

- kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60009.
- [18] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(12): 1780-1785.
- [19] Putzu A, Boscolo Berto M, Belletti A, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by furosemide with matched hydration in patients undergoing interventional procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(4): 355-363.
- [20] Solomon R, Gordon P, Manoukian SV, et al. Randomized trial of bicarbonate or saline study for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1519-1524.
- [21] Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rahimizadeh E, et al. Current status of sodium bicarbonate in coronary angiography: an updated comprehensive meta-analysis and systematic review [J]. *Cardiol Res Pract*, 2015, 2015: 690308.
- [22] Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(6): 406-416.
- [23] Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): pii: e003968.
- [24] Feng Y, Huang X, Li L, et al. N-acetylcysteine versus ascorbic acid or N-acetylcysteine plus ascorbic acid in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(6): 530-538.
- [25] 高照, 黄奕君, 许晋川. 造影剂肾病防治的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 501-505.

收稿日期: 2019-03-23

Ang-(1-12)/Chymase 轴: 新型胞内分泌机制为治疗开辟新方向

吴佳欣 谢旭东

(浙江大学附属第一医院心血管内科, 浙江 杭州 310003)

【摘要】随着肾素-血管紧张素系统肽谱的逐渐丰富, 传统的肾素-血管紧张素系统正在经历重大的修正。研究发现目前正在广泛使用的血管紧张素系统抑制剂对心脏疾病的有益作用低于预期, 这导致新的由非肾素途径介导的、具有高度特异性和组织/细胞依赖性的血管紧张素 II 形成机制的提出。现综述血管紧张素-(1-12) 是细胞内血管紧张素 II 的主要替代底物, 独立于循环肾素-血管紧张素系统, 以及糜蛋白酶作为转化酶在其中的关键作用。

【关键词】血管紧张素-(1-12); 糜蛋白酶; 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素肽; 胞内分泌

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.005

Angiotensin-(1-12)/Chymase Axis: Novel Intracrine Mechanism for Opening a New Era of Therapy

WU Jiaxin, XIE Xudong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China)

【Abstract】 With the gradual enrichment of the peptide spectrum of renin-angiotensin system, the traditional renin-angiotensin system is undergoing major corrections. The study found that the currently widely used angiotensin system inhibitors have less beneficial effects in the heart diseases than expected, and this leads to the new proposal of mechanism of angiotensin II formation mediated by non-renin pathways, with high specificity and histo/cell dependence. This review addresses that angiotensin-(1-12), as a major endogenous substrate of intracellular angiotensin II, is independent of the circulating renin-angiotensin system, and chymase is as a key enzyme in the heart.

【Key words】 Angiotensin-(1-12); Chymase; Renin-angiotensin system; Angiotensin peptides; Intracrine

心血管疾病是全球死亡的主要原因,其中一些心血管疾病是由一种非常重要的内分泌途径——肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)引起的。在 100 多年前 RAS 就已被发现,迄今为止其相关的成分和生理作用都得到了很好的定义和解释,并且 RAS 抑制剂在心血管疾病的治疗方面也得到广泛应用。但近期的荟萃分析显示 RAS 抑制剂在延迟或逆转靶器官损害或疾病事件发生的总体结果却未达到预期^[1]。血管紧张素-(1-12)[angiotensin-(1-12), Ang-(1-12)]的发现,使得非肾素通路介导的具有高度组织/细胞特异性的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)的形成机制开始进入视线。现重点讨论新型 Ang-(1-12)的功能作用,以及其如何作为生成血管紧张素肽的替代前体在组织/细胞中发挥作用。

1 传统血管紧张素系统

1.1 概述

RAS 是一种复杂的内分泌系统,是决定组织灌注压力、体液容量、电解质平衡和心血管稳态的基本机制。血管紧张素原是 RAS 中 Ang II 的主要前体,主要是由肝脏产生。血管紧张素原可被肾小球细胞内的肾素水解,产生失活的血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I),再由血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)转换为具有生物活性的 Ang II^[2]。Ang II 主要作用于血管紧张素 II 1 型受体和血管紧张素 II 2 型受体。Ang II 与血管紧张素 II 1 型受体结合,可收缩血管平滑肌,增强心肌收缩力,刺激肾上腺醛固酮的产生,以及刺激肾上腺和交感神经末梢释放儿茶酚胺。血管紧张素 II 2 型受体被认为在胎儿发育中发挥重要作用^[3]。

1.2 目前 RAS 抑制剂治疗的短板

尽管 RAS 抑制剂已广泛运用于临床,但荟萃分析显示血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)在逆转或减轻心血管疾病进展方面不尽如人意。对心力衰竭患者心血管死亡率的评估发现,使用高剂量 ACEI 和 ARB 的总体效果并不显著^[4]。Baker 等^[5]对包括 32 559 例参与者的 7 项临床研究的分析结果显示,使用 ACEI 的情况下,总死亡率和非致命性心肌梗死的相对危险度(RR)分别为 0.87(95% CI 0.81 ~ 0.94)和 0.83(95% CI 0.73 ~ 0.94),这提示疗效不佳。van Vark 等^[6]和 Brugts 等^[7]也报道了类似的结论。笔者并未否认 ACEI 和 ARB 已被证实的益处,但这些益处似乎主要来自于它们的抗高血压作用,而不是由于阻断细胞内 Ang II 而获得的益处。

在 ACEI 和 ARB 足够抑制的情况下,Ang II 的有害作用并不总是能完全消除。因此有人认为 Ang II 作用的不完全阻断可能是由于细胞内 Ang II 的生成和作用机制与外界环境(如循环系统)是独立的,RAS 抑制剂无法到达 Ang II 产生和作用的地点(如心脏细胞内位点),以及肾素和 ACE 可能不是 Ang II 形成的关键酶。因此,为使心血管疾病得到真正有效的治疗,也许可从这些新的发现中获得新的治疗方法。

2 Ang-(1-12)/Chymase 轴

2.1 Ang-(1-12)的发现

日本的 Nagata 等首先分离出一种由血管紧张素原的前 12 个氨基酸组成的延伸型 Ang I,称为血管紧张素原 12,后重新命名为 Ang-(1-12)^[5]。这种新型血管紧张素肽的氨基酸序列与 Ang I-Val11-Ile12(人)和-Leu11-Try12(啮齿类动物)C 端位置上的序列相似^[8]。人类和啮齿类动物在第 11 位和第 12 位的氨基酸组成上的差异不应被忽视,这可能是重要的生物过程。

2.2 Ang-(1-12)的性质和分布

Ang-(1-12)主要是一种旁分泌肽,其组织内的水平远高于其循环水平。Jessup 等研究发现,Wistar-Kyoto(WKY)大鼠左、右心室的心内膜显现出 Ang-(1-12)免疫反应团簇^[4]。Ang-(1-12)的免疫组化主要定位在心肌细胞的细胞质内^[4]。有研究显示在人类左心室^[9],难治性心房颤动患者的左心耳^[10],患左心疾病的左、右心房组织^[11]中发现有 Ang-(1-12)的表达。心脏细胞内 Ang-(1-12)可通过改变心肌细胞的电生理特性来增强心肌收缩力,也可通过激活蛋白激酶 C 而导致总钾电流降低,从而使动作电位延长^[12]。

2.3 Ang-(1-12)的来源

有研究表明血管紧张素-(1-14)[Ang-(1-14)]片段与大鼠主动脉孵育 15 min 后可产生大量 Ang-(1-12),并且 Ang-(1-12)生成量几乎是 Ang I 生成量的 7 倍^[13]。有报道称心脏组织内的 Ang-(1-12)可能是在激肽释放酶或一种抑肽酶的作用下从血管紧张素原中分离出来^[14]。Nagata 等^[15]从人的尿液中分离出来的新成员——血管紧张素-(1-25)[Ang-(1-25)],是由血管紧张素原的前 25 个氨基酸组成。有报道称 Ang-(1-25)可被糜蛋白酶(chymase)迅速裂解,该生理过程广泛存在于人体器官和组织中,包括左心室心脏细胞。

2.4 Ang-(1-12)是 Ang II 的功能底物

尽管大量证据显示局部组织的血管紧张素系统在改善心脏功能和重构方面有着重要作用,但心脏肾素和血管紧张素原的基因表达水平均较低。尽管肾

素和血管紧张素原在心脏组织中的表达均不高,但研究显示心脏内 Ang II 的含量比血浆中的高得多。为了确定 Ang-(1-12) 是否是 Ang II 的内源性底物,将针对 Ang-(1-12) 分子 C 末端的抗体注入到 27 只转基因高血压大鼠的侧脑室^[16]、孤束核^[17]、下丘脑室旁核^[18]、下丘脑弓状核或腹外侧核区^[19]中,结果显示由此引起的血压反应与 Ang II 引起的压力反射或交感神经兴奋反应一致。表达人血管紧张素原基因的转基因 SD 大鼠 [TGR(hAGT)L1623], 其左心室心肌细胞内有大量的 Ang-(1-12), 与 Ang II 含量增加 4 倍相关^[20]。自发性高血压大鼠的心肌细胞细胞质中 Ang-(1-12) 的水平较 WKY 大鼠升高, 表达模式类似于 Ang I 和 Ang II, 但血管紧张素原并未升高^[5]。

2.5 Ang-(1-12) 代谢生成 Ang II 具有组织/细胞特异性

据报道,高糖环境下的心肌细胞在使用坎地沙坦后,Ang II 的增加并未被抑制。长期使用洛沙坦、赖诺普利或两者同时使用也不影响心肌内 Ang II 的含量。在长期使用奥美沙坦的高血压大鼠中也得到了类似的结论^[21]。有报道称,洛沙坦可能阻断由细胞表面受体介导内吞的细胞核 Ang II 受体,从而阻止 Ang II 的细胞效应^[5]。这些研究表明 Ang II 可在独立于循环 RAS 的组织/细胞内产生,胞内 Ang II 可独立于循环 RAS 而发挥作用。

2.6 Chymase 的发现和性质

Cleveland 首次证实 chymase 具有类似 Ang II 形成酶的酶作用^[22]。Chymase, 又称肥大细胞蛋白酶, 是丝氨酸蛋白酶家族的成员, 主要在肥大细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞和粒细胞中表达^[23]。有报道称人心脏的 chymase 来源于肥大细胞和内皮细胞的胞质颗粒以及间充质间质细胞, 而心脏组织富含肥大细胞^[22]。

肥大细胞的分泌颗粒是 chymase 公认的主要来源。储存在肥大细胞颗粒里的 chymase 是没有功能的。在炎症信号、组织损伤和细胞应激等情况下,肥大细胞会通过脱颗粒释放 chymase 到细胞外间质中以释放其蛋白酶活性。有人认为活化的肥大细胞释放 chymase 后, chymase 主要是被捕获在由一个 α_2 巨球蛋白形成的笼形结构内^[1]。这种结构可能会阻止 chymase 与大蛋白底物和抑制剂(如丝氨酸蛋白酶抑制剂)的相互作用,但不会干扰 chymase 接近小分子肽(如 Ang I)。这也许可解释细胞微环境中 Ang II 的生化信号机制与在循环中的不同,并且不能被 ACEI 和 ARB 抑制。

基于结构和底物的特异性,哺乳动物的 chymase 可分成两个亚型, α -chymase 和 β -chymase。所有哺乳

动物都有 α -chymase 亚型,而狒狒、短尾猴和狗只有 α -chymase 亚型。人类也只有 α -chymase 亚型。而一些啮齿类动物,如小鼠、大鼠、猪和兔子,除了有 α -chymase 亚型外还有 β -chymase 亚型。

2.7 Chymase 的作用特点

心脏组织内 75% ~ 80% 的 Ang II 是由 chymase 介导生成的,而不是 ACE。患者左心耳心肌膜上的 chymase 活性是 ACE 活性的 25 倍以上^[11]。对人左房^[10]或左室^[9]浆膜的研究显示 chymase 是主要的 Ang II 形成酶。左心房 Ang-(1-12) 表达的升高与 chymase 活性升高有关^[24]。有研究发现左心房 Ang-(1-12) 的表达、chymase mRNA 和酶活性明显高于右心房^[11]。

Chymase 在细胞内产生 Ang II 的亲和力比 ACE 在循环中的亲和力高^[8]。循环中血管紧张素肽的代谢似乎主要是 ACE 介导的,因为 ACE 位于内皮细胞膜,并且其催化位点暴露于腔面,而 chymase 位于细胞内或心脏间隙。Chymase 在循环中没有酶活性,对人类血管紧张素原没有催化活性。Chymase 被抑制后无直接降压或血管舒张作用,也不增加血浆肾素活性^[25]。

Chymase 介导细胞内 Ang II 生成的过程是独立的,不受 ACEI 或 ARB 的影响。有报道称 chymase 是心脏间质中 Ang II 形成的主要酶,而 ACE 是血管内腔中 Ang II 形成的主要酶^[9]。对人类心脏冠状动脉匀浆的研究显示,胰凝乳蛋白酶抑制剂(chymostatin)而不是卡托普利具有减弱 Ang II 形成的能力^[22]。心房颤动患者术后和正常人的心脏组织标本在接受 RAS 抑制剂后的实验结果分析,均表明 chymase 对 Ang-(1-12) 形成 Ang II 起到主要作用^[10]。

2.8 不同病理情况下 chymase 的改变

对有不同心脏病理情况患者的心房肌细胞使用特异性抗体进行研究,结果发现 chymase 是高表达的^[10]。结扎左冠状动脉制成的仓鼠心肌梗死模型,左心室 chymase 的活性在 ACE 活性发生变化之前就出现早期和持续增加^[22]。离体心脏的缺血再灌注损伤模型显示 chymase 在组织应变或损伤条件下会被招募^[14]。二尖瓣反流患者扩大的心房内的肥大细胞 chymase 升高^[14]。心力衰竭患者左心耳中 Ang-(1-12) 的表达和 chymase 的活性升高^[5]。实验证据显示抑制 chymase 可产生强大的抗心律失常作用。抑制 chymase 对逆转血管粥样硬化和心脏不良重构也有益处。越来越多的研究表明,Ang-(1-12)/Chymase 轴在器官特异性组织损伤的病理机制中起重要作用。

2.9 Chymase 的病理生理功能

Chymase 涉及不同的病理生理机制,包括生成和

激活促纤维化因子、基质金属蛋白酶、转化生长因子- β 和白介素-1 β ,上调细胞外基质蛋白的降解(纤维蛋白的直接崩解、前胶原和玻连蛋白的自噬及血清载脂蛋白的降解等),形成大内皮缩血管肽-1 和参与脂类代谢等^[23]。Chymase 可分解细胞外基质蛋白及其他因子,破坏心肌细胞正常功能和结构的完整性。

3 治疗

细胞内 Ang II 的形成并不能被 ACEI 和 ARB 阻止或只能部分阻止,这可解释血管紧张素系统作为循环和组织特异性系统的双重作用^[8]。改善药物对疾病部位的渗透,抑制 chymase 活性和抑制细胞内 Ang II 合成等都是有效策略^[26]。动物实验研究显示, chymase 抑制剂与 ACEI 联合使用时会有额外的益处^[27]。仓鼠冠状动脉闭塞后 1 个月,在减少梗死面积和改善左室扩张等方面,ACEI 和 chymase 抑制剂联合应用比单独应用更有效^[27]。Chymase 抑制剂也许可与 ACEI 或 ARB 联合来治疗心力衰竭^[4]。

目前有关 chymase 抑制剂的研究正在进行。Chymase 抑制剂 SUN-C8257 可防止犬心脏纤维化和改善心动过速所致心力衰竭的舒张功能障碍^[22]。研究显示 chymase 抑制剂 NK3201 可降低 chymase 活性和防止血管增生^[22]。TY-51076、BCEAB、NK3201 和 TEI-E54 相关的研究显示对心血管系统疾病也有改善效果。新型尿嘧啶衍生物,被认为可用于治疗和预防心血管疾病、炎症、过敏、纤维化疾病及肾脏疾病等^[22]。BAY 1142524 正在开发,也许可用于治疗心肌梗死后的左心室功能障碍^[28]。

4 结论

心脏组织内的 Ang II 可独立于循环系统,由 chymase 介导 Ang-(1-12)分解而成。Ang-(1-12)在组织内的水平远高于循环水平,是细胞内 Ang II 的主要替代底物。在人类心脏和血管组织中, chymase 是 Ang II 形成的主要酶。Chymase 通路介导的 Ang II 形成在细胞内是独立的,不受 ACEI 和 ARB 作用的影响。将 Ang-(1-12)/Chymase 轴作为一种独立的内源性通路可解释传统 RAS 阻滞剂在心脏疾病治疗方面未达到预期的现象,因为这些药物不能有效地干预到心脏组织/细胞内更为复杂的血管紧张素领域。

参考文献

- [1] Ahmad S, Varagic J, Groban L, et al. Angiotensin-(1-12): a chymase-mediated cellular angiotensin II substrate [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(5): 429.
- [2] 谭漪扬, 周建中. 慢性心力衰竭治疗新进展[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(1): 42-45.
- [3] Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(4): 344-352.
- [4] Ferrario CM, Ahmad S, Varagic J, et al. Intracrine angiotensin II functions origi-

nate from noncanonical pathways in the human heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(2): H404-H414.

- [5] Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(12): 861-871.
- [6] van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(16): 2088-2097.
- [7] Brugs JJ, van Vark L, Akkerhuis M, et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and major cardiovascular endpoints in hypertension: a number-needed-to-treat analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181: 425-429.
- [8] Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, et al. Role of tissue renin-angiotensin system and the chymase/angiotensin-(1-12) axis in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(28): 3104-3114.
- [9] Ahmad S, Wei CC, Tallaj J, et al. Chymase mediates angiotensin-(1-12) metabolism in normal human hearts [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2013, 7(2): 128-136.
- [10] Ahmad S, Simmons T, Varagic J, et al. Chymase-dependent generation of angiotensin II from angiotensin-(1-12) in human atrial tissue [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): 9.
- [11] Nagata S, Varagic J, Kon ND, et al. Differential expression of the angiotensin-(1-12)/chymase axis in human atrial tissue [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9(4): 168-180.
- [12] de Mello WC, Dell'Italia LJ, Varagic J, et al. Intracellular angiotensin-(1-12) changes the electrical properties of intact cardiac muscle [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422(1-2): 31-40.
- [13] Bujak-Gizycka B, Olszanecki R, Suski M, et al. Angiotensinogen metabolism in rat aorta: robust formation of proangiotensin-12 [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 61(6): 679-682.
- [14] Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, et al. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans [J]. *Clin Sci*, 2014, 126(7-8): 461-469.
- [15] Nagata S, Hatakeyama K, Asami M, et al. Big angiotensin-25: a novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(4): 757-762.
- [16] Chitravanshi VC, Proddutur A, Sapru HN. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-12) in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat are mediated via angiotensin II [J]. *Exp Physiol*, 2012, 97(9): 1001-1017.
- [17] Chitravanshi VC, Sapru HN. Cardiovascular responses elicited by a new endogenous angiotensin in the nucleus tractus solitarius of the rat [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(1): H230-H240.
- [18] Arakawa H, Chitravanshi VC, Sapru HN. The hypothalamic arcuate nucleus: a new site of cardiovascular action of angiotensin-(1-12) and angiotensin II [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(3): H951-H960.
- [19] Arakawa H, Kawabe K, Sapru HN. Angiotensin-(1-12) in the rostral ventrolateral medullary pressor area of the rat elicits sympathoexcitatory responses [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(1): 94-108.
- [20] Ferrario CM, VonCannon J, Jiao Y, et al. Cardiac angiotensin-(1-12) expression and systemic hypertension in rats expressing the human angiotensinogen gene [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(8): H995-1002.
- [21] Varagic J, Ahmad S, VonCannon JL, et al. Predominance of AT(1) blockade over mas-mediated angiotensin-(1-7) mechanisms in the regulation of blood pressure and renin-angiotensin system in mRen2. Lewis rats [J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(5): 583-590.
- [22] Ahmad S, Ferrario CM. Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: a patent review (2010-2018) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(11): 755-764.

- [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