

血管紧张素 II 在心血管疾病动物模型构建中的应用进展

李公豪 徐良成 赵艳丽 彭中兴 赵云峰

【摘要】 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的慢性激活可促进充血性心力衰竭、系统性高血压和慢性肾脏疾病的发生、发展。血管紧张素 II (Ang II) 是 RAAS 介导心血管疾病的主要效应物质,具有多种生理和病理效应。基于此,Ang II 可用于构建多种心血管疾病动物模型,在针对 RAAS 相关心血管疾病的治疗研究中发挥了重要作用。该文介绍 Ang II 在构建心血管疾病动物模型中的应用,及其在高血压、心肌肥大和纤维化、腹主动脉瘤、主动脉夹层、心房颤动及心脏瓣膜病等心血管疾病治疗中作为干预靶点的研究。

【关键词】 血管紧张素 II;心血管疾病;动物模型

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.010

血管紧张素 II (Ang II) 来源于经典的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,是由血管紧张素 I 在血管紧张素转换酶的作用下水解产生的多肽物质。Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的主要效应物。长期暴露于异常浓度的 Ang II,可引起多种病理损害,如心肌和血管重构、氧化应激、炎症反应、血管内皮功能障碍、肾小球损伤、体液潴留等^[1]。

1 Ang II 在心血管疾病动物模型构建中的应用

1.1 高血压模型的构建

Ang II 可以用于 Wistar 大鼠、SD 大鼠和野生型 C57 小鼠高血压模型的构建。Ang II 50 ng/d 尾静脉注射 28 d 可诱导 Wistar 大鼠发生高血压^[2]。

Ang II 14.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 皮下微泵注射 7 d 可诱导 SD 大鼠血压明显升高^[3],以 12~33.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 皮下微泵注射 14 d 可诱导慢性高血压动物模型^[4-6],以 33.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 皮下微泵注射 3~4 h 可诱导实验动物出现急性高血压^[5]。Ang II 27 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 皮下微泵注射 3 d 可诱导 C57 小鼠发生高血压^[7]。Ang II 在不同给药剂量和持续时间下均可诱导高血压模型,升高动物平均动脉压和收缩压,所建模型可用于高血压干预新靶点研究。尾静脉注射操作简单,但是建模时间需 4 周。在特定基因敲除小鼠,如软骨低聚基质蛋白基因敲除小鼠,皮下微泵注射 Ang II 3 d 即可构建高血压模型。见表 1。

表1 Ang II 在高血压模型构建中的应用

动物种属	给药剂量、时间	给药方式	Ang II 升压效应	动物预处理	降压机制
Wistar大鼠 ^[2]	50 ng/d、28 d	尾静脉注射	SBP 升高51.0 mmHg, MAP升高41.6 mmHg	乙酰乙酸酯	拮抗血管紧张素 II 受体1介导的氧化应激
SD大鼠 ^[3]	14.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、7 d	皮下微泵注射	MAP升高40 mmHg	树脂毒素	激动TRPV1受体,抑制SNS活性
SD大鼠 ^[4]	12 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、14 d	皮下微泵注射	SBP升高20 mmHg	补充L-脯氨酸	提高NO利用度,舒张血管
SD大鼠 ^[5]	33.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、14 d	皮下微泵注射	MAP升高40 mmHg	磷酸化GATA4 S105位点	抑制纤维化
SD大鼠 ^[6]	24 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、14 d	皮下微泵注射	SBP升高60 mmHg	活化钠离子转运体	利钠、降压
C57小鼠 ^[7]	27 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、3 d	皮下微泵注射	SBP升高20~35 mmHg	靶向COMP基因敲除	增加Ca ²⁺ 内流、eNOS和NO活性

注:COMP为软骨低聚基质蛋白;SBP为收缩压;MAP为平均动脉压;TRPV为辣椒素受体;SNS为交感神经系统;NO为一氧化氮;eNOS为内皮型一氧化氮合酶

1.2 心肌肥大和纤维化重构模型的构建

心肌纤维化是细胞外基质蛋白沉积而导致的心肌间质扩张。过度纤维化会干扰心肌收缩和舒张功能,并可能引起心律失常。Wistar 大鼠和野

基金项目:南京医科大学康达学院科研发展基金(KD2019KYJJYB018);连云港市第一人民医院英才基金(QN202003)
作者单位:220061 连云港,南京医科大学康达学院第一附属医院
连云港市第一人民医院心血管内科
通信作者:赵云峰, E-mail: yfzhao7637@sohu.com

生 C57 小鼠可用于 Ang II 介导的心肌肥大和纤维化模型的构建。Ang II 8.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 皮下微泵注射 28 d 可诱导 20 周龄 Wistar 大鼠心脏肥大^[8]。给予 8 周龄野生 C57 小鼠皮下微泵注射 Ang II 1 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[9] 和 4.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[10] 28 d 均可诱导心肌肥大。Ang II 1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 微泵注射 14 d^[11] 和 28 d^[12] 可诱导 8~16 周龄野生 C57 小鼠心肌肥大。心肌纤维化模型构建主要采用野生型 C57 小鼠, 皮下微泵注射 Ang II 1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 7 d^[13]、14 d^[14-15]

均可诱导小鼠出现心肌纤维化。RAAS 是导致心肌纤维化的主要途径, Ang II 是关键效应分子, 可促进下游细胞因子如转化生长因子- β 表达, 通过自分泌或旁分泌的方式诱导心脏纤维化。Ang II 可增强心脏成纤维细胞与多种细胞外基质蛋白包括 I 型胶原蛋白、纤维连接蛋白和层粘连蛋白的结合, 多种信号转导机制在 Ang II 诱导的心肌纤维化和心肌肥大模型中发挥作用。见表 2。

表2 Ang II 在心肌肥大和纤维化模型构建中的应用

动物种属	给药剂量、时间	给药方式	Ang II 效应	动物预处理	抑制心肌肥大、纤维化机制
Wistar大鼠 ^[8]	8.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、28 d	皮下微泵注射	舒张期室间隔、后壁厚度增加	沉默 Na^+/H^+ 交换器1	抑制血管紧张素 II 受体1介导的氧化应激
C57小鼠 ^[9]	1 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、28 d	皮下微泵注射	左室舒张末期压和收缩末期压分别升高6.8 mmHg、7.2 mmHg	MPO抑制剂AZM198	抑制MPO, 改善代谢, 间接改善心肌重构
C57小鼠 ^[10]	4.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、28 d	皮下微泵注射	左室质量增加, 心脏质量/体质量比值增加	沉默转录因子POU4F2/Brn-3b	减少SMAD-S磷酸化, 抑制应激反应
C57小鼠 ^[11]	1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、14 d	皮下微泵注射	心脏质量/体质量比值增加, 左室后壁和室间隔厚度增加	沉默连接蛋白-43	抑制成纤维细胞分化和炎症反应, 改善心肌重构
C57小鼠 ^[12]	1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、28 d	皮下微泵注射	射血分数、缩短分数降低, 左室舒张末期腔径和室间隔厚度增加	靶向巨噬细胞	产生尿激酶纤溶酶原, 激活PDGF-D, 改善心脏的代谢紊乱, 抑制炎症反应
C57小鼠 ^[13]	1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、7 d	皮下微泵注射	心肌纤维化, 胶原纤维增加	洛伐他汀	抑制YAP/TAZ信号通路
C57小鼠 ^[14]	1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、14 d	皮下微泵注射	心肌纤维化, 细胞外基质增加	靶向鸟苷环化酶1	通过NO敏感的鸟苷环化酶1抑制心肌纤维化
C57小鼠 ^[15]	1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、14 d	皮下微泵注射	心肌纤维化, 胶原蛋白增加	过表达miRNA-1297	靶向自噬启动因子ULK1, 调控心肌细胞自噬, 抑制心肌纤维化

注: MPO为髓过氧化物酶; NADPH为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; PDGF-D为血小板衍生生长因子-D; YAP/TAZ为Hippo信号通路转录调控因子; SMAD-S为转录生长因子- β 家族受体下游信号转导分子; NO为一氧化氮; ULK1为UNC-51样自噬激活酶1

1.3 腹主动脉瘤模型的构建

研究发现, 皮下注射 Ang II 可以促进高胆固醇血症小鼠腹主动脉瘤 (AAA) 的发生、发展^[16]。构建 AAA 模型主要选用 8~12 周龄 ApoE^{-/-} C57 小鼠^[17-18] 和 LDLR^{-/-} C57 小鼠^[19-20]。Ang II 60 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 皮下微泵注射 28 d, 可诱导 2 种小鼠出现 AAA, 模型诱导成功率为 71.4%~83.3%, 针对 AAA 的干预主要是靶向炎症细胞浸润和平滑肌细胞凋亡, 减少 AAA 发生和主动脉瘤破裂。见表 3。

1.4 主动脉夹层模型的构建

主动脉夹层模型构建主要使用 C57 小鼠, 可通过 Ang II 皮下微泵注射给药、BAPN 给药、Ang II 与 3-氨基丙腈 (BAPN) 联合给药、3-氨基丙腈序贯 Ang II 皮下微泵注射给药等方法建模。见表 4。(1) Ang II 与 BAPN 联合诱导: 皮下微泵注射 Ang II 1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和 BAPN 144 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$

7 d^[21] 或皮下微泵注射 Ang II 1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和 BAPN 150 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 14 d^[22] 可诱导 5~14 周龄 C57 小鼠发生主动脉夹层。(2) Ang II 单一诱导: 皮下微泵注射 Ang II 1.44 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 4 d^[23]、1 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 7 d^[24] 可诱导 10~11 周龄 C57 小鼠发生主动脉夹层。(3) BAPN 单一诱导: 皮下注射 BAPN 1 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 28 d 可以诱导主动脉夹层模型^[25-26]。(4) 序贯给药诱导: 每天在 100 g 小鼠饮食中加入 1 g BAPN, 15 d 后序贯皮下微泵注射 Ang II 60 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 24 h^[27], 或每天在饮水中加入 1 g/kg BAPN, 28 d 后序贯皮下微泵注射 Ang II 60 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 48 h^[28] 可诱导 3 周龄 C57 小鼠发生主动脉夹层。

Ang II 联合 BAPN 7 d, 可诱导 69% 的小鼠出现主动脉夹层, 而随着联用时间延长至 14 d, 主动脉破裂发生率升高, 可达 50%。单用 Ang II 或 BAPN, 主动脉夹层诱导率可达 80%~90%。序贯

给药建模型成功率较高,且具有微泵皮下植入时间短等优点。

腹主动脉瘤和主动脉夹层属于同种疾病的不

同发展阶段,治疗重点主要为抑制炎症反应和血管平滑肌细胞凋亡,降低主动脉夹层破裂的发生率和猝死率。

表3 Ang II 在腹主动脉瘤模型构建中的应用

动物种属	给药剂量、时间	给药方式	Ang II 效应	动物预处理	减少AAA发生、破裂机制
ApoE ^{-/-} C57小鼠 ^[17]	60 μg/(kg·h)、28 d	皮下微泵注射	主动脉扩张, AAA建模成功率为83.33%, 其中 I 型占25%, II 型占41.67%, III 型8.33%, IV 型占8.33%	李卡尔酮A	调节miR181b/SIRT1/HO1信号通路, 减少弹性蛋白降解、MMP产生和血管平滑肌细胞凋亡, 抑制炎症反应
ApoE ^{-/-} C57小鼠 ^[18]	60 μg/(kg·h)、28 d	皮下微泵注射	主动脉直径增加0.97 mm, AAA建模成功率71.4%	青蒿琥酯	通过NF-κB信号通路抑制IL-1β、TNF-α, 从而减少炎症细胞黏附浸润
LDLR ^{-/-} 小鼠 ^[19]	60 μg/(kg·h)、28 d	皮下微泵注射	主动脉扩张, AAA建模成功率72.7%	特异性下调MCPIP-1	抑制血管平滑肌细胞凋亡, 下调MMP, 维持血管弹性
LDLR ^{-/-} 小鼠 ^[20]	60 μg/(kg·h)、28 d	皮下微泵注射	主动脉扩张, AAA建模成功率76.92%	烟酸	通过G蛋白偶联受体109A抑制炎症反应, 减弱免疫激活和血管外膜炎性细胞浸润

注: AAA为腹主动脉瘤; MMP为金属基质蛋白酶; NF-κB为核因子κB; IL-1β为白细胞介素-1β; TNF-α为肿瘤坏死因子-α; MCPIP-1单核细胞趋化蛋白诱导的蛋白-1

表4 Ang II 在主动脉夹层模型构建中的应用

动物种属	给药剂量、时间	给药方式	Ang II 效应	动物预处理	减少夹层破裂机制
C57小鼠 ^[21]	Ang II 1.44 mg/(kg·d) 联用BAPN 144 mg/(kg·d)、7 d	皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率69%	靶向抑制CD44表达	抑制促炎因子和MMP-9表达, 减少中性粒细胞迁移
C57小鼠 ^[22]	Ang II 1.44 mg/(kg·d) 联用BAPN 144 mg/(kg·d)、14 d	皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率40%, 主动脉破裂发生率50%	吲哚美辛	抑制单核细胞聚集和跨内皮迁移
C57小鼠 ^[23]	单用Ang II 1.44 mg/(kg·d)、4 d	皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率55.6%	心肌素相关转录因子A	抑制炎症反应和凋亡
C57小鼠 ^[24]	单用Ang II 1 mg/(kg·d)、7 d	皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率80%	脂蛋白受体相关蛋白8	抑制炎症反应
C57小鼠 ^[25]	单用BAPN 1 g/(kg·d)、28 d	皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率90%	靶向B细胞	抑制炎症反应
C57小鼠 ^[26]	单用BAPN 1g/(kg·d)、28 d	皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率80%	雷帕霉素	抑制炎症细胞浸润和MMP
C57小鼠 ^[27]	1% BAPN 15 d, 序贯Ang II 60 μg/(kg·h) 24 h	B A P N 通 过 饮 食 给 药, Ang II 皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率90%	靶向单核/巨噬细胞	抑制炎症反应
C57小鼠 ^[28]	1 g/kg BAPN 28 d, 序贯Ang II 60 μg/(kg·h) 48 h	B A P N 通 过 饮 食 给 药, Ang II 皮下微泵注射	主动脉夹层诱导率85%	H S P 9 0 抑 制 剂 1 7 - D M A G	抑制VSMC表型由收缩型向合成型转换, 抑制VSMC增殖和迁移

注: *为MRTF-A-KO C57小鼠; #为LRPP8-KO C57小鼠; BAPN为β-氨基丙腈; VSMC为血管平滑肌细胞; MMP为金属基质蛋白酶; HSP为热休克蛋白

1.5 心房纤维化房颤模型的构建

Ang II 可以引起实验动物炎性心房纤维化并增加房颤易感性。皮下微泵注射 Ang II 2~3 mg/(kg·d) 14 d^[29-30] 或 Ang II 1.08 mg/(kg·d) 28 d^[31] 可诱导 8 周龄 C57 小鼠出现心房炎性纤维化。雄性 SD 大鼠的心房纤维化模型可以采用尾

静脉注射 Ang II 2 mg/(kg·d) 14 d^[32]、尾静脉注射 Ang II 12 μg/(kg·h) 28 d^[33]、皮下微泵注射 Ang II 30 μg/(kg·h) 28 d^[34] 构建。通过不同干预措施, 抑制 Ang II 及其下游效应分子介导的炎症反应和内质网钙离子失衡, 可抑制心房结构重构和电重构, 降低房颤易感性, 见表 5。

表5 Ang II 在心房纤维化房颤模型构建中的应用

动物种属	给药剂量、时间	给药方式	Ang II 效应	动物预处理	降低心房重构房机制
C57小鼠 ^[29]	2 mg/(kg • d)、14 d	皮下微泵注射	食管起搏房颤诱导率 90%	Rikkunshito	抑制IκB的磷酸化和p53的过表达，抑制细胞凋亡
C57小鼠 ^[30]	3 mg/(kg • d)、14 d	皮下微泵注射	心房纤维化、胶原蛋白增加	基质细胞蛋白CCN5	抑制内质网钙离子外流，延缓心房重构
C57小鼠 ^[31]	1.08 mg/(kg • d)、28 d	皮下微泵注射	心房纤维化	转录因子PU.1抑制剂 DB1976	抑制TGF-β1/Smad通路的激活，延缓心房重构
SD大鼠 ^[32]	2 mg/(kg • d)、14 d	尾静脉注射	心房纤维化	过表达miR-29b-3p	靶向PDGF-B信号通路，抑制连接蛋白-43，抑制心房结构和电重构
SD大鼠 ^[33]	12 μg/(kg • h)、28 d	皮下微泵注射	心房纤维化	MFGE-8	通过抑制TGF-β1/Smad2/3通路，减轻心房纤维化和房颤易感性
SD大鼠 ^[34]	30 μg/(kg • h)、28 d	皮下微泵注射	心房纤维化，胶原蛋白增加	Ang1-7	调节原癌基因酪氨酸蛋白激酶和结构域的相互作用，激活蛋白激酶信号通路，下调 I 型胶原的表达，拮抗Ang II 诱导的心房重构

注：IκB为核因子κB抑制蛋白；CCN为转化生长因子β信号通路转录抑制因子；TGF-β为转化生长因子-β；Smad为转录生长因子-β家族受体下游信号转导分子；PDGF-B为血小板衍生因子-B；MFGE-8为乳脂球表皮生长因子8

1.6 心脏瓣膜病模型的构建

ApoE^{-/-} C57 小鼠可用于心脏瓣膜增厚模型的构建。皮下微泵注射 Ang II 1.44 mg/(kg•d) 28 d 可诱导主动脉瓣膜增厚模型^[35]，给予 Ang II 刺激后，超声心动图证实经瓣膜流速和主动脉瓣峰值压力增加，而敲除 I-κB 激酶 -ε 基因则可减轻 Ang II 诱导的 ApoE 缺陷小鼠主动脉瓣的增厚，其保护机制可能与抑制 NF-κB 信号通路、减轻炎症反应有关。

2 小结

Ang II 表达持续升高会对心脏、血管产生不利影响，应用 Ang II 可以构建多种实验动物疾病模型，模拟多种病理生理状态。Ang II 在心血管疾病动物模型构建中的研究日益增多，可加深对 RAAS 系统的了解。通过不同的干预靶点抑制 RAAS 的过度激活，可进一步保护心脏、血管和脑等靶器官功能。深入研究 RAAS 在疾病不同阶段的分子机制，有助于新治疗方案的研发。

参 考 文 献

[1] Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression[J]. J Vet Intern Med, 2019, 33(2):363-382.

[2] Kamkar-Del Y, Mohebbati R, Hosseini M, et al. Ethyl acetate and aqueous fractions of ziziphus jujuba prevent acute hypertension induced by angiotensin II in rats[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2020, 20(2):108-115.

[3] Shanks J, de Morais SDB, Gao L, et al. TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) cardiac spinal afferents contribute to hypertension in spontaneous hypertensive rat[J]. Hypertension, 2019, 74(4):910-920.

[4] Leal J, Teixeira-Santos L, Pinho D, et al. L-proline

supplementation improves nitric oxide bioavailability and counteracts the blood pressure rise induced by angiotensin II in rats[J]. Nitric Oxide, 2019, 82:1-11.

[5] Jurado Acosta A, Rysä J, Szabo Z, et al. Phosphorylation of GATA4 at serine 105 is required for left ventricular remodelling process in angiotensin II -induced hypertension in rats[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 127(3):178-195.

[6] Veiras LC, McFarlin BE, Ralph DL, et al. Electrolyte and transporter responses to angiotensin II induced hypertension in female and male rats and mice[J]. Acta Physiol (Oxf), 2020, 229(1):e13448.

[7] Wang H, Yuan Z, Wang B, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein), a novel PIEZO1 regulator that controls blood pressure[J]. Hypertension, 2022, 79(3):549-561.

[8] Medina AJ, Pinilla OA, Portiansky EL, et al. Silencing of the Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE-1) prevents cardiac structural and functional remodeling induced by angiotensin II [J]. Exp Mol Pathol, 2019, 107:1-9.

[9] Piek A, Koonen DPY, Schouten EM, et al. Pharmacological myeloperoxidase (MPO) inhibition in an obese/hypertensive mouse model attenuates obesity and liver damage, but not cardiac remodeling[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):18765.

[10] Mele L, Maskell LJ, Stuckey DJ, et al. The POU4F2/Brn-3b transcription factor is required for the hypertrophic response to angiotensin II in the heart[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8):621.

[11] Valls-Lacalle L, Negre-Pujol C, Rodríguez C, et al. Opposite effects of moderate and extreme Cx43 deficiency in conditional Cx43-deficient mice on angiotensin II -induced cardiac fibrosis[J]. Cells, 2019, 8(10):1299.

[12] Cheng YW, Zhang ZB, Lan BD, et al. PDGF-D activation by macrophage-derived uPA promotes Ang II -induced cardiac remodeling in obese mice[J]. J Exp Med, 2021, 218(9):e20210252.

[13] Wu P, Liu ZZ, Zhao TT, et al. Lovastatin attenuates

- angiotensin II induced cardiovascular fibrosis through the suppression of YAP/TAZ signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(4):736-741.
- [14] Broekmans K, Giesen J, Menges L, et al. Angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis is attenuated by NO-sensitive guanylyl cyclase1[J]. *Cells*, 2020, 9(11):2436.
- [15] Li ML, Li RN, Ma YM, et al. MiRNA-1297 inhibits myocardial fibrosis by targeting ULK1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4):2070-2076.
- [16] Sawada H, Lu HS, Cassis LA, et al. Twenty years of studying Ang II (angiotensin II)-induced abdominal aortic pathologies in mice: continuing questions and challenges to provide insight into the human disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(3):277-288.
- [17] Hou XH, Yang SB, Zheng Y. Licochalcone a attenuates abdominal aortic aneurysm induced by angiotensin II via regulating the miR-181b/SIRT1/HO-1 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):7560-7568.
- [18] Cai L, Tang HF, Zhou M, et al. Artesunate attenuated the progression of abdominal aortic aneurysm in a mouse model[J]. *J Surg Res*, 2021, 267:404-413.
- [19] Xue M, Li G, Li D, et al. Up-regulated MCP1 in abdominal aortic aneurysm is associated with vascular smooth muscle cell apoptosis and MMPs production[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11):BSR20191252.
- [20] Horimatsu T, Blomkalns AL, Ogbi M, et al. Niacin protects against abdominal aortic aneurysm formation via GPR109A independent mechanisms: role of NAD^+ /nicotinamide[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(14):2226-2238.
- [21] Hatipoglu OF, Miyoshi T, Yonezawa T, et al. Deficiency of CD44 prevents thoracic aortic dissection in a murine model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6869.
- [22] Tomida S, Aizawa KNH, Nishida N, et al. Indomethacin reduces rates of aortic dissection and rupture of the abdominal aorta by inhibiting monocyte/macrophage accumulation in a murine model[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10751.
- [23] Ito S, Hashimoto Y, Majima R, et al. MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3):e0229888.
- [24] Lagrange J, Finger S, Kossmann S, et al. Angiotensin II infusion leads to aortic dissection in LRP8 deficient mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):4916.
- [25] Gao YX, Wang ZZ, Zhao JQ, et al. Involvement of B cells in the pathophysiology of β -aminopropionitrile-induced thoracic aortic dissection in mice[J]. *Exp Anim*, 2019, 68(3):331-339.
- [26] Zhou B, Li W, Zhao GZ, et al. Rapamycin prevents thoracic aortic aneurysm and dissection in mice[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(3):921-932.
- [27] Li X, Liu D, Zhao LJ, et al. Targeted depletion of monocyte/macrophage suppresses aortic dissection with the spatial regulation of MMP-9 in the aorta[J]. *Life Sci*, 2020, 254:116927.
- [28] Zhao ZM, Wang Y, Li SH, et al. HSP90 inhibitor 17-DMAG effectively alleviated the progress of thoracic aortic dissection by suppressing smooth muscle cell phenotypic Switch[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1):509-518.
- [29] Zhan YG, Abe I, Nakagawa M, et al. A traditional herbal medicine rikkunshito prevents angiotensin II-induced atrial fibrosis and fibrillation[J]. *J Cardiol*, 2020, 76(6):626-635.
- [30] Lee MA, Raad N, Song MH, et al. The matricellular protein CCN5 prevents adverse atrial structural and electrical remodelling[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20):11768-11778.
- [31] Hu J, Zhang JJ, Li L, et al. PU.1 inhibition attenuates atrial fibrosis and atrial fibrillation vulnerability induced by angiotensin- II by reducing TGF- β 1/Smads pathway activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14):6746-6759.
- [32] Lv XW, Lu P, Hu YS, et al. Overexpression of MiR-29b-3p inhibits atrial remodeling in rats by targeting PDGF-B signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:3763529.
- [33] Ge ZW, Chen YM, Wang B, et al. MFG8 attenuates Ang- II-induced atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation through inhibition of TGF- β 1/Smad2/3 pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139:164-175.
- [34] Lu L, Cao L, Liu YH, et al. Angiotensin (ang) 1-7 inhibits Ang II-induced atrial fibrosis through regulating the interaction of proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (c-Src) and Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1 (SHP-1) [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2):10823-10836.
- [35] He S, Nian FL, Chen W, et al. I- κ B kinase- ϵ knockout protects against angiotensin II induced aortic valve thickening in apolipoprotein E deficient mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1287-1295.

(收稿:2022-06-10 修回:2022-11-29)

(本文编辑:胡晓静)