

- [23] Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling [J]. *Circ Res*, 2018, 122 (2): 319-336.
- [24] Nagata S, Varagic J, Simington SW, et al. Differential expression of angiotensin-(1-12)/chymase in human atrial tissue [J]. *Hypertension*, 2013, 62 (suppl 1): A 629.
- [25] Takai S, Jin D, Miyazaki M. Multiple mechanisms for the action of chymase inhibitors [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 118(3): 311-316.
- [26] Ferrario CM, Mullick AE. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 57-71.
- [27] Wei CC, Hase N, Inoue Y, et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1229-1239.
- [28] Kanefendt F, Thuss U, Becka M, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel chymase inhibitor BAY 1142524 in healthy male volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(4): 467-479.

收稿日期: 2019-04-24

基质金属蛋白酶与心肌梗死后心脏重构

孙洋

(国家心血管病中心 中国医学科学院 阜外医院实验诊断中心, 北京 100037)

【摘要】 心肌梗死后心脏重构与心力衰竭、心律失常密切相关, 影响患者预后。基质金属蛋白酶作为细胞外基质成分的重要调节因子, 在心肌梗死后心脏重构过程中发挥重要作用。现通过综述心肌梗死后心脏重构过程中各种基质金属蛋白酶表达量的改变、检测方法和针对基质金属蛋白酶的治疗现状, 探讨基质金属蛋白酶作为心肌梗死或心力衰竭生物标志物的有效性, 以及作为治疗靶点的前景。

【关键词】 基质金属蛋白酶; 心肌梗死; 心脏重构

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.006

Matrix Metalloproteinases in Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction

SUN Yang

(Diagnostic Laboratory Service, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Cardiac remodeling after myocardial infarction is closely related to heart failure and arrhythmia, and affects the prognosis of patients. Matrix metalloproteinase (MMPs) is an important regulator of extracellular matrix components and plays an important role in cardiac remodeling after myocardial infarction. To investigate the efficacy of MMPs as biomarkers for myocardial infarction or heart failure and its prospect as therapeutic targets, the expression changes, detection methods and treatment status of MMPs in the process of cardiac remodeling after myocardial infarction were reviewed in this article.

【Key words】 Matrix metalloproteinases; Myocardial infarction; Cardiac remodeling

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后心脏重构 (cardiac remodelling, CR) 的概念始于 20 世纪 70 年代, 指由 MI 导致的与压力和体积过载有关的适应性或非适应性的结构和功能改变, 大体形态学表现为心脏大小、形态和功能的改变, 涉及的成分包括心肌细胞、成纤维

细胞、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和冠状动脉系统。MI 后 CR 经历三个阶段, 早期为炎症反应阶段, 随后是瘢痕形成阶段, 之后是瘢痕成熟阶段^[1]。不同阶段, ECM 合成和降解的平衡均对预后至关重要。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 在调

节 ECM 平衡中起关键作用,不仅直接影响 ECM 成分的降解、合成和周转,而且还可募集炎症细胞分泌炎症因子调节 ECM 的性状。目前已发现 MMPs 家族中包含 25 个成员,中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞、肌细胞和成纤维细胞等多种类型的细胞均可分泌 MMPs。MMPs 的表达受到转录、转录后和翻译后检查点的严格控制。急性 MI 后,外周血中炎症细胞因子诱导心肌细胞表达 MMPs;MI 后 7 d 内,梗死区 MMPs 主要由白细胞(中性粒细胞和巨噬细胞)产生;MI 发生 7 d 以后,心肌成纤维细胞和巨噬细胞成为 MMPs 的主要来源^[2]。多种 MMPs 相互配合,形成复杂的作用网络:不同种类的 MMPs 具有各自的分泌特点,分别于 MI 后的不同时间点出现峰值;不同 MMPs 的底物有交叉;同一种底物可被多种 MMPs 降解^[3]。

1 各种 MMPs 的功能及特点

在已知的 25 种 MMPs 中,约半数在 MI 后的血浆中或左心室(left ventricle, LV)组织中进行过检测,包括 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-12、MMP-13、MMP-14 和 MMP-28 等。表 1 分别介绍各种 MMPs 的产生方式、作用底物及其与 MI 后 CR 的关系^[4-13]。

2 MMPs 在 MI 后 CR 中的作用机制

MMPs 作为调节 ECM 的主要成分,不仅能直接降解基质,还能调控 MI 后的细胞因子和趋化因子浓度,参与炎症反应。MMPs 表达的种类、表达量和持续时间可能对 CR 产生有利或不利的影 响。当有利的影响占主导地位时,MMPs 的净效应是有益的;当有害影响占主导地位时,MMPs 的净效应是有害的。

MMPs 降解 ECM 产生众多不同的胶原蛋白和纤连蛋白片段,能通过反馈信号影响 ECM 蛋白的新生,同样会对 CR 产生有利或不利的影 响。如将由 MMP-2 和 MMP-9 产生的 C-1158/59 胶原片段注入小鼠 MI 病灶后,能刺激血管新生,防止左室扩张^[14]。MMP-2、MMP-9、MMP-3 和 MMP-7 裂解骨桥蛋白后,能产生生物活性肽片段,增加心脏成纤维细胞的迁移速度,促进瘢痕愈合^[15]。MMP-9 能降解血小板糖蛋白,通过减少细胞表面相关的小板糖蛋白^[16],抑制中性粒细胞凋亡,减少巨噬细胞吞噬。

另外,MMPs 除了降解底物外,还能与转运蛋白质结合形成复合物。例如,MMP-9 可与中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)结合,形成 MMP-9-NGAL 复合物^[17],

这种结合有什么作用还有待研究。

MMPs 不仅能在细胞外起作用,许多 MMPs 还具有细胞内的作用。目前已发现 MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13 和 MMP-14 等多种 MMPs 都有细胞内底物。MMPs 在细胞内的作用也会影响 CR,例如敲减 MMP-9 后,能增加心肌细胞内 ATP-柠檬酸合成酶活性,通过维持线粒体超氧化物歧化酶水平和线粒体功能,减少炎症,改善 MI 后心脏功能^[18]。

3 MMPs 的评估和检测方法

于 20 世纪 90 年代中期首次在 MI 病变的心肌组织中检测到 MMPs 表达增加,之后涌现出多种新的检测方法。检测目的为测量 MMPs 的量和活性,监测 MMP/TIMP 比值,以及鉴定 MMPs 的底物。

早期由于缺乏抗体,MMPs 活性检测主要依靠酶学技术(体外裂解和酶谱)。最常用的是明胶或酪蛋白酶谱技术,明胶是 MMP-2 和 MMP-9 的底物,而酪蛋白是 MMP-3 的底物。由于酪蛋白存在溶解度问题,因此明胶酶谱法更容易操作,具体方法为将明胶或酪蛋白加入到 SDS-聚丙烯酰胺凝胶中,根据分子量电泳分离,使用含有二价金属离子的缓冲液恢复样品中 MMPs 的活性,然后水解明胶,用考马斯亮蓝染色,再脱色,在蓝色背景下可出现白色条带,条带的强弱与 MMPs 的活性成正比。使用这种方法既可观察到 MMPs 的活性形式,又可观察到其前体。然而,酶谱法测量的是潜在的活性,无法测量 MMPs 在体内的实际活性。因此一些研究小组利用原位酶学进行测量,以评估 MMPs 在 MI 环境下的活性。

现在,由于已针对每个 MMPs 和 TIMPs 开发了大量的抗体,因此评估组织和外周血中 MMPs 相对浓度的首选方法为免疫印迹法。需注意的是,由于凝血过程会刺激循环白细胞产生 MMPs,可能会人为地提高 MMPs 浓度,所以最好不要在血清中测量白细胞所产生的 MMPs(包括 MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-12、MMP-14 和 MMP-28)。

评价 MMPs 活性的首选方法是底物裂解法。每一种 MMPs 都有不同的底物,裂解后的底物可通过免疫印迹法或蛋白质组学方法进行整体评估。可使用质谱法对免疫印迹结果进行测序,进一步分析底物及其裂解情况。然而这种方法需有比较详细的底物目录和已确定的与 MI 相关的 MMPs 的底物,因此该方法适用于研究得较充分的 MMP-9,但不适用于几乎无底物信息的 MMP-12 和 MMP-28 等。

表 1 各型 MMPs 的特点及其在 MI 中的作用

类型	来源	功能	MI 后浓度变化	与 MI 的关系
MMP-1	白细胞、成纤维细胞和 内皮细胞	降解 I 型和 III 型胶原	第 4 天开始增加,14 d 左右达 到峰值浓度,至 28 d 下降到峰 值的 50% 左右 ^[4]	与 LV 收缩期容积指数负相关, 与 LV 射血分数正相关
MMP-2	心肌细胞、内皮细胞、 成纤维细胞、巨噬细胞 和血管平滑肌细胞	在细胞内能降解肌小节蛋白 ^[5] ,在细 胞外通过降解 ECM 促进炎症细胞向梗 死区迁移,或通过产生层粘连蛋白碎片 阻止巨噬细胞迁移,导致伤口延迟 愈合 ^[6]	MI 后 4 d 内增加最为迅速,在 第 7 天达到峰值	MMP-2 水平过高或过低都会对 MI 产生不良影响 ^[7]
MMP-3	成纤维细胞和巨噬 细胞	可降解多种 ECM 成分,包括胶原蛋白、 纤连蛋白、层压板蛋白、蛋白聚糖和玻 连蛋白 ^[8]	外周血中 MMP-3 稳定上升,MI 后 3 个月时比 MI 后 48 h 的浓 度更高	MMP-3 水平与 MI 的严重程度 正相关
MMP-7	心肌细胞、内皮细胞 和巨噬细胞	降解 IV 型胶原、连接蛋白-43、纤连蛋 白、层粘连蛋白、抗氧化蛋白、细胞黏合 素-C 和肿瘤坏死因子- α ;剪切 MMP-1、 MMP-2、MMP-9 等其他 MMPs	暂无数据	MMP-7 活性增高与心脏不良事 件风险增加有关。抑制 MMP-7 可减少 MI 后 LV 扩张,并通过 改善电信号传导增加 MI 患者 生存率 ^[9]
MMP-8	中性粒细胞和巨噬 细胞	在炎症反应中起主要作用 ^[10]	MI 后 6 h 内迅速增加,12 h 达 到峰值,随后下降。在 MI 后 第 3 天,再次出现峰值 ^[11]	刺激中性粒细胞分化
MMP-9	心肌细胞、内皮细胞、 中性粒细胞、巨噬细胞 和成纤维细胞	在 MI 后的修复愈合过程中的作用具 有两面性 ^[12]	第 1 天开始增加,7 d 左右达到 峰值浓度	过低和过高的 MMP-9 浓度对 预后都有不良影响
MMP-12	内皮细胞、成纤维细 胞、巨噬细胞、中性粒 细胞和血管平滑肌 细胞	降解 IV 型胶原纤维、粘连蛋白、硫酸肝 素、板层蛋白和玻连蛋白;裂解血小板 糖蛋白,减少中性粒细胞的凋亡和巨噬 细胞吞噬;还能促进 IV 型胶原裂解及巨 噬细胞和成纤维细胞迁移	第 1 天开始增加,7 d 左右达到 峰值浓度	MI 早期抑制 MMP-12 会延迟中 性粒细胞的凋亡,延长组织降 解,增加心脏破裂概率
MMP-14	心肌细胞、成纤维细 胞和巨噬细胞	降解 ECM 结构中的 I 型胶原、纤连蛋 白和明胶,导致 ECM 丧失组织支撑力; 通过激活转化生长因子- β 和骨膜蛋白 促进纤维化;通过与 TIMP-2 的交互作 用间接激活 MMP-2 ^[13]	血循环中 MI 后 3 d 达峰值;非 梗死区 MI 后 16 周达峰值	在梗死区和非梗死区的早期和 晚期重塑中均起重要作用

注:TIMP-2:组织金属蛋白酶抑制物-2。

临床研究中经常使用的 MMPs 活性评估指标为 MMP/TIMP 比值,例如,MMP-9 优先与 TIMP-1 结合,因此常报告 MMP-9/TIMP-1 比值^[19]。然而 TIMPs 间有复杂的交互作用,如竞争、拮抗和补偿等;另外除了 TIMPs 外, α 2-巨球蛋白也能与循环中的 MMPs 结合抑制其活性,因此,通过使用单一比值来评估 MMPs 的体内活性过于简单,对于 MMP/TIMP 比值的解读应谨慎。

4 MMPs 的抑制策略

自 20 世纪 90 年代初以来,研究者们一直在研发 MMPs 抑制剂。从非选择性 MMPs 抑制剂发展到选择

性 MMPs 抑制剂,直至高度特异的 MMPs 抑制剂^[20]。迄今为止,已针对 MI 患者进行了多项 MMPs 抑制剂的临床试验。然而大多数 MMPs 抑制剂都不能证明有效,并且有关节疼痛、水肿、皮肤变色和患者活动能力下降等副作用。临床试验失败的主要原因是对于 MMPs 复杂的生物学作用认识不足和抑制剂特异性不够。

4.1 非选择性抑制剂

迄今为止,唯一的一个 FDA 批准的 MMPs 抑制剂是强力霉素。强力霉素为非选择性抑制剂,能抑制 MMP-2 和 MMP-9。在 MI 大鼠模型中,强力霉素治疗组 MI 病灶远端 MMP-8、MMP-13、TIMP-1、TIMP-2 和 I

型胶原蛋白含量均有下降。MI 后持续 7 d 使用低剂量强力霉素(100 mg 2 次/d)治疗,能降低梗死面积和左室舒张末期容积^[21]。强力霉素还可通过间接或非靶向效应抑制 MMPs,如强力霉素治疗后,TIMP 2 的水平升高。

4.2 选择性抑制剂

由于非选择性 MMPs 抑制剂缺乏特异性和选择性,因此一些实验室目前正在进行高选择性的 MMPs 抑制剂的研发,然而尚不能证明这些选择性抑制剂对 MI 后 CR 具有保护作用。例如,在对小鼠进行的一项选择性 MMP-9 抑制剂的研究表明,MMP-9 抑制剂早期对梗死面积和存活率无影响,而且在 MI 后第 7 天,MMP-9 抑制剂会使梗死区域心壁变薄、心脏功能恶化。选择性 MMP-12 抑制剂也会引起 MI 后心功能不良,造成心脏愈合受损。这些研究表明,选择性 MMPs 抑制剂在分子及细胞层面的研究和在体内的研究差异较大,正在研发的选择性 MMPs 抑制剂距离临床应用还有一定的距离。

4.3 间接抑制 MMPs

目前大多数治疗 MI 和心力衰竭的药物[例如血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂]都能间接抑制 MMPs。

ACE 抑制剂能有效改善 MI 预后^[22]。ACE 催化域的结构与 MMPs 活化区的结构相似,因此 ACE 抑制剂能同时对 MMPs 产生抑制作用^[23]。例如,卡托普利(浓度 > 4 mmol/L 时)和利辛普利(浓度 > 1 mmol/L 时)能抑制 MMP-2 的活性,卡托普利(浓度为 87 nmol/L 时)能抑制 MMP-9 的活性。

与 ACE 抑制剂相似,血管紧张素 II 受体阻滞剂也能抑制 MMPs 的水平,改善 MI 后 ECM 重构。缬沙坦(选择性血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂)治疗后,外周血中 MMP-2 水平下降。接受群多普利(ACE 抑制剂)和缬沙坦或两者联合治疗的 MI 患者血浆中 MMP-9 水平降低,且 MI 后 LV 重构受抑制^[24]。

醛固酮能增加体外培养的成年大鼠心室肌细胞内 MMP-2 和 MMP-9 的活性^[25]。因此美国国家卫生与临床研究所建议,MI 后 3 ~ 14 d 内(最好在 ACE 抑制剂治疗后)应使用醛固酮拮抗剂治疗,以预防心肌收缩功能障碍和心力衰竭^[26]。使用醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)进行预处理,能抵消因醛固酮诱导所产生的 MMPs 活性增加,避免其影响 MI 后胶原沉积^[27]。

心力衰竭患者长期使用螺内酯治疗(24 周)能改善 LV 的功能,并降低血浆 MMP-9、TIMP-1 和 I 型胶原羧基末端肽浓度。

动物实验表明,肾上腺素拮抗剂能降低 MMPs 的表达量及活性。如使用大剂量阿替洛尔治疗由快速右心室起搏诱导的心力衰竭模型动物后,显示实验组 MMPs 活性降低,LV 硬度增高;使用美托洛尔治疗 MI 模型大鼠后,MMP-2 的 mRNA 水平降低,氧化应激标志物亦降低。在使用卡维地洛或美托洛尔处理 MI 模型猪后,观察到 MMP-2 活性、单核细胞趋化蛋白-1 表达量和巨噬细胞浸润数量均减少。在 MI 患者的临床试验中也得到类似的结果,采用标准治疗加卡维地洛的心力衰竭患者血浆中 MMP-9 的活性降低^[28]。因此美国心脏协会和心脏病学会建议在所有 MI 患者中使用肾上腺素拮抗剂持续治疗^[29]。

5 展望

虽然在过去的 20 多年内,MMPs 在心血管领域中取得了一些研究进展,但由于 MMPs 种类繁多、作用机制复杂,MMPs 在心脏损伤后组织修复中的生物学作用仍需进一步研究。未来的一个研究方向是深入了解每一种 MMPs 的结构、功能、底物和作用机制,开发检测所需的特异性抗体,完善检测方法,建立系统的 MMPs 实验指南。另一个研究方向是 MMPs 在 MI 后 CR 中的作用机制研究,LV 重塑过程中,不同时间点、不同部位 MMPs 表达的种类和量不同,多种能分泌 MMPs 的细胞相互作用,多种 MMPs 在同一底物上协同作用或相互竞争,构成 MMPs 复杂的网络,对其机制的研究有助于判断多种 MMPs 同时作用或连续作用叠加形成的净效应。此外,还需对 MMPs 抑制剂进行更多研究,以开发更加特异和有效的药物。

参考文献

- [1] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 569-582.
- [2] Shi S, Yi JL. S 100A8/A9 promotes MMP-9 expression in the fibroblasts from cardiac rupture after myocardial infarction by inducing macrophages secreting TNF α [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3925-3935.
- [3] Lindsey ML. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodelling [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8): 471-479.
- [4] Iyer RP, de Castro Brás LE, Jin YF, et al. Translating Koch's postulates to identify matrix metalloproteinase roles in postmyocardial infarction remodeling: cardiac metalloproteinase actions (CarMA) postulates [J]. *Circ Res*, 2014, 114(5): 860-871.

- [5] Lovett DH, Chu C, Wang G, et al. A N-terminal truncated intracellular isoform of matrix metalloproteinase-2 impairs contractility of mouse myocardium [J]. *Front Physiol*, 2014, 5;363.
- [6] Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, et al. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3):599-609.
- [7] Hardy E, Hardy-Sosa A, Fernandez-Patron C. MMP-2; is too low as bad as too high in the cardiovascular system? [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):H1332-H1340.
- [8] Lindsey ML, Hall ME, Harnancey R, et al. Adapting extracellular matrix proteomics for clinical studies on cardiac remodeling post-myocardial infarction [J]. *Clin Proteomics*, 2016, 13(1):19.
- [9] Lindsey ML, Escobar GP, Mukherjee R. Matrix Metalloproteinase-7 affects connexin-43 levels, electrical conduction, and survival after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2006, 113(25):2919-2928.
- [10] Fertin M, Lemesle G, Turkieh A, et al. Serum MMP-8; a novel indicator of left ventricular remodeling and cardiac outcome in patients after acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71280.
- [11] Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH, et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction; relation to left ventricular remodeling [J]. *Circulation*, 2006, 114(10):1020-1027.
- [12] Zouein FA, Decoux A, Tian Y, et al. Cardiac fibrosis and heart failure; cause or effect? [M]. Springer, Cham, 2015;237-259.
- [13] Koenig GC, Rowe RG, Day SM, et al. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(5):1863-1878.
- [14] Lindsey ML, Iyer RP, Zamilpa R, et al. A novel collagen matricryptin reduces left ventricular dilation post-myocardial infarction by promoting scar formation and angiogenesis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(12):1364-1374.
- [15] Lindsey ML, Zouein FA, Yuan T, et al. Osteopontin is proteolytically processed by matrix metalloproteinase 9 [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(10):879-886.
- [16] Iyer RP, de Castro Brús LE, Patterson NL, et al. Early matrix metalloproteinase-9 inhibition post-myocardial infarction worsens cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 100:109-117.
- [17] Bouchet S, Bauvois B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), pro-matrix metalloproteinase-9 (pro-MMP-9) and their complex Pro-MMP-9/NGAL in leukaemias [J]. *Cancers*, 2014, 6(2):796-812.
- [18] de Castro Brús LE, Cates CA, DeLeon-Pennell KY, et al. Citrate synthase is a novel in vivo matrix metalloproteinase-9 substrate that regulates mitochondrial function in the postmyocardial infarction left ventricle [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(14):1974-1985.
- [19] Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, et al. The history of matrix metalloproteinases; milestones, myths, and misperceptions [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(8):H919-H930.
- [20] Spinale FG, Villarreal F. Targeting matrix metalloproteinases in heart disease: lessons from endogenous inhibitors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 90(1):7-15.
- [21] Peterson JT. Matrix metalloproteinase inhibitor development and the remodeling of drug discovery [J]. *Heart Fail Rev*, 2004, 9(1):63-79.
- [22] Pfeffer MA. ACE inhibitors in acute myocardial infarction; patient selection and timing [J]. *Circulation*, 1998, 97(22):2192-2194.
- [23] Yamamoto D, Takai S, Miyazaki M. Prediction of interaction mode between a typical ACE inhibitor and MMP-9 active site [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 354(4):981-984.
- [24] Miyazaki S, Kasai T, Miyauchi K, et al. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both [J]. *Circ J*, 2010, 74(6):1158-1164.
- [25] Rude MK, Duhaney TA, Kuster GM, et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3):555-561.
- [26] Jones K, Saxon L, Cunningham W, et al. Secondary prevention for patients after a myocardial infarction; summary of updated NICE guidance [J]. *BMJ*, 2013, 347:f6544.
- [27] Mill JG, Milanez Mda C, de Resende MM, et al. Spironolactone prevents cardiac collagen proliferation after myocardial infarction in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, 30(10):739-744.
- [28] Cimmino G, Ibanez B, Giannarelli C, et al. Carvedilol administration in acute myocardial infarction results in stronger inhibition of early markers of left ventricular remodeling than metoprolol [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(3):256-261.
- [29] Gheorghiade M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient [J]. *Circulation*, 2002, 106(4):394-398.

收稿日期:2019-03-22