

本文引用: 昌伟, 冯永健, 王友兰. 血清 TGF- β 1、sST2 水平与胸主动脉瘤病变长度和病变程度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 54-58.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-01-0054-05

血清 TGF- β 1、sST2 水平与胸主动脉瘤病变长度和病变程度的关系

昌伟, 冯永健, 王友兰

(四川大学华西广安医院, 四川省广安市 638000)

[关键词] 转化生长因子; 可溶性生长刺激表达因子 2 蛋白; 胸主动脉瘤; 炎症反应; 纤维化

[摘要] 目的 探讨血清转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、可溶性生长刺激表达因子 2 蛋白(sST2)水平与胸主动脉瘤(TAA)病变长度和病变程度的关系,分析血清 TGF- β 1、sST2 水平诊断胸主动脉瘤的价值。方法 选择 2018 年 7 月—2020 年 12 月四川大学华西广安医院收治的 72 例 TAA 患者(TAA 组)和 77 例健康志愿者(对照组),检测血清 TGF- β 1、sST2、炎症因子以及纤维化指标水平,超声心动图测量胸主动脉瘤病变长度和病变程度。Pearson 或 Spearman 相关分析 TGF- β 1、sST2 与胸主动脉瘤病变长度和病变程度、炎症因子以及纤维化指标的相关性。Logistic 回归分析胸主动脉瘤的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 TGF- β 1、sST2 诊断胸主动脉瘤的价值。结果 TAA 组血清 TGF- β 1、sST2 水平高于对照组($t=18.480, 27.534, P<0.05$)。血清 TGF- β 1、sST2 水平与胸主动脉瘤病变长度和病变程度、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 33(IL-33)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层黏连蛋白(LN)均呈正相关($r/r_s=0.751\sim 0.921, P<0.05$)。高水平 IL-33[OR(95% CI)=1.250(1.062~1.471)]、PCⅢ[OR(95% CI)=1.390(1.131~1.707)]、Ⅳ-C[OR(95% CI)=1.141(1.005~1.296)]、TGF- β 1[OR(95% CI)=2.447(1.370~4.372)]、sST2[OR(95% CI)=1.749(1.327~2.306)]是胸主动脉瘤发病的危险因素($P<0.05$)。TGF- β 1 与 sST2 联合诊断胸主动脉瘤的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.826, 高于单独 TGF- β 1 或 sST2 诊断($P<0.05$)。结论 血清 TGF- β 1、sST2 水平增高与胸主动脉瘤的发生以及胸主动脉瘤病变长度和病变程度均有关,可作为胸主动脉瘤病情评估的潜在指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between serum TGF- β 1, sST2 levels and lesion length and lesion degree of thoracic aortic aneurysm

CHANG Wei, FENG Yongjian, WANG Youlan

(West China Guang'an Affiliated Hospital of Sichuan University, Guang'an, Sichuan 638000, China)

[KEY WORDS] transforming growth factor; soluble suppression of tumorigenicity-2; thoracic aortic aneurysm; inflammatory response; fibrosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) and the length and severity of thoracic aortic aneurysm (TAA), and to analyze the diagnostic value of serum TGF- β 1 and sST2 in the diagnosis of TAA. **Methods** A total of 72 TAA patients (TAA group) admitted to West China Guang'an Affiliated Hospital of Sichuan University from July 2018 to December 2020 and 77 healthy volunteers (control group) were selected. Serum levels of TGF- β 1, sST2, inflammatory factors and fibrosis indexes were detected. The lesion length and lesion degree of TAA were measured by echocardiography. Pearson or Spearman correlation coefficient was used to describe the correlation between TGF- β 1, sST2 and lesion length, lesion degree, inflammatory factors, fibrosis indexes. Logistic regression was used to analyze the risk factors of TAA and the value of TGF- β 1 and sST2 in the diagnosis of TAA was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum TGF- β 1 and sST2 were higher in TAA group than those in control group ($t=18.480, 27.534, P<$

[收稿日期] 2021-07-11

[修回日期] 2021-09-21

[基金项目] 四川省科技计划重点项目(2018SZS05331)

[作者简介] 昌伟, 主治医师, 研究方向为心胸外科心脏、大血管方向, E-mail 为 344381304@qq.com

0.05)。Serum TGF- β 1 and sST2 levels were positively correlated with the length of thoracic aortic lesion, the degree of thoracic aortic lesion, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-33 (IL-33), hyaluronic acid (HA), type III procollagen (PC III), type IV collagen, IV-C, and laminin (LN) ($r/r_s=0.751 \sim 0.921$, $P<0.05$)。High levels of IL-33 (OR(95% CI)=1.250(1.062~1.471)), PC III (OR(95% CI)=1.390(1.131~1.707)), IV-C (OR(95% CI)=1.141(1.005~1.296)), TGF- β 1 (OR(95% CI)=2.447(1.370~4.372)) and sST2 (OR(95% CI)=1.749(1.327~2.306)) were risk factors for TAA ($P<0.05$)。The area under curve (AUC) of combined TGF- β 1 and sST2 for diagnosis of TAA was 0.826, which was higher than that of TGF- β 1 and sST2 alone ($P<0.05$)。 **Conclusion** The increase of serum TGF- β 1 and sST2 levels is associated with the occurrence of TAA, the length and degree of TAA lesion, and can be used as a potential indicator for the evaluation of TAA disease.

胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)指的是发生在胸主动脉根部和近端升主动脉的动脉瘤,由遗传、环境因素介导的主动脉壁结构弱化导致,随着病情进展动脉瘤体积不断增大,可引起胸主动脉壁内层撕裂,血液自管腔流入胸主动脉壁形成假腔,导致急性主动脉夹层,严重威胁患者生命安全^[1-2]。组织纤维化是 TAA 发病的主要病理基础,转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 是组织生理修复和胶原蛋白积累的潜在调节因子,它可促使血管平滑肌细胞增殖和胶原蛋白积聚, TGF- β 1 过表达与组织纤维化密切相关^[3-4]。可溶性生长刺激表达因子 2 蛋白(soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2)是与炎症和纤维化相关的生物标志物,在血管充血、炎症反应、促纤维化刺激下释放入血,是急性心肌梗死和心力衰竭的敏感标志物^[5],同时 sST2 作为白细胞介素 33 (interleukin-33, IL-33) 的诱骗受体,可与 IL-33 结合促进组织纤维化过程^[6]。鉴于此本研究拟探讨 TGF- β 1、sST2 与 TAA 发病以及病变长度和病变程度的关系,旨在为临床诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 7 月—2020 年 12 月本院收治的 72 例 TAA 患者(TAA 组),经胸部 CTA 或 MRI 检查提示 TAA 并经手术确诊,符合《2014 年 ESC 主动脉疾病诊断与治疗指南》中 TAA 诊断标准^[7]。排除标准:①肺栓塞、气胸、急性心包炎;②血液系统疾病、免疫疾病、恶性肿瘤;③急性心肌梗死、主动脉关闭不全、急腹症。另选择同期于本院门诊体检的 77 例健康志愿者为对照组,均排除上述疾病。所有受试者知情同意,签署同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 实验室检测

TAA 组患者入院后 24 h 内(对照组体检当日)

采集清晨空腹 12 h 以上静脉血 3 mL 注入干燥试管,取血液凝固后上层液离心(离心机为长沙湘智离心机有限公司生产的 TDZ4-WS 低速自动离心机,4℃ 3 000 r/min,离心半径 10 cm)15 min 取上清液检测。采用酶联免疫吸附试验(瑞士 Hamilton FAME 全自动酶联免疫分析仪)检测血清 TGF- β 1、sST2、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素 33 (interleukin-33, IL-33) 水平,试剂盒购自北京迈瑞达科技有限公司(批号 SG05326、190512、1804G42、AI0352、GT462812)。采用贝克曼库尔特 ACCESS2 化学发光免疫分析仪检测透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III 型前胶原(type III procollagen, PC III)、IV 型胶原(type IV collagen, IV-C)、层黏连蛋白(laminin, LN)水平,试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司(批号 181205)。

1.3 CT 血管造影

采用 Lightspeed 64 层螺旋 CT(美国通用)先行胸部平扫,参数设置:管电流 120 mA、管电压 80 kV、矩阵 512 \times 512、薄层重建层厚 5 mm 或 2.5 mm、探测器准直为 0.5 mm \times 64、球管旋转速度 0.5 s/周、8 层/转。双筒高压注射器(日本 Nemoto 公司)经肘静脉 5 mL/s 速度注入碘普罗胺(370 g/L)50 mL。扫描完成所有图像传至工作站,进行胸主动脉不同方位图像三维重建。测定病变长度、胸主动脉最大扩张直径,主动脉病变长度=增强 CT 层距 \times 层数,病变程度=胸主动脉最大扩张直径 \times 病变长度^[8]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 进行数据分析, Kolmogorov-Smirnov 法检验计量资料拟合优度,正态分布资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布以中位数和四分位数表示,采用独立样本 t 检验、Wilcoxon 秩和检验。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。Pearson(正态分布计量资料)或 Spearman(偏态分布计量资料)相关分析 TGF- β 1、sST2 与胸主动脉病变长度和程度以及 IL-1 β 、IL-6、IL-33、HA、PC III、

IV-C、LN 之间的相关性, Logistic 向后逐步回归分析 TAA 的危险因素, 绘制 TGF- β 1、sST2 诊断 TAA 的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 采用曲线下面积 (area under curve, AUC) 检验差异性, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料、实验室和影像指标

TAA 组高血压、TAA 家族史比例高于对照组 ($P<0.05$), 血清 IL-1 β 、IL-6、IL-33、HA、PC III、IV-C、LN

水平均高于对照组 ($P<0.05$), 两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病比例、高脂血症比例比较差异无统计学意义 ($P>0.05$; 表 1)。

2.2 血清 TGF- β 1、sST2 水平

TAA 组血清 TGF- β 1 和 sST2 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 2)。

2.3 血清 TGF- β 1、sST2 水平与胸主动脉病变长度和病变程度的相关性分析

血清 TGF- β 1、sST2 水平与胸主动脉病变长度和病变程度、IL-1 β 、IL-6、IL-33、HA、PC III、IV-C、LN 均呈正相关关系 ($P<0.05$; 表 3)。

表 1. 两组基线资料以及实验室、影像指标比较

Table 1. Comparison of baseline data and indexes of laboratory and imaging

资料	对照组 ($n=77$)	TAA 组 ($n=72$)	$t/z/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	54.98 \pm 6.05	55.02 \pm 6.19	0.040	0.968
男性/[例(%)]	45(58.44)	43(59.72)	0.025	0.874
吸烟史/[例(%)]	38(49.35)	33(45.83)	0.185	0.668
饮酒史/[例(%)]	42(54.55)	38(52.78)	0.047	0.829
高血压/[例(%)]	21(27.27)	39(54.17)	11.189	0.001
糖尿病/[例(%)]	33(42.86)	25(34.72)	1.036	0.309
高脂血症/[例(%)]	32(41.56)	28(38.89)	0.110	0.740
TAA 家族史/[例(%)]	9(11.69)	21(29.17)	7.069	0.008
TAA 病变长度/cm	—	5.62 \pm 1.49		
TAA 最大扩张直径/cm	—	24.52 \pm 6.27		
TAA 病变程度	—	132.05 \pm 32.51		
IL-1 β /(ng/L)	62.31(49.51, 82.09)	153.09(121.02, 189.35)	19.760	0.000
IL-6/(ng/L)	26.35 \pm 5.12	109.42 \pm 23.47	30.303	0.000
IL-33/(ng/L)	1.16 \pm 0.37	3.51 \pm 0.96	19.957	0.000
HA/(ng/L)	141.52(112.02, 205.35)	205.31(143.25, 256.35)	14.598	0.000
PC III/(ng/L)	25.13 \pm 5.35	132.05 \pm 31.84	29.038	0.000
IV-C/(μ g/L)	132.12 \pm 35.08	259.35 \pm 59.79	15.966	0.000
LN/(μ g/L)	106.35 \pm 29.77	195.08 \pm 35.47	16.578	0.000

注: “—”表示数据无法获取。

表 2. TAA 组与对照组血清 TGF- β 1、sST2 水平差异

Table 2. Differences in serum TGF- β 1 and sST2 levels between TAA group and control group

分组	n	TGF- β 1/(ng/L)	sST2/(μ g/L)
对照组	77	8.12 \pm 2.64	12.52 \pm 2.24
TAA 组	72	23.51 \pm 6.78	35.24 \pm 6.42
t 值		18.480	28.3534
P 值		0.000	0.000

2.4 影响 TAA 发病的危险因素分析

以 TAA 发病为因变量 (赋值: 否 = 0, 是 = 1), 高血压 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、TAA 家族史 (赋值: 否 =

0, 是 = 1)、IL-1 β 、IL-6、IL-33、HA、PC III、IV-C、LN、TGF- β 1、sST2 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 最终 IL-33、PC III、IV-C、TGF- β 1、sST2 是 TAA 发病的危险因素 ($P<0.05$; 表 4)。

2.5 TGF- β 1、sST2 诊断 TAA 的价值

TGF- β 1、sST2 鉴别诊断 TAA 的界值分别为 16.59 ng/L、24.69 μ g/L, AUC 分别为 0.627、0.640, TGF- β 1 和 sST2 联合 (以任何一项大于阈值为阳性) 诊断 TAA 的 AUC 为 0.826, 高于 TGF- β 1、sST2 单独诊断 ($z=3.935$ 、 3.417 , $P=0.000$ 、 0.001 ; 表 5 和图 1)。

表 3. 血清 TGF- β 1、sST2 与胸主动脉病变长度和病变程度以及 IL-1 β 、IL-6、IL-33、HA、PCIII、IV-C、LN 的相关分析

Table 3. Correlation analysis between serum TGF- β 1, sST2 and length and degree of thoracic aorta lesions, as well as IL-1 β , IL-6, IL-33, HA, PCIII, IV-C, LN

因素	TGF- β 1		sST2	
	r/r_s	P	r/r_s	P
TAA 病变长度	0.872	0.000	0.832	0.000
TAA 病变程度	0.853	0.000	0.809	0.000
IL-1 β	0.773	0.000	0.754	0.000
IL-6	0.795	0.000	0.751	0.000
IL-33	0.760	0.000	0.769	0.000
HA	0.906	0.000	0.863	0.000
PC III	0.921	0.000	0.842	0.000
IV-C	0.917	0.000	0.803	0.000
LN	0.903	0.000	0.863	0.000

表 4. 影响 TAA 发病的 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis affecting TAA incidence

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P 值
IL-33	0.223	0.083	7.219	1.250(1.062 ~ 1.471)	0.001
PC III	0.329	0.105	9.818	1.390(1.131 ~ 1.707)	0.000
IV-C	0.132	0.065	4.124	1.141(1.005 ~ 1.296)	0.005
TGF- β 1	0.895	0.296	9.142	2.447(1.370 ~ 4.372)	0.000
sST2	0.559	0.141	15.718	1.749(1.327 ~ 2.306)	0.000

表 5. TGF- β 1、sST2 诊断 TAA 的效能

Table 5. Efficacy of TGF- β 1 and sST2 in the diagnosis of TAA

因素	OR(95% CI)	P 值	灵敏度	特异度	约登指数
TGF- β 1	0.627(0.544 ~ 0.705)	0.000	76.39	72.73	0.491 2
sST2	0.640(0.557 ~ 0.717)	0.000	70.83	68.83	0.396 6
TGF- β 1 + sST2	0.826(0.756 ~ 0.883)	0.000	90.28	90.91	0.811 9

3 讨论

高血压、遗传、年龄、性别、药物滥用等是 TAA 的主要危险因素^[9], TAA 的发生与主动脉壁内侧层的退行性病理变化有关, 主要表现为弹性纤维断裂和丢失、血管平滑肌细胞减少和胶原蛋白过度积累, 即纤维化^[10]。炎症因子是血管纤维化的关键决定因子, 过度炎症反应可通过细胞外调节蛋白激酶依赖的自分泌信号途径促使成纤维细胞大量合成和血管纤维化发生^[11-12]。

TGF- β 信号通路参与血管平滑肌细胞分化、细

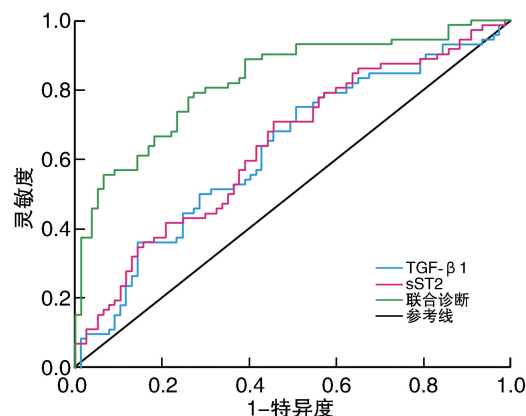


图 1. TGF- β 1、sST2 诊断 TAA 的 ROC 曲线
Figure 1. ROC curve of TGF- β 1 and sST2 in the diagnosis of TAA

胞外基质重塑过程, TGF- β 信号通路过度激活与 TAA 的发生密切相关^[13]。TGF- β 1 是 TGF- β 家族成员之一, 被认为能强烈促进胶原蛋白积聚和组织纤维化反应, 现有研究发现 TGF- β 1 可促使 Smad2 磷酸化诱导促纤维化信号转导, 刺激肝星状细胞转分化为肌成纤维细胞, 导致肝纤维化^[14]。TGF- β 1 还可传导 Smad2/3 信号抑制赖氨酰氧化酶导致心肌纤维化^[15]。本研究结果表明 TAA 患者血清 TGF- β 1 水平显著增高, 且与胸主动脉病变长度和程度呈正相关, 回归分析结果显示 TGF- β 1 水平增高是 TAA 发生的危险因素, 说明 TGF- β 1 与 TAA 发病以及病变程度有关。Cai 等人^[16]同样发现 TAA 患者主动脉组织标本中 TGF- β 1 表达上调, TGF- β 1 通过启动下游效应子参与细胞外基质重塑和炎症反应过程, 促使肌成纤维细胞转分化和血管壁重塑^[17]。本研究相关性分析结果显示血清 TGF- β 1 水平与 HA、PC III、IV-C、LN 呈正相关, 提示 TGF- β 1 可能通过促使血管壁纤维化参与 TAA 发病过程, 推测可能的机制为: TGF- β 1 通过 Smad2/3 蛋白磷酸化经典途径或通过丝裂原活化蛋白激酶途径刺激血管紧张素 II 调节血管张力, 促使血管外膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 上调 α -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白表达, 诱导血管壁纤维化和 TAA 形成^[18]。动物研究显示 TGF- β 1 抑制剂氯沙坦可阻断小鼠主动脉瘤形成进程^[19]。本研究相关性分析显示 TGF- β 1 水平与 IL-1 β 、IL-6、IL-33 呈正相关, 提示 TGF- β 1 可调节炎症反应, TGF- β 1 可能通过诱导过度炎症反应促使血管壁纤维化。

ST2 属于 Toll 样受体超家族, 位于染色体 2q12, sST2 是 ST2 可溶性形式和重要亚型之一, 在巨噬细胞、肥大细胞、辅助性 T 细胞 2、心肌细胞等广泛表

达, sST2 无跨膜和细胞内结构, 可释放至细胞外入血^[20]。IL-33 是 sST2 特异性配体, sST2 通过竞争性与 IL-33 结合发挥诱导炎症反应和免疫应答等功能^[21], 持续炎症反应可导致心脏瓣膜细胞外基质中的成纤维细胞增殖和胶原沉积, 促使心脏纤维化进展^[22], 临床报道也显示血清 sST2 水平升高与急性心肌梗死后心肌纤维化有关^[23]。本研究结果表明 sST2 水平升高与 TAA 的发生以及病情严重程度有关, 可能的机制为: 炎症反应刺激巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞释放 sST2, sST2 可能通过 IL-33/ST2 信号通路介导血管炎症反应^[24], 促使胸主动脉血管平滑肌细胞增殖分化, 细胞外基质成纤维细胞合成增多, 胶原蛋白过度沉积, 继而导致血管壁纤维化和 TAA 的发生。本研究相关性分析结果显示 sST2 水平与 IL-1 β 、IL-6、IL-33、HA、PC III、IV-C、LN 呈正相关, 提示 sST2 可能通过诱导炎症反应, 加速胸主动脉管壁纤维化和动脉瘤形成过程。本研究 ROC 分析结果显示 TGF- β 1、sST2 诊断 TAA 均具有一定价值, 联合两项指标后诊断效能明显提高, 说明 TGF- β 1、sST2 可作为 TAA 辅助诊断的标志物, 联合诊断有助于提高诊断效能。

综上所述, TAA 患者血清 TGF- β 1、sST2 水平均显著升高, 高水平 TGF- β 1、sST2 与 TAA 的发生以及 TAA 病变长度以及程度均有关。TGF- β 1、sST2 可能通过诱导血管壁纤维化参与 TAA 发病机制。

[参考文献]

- [1] MILEWICZ D M, RAMIREZ F. Therapies for thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 126-136.
- [2] TAKADA M, YAMAGISHI K, TAMAKOSHI A, et al. Body mass index and mortality from aortic aneurysm and dissection[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(4): 338-348.
- [3] 段卡丹, 张守彦, 李松森, 等. MAPK 信号通路在转化生长因子 β 1 诱导心肌成纤维细胞趋化运动中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(11): 966-971.
- [4] CHEN Y T, JHAO P Y, HUNG C T, et al. Endoplasmic reticulum protein TXNDC5 promotes renal fibrosis by enforcing TGF- β signaling in kidney fibroblasts[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): 143645.
- [5] AIMO A, JANUZZI J J, BAYES-GENIS A, et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17): 2193-2203.
- [6] 赵小龙, 陈文亮. IL-33/ST2 信号通路在急性胰腺炎及纤维化中的作用[J]. *中国现代普通外科进展*, 2019, 22(2): 121-125.
- [7] ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(12): 1169-1252.
- [8] 吴祁红, 吕安康, 陈颖, 等. 血清 EREG 和 MGP 水平与胸主动脉瘤的关系[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(4): 248-250.
- [9] SAEYELDIN A A, VELASQUEZ C A, MAHMOOD S, et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(1): 1-11.
- [10] BALMFORTH D, HARKY A, ADAMS B, et al. Is there a role for biomarkers in thoracic aortic aneurysm disease? [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(1): 12-19.
- [11] SCHAFFER S, VISWANATHAN S, WIDJAJA A A, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 110-115.
- [12] ELIAS M, ZHAO S, LE H T, et al. IL-36 in chronic inflammation and fibrosis-bridging the gap? [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): 144336.
- [13] GOUMANS M J, TEN DIJKE P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2): a022210.
- [14] GHAFOROY S, VARSHNEY R, ROBISON T, et al. Platelet TGF- β 1 deficiency decreases liver fibrosis in a mouse model of liver injury[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(5): 470-480.
- [15] LU M, QIN Q, YAO J, et al. Induction of LOX by TGF- β 1/Smad/AP-1 signaling aggravates rat myocardial fibrosis and heart failure[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(11): 1729-1739.
- [16] CAI X, LI Y, FU S, et al. LncRNA AK131850 is downregulated in thoracic aortic aneurysm and negatively affects the levels of TGF- β 1 in aortic smooth muscle cells[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020. DOI:10.1080/13813455.2020.1767653.
- [17] FORTE A, GALDERISI U, CIPOLLARO M, et al. Epigenetic regulation of TGF- β 1 signalling in dilative aortopathy of the thoracic ascending aorta[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(16): 1389-1405.
- [18] 林绍慧, 盛净, 马绍骏, 等. CTRP3 对 TGF- β 1 诱导的血管外膜成纤维细胞增殖及 α -SMA 表达的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(3): 274-278.
- [19] HABASHI J P, JUDGE D P, HOLM T M, et al. Losartan, an ATI antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *Science*, 2006, 312(5770): 117-121.
- [20] TYMIŃSKA A, KAPŁON-CIEŚLICKA A, OZIERAŃSKI K, et al. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and one-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2019, 129(11): 770-780.
- [21] YANG Y, LIU H, ZHANG H, et al. ST2/IL-33-Dependent microglial response limits acute ischemic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(18): 4692-4704.
- [22] AMBARI A M, SETIANTO B, SANTOSO A, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) decrease the progression of cardiac fibrosis in rheumatic heart disease through the inhibition of IL-33/sST2[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 115.
- [23] 马红利, 彭瑜, 李超, 等. sST2 参与急性心肌梗死后心肌纤维化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(7): 715-718.
- [24] AIMO A, VERGARO G, RIPOLI A, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4): 287-296.

(此文编辑 许雪梅)