

- [24] Zheng L, Mao Y, Abdelgawad MS. Therapeutic efficacy of the platelet glycoprotein Ib antagonist anfibatide in murine models of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood Adv*, 2016, 1(1):75-83.
- [25] Huang SW, Kuo HL, Hsu MT, et al. A novel thromboxane receptor antagonist, nstplp5185, inhibits platelet aggregation and thrombus formation in animal models[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(2):285-299.
- [26] Fontana P, Zufferey A, Daali Y, et al. Antiplatelet therapy: targeting the TXA₂

pathway[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7(1):29-38.

- [27] Davi G, Santilli F, Vazzana N. Thromboxane receptors antagonists and/or synthase inhibitors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, (210):261-286.
- [28] Huang SW, Lien JC, Kuo SC, et al. Inhibitory effects of an orally active thromboxane A₂ receptor antagonist, nstplp5185, on atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(2):401-414.

收稿日期:2019-02-13

松弛素对冠状动脉微循环的影响

张楠 王萍

(首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心, 北京 100050)

【摘要】近年来发现,松弛素不仅可治疗心力衰竭、心肌纤维化、扩张大动脉血管,而且还可扩张微血管,增加微循环血流灌注,抑制炎症活化,保护血管内皮,抑制内皮-间质转化,减轻缺血再灌注损伤,松弛素可以从多方面改善微循环障碍。现就近年来松弛素在血管、微血管领域的研究进展进行概述,以期对临床治疗冠状动脉微血管疾病提供新的治疗思路,改善冠状动脉微循环障碍患者的生活质量和减少因心绞痛反复就医带来的巨大医疗消费。

【关键词】松弛素;微血管;冠状动脉微循环

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.011

Effects of Relaxin on Coronary Microcirculation

ZHANG Nan, WANG Ping

(Heart Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 In recent years, relaxin can not only treat heart failure, cardiac fibrosis and dilate large arteries, but also dilate microvessels, increase the microvascular perfusion, inhibit inflammatory activation, protect vascular endothelium, inhibit endothelial-mesenchymal transition, and reduce ischemia-reperfusion injury. In a word, relaxin can improve microvascular dysfunction in several ways. This review summarizes the recent advances of relaxin in the field of vascular and microvascular area, aiming to provide novel therapeutic ideas for coronary microvascular diseases, improve the quality of life of patients with coronary microvascular dysfunction, and reduce the huge medical cost caused by repeated treatment for angina pectoris.

【Key words】 Relaxin; Microvascular; Coronary microcirculation

在心血管临床工作中发现,相当一部分患者有心绞痛的症状和体征及心肌缺血证据,冠状动脉造影却显示冠状动脉无明显异常,冠状动脉微循环障碍(CMD)可能参与了这种患者心肌缺血的发生、发展。CMD患者的不良心血管事件发生风险较高,反复就诊

住院花费较大。目前CMD的机制尚未阐明,且有效的干预措施不多,寻找新的治疗手段可使CMD患者受益。松弛素最早作为一种妊娠相关激素被发现,近年来松弛素的内皮保护、抑制炎症反应、抑制内皮细胞向间质转化(EndMT)、抗氧化应激等作用相继被人

基金项目:首都医科大学基础-临床科研合作课题(17JL39);首都医科大学附属北京友谊医院2018院启动基金(yyqdkl2017-1)

通讯作者:王萍, E-mail: wangpingyupeng@126.com

们发现,松弛素在 CMD 治疗中的应用前景受到了重视。现从松弛素的分子结构、生物学作用、松弛素受体的信号转导途径、松弛素对血管的作用机制等方面总结松弛素对微血管的作用,以期为临床治疗冠状动脉微血管疾病提供新的治疗思路。

1 松弛素的生物学作用

松弛素是 1926 年 Hisaw 从怀孕的猪黄体细胞中首次提取出的妊娠相关激素,结构与胰岛素相似,有利于妊娠和分娩。松弛素的相对分子质量为 6 000,由两条多肽链(A 链和 B 链)共 57 个氨基酸构成,链内和链间通过二硫键连接,在 B 链中部包含 2 个精氨酸残基,是与受体相结合的位点。松弛素多由黄体细胞、胎盘、蜕膜、乳腺、前列腺等器官组织产生。编码松弛素多肽的基因有 3 种(H1、H2、H3)。有 4 种松弛素家族肽类受体,分别为松弛素家族肽类受体 LGR7、LGR8、GPCR135 和 GPCR142。LGR7 是 H2 松弛素的主要受体,属于 G 蛋白偶联受体,LGR7 多分布在子宫动脉、主动脉、腔静脉、肠系膜动静脉、脐静脉的血管内皮细胞和股动静脉、肺动脉的血管平滑肌细胞上^[1];心房和心室的心肌及心肌成纤维细胞、肾小管上皮细胞、肾动脉等部位也多有分布^[2]。松弛素与其受体结合后,受体发生构象改变,从而激发细胞内一系列信号转导通路。

松弛素的信号转导途径较为复杂,在不同部位,信号转导途径多有不同。松弛素的信号转导途径主要有以下几种形式:(1)松弛素与受体结合,激活 cAMP/PKA 信号转导通路,刺激 NO 合成酶使得 NO 合成增加,表达松弛素受体的部位多存在此信号转导通路,但表达 LGR7 的成纤维细胞等部位不存在此信号转导途径^[3];(2)松弛素与受体结合,Gi 或 Go 偶联释放的 G 蛋白 β 、 γ 亚单位可激活磷酸肌醇 3-激酶(PI3K),进而激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS),使 NO 产生增加^[4,5],在大鼠小肾动脉、人冠状动脉内皮细胞、人主动脉内皮细胞等部位存在此信号转导途径;(3)基质金属蛋白酶(MMP)信号转导途径:松弛素与受体结合后,血管内皮的 MMP 活性增加,MMP-9、MMP-2 将内皮细胞合成释放的内皮素-1 降解成内皮素₁₋₃₂,激活内皮素 B 型受体,诱导 NO 合成,MMP 增加还可促进胶原降解,大鼠小肾动脉、大鼠肠系膜动脉等部位存在 MMP 信号转导途径^[5,6]。

2 松弛素对血管结构和功能的作用

松弛素可引起动脉血管扩张,是一种有效的动脉血管扩张剂。松弛素可显著降低自发性高血压大鼠的血压,还可减低盐诱导高血压大鼠的收缩压,这与松弛素引起的扩血管作用相关,血压下降、肾脏血管

扩张可对肾脏产生保护作用,serelaxin(重组形式的人松弛素-2,一种新的血管活性药物)可逆转盐诱导高血压大鼠引起的肾小球滤过率降低、尿白蛋白增加和肾损伤分子-1 增加^[7]。Ponikowski 等^[8]研究发现,松弛素治疗还和快速持久的血流动力学变化相关,对急性心力衰竭患者连续静脉输注 serelaxin 可降低心力衰竭患者的全身血管阻力、肺毛细血管楔压、肺动脉压(收缩和舒张压)、肺血管阻力和右心房压力。急性缺氧可致肺血管收缩,进而导致肺动脉高压,serelaxin 可以预防急性缺氧引起的肺动脉高压,改善肺的血流动力学^[9]。松弛素引起血管扩张的机制不仅与 NO 这种血管活性物质合成增加有关,还与间接抑制缩血管物质如血管紧张素 II、内皮素-1 有一定关系,Dschietzig 等^[10]发现,松弛素可引起内皮素 B 型受体的上调,内皮素 B 型受体介导内皮素-1 清除和内皮释放 NO,进而产生血管扩张效应。

松弛素还可以促进血管再生。松弛素可以改善伤口愈合的相关参数如血管内皮生长因子、基质细胞衍生因子-1 α 和 eNOS。Bitto 等^[11]在先天性糖尿病小鼠和同窝正常小鼠的背部切开制造 4 cm 长的伤口,糖尿病小鼠每日皮下注射 25 μ g 松弛素,对照小鼠给予生理盐水处理。皮肤损伤后第 6 天,松弛素处理小鼠的血管内皮生长因子 mRNA 表达和蛋白质合成,基质细胞衍生因子-1 α 的 mRNA 和 eNOS 表达增加,松弛素处理还增加了皮肤损伤后 12 d 糖尿病小鼠的伤口破裂强度。免疫组织化学显示松弛素可增加糖尿病动物中毛细血管密度、促进新血管形成,明显缩短了皮肤伤口的愈合时间。

松弛素还可改善血管重塑。Debrah 等^[12]发现重组人松弛素可改善大鼠全身动脉的顺应性,改善血管重塑,这与降低了动脉血管壁的胶原蛋白含量有关,和弹性蛋白含量无关。重组人松弛素还通过调节血管平滑肌密度、血管腔面积来发挥血管重塑功能。Xu 等^[13]给予自发性老年高血压大鼠 2 周松弛素[0.5 mg/(kg·d)],发现松弛素治疗显著降低了老年高血压大鼠主动脉血管的胶原蛋白含量,这与之前的报道一致。松弛素逆转了主动脉重塑(包括血管内径增大、壁变厚和胶原蛋白含量增加),改善了主动脉顺应性,且此作用与血管舒张作用无关。Chan 等^[14]发现松弛素可以扩张脑实质小动脉,逆转由高血压引起的脑实质小动脉血管重塑,其血管扩张机制可能与血管内皮生长因子和 MMP-2 的表达增加有关。

Serelaxin 治疗还可显著持久地改善血管纤维化,McCarthy 等^[15]在血管紧张素 II/L-NG-硝基精氨酸甲酯构建的心力衰竭模型中连续 3 d 使用 serelaxin,发现

与用生理盐水处理的对照小鼠相比, serelaxin 处理小鼠的主动脉内膜纤维化区域显著减少。尽管仅暂时输注了 serelaxin, 也延缓了纤维化的进展, 在 serelaxin 处理后第 19 天, 血管内膜纤维化显著降低, 且具有统计学意义 ($P < 0.001$), 这种抗血管纤维化机制与血管炎症基因表达、纤维化调节剂结缔组织生长因子和转化生长因子- β (TGF- β) 无关, 可能与血管 1 型胶原表达下降、MMP-2 (一种降解胶原蛋白对抗纤维化的酶, 在组织重塑和细胞外基质降解中起重要作用) 上升相关。

3 松弛素对冠状动脉结构、功能的影响

松弛素不仅可扩张内脏大血管, 还可扩张冠状动脉, 是一种强效的冠状动脉扩张剂。在分离和灌注的大鼠和豚鼠心脏中, 松弛素引起冠状动脉血流量增加的程度显著强于乙酰胆碱和硝普钠^[16]。松弛素的这种冠状动脉血管扩张效应通过增加 NO 的生物利用度和一氧化氮合酶 (NOS) 的表达来实现, 松弛素扩张冠状动脉血管, 增加冠状动脉的血流量, 减少心肌缺血再灌注损伤区域的继续扩大和抑制中性粒细胞数目, 过氧化物产生、肥大细胞颗粒释放等保护心脏免于缺血再灌注损伤^[17-18]。另外, serelaxin 还可通过 eNOS 依赖性机制减弱心肌缺血再灌注损伤和随后的 caspase-1 (炎性物质) 形成^[19]。

4 松弛素对微循环 (包括冠状动脉微循环) 的影响

内皮细胞是覆盖在血管内表面的一层薄层上皮细胞, 可合成多种血管活性成分, 减少炎症细胞黏附, 对于维持血管、微血管的正常功能和结构发挥着巨大的作用。血管内皮功能障碍广义上定义为对内皮依赖性血管扩张剂如乙酰胆碱或缓激肽的反应减弱或血流介导的血管舒张能力受损^[4]。内源性松弛素维持正常的血管内皮功能, 松弛素基因敲除小鼠的小肠系膜动脉 (150 ~ 200 μm) 表现出对 α_1 -肾上腺素受体激动剂、去氧肾上腺素和血栓素 A_2 模拟物 U46619 的敏感性显著增加, 对内皮依赖性激动剂乙酰胆碱的反应较弱, 肠系膜动脉血管僵硬加剧, 说明内源性松弛素缺乏小鼠出现微血管内皮功能障碍和微血管壁重塑受损^[20]。

松弛素可以通过舒张微血管、增加微循环血流量等减轻内皮功能障碍, 改善微循环。松弛素引起的血管舒张反应与血管内皮细胞相关, 由 NO、内皮衍生的超极化和前列环素 (PGI_2) 介导。NO 的血管扩张作用是通过介导活化可溶性鸟苷酸环化酶, 使环磷酸鸟苷 (cGMP) 积聚和平滑肌细胞松弛, 通过 eNOS 将 L-1-精氨酸酶转化为 L-瓜氨酸产生 NO^[17]; 内皮衍生的超极

化产生涉及内皮中间电导钙激活钾通道和小电导钙激活钾通道的开放和随后的平滑肌细胞超极化和松弛^[21]; PGI_2 通过激活 PGI_2 受体和腺苷酸环化酶介导 cAMP 产生和平滑肌细胞的松弛^[4]。松弛素还可通过激活 RXFP1 偶联的 Gi2-PI3K-eNOS 途径引起小鼠肠系膜动脉内皮细胞-NO 依赖性血管舒张^[22]。

松弛素不仅可以维持正常的血管功能, 还可以显著减轻甚至逆转损伤的内皮细胞功能, 进而改善微循环。长时间输注外源性 serelaxin (8 周) 可逆转香烟烟雾导致的血管内皮损伤, 这是通过减少氧化应激、增强 eNOS 表达来实现^[23]。松弛素治疗可以减轻糖尿病引起的内皮功能障碍, 小鼠主动脉内皮细胞在高糖环境下培养 3 d, 内皮细胞对内皮依赖性血管扩张剂乙酰胆碱的敏感性降低, 出现内皮功能障碍, 用 serelaxin 治疗 3 d, 可通过增加 PGI_2 和减少超氧化物产生来恢复高糖诱导的内皮功能障碍^[24]。在肠系膜动脉中, 连续输注 48 h 可引起 eNOS 表达增加, 增加基础 NOS 活性, 通过 NO 依赖性途径增强内皮功能。在连续输注 72 h 后, 磷酸化的 eNOS (Ser1177)、eNOS 和基础 NOS 活性在肠系膜动脉中减少, 环氧化酶 2 衍生的 PGI_2 增加, PGI_2 继续介导缓激肽引起的血管扩张, 此研究表明长时间的 serelaxin 治疗有一个从 NO 增强到 PGI_2 通路的转换, 以保持持续的内皮依赖性血管舒张^[25]。静脉内注入重组松弛素可引起动物绵羊脑皮质微血管血流灌注快速增加, 可明显改善颅内出血、窒息、脑缺氧等疾病的微循环血流灌注, 对临床治疗大脑微血管疾病有明显的指导意义^[26]。

松弛素还可抑制内皮细胞向成纤维细胞转化 (即 EndMT)。EndMT 是指内皮细胞失去其内皮表型 (CD31、VE-钙黏蛋白等) 并获得肌成纤维细胞特异性标志物, 如 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白和 I 型胶原等。Zheng 等^[27]对异丙肾上腺素诱导的心力衰竭大鼠予以松弛素低、中、高剂量 [0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 持续 21 d] 皮下注射, 发现松弛素降低了肾脏 I 型和 III 型胶原沉积, 增加 CD31 表达, 并降低 α -平滑肌肌动蛋白和 TGF- β 的表达, 不仅抑制了肾的 EndMT, 还可抑制心、肾纤维化, 显著改善心脏功能, 且高剂量松弛素对异丙肾上腺素诱导的心脏和肾纤维化的抑制作用更大, 即松弛素的抗 EndMT 作用可能与剂量有关。Cai 等^[28]发现, 在大鼠脐静脉内皮细胞中, 松弛素和螺内酯联合应用对于改善心脏功能, 抑制 EndMT 效果强于单独使用松弛素或螺内酯。Zhou 等^[29]发现, 松弛素不仅可以抑制微血管 EndMT, 还可增加心肌微血管的密度, 改善微循环,

Notch-1 途径可能参与了松弛素介导的 EndMT 抑制。在脐静脉内皮细胞中, TGF- β 促使 EndMT, TGF- β + 松弛素处理组 Notch-1 蛋白及其下游蛋白水平较 TGF- β 组显著升高, 加入 Notch-1 抑制剂后, Notch-1 及其下游蛋白表达回降, 说明松弛素的加入上调了 Notch-1 的表达。此外, EndMT 的抑制还可能与 PI3K-Akt-ERK、PKC-PKC ζ ^[30] 和 RXFP1-pERK-nNOS-NO-cGMP^[31] 依赖性途径介导细胞外基质重塑相关。

松弛素除具有血管扩张、改善 EndMT 作用外, 还可减轻氧化应激和血管炎症, 改善缺血再灌注损伤。研究发现, 重组人松弛素可有效减弱肾缺血再灌注损伤造成的微循环障碍, 表现在减弱了白细胞活化, 降低了髓过氧化物酶的活性, 下调表达细胞间黏附分子-1、白介素-1 β 、白介素-18 和肿瘤坏死因子- α 等。松弛素可作为早期血管炎症的有效抑制因子, 通过减少局部白细胞募集、抑制相关细胞因子产生和抗氧化应激等保护肾脏免于缺血性损伤, 松弛素的这些肾脏保护作用涉及 eNOS 的激活和诱导型一氧化氮合酶的上调, 可能继发于 Akt 和 ERK1 的激活^[32]。

5 展望

松弛素的微血管保护作用机制尚未完全阐明, 研究松弛素在多种病理条件下(如糖尿病、高血压、肾损伤、心力衰竭等)对冠状动脉微循环的作用及其机制, 将为松弛素临床应用的转化提供证据, 也有助于进一步探索微循环障碍的机制, 为医学临床提供有效的靶点治疗 CMD, 改善 CMD 患者的生存质量, 降低因心绞痛反复就医带来的巨大医疗花费。

参考文献

- [1] Jelinic M, Leo CH, Post UE, et al. Localization of relaxin receptors in arteries and veins, and region-specific increases in compliance and bradykinin-mediated relaxation after in vivo serelexin treatment [J]. *FASEB J*, 2014, 28 (1): 275-287.
- [2] Ferreira VM, Gomes TS, Reis LA, et al. Receptor-induced dilatation in the systemic and intrarenal adaptation to pregnancy in rats [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (3): e4845.
- [3] Valkovic AL, Leckey MB, Whitehead AR, et al. Real-time examination of cAMP activity at relaxin family peptide receptors using a BRET-based biosensor [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2018, 6(5): e432.
- [4] Leo CH, Jelinic M, Ng HH, et al. Serelexin: a novel therapeutic for vascular diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(6): 498-507.
- [5] Meguane JT, Debrah JE, Sautina L, et al. Relaxin induces rapid dilation of rodent small renal and human subcutaneous arteries via PI3 kinase and nitric oxide [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(7): 2786-2796.
- [6] Fernandez-Patron C, Radomski MW, Davidge ST. Vascular matrix metalloproteinase-2 cleaves big endothelin-1 yielding a novel vasoconstrictor [J]. *Circ Res*, 1999, 85(10): 906-911.
- [7] Wang D, Luo Y, Myakala K, et al. Serelexin improves cardiac and renal function in DOCA-salt hypertensive rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9793.
- [8] Ponikowski P, Mitrovic V, Ruda M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelexin in patients with acute heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 431-441.
- [9] Schiffner R, Nistor M, Bischoff SJ, et al. Effects of human relaxin-2 (serelexin) on hypoxic pulmonary vasoconstriction during acute hypoxia in a sheep model [J]. *Hypoxia (Auckl)*, 2018, 6: 11-22.
- [10] Dschietzig T, Bartsch C, Richter C, et al. Relaxin, a pregnancy hormone, is a functional endothelin-1 antagonist: attenuation of endothelin-1-mediated vasoconstriction by stimulation of endothelin type-B receptor expression via ERK-1/2 and nuclear factor-kappaB [J]. *Circ Res*, 2003, 92(1): 32-40.
- [11] Bitto A, Irrera N, Minutoli L, et al. Relaxin improves multiple markers of wound healing and ameliorates the disturbed healing pattern of genetically diabetic mice [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125(12): 575-585.
- [12] Debrah DO, Debrah JE, Haney JL, et al. Relaxin regulates vascular wall remodeling and passive mechanical properties in mice [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2011, 111(1): 260-271.
- [13] Xu Q, Chakravorty A, Bathgate RA, et al. Relaxin therapy reverses large artery remodeling and improves arterial compliance in senescent spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1260-1266.
- [14] Chan SL, Sweet JC, Cipolla MJ. Treatment for cerebral small vessel disease: effect of relaxin on the function and structure of cerebral parenchymal arterioles during hypertension [J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 3917-3927.
- [15] McCarthy JC, Aronovitz M, Dupont JJ, et al. Short-term administration of serelexin produces predominantly vascular benefits in the angiotensin II/L-NAME chronic heart failure model [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(3): 285-296.
- [16] Bani-Sacchi T, Bigazzi M, Bani D, et al. Relaxin-induced increased coronary flow through stimulation of nitric oxide production [J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 116(1): 1589-1594.
- [17] Baccari MC, Bani D. Relaxin and nitric oxide signalling [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2008, 9(6): 638-645.
- [18] Bani D, Masini E, Bello MG, et al. Relaxin protects against myocardial injury caused by ischemia and reperfusion in rat heart [J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(5): 1367-1376.
- [19] Valle RJ, Mauro AG, Devarakonda T, et al. Reperfusion therapy with recombinant human relaxin-2 (serelexin) attenuates myocardial infarct size and NLRP3 inflammasome following ischemia/reperfusion injury via eNOS-dependent mechanism [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 609-619.
- [20] Leo CH, Jelinic M, Gooi JH, et al. A vasoactive role for endogenous relaxin in mesenteric arteries of male mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107382.
- [21] Stankevicius E, Dalgaard T, Kroigaard C, et al. Opening of small and intermediate calcium-activated potassium channels induces relaxation mainly mediated by nitric-oxide release in large arteries and endothelium-derived hyperpolarizing factor in small arteries from rat [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(3): 842-850.
- [22] Lian X, Beer-Hammer S, Konig GM, et al. RXFP1 receptor activation by relaxin-2 induces vascular relaxation in mice via a Gai2-protein/PI3KB/ γ /nitric oxide-coupled pathway [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1234.
- [23] Pini A, Boccalini G, Baccari MC, et al. Protection from cigarette smoke-induced vascular injury by recombinant human relaxin-2 (serelexin) [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(5): 891-902.
- [24] Ng HH, Leo CH, Parry LJ. Serelexin (recombinant human relaxin-2) prevents high glucose-induced endothelial dysfunction by ameliorating prostacyclin production in the mouse aorta [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 220-228.
- [25] Leo CH, Jelinic M, Ng HH, et al. Time-dependent activation of prostacyclin and nitric oxide pathways during continuous i. v. infusion of serelexin (recombinant human H2 relaxin) [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(6): 1005-1017.

- [26] Bischoff SJ, Schmidt M, Lehmann T, et al. Increase of cortical cerebral blood flow and further cerebral microcirculatory effects of serelaxin in a sheep model [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(3): H613-H620.
- [27] Zheng G, Cai J, Chen X, et al. Relaxin ameliorates renal fibrosis and expression of endothelial cell transition markers in rats of isoproterenol-induced heart failure [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(7): 960-966.
- [28] Cai J, Chen X, Chen X, et al. Anti-fibrosis effect of relaxin and spironolactone combined on isoprenaline-induced myocardial fibrosis in rats via inhibition of endothelial-mesenchymal transition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(3): 1167-1178.
- [29] Zhou X, Chen X, Cai JJ, et al. Relaxin inhibits cardiac fibrosis and endothelial-mesenchymal transition via the Notch pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4599-4611.
- [30] Ahmad N, Wang W, Nair R, et al. Relaxin induces matrix-metalloproteinases-9 and -13 via RXFP1: induction of MMP-9 involves the PI3K, ERK, Akt and PKC-zeta pathways [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 363(1-2): 46-61.
- [31] Chow BS, Chew EG, Zhao C, et al. Relaxin signals through a RXFP1-pERK-nNOS-NO-cGMP-dependent pathway to up-regulate matrix metalloproteinases: the additional involvement of iNOS [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42714.
- [32] Collino M, Rogazzo M, Pini A, et al. Acute treatment with relaxin protects the kidney against ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(11): 1494-1505.

收稿日期: 2018-12-17

纳米技术在心血管疾病中的最新应用

李涛¹ 杨思姝² 钱永军¹

(1. 四川大学华西医院心脏大血管外科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院胆道外科, 四川 成都 610041)

【摘要】 心血管疾病是影响人类健康状况的重要原因之一, 给全世界带来了巨大的经济负担。纳米技术是一种新颖的在分子层面上使用和操纵物质的方法, 而纳米现象在细胞信号转导、酶促反应和细胞周期中起重要作用, 因此, 纳米技术为心血管疾病的治疗提供了另一种全新的发展方向, 并且已在靶向药物治疗和生物材料的开发中表现出了优异的性能。现综述纳米技术在常见心血管疾病诊断和治疗中的最新应用。

【关键词】 纳米技术; 靶向治疗; 生物材料; 心血管疾病

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2019. 05. 012

Nanotechnology in Cardiovascular Diseases

LI Tao¹, YANG Sishu², QIAN Yongjun¹

(1. *Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China*; 2. *Department of Biliary Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China*)

【Abstract】 Cardiovascular diseases (CVD) are one of the most important causes to affect the health status, which lead to a huge economic burden. Nanotechnology is a new way of using and manipulating the matter at the molecular scale. Nanoscale phenomenon play an important role in cell signal transduction, enzyme action and cell cycle, and provides an alternative and novel direction for the treatment of CVD, thus it has shown excellent performance in the field of targeted drug therapy and the development of biomaterials. This review will briefly introduce the latest applications of nanotechnology in the diagnosis and treatment of CVD.

【Key words】 Nanotechnology; Targeted therapy; Biomaterials; Cardiovascular diseases

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 是发生在心脏、瓣膜和与心脏相关的血管组织中的一组病理

基金项目: 国家“十三五”重点研发专项资助 (2016YFC1302003); 四川省科技计划重点研发项目 (2017SZ0056); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (17PJ177)

通讯作者: 钱永军, E-mail: qianyongjun@scu.edu.cn