

TGF- β 1与高血压及其靶器官关系的研究进展

杨桂平¹, 陈炳霖¹, 潘兴寿^{2*}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院心血管内科, 广西 百色

收稿日期: 2025年8月9日; 录用日期: 2025年9月2日; 发布日期: 2025年9月12日

摘要

高血压是全球范围内严重威胁人类健康的常见心血管疾病, 其发病机制复杂多样。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)作为一种多功能细胞因子, 近年来在高血压领域的研究中备受关注。本文对TGF- β 1与高血压及其靶器官的关系进行综述, 进一步阐述TGF- β 1在高血压发生发展过程中对血管、心脏、肾脏等靶器官的作用机制。

关键词

高血压, TGF- β 1, 靶器官损害

Research Progress on the Relationship between TGF- β 1 and Hypertension and Its Target Organs

Guiping Yang¹, Binglin Chen¹, Xingshou Pan^{2*}

¹School of Graduate, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Aug. 9th, 2025; accepted: Sep. 2nd, 2025; published: Sep. 12th, 2025

Abstract

Hypertension is a common cardiovascular disease that seriously threatens human health worldwide, with complex and diverse pathogenesis. Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), as a multifunctional cytokine, has attracted considerable attention in hypertension research in recent years. This article

*通讯作者。

文章引用: 杨桂平, 陈炳霖, 潘兴寿. TGF- β 1 与高血压及其靶器官关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 692-698. DOI: 10.12677/acm.2025.1592544

reviews the relationship between TGF- β 1 and hypertension as well as its target organs, and further elaborates on the mechanism of action of TGF- β 1 on target organs such as blood vessels, heart, and kidneys during the occurrence and development of hypertension.

Keywords

Hypertension, TGF- β 1, Target Organ Damage

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血压是导致心、肾、血管疾病等严重并发症的主要危险因素之一。尽管目前对高血压的研究取得了一定进展,但其发病机制尚未完全明确。TGF- β 1 是一种具有广泛生物学活性的细胞因子,参与细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节以及细胞外基质的合成与降解等多种生理过程。越来越多的证据表明, TGF- β 1 在高血压的发生发展中发挥着重要作用,与高血压引起的靶器官损害密切相关。

2. TGF- β 1 生物学特性及信号通路

2.1. TGF- β 1 的结构与表达分布

TGF- β 1 基因定位于人类染色体 19q13.1, TGF- β 1 最初合成的是含有 390 个氨基酸的前体蛋白,经过加工形成相对分子质量约为 25kD 的具有生物活性的 TGF- β 1,它是由两个相同的 12.5kD 亚基通过二硫键连接而成的二聚体[1]。TGF- β 1 前体蛋白在细胞内合成后,经过一系列的剪切、修饰等加工过程,形成成熟的 TGF- β 1 并分泌到细胞外。在人体内, TGF- β 1 几乎在所有组织和细胞均可表达,但其表达水平具有组织和细胞特异性,且在病理状态下会发生显著变化。其主要由[2]巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞和树突状细胞合成,广泛表达于肾脏、肝脏、肺、心脏、皮肤、骨骼、胎盘等组织,其广泛的表达和结构特性使其成为调控细胞增殖、分化、凋亡及组织稳态的关键因子。

2.2. TGF β 1 信号通路激活与传导机制

细胞中的 TGF- β 信号活动只有在它们具有特定的膜受体时才有可能,目前[3]已经确定了九种不同类型的分子具有结合 TGF- β 的能力,主要的受体包含 I 型、II 型和 III 型。TGF- β 1 作为配体,首先与细胞膜表面的 II 型受体(TGF β RII)结合,形成 TGF- β 1-TGF β RII 复合物。随后, I 型受体(TGF β RI)被招募到复合物中,形成异源四聚体复合物[4], TGF β RII 磷酸化 TGF β RI 的 GS 结构域(富含甘氨酸和丝氨酸的区域),从而激活 TGF β R[5]。被激活的 TGF β RI 通过至少两条途径传递信号:不依赖 SMAD 的非经典通路和依赖 SMAD 的经典通路。在依赖 SMAD 的经典通路中,激活的 TGF β RI 作用于下游的 Smad 蛋白(Smad2 和 Smad3),使其 C 末端的丝氨酸残基发生磷酸化[6]。磷酸化的 Smad2 和 Smad3 从受体复合物上解离下来,在细胞质中与 Smad4 结合,形成异源三聚体复合物[7], Smad2/3-Smad4 异源三聚体复合物通过核孔进入细胞核内,在细胞核中,它们与其他转录因子、辅助激活因子或辅助抑制因子相互作用,结合到靶基因的启动子区域,调控靶基因的转录过程,从而影响细胞的生物学行为,如细胞增殖、分化、迁移和细胞外基质合成等[8]。因此, TGF- β 1 是一种多功能细胞因子,它参与胎儿发育,控制细胞生长和分化,诱导纤维化和疤痕形成,引起免疫反应的抑制,参与血管生成、肿瘤的发展和炎症过程[9]。

3. TGF β 1 基因多态性对血压调节的影响

研究表明[10], 高血压患者体内 TGF- β 1 水平显著升高, 且与血压水平呈正相关; 其中, 伴有微量白蛋白尿和左心室肥厚的高血压患者, 其血清 TGF- β 1 浓度高于无此类心肾损伤的高血压患者[11]。表明 TGF- β 1 与高血压的发生发展及其靶器官损害显著相关, 其中 TGF- β 1 基因的多态性可通过影响 TGF- β 1 的表达水平或活性, 从而间接参与血压调节。Cambien 等人[12]的研究识别出 TGF- β 1 基因的七种基因多态性位点, 具体包括: 基因上游区域的 3 个单碱基替换, 分别位于-988 位(C $\rightarrow$ A)、-800 位(G $\rightarrow$ A)和-509 位(C $\rightarrow$ T); 非翻译区+72 位的 1 个碱基插入(C 插入); 信号序列中的 2 个单碱基替换, 分别位于+869 位(第 10 个密码子, T $\rightarrow$ C, 对应氨基酸由 Leu 变为 Pro)和+915 位(第 25 个密码子, G $\rightarrow$ C, 对应氨基酸由 Arg 变为 Pro); 密码子 263 位的 1 个单碱基替换(C $\rightarrow$ T, 对应氨基酸由 Thr 变为 Ile)。在这些多态性中, 与 Pro25 等位基因的纯合子或杂合子相比, Arg25 纯合子表现出更高的收缩压和更频繁的高血压病史, 且 Arg25 等位基因还与 TGF- β 1 的产生增加及纤维化进程存在关联[13]。Suthanthiran 等人[14]的研究发现, 黑人在 TGF- β 1 第 10 密码子基因型中携带脯氨酸等位基因的频率显著高于白人; 在该密码子 10 位点基因型为 C/C 或 T/C 的个体中, TGF- β 1 蛋白浓度较 T/T 基因型个体更高。这一结果证实了 TGF- β 1 在高血压患者中呈高表达状态, 且与白人相比, 黑人中的高表达更为频繁。He 等人[15]的研究表明, TGF- β 1 血液水平与中国人群原发性高血压存在相关的特定多态性(+869T/C 和+915G/C), 其中 CG 单倍型与患病风险增加显著相关。Xi 等人[16]通过荟萃分析, 进一步证实了+869T/C 多态性与中国人群高血压的相关性。这些研究发现提示, TGF- β 1 的遗传变异可能影响个体对原发性高血压的易感性。子痫前期(PE)是一种以高血压和蛋白尿为特征的妊娠期疾病, TGF- β 1 作为子痫前期重要候选基因, 其基因 788C $\rightarrow$ T 多态性被认为是介导子痫前期发病途径的重要因素[17]。此外, 有研究表明[18] TGF- β 1 的+869T/C 和-509C/T 多态性与亚洲人群子痫前期风险增加相关。对于妊娠高血压综合征(PIH), 其发病可能与 TGF- β 1 基因 rs1800469C/T 位点的多态性突变有关, 其中 TT 基因型可能是深圳地区 PIH 发病的易感遗传因素[19]。

4. TGF β 1 与高血压靶器官损害

4.1. TGF- β 1 与高血压血管重塑

TGF- β 1 作为一种在纤维生成和血流动力学调控中具有多重功能的细胞因子, 可通过影响体内血流动力学、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及刺激血管内皮素生成等途径, 促进高血压状态下的血管重塑。具体而言, 压力升高或血流量增加引发的流体剪切力可激活内皮细胞中的 RAS 和 TGF- β 1 [20]; 此外, 血容量不足、钾离子缺乏等刺激因素, 不仅能诱导肾脏球旁器生成肾素, 也可刺激 TGF- β 1 的合成[21]。Verrecchia 等人[22]研究证实, RAAS 相关信号通路的激活会诱导 TGF- β 1 过度表达, 显著增加细胞外基质的合成, 导致 I 型胶原(Coll1a)、III 型胶原(Col3a)及纤维连接蛋白过度沉积, 并增强血管平滑肌细胞(VSMCs)的增殖与迁移能力, 从而加速血管重构进程。Kim 等人[23]进一步研究发现, TGF- β 1 的升压作用依赖于血管紧张素 II (AngII)的 1 型受体(AT1R)途径, 而硫酸酯酶 2(Sulf2)可通过 AT1R 通路拮抗 TGF- β 1 对 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)活化的抑制作用, 并阻断 TGF- β 1 与 AngII 协同抑制 AMPK 的效应, 进而解除 TGF- β 1 的致高血压作用。此外, Kurihara [24]研究发现 TGF- β 1 还可通过刺激血管内皮细胞中内皮素编码基因的 mRNA 表达, 调控血管内皮释放内皮素, 使内皮素-1 (ET-1)合成增多。作为最强效的缩血管多肽, ET-1 可通过自分泌和旁分泌方式作用于血管内皮细胞及周围平滑肌细胞, 引发血管平滑肌收缩。同时, TGF- β 1 还能通过调控 PI3KC3 信号通路抑制血管内皮细胞自噬活性, 介导其增殖、迁移及抗凋亡功能受损, 从而加剧高血压状态下的内皮细胞损伤[25]。Kakoki 等人[26]发现, TGF- β 1 可直接抑制肾上腺皮质合成盐皮质激素, 并干扰其对肾小管钠重吸收的激活作用, 在维持钠水稳态及调控血

压中发挥关键作用。

4.2. TGF- β 1 与高血压心脏损害

心脏重塑被认为是决定心脏病临床结局的关键因素,其特征为心腔壁的结构重排,涉及心肌细胞肥大、成纤维细胞增殖及细胞外基质(ECM)蛋白沉积增加。研究显示[27],伴有左心室肥厚的高血压患者,其血清 TGF- β 1 水平显著高于单纯高血压患者及血压正常人群。且在原发性高血压的成人和儿童中,其血清 TGF- β 1 水平升高均与左心室肥厚存在正相关[28]。Kuwahara 等人[29]在压力超负荷大鼠模型中,通过阻断 TGF- β 1 功能可有效预防心肌纤维化和舒张功能障碍,从而表明 TGF- β 1 在心肌重塑过程中发挥重要作用。TGF- β 1 由心肌细胞和心肌成纤维细胞产生,是调节心肌肥大的核心细胞因子之一,其作用机制主要包括:作为胶原纤维等细胞外成分合成与沉积的起始因子,可刺激心肌中心收缩蛋白的合成,进而诱导胚胎基因重新表达[10];调控细胞外基质蛋白合成,增加胶原蛋白、蛋白聚糖及纤连蛋白的生成,同时通过减少胶原酶合成及上调蛋白酶抑制剂抑制基质降解[30];通过 Smad 信号通路诱导成纤维细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),使其转化为肌成纤维细胞,从而促进胶原沉积[31]。研究发现[32] TGF- β 1 的表达可被 Kruppel 样因子 4 (Klf4)通过转录激活其启动子而上调,其表达上调后可进一步介导血管紧张素 II (AngII)诱导的成纤维细胞分化及胶原合成,增强纤维化效应。脑钠肽(BNP)在心脏重塑中作为一种内源性保护因子和负性调节物质,其可抑制 TGF- β 1 诱导的心脏成纤维细胞增殖,并能拮抗约 88%由 TGF- β 1 刺激的基因表达[33];此外,研究证实[34],机械牵张可增加人成纤维细胞中 BNP 和利钠肽受体 A(NPRA)的表达,进而通过抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 I 型胶原 α 2 链(COL1A2)的表达,减轻 TGF- β 1 诱导的心肌纤维化。此外, Liu 等人[35]研究发现活化的血小板在 AngII 刺激后会向血浆中释放高水平 TGF- β 1,同时浸润至心房并在局部进一步释放该因子,循环和局部的 TGF- β 1 共同促进心房成纤维细胞活化,从而加剧心房纤维化和房颤易感性。治疗上, HBI-8000 是一种国产苯甲酰胺类组蛋白去乙酰化酶亚型选择性抑制剂,常用于治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤,近期的研究发现[36]其可通过阻断 TGF- β 1/MAPK 信号通路,抑制心肌成纤维细胞(CFs)的增殖与转化及细胞外基质(ECM)的过度沉积,从而发挥抗心肌纤维化作用。

4.3. TGF- β 1 与高血压肾脏损害

肾功能损害是高血压常见的并发症,在肾脏中,几乎所有类型的慢性肾脏疾病(CKD)都会不可避免地进展为进行性间质纤维化,最终导致肾衰竭。高血压与 CKD 关系密切,持续的高血压会加速肾功能下降,而肾功能恶化又会反过来影响血压控制,形成恶性循环。在 CKD 的发病机制中, TGF- β 1 扮演着关键角色。Susic 等人[37]研究发现,自发性高血压大鼠在高盐诱导下会出现肾小管硬化和肾间质纤维化,且肾脏中 TGF- β 1 基因存在过量表达。TGF- β 1 作为一种强效致纤维化细胞因子,能促进肌成纤维细胞的形成,这类细胞是产生过量细胞外基质并导致其硬化的最重要效应细胞,最终引发组织纤维化改变[38]。TGF- β 1 还是调控肾小管上皮细胞中上皮-间质转化(EMT)的关键细胞间介质[39]。Li 等人[40]的研究发现,在老年单纯收缩期高血压(ISH)大鼠中, TGF- β 1/Smad3 信号通路会因脉压升高导致的剪切应力增加而被激活,其激活后可进一步诱导上皮-间质转化(EMT)的发生,最终通过参与肾小管间质纤维化导致肾损伤。同时,脉压增大可引起肾脏 TGF- β 1 表达上调,增加其下游 III 型胶原(COL-III)的表达,使肾小球基底膜及肾间质内细胞外基质过度沉积,加剧肾小球硬化和肾小管间质纤维化,导致肾功能进行性下降[41]。TGF- β 1 调控的 Smad 通路的失调是组织纤维化的重要发病机制, TGF- β 1 可直接激活 Smad 信号通路,进而触发促纤维化基因的过度表达[42],其中, Smad2 和 Smad3 是促进 TGF- β 1 介导组织纤维化的主要调控因子,而 Smad7 作为该通路的负反馈调控因子,可对 TGF- β 1 介导的纤维化起到保护作用。TGF- β 1 的

表达会因表皮生长因子受体(EGFR)的激活而增加[43],其表达增加后可进一步刺激肾间质肌成纤维细胞增殖,诱导胶原蛋白及其他细胞外基质蛋白分泌,最终导致肾间质纤维化和肾单位功能衰竭。AngII作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中最强效的血管收缩剂和活性物质,其可诱导肌成纤维细胞上调细胞内TGF- β 1的表达并促进其分泌,同时,AngII还会刺激结缔组织生长因子(CTGF)的合成,与TGF- β 1共同介导肾小管间质纤维化[44]。研究还发现,巨噬细胞来源的Dectin-1也可上调TGF- β 1的分泌[45],且Dectin-1在激活中性粒细胞向肾脏迁移的同时,其与Syk构成的通路可能主要通过TGF- β 1/Smad3通路参与巨噬细胞与肾小球肌成纤维细胞的相互作用,最终在AngII输注作用下,TGF- β 1参与介导肾功能障碍和纤维化的发生。

5. 结语

综上所述,TGF- β 1作为一种多功能细胞因子,在高血压的发生发展及其靶器官损害中扮演着核心角色。然而,TGF- β 1的作用具有复杂性和多效性,其不同病理阶段、不同细胞类型中的具体调控机制仍需深入解析;同时,TGF- β 1作为诊断标志物的特异性及靶向干预的安全性仍需进一步验证。未来研究可聚焦于TGF- β 1信号网络的精准调控、特异性抑制剂的研发及临床转化,以期高血压及其靶器官损害的早期诊断、病情评估及靶向治疗提供更坚实的理论基础和实践依据。

参考文献

- [1] Krzemień, S. and Knapczyk, P. (1960) Current Review on the Role of Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta) in Some Pathological Disorders. *Wiadomości lekarskie*, **58**, Article 536.
- [2] Kajdaniuk, D., Marek, B., Borgiel-Marek, H., *et al.* (2013) Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1) in Physiology and Pathology. *Endokrynologia Polska*, **64**, 384-396. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0022>
- [3] Gordon, K.J. and Blobel, G.C. (2008) Role of Transforming Growth Factor- β Superfamily Signaling Pathways in Human Disease. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1782**, 197-228. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.01.006>
- [4] Wrana, J.L., Attisano, L., Cárcamo, J., Zentella, A., Doody, J., Laiho, M., *et al.* (1992) TGF- β Signals through a Heteromeric Protein Kinase Receptor Complex. *Cell*, **71**, 1003-1014. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90395-s](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90395-s)
- [5] Akhurst, R.J. and Hata, A. (2012) Targeting the TGF- β Signalling Pathway in Disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, **11**, 790-811. <https://doi.org/10.1038/nrd3810>
- [6] Kawabata, M. and Miyazono, K. (1999) Signal Transduction of the TGF- β Superfamily by Smad Proteins. *Journal of Biochemistry*, **125**, 9-16. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022273>
- [7] Tzavlaki, K. and Moustakas, A. (2020) TGF- β Signaling. *Biomolecules*, **10**, Article 487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>
- [8] Heldin, C.H., Miyazono, K. and Ten Dijke, P. (1997) TGF- β Signalling from Cell Membrane to Nucleus through SMAD Proteins. *Nature*, **390**, 465-471. <https://doi.org/10.1038/37284>
- [9] Gressner, A.M. (2002) Roles of TGF- β in Hepatic Fibrosis. *Frontiers in Bioscience*, **7**, A812. <https://doi.org/10.2741/a812>
- [10] Liu, Y., Lin, Y., Huang, X., Li, Y., Liu, Y. and Shi, L. (2023) Association of Serum Transforming Growth Factor β 1 with Left Ventricular Hypertrophy in Children with Primary Hypertension. *European Journal of Pediatrics*, **182**, 5439-5446. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05219-2>
- [11] Laviades, C., Varo, N. and Díez, J. (2000) Transforming Growth Factor β in Hypertensives with Cardiorenal Damage. *Hypertension*, **36**, 517-522. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.4.517>
- [12] Cambien, F., Ricard, S., Troesch, A., Mallet, C., Générénaz, L., Evans, A., *et al.* (1996) Polymorphisms of the Transforming Growth Factor- β 1 Gene in Relation to Myocardial Infarction and Blood Pressure. *Hypertension*, **28**, 881-887. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.28.5.881>
- [13] El-Gamel, A., Awad, M., Sim, E., Hasleton, P., Yonan, N., Egan, J., *et al.* (1998) Transforming Growth Factor- β 1 and Lung Allograft Fibrosis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **13**, 424-430. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00048-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00048-7)
- [14] Suthanthiran, M., Li, B., Song, J.O., *et al.* (2000) Transforming Growth Factor- β 1 Hyperexpression in African-American

- Hypertensives: A Novel Mediator of Hypertension and/or Target Organ Damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 3479-3484. <https://doi.org/10.1073/pnas.050420897>
- [15] He, F., Zhao, D., Deng, F., Zhong, H., Shi, X., Yang, J., *et al.* (2010) Association of TGF- β 1 Gene Polymorphisms in Exon1 and Blood Levels with Essential Hypertension. *Blood Pressure*, **19**, 225-233. <https://doi.org/10.3109/08037051003768254>
 - [16] Xi, B., Wang, Q. and Pan, H. (2012) Transforming Growth Factor- β 1 Gene+869T/C, but Not+915G/C Polymorphism Is Associated with Essential Hypertension in a Chinese Patient Cohort. *Molecular Biology Reports*, **39**, 6107-6112. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1427-5>
 - [17] Khani, M., Amani, D., Taheripana, R., Sanadgol, N., Feizollahzadeh, S. and Rahmani, Z. (2015) Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF- β 1) Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) and Susceptibility to Pre-Eclampsia in Iranian Women: A Case-Control Study. *Pregnancy Hypertension*, **5**, 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.01.002>
 - [18] Zheng, N., Hu, X., Lin, L., Chen, L. and Guo, R. (2022) Association between Transforming Growth Factor- β 1 Polymorphisms and Risk of Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 9470-9480. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2044470>
 - [19] 张燕, 卫玲, 刘媛媛, 等. 妊娠期高血压患者 TGF- β 1 水平及其基因 rs1800469 C/T 位点多态性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(6): 679-681.
 - [20] Ohno, M., Cooke, J.P., Dzau, V.J. and Gibbons, G.H. (1995) Fluid Shear Stress Induces Endothelial Transforming Growth Factor β -1 Transcription and Production. Modulation by Potassium Channel Blockade. *Journal of Clinical Investigation*, **95**, 1363-1369. <https://doi.org/10.1172/jci117787>
 - [21] Ray, P.E., McCune, B.K., Gomez, R.A., Horikoshi, S., Kopp, J.B. and Klotman, P.E. (1993) Renal Vascular Induction of TGF- β 2 and Renin by Potassium Depletion. *Kidney International*, **44**, 1006-1013. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.342>
 - [22] Verrecchia, F. and Mauviel, A. (2002) Transforming Growth Factor- β Signaling through the Smad Pathway: Role in Extracellular Matrix Gene Expression and Regulation. *Journal of Investigative Dermatology*, **118**, 211-215. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01641.x>
 - [23] Kim, H.S. and Kim, H.Y. (2022) Hypertensive Effects of Transforming Growth Factor- β 1 in Vascular Smooth Muscles Cells from Spontaneously Hypertensive Rats Are Mediated by Sulfatase 2. *Cytokine*, **150**, Article 155754. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155754>
 - [24] Kurihara, H., Yoshizumi, M., Sugiyama, T., Takaku, F., Yanagisawa, M., Masaki, T., *et al.* (1989) Transforming Growth Factor- β Stimulates the Expression of Endothelin mRNA by Vascular Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **159**, 1435-1440. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)92270-5](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)92270-5)
 - [25] Zhang, Q., Liu, H. and Yang, J. (2019) Regulation of TGF- β 1 on PI3KC3 and Its Role in Hypertension-Induced Vascular Injuries. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 1717-1727. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7128>
 - [26] Kakoki, M., Pochynyuk, O.M., Hathaway, C.M., Tomita, H., Hagaman, J.R., Kim, H., *et al.* (2013) Primary Aldosteronism and Impaired Natriuresis in Mice Underexpressing TGF- β 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 5600-5605. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302641110>
 - [27] Tang, Y., Shen, L., Bao, J. and Xu, D. (2023) Deficiency of Tregs in Hypertension-Associated Left Ventricular Hypertrophy. *The Journal of Clinical Hypertension*, **25**, 562-572. <https://doi.org/10.1111/jch.14660>
 - [28] Li, B., Khanna, A., Sharma, V., *et al.* (1999) TGF- β 1 DNA Polymorphisms, Protein Levels, and Blood Pressure. *Hypertension*, **33**, 271-275. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.1.271>
 - [29] Kuwahara, F., Kai, H., Tokuda, K., Kai, M., Takeshita, A., Egashira, K., *et al.* (2002) Transforming Growth Factor- β Function Blocking Prevents Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Pressure-Overloaded Rats. *Circulation*, **106**, 130-135. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0>
 - [30] Petrov, V.V., Fagard, R.H. and Lijnen, P.J. (2002) Stimulation of Collagen Production by Transforming Growth Factor- β 1 during Differentiation of Cardiac Fibroblasts to Myofibroblasts. *Hypertension*, **39**, 258-263. <https://doi.org/10.1161/hy0202.103268>
 - [31] Sappino, A.P., Schürch, W. and Gabbiani, G. (1990) Differentiation Repertoire of Fibroblastic Cells: Expression of Cytoskeletal Proteins as Marker of Phenotypic Modulations. *Laboratory Investigation*, **63**, 144-161.
 - [32] Zhang, Y., Wang, Y., Liu, Y., Wang, N., Qi, Y. and Du, J. (2013) Krüppel-Like Factor 4 Transcriptionally Regulates TGF- β 1 and Contributes to Cardiac Myofibroblast Differentiation. *PLOS ONE*, **8**, e63424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063424>
 - [33] Kapoun, A.M., Liang, F., O'Young, G., Damm, D.L., Quon, D., White, R.T., *et al.* (2004) B-Type Natriuretic Peptide Exerts Broad Functional Opposition to Transforming Growth Factor- β in Primary Human Cardiac Fibroblasts. *Circulation Research*, **94**, 453-461. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000117070.86556.9f>
 - [34] Watson, C.J., Phelan, D., Xu, M., Collier, P., Neary, R., Smolenski, A., *et al.* (2012) Mechanical Stretch Up-Regulates

- the B-Type Natriuretic Peptide System in Human Cardiac Fibroblasts: A Possible Defense against Transforming Growth Factor- β Mediated Fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, **5**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-9>
- [35] Liu, Y., Lv, H., Tan, R., *et al.* (2020) Platelets Promote Ang II (Angiotensin II)-Induced Atrial Fibrillation by Releasing TGF- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1) and Interacting with Fibroblasts. *Hypertension*, **76**, 1856-1867. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15016>
- [36] Tian, J., Li, W., Zeng, L., *et al.* (2024) HBI-8000 Improves Heart Failure with Preserved Ejection Fraction via the TGF- β 1/MAPK Signalling Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18238. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18238>
- [37] Susic, D., Frohlich, E.D., Kobori, H., Shao, W., Seth, D. and Navar, L.G. (2011) Salt-Induced Renal Injury in SHR Is Mediated by AT1 Receptor Activation. *Journal of Hypertension*, **29**, 716-723. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283440683>
- [38] Frangogiannis, N.G. (2020) Transforming Growth Factor- β in Tissue Fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [39] Tomasek, J.J., Gabbiani, G., Hinz, B., Chaponnier, C. and Brown, R.A. (2002) Myofibroblasts and Mechano-Regulation of Connective Tissue Remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **3**, 349-363. <https://doi.org/10.1038/nrm809>
- [40] Li, L., Xia, G., Lei, L., *et al.* (2025) Role of TGF- β 1/Smad3 Signalling Pathway in Renal Tubulointerstitial Fibrosis and Renal Damage in Elderly Rats with Isolated Systolic Hypertension Induced by Increased Pulse Pressure. *Acta Cardiologica*, **80**, 135-147. <https://doi.org/10.1080/00015385.2024.2445339>
- [41] 李璐, 陈春艳, 杨冬花, 等. 脉压增大对老年单纯收缩期高血压大鼠肾脏纤维化的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(17): 4301-4305.
- [42] Hu, H., Chen, D., Wang, Y., Feng, Y., Cao, G., Vaziri, N.D., *et al.* (2018) New Insights into TGF- β /Smad Signaling in Tissue Fibrosis. *Chemico-Biological Interactions*, **292**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
- [43] Panizo, S., Martínez-Arias, L., Alonso-Montes, C., Cannata, P., Martín-Carro, B., Fernández-Martín, J.L., *et al.* (2021) Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 408. <https://doi.org/10.3390/ijms22010408>
- [44] Huo, J., Jiao, L., An, Q., Chen, X., Qi, Y., Wei, B., *et al.* (2021) Myofibroblast Deficiency of LSD1 Alleviates TAC-Induced Heart Failure. *Circulation Research*, **129**, 400-413. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.318149>
- [45] Ye, S., Huang, H., Xiao, Y., Han, X., Shi, F., Luo, W., *et al.* (2023) Macrophage Dectin-1 Mediates Ang II Renal Injury through Neutrophil Migration and TGF- β 1 Secretion. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **80**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04826-4>