

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00380

卡维地洛对心肌梗死大鼠心肌基质金属蛋白酶及其组织抑制因子表达的影响

易镜明, 郑兴*, 陈少萍, 郭志福

第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433

[摘要] **目的:**明确卡维地洛对心肌梗死(心梗)后大鼠心肌基质金属蛋白酶(MMP)及其组织抑制因子表达的影响。**方法:**建立大鼠急性心梗模型,成模后用药组($n=12$)予卡维地洛($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)灌胃,用药42 d。未用药组($n=12$)予等量生理盐水灌胃。另设假手术组($n=9$)为对照。检测各组大鼠心功能和血流动力学参数,酶谱法测定心室肌MMP-2、MMP-9活性,免疫组化和荧光定量PCR检测心室肌MMP-2、MMP-9、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-2)蛋白和mRNA表达以及TIMP-1、IL-1 β 、TNF- α mRNA表达。**结果:**与假手术组比较,心梗组左室舒张末压(LVEDP)升高、左室压最大上升速率($+dp/dt_{\max}$)和最大下降速率($-dp/dt_{\max}$)均降低($P<0.01$),MMP-2、MMP-9活性增强($P<0.01$),MMP-2、MMP-9、TIMP-2蛋白表达增多,MMP-2、MMP-9、TIMP-2、IL-1 β mRNA升高($P<0.05$),TIMP-1、TNF- α mRNA升高($P<0.01$);与心梗未用药组比较,用药组LVEDP降低($P<0.01$), $+dp/dt_{\max}$ 、 $-dp/dt_{\max}$ 升高($P<0.05$),MMP-2、MMP-9的活性降低($P<0.01$)。MMP-2、MMP-9、TIMP-2蛋白和mRNA表达减少以及TIMP-1、IL-1 β 、TNF- α mRNA表达减少。**结论:**卡维地洛在显著降低MMP-2、MMP-9活性的同时也轻度降低了TIMPs表达;它还可以通过减少IL-1 β 和TNF- α 基因表达,起到降低MMPs分泌的作用,从而预防和逆转心梗后心室重构,改善心功能。

[关键词] 心肌梗死;基质金属蛋白酶;基质金属蛋白酶组织抑制因子;卡维地洛**[中图分类号]** R 542.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)04-0380-06

Effect of carvedilol on cardiac metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases after myocardial infarction in rats

YI Jing-ming, ZHENG Xing*, CHEN Shao-ping, GUO Zhi-fu

Department of Cardiovasology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effect of carvedilol on expression of cardiac matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) after myocardial infarction in rats. **Methods:** An animal model of acute myocardial infarction (AMI) was established by descending left coronary artery ligation in 24 rats and they were divided into carvedilol ($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) group ($n=12$) and normal saline group ($n=12$). Sham-operated group ($n=9$) received the same procedure but with no ligation. All animals were treated for 6 weeks *via* a gastric lavage. Heart function and hemodynamic parameters were determined after 6 weeks. The protein expression of cardiac MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 was detected by immunohistochemical analysis in AMI groups, and the MMPs activities were assessed by zymography. Gene expression of myocardial MMPs/TIMPs (MMP-2, -9 and TIMP-1, -2) and cytokines (TNF- α , IL-1 β) were measured by real-time quantitative PCR. **Results:** Compared with Sham-operated group, carvedilol group had significantly higher left ventricular end-diastolic pressure (LV-EDP) and lower LV upstroke velocity ($+dp/dt_{\max}$) and LV descent velocity ($-dp/dt_{\max}$) ($P<0.01$). Activities of MMP-2 and MMP-9, protein expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-2, and mRNA expression of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, IL-1 β , and TNF- α were all higher in carvedilol group compared with sham-operated group ($P<0.05$). Compared with normal saline group, carvedilol group had lower LVEDP ($P<0.01$), higher $+dp/dt_{\max}$, $-dp/dt_{\max}$ ($P<0.05$), lower activities of MMP-2, MMP-9 ($P<0.01$), lower protein expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-2, and lower mRNA expression of MMP-2, MMP-9, TIMP-2, IL-1 β , TIMP-1, and TNF- α (MMP-9 $P<0.01$, others $P<0.05$). **Conclusion:** Carvedilol can obviously decrease cardiac expression of MMP-2 and MMP-9 and slightly decrease expression of TIMPs; it can also decrease secretion

[收稿日期] 2007-07-03 **[接受日期]** 2008-01-28**[作者简介]** 易镜明, 博士, 主治医师. E-mail: Naccy63@126.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-25070540, E-mail: zhengxing57530@163.com

of MMPs through decreasing IL-1 β and TNF- α expression, thus prevents myocardial extracellular matrix remodeling, reverses ventricular remodeling, and subsequently improves cardiac function.

[KEY WORDS] myocardial infarction; matrix metalloproteinases; tissue inhibitors of metalloproteinases; carvedilol

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(4): 380-385]

基质金属蛋白酶(MMPs)是降解心肌细胞外基质的重要水解酶系,基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)是MMPs的内源性抑制因子。心肌梗死(MI)后的心肌重构与MMPs/TIMPs平衡失调相关,MMPs释放引起心肌间质胶原支架降解,造成梗死区扩展,同样,缺乏TIMPs有效对抗细胞外间质持续降解,造成心室功能进一步下降^[1]。研究发现,炎症介质IL-1 β 、TNF- α 可能通过调节MMPs/TIMPs平衡参与MI后的心室重构^[2]。卡维地洛是第3代 β 受体阻滞剂,能全面阻断肾上腺素能系统的激活,阻断心室重构,文献证实卡维地洛能有效降低MI患者的死亡率,改善左室功能^[3]。本研究通过观察卡维地洛对梗死心肌MMPs/TIMPs表达的影响,探讨其防止心室重构的机制。

1 材料和方法

1.1 大鼠模型的复制及分组 健康雄性SD大鼠(购自第二军医大学实验动物中心),体质量180~240 g。按照Thomas等^[4]方法建立急性MI大鼠模型,苯巴比妥钠35 mg/kg腹腔麻醉,连接微型人工呼吸器(江湾I型),在左心耳下结扎前降支近段。急性MI后24 h存活的24只大鼠随机分为2组,每组12只,一组给予卡维地洛(山东齐鲁制药厂产品,批号1409006,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹),灌胃,用药42 d,另一组不给药。另设立假手术组(9只,只开胸剪破心包,在相应的部位挂线不结扎),假手术组、MI组给予生理盐水灌胃直至术后第42天。3组大鼠在相同条件下饲养。

1.2 超声心动图及血流动力学指标测定 术后42 d,大鼠用戊巴比妥腹腔麻醉(35 mg/kg)后行心脏超声检查,探头频率8~12 MHz。取左室乳头肌短轴切面,M型取样左室前壁和左室后壁。测量参数包括:左室前壁厚度(LVAWT)、左室后壁厚度(LVPWT)、舒张末期左室内径(LVEDD)和射血分数(EF)由超声仪自动计算输出。完成超声检测后,分离右颈动脉,插管至主动脉处测定动脉收缩压、舒张压、平均压以及心率,导管进入左心室腔测左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室压最大上升速率(+dp/dt_{max})和最大下降速率(-dp/dt_{max})。血流动力学资料由计算机实时记录,间隔3 min连续测取5次,取平均值。

1.3 心肌组织标本采集 测压后,称取大鼠体质量,打开大鼠胸腔,分离心脏,于二尖瓣下2 mm处

垂直心脏长轴,做心室短轴切片,厚约2~3 mm,H-E染色验证左室游离壁颜色苍白区为MI区。采用颗粒分析系统测量MI区长度及左室周长,二者之比表示MI面积大小,剔除MI面积小于35%的大鼠。梗死区心肌组织立即放入液氮中冻存。

1.4 MMP-2和MMP-9活性的检测 采用明胶酶谱法。取液氮冻存的心肌,匀浆、离心,取上清分装。用BCA蛋白试剂盒蛋白定量。SDS-PAGE系统:分离胶浓度为8%,其中加入明胶作为底物,其最终浓度为0.1%。取20 μ g蛋白的提取物在4℃的环境下电泳(20 mA,至溴酚蓝到达堆积胶与分离胶分界处)。在洗脱液中洗涤1 h后,于底物缓冲液中37℃下孵育18 h。用考马斯亮蓝R250染色后,用脱色液脱色至背景清晰为止。用GIS凝胶图像分析系统扫描分析凝胶,根据各条带的信号面积和灰度确定酶活性:条带面积 \times (条带灰度-背景灰度)。

1.5 mRNA表达的检测 采用实时PCR法。按TRIzol法抽提心肌组织总RNA,经1%的琼脂糖电泳证实RNA的完整性后,采用紫外分光光度计测定其浓度。取1 μ g总RNA,以AMV逆转录酶(TaKaRa)合成cDNA。取逆转录产物进行荧光定量PCR反应。目的基因引物采用Primer Premier 5.0设计,鼠源性基因的编码核苷酸序列引自NCBI GenBank,引物由上海生工生物工程技术有限公司合成(表1)。PCR反应条件:预变性95℃ 10 s 1个循环;PCR反应95℃ 10 s,62℃ 20 s,72℃ 15 s 40个循环,融解曲线分析95℃ 0 s 20℃/s,65℃ 15 s 20℃/s,95℃ 0 s 0.1℃/s。LightCycler自动记录Ct值和扩增曲线。mRNA表达直接以 Δ Ct值表示: Δ Ct=目的基因表达的Ct值-看家基因表达的Ct值。

1.6 心肌梗死区MMP-2、MMP-9、TIMP-2蛋白表达的检测 采用EnVision法免疫组织化学(IHC)染色。一抗稀释比例:TIMP-2 1:50,MMP-2 1:80,MMP-9 1:65,二抗为EnVision试剂盒,按照试剂盒说明书操作,染色结果(细胞质中棕褐色颗粒为阳性)进行图像分析。

1.7 统计学处理 数据用SPSS 11.0软件进行处理。各数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示;各组间比较用方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 动物存活率 假手术组、MI组、卡维地洛组存

活至预设终点的大鼠分别为 8、10、9 只,去除梗死面积 < 35% 的大鼠,最终获完整资料的大鼠分别为 8、8、7 只,MI 组和卡维地洛组梗死范围差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 Real-time 定量 PCR 引物序列
Tab 1 Primer sequence of real-time quantitative PCR

Gene	F/R primer	Sequence(5' to 3')	Product size(bp)	GenBank No.
GAPDH	F	TCC AAC TAC CCA AGG AGC AGA G	151	M17701
	R	ATG ACC TGT ACC ACA CCT TCC G		
MMP-2	F	GCT GCG CTT TTC TCG AAT C	150	U65656
	R	TGA GAA TCT CCC CCA ACA C		
MMP-9	F	AGA CGA CAT AGA CGG CAT CC	243	U36476
	R	GCC CTG GAT CTC AGC AAT AG		
MMP-13	F	AAG CTGAAATCTTGCCCTGGA	255	U36179
	R	TGA CTA TGC GTG GCT GGA A		
MMP-14	F	ACA ACG CTC ACC CCA GTC ACT CTC	275	U42813
	R	CTC CCA TAC TCG GAA GGC TTT CCG		
TIMP-1	F	AAC GGC CCG CGA TGA GAA ACT CCC	229	U06179
	R	CTG CAA CTC GGA CCT GGT TAT AAG G		
TIMP-2	F	GGA AGG AGA TGG CAA GAT GCA C	177	X62622
	R	TAG CAT GGG ATC ATA GGG CAG C		
TNF- α	F	CAG CCT TGT CCC TTG AAG AGG ACC	215	X66539
	R	TAC TGA ACT TCG GGG TGA TCG CTC C		
IL-1 β	F	GAC AGA ACA TAA GCC AAC AAG	237	M98802
	R	GTC AAC TAT GTC CCG ACC ATT		

2.2 超声心动图 与假手术组比较,MI 组舒张末期左室前壁厚度(LVAW_{Td})变薄、左室前壁室壁增厚率(PWT_{LVAW})降低($P < 0.05$);卡维地洛组与 MI 组相比,变薄的舒张末期左室后壁厚度(LVAW_{Td})

增厚,左室后壁室壁增厚率(PWT_{LVAW})升高(P 均 < 0.05)。LVPWT_d、PWT_{LVPW}、EF 指标 MI 组及卡维地洛组则无差异(表 2,图 1)。

表 2 用药 42 d 后各组心脏超声指标的变化
Tab 2 Changes of echocardiogram parameters 42 d after treatments in three groups

Group	n	LVAW _{Td} l/mm	LVPW _{Td} l/mm	PWT _{LVAW} (%)	PWT _{LVPW} (%)	LVDd l/mm	EF (%)
Sham-operated	8	2.15 ± 0.11	1.79 ± 0.14	39.4 ± 5.6	37.9 ± 6.1	4.62 ± 0.95	80.2 ± 19.7
MI	8	1.16 ± 0.12*	2.52 ± 0.16	26.7 ± 2.3*	49.0 ± 3.1	5.88 ± 0.46	57.1 ± 14.0
Cavedilol	7	1.41 ± 0.11* Δ	2.21 ± 0.16	33.1 ± 3.2 Δ	46.3 ± 9.2	5.03 ± 0.37 Δ	61.4 ± 8.5

LVAW_{Td}: Anterior left ventricular wall thickness at end diastole; LVPW_{Td}: Left ventricular posterior wall thickness at end diastole; PWT_{LVAW}: Percentage of wall thickening of anterior left ventricular wall; PWT_{LVPW}: Percentage of wall thickening of left ventricular posterior wall; LVDd: Left ventricular diastolic dimension; EF: Ejection fraction. * $P < 0.05$ vs sham-operated group; $\Delta P < 0.05$ vs MI group

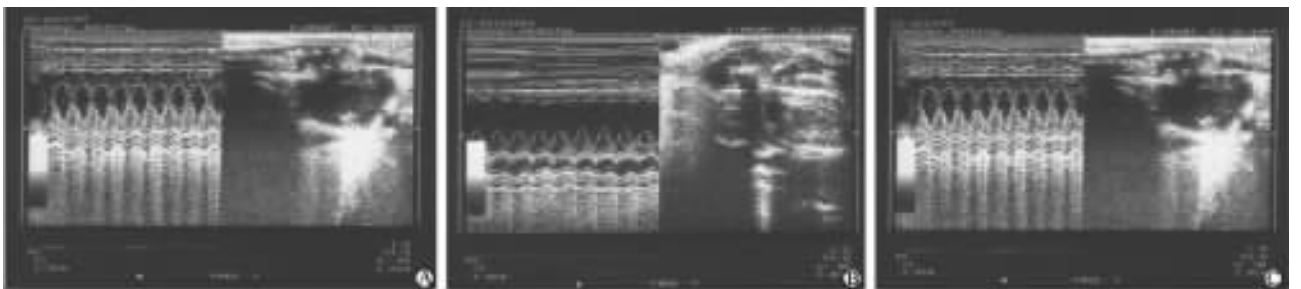


图 1 假手术组(A)、MI 组(B)和卡维地洛组(C)术后 42 d 超声心动图
Fig 1 Cardiac echo of sham-operated group(A), MI group(B), and cavedilol group(C) at day 42

2.3 血流动力学 与假手术组比较, MI 组 LVEDP 明显升高、 $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 降低 (P 均 < 0.01), 卡维地洛组 LVEDP 降低, 但仍高于假手术组 (P 均 < 0.01); $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 则较 MI 组

略有升高 ($P < 0.05$), 仍低于假手术组 ($P < 0.01$), 收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MBP) 各组无差异 (表 3)。

表 3 用药 42 d 后各组血流动力学指标的变化

Tab 3 Changes of hemodynamic parameters 42 d after treatment in 3 groups

Group	n	MI size (%)	SBP p/mmHg	DBP p/mmHg	MBP p/mmHg	HR f/min ⁻¹	LVSP p/mmHg	LVEDP p/mmHg	$+dp/dt_{max}$ mmHg·s ⁻¹	$-dp/dt_{max}$ mmHg·s ⁻¹
Sham-operated	8	—	121±17	97±20	106±11	410±24	129±17	2.7±0.4	6 344±502	6 038±437
MI	8	37.9±5.9	110±14	89±12	101±18	444±14	116±15	25.7±4.6**	3 837±211**	3 020±301**
Cavedilol	7	36.3±3.2	101±18	77±17	86±19	370±37△	107±16	12.8±2.7**△△	4 686±476**△	3 938±217**△

SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; MBP: Mean blood pressure; HR: Heart rate; LVSP: Left ventricular systolic pressure; LVEDP: Left ventricular end diastolic pressure. 1 mmHg=0.133 kPa. ** $P < 0.01$ vs sham-operated group; △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ vs MI group

2.4 心肌间质内 MMPs 活性变化 酶谱法出现 4 条透明条带 (图 2), 位于 88 000、72 000、68 000、54 000, 分别代表活性 MMP-9 及 3 种活性 MMP-2。MMP-2 在正常组织中存在, MMP-9 不存在于正常

组织中, MI 后二者活性增强 (MMP-2, $P < 0.01$)。卡维地洛组 MMP-2、MMP-9 的活性低于 MI 组 (P 均 < 0.01)。其中 MMP-2 下降 ($38\% \pm 3.5\%$), MMP-9 下降 ($37\% \pm 3.2\%$) (图 3)。

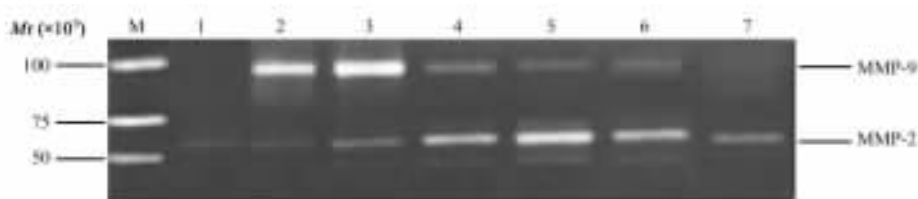


图 2 Gelatin-SDS-PAGE 酶谱显示心肌 MMP-2 和 MMP-9 活性

Fig 2 Cardiac MMP-2 and MMP-9 activities in Gelatin-SDS-PAGE

M: Standard marker; 1: Sham-operated rat at day 42 after operation; 2-6: Zymography of infarcted myocardium at day 1, day 3, day 7, day 14, and day 42 after operation; 7: Cavedilol group

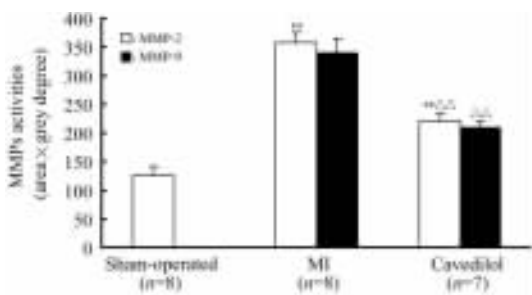


图 3 各组 MMP-2、MMP-9 酶活性

Fig 3 Cardiac MMP-2 and MMP-9 activities in 3 groups

** $P < 0.01$ vs sham-operated group; △△ $P < 0.01$ vs MI group; $\bar{x} \pm s$

2.5 心肌 MMPs、TIMPs 及炎症因子 mRNA 的变化 与假手术组相比, MI 组 MMP-2、MMP-9、TIMP-2、IL-1 β 升高 ($P < 0.05$), TIMP-1、TNF- α 升高 ($P < 0.01$)。卡维地洛组 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2、IL-1 β 、TNF- α 低于 MI 组 (MMP-9 $P < 0.01$, 其余均

$P < 0.05$), 高于假手术组 (TNF- α $P < 0.01$, 其余均 $P < 0.05$)。见图 4。

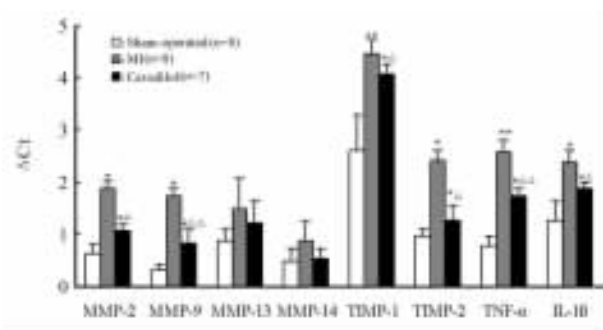


图 4 各组 MMPs、TIMPs、TNF- α 、IL-1 β mRNA 的变化

Fig 4 Changes in mRNA of MMPs, TIMPs, TNF- α and IL-1 β in 3 groups

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs sham-operated group; △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ vs MI group; $\bar{x} \pm s$

2.6 MMP-2、MMP-9、TIMP-2 蛋白表达的免疫组

织化学观察 光镜下假手术组可见 MMP-2 表达,未见 MMP-9、TIMP-2 蛋白表达,MI 组 MMP-2、MMP-9、TIMP-2 蛋白表达明显增多,给予卡维地洛

后 MMP-2、MMP-9、TIMP-2 蛋白表达较 MI 组有所减少(图 5)。

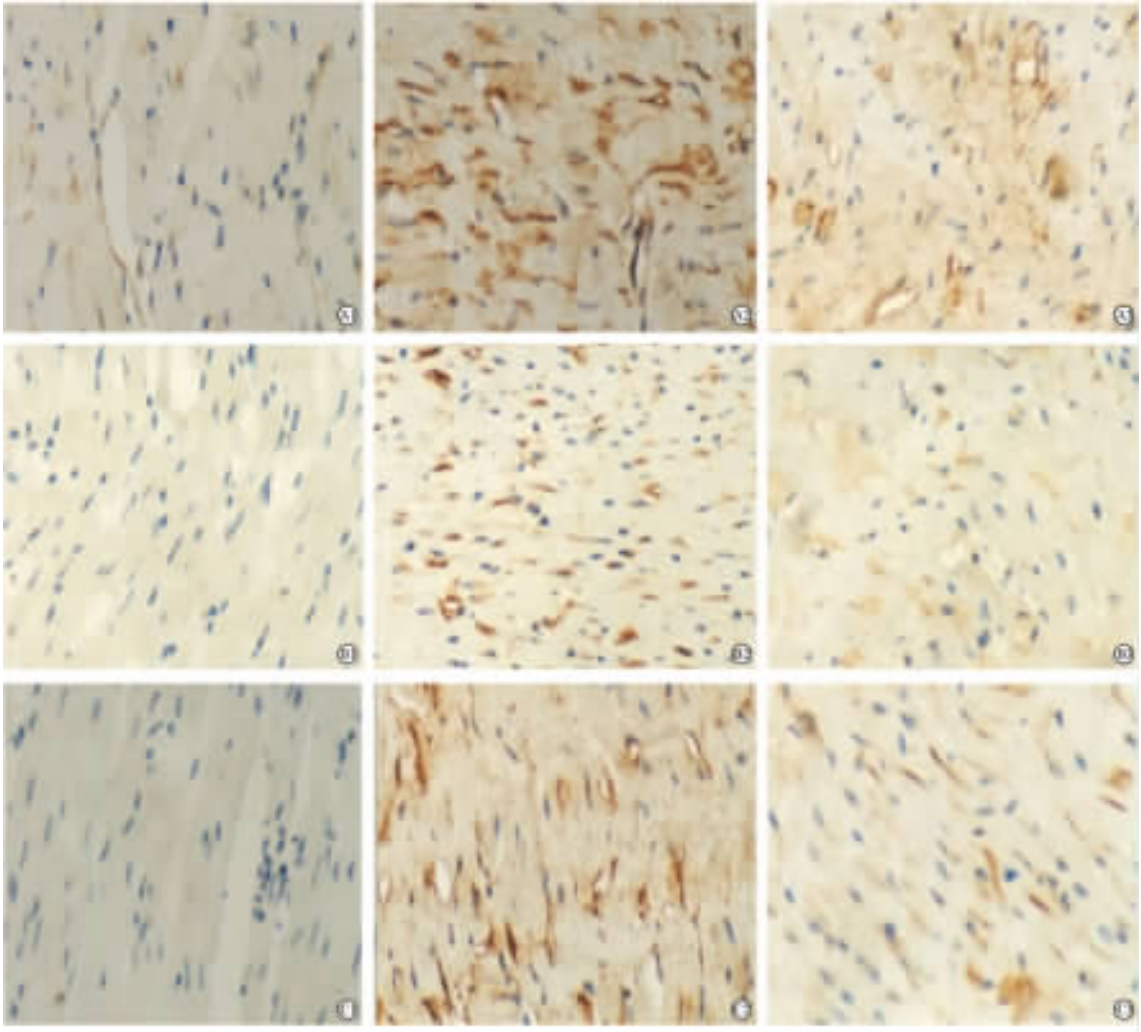


图 5 免疫组化法检测各组 MMP-2、MMP-9、TIMP-2 的表达

Fig 5 Immunohistochemical staining of cardiac MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 in 3 groups

A1, A2, A3; MMP-2; B1, B2, B3; MMP-9; C1, C2, C3; TIMP-2. A1, B1, C1; Sham-operated group; A2, B2, C2; MI group; A2, B3, C3; Carvidilol group; Original magnification: ×200

3 讨论

心室重构是梗死后心肌重要的病理性改变,尽管心室重构确切的机制仍不甚明了,但现在已经认识到其由心脏基质成分合成和降解失衡引起,表现为心肌纤维化和进行性心室扩张,可导致心功能下降和室壁瘤形成,甚至心室破裂^[5-7]。MMPs 是唯一能降解心肌间质胶原的一类锌依赖蛋白酶, TIMPs 则是内源性 MMPs 抑制剂, MMPs 选择性地消化分解细胞外基质的各成分,与 TIMPs 二者相互作用形成相对平衡,控制调节细胞外基质组织胶原的生成代谢和更新。MMPs 量及活性增高或 TIMPs 量及

活性降低都会引起细胞外基质胶原降解和组织重塑^[1]。

本研究发现,MI 后 MMP-2、MMP-9 蛋白表达和 mRNA 均升高,并伴随心功能的下降,与文献报道^[1]一致。Wang 等^[8]研究发现, MMP-2 过度表达后心肌小节长度明显增加,并出现有心肌的收缩舒张功能受损;结合本研究,我们推测:大鼠 MI 后 MMP-2 的过度表达既影响了心肌间质纤维化,还可能作用于心肌细胞,从而导致心功能下降。Heymans 等^[9]研究发现大鼠敲除 MMP-9 基因可使 MI 区白细胞流入减少,梗死面积缩小,并可避免梗死区破裂。这和我们的研究结果一致。我们还观察到,

MI 后 TIMP-1、TIMP-2 有不同程度的升高^[10], Tayebjee 等^[11] 研究发现高血压左室肥厚患者 MMP-9/TIMP-1 均为高表达, Inokubo 等^[12] 发现急性冠脉综合征患者冠脉循环中的血浆 MMP-9/TIMP-1 在不同时间呈现同向性变化。Hariya 等^[13] 研究发现: 心脏移植术后 MMP-2/TIMP-2 显著升高。结合本研究发现, 提示大鼠 MI 后 TIMP-1 是 MMP-9 的重要调节因子, TIMP-2 是 MMP-2 的重要调节因子, 在 MI 后的心室重构调节中发挥作用。

某些炎症因子是 MMPs 的激活因素, 炎症因子的增多可导致 MMPs 的激活, 加重心室重构^[2]。Kawamura 等^[2] 发现, 转基因小鼠 TNF- α 过度表达可诱导心肌病, MMP-2 和 MMP-9 转录增加。本研究发现, 梗死区的 IL-1 β 、TNF- α mRNA 在大鼠 MI 后明显增加。这说明, 在 MI 后心室重构中 MMPs 的增多与炎症反应增强有关。

卡维地洛是第 3 代 β 受体阻滞剂, 能选择性阻断 α 受体、非选择性阻断 β 受体, 并具有抗炎、抗氧化、抗增生及抑制细胞凋亡等功能。CAPRICORN 试验中 1 959 例左室射血分数 ≤ 0.40 的急性 MI 患者随机给予卡维地洛和安慰剂治疗, 卡维地洛组所有原因所致死亡率降低 23%^[3]。目前, 卡维地洛已广泛应用于各种器质性心脏病引起的慢性心力衰竭, 但其干预细胞外基质重构的作用机制尚不清楚。本研究发现, 卡维地洛治疗后显著降低 MMP-2、MMP-9 mRNA, 提示药物可能作用于 MMPs 的转录调节, 降低了 MMPs 的转录水平; 用药后 IL-1 β 、TNF- α mRNA 均减少, 提示药物还作用于 MMPs 的激活途径, 通过抑制炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 来降低 MMPs 活性; 用药后 TIMP-1 和 TIMP-2 基因转录和 TIMP-2 蛋白表达减弱, 可见卡维地洛不是简单减少 MMPs 抑制剂——TIMPs 来降低 MMPs 活性, 但是否降低 TIMPs 程度大于 MMPs 从而调节 MMPs/TIMPs 平衡有待进一步研究。

总之, 本研究结果显示了卡维地洛在显著降低 MMP-2、MMP-9 活性的同时也轻度降低了 TIMPs 表达, 它还可以通过减少 IL-1 β 和 TNF- α 基因表达, 起到降低 MMPs 分泌的作用, 从而预防和逆转心室重构, 改善心功能。

[参考文献]

[1] Mori S, Gibson G, McTiernan C F. Differential expression of mmps and timps in moderate and severe heart failure in a

transgenic model[J]. *J Card Fail*, 2006, 12: 314-325.

- [2] Kawamura N, Kubota T, Kawano S, Monden Y, Feldman A M, Tsutsui H, et al. Blockade of NF- κ B improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF- α -induced cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66: 520-529.
- [3] Pratt C M. Three decades of clinical trials with beta-blockers: the contribution of the CAPRICORN trial and the effect of carvedilol on serious arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 531-532.
- [4] Peterson J T, Li H, Dillon L, Bryant J W. Evolution of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression during heart failure progression in the infarcted rat[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 46: 307-315.
- [5] Flack E C, Lindsey M L, Squires C E, Kaplan B S, Stroud R E, Clark L L, et al. Alterations in cultured myocardial fibroblast function following the development of left ventricular failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40: 474-483.
- [6] Cheung C, Luo H, Yanagawa B, Leong H S, Samarasekera D, Lai J C, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in coxsackievirus-induced myocarditis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2006, 15: 63-74.
- [7] Wehrens X H, Doevendans P A. Cardiac rupture complicating myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 95: 285-292.
- [8] Wang G Y, Bergman M R, Nguyen A P, Turcato S, Swigart P M, Rodrigo M C, et al. Cardiac transgenic matrix metalloproteinase-2 expression directly induces impaired contractility[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69: 688-696.
- [9] Heymans S, Lutun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevent cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure[J]. *Nat Med*, 1999, 10: 1135-1142.
- [10] 潘静薇, 秦永文, 郑兴. 氯沙坦对急性心肌梗死后大鼠心肌间质金属蛋白酶活性的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2000, 16: 800-804.
- [11] Tayebjee M H, Nadar S K, MacFadyen R J, Lip G Y. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with hypertension. Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17: 770-774.
- [12] Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2001, 141: 211-217.
- [13] Hariya A, Takazawa K, Yamamoto T, Amano A. ONO-4817, a novel matrix metalloproteinase inhibitor, attenuates allograft vasculopathy in a rat cardiac transplant[J]? *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23: 1163-1169.

[本文编辑] 曹静