沉积, 纤维化形成。Ang II 主要参与调解炎症过程中细胞因子的释放和前炎症转录因子的合成, 进而调节黏附因子的表达, 刺激内皮细胞增殖迁移, 招募炎症细

胞和促进血管炎症,导致细胞外基质的沉积和血管平滑肌细胞的肥大和增生^[11]。

免疫功能状态有赖于各种免疫细胞,特别是淋巴细胞亚群之间的相互协调,产生适度的免疫应答。T 淋巴细胞对体内体液和细胞免疫反应类型和强度都有着重要的调节作用,CD3 是所有 T 细胞表面标志,是机体免疫的基础。CD3⁺T 淋巴细胞根据表面分子表达不同,又可分为辅助性 T 细胞(CD4⁺)和细胞毒性 T 细胞(CD8⁺),CD4⁺T 淋巴细胞可诱导和辅助细胞毒性 T 细胞前身成熟为细胞毒性 T 细胞,增强 B 细胞功能产生抗体,而 CD8 细胞通过抑制因子在免疫反应中起负向调节作用,两者是免疫系统相互诱导和抑制的主要调控细胞,能反映机体免疫状态和免疫应答水平^[12]。CD4⁺/CD8⁺ 可直接反映宿主 T 淋巴细胞亚群的紊乱状态,且在一定程度上可间接了解机体细胞免疫功能情况。

本研究结果显示对照组小鼠给予 Ang II 处理 4 周后与给予 Ang II 处理前相比,CD8⁺ 比值显著增高,CD4⁺T 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著降低,总 T 细胞比例增加,但无统计学差异。文献报道 T 淋巴细胞活化浸润可加速血管炎症反应,从而加速高血压的产生^[12]。T 细胞参与高血压的发病机制如下:首先,刺激作用于中枢神经系统激活血管及肾脏的交感神经引起适度的血压升高,并由此导致新生抗原形成和 T 细胞激活,从而引起炎症反应,主要表现为细胞黏附因子、趋化因子、生长因子等的表达,而这些因子通过一系列反应,引起靶器官如心脏、肾脏、血管的炎症反应,导致血管和心脏重构,致使高血压疾病进展。当缺乏治疗干预时,最初的轻度血压升高就会进展成终末期显著的血压升高^[13]。许多研究发现自发性高血压大鼠(SHR)外周血中 T 淋巴细胞亚群比例失调等免疫功能异常,血管内出现激活的 T 淋巴细胞。实验中将正常胸腺移植到 SHR 体内并重建其正常的免疫功能,能够显著降低 SHR 的动脉血压^[14-15]。Shao 等^[16]则在高血压小鼠模型研究中看到,肾脏损伤时伴有 Ang II 水平的升高和 Th1 淋巴细胞的亢进。分别给予 Ang II 受体拮抗剂(ARB)奥美沙坦和胍曲嗪治疗,奥美沙坦组改善了病情和 T 淋巴细胞的失衡,胍曲嗪则只降低了血压。本研究中 E₂+Ang II 组小鼠给予 Ang II 处理 4 周后,总 T 细胞、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比率,以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均无明显统计学改变,提示雌激素有助于维持 T 细胞的平衡,保护心肌细胞。

CD8⁺T 细胞能够分泌大量的炎症因子,包括细

胞因子、趋化因子,可激活相应的巨噬细胞,诱导 MHC-I 类分子表达,这可能是心肌成纤维细胞表型发生转变的始动环节,激活免疫应激反应,最终导致心肌纤维化^[17]。另有研究报道,在高血压血管内皮重塑过程中,CD8⁺ T 淋巴细胞亚型可分泌如白细胞介素、肿瘤坏死因子 β 等,从而进一步激发免疫反应,起到免疫反应的级联放大,干预血管重塑、心肌纤维化的生成。CD8⁺T 淋巴细胞可通过 TNF-α 的过度表达,干预心肌纤维化进程,TNF-α 可诱导胶原含量增加,同时 TNF-α 也是细胞凋亡蛋白家族重要成员^[18]。由此可见,CD8⁺T 淋巴细胞促进高血压心肌炎症反应是造成心肌纤维化的主要机制。近期又有研究 CD8⁺T 细胞比例的增高能够增加冠心病的发生率^[19]。E₂ 能通过雌激素受体参与心血管系统的调节过程。研究显示 E₂ 能够抑制多种原因引起的心室肥厚,改善心功能,对心血管系统起保护作用^[20-23]。同时有研究显示 E₂ 能够导致胸腺萎缩同时增加胸腺 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞细胞百分比^[24]。另有研究显示在 Ang II 导致的心肌肥厚过程中,心肌组织中 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞浸润增加^[25]。可见 E₂ 和 Ang II 对 T 淋巴细胞亚群均有调节作用。本研究结果发现实验组小鼠给予 Ang II 处理后,与对照组相比,CD8⁺ T 细胞比例明显降低,与小鼠左室后壁厚度及舒张期室间隔厚度减低相一致。提示雌激素可能通过降低 CD8⁺ T 淋巴细胞,增加 CD4⁺ T 淋巴细胞比值调节免疫从而降低高血压心肌肥厚损伤。

本研究结果显示,压力过载小鼠存在细胞免疫功能紊乱,补充雌激素可能通过调节细胞免疫保护心肌细胞,其确切机制有待进一步研究。该研究为老年绝经后女性原发性高血压及心肌肥厚并发症的治疗提供一些新的思路。

[参考文献]

- [1] Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension[J]. *Adv Physiol Educ*, 2014, 38(1): 20-24
- [2] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction[J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (10): 2449-2460
- [3] Salvetti M, Muiesan ML, Pajani A, et al. Left ventricular hypertrophy and renal dysfunction during antihypertensive treatment adversely affect cardiovascular prognosis in hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(2): 411-420

- [4] Heymans S. Inflammation and cardiac remodeling during viral myocarditis[J]. Ernst Schering Res Found Workshop, 2006, 55: 197-218
- [5] Sasamura H, Azegami T, Itoh H. Current status of vaccination therapy for hypertension[J]. Nihon Rinsho, 2012, 70(9): 1627-1632
- [6] Zeymer U, Dechend R, Deeg E, et al. Aliskiren for the treatment of essential hypertension under real-life practice conditions; design and baseline data of the prospective 3A registry[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(3): 251-261
- [7] Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 296(2): R208-216
- [8] Matsumoto E, Sasaki S, Kinoshita H, et al. Angiotensin II - induced cardiac hypertrophy and fibrosis are promoted in mice lacking fgf16[J]. Genes Cells, 2013, 18(7): 544-553
- [9] Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension[J]. Hypertension, 2011, 57(2): 132-140
- [10] Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy; mechanisms of inflammation and cell death; learning from the past for the future[J]. Circulation, 1999, 99(8): 1091-100
- [11] Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach[J]. Cardiovasc Pathol, 2004, 13(3): 125-138
- [12] Schiffrin EL. The immune system; role in hypertension [J]. Can J Cardiol, 2013, 29(5): 543-548
- [13] Harrison DG, Vinh A, Lob H, et al. Role of the adaptive immune system in hypertension[J]. Curr Opin Pharmacol, 2010, 10(2): 203-207
- [14] Collett JA, Hart AK, Patterson E. et al. Renal angiotensin II type 1 receptor expression and associated hypertension in rats with minimal SHR nuclear genome[J]. Physiol Rep, 2013, 1(5): e00104
- [15] Blagonravov ML, Frolov VA, Azova MM, et al. Characteristics of circadian rhythm of blood pressure during long-term hypertension development in SHR rats[J]. Bull Exp Biol Med, 2013, 155(5): 612-614
- [16] Shao J, Nangaku M, Miyata T, et al. Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II -infused hypertensive rats with kidney injury[J]. Hypertension, 2003, 42(1): 31-38
- [17] Heymans S, Pauschinger M, De Palma A, et al. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator or matrix metalloproteinases prevents cardiac injury and dysfunction during viral myocarditis [J]. Circulation, 2006, 114(6): 565-573
- [18] Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(23): 12746-12751
- [19] Kolbus D, Ljungcrantz I, Andersson L, et al. Association between CD8⁺ T-cell subsets and cardiovascular disease [J]. J Inter Med, 2013, 274(1): 41-51
- [20] Pedram A, Razandi M, Narayanan R, et al. Estrogen regulates histone deacetylases to prevent cardiac hypertrophy [J]. Mol Biol Cell, 2013, 24(24): 3805-3818
- [21] Cui YH, Tan Z, Fu XD, et al. 17beta-estradiol attenuates pressure overload-induced myocardial hypertrophy through regulating caveolin-3 protein in ovariectomized female rats[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(8): 4885-4892
- [22] 刁爱芹, 阙伶俐, 任丹阳, 等. 17β-雌二醇对体外机械牵张诱导心肌细胞肥大的影响 [J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2011, 31(7): 976-980
- [23] 刘梦兰, 黄琼, 薛一, 等. 雌激素对雌性大鼠糖脂代谢和心脏结构的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2014, 34(7): 894-897
- [24] Okasha SA, Ryu S, Do Y, et al. Evidence for estradiol-induced apoptosis and dysregulated T cell maturation in the thymus[J]. Toxicology, 2001, 163(1): 49-62
- [25] Kvakana H, Kleinewietfeld M, Qadri F, et al. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II - induced cardiac damage [J]. Circulation, 2009, 119(22): 2904-2912

[收稿日期] 2014-08-13