

肥大细胞与心血管疾病关系研究进展

杜燕欢^{1,2} 张世忠^{1,2*}

(¹三峡大学基础医学院, 宜昌 443000; ²三峡大学国家中医药管理局中药三级药理实验室, 宜昌 443000)

摘要 肥大细胞作为骨髓系谱的免疫细胞, 广泛分布于黏膜与结缔组织中。肥大细胞主要通过受体与其配体结合进行信号转导, 调控肥大细胞活化并释放多种具有生物学效应的活性介质, 进而参与机体免疫防御、血栓形成以及损伤修复与心肌重塑等生理病理过程。近年来, 肥大细胞在心血管疾病中发挥的作用及致病机制成为新的研究热点。以肥大细胞及其介质为靶点的心血管疾病相关性研究已进入临床试验阶段。该文主要就肥大细胞在心血管疾病中的作用及其潜在的临床应用价值进行综述, 以期对心血管疾病的相关治疗提供新思路。

关键词 肥大细胞; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 心肌缺血再灌注损伤; 心肌梗死

Research Progress on the Relationship between Mast Cells and Cardiovascular Disease

DU Yanhuan^{1,2}, ZHANG Shizhong^{1,2*}

(¹Basic Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, China; ²Third-Grade Pharmacological Laboratory on Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443000, China)

Abstract As immune cells of the bone marrow lineage, mast cells are widely distributed in mucous membranes and connective tissues. Receptors on mast cells binding to their ligands, regulate the activation of mast cells and release a variety of active mediators with biological effects, thereby enable mast cells to participate in physiological and pathological processes such as immune defense, thrombosis, damage repair and myocardial remodeling. In recent years, the role and pathogenic mechanisms of mast cells in cardiovascular diseases have become new research hotspots. Research on cardiovascular related diseases targeting mast cells and their mediators has entered the clinical trial stage. This article mainly reviews the role of mast cells in cardiovascular diseases and their potential clinical application value, with a view to providing new ideas for the treatment of cardiovascular diseases.

Keywords mast cells; cardiovascular diseases; atherosclerosis; myocardial ischemia-reperfusion injury; myocardial infarction

肥大细胞(mast cells, MCs)是先天免疫系统的一部分, 广泛分布于黏膜与结缔组织中。肥大细胞不仅被视为过敏性疾病或肿瘤中的主要效应细胞, 其活化或抑制在心血管疾病中也发挥着重要作用。基于现有的国内外研究, 本文着重阐述肥大细胞与

心血管疾病的关系及其潜在的临床价值。

1 肥大细胞的生物学特性

1.1 肥大细胞的来源与分型

肥大细胞起源于骨髓造血干细胞, 骨髓中

收稿日期: 2023-07-09

接受日期: 2023-10-07

国家自然科学基金(批准号: 30872716)、湖北省自然科学基金(批准号: 2015CFB288)和湖北省卫生与计划生育项目(批准号: WJ2015MB171)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18771870158, E-mail: zhangsz@ctgu.edu.cn

Received: July 9, 2023

Accepted: October 7, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30872716), the Natural Science Foundation of Hubei Province (Grant No.2015CFB288), and the Hubei Province Health and Family Planning Project (Grant No.WJ2015MB171)

*Corresponding author. Tel: +86-18771870158, E-mail: zhangsz@ctgu.edu.cn

CD34⁺、CD117⁺、CD13⁺造血干细胞前体可演化为肥大细胞祖细胞,肥大细胞祖细胞在被释放到循环系统后,在细胞因子和趋化因子信号的诱导下迁移到组织驻留,并进一步分化为具有细胞质颗粒特征且成熟的肥大细胞^[1-4]。在啮齿类动物中,肥大细胞根据其形态学及功能的不同,可分为两种不同的表型,即结缔组织型肥大细胞(connective tissue-type mast cells, CTMCs)和黏膜型肥大细胞(mucosal mast cells, MMCs)。根据人类肥大细胞所含的特异性蛋白酶的不同,可将肥大细胞分为两大亚群,一类为肥大细胞类胰蛋白酶/乳糜酶(mast cell tryptase/chymase, MC_{TC})细胞亚群,其颗粒中储存类胰蛋白酶、乳糜酶等活性介质,与啮齿类动物的CTMCs相对应,如皮肤肥大细胞;另一类是肥大细胞类胰蛋白酶(mast cell tryptase, MC_T)细胞亚群,其颗粒中仅含有类胰蛋白酶,大致与MMCs相对应,如支气管/细支气管上皮肥大细胞^[5-6]。心脏肥大细胞属于CTMCs,活化后的肥大细胞脱颗粒产生大量的类胰蛋白酶^[7]、组胺^[8-9]与糜酶^[10]等多种介质,参与心脏微环境的病理生理调控过程^[11-12]。

1.2 肥大细胞的受体与活化

肥大细胞活化(mast cell activation, MCA)可见于多种生理与病理过程,生理性MCA是适度的,如宿主防御以及维持机体免疫系统的稳态等,但在特定情况下异常的肥大细胞病理性活化可导致短时间内大量释放生物活性介质,造成周围组织反应异常和加剧疾病的发生发展。肥大细胞对刺激的反应主要取决于相关配体与受体的结合释放活性介质以及特异性信号通路共同组成的复杂网络。成熟的肥大细胞表达多种受体,可大致分为双相反应受体与单相反应受体^[13-14]。前者受体与相应配体结合后产生双相反应,第一阶段为肥大细胞活化脱颗粒,快速释放预先合成的介质,如组胺和蛋白酶;第二阶段为肥大细胞合成并释放新的介质,如脂质介质和细胞因子。双相反应受体主要包括FcεRI、神经激肽受体(neurokinin receptors, NKR)、Mas相关的G蛋白耦联受体(Mas related G protein coupled receptors, Mrgprs)、内皮素(endothelin, ET)受体以及原肌球蛋白相关激酶(tropomyosin-related kinase, Trk)受体等,其中以免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)高亲和力受体FcεRI研究最为深入^[15-21]。而单相反应受体又分为第一相反应受体与第二相反应受体。第一相反

应受体与相应配体结合后,引起肥大细胞脱颗粒现象,并释放已有炎症介质,目前第一相反应受体研究较少,补体受体(C3aR、C5aR)属于该类受体^[22-23];第二相反应受体主要以TLRs、KIT受体为主,其与相应配体结合仅引起新的炎症介质合成并释放,但无肥大细胞脱颗粒现象^[24]。肥大细胞受体与配体结合可引起Ca²⁺通道开放,造成胞内钙离子浓度升高,同时激活相关的信号通路调控炎症反应和肥大细胞活化,进而参与多种疾病的发生发展(表1)。

成熟的肥大细胞表达的受体与相应的配体结合可诱导肥大细胞脱颗粒释放大量的活性介质,主要包括蛋白酶(proteases)、生物胺(biogenic amine)、趋化因子(chemokines)、细胞因子(cytokines)、生长因子(growth factors)、类花生酸(arachidonic acid)等多种生物活性物质。以上诸多活性介质可共同参与机体的免疫调节、炎症反应、血管扩张和血小板聚集等过程^[25-28](表2)。

2 肥大细胞与心血管系统疾病

肥大细胞存在于心血管系统中,并密集于心肌、主动脉瓣和动脉粥样硬化斑块等部位,参与心脏的代谢和稳态的调节,在心血管系统疾病的病理生理过程中发挥着重要作用(图1)。

2.1 肥大细胞与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种累及动脉的慢性、脂质驱动的血管壁炎症性与代谢性疾病,其主要特征是内皮损伤、脂质代谢紊乱和炎症反应,共同参与了动脉粥样硬化斑块的形成。研究发现,动脉粥样硬化斑块中富含肥大细胞,其主要分布于动脉粥样硬化血管内膜与外膜的病变部位,被激活后的肥大细胞释放介质,肥大细胞及其活性介质不仅影响血管的功能与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的完整性,而且还可募集巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞,促进胆固醇累积与斑块破裂,引起血栓和释放致栓物质导致心肌梗死^[29-32]。在低密度脂蛋白受体缺陷小鼠中,饮食诱导动脉粥样硬化,激活肥大细胞导致主动脉的病变面积增加,以及血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平增高,而稳定肥大细胞可以降低病变部位的炎症程度并显著降低脂质累积,改善血浆脂质谱^[33]。近年来研究发现,肥大细胞中的CD1d缺

表1 肥大细胞的受体和配体

Table 1 Receptors and ligands of mast cells

受体 Receptor	配体 Ligands	配体性质 Ligand properties	配体来源 Ligand source	信号通路 Signaling pathways	介质种类 Mediators species	相关疾病 Associated diseases
FcεRI	IgE	Immuno-globulin	Plasma cells	PI3K/AKT, RAS-RAF-MAPK	Biogenic amine, proteases	Allergy, asthma
NKRs (NK1R, NK2R, NK3R)	SP	Neuropeptides	Sensory nerves	NF-κB, MAPK signaling pathway	Biogenic amine, cytokines	Inflammation, depression, asthma
Mrgprs (MrgprB2, MrgprX2)	SP	Neuropeptides	Sensory nerves	Ras/Raf/MEK/MAPK, MrgprX2/Gαi signal transduction	Biogenic amine, proteases	Immune response, pain, itchy skin
ET receptors (ETA, ETB)	ET-1	Vasocon-strictive, active peptides	Mast cells	Ras/Raf/MEK/MAPK, CaN/NAFT3	Biogenic amine, proteases	Pulmonary hyperten-sion, peripheral arterial disease
Trk (TrkA, TrkB, TrkC)	NGF	Protein	Hippocampus	PI3K/AKT, PLCγ-PKC, SHC-RAS-RAF-MAPK	Biogenic amine, cytokines	Inflammatory reactions, itchy skin
C3aR, C5aR	C3a, C5a	Peptides	Complement	RhoA/Rho-related kinase, ROCK signaling pathway	Biogenic amine	Asthma, inflammatory reactions
KIT receptor (CD117)	SCF	Glycop-rotein	Bone marrow stromal cells	JAK-STAT, RAS-RAF-MAPK	Cytokines	Arthritis
TLRs (TLR2, TLR4, TLR5)	LPS, PAMPs, DAMPs	Glycol- ipid, glycop-rotein	Gram-negative bacteria, virus	NF-κB, MyD88 dependent signaling pathway	Chemoki-nes, cyto- kines	Inflammatory reactions

表2 肥大细胞的介质与生物学效应

Table 2 Mediators and biological effects of mast cells

介质种类 Mediators species	主要活性物质 The main active substances	生物学效应 Biological effects
Biogenic amine	Histamine, 5-hydroxytryptamine, dopamine	Vasodilation, smooth muscle contraction
Proteases	Trypsase, chymotrypsin, β-aminohexosidase	Cell proliferation, fibrosis
Cytokines	TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8	Inflammatory response, antitumor
Chemokines	CCL2, CCL5, CCL7, CXCL1	Cell differentiation, cell migration, inflammatory response
Growth factors	SCF, GM-CSF, NGF	Cell proliferation, cell differentiation, nervous system development
Arachidonic acid	PGD2, PGE2, LTB4, LTC4	Immunomodulation, platelet aggregation, vasodilation

乏不但加剧了动脉粥样硬化斑块的形成与不稳定性, 而且诱导了CD4⁺ T细胞含量的增加, 导致肥大细胞-NKT细胞轴被破坏, 进而促进动脉粥样硬化的发生发展^[34], 提示肥大细胞上的CD1d缺乏造成T细胞高表达, 可促进粥样硬化斑块形成及破裂。以上研究提示, 肥大细胞可能是动脉粥样硬化潜在的干预靶点。

内皮细胞损伤与内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动因素。肥大细胞释放的ET-1浓度与血管内皮损伤的严重程度呈正相关, 并通过激活核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)造成炎症反应, 促

使动脉粥样硬化加重甚至造成斑块破裂^[35], 提示肥大细胞释放大量ET-1可能加重血管内皮损伤, 促进动脉粥样硬化的发生发展。最新研究发现, 他汀类降脂药, 不仅能强效地降低TC和LDL的水平, 而且可以通过抑制IgE与FcεRI结合, 从而调控肥大细胞的活化, 进一步抑制炎症介质和细胞因子的释放, 延缓动脉粥样硬化的病程进展^[36]。综上所述表明, 靶向抑制肥大细胞活化可能成为动脉粥样硬化潜在的新治疗策略。

2.2 肥大细胞与MIRI

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-re-

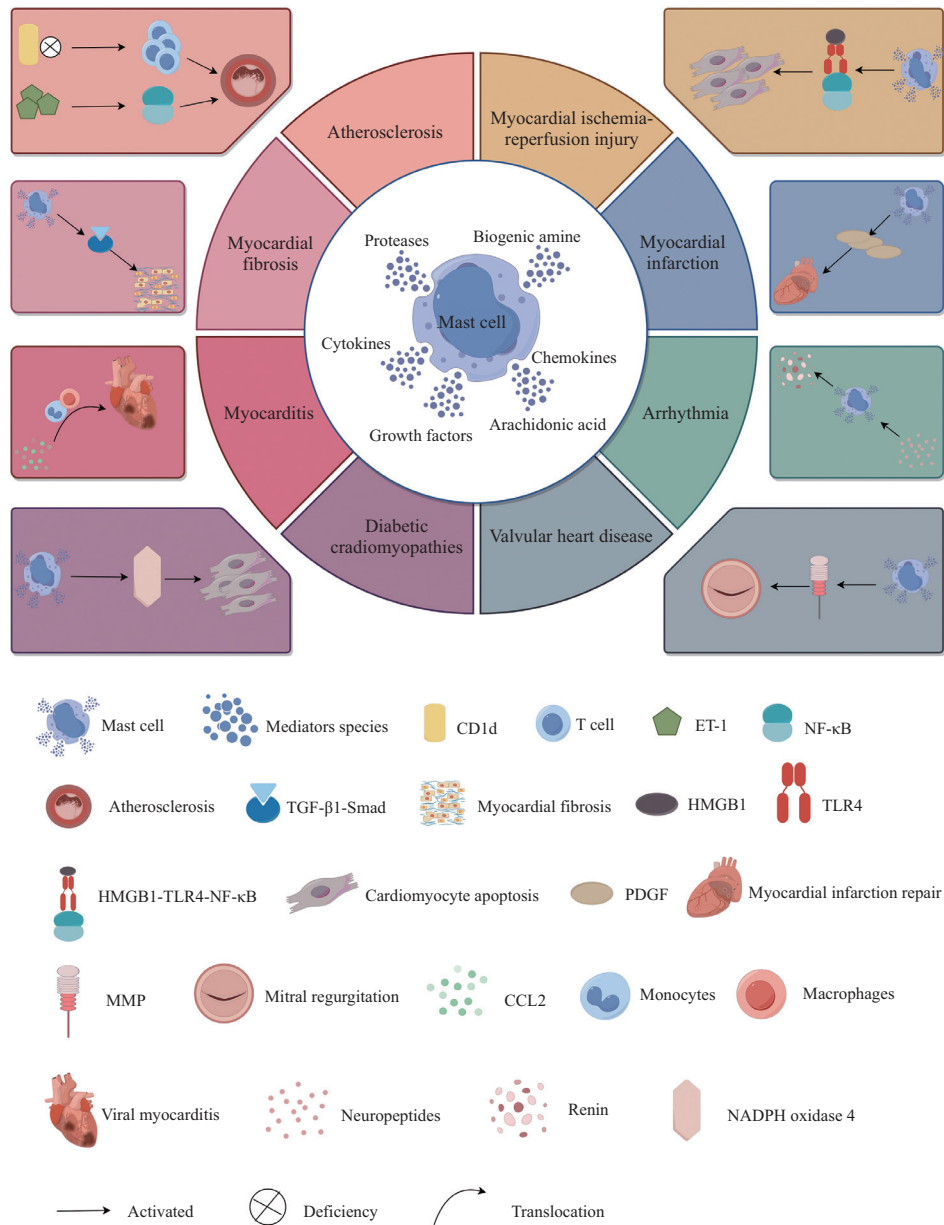


图1 肥大细胞与心血管疾病的相关机制(本图采用Figdraw绘制)

Fig.1 The related mechanisms of mast cells and cardiovascular diseases (by Figdraw)

perfusion injury, MIRI)是指在冠状动脉缺血的基础上恢复灌注后, 心肌细胞损伤呈进行性加重的病理生理变化。研究表明, 肥大细胞在心肌缺血再灌注损伤期间被激活, 诱导大量炎症因子和蛋白酶释放, 导致细胞坏死和继发性炎症反应造成心肌不可逆损伤, 进一步加快恶性心律失常、心肌梗死(myocardial infarction, MI)和心力衰竭的发生发展^[37-39]。在犬急性缺血再灌注模型中, 肥大细胞分泌的糜酶可进入心肌细胞质和细胞核, 导致核受体亚家族4A1(nuclear receptor subfamily 4A1, NR4A1)蛋白的易位, 进一

步促进了心肌细胞大量凋亡与线粒体损伤, 而抑制肥大细胞糜酶的释放, 可抑制心肌细胞凋亡, 削弱MIRI后的心肌梗死程度, 进而有效减轻MIRI诱导的血流动力学障碍^[40]。除此之外, 在肥大细胞分泌素化合物48/80刺激作用下, 诱导的肥大细胞活化并加速促炎因子级联释放, 导致高迁移率族蛋白1-Toll样受体4-核因子κB p65(high-mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor-kappa B p65, HMGB1-TLR4-NF-κB p65)信号通路上调, 促进了心肌细胞凋亡, 加快了MIRI的进展^[38,41-42]。综上研究表明, 抑制

肥大细胞脱颗粒及活化可能是减轻心肌炎症和加强MIRI保护作用的新途径。

缺血预处理可减轻心肌缺血再灌注损伤, 发挥缺血心肌的保护作用, 因此预先激活缺血预处理信号通路可能产生心肌保护作用。转录因子NF-E2相关因子2(transcription factor NF-E2-related factor-2, Nrf2)是作为重要的内源性抗氧化应激的调节因子参与MIRI的保护机制。在大鼠MIRI模型中, 二氧化铈纳米颗粒可作为一种新型的Nrf2诱导物预先激活Nrf2信号通路, 从而减轻MIRI的氧化应激损伤反应^[43]。但进一步研究发现, 二氧化铈纳米颗粒可激活肥大细胞, 造成炎症反应增强, 导致肺部炎症、血管受损以及加快MIRI的进展^[44]。因此, 能否将肥大细胞稳定剂与二氧化铈纳米颗粒联合使用, 进而改善二氧化铈纳米颗粒在心肌缺血预处理中的炎症反应, 需进一步大量的基础研究与临床试验来验证。

2.3 肥大细胞与心肌梗死

心肌梗死是指冠状动脉供血急剧减少或者中断, 使相应心肌严重且持久的缺血导致心肌坏死。坏死组织释放的信号可启动免疫级联反应与活肥大细胞进而引发广泛的炎症反应, 造成梗死区域的修复性纤维化, 导致心肌僵硬并损害心脏收缩和舒张功能^[45]。LAINE等^[46]首次证明, 在心肌梗死患者的冠状动脉中, 肥大细胞聚集、活化并脱颗粒释放大量的组胺, 其浸润深度可至冠状动脉中膜, 造成局部冠状动脉痉挛, 从而进一步加剧心肌梗死的发生发展。肥大细胞的活化与间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的募集在心肌梗死区域的修复过程中起着必不可少的作用。研究发现, 肥大细胞可激活血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)途径且下调miR-145/143的表达, 进而调控心肌素-Klf4轴抑制间充质干细胞肌源性分化并促进其迁移与增殖, 加快心肌梗死区域的修复过程^[47]。后续研究发现, 在大鼠心肌梗死模型中, 抑制肥大细胞脱颗粒释放类胰蛋白酶, 可有效改善心肌收缩力和减轻心肌梗死区域纤维化^[48]。此外, NG-KELO等^[49]研究发现了肥大细胞在心肌梗死中的新作用, 肥大细胞释放的类胰蛋白酶诱导蛋白酶活化受体2(protease-activated receptor 2, PAR2)激活, 增强蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)介导的肌丝钙敏感度, 进而改善心肌梗死后心肌细胞收缩能力障碍。以上结果提示, 肥大细胞在心肌梗死中可能具有双

重作用, 但仍需进一步深入研究确定其在心肌梗死中的作用。

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary interventions, PCI)是改善心肌梗死患者预后的重要方法, 但由于内皮损伤引起再狭窄、血栓及动脉夹层等多种术后并发症的出现严重影响了患者的愈后。临床研究发现, 在PCI术后动脉损伤区域大量肥大细胞聚集、活化与脱颗粒, 导致动脉新生内膜增生, 而在动脉损伤后立即给予肥大细胞稳定剂色甘酸钠二钠可使动脉新生内膜增生的程度明显降低^[50]。因此, 调控肥大细胞可能成为预防PCI术后的再狭窄的临床治疗新策略。

2.4 肥大细胞与心肌纤维化

心肌纤维化是指心肌组织中胶原纤维过量沉积, 导致细胞外基质产生与降解不平衡, 进而引起心肌顺应性下降与心功能受损的病理性重构过程, 同时伴有心肌细胞坏死与凋亡的现象^[51-52]。FRANGO-GIANNIS等^[53]首次报道, 在胶原蛋白沉积和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)高表达的心肌梗死愈合区域有肥大细胞聚集的现象, 且巨噬细胞来源的干细胞因子(stem cell factor, SCF)在调节肥大细胞前体的趋化性和生长方面具有促进作用。此后越来越多的研究发现, 心肌纤维化与肥大细胞的累积有关, 肥大细胞脱颗粒释放的类胰蛋白酶和糜蛋白酶, 可引起心肌成纤维细胞增殖和胶原蛋白沉积进而导致心肌重塑的发生发展^[54-59]。另外有研究表明, 在肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor alpha, TNF- α)过表达引起的心肌纤维化的小鼠模型中, 肥大细胞与成纤维细胞相互作用可引起心脏纤维化和舒张功能障碍^[60]。此外, 张庆勇等^[61]研究发现, 在小型猪心肌梗死区的肥大细胞释放糜蛋白酶可通过刺激转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)生成, 造成TGF- β 1-Smad通路激活并促进成纤维细胞增殖与心肌纤维化, 而肥大细胞稳定剂曲尼司特可逆转心肌纤维化作用进而保护心脏。上述研究提示肥大细胞可促进心肌纤维化的发生发展。

但JOSEPH等^[62]研究发现在同型半胱氨酸诱导的心脏纤维化和心肌重塑的大鼠模型中, 肥大细胞通过转变表型可引起抗纤维化活性介质的释放以适应微环境稳态产生抗纤维化作用, 而肥大细胞的缺乏显著加剧了心脏重塑和舒张功能障碍。最新研究

发现, 在行冠状动脉旁路移植术的112名受试者的心房组织样本中, 心房的肥大细胞聚集活化并产生了诸多活性介质从而减轻了心肌纤维化, 降低了心衰的发生风险, 提高了患者的生存率, 这表明肥大细胞在心肌纤维化中可能具有负调节的潜在作用^[63]。

综上研究发现, 肥大细胞可能具有促纤维化和抗纤维化的双向作用, 这可能由来源于不同种属的肥大细胞群分布与表型存在差异导致, 但需进一步研究确认。目前关于肥大细胞在心肌纤维化中的临床研究还相对较少, 尚需进一步深入研究观察。

2.5 肥大细胞和心脏瓣膜疾病

心脏瓣膜病是由于炎症、退行性改变与缺血性坏死等因素引起单个或多个瓣膜结构的功能或结构异常, 导致瓣膜狭窄或关闭不全, 累积部位以主动脉瓣和二尖瓣为主。研究发现, 在二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)犬模型中, 肥大细胞聚集活化造成糜蛋白酶含量的增加进而激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)降解ECM, 导致心脏结构与功能的改变^[64]。同样地, 位于主动脉瓣内的肥大细胞被激活产生大量蛋白酶, 导致狭窄瓣膜中的弹性蛋白降解, 促进瓣膜重塑与血管生成^[65-66]。此外, WYPASEK等^[67]研究发现, 在人类主动脉狭窄的瓣膜中肥大细胞聚集活化, 进一步加剧了瓣膜纤维化与钙化, 导致了主动脉狭窄、新生血管形成以及瓣叶活动受限等。上述研究表明, 肥大细胞存在于心脏瓣膜中, 其聚集活化可能对瓣膜重塑具有促进作用。

但MILUTINOVIC等^[68]研究发现, 在38名接受瓣膜移植手术的患者瓣膜标本中, 含有肥大细胞聚集现象的主动脉小叶常伴随着T细胞、巨噬细胞和单核细胞数量增多, 但其钙化和透明质化程度明显减弱, 这提示肥大细胞聚集可能与心脏瓣膜的钙化、透明变性呈负相关。目前关于肥大细胞与心脏瓣膜病的研究资料较少, 还需进行不同种属的基础研究与多中心大样本的临床验证, 为进一步临床诊疗提供有力的证据。因此, 肥大细胞能否成为心脏瓣膜病早期干预治疗的新靶点有待进一步验证。

2.6 肥大细胞和心肌炎

心肌炎是指由于各种病因所引起的心肌弥漫性的炎症反应, 以病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)为主, 其中柯萨奇病毒B3型(coxsackievirus B3, CVB3)是诱发病病毒性心肌炎的重要病原体, 表现

为心肌出现严重的炎性免疫浸润与坏死^[69]。研究发现, 在大鼠的急性心肌炎模型中, 肥大细胞聚集同时会伴随组胺浓度的上升, 通过基因转移具有免疫调节作用的 $IL-10$ 可有效阻止肥大细胞活化, 进而抑制肥大细胞脱颗粒与活性介质的释放^[70], 这提示抑制肥大细胞可能有效改善急性心肌炎的心功能。此外, 与野生型小鼠相比, 肥大细胞缺陷型小鼠通过抑制单核/巨噬细胞(monocytes/macrophages, Mo/M ϕ)的迁移, 从而降低病毒性心肌炎和心脏纤维化程度, 改善小鼠心功能并提高生存率, 而肥大细胞与心肌成纤维细胞早期的相互作用及诱导SCF/MC/CCL2/Mo/M ϕ 轴的产生是触发VMC和心肌纤维化的重要机制^[71], 这表明肥大细胞在调节CVB3中起着关键作用。另外研究发现, 在自身免疫性心肌炎大鼠模型中, 肥大细胞抑制剂色甘酸钠可抑制心肌肥大细胞聚集, 改善心肌重塑与功能障碍^[72]。综上所述表明, 抑制肥大细胞活化对心肌炎可能具有一定的保护作用。

2.7 肥大细胞和心律失常

心律失常是由于心脏电传导系统正常的周期与节律性受到破坏, 常见于器质性心脏疾病^[73]。心脏肥大细胞分布于冠状动脉血管周围和窦房结附近, 是组胺与肾素的储存库^[74]。研究发现, 感觉神经释放神经肽可刺激肥大细胞脱颗粒并促进肾素的释放, 造成心脏肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)激活, 诱导血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)生成和促进心交感神经释放去甲肾上腺素, 导致心律失常的发生, 而抑制肥大细胞脱颗粒和释放肾素, 上调蛋白激酶C ϵ -乙醛脱氢酶2(protein kinase C epsilon-acetaldehyde dehydrogenase 2, PKC ϵ -ALDH2)信号通路可减少心律失常从而保护心脏功能^[75-77]。另外研究发现, 肥大细胞释放的组胺通过介导H2受体产生正性变时作用, 而临床中高浓度应用第二代抗组胺药物时对心肌钾离子通道具有阻滞作用, 导致心室细胞动作电位复极化的延迟进而引发心律失常^[78]。由此可见, 第二代抗组胺药物具有心脏毒性作用, 但目前尚未能明确其合理应用的时间、浓度与剂量。

最新研究表明, 炎症、纤维化以及自身免疫机制可诱导心肌成纤维细胞干扰心肌电生理, 进而导致心律失常的发生, 其中心房颤动最显著的组织病理学变化为心肌纤维化^[79-81]。另外研究发现, 肥大细胞在免疫反应中可刺激血小板衍生生长因子A(platelet-

表3 靶向肥大细胞的心血管疾病临床研究

Table 3 Clinical studies of cardiovascular diseases targeting mast cells

阶段 Phase	研究类型 Study type	人数 Participant	年龄 Ages	疾病/手术 Disease/surgery	药物/介质 Drug/mediator	招募状态 Recruitment status	编号 ID
—	Observational	300	30 years and older	Coronary artery disease	—	Completed	NCT01552161
IV	Interventional	40	18 years and older	Systolic hypotension	Chlorpheniramine And ranitidine	Completed	NCT03583567
—	Observational	300	18 years and older	Acute myocardial infarction	Tryptase	Not recruiting	NCT05802667
IV	Interventional	60	18 years to 80 Years	Acute myocardial infarction	Ketotifen fumarate	Not recruiting	NCT05511831
—	Observational	170	18 years and older	Aortic stenosis	—	Not recruiting	NCT05696145
—	Interventional	20	18 years to 40 years	Hypotension	Histamine	Recruiting	NCT05206227
—	Observational	30	18 years and older	Transcatheter aortic valve replacement	Tryptase	Recruiting	NCT03047681

—代表无。

— representative none.

derived growth factor A, PDGF-A)的合成,促进心脏成纤维细胞增殖与胶原蛋白沉积,导致心肌重塑进而增加房颤发生率,这说明调控肥大细胞/PDGF-A轴可能具有预防心房颤动的潜在作用^[82]。在高血糖诱导的氧化应激状态下,硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)作为调节氧化还原平衡的重要蛋白,其表达上调可引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的升高与肥大细胞的活化,加剧炎症反应与心肌纤维化进而诱发心房颤动^[83-84]。由此可见,抑制肥大细胞可能是治疗心律失常的潜在靶点。

2.8 肥大细胞和糖尿病心肌病

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathies, DM)是指在糖尿病状态下出现的不能用冠状动脉疾病、高血压和瓣膜性心脏病来解释的心肌疾病^[85]。在链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠模型中,心肌在高糖环境中产生的代谢产物使肥大细胞聚集活化,同时伴随着糜蛋白酶和类胰蛋白酶含量增加,促进胶原的沉积和ECM降解,进而导致心肌收缩功能显著受损和心肌重塑^[29,86]。众所周知,氧化应激是糖尿病心肌病发展过程中的重要因素。研究发现,在糖尿病仓鼠模型中,心肌肥大细胞分泌产生的糜蛋白酶以葡萄糖依赖性方式表达上调,抑制糜蛋白酶表达可减少AngII的产生,逆转NADPH

氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)诱导的氧化应激并降低心肌细胞凋亡水平与改善心功能^[87]。此外,在糖尿病小鼠的实验研究中发现,肥大细胞的缺失可抑制巨噬细胞的积聚与促炎因子的释放,同时抑制心脏成纤维细胞TGF- β 信号转导减弱心肌纤维化,进而有效地改善糖尿病小鼠的心脏收缩功能障碍^[88]。在瘦素受体缺失的db/db雌性糖尿病小鼠中,抑制肥大细胞脱颗粒或阻断组胺与内皮细胞表达的H1受体结合,可抑制白细胞浸润与降低舒张末期压力,改善心脏舒张功能障碍^[89]。以上研究表明,肥大细胞的活化是糖尿病心脏微血管病和心脏功能障碍的触发因素。因此,抑制肥大细胞活化对糖尿病心肌病具有保护作用。

3 靶向肥大细胞的心血管疾病临床研究

目前,针对性干预肥大细胞受体及介质在心血管疾病中的临床研究正在进行,为优化临床治疗策略探索新的方向,最终达到提高心血管疾病患者的愈后与生存率的目的(表3)。

4 总结与展望

随着研究的深入,肥大细胞在炎症反应、免疫耐受和组织重塑等多方面的作用日益突出,同时靶向肥大细胞及其受体或调控肥大细胞介质的合

成、释放可能成为治疗心血管疾病的新选择。综上所述,肥大细胞在动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心肌纤维化及糖尿病心肌病等心血管疾病中均发挥了不同的重要作用,合理有效地利用肥大细胞在心血管疾病中的双重作用,可延缓心血管疾病的发生发展。因此,肥大细胞有望成为心血管疾病的潜在治疗靶标,为相关心血管疾病的治疗提供一种新的途径。

参考文献 (References)

- [1] TIKOO S, BARKI N, JAIN R, et al. Imaging of mast cells [J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1): 58-72.
- [2] AMIN K. The role of mast cells in allergic inflammation [J]. *Respir Med*, 2012, 106(1): 9-14.
- [3] KRITIKOU E, KUIPER J, KOVANEN P T, et al. The impact of mast cells on cardiovascular diseases [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 778: 103-15.
- [4] GALLI S J, GAUDENZIO N, TSAI M. Mast cells in inflammation and disease: recent progress and ongoing concerns [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 49-77.
- [5] DA SILVA E Z, JAMUR M C, OLIVER C. Mast cell function: a new vision of an old cell [J]. *J Histochem Cytochem*, 2014, 62(10): 698-738.
- [6] MENDEZ-ENRIQUEZ E, HALLGREN J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 821.
- [7] 江一峰, 殷莲华, 金惠铭. 肥大细胞和类胰蛋白酶与心血管疾病[J]. *中国动脉硬化杂志*(JIANG Y F, YIN L H, JIN H M. Mast cells and tryptase are associated with cardiovascular disease [J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*), 2006, 14(1): 80-2.
- [8] GENOVESE A, SPADARO G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists [J]. *Allergy*, 1997, 52(34 Suppl): 67-78.
- [9] NEUMANN J, KIRCHHEFER U, DHEIN S, et al. The roles of cardiovascular H2-histamine receptors under normal and pathophysiological conditions [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 732842.
- [10] YAHIRO E, MIURA S, IMAIZUMI S, et al. Chymase inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(17): 3065-71.
- [11] LVICK S P, MELENDEZ G C, PLANTE E, et al. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodeling [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(1): 12-9.
- [12] LAURITANO D, MASTRANGELO F, D'OVIDIO C, et al. Activation of mast cells by neuropeptides: the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4811.
- [13] BULFONE-PAUS S, NILSSON G, DRABER P, et al. Positive and negative signals in mast cell activation [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(9): 657-67.
- [14] 江玉翠, 叶凡, 杜莹, 等. 肥大细胞激活相关受体及其功能研究进展[J]. *生理学报*(JIANG Y C, YE F, DU Y, et al. Research progress on mast cell activation of related receptors and their functions [J]. *Acta Physiology Sinica*), 2019, 71(4): 645-56.
- [15] ELIEH ALI KOMI D, WOHLR S, BIELORY L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(3): 342-65.
- [16] DRABER P, HALOVA I, POLAKOVICOVA I, et al. Signal transduction and chemotaxis in mast cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 778: 11-23.
- [17] MARLIN M C, LI G. Biogenesis and function of the NGF/TrkA signaling endosome [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2015, 314: 239-57.
- [18] ALI H. Emerging roles for MAS-related G protein-coupled receptor-X2 in host defense peptide, opioid, and neuropeptide-mediated inflammatory reactions [J]. *Adv Immunol*, 2017, 136: 123-62.
- [19] REDEGELD F A, YU Y, KUMARI S, et al. Non-IgE mediated mast cell activation [J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1): 87-113.
- [20] HALOVA I, DRABEROVA L, DRABER P. Mast cell chemotaxis -chemoattractants and signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 119.
- [21] HULTNER L, EHRENREICH H. Mast cells and endothelin-1: a life-saving biological liaison [J]? *Trends Immunol*, 2005, 26(5): 235-8.
- [22] ALI H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a [J]. *Immunol Lett*, 2010, 128(1): 36-45.
- [23] EL-LATI S G, DAHINDEN C A, CHUECH M K. Complement peptides C3a- and C5a-induced mediator release from dissociated human skin mast cells [J]. *J Invest Dermatol*, 1994, 102(5): 803-6.
- [24] HUNDLEY T R, GILFILLAN A M, TKACZYK C, et al. Kit and FcεpsilonRI mediate unique and convergent signals for release of inflammatory mediators from human mast cells [J]. *Blood*, 2004, 104(8): 2410-7.
- [25] LUNDEQUIST A, PEJIER G. Biological implications of preformed mast cell mediators [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(6): 965-75.
- [26] WERNERSSON S, PEJLER G. Mast cell secretory granules: armed for battle [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7): 478-94.
- [27] AKIN C. Mast cell activation syndromes [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2): 349-55.
- [28] DEBRUIN E J, GOLD M, LO B C, et al. Mast cells in human health and disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1220: 93-119.
- [29] THEOHARIDES T C, SISMANOPOULOS N, DELIVANIS D A, et al. Mast cells squeeze the heart and stretch the gird: their role in atherosclerosis and obesity [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(9): 534-42.
- [30] SHI G P, BOT I, KOVANEN P T. Mast cells in human and experimental cardiometabolic diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(11): 643-58.
- [31] EMOTO T, YAMANMOTO H, YAMASHITA T, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a distinct immune landscape of myeloid cells in coronary culprit plaques causing acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): 1434-6.
- [32] WEZEL A, LAGRAAUW H W, VAN DER VELDEN D, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment during atherosclerotic plaque progression [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 289-96.
- [33] WANG J, SJOBERG S, TIA V, et al. Pharmaceutical stabilization of mast cells attenuates experimental atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 304-9.
- [34] KRITIKOU E, VAN DUIJN J, NAHON J E, et al. Disruption of

- a CD1d-mediated interaction between mast cells and NKT cells aggravates atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280: 132-9.
- [35] ZHANG X, ZHAO F, XU C, et al. Circadian rhythm disorder of thrombosis and thrombolysis related gene expression in apolipoprotein E knock-out mice [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(2): 149-53.
- [36] KOUHPEIKAR H, DELBARI Z, SATHYAPALAN T, et al. The effect of statins through mast cells in the pathophysiology of atherosclerosis: a review [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(5): 19.
- [37] KWON J S, KIM Y S, CHO A S, et al. The novel role of mast cells in the microenvironment of acute myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(5): 814-25.
- [38] XIONG W, ZHOU R, QU Y, et al. Dexmedetomidine preconditioning mitigates myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of mast cell degranulation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111853.
- [39] HE Z, MA C, YU T, et al. Activation mechanisms and multifaceted effects of mast cells in ischemia reperfusion injury [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 376(2): 227-35.
- [40] ZHENG J, WEI C C, HASE N, et al. Chymase mediates injury and mitochondrial damage in cardiomyocytes during acute ischemia/reperfusion in the dog [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94732.
- [41] MENG S, SUN X, JUAN Z, et al. Clemastine fumarate attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibition of mast cell degranulation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 704852.
- [42] XIONG W, YAO M, ZHOU R, et al. Oxytocin ameliorates ischemia/reperfusion-induced injury by inhibiting mast cell degranulation and inflammation in the rat heart [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110358.
- [43] 黄真锋, 法宪恩, 朱方涛, 等. 二氧化钨纳米颗粒预处理对大鼠缺血再灌注损伤心肌细胞Nrf2信号通路的影响[J]. 郑州大学学报(医学版)(HAUNG Z F, FA X E, ZHU F T, et al. Influence of pretreatment of nanoceria on Nrf2 signaling pathway in rat cardiomyocytes with ischemia reperfusion injury [J]. *Journal of Zhengzhou University, Medical Sciences*), 2018, 53(2): 206-9.
- [44] WINGARD C J, WALTERS D M, CATHEY B L, et al. Mast cells contribute to altered vascular reactivity and ischemia-reperfusion injury following cerium oxide nanoparticle instillation [J]. *Nanotoxicology*, 2011, 5(4): 531-45.
- [45] ZAIDI Y, AGUILAR E G, TRONCOSO M, et al. Immune regulation of cardiac fibrosis post myocardial infarction [J]. *Cell Signal*, 2021, 77: 109837.
- [46] LAINE P, KAARTINEN M, PENTTILA A, et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery [J]. *Circulation*, 1999, 99(3): 361-9.
- [47] NAZARI M, NI N C, LUDKE A, et al. Mast cells promote proliferation and migration and inhibit differentiation of mesenchymal stem cells through PDGF [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 32-42.
- [48] BAYAT M, CHIEN S, CHEHELCHERAGHI F. Aerobic exercise-assisted cardiac regeneration by inhibiting tryptase release in mast cells after myocardial infarction [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5521564.
- [49] NGKELO A, RICHART A, KIRK J A, et al. Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(7): 1353-74.
- [50] HARPER R L, FANG F, SAN H, et al. Mast cell activation and degranulation in acute artery injury: a target for post-operative therapy [J]. *FASEB J*, 2023, 37(7): e23029.
- [51] KONG P, CHRISTIA P, FRANGOGIANNIS N G. The pathogenesis of cardiac fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(4): 549-74.
- [52] FRANGOGIANNIS N G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70-99.
- [53] FRANGOGIANNIS N G, PERRARD J L, MENDOZA L H, et al. Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Circulation*, 1998, 98(7): 687-98.
- [54] BACI D, BOSI A, PARISI L, et al. Innate immunity effector cells as inflammatory drivers of cardiac fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7165.
- [55] LEVICK S P, WIDIAPRADJA A. Mast cells: key contributors to cardiac fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 231.
- [56] KOLOGRIVOVA I, SHTATOLKINA M, SUSLOVA T, et al. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664457.
- [57] TATLER A L, PORTE J, KNOX A, et al. Tryptase activates TGF β in human airway smooth muscle cells via direct proteolysis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(2): 239-42.
- [58] KANEMITSU H, TAKAI S, TSUNEYOSHI H, et al. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and dysfunction after myocardial infarction in rats [J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(1): 57-64.
- [59] ZHAO X Y, ZHAO L Y, ZHENG Q S, et al. Chymase induces profibrotic response via transforming growth factor- β 1/Smad activation in rat cardiac fibroblasts [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 310(1/2): 159-66.
- [60] ZHANG W, CHANCEY A L, TZENG H P, et al. The development of myocardial fibrosis in transgenic mice with targeted overexpression of tumor necrosis factor requires mast cell-fibroblast interactions [J]. *Circulation*, 2011, 124(19): 2106-16.
- [61] 张庆勇, 王志华, 李晓波, 等. 肥大细胞聚集和脱颗粒促进冠状动脉微血管栓塞后心肌内胶原纤维的沉积[J]. 浙江大学学报(医学版)(ZHANG Q Y, WANG Z H, LI X B, et al. Mast cell aggregation and degranulation promote the deposition of intramyocardial collagen fibers after coronary microvascular embolization [J]. *Journal of Zhejiang University, Medical Sciences*), 2010, 39(2): 187-92.
- [62] JOSEPH J, KENNEDY R H, DEVI S, et al. Protective role of mast cells in homocysteine-induced cardiac remodeling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(5): H2541-5.
- [63] LEGERE S A, HAIDL I D, CASTONGUAY M C, et al. Increased mast cell density is associated with decreased fibrosis in human atrial tissue [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 149: 15-26.
- [64] STEWART JA J R, WEI C C, BROWER G L, et al. Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(3): 311-9.
- [65] LEE S H, CHOI J H. Involvement of immune cell network in aortic valve stenosis: communication between valvular interstitial cells and immune cells [J]. *Immune Netw*, 2016, 16(1): 26-32.
- [66] HELSKE S, SYVARANTA S, KUPARI M, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of

- stenotic aortic valves [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(12): 1495-504.
- [67] WYPASEK E, NATORSKA J, GRUDZIEN G, et al. Mast cells in human stenotic aortic valves are associated with the severity of stenosis [J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 449-56.
- [68] MILUTINOVIC A, PETROVIC D, ZORC M, et al. Mast cells might have a protective role against the development of calcification and hyalinisation in severe aortic valve stenosis [J]. *Folia Biol*, 2016, 62(4): 160-6.
- [69] CORSTEN M F, SCHROEN B, HEYMANS S. Inflammation in viral myocarditis: friend or foe [J]? *Trends Mol Med*, 2012, 18(7): 426-37.
- [70] PALANIYANDI S S, WANTANABR K, MA M, et al. Inhibition of mast cells by interleukin-10 gene transfer contributes to protection against acute myocarditis in rats [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(12): 3508-15.
- [71] LUO Y, ZHANG H, YU J, et al. Stem cell factor/mast cell/CCL2/monocyte/macrophage axis promotes Coxsackievirus B3 myocarditis and cardiac fibrosis by increasing Ly6C (high) monocyte influx and fibrogenic mediators production [J]. *Immunology*, 2022, 167(4): 590-605.
- [72] MINA Y, RINKEVICH-SHOP S, KONEN E, et al. Mast cell inhibition attenuates myocardial damage, adverse remodeling, and dysfunction during fulminant myocarditis in the rat [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(2): 152-61.
- [73] VUKMIR R B. Cardiac arrhythmia diagnosis [J]. *Am J Emerg Med*, 1995, 13(2): 204-10.
- [74] NISTRI S, CINCI L, PERNA A M, et al. Relaxin induces mast cell inhibition and reduces ventricular arrhythmias in a swine model of acute myocardial infarction [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 57(1): 43-8.
- [75] MORREY C, BRAZIN J, SEYEDI N, et al. Interaction between sensory C-fibers and cardiac mast cells in ischemia/reperfusion: activation of a local renin-angiotensin system culminating in severe arrhythmic dysfunction [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(1): 76-84.
- [76] KODA K, SALAZAR-RODRIGUEZ M, CORTI F, et al. Aldehyde dehydrogenase activation prevents reperfusion arrhythmias by inhibiting local renin release from cardiac mast cells [J]. *Circulation*, 2010, 122(8): 771-81.
- [77] MARINO A, LEVI R. Salvaging the ischemic heart: gi-coupled receptors in mast cells activate a PKC ϵ /ALDH2 pathway providing anti-RAS cardioprotection [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(34): 4416-31.
- [78] GENOVESE A, SPADARO G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists [J]. *Allergy*, 1997, 52(34 Suppl): 67-78.
- [79] HAMMERER-LERCHER A, NAMDAR M, VUILLEUMIER N. Emerging biomarkers for cardiac arrhythmias [J]. *Clin Biochem*, 2020, 75: 1-6.
- [80] BURSTEIN B, NATTEL S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8): 802-9.
- [81] CORRADI D, CALLEGARI S, MAESTRI R, et al. Structural remodeling in atrial fibrillation [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5(12): 782-96.
- [82] LIAO C H, AKAZAWA H, TAMAGAWA M, et al. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 242-53.
- [83] UEMURA K, KONDO H, ISHII Y, et al. Mast cells play an important role in the pathogenesis of hyperglycemia-induced atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(8): 981-9.
- [84] SAITO S, TESHIMA Y, FUKUI A, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(1): 5-14.
- [85] DILLMANN W H. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124(8): 1160-2.
- [86] HUANG Z G, JIN Q, FAN M, et al. Myocardial remodeling in diabetic cardiomyopathy associated with cardiac mast cell activation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60827.
- [87] MAEDA Y, INOUCHI T, TAKEI R, et al. Chymase inhibition prevents myocardial fibrosis through the attenuation of NOX4-associated oxidative stress in diabetic hamsters [J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3(4): 354-61.
- [88] HE A, FANG W, ZHAO K, et al. Mast cell-deficiency protects mice from streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy [J]. *Transl Res*, 2019, 208: 1-14.
- [89] GUIMBAL S, CORNUAULT L, ROUAULT P, et al. Mast cells are the trigger of small vessel disease and diastolic dysfunction in diabetic obese mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(4): e193-e207.