

· 基础研究 ·

脑钠肽静脉滴注抑制大鼠心肌梗死后的心室重构

潘晔生, 魏盟*, 朱伟, 马健, 辛平, 徐振兴, 韩蓓蓓, 何亚萍

(上海交通大学附属第六人民医院心内科, 上海 200233)

【摘要】 目的 验证和比较持续静脉滴注外源性脑钠肽(BNP)和依那普利灌胃对于心肌梗死后心室重构的抑制作用,并观察其对心肌基质金属蛋白酶(MMPs)的影响。方法 SD大鼠随机分为4组:假手术组;对照组;心肌梗死+依那普利[10mg/(kg·d)]灌胃治疗组;心肌梗死+脑钠肽[0.06μg/(kg·min)]持续静脉微泵推注治疗组。应用超声心动图、免疫组化、ELISA和Western blot等方法评估各组的心室重构和心功能状况。结果 BNP和依那普利可抑制大鼠心肌梗死后左室质量指数的增加(分别减少13.2%和16.9%, $P < 0.05$),改善心肌梗死后大鼠的左室舒张末压(分别降低33.0%和45.8%, $P < 0.05$)。超声心动图结果提示,给予BNP和依那普利持续治疗28天后,其左室舒张末径(LVEDD)大小和左室短轴收缩率(FS)优于对照组[LVEDD:对照组(8.8±0.6)mm,依那普利组(7.5±0.7)mm,脑钠肽组(7.5±1.0)mm, $P < 0.05$;FS:对照组(19.2±2.6)%,依那普利组(27.7±5.6)%,脑钠肽组(27.5±3.9)%, $P < 0.05$]。依那普利和BNP都能够明显抑制心肌梗死后期非梗死区的胶原、特别是Ⅰ型胶原的增生[对照组(6.8±1.4)%,依那普利组(4.0±0.9)%,脑钠肽组(3.7±1.1)%; $P < 0.05$]。静脉输注BNP治疗可升高心肌的cGMP含量,但抑制心肌血管紧张素的作用不及依那普利。BNP对非梗死区MMP-2和MMP-9含量无明显影响。结论 心肌梗死后持续静脉给予BNP可能通过cGMP介导的信号途径发挥其心脏保护作用,包括抑制心肌梗死后的心脏肥厚、心室扩大,改善心功能,减少非梗死区心肌胶原沉积,对非梗死区MMP-2和MMP-9的表达并无明显影响。

【关键词】 心肌梗死; 心室重构; 利钠肽, 脑

【中图分类号】 R322.11

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00042

Long-term infusion of brain natriuretic peptide suppresses post myocardial infarction ventricular remodeling in rats

PAN Yesheng, WEI Meng*, ZHU Wei, MA Jian, XIN Ping, XU Zhenxing, HAN Beibei, HE Yaping

(Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To compare protective effects of chronic brain natriuretic peptide (BNP) infusion and enalapril administration on post myocardial infarction (MI) ventricular remodeling, and to investigate their effects on the matrix metalloproteinase (MMPs) expression in myocardium. **Methods** Rats were randomly assigned to sham-operated group, MI group in which MI models were prepared by coronary ligation, BNP group in which MI rats received chronic BNP infusion [0.06μg/(kg·min)] and enalapril group in which MI rats received enalapril administration [10mg/(kg·d)]. Ventricular remodeling and heart function were estimated by echocardiography (ECG), immunohistochemistry, ELISA and Western blot. **Results** Exogenous BNP infusion maintained a higher BNP level in heart tissue. BNP treatment achieved similar protective effects as enalapril therapy on postinfarction myocardial remodeling. Both BNP and enalapril inhibited the increase of left ventricular weight index by 13.2% and 16.9% respectively, ($P < 0.05$), decreased left ventricle end pressure by 33.0% and 45.8% respectively ($P < 0.05$). ECG results demonstrated that left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and fractional shortening (FS) were more satisfactory in BNP and enalapril groups than in MI group [LVEDD: (8.8±0.6)mm in MI group, (7.5±0.7)mm in enalapril group, and (7.5±1.0)mm in BNP group, $P < 0.05$; FS: (19.2±2.6)% in MI group, (27.7±5.6)% in enalapril group, and (27.5±3.9)% in BNP group, $P < 0.05$]. Both enalapril and BNP inhibited collagen deposition in non-infarcted area obviously, especially type I collagen, by (6.8±1.4)% in MI group, (4.0±0.9)% in enalapril group, and (3.7±1.1)% in BNP group respectively ($P < 0.05$). BNP infusion increased cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentration in cardiac tissue more significantly than enalapril, while inhibited angiotensin II less significantly than enalapril. BNP infusion did not lead to obvious change of MMP-2 and MMP-9 content in non-infarcted area. **Conclusion** Continuous BNP infusion may play cardiac protection roles through cGMP mediated signal pathway, including inhibiting postinfarction cardiac hypertrophy, LV enlargement and collagen deposition, so as to improve heart function, while it exerts

no influence on MMP-2 and MMP-9 content in non-infarcted area.

【Key words】 myocardial infarction; ventricular remodeling; natriuretic peptide, type B

心肌梗死后的心室重构是发生心力衰竭和心脏性猝死的主要病理生理基础,其发生的机制复杂,目前认为它与心室负荷增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone-system, RAAS)、交感神经系统的过度激活、胶原网络重构、炎症细胞因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、氧化性应激等多种因素相关^[1-4]。心肌梗死早期梗死区的MMPs水平升高,胶原降解增加,导致心室壁变薄、膨出。而心肌梗死后期则以胶原合成、沉积为主,加速梗死区瘢痕的形成,而非梗死区的胶原增生特别是I型胶原的大量沉积,使心肌组织僵硬增加,导致心室收缩、舒张功能降低^[5]。此外,胶原沉积可限制除极波通过心肌的速度,对心肌组织的电稳定性产生负面影响,导致心律失常的发生^[6]。

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)与细胞膜上的环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)偶合的A型利钠肽受体结合后,激活鸟苷酸环化酶,促进细胞内cGMP的升高,进而激活蛋白激酶,产生一系列生物学效应^[7]。BNP的生理作用包括:拮抗RAAS系统;抑制促肾上腺皮质激素及交感神经递质的释放;扩张外周动静脉,降低体循环及肺循环的阻力;提高肾小球滤过率、利钠、利尿。近年来的研究发现,BNP还能够扩张冠状动脉,提高冠状动脉血流量,降低冠脉血流阻力和心肌氧耗量^[8,9]。

离体动物实验发现,在心肌梗死急性期,BNP可以抑制梗死灶扩展,其机理与cGMP积累、ATP K⁺通道开放及NO合成酶途径有关^[10,11]。而心肌梗死后BNP的长期上调可抑制成纤维细胞和心肌细胞的增殖反应,对抗Ang和儿茶酚胺的促肥厚及纤维化作用^[12]。BNP基因敲除鼠则表现为显著的心肌纤维化^[13]。

急性心肌梗死时内源性BNP虽然显著升高,但仍显相对不足,及早给予外源性脑钠肽在心肌梗死急性期可能有益于保护心肌,限制梗死面积,在梗死后期可能有助于抑制心肌重构,防止心力衰竭。最新的小样本临床试验证实,心肌梗死后短期给予奈西立肽(一种人工合成BNP)可改善心室重构^[14]。但在离体动物实验中发现,高浓度的BNP反而增加基质金属蛋白酶MMP-1, MMP-2和MMP-3的表达^[15]。而在过度表达BNP的转基因大鼠中,其心肌MMP-9

表达高于普通大鼠,并可能与心脏破裂事件的增加相关^[16]。这两个研究结果给BNP临床应用于急性心肌梗死治疗的前景蒙上了阴影。因此,迫切需要进一步的活体动物实验明确脑钠肽治疗急性心肌梗死的价值。本文旨在观察外源性BNP输注对心肌MMPs系统及胶原网络重构的影响,并探讨其可能的机理。

1 材料与方法

1.1 实验分组

将雄性SD大鼠(体质量320~380g)按Selye等^[17]报道的方法结扎左冠状动脉前降支造成急性心肌梗死模型,随机选取21只大鼠,根据上述手术方法结扎前降支24h后,腔静脉取血,放射免疫法测定肌钙蛋白I值(cardiac troponin I, cTnI)。处死大鼠,取心脏标本,病理切片计算梗死面积。将cTnI值与心肌梗死面积百分比制成相关曲线。其余大鼠在前降支结扎24h后测定cTnI值,根据心肌梗死面积肌钙蛋白相关曲线,以梗死面积30%~50%对应的cTnI值范围为入选标准,保证各组梗死面积基础值的平衡。术后24h存活的大鼠随机分为4组:假手术组、对照组、脑钠肽组、依那普利组,并在手术后3, 7, 28d分别处死,取样送检。对照组:予生理盐水持续静脉微泵推注(1 μ l/h),同时生理盐水灌胃(1ml/d)。依那普利组:予生理盐水持续静脉微泵推注(1 μ l/h),并给予依那普利[10mg/(kg·d)]灌胃。脑钠肽组:给予大鼠脑钠肽(BNP32)[0.06 μ g/(kg·min)]持续静脉微泵推注,同时生理盐水灌胃(1ml/d)。

1.2 超声心动图

麻醉大鼠,在二维超声(Siemens Acuson Sequoia 512型超声诊断仪,探头频率15MHz)引导下取左室乳头肌水平短轴切面,测量参数包括舒张末期左室内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、收缩末期左室内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD),测量值取三次心动周期的平均值,左室短轴收缩率(shortening fraction, FS)由超声仪自动计算输出。

1.3 血流动力学参数测定

将预充肝素生理盐水的聚丙烯导管置入右颈总动脉,导管另一端固定于颈背部并连接压力传导器,记录大鼠心率、血压,并将导管送入左室,测量左室

舒张末期压 (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP), 由配套计算机系统分析数据。

1.4 病理分析及免疫组化

HE 染色切片, 采用病理图文分析系统, 通过以下公式来计算梗死区的面积: 梗死面积=瘢痕弧长/[(心外膜周长+心内膜周长)/2]×100%。采用 Mallory 三色法染色, 使用彩色病理图文分析系统软件测量心肌胶原容积分数 (collegen volume fraction, CVF), CVF=胶原面积/总面积。Ⅲ型胶原免疫组化染色, 用计算机图象分析系统(Leica Qwin V3.0)计算Ⅲ型胶原含量百分比。

1.5 酶联免疫吸附法

严格按照试剂盒(中美生命科学试剂库, 中国)说明书操作, 测定非梗死区心肌组织中的BNP, Ang 和cGMP含量。

1.6 Western blot

应用 Western blot 方法测定心肌 MMP-2 和 MMP-9 蛋白浓度。配制 SDS-PAGE 凝胶, 将样品置于凝胶加样缓冲液中, 行 SDS-PAGE 电泳后转膜。加入相应一抗 (MMP-2: AF1488 R&D systems Inc, 美国; MMP-9: ab58803-100 Abcam Inc, 美国), 4℃过夜。加入二抗 (Gaithersburg MD, 美国), 室温下摇床孵育 1h, HRP 标记二抗显色, 用 Image-J 系统分析结果, 以目的蛋白和内参β-actin 读数的比值统计结果。

1.7 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS11.5 统计软件包进行统计分析。组间比较采用单因素方差分析

(ANOVA), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模情况

除了假手术组 (18只), 共81只大鼠成功建立了急性心肌梗死模型 (建模24h内死亡率9%), 根据预试验中建立的肌钙蛋白I/梗死面积相关曲线 (图1), 20只大鼠因术后24h cTnI峰值不符合入选标准而被剔除。三组的cTnI峰值无统计学差异[对照组: (36 ± 6) μg/L; 依那普利组: (34 ± 5) μg/L; 脑钠肽组: (37 ± 6) μg/L; $P > 0.05$]。各组大鼠死亡情况: 假手术组0只; 心肌梗死对照组3只; 依那普利组2只; 脑钠肽组2只。

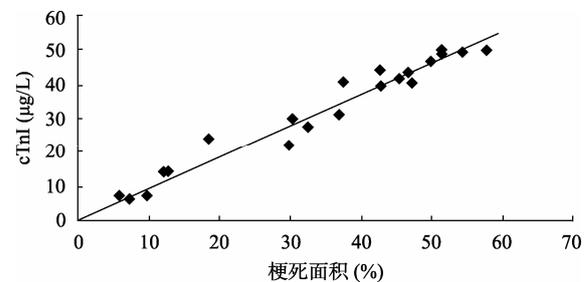


图1 肌钙蛋白I值与心肌梗死面积百分比相关曲线

2.2 病理分析

各组梗死面积无显著差异 ($P > 0.05$), 在心肌梗死后期, 对照组的左室质量指数明显高于假手术组 ($P < 0.05$), 而依那普利和脑钠肽组的心室肥厚受到了抑制 (分别减少13.2%和16.9%, $P < 0.05$; 表1)。

表1 病理、血流动力学及超声主要指标

($n=6, \bar{x} \pm s$)

观察点	组别	梗死面积 (%)	MAP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	左室质量/体质量(mg/g)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	FS (%)
3天	假手术组	-	114 ± 12	3.4 ± 1.0	1.76 ± 0.11	5.3 ± 0.3	2.05 ± 0.32	61.7 ± 4.1
	对照组	38 ± 5	103 ± 10	8.3 ± 1.3*	1.89 ± 0.09	6.9 ± 0.9*	4.48 ± 0.62*	34.7 ± 9.3*
	依那普利组	37 ± 3	95 ± 6*	8.9 ± 1.5*	1.91 ± 0.08	7.0 ± 0.4*	4.62 ± 0.92*	33.7 ± 12.2*
	脑钠肽组	39 ± 4	92 ± 5*	7.2 ± 0.9*	1.87 ± 0.06	7.2 ± 0.5*	4.50 ± 0.49*	37.2 ± 8.3*
7天	假手术组	-	114 ± 6	2.9 ± 0.8	1.76 ± 0.08	5.3 ± 0.3	2.12 ± 0.32	60.3 ± 4.5
	对照组	42 ± 6	104 ± 7	10.2 ± 1.1*	1.93 ± 0.09	7.9 ± 0.6*	5.42 ± 0.58*	30.9 ± 6.6*
	依那普利组	41 ± 7	93 ± 5*	8.4 ± 1.3*	1.86 ± 0.14	7.0 ± 0.5*	4.65 ± 0.40*	33.3 ± 6.1*
	脑钠肽组	42 ± 6	103 ± 8	7.2 ± 1.5*#	1.89 ± 0.08	7.1 ± 0.6*	4.87 ± 0.79*	31.9 ± 7.0*
28天	假手术组	-	116 ± 12	2.8 ± 1.0	1.71 ± 0.13	5.7 ± 0.6	2.12 ± 0.17	62.5 ± 4.2
	对照组	42 ± 6	106 ± 8	14.2 ± 1.7*	2.19 ± 0.12*	8.8 ± 0.6*	7.13 ± 0.55*	19.2 ± 2.6*
	依那普利组	41 ± 6	96 ± 5*	9.5 ± 1.0*#	1.90 ± 0.25#	7.5 ± 0.7*#	5.42 ± 0.85*#	27.7 ± 5.6*#
	脑钠肽组	42 ± 6	104 ± 9	7.7 ± 1.2*#	1.82 ± 0.11#	7.5 ± 1.0*#	5.47 ± 0.85*#	27.5 ± 3.9*#

注: MAP: 平均动脉压; LVEDP: 左室舒张末期压; LVEDD: 舒张末期左室内径; LVESD: 收缩末期左室内径; FS: 左室短轴收缩率。与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

2.3 血流动力学参数

各组大鼠在梗死后3d既出现LVEDP的升高,梗死后28d升高更显著,提示出现左室功能不全。依那普利与BNP可抑制梗死后LVEDP的升高(分别降低33.0%和45.8%, $P < 0.05$; 表1)

2.4 超声心动图

在不同时间点,心肌梗死各组的超声心动图指标与假手术组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),表现为心脏扩大,心功能减退。28d时,依那普利组和脑钠肽组的超声心动图指标优于对照组,LVESD,LVEDD和FS值的改善均有统计学意义($P < 0.05$; 表1)

2.5 心肌胶原含量测定

采用 Mallory 三色法染色和免疫组化法测定大鼠胶原容量百分比和 I 型胶原和 III 型胶原含量。各组大鼠梗死区 CVF 差异无统计学意义。在非梗死区,梗死后 28 d,对照组的 CVF, I 型胶原和 III 型胶原含量均明显高于假手术组 ($P < 0.05$),依那普利组和脑钠肽组的 CVF 及 I 型胶原含量均较对照组明显减少[CVF: 对照组(10.36 ± 2.37)%,依那普利组(6.51 ± 0.69)%,脑钠肽组(6.34 ± 1.36)%, $P < 0.05$; I 型胶原: 对照组(6.85 ± 1.41)%,依那普利组(4.00 ± 0.86)%,脑钠肽组(3.74 ± 1.06)%, $P < 0.05$; 图 2]。

2.6 各组大鼠非梗死区心肌 Ang , cGMP 和 BNP 水平

酶联免疫吸附实验结果显示,心肌 Ang 水平在

梗死后 3d 显著升高($P < 0.05$),此后逐步下降,梗死后 3d 和 7d 时依那普利组的 Ang 浓度 (ng/mg 蛋白) 均较对照组下降,具有统计学意义[第 3 天: 对照组(784 ± 188),依那普利组(516 ± 96); 第 7 天: 对照组(629 ± 174),依那普利组(424 ± 142), $P < 0.05$; $P < 0.05$]。依那普利组和脑钠肽组的心肌 cGMP 水平 (pmol/mg 蛋白) 持续高于假手术组和对照组,并达到统计学差异[第 28 天: 假手术组(195 ± 59),对照组(217 ± 66),依那普利组(434 ± 108),脑钠肽组(468.42 ± 139.31), $P < 0.05$]。除假手术组外,各组的 BNP 水平在梗死后 3 天显著升高,此后逐渐下降,28 天时对照组和依那普利组恢复至基线水平。脑钠肽组的心肌 BNP ($\mu\text{g/mg}$ 蛋白) 水平持续升高,在 28 天时仍明显高于其余 3 组[假手术组(2.7 ± 0.7),对照组(2.8 ± 0.8),依那普利组(2.5 ± 0.6),脑钠肽组(5.7 ± 1.6), $P < 0.05$; 图 3]。

2.7 各组大鼠非梗死区心肌 MMP-2 和 MMP-9 含量

在梗死后早期(3, 7 天),各组大鼠非梗死区心肌金属蛋白酶(MMP-2 和 MMP-9)含量均出现不同程度升高($P < 0.05$),梗死后早期依那普利组的心肌金属蛋白酶含量低于心肌梗死对照组($P < 0.05$)。脑钠肽组大鼠非梗死区 MMP-2 和 MMP-9 含量与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$; 图 4)。

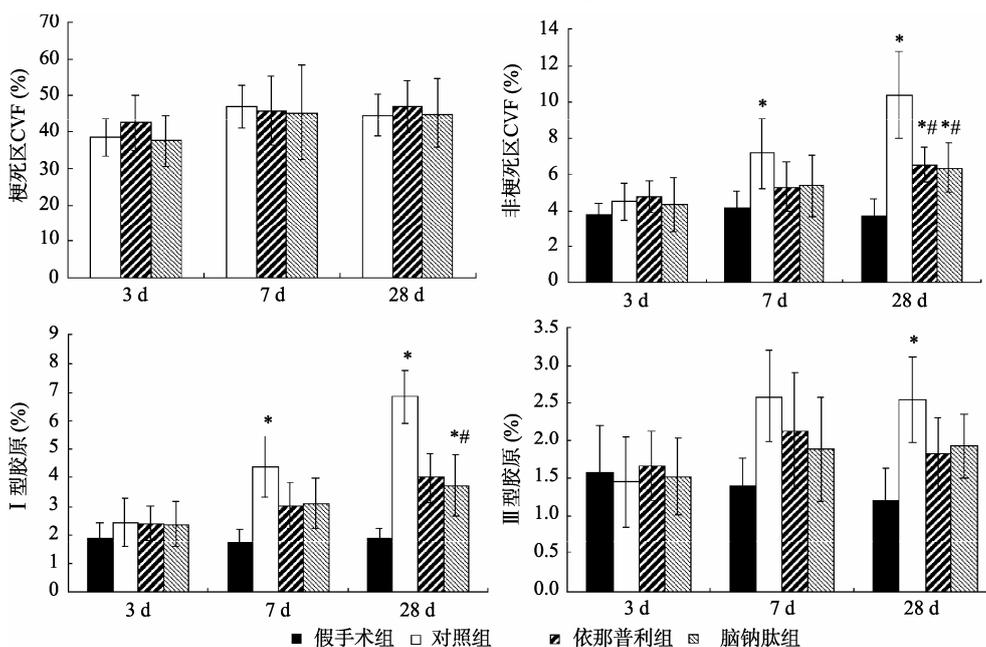


图 2 各组大鼠心肌胶原含量与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

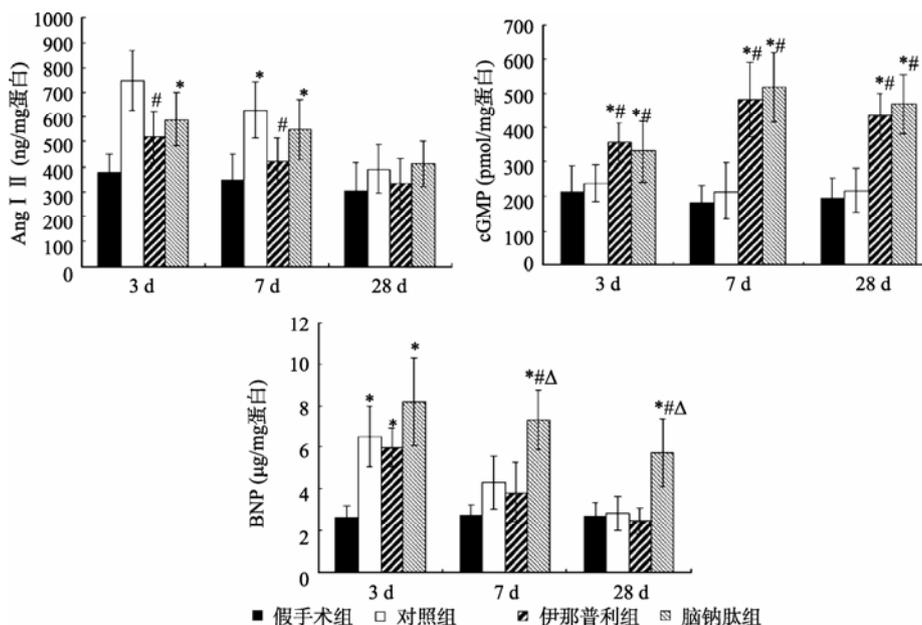


图3 各组大鼠非梗死区心肌 Ang II, cGMP 和 BNP 水平
与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$; 与依那普利组比较, $\Delta P < 0.05$

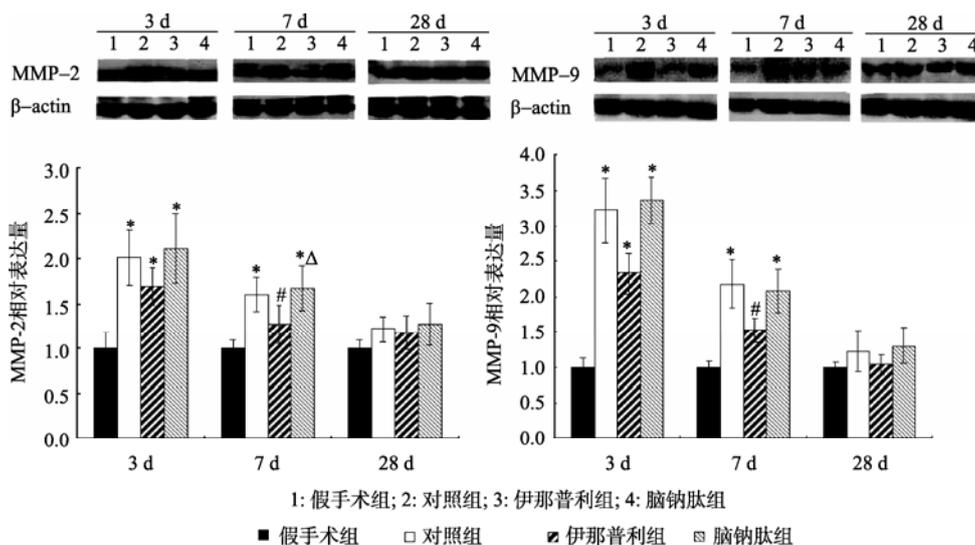


图4 各组大鼠非梗死区心肌 MMP-2 和 MMP-9 含量
与假手术组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$; 与依那普利组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

心肌梗死后的心室重构一直是心血管领域研究的热点, 尽管再灌注治疗的开展使得心肌梗死急性期的死亡率明显下降, 改善了心肌梗死的预后, 但仍有相当一部分患者在后期由于心室重构导致心脏扩大、心力衰竭。胶原网络重构与心肌梗死后心室重构、心功能减退密切相关, 心肌梗死早期梗死区首先表

现为胶原基质的增生性反应, 以大量的 I 型胶原构成的细小纤维填充修复, 后期又改建为 III 型胶原组成的粗大纤维, 以加强梗死区强度。但胶原的过度增生特别是 I 型胶原的增多, 增加了心肌的僵硬程度。胶原重构不仅发生于梗死区, 也表现在非梗死区的胶原累积。心肌梗死后非梗死区胶原的大量沉积, 使心肌组织僵硬程度增加, 导致心室收缩、舒张功能降低。这也是缺血性心肌病发生的重要机制之一。

3.1 BNP对心肌梗死后血流动力学、左室重构和心功能的影响

本研究结果显示,给予BNP和依那普利治疗后在梗死早期可出现平均动脉压的下降,但在后期仅依那普利存在降压作用。BNP和依那普利可抑制大鼠心肌梗死后的左室质量指数增加,降低左室舒张末压,并且有抑制梗死面积趋势,提示BNP有助于抑制心肌梗死后的心室重构,其作用与依那普利相当。超声心动图结果提示,心肌梗死后大鼠出现左室扩大,心功能减退。而给予BNP和依那普利持续治疗28天后其左室收缩末径大小和心脏收缩功能要优于对照组。

3.2 BNP对心肌梗死后胶原网络重构的影响

心肌梗死后的胶原沉积主要位于梗死区,但非梗死区也存在一定程度的胶原分泌增加。无论是依那普利还是BNP对于梗死区的胶原沉积均无影响,但两者都能够明显抑制心肌梗死后期非梗死区的胶原,特别是I型胶原的增生。这可能是BNP和ACEI改善梗死后心肌重构和心功能的重要因素。

丝裂原活化蛋白激酶(MARK)/胞外信号调节激酶(ERK)/MARK-ERK激酶(MEK)旁路和转化生长因子- β (TGF- β)/smad信号系统被认为是BNP抑制胶原沉积和心肌纤维化的重要机制。MEK/ERK旁路可阻遏TGF- β /smad信号系统,后者与心肌胶原沉积及纤维化密切相关。BNP可通过cGMP及其下游的蛋白激酶G(PKG)和MEK信号瀑布途径激活ERK,并由此抑制TGF- β 介导的心肌胶原沉积和纤维化^[18]。本研究观察到外源性BNP输注可导致心肌cGMP含量的增加,并抑制非梗死区心肌胶原沉积,推测心肌梗死后补充外源性脑钠肽可能通过cGMP-PKG-MEK/ERK-TGF- β /smad途径改善心肌胶原重构。

3.3 BNP对心肌梗死后心脏基质金属蛋白酶的影响

本研究结果显示,梗死后早期非梗死区心肌MMP-2和MMP-9含量明显升高,此后逐步下降,在28d时基本降至基线水平。依那普利可抑制梗死后早期心肌MMP-2和MMP-9表达的增加,而BNP对MMP-2和MMP-9并无明显影响。

MMPs是与左室重构密切相关的蛋白酶家族,MMP-2和MMP-9的升高与心室重构关系尤为密切,并可增加心脏破裂的发生率^[19]。既往的离体动物实验发现高浓度的BNP可增加基质金属蛋白酶

MMP-1, MMP-2和MMP-3的表达。而在过度表达BNP的转基因大鼠中,其心肌MMP-9表达高于普通大鼠,并可能与心脏破裂事件的增加相关。但是,离体实验诱导MMPs表达增加的BNP浓度(10^{-7} ~ 10^{-6} mol/L)远高于机体的生理和病理状况下的BNP水平,也高于BNP的治疗浓度,因此,离体实验的这一结论可能并不适用于临床。本研究发现,外源性BNP持续输注并不会增加非梗死区心肌MMPs的含量,也没有发现有心脏破裂现象,因此,在心肌梗死后再给予BNP治疗是安全且有益的。

心肌梗死后发生的早期和晚期心室重构可导致左室扩张和功能不全。MMPs、氧化应激、神经激素系统激活和胶原重构在心室重构过程中扮演了重要的角色。BNP作用于其中的2个环节:神经激素(reinin angiotensin system, RAS)系统激活和胶原重构。BNP可抑制RAS系统的激活,有文献报道抑制RAS系统是BNP作用于TGF- β /smad信号通路的机制^[20]。本研究中,BNP降低心肌Ang水平的作用不及依那普利,因此,抑制RAS系统可能不是BNP心脏保护作用的主要机制,cGMP-PKG-MEK/ERK-TGF- β /smad途径可能是更重要的作用机制。研究还发现,心肌梗死后早期非梗死区内源性BNP明显升高,但后期逐渐恢复至基线水平,而给予外源性BNP治疗能将心肌BNP浓度维持于较高水平,证实了心肌梗死后给予BNP治疗的必要性。

心肌梗死后早期非梗死区心肌的BNP水平明显升高,但后期逐渐恢复至基线水平,而给予外源性BNP治疗后能将心肌BNP浓度维持于较高水平。BNP主要通过cGMP-PKG-MEK/ERK-TGF- β /smad途径发挥其心脏保护作用,包括抑制心肌梗死后的心脏肥厚、心室扩大,改善心功能,减少非梗死区心肌胶原沉积。对非梗死区MMP-2和MMP-9的表达无明显影响。BNP对于心肌梗死后心室重构的抑制作用与依那普利相似。

【参考文献】

- [1] Voller H, Dietz R. Left ventricular remodeling: pathophysiological mechanisms and therapeutic recommendations[J]. Z Kardiol, 1999, 88(12): 982-990.
- [2] Kaikita K, Hayasaki T, Okuma T, et al. Targeted deletion of CC chemokine receptor 2 attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction[J]. Am J Pathol, 2004, 165(2): 439-447.
- [3] Hojo Y, Ikeda U, Ueno S, et al. Expression of matrix

- metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction[J]. *Jpn Circ J*, 2001, 65(2): 71-75.
- [4] Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodeling: where are the theories and trials leading us[J]? *Heart*, 2000, 83(1): 76-80.
- [5] 谢锦萍, 汪家瑞. 心肌梗死后心肌胶原重构的研究[J]. *医学综述*, 2002, 8(10): 587-588.
- [6] Sun Y, John Zhang JQ, Zhang J, *et al.* Cardiac remodeling by fibrous tissue after infarction in rats[J]. *J lab Clin Med*, 2000, 135(4): 316-323.
- [7] Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, *et al.* Vasorelaxing effects of atrial and brain natriuretic peptides on coronary circulation in heart failure[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276: H1935-1942.
- [8] Zellner C, Protter AA, Ko E, *et al.* Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(3 Pt 2): H1049-1057.
- [9] Michaels AD, Klein A, Madden JA, *et al.* Effects of intravenous nesiritide on human coronary vasomotor regulation and myocardial oxygen uptake[J]. *Circulation*, 2003, 107(21): 2697-2701.
- [10] D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, *et al.* B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts *via* KATP channel opening[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284(5): H1592-1600.
- [11] Ren B, Shen Y, Shao H, *et al.* Brain natriuretic peptide limits myocardial infarct size dependent of nitric oxide synthase in rats[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 377(1-2): 83-87.
- [12] Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia[J]. *Basic Res Cardiol*, 2004, 99(2): 90-93.
- [13] Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, *et al.* Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97(8): 4239-4244.
- [14] Hillock RJ, Frampton CM, Yandle TG, *et al.* B-type natriuretic peptide infusions in acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 2008, 94(5): 617-622.
- [15] Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, *et al.* Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases[J]. *Circ Res*, 2002, 91(12): 1127-1134.
- [16] Kawakami R, Saito Y, Kishimoto I, *et al.* Overexpression of brain natriuretic peptide facilitates neutrophil infiltration and cardiac matrix metalloproteinase-9 expression after acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 110(21): 3306-3312.
- [17] Selye H, Bajusz E, Grasso S, *et al.* Simple techniques for the surgical occlusion of coronary artery vessels in the rat[J]. *Angiology*, 1960, 11: 398-407.
- [18] Kapoun AM, Liang F, O'Young G, *et al.* B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation[J]. *Circ Res*, 2004, 94(4): 453-461.
- [19] Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, *et al.* Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure[J]? *Circ Res*, 2001, 89: 201-210.
- [20] He J, Chen Y, Huang Y, *et al.* Effect of long-term B-type natriuretic peptide treatment on left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 602(1): 132-137.

(编辑: 王雪萍)