

## • 综 述 •

## 血管紧张素 II 及其受体与循环系统疾病之间关系的研究进展\*

胡昱堃, 张欣, 侯颖<sup>△</sup>

(西安医学院基础与转化医学研究所, 陕西 西安 710021)

**[摘要]** 血管紧张素 II (Ang II) 为肾素-血管紧张素系统中的主要活性肽, 其与循环系统疾病, 如心脏病、高血压、高血脂、脑卒中等疾病的发生与发展关系十分密切。Ang II 不仅参与了调节血压稳定和维持机体水盐平衡, 而且是促进血管炎症反应, 引起氧化应激损伤、血管内皮功能障碍引发循环系统疾病的影响因素。Ang II 在循环系统疾病的发生与发展过程中的作用一直是学术界研究的热点, 因此, 明确 Ang II 与循环系统疾病之间的联系可为临床治疗循环系统疾病提供新的思路。

**[关键词]** 血管紧张素 II; 血管紧张素 II 受体; 循环系统疾病; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.029 **中图分类号:** R54

**文章编号:** 1009-5519(2024)17-3012-05 **文献标识码:** A

**Research progress on the relationship between Angiotensin II and its receptor and circulatory diseases\***

HU Yukun, ZHANG Xin, HOU Ying<sup>△</sup>

(Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

**[Abstract]** Angiotensin II (Ang II) is the main active peptide in renin angiotensin system (RAS), which is closely related to the occurrence and development of circulatory diseases such as heart disease, hypertension, hyperlipidemia and stroke. Ang II not only participates in the beneficial effects of regulating blood pressure stability and maintaining water and salt balance, but also promotes vascular inflammatory response, causes oxidative stress injury, vascular endothelial dysfunction and circulatory system diseases. The role of Ang II in the occurrence and development of circulatory system diseases has always been the focus of academic research. Therefore, clarifying the relationship between Ang II and circulatory system diseases can provide new ideas for clinical treatment of circulatory system diseases.

**[Key words]** Angiotensin II; Angiotensin II receptor; Disease of the circulatory system; Review

循环系统疾病主要指心、脑血管疾病, 常见的有高血压、高血脂、心律失常、心力衰竭 (HF)、脑卒中等。近年来, 其发病率逐年攀升, 被公认是造成健康隐患的主要疾病。作为肾素-血管紧张素系统 (RAS) 中的主要生物活性肽血管紧张素 II (Ang II) 在此类疾病的病理发生与发展过程中具有重要作用<sup>[1-2]</sup>。Ang II 作为参与调节血管舒缩功能、血容量、心排血量、细胞生长、血管壁完整性的重要自体活性物质可直接激活 Ang 1、2 型 (AT1R 和 AT2R) 2 种受体。AT1R 的激活介导了 Ang II 的大部分病理生理效应, 包括血管收缩、血管炎症、血管平滑肌细胞 (VSMC) 增殖和纤维化; 而 AT2R 在病理状态下表达水平较正常生理状态显著增高, 其激活后发挥与 AT1R 相反的

作用, 如舒张血管、抗炎、抗增殖和抗纤维化作用。另外, Ang II 可刺激纤溶酶原激活物抑制蛋白纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1) 和 PAI-2 表达增加, 从而促进血栓形成<sup>[3]</sup>; 其还可作为先导炎症介质刺激生长因子、血管收缩因子的生成, 进而诱导细胞增殖、迁移, 诱发细胞外基质增生、心肌纤维化等, 参与脑血流、脑屏障功能的调节<sup>[4-5]</sup>。上述这些因素相互交叠增加了循环系统疾病发生的风险。因此, 有必要进一步研究 Ang II 与循环系统疾病之间的联系。现将 Ang II 在循环系统疾病中的研究进展综述如下。

### 1 Ang II 来源

Ang 是一种多肽内分泌激素, 是 RAS 的重要组成部分, 参与了调节血管舒缩、体液容量、心排血量、细

\* 基金项目: 陕西省科技厅一般 (青年) 项目 (2022JQ-864); 陕西省教育厅专项科研计划项目 (22JK0540); 大学生创新创业训练计划项目 (S202111840027)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: houying@xjy.edu.cn。

胞生长、血管壁完整性等多种生理功能。Ang 前体为肝脏中合成的血管紧张素原,人血管紧张素原是一种含 452 个氨基酸的糖蛋白,由肝脏组成性分泌至血浆中,但必须被 2 种蛋白酶激活才能加工成活性形式<sup>[6]</sup>。血管紧张素原被肾素裂解成 10 个氨基酸(Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu)的 Ang I,Ang I 在血管紧张素转化酶(ACE)作用下去除 2 个羧基末端残基形成八肽化合物 Ang II<sup>[7-8]</sup>。

## 2 Ang II 受体

人类编码 AT1R 的基因位于第 3 号染色体上,而啮齿类动物 AT1R 基因位于第 17、2 号染色体上,2 个基因编码 2 种亚型产物,即 AT1AR 和 AT1BR<sup>[9]</sup>。AT1R 主要在 VSMC、肝、肾、心、肺、肾上腺皮质、垂体、脑、脂肪组织中表达<sup>[5]</sup>。AT1R 由 359 个氨基酸组成,属 G 蛋白偶联受体。AT1R 与各种异源三聚体 G 蛋白相互作用并介导多种信号传导通路的产生。AT1R 介导 Ang II 的大部分病理生理效应,包括血管收缩、炎症、VSMC 增殖和纤维化<sup>[9]</sup>。

AT2R 编码基因位于 X 染色体上。AT2R 与 AT1R 有部分氨基酸同源性(34%)<sup>[10]</sup>。AT2R 由 363 个氨基酸组成,在胚胎组织中大量表达,出生后 AT2R 在几个器官中低表达,包括肾上腺、卵巢、脑、肾、心肌细胞和外周血管系统。然而,在高血压、血管损伤、心肌梗死、HF、肾功能衰竭、脑缺血、糖尿病等病理状态下,AT2R 表达水平较正常生理状态显著增高<sup>[11]</sup>,并且这种表达不受年龄的限制。AT2R 可控制许多生理过程,发挥与 AT1R 相反的作用,如舒张血管、抗炎、抗增殖和抗纤维化作用<sup>[9]</sup>。

## 3 Ang II 与循环系统疾病

循环系统是由心脏、血管和调节血液循环的神经、体液组成。循环系统疾病主要是心、脑血管疾病,常见的有高血压、高血脂、心律失常、HF、脑卒中等。RAS 既存在于循环系统中,也存在于血管壁、中枢、肾脏等组织中,共同参与对靶器官的调节。而 Ang II 作为 RAS 的主要生物活性肽,通过作用于 AT1R、AT2R 2 种受体发挥各种生理作用,如与血管舒缩功能有关的血压调节作用、与肥大和纤维化有关的结构重塑作用,以及与炎症和促氧化作用有关的炎症介质作用等<sup>[12-13]</sup>。而这些因素的相互叠加可进一步增加循环系统疾病的风险,有必要进一步研究 Ang II 与心、脑血管疾病之间的联系。

**3.1 Ang II 与主动脉夹层(AD)** AD 由各种原因导致主动脉内膜撕裂或主动脉壁内出血引起主动脉壁各层分层。Ang II 在 AD 的形成中具有关键作用,Ang II 可在短时间内引起血管收缩、血压升高,对血管壁造成冲击,并诱导 VSMC 过度肥大、细胞外基质过度分泌,导致炎症细胞浸润,破坏血管壁,引起 AD 的形成。应用 Ang II 腹腔注射的方法能建立小鼠

AD 模型<sup>[14]</sup>。LI 等<sup>[15]</sup>研究表明,Ang II 通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶途径使微小 RNA143/145 基因簇表达降低,诱导 VSMC 分化,促进 AD 的形成。此外,Ang II 对巨噬细胞的调节作用在 AD 中也是至关重要的。在 AD 发病期间,Ang II 可促进巨噬细胞从主动脉外膜向中膜浸润<sup>[16]</sup>。加权基因共表达网络分析表明,FK506 结合蛋白 11(FKBP11)是 Ang II 诱导 AD 的关键调控因子。FKBP11 是一种属 FKBP 家族的肽基-脯氨酰顺/反式异构酶,其催化含有脯氨酸的多肽的折叠。FKBP11 通过核因子- $\kappa$ B 依赖的途径诱导内皮细胞处于促炎状态,而炎症的内皮可促进循环中的单核细胞向主动脉中层迁移,浸润的单核细胞分化为活性巨噬细胞,从而加速 AD 的形成和发展<sup>[17]</sup>。另一项研究发现,Ang II 还通过 Kruppel 样因子 6 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子轴促进巨噬细胞的浸润和基质金属蛋白酶(MMP)的分泌,从而导致局部炎症和组织破坏<sup>[18]</sup>。此外,含凝血酶敏感素基序的去结合素金属蛋白酶(ADAMTS)是最近发现的细胞外金属蛋白酶家族,已被证明参与组织破坏,表明 ADAMTS1 在心血管疾病中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。GAO 等<sup>[19]</sup>首次提出巨噬细胞和中性粒细胞释放 ADAMTS1 可能有助于 AD 的发生。CUI 等<sup>[20]</sup>发现,Ang II 受体拮抗剂可阻止马凡综合征动物模型主动脉瘤的发生。由此可见,Ang II 在 AD 的病理生理过程中发挥了重要作用,而抑制 Ang II 的产生在抗 AD 作用方面也日益受到重视。

**3.2 Ang II 与高血压** 高血压是心血管疾病发生的重要危险因素之一。在自发性高血压小鼠<sup>[21]</sup>和肾血管性高血压动物模型中<sup>[22]</sup>均出现 Ang II 水平升高。Ang II 与 VSMC 上的 AT1R 结合后引起细胞内钙离子释放,使心肌收缩力增强、心率加快、心排量增加,从而引起血压升高。Ang II 也能促使 VSMC 收缩,促进醛固酮释放,引起水、钠潴留,血容量扩张,导致血压升高。此外,内皮功能障碍和炎症反应是高血压发病的关键因素。慢性升高 Ang II 可降低内皮型一氧化氮合酶的活性,减少一氧化氮生成,进而导致血管内皮功能障碍和高血压的发生<sup>[23]</sup>。Ang II 通过 AT1R 诱导血管活性氧(ROS)的产生,进一步激发更严重的硝化应激过氧化亚硝酸,导致内皮功能障碍。Ang II 增加细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子的产生,从而启动与 ROS 生成相关的炎症通路,并增加白细胞与内皮细胞的黏附和招募事件<sup>[24]</sup>。MAZZA 等<sup>[25]</sup>发现,在高血压患者中使用 AT1R 阻滞剂坎地沙坦(16 mg/d)2 个月内可逆转内皮功能障碍,改善血流介导的扩张和纤溶,降低氧化应激(丙二醛血浆水平)和循环炎症细胞因子/趋化因子的水平。Ang II 受体阻滞剂(ARB)广泛用于高血压心脏病患者。有研究发现,与接受其他降压药治疗的患者比

较,接受 ARB 治疗的患者左心室重量指数有更大的降低<sup>[8]</sup>。此外,ATRQ $\beta$ -001 疫苗能显著降低 Ang II 诱导的高血压小鼠的收缩压至 35 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),使自发性高血压小鼠收缩压降低至 19 mm Hg,并保护心脏和肾脏免受高血压诱导的损害<sup>[26]</sup>。表明 Ang II 与高血压关系密切,通过抑制其产生或与其受体结合能有效改善高血压的症状。

**3.3 Ang II 与动脉粥样硬化(AS)** AS 的形成是一个长期而缓慢的过程,是多种因素共同作用的结果。AS 的特点是内皮功能障碍、平滑肌细胞增殖和迁移及脂质代谢紊乱等。越来越多的证据表明,Ang II 与 AS 发生与发展密切相关。AS 形成的最早事件之一是内皮功能障碍。Ang II 上调巨噬细胞和内皮细胞上的氧化低密度脂蛋白受体,增强细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取,引起细胞内脂质堆积,导致巨噬细胞活化和内皮功能障碍。氧化应激是内皮功能障碍的主要早期危险因素,Ang II 通过激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,使细胞内 ROS 生成增加,加速 AS 的进展过程<sup>[1]</sup>。Ang II 介导的氧化应激也扰乱了内皮细胞一氧化氮的产生,导致内皮松弛受损。此外,Ang II 诱导细胞内 ROS 增加导致内皮细胞凋亡,从而增加内皮细胞血栓形成的风险。Ang II 也具有显著的促炎作用,诱导单核细胞和淋巴细胞重新聚集至内皮下间隙,增加细胞黏附分子的表达、血小板聚集,以及细胞因子、趋化因子和生长因子的分泌,所有这些均与 AS 的发展有关<sup>[27]</sup>。YANG 等<sup>[28]</sup>发现,Ang II 能通过巨噬细胞内质网应激相关炎症加重尿毒症小鼠 AS 形成。在 AS 早期 Ang II 能增加 VSMC 中 DNA 和蛋白质的合成,促使 VSMC 增殖。在 AS 形成中抑制 VSMC 的表型转化具有重要意义。在 AS 晚期 Ang II 刺激 MMP 和 PAI-1 的表达,从而导致 AS 斑块的不稳定<sup>[29]</sup>。于丽娜等<sup>[30]</sup>研究证实,Ang II 能加速 AS 病变,在注射 AT1R 阻滞剂后抑制了 AS 的病变。通过阻断 Ang II 的形成,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)还可减少超氧阴离子的产生、白细胞浸润和趋化因子/细胞因子的释放,从而减轻 AS。从以上这些研究中可推测 Ang II 介导的 AS 是一个涉及多种细胞类型的复杂过程。

**3.4 Ang II 与心室重构(VR)** VR 是一种对心脏的适应性反应,是一种病理生理损伤修复和继发性心室收缩功能障碍的过程。VR 以心肌细胞肥大、成纤维细胞异常增殖、心肌细胞成分改变、细胞外基质胶原的过度沉积引起的心肌纤维化为其主要表现。Ang II 在胶原合成及心脏纤维化过程中具有关键作用,其可通过多种途径促进心脏纤维化。Ang II 能改变心肌成纤维细胞的表型,促进心肌成纤维细胞异常增殖、过量产生细胞外基质(ECM)和基质蛋白黏附分子<sup>[31]</sup>。ACEI 和 ARB 可阻断 RAS 的激活,阻断

Ang II 诱导的心房结构重构。MMP-9 是一种蛋白水解酶,以降解弹性蛋白及基底膜的胶原成分为主,参与 VR 过程。MMP-9 可上调体内 Ang II 的表达,Ang II 的升高又进一步促进内源性 MMP-9 的合成,而加剧 MMP-9 致 VR 的作用<sup>[32]</sup>。另外,炎症和氧化应激是胶原生物合成过程中 2 条密切相关的途径。越来越多的证据表明,细胞 Toll 样受体(TLR),特别是 TLR4 在调节各种心血管疾病后的炎症反应中具有重要作用。Ang II 可通过激活 TLR4 增加培养心肌细胞的炎症、氧化应激、细胞肥大和基质沉积<sup>[33]</sup>。此外,Ang II 诱导的细胞外信号调节激酶磷酸化和核因子- $\kappa$ B 的激活均是 TLR4 途径中重要的下游信号蛋白,有助于炎症因子的表达,导致心脏炎症损伤和重构<sup>[34]</sup>。Ang II 也能通过增加心肌 NADPH 氧化酶活性,促进炎症因子表达,导致心肌肥大<sup>[35]</sup>。表明 Ang II 在 VR 的发病机制中发挥着重要作用。

**3.5 Ang II 与 HF** HF 是各种心血管疾病发展的终末阶段,VR 是发生 HF 的主要病理基础。除具有 VR 的表现外,HF 的常见病理表现为 ROS 的产生、线粒体功能障碍和心肌收缩力降低。Ang II 诱导的压力超负荷是 HF 进展的常见原因之一。有研究证实,线粒体功能障碍在 HF 的进展中具有关键作用,受损的线粒体被有丝分裂消化,在此过程中线粒体被自噬小体吞噬,然后在溶酶体中降解<sup>[36]</sup>。Ang II 还可诱导心肌细胞自噬,造成心肌肥大和心功能不全<sup>[37]</sup>。并且使用 ACEI 或 ARB 治疗左心室收缩功能不全患者被推荐为衡量 HF 患者入院的医疗质量的指标<sup>[38]</sup>。

**3.6 Ang II 与脑缺血再灌注损伤(CIRI)** CIRI 是指脑缺血后缺血部位脑组织结构及其功能受到不同程度破坏,在恢复血液后脑组织反而出现更为严重的急性损伤,使脑组织损伤进一步加重,神经元凋亡增加。有研究表明,在 CIRI 期间 Ang II 作为促炎因子发挥重要作用。有研究发现,在短暂性全脑缺血前颅内注射 AT1 mRNA 受体反义寡脱氧核苷酸可减少梗死面积和组织水肿,短暂性全脑缺血后静脉注射 Ang II 可增加脑水肿损伤程度和死亡率<sup>[39]</sup>。同样,AT1R 阻滞剂可减少短暂性全脑缺血后的梗死面积,并减弱激活的小胶质细胞和巨噬细胞的侵袭,最终改善神经功能<sup>[40]</sup>。此外,据文献报道,静脉输注 Ang II 会增加 CIRI 后的脑水肿和死亡率。并且与非缺血性半球比较,大脑中动脉闭塞后 Ang II 在脑缺血再灌注 12 h 后表达增高<sup>[41]</sup>。临床试验表明,ARB 在预防首次或复发脑卒中方面是有效的,其具有双重作用机制,一方面,能选择性阻滞 Ang II 与 AT1R 结合,抑制炎症反应和 ROS 的产生,使脑血管扩张,导致局部血流量增加,从而防止大脑半球区受损细胞的死亡,限制脑损伤的扩大;另一方面,能减少 AT1R 的表达

和增加 AT2R 的表达,发挥保护神经元的作用<sup>[42]</sup>。

**3.7 Ang II 与血管性痴呆(VaD)** VaD 是由脑血流量减少所致,仅次于阿尔茨海默病的第二大常见痴呆疾病,占所有痴呆症的近 17%。患 VaD 的风险随年龄增长而增加,大约每 5 年翻一番。血脑屏障的存在是大脑血管的独特特征,具有许多功能,包括调节血液和大脑之间的细胞和分子的流入和流出。越来越多的研究表明,血脑屏障损害与 VaD 有关,与 Ang II 效应直接相关。Ang II 刺激 ROS 产生,ROS 通过激活 NADPH 氧化酶 2 增加炎症反应,影响神经血管耦合,促进血管重塑,并破坏血管舒缩功能<sup>[43]</sup>。

#### 4 小结与展望

Ang II 在循环系统疾病中的作用已受到越来越多的关注,病理性 Ang II 增多可诱导血管、内皮、心肌等细胞产生炎症反应,改变血管反应性,促进 VSMC 增殖,诱导血管纤维化等,可导致 AD、高血压、AS、VR、HF、脑卒中、VaD 等循环系统疾病。目前,针对 RAS 的 Ang II 靶标治疗方案主要为 ACEI(阻断 Ang I 向 Ang II 的转化)和血管紧张素受体阻断药 ARB(干扰 Ang II 与 AT1R 的相互作用),二者对循环系统疾病均具有良好的预防作用,ACEI 可降低冠心病患者的非致命性心肌梗死和心血管疾病的病死率<sup>[35]</sup>。2017 年美国心脏病学会/美国心脏协会<sup>[44]</sup>和 2018 年欧洲心脏病学会/欧洲高血压学会<sup>[45]</sup>指南均推荐 ARB 作为治疗高血压首选药物。另外,在脑创伤、脑卒中、痴呆、阿尔茨海默病中也观察到 ARB 对神经的保护作用。目前,对 Ang II 及其相关抑制剂的研究仍有很多局限性,因此,未来需对 Ang II 及受体进行更深入的探索,将有助于阐明循环系统疾病的发病机制,并为其防治提供一个新思路与途径。

#### 参考文献

- [1] FORRESTER S J, BOOZ G W, SIGMUND C D, et al. Angiotensin II signal transduction: An update on mechanisms of physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1627-1738.
- [2] YOUNG C N, DAVISSON R L. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: An update[J]. *Hypertension*, 2015, 66(5): 920-926.
- [3] SENCHENKOVA E Y, RUSSELL J, ALMEIDA-PAULA L D, et al. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis [J]. *Hypertension*, 2010, 56(6): 1089-1095.
- [4] RAMCHANDRA R. Angiotensin II and the cardiac parasympathetic nervous system in hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12305.
- [5] CIVIERI G, IOP L, TONA F. Antibodies a-

- gainst angiotensin II type 1 and endothelin 1 type A receptors in cardiovascular pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 927.
- [6] XU Y C, RONG J B, ZHANG Z C. The emerging role of angiotensinogen in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 68-78.
- [7] SPARKS M A, CROWLEY S D, GURLEY S B, et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology [M]. *Compr Physiol*, 2014, 4(3): 1201-1228.
- [8] SINGH K D, KARNIK S S. Angiotensin type 1 receptor blockers in heart failure[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(2): 125-131.
- [9] ECKENSTALER R, SANDORI J, GEKLE M, et al. Angiotensin II receptor type 1: An update on structure, expression and pathology[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114673.
- [10] MEAD T J, APTE S S. ADAMTS proteins in human disorders[J]. *Matrix Biol*, 2018(71/72): 225-239.
- [11] PATEL S N, FATIMA N, ALI R, et al. Emerging role of angiotensin AT2 receptor in Anti-Inflammation: An update[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(4): 492-500.
- [12] VARGAS VARGAS R A, VARELA MILLÁN J M, FAJARDO BONILLA E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2022, 69(1): 52-62.
- [13] CANTERO-NAVARRO E, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ B, RAMOS A M, et al. Renin-angiotensin system and inflammation update[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 529: 111254.
- [14] ZHENG H Q, RONG J B, YE F M, et al. Induction of thoracic aortic dissection: A mini-review of  $\beta$ -aminopropionitrile-related mouse models[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(8): 603-610.
- [15] LI B W, WANG Z W, HU Z P, et al. P38 MAPK signaling pathway mediates angiotensin II-Induced miR143/145 gene cluster down-regulation during aortic dissection formation [J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 40: 262-273.
- [16] WANG X H, ZHANG H P, CAO L, et al. The role of macrophages in aortic dissection [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 54.
- [17] WANG T, HE X W, LIU X T, et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies

- FKBP11 as a key regulator in acute aortic dissection through a NF- $\kappa$ B dependent pathway [J]. *Front Physiol*, 2017, 8:1010.
- [18] SON B K, SAWAKI D, TOMIDA S, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for aortic dissection/intramural haematoma [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6994.
- [19] GAO Y X, WU W J, YU C G, et al. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 1 (ADAMTS1) expression increases in acute aortic dissection [J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(1):59-67.
- [20] CUI J Z, LEE L, SHENG X Y, et al. In vivo characterization of doxycycline-mediated protection of aortic function and structure in a mouse model of Marfan syndrome-associated aortic aneurysm [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2071.
- [21] LI G H, WANG X P, YANG H Y, et al.  $\alpha$ -Linolenic acid but not linolenic acid protects against hypertension; Critical role of SIRT3 and autophagic flux [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):83.
- [22] FENG X H, GUO Q, XUE H M, et al. Hydrogen sulfide attenuated angiotensin II-Induced sympathetic excitation in offspring of renovascular hypertensive rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:565726.
- [23] AVENDAÑO M S, LUCAS E, JURADO-PUYO M, et al. Increased nitric oxide bioavailability in adult GRK2 hemizygous mice protects against angiotensin II-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2014, 63(2):369-375.
- [24] RODRIGUEZ-ITURBE B, PONS H, JOHNSON R J. Role of the immune system in hypertension [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(3):1127-1164.
- [25] MAZZA A, SACCO A P, TOWNSEND D M, et al. Cost-benefit effectiveness of angiotensin II receptor blockers in patients with uncomplicated hypertension: A comparative analysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:665-669.
- [26] WU H L, WANG Y Y, WANG G X, et al. A bivalent antihypertensive vaccine targeting L-type Calcium channels and angiotensin AT1 receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(2):402-419.
- [27] KRISHNA S M, MORAN C S, JOSE R J, et al. Depletion of CD11c+ dendritic cells in apolipoprotein E-deficient mice limits angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation and growth [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(21):2203-2215.
- [28] YANG J, ZHANG X, YU X Y, et al. Renin-angiotensin system activation accelerates atherosclerosis in experimental renal failure by promoting endoplasmic reticulum stress-related inflammation [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(3):613-621.
- [29] 唐义信, 刘厂辉, 占凡, 等. 血管过氧化物酶 1 在 Ang-II 诱导血管平滑肌细胞表型转化中的作用及机制 [J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(1):61-66.
- [30] 于丽娜, 耿巍, 房伟, 等. Ang II 受体拮抗剂氯沙坦对动脉粥样硬化的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(5):571-575.
- [31] WU H H, MENG T T, CHEN J M, et al. Asenapine maleate inhibits angiotensin II-induced proliferation and activation of cardiac fibroblasts via the ROS/TGF $\beta$ 1/MAPK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 553:172-179.
- [32] 骆露媛, 古思奇, 周万兴, 等. 基质金属蛋白酶 9 通过上调血管紧张素 II 加剧其致心室重构作用 [J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(9):859-866.
- [33] FEMBA B, SCP A, JES C, et al. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174:105877.
- [34] HAN J B, ZOU C P, MEI L Q, et al. MD2 mediates angiotensin II-induced cardiac inflammation and remodeling via directly binding to Ang II and activating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(1):9.
- [35] MEEPHAT S, PRASATTHONG P, RATTANAKANOKCHAI S, et al. Diosmetin attenuates metabolic syndrome and left ventricular alterations via the suppression of angiotensin II/AT1 receptor/gp91 phox/p-NF- $\kappa$ B protein expression in high-fat diet fed rats [J]. *Food Funct*, 2021, 12(4):1469-1481.
- [36] NISHIDA K, TANEIKE M, OTSU K. The role of autophagic degradation in the heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78:73-79.
- [37] ZHENG C B, GAO W C, XIE M X, et al. Ang II promotes cardiac autophagy and hypertrophy via Orai1/STIM1 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:622774.