

前列地尔对慢性心衰大鼠心肌基质金属蛋白酶表达及纤维化的影响

杨 薪, 刘映峰, 王世祥, 陈 安, 汪新良

(南方医科大学附属珠江医院心内科, 广东省广州市 510280)

[关键词] 心力衰竭; 前列地尔; 基质金属蛋白酶2; 基质金属蛋白酶9

[摘要] **目的** 探讨前列地尔对慢性心衰大鼠心肌组织基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达及心肌纤维化的影响。**方法** 70只雄性SD大鼠随机分成假手术组和模型组。模型制备采用腹主动脉缩窄法,4周后模型组大鼠死亡7只。根据前列地尔给药浓度,将存活的51只模型大鼠随机分为未治疗组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,给药2周。Masson染色于光镜下观察心肌间质胶原纤维沉积情况,测定胶原容积分数(CVF)、羟脯氨酸(HYP)水平及胶原总含量。实时荧光定量PCR检测各组心肌组织MMP-2、MMP-9 mRNA表达,明胶酶谱法检测其活性变化。**结果** 低、中、高剂量组大鼠心肌CVF、HYP水平及胶原总含量明显低于未治疗组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与未治疗组比较,低、中、高剂量组大鼠心肌MMP-2、MMP-9 mRNA表达和活性水平均下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),低、中剂量组间MMP-2、MMP-9 mRNA表达无统计学差异($P > 0.05$),高剂量组MMP-2、MMP-9 mRNA表达明显低于低、中剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$);随前列地尔剂量增加,低、中、高剂量组间MMP-2、MMP-9活性水平逐渐下降,三组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。前列地尔剂量与大鼠心肌CVF、HYP水平、胶原总含量、MMP-2和MMP-9 mRNA表达及活性水平均存在负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 前列地尔可能通过抑制基质金属蛋白酶的表达及活性而减轻心肌纤维化,限制慢性心衰大鼠心室重塑和心衰进展,改善慢性心衰的预后。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Alprostadil on the Expressions of Matrix Metalloproteinases and Fibrosis in Myocardial Tissues of Rats with Chronic Heart Failure

YANG Xin, LIU Ying-Feng, WANG Shi-Xiang, CHEN An, and WANG Xin-Liang

(Department of Cardiovascular Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China)

[KEY WORDS] Heart Failure; Alprostadil; Metalloproteinase-2; Metalloproteinase-9

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effects of alprostadil on the expressions of metalloproteinase-2 (MMP-2) and metalloproteinase-9 (MMP-9) and fibrosis in myocardial tissues of rats with chronic heart failure. **Methods** Seventy male SD rats were randomly divided into sham operation group and model group. Rats in model group were made by abdominal aorta coarctation. Four weeks later, the model rats were randomly divided into four groups according to different concentrations of alprostadil: untreated group, low dose group, medium dose group and high dose group. After two weeks, myocardial collagen fibers were evaluated through Masson staining and collagen volume fraction (CVF) was measured. The contents of hydroxyproline (HYP) and the total collagen in myocardium were tested. The mRNA expressions of MMP-2 and MMP-9 in myocardial tissues were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction and activities of MMP were assayed by zymography. **Results** Compared with untreated group, CVF, HYP and the total collagen contents in myocardial tissues of rats were decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in all drug-treated groups. The mRNA expression levels and activities of MMP-2 and MMP-9 were significantly lower in drug-treated groups.

[收稿日期] 2014-10-13

[修回日期] 2014-11-14

[作者简介] 杨薪, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的防治, E-mail 为 salary7791@sohu.com。通讯作者刘映峰, 硕士, 主任医师, 研究方向为心血管疾病的防治, E-mail 为 pci120@yeah.net。王世祥, 硕士, 住院医师, 研究方向为心血管疾病的防治, E-mail 为 630311325@qq.com。

than in untreated group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistically significant difference of the mRNA expression between low dose group and medium dose group ($P > 0.05$). The mRNA contents of MMP-2 and MMP-9 were decreased significantly in high dose group compared with low dose group and medium dose group ($P < 0.05$). The levels of MMP-2 and MMP-9 activates were significantly decreased with the concentration of alprostadil ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Concentrations of alprostadil are inversely correlated with CVF, HYP, total collagen contents, mRNA expressions and activates of MMP-2 and MMP-9 in myocardial tissues of rats ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** Alprostadil can decrease the expressions and activation of MMP-2 and MMP-9 in myocardial tissue of rats with chronic heart failure, which may be the important mechanism in delaying the myocardial fibrosis progression, preventing cardiac remodeling and delaying the progress of chronic heart failure.

慢性心力衰竭发生发展的基本机制是左心室心肌重塑^[1]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一族对细胞外基质成分(extracellular matrix, ECM)有特异降解作用的锌依赖性蛋白水解酶,在心肌重构的调控中起重要作用^[2]。前列地尔具有扩张血管、保护血管内皮细胞、改善肺纤维化等多种生物学功能。近年有研究报道,前列地尔对大鼠心肌损伤有保护作用^[3],具体机制尚不清楚。本研究旨在观察前列地尔对慢性心衰大鼠心肌组织 MMP-2 和 MMP-9 及心肌纤维化的影响,探讨前列地尔对大鼠心肌保护的作用机制,为临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

前列地尔注射液(规格 10 μg , 2 mL, 批号为国药准字 H20084565)购自哈药集团生物工程有限公司;Masson 三色染色试剂盒购自北京斯百汇生物技术有限公司;羟脯氨酸试剂盒购自南京建成生物工程研究所;明胶酶谱法试剂盒购自北京普博斯生物科技有限公司;Trizol RNA 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;逆转录试剂盒购自北京 Progema 公司;引物由上海博亚生物有限公司合成。

1.2 慢性心衰大鼠模型的建立及分组

清洁级健康雄性 SD 大鼠 70 只,体重 209.8 ± 8.1 g,由广东省医学实验动物中心提供,实验动物许可证号为 SCXK(粤)2008-0002。大鼠正常饲养 1 周后,随机分成两组:假手术组 12 只和模型组 58 只。参照相关文献[4]采用腹主动脉缩窄法复制心脏压力负荷超载慢性心衰模型。假手术组开腹后将手术丝线穿过腹主动脉,除不缩窄腹主动脉外,其它操作完全相同。造模 4 周后假手术组大鼠无死亡,模型组大鼠死亡 7 只,病死率为 12.07%。根据前列地尔给药浓度,将存活的 51 只模型组大鼠重新

随机分为未治疗组 12 只、低剂量组 13 只、中剂量组 13 只和高剂量组 13 只,低、中、高剂量组前列地尔浓度分别为 1.25 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、2.50 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、5.00 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。给药浓度按人与大鼠体表面积折算的等效剂量比值换算,高、中、低剂量组比例为 4:2:1。假手术组和未治疗组腹腔注射生理盐水 0.5 mL/($\text{kg} \cdot \text{d}$),各组定时 1 次/天,共治疗 2 周。

1.3 心脏超声检查

分别于造模 4 周及给药 2 周后,对各组大鼠进行超声心动图检查。测量左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastole dimension, LVEDD)和左心室收缩期末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD),并计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS),评价心功能。所有指标均在 3 个连续的心动周期中检测,取平均值。

1.4 心肌组织胶原纤维观察

剪取左心室部分心肌组织,处理后切片,行 Masson 染色,光镜下观察胶原纤维改变。Image Proplus 6.0 分析图像,测算心肌组织胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF), $\text{CVF} = \text{胶原面积}/\text{总面积}$,每张切片随机取 4 个视野测量,计算其平均值。

1.5 心肌组织羟脯氨酸及胶原总含量测定

取左心室冰冻心肌组织,实验步骤严格按照试剂盒说明书操作,测定羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)含量,换算成每克心肌组织中 HYP 含量,再乘以 7.46 得出心肌胶原总含量。

1.6 实时荧光定量 PCR 检测 MMP-2 和 MMP-9 水平

取各组冻存的左心室心肌组织标本,应用 Trizol 法抽取总 RNA,计算总 RNA 浓度及纯度。取 1 μg 总 RNA 按逆转录试剂盒说明书合成 cDNA。产物按实时荧光定量 PCR 试剂盒说明书进行检测。反应体系为 20 μL : SYBR Premix Ex Taq ($2 \times$) 10 μL ,上下游引物各 0.4 μL , cDNA 模板 2 μL , ROX

Reference Dye II 0.4 μL , ddH₂O 6.8 μL , 共循环 40 次, 反应在 ABI Prism 7500 型荧光定量 PCR 仪(美国 Bioneer)上进行。引物参照 Genbank 提供的序列用引物 5.0 合成。以 β -actin 为内参照, β -actin 上游引物 5'-CGT GCG TGA CAT TAA AGA G-3', 下游引物 5'-TTG CCG ATA GTG ATG ACC T-3', 扩增片段长度为 132 bp; MMP-2 上游引物 5'-GAA GCA TCA AAT CGG ACT G-3', 下游引物 5'-GGC GGG AGA AAG TAG CA-3', 扩增片段长度 250 bp; MMP-9 上游引物 5'-CCC ACT TAC TTT GGA AAC G-3', 下游引物 5'-GAA GAT GAA TGG AAA TAC GC-3', 扩增片段长度为 227 bp。

1.7 明胶酶谱法检测 MMP-2 和 MMP-9 活性

取处理后的大鼠左心室心肌标本, 实验步骤严格按照试剂盒说明书操作。经 UVP 凝胶扫描仪扫

描后, 图像分析测定明胶酶消化条带吸光度值。

1.8 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较用单因素方差分析, 两两比较用 LSD 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析采用 Pearson 法。

2 结果

2.1 造模 4 周及给药 2 周后大鼠超声心动图比较

造模 4 周后, 与假手术组比较, 未治疗组及低、中、高剂量组 LVEF、LVFS 明显降低 ($P < 0.05$), LVEDD、LVESD 明显增加 ($P < 0.01$)。给药 2 周后, 低、中、高剂量组 LVEDD、LVESD、LVEF、LVFS 与未治疗组差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1 和图 1)。

表 1. 造模 4 周及给药 2 周后大鼠超声心动图比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Echocardiography examination of rats after operation for four weeks and treatment for two weeks ($\bar{x} \pm s$)

分 组	LVEDD (cm)		LVESD (cm)		LVEF		LVFS	
	造模 4 周	给药 2 周	造模 4 周	给药 2 周	造模 4 周	给药 2 周	造模 4 周	给药 2 周
假手术组	0.54 \pm 0.16	0.56 \pm 0.12	0.36 \pm 0.08	0.31 \pm 0.12	85.39% \pm 2.79%	86.43% \pm 2.18%	45.78% \pm 2.80%	45.88% \pm 2.37%
未治疗组	0.82 \pm 0.10 ^a	0.85 \pm 0.14 ^a	0.52 \pm 0.08 ^a	0.54 \pm 0.10 ^a	60.78% \pm 2.62% ^a	61.45% \pm 3.10% ^a	30.75% \pm 3.02% ^a	30.40% \pm 2.80% ^a
低剂量组	0.80 \pm 0.12 ^a	0.84 \pm 0.10 ^a	0.54 \pm 0.10 ^a	0.53 \pm 0.09 ^a	58.94% \pm 2.56% ^a	60.18% \pm 2.75% ^a	31.06% \pm 2.48% ^a	29.25% \pm 1.97% ^a
中剂量组	0.79 \pm 0.18 ^a	0.84 \pm 0.11 ^a	0.53 \pm 0.08 ^a	0.52 \pm 0.10 ^a	61.08% \pm 3.10% ^a	59.82% \pm 2.48% ^a	30.27% \pm 2.95% ^a	28.34% \pm 2.01% ^a
高剂量组	0.78 \pm 0.20 ^a	0.84 \pm 0.19 ^a	0.54 \pm 0.05 ^a	0.53 \pm 0.12 ^a	62.34% \pm 3.11% ^a	59.71% \pm 2.33% ^a	31.55% \pm 2.47% ^a	31.86% \pm 2.12% ^a

a 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较。

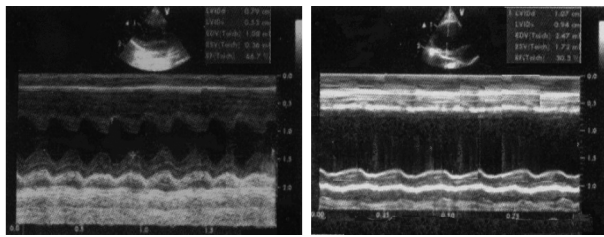


图 1. 大鼠超声心动图比较 左图为假手术组, 右图为模型组。

Figure 1. Comparison of rat echocardiography

2.2 大鼠心肌组织胶原纤维的改变

光镜下, 胶原纤维呈蓝色, 心肌细胞呈红色。与假手术组相比, 未治疗组及低、中、高剂量组大鼠心肌细胞间隙增大, 心肌纤维排列紊乱, 胞核深染、增大, 蓝色胶原纤维沉积明显。给予前列地尔治疗后, 心肌纤维化程度均减轻, 高剂量组减轻程度最明显(图 2)。与假手术组相比, 未治疗组及低、中、高剂量组大鼠心肌 CVF 明显升高 ($P < 0.01$)。与未治疗组相比, 低、中及高剂量组大鼠心肌 CVF 明显降低, 且随前列地尔剂量增加, 大鼠心肌 CVF 减

少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 2)。

2.3 大鼠心肌 HYP 和胶原总含量的变化

与假手术组相比, 未治疗组及低、中、高剂量组大鼠心肌 HYP 水平和胶原总含量显著升高 ($P < 0.01$)。与未治疗组相比, 低、中及高剂量组大鼠心肌 HYP 和胶原总含量明显降低, 且随前列地尔剂量增加, 大鼠心肌 HYP 和胶原总含量减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 大鼠心肌组织 CVF、HYP 及胶原总含量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Myocardial CVF and contents of HYP and total collagen in all groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	CVF	HYP (mg/g)	胶原总含量 (mg/g)
假手术组	12	1.97% \pm 0.42%	0.28 \pm 0.03	2.10 \pm 0.22
未治疗组	12	5.37% \pm 0.80% ^a	0.73 \pm 0.04 ^a	5.41 \pm 0.41 ^a
低剂量组	13	4.45% \pm 0.49% ^{ab}	0.63 \pm 0.02 ^{ab}	4.68 \pm 0.28 ^{ab}
中剂量组	13	3.68% \pm 0.34% ^{acd}	0.54 \pm 0.03 ^{acd}	3.98 \pm 0.26 ^{acd}
高剂量组	13	3.11% \pm 0.28% ^{acdf}	0.44 \pm 0.02 ^{acef}	3.27 \pm 0.31 ^{acef}

a 为 $P < 0.01$, 与假手术组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与未治疗组比较; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.01$, 与低剂量组比较; f 为 $P < 0.05$, 与中剂量组比较。

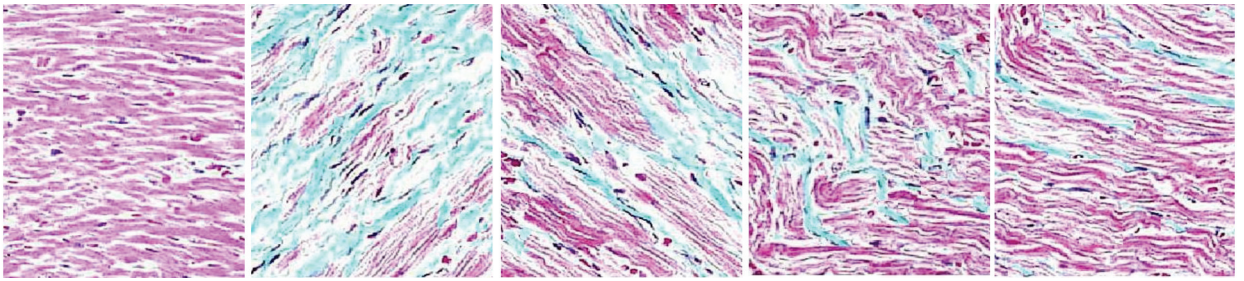


图 2. 大鼠心肌 Masson 染色 ($\times 400$) 从左到右依次为假手术组、未治疗组、低剂量组、中剂量组和高剂量组。

Figure 2. Typical slices stained by Masson stain for myocardial fibrosis in all groups ($\times 400$)

2.4 前列地尔对大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达的影响

与假手术组比较,未治疗组大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达明显增加 ($P < 0.01$);与未治疗组比较,低、中及高剂量组大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达均下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),低、中剂量组间 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达无统计学差异 ($P > 0.05$),高剂量组 MMP-9 mRNA 表达与低、中剂量组比较明显减少 ($P < 0.05$;表 3)。

表 3. 各组大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 mRNA 的表达及活性水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. The mRNA expression and activity of MMP-2 and MMP-9 in myocardial tissues of all groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	MMP-2		MMP-9	
		mRNA	活性	mRNA	活性
假手术组	12	1.00 \pm 0.00	3244.86 \pm 198.43	1.00 \pm 0.00	1094.97 \pm 165.85
未治疗组	12	2.58 \pm 0.35 ^a	7572.85 \pm 149.82 ^a	2.73 \pm 0.42 ^a	2450.64 \pm 183.92 ^a
低剂量组	13	1.74 \pm 0.27 ^b	5786.33 \pm 138.71 ^b	1.81 \pm 0.20 ^b	2020.59 \pm 167.47 ^b
中剂量组	13	1.76 \pm 0.16 ^b	4755.54 \pm 134.57 ^{cd}	1.79 \pm 0.13 ^b	1680.77 \pm 141.89 ^{cd}
高剂量组	13	1.55 \pm 0.18 ^{cd}	3821.57 \pm 138.69 ^{cef}	1.58 \pm 0.15 ^{cd}	1436.29 \pm 135.27 ^{cef}

a 为 $P < 0.01$,与假手术组比较;b 为 $P < 0.05$,c 为 $P < 0.01$,与未治疗组比较;d 为 $P < 0.05$,e 为 $P < 0.01$,与低剂量组比较;f 为 $P < 0.05$,与中剂量组比较。

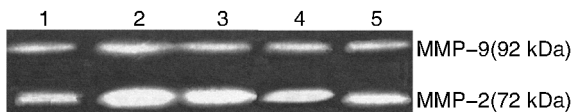


图 3. 明胶酶谱法测定大鼠心肌 MMP-2、MMP-9 活性

1-5 依次为假手术组、未治疗组、低剂量组、中剂量组和高剂量组。

Figure 3. Activities of MMP-2 and MMP-9 assayed by zymography in all groups

2.6 相关性分析

前列地尔剂量与大鼠心肌 CVF、HYP 水平、胶原总含量存在负相关 (r 值依次为 -0.25 、 -0.28 、 -0.21 , $P < 0.05$),前列地尔剂量与大鼠心肌 MMP-2、MMP-9 mRNA 的表达存在负相关 (r 值依次为 -0.24 、 -0.20 , $P < 0.05$),前列地尔剂量与大鼠心

2.5 前列地尔对大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 活性的影响

与假手术组比较,未治疗组大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 活性明显增加 ($P < 0.01$);与未治疗组比较,低、中及高剂量组大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 活性均显著下调,且随前列地尔剂量增加,大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 活性减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$;表 3 和图 3)。

肌 MMP-2、MMP-9 活性水平显著负相关 (r 值依次为 -0.43 、 -0.41 , $P < 0.01$)。

3 讨 论

慢性心力衰竭发生发展的重要原因是左心室泵功能衰竭,而左心室泵功能衰竭的基本机制是左心室心肌重构。心肌重构是由复杂的分子和细胞机制产生的一系列病理变化,心肌细胞肥大和坏死、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的堆积和纤维化,导致心肌重量增加、心室容量增加和心室形态的改变 (横径增加呈球形)^[5]。本研究中,采用腹主动脉缩窄法复制心衰模型 4 周后,心脏彩超示大鼠心脏形态呈普大型心,心脏室壁运动明显减

弱,左心室收缩功能及舒张功能明显下降,提示心衰大鼠造模成功。

由纤维胶原、蛋白聚糖、基底膜蛋白和具有生物活性的信号分子组成的 ECM 对保持左心室形状、心肌细胞的排列和心肌收缩的协调性起重要作用。ECM 成分合成或降解代谢失衡是引起左心室扩大及心肌重构的重要原因之一。当 MMP 活性增高,过度降解 ECM 中的胶原蛋白,加重胶原蛋白纤维化,导致 ECM 成分减少、心脏支撑结构破坏和心室进行性扩张^[6]。本研究中,与假手术组比较,慢性心衰大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 表达及活性均增强,心肌胶原纤维化程度明显增加。有研究发现,予人工合成的 MMP 抑制剂治疗后可明显改善左心室扩张及重构,改善心功能^[7]。因此,对 MMP 的表达及活性有调节作用的药物研究一直是抗心衰治疗研究的热点。

前列腺素类物质的化学结构具有一个五碳环和两条侧链的二十碳不饱和脂肪酸的基本骨架。根据分子中五元脂肪环上取代基(主要是羟基和氢)的不同,前列腺素分为 A、B、C、D、E、F、G、H、I 等类型。前列地尔属于 PGE₁,具有强大的直接舒张血管平滑肌作用,并可抑制神经末梢释放去甲肾上腺素。它不仅扩张正常的冠状动脉,还可使阻塞性血管病变的缺血心肌区域的血流增加。前列地尔可通过抑制血小板释放血栓烷 A₂ 来抑制血小板聚集、降低血液粘度、减少血管内皮损伤^[8]。在同类物质中,前列环素属于前列腺素 PGI₂ 类,亦具有抗血小板凝集和扩张血管作用,还可降低肺动脉压力延缓肺血管重构,应用于心衰的治疗。但目前尚无研究报道前列地尔或同类物质对心肌 MMP 及心肌纤维化影响。本研究结果发现,予不同剂量前列地尔治疗后,心衰大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9 的表达及活性水平不同程度下调,心肌胶原纤维化程度减轻,其中高剂量组效果最好。研究发现,前列地尔可减少动物缺血心肌的肌酸激酶和细胞自溶酶素 D 释放,保持肌酸激酶的活性,减轻心肌细胞自溶过程。前列地尔还能提高大鼠心肌过氧化氢酶活性,减少过氧化氢、羟自由基产生,减轻氧自由基损伤,保护心肌细胞完整性^[9],避免大量炎症因子的释放。众所周知,许多炎症因子,如转化生长因子 1、白细胞介素 1、肿瘤坏死因子均可上调 MMP 的表达及活性。所以,前列地尔有可能通过保护心肌细胞,减少炎症因子释放,下调大鼠心肌 MMP-2、MMP-9 表达及活性,减轻心肌纤维化。该研究结果为前列地尔在慢性心力衰竭中的临床应用提供了

更多的理论依据。本研究中,不同剂量前列地尔给药 2 周后,大鼠心脏结构和功能并无明显改善,考虑可能与用药时间偏短有关。

MMP 大都以酶原形式分泌到细胞外,只有激活蛋白酶原,活性酶才能对心肌 ECM 产生有效作用^[10]。明胶酶谱法是一种检测 MMP 活性酶的特异性方法。MMP 活性水平受基因表达及调控机制双重影响^[11]。本研究中,低、中剂量前列地尔给药 2 周后,心衰大鼠心肌 MMP-2、MMP-9 活性增加,而其 mRNA 表达无明显变化,提示 MMP-2、MMP-9 活性增加与酶原激活有关。故前列地尔除了通过对转录水平的调节,还可能通过对酶原调控的途径来影响 MMP-2、MMP-9 活性。但其具体机制尚有待于进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5 (7): 375-386.
- [2] 邓璧,李元建. MicroRNA 与心血管重构[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33 (8): 224-229.
- [3] 刘君,高磊,刘凌,等. 前列地尔注射液对室间隔缺损介入治疗后血浆氨基末端脑利钠肽前体水平及心功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 22 (8): 839-841.
- [4] Howard JS, Aidan N. Experimental models of heart failure [J]. *Cardiovas Res*, 1988, 19: 181.
- [5] Ueland T, Dahl CP, Kjekshus J, et al. Osteoprotegerin predicts progression of chronic heart failure: results from CORONA [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4: 145-152.
- [6] Gibson DJ, Schultz GS. Molecular Wound Assessments: Matrix metalloproteinases [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2 (1): 18-23.
- [7] Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (1): 159-173.
- [8] Palladini G, Ferrigno A, Rizzo V, et al. Lobe-specific heterogeneity and matrix metalloproteinase activation after ischemia/reperfusion injury in rat livers [J]. *Toxicologic Pathology*, 2012, 40: 722-730.
- [9] Giannattasio C, Pozzi M, Gardinali M, et al. Effects of prostaglandin E₁ alpha cyclodextrin treatment on endothelial dysfunction in patients with systemic sclerosis [J]. *Hypertens*, 2007, 25 (4): 793-797.
- [10] Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation [J]. *Circulation*, 2006, 113 (9): 382-385.
- [11] Galeone A, Brunetti G, Oranger A, et al. Aortic valvular interstitial cells apoptosis and calcification are mediated by TNF-related apoptosis-inducing ligand [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169: 296-304.