

化,胶原的合成及沉积的增加,胶原分解的减少。松弛素通过调节以上几方面拮抗心肌纤维化。体外实验证明:人类重组松弛素(rhRLX)能够抑制 $TGF-\beta_1$ 或胰岛素样生长因子-I(IGF-I)、Ang II 刺激及高糖作用导致的心脏成纤维细胞的增殖,胶原的分泌和沉积^[3];松弛素作用于受 $TGF-\beta_1$ 或 Ang II 刺激的心脏成纤维细胞,可增加基质金属蛋白酶(MMPs)的表达和活性。体内实验证明:自发高血压大鼠和缺血性心肌损伤的大鼠经 rhRLX 治疗后心肌纤维化均受到抑制^[2,4];RLX 基因敲除小鼠心脏胶原含量和前胶原的表达都显著高于 RLX 未敲除的小鼠,这也反映 RLX 对胶原合成的抑制作用。RLX 增加乳猪心脏的 MMP-2 的活性^[5]。

二、松弛素改善动脉顺应性及血流动力学

RLX 最初是作为一种妊娠相关激素被人们发现。妊娠时高水平的松弛素可能与孕妇心排出量增高有关。杨艳瑞等^[6]的研究结果显示:妊娠期高血压患者血清松弛素浓度较正常孕妇明显降低,其血清中松弛素浓度与血压(收缩压、舒张压)升高的程度呈显著负相关。这说明血清中松弛素有强有力的血管扩张性,是影响妊娠期血压的一个重要因素。松弛素分泌不足和(或)松弛素受体敏感性的下降,可能是引起妊娠期高血压疾病重要原因之一。RLX 具有拮抗内皮素-1的作用,从而改善心力衰竭患者的血管阻力。

17 周龄的大鼠经 rhRLX $0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗 14 天后,其动脉的弹性蛋白比例增加,胶原比例减少,动脉弹性增加、顺应性增加^[7]。非妊娠的大鼠经 rhRLX 干预,其肾小动脉和肠系膜动脉的顺应性均增加,体循环的外周血管阻力降低,心排出量增加,提示 rhRLX 能够降低心脏的后负荷。Ang II 诱导的高血压大鼠和自发性高血压大鼠经 rhRLX 治疗后,外周血管阻力降低,心排出量和血管顺应性增加。

三、松弛素改善心力衰竭症状

RLX 对心脏有正性变时和变力作用。向心脏灌注松弛素可增加心率和心肌收缩力,并呈浓度依赖性。RLX 通过 PKC 途径影响心肌肌丝活动,从而增加心肌收缩力^[8]。在 Pre-RELAX-AHF 研究中,采用随机、双盲、对照、多中心方法,观察不同剂量 rhRLX 对急性心力衰竭患者症状和预后的影响,其结果:rhRLX 治疗组急性心力衰竭患者症状得到明显改善,60 天心血管病死率与对照组比较明显降低,而且 rhRLX 组未发生明显的不良反应^[9]。另外一项研究

结果显示:经 rhRLX $30\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、 $100\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 及 $960\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗 2 天后,急性心力衰竭患者肺动脉楔压明显降低, $960\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗组用药 2 天后,患者心功能指数上升^[10]。

四、松弛素促进心肌梗死后心肌再生及改善心肌梗死后心室重塑

Bonacchi 等^[11]对心肌梗死后 1 个月大鼠进行 C2C12 肌原细胞移植,移植后 2 个月评估心脏功能和心室重塑,其结果发现:与未携带 RLX 基因的 C2C12 肌原细胞移植的大鼠相比,接受携带 RLX 基因的 C2C12 肌原细胞移植的大鼠心功能明显得到改善、心脏僵硬度下降、心肌细胞凋亡减少、梗死组织内新生微血管数目增多。幼鼠幼稚的心肌细胞与野生型或能够分泌 RLX 骨骼肌细胞 C2C12 共同培养,分泌 RLX 的骨骼肌细胞 C2C12 能够促进心肌细胞的分化及增加细胞之间的连接^[12]。新近的一项研究表明,在心肌梗死急性期内给予 rhRLX 治疗,梗死部位的纤维性瘢痕缩小,非梗死部位的心肌纤维化得到抑制,而心脏破裂的风险不增加^[13]。

五、松弛素抑制炎症反应

RLX 可以改善早期炎症反应过程中血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的上调,继而减少单核细胞和内皮细胞的连接,达到抑制炎症反应的目的,因此 RLX 可能能够防治动脉粥样硬化^[14]。离体冠状动脉内皮细胞和中性粒细胞共同培养,在 rhRLX 的作用下中性粒细胞的黏附减少,内皮细胞黏附分子表达也减少。利用猪缺血再灌注模型, rhRLX 呈剂量依赖的减轻心肌损伤;减少心肌细胞凋亡和坏死;改善心肌的收缩功能;减少氧自由基对心肌的损伤和抑制中性粒细胞的聚集,降低血循环中组胺浓度及减少巨噬细胞的崩解^[15]。经 RLX 预处理的缺血再灌注大鼠的中性粒细胞聚集的标志物髓过氧化物酶的活性降低,心肌缺血损伤面积变小。

六、松弛素与糖尿病病理状态下心脏的关系

糖尿病为冠心病的等危症。临床和流行病学研究显示,糖尿病人群中心肌梗死及继发性心力衰竭的发生率明显增加。RLX 的结构与胰岛素和胰岛素样生长因子有很大的同源性,在分子进化上可能来自同一祖基因。在糖尿病状态下,患者的一些病理状态也与 RLX 存在相关性。RLX 的升高与糖尿病患者的纤维蛋白原升高相关,因此 RLX 发挥对糖尿病患者的保护作用。经降糖治疗,糖尿病男性 RLX 水平随 VEGF 的升高而升高,RLX 可能通过 VEGF 达到 RLX 对糖

尿病男性发挥保护作用。急性心肌梗死患者血浆 RLX 和空腹血糖存在正相关^[16]。糖尿病女性患者血浆中的 RLX 与胰岛素的敏感性呈正相关,与胰岛 β 细胞的功能呈负相关^[17]。俄罗斯的一项研究结果提示:在胰岛素作用下降的情况下,RLX 可能发挥替代作用。已经有研究证实,糖尿病大鼠经 rhRLX 治疗后,其心肌纤维化减轻,心脏僵硬度下降,心脏舒张功能得到改善^[18]。体外研究证实 rhRLX 能够抑制高糖环境下培养的心脏成纤维细胞的增殖和胶原的合成。以上结果提示 rhRLX 能够改善糖尿病病理状态下心脏结构和功能的变化。腹腔或脑室内注射人类松弛素-2 后,大鼠摄食和摄水量均减少。而减少能量摄入是治疗糖尿病的措施之一^[19]。

七、展 望

综上所述,松弛素具有多方面心血管保护作用,包括:拮抗心肌纤维化,改善血流动力学状态,促进心肌再生,抑制炎症反应的作用。根据以上所提及的大量实验及临床研究结果,从理论上估计松弛素能够改善心室重塑。心室重塑是多种心脏疾病最终的心脏病理表现,并且是导致心力衰竭的主要因素之一。松弛素是否能够改善心肌梗死后的晚期心室重塑,以及急性心肌梗死后松弛素的最佳干预时间(最大改善梗死后心室重塑而不影响梗死瘢痕的愈合);松弛素是否能够逆转心肌病患者的心脏结构和功能的异常;松弛素是否自身或者协同其他降压药发挥降压作用及保护靶器官;松弛素能否在复杂的病理环境下,如糖尿病合并心脏病,发挥强大的心脏保护作用,这些仍需要实验研究确定。目前对松弛素发挥心脏保护作用的细胞信号传导途径仍知之甚少。这也需要实验证实。研究松弛素发挥心脏保护的根本机制及推动松弛素向临床应用转化可能为临床治疗心力衰竭提供一条新的途径。

参考文献

- Gedikli O, Yilmaz H, Kiris A, *et al.* Circulating levels of relaxin and its relation to cardiovascular function in patients with hypertension [J]. *Blood Press*, 2009, 18(1-2): 68-73
- Zhang J, Qi YF, Tang CS, *et al.* Effect of relaxin on myocardial ischemia injury induced by isoproterenol [J]. *Peptides*, 2005, 26(9): 1632-1639
- Wang P, Li HW, Wang YP, *et al.* Effects of recombinant human relaxin upon proliferation of cardiac fibroblast and synthesis of collagen under high glucose condition [J]. *Journal of endocrinological investigation*, 2009, 32(3): 242-247
- Lekgabe ED, Kiriazis H, Zhao C, *et al.* Relaxin reverses cardiac and renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*,

- 2005, 46(2): 412-418
- Ho TY, Dilts MA, Bartol FF, *et al.* Relaxin promotes matrix metalloproteinase-2 and decreases Wnt/ β -catenin expression in the neonatal porcine heart [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1160: 287-288
- 杨艳瑞, 张鹏举, 李晓红, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清松弛素浓度的变化及其临床意义 [J]. *临床荟萃*, 2008, 23(8): 583-584
- Xu Q, Chakravorty A, Bathgate RA, *et al.* Relaxin therapy reverses large artery remodeling and improves arterial compliance in senescent spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1260-1266
- Shaw EE, Wood P, Kulpa J, *et al.* Relaxin alters cardiac myofilament function through a PKC-dependent pathway [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1): H29-36
- Teerlink JR, Metra M, Felker GM, *et al.* Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study [J]. *Lancet*, 2009, 373(9673): 1429-1439
- Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, *et al.* Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(3): 182-190
- Bonacchi M, Nistri S, Nanni C, *et al.* Functional and histopathological improvement of the post-infarcted rat heart upon myoblast grafting and relaxin therapy [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 269-277
- Formigli L, Francini F, Nistri S, *et al.* Skeletal myoblasts overexpressing relaxin improve differentiation and communication of primary murine cardiomyocyte cell cultures [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(2): 335-345
- Samuel CS, Cendrawan S, Gao XM, *et al.* Relaxin remodels fibrotic healing following myocardial infarction [J]. *Lab Invest*, 2011. [Epub ahead of print]
- Brecht A, Bartsch C, Baumann G, *et al.* Relaxin inhibits early steps in vascular inflammation [J]. *Regul Pept*, 2011, 166(1-3): 76-82
- Nistri S, Cinci L, Perna AM, *et al.* Relaxin induces mast cell inhibition and reduces ventricular arrhythmias in a swine model of acute myocardial infarction [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 57(1): 43-48
- 王萍, 李虹伟, 王宇朋, 等. 急性心肌梗死后早期血浆心肌纤维化相关指标的变化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(3): 472-475
- Barbara S, Maria G, Malgorzata S. Plasma relaxin concentration is related to β -cell function and insulin sensitivity in women with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008, 79(3): e1-3
- Samuel CS, Hewitson TD, Zhang Y, *et al.* Relaxin ameliorates fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(7): 3286-3293
- McGowan BM, Minnion JS, Murphy KG, *et al.* Central and peripheral administration of human relaxin-2 to adult male rats inhibits food intake [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(12): 1090-1096

(收稿: 2011-03-26)

(修回: 2011-04-25)

- identification of amino acid residues crucial for activity[J]. Mol Endocrinol, 2000,14(10):1525-1535
- 7 Mahata SK, *et al.* Desensitization of catecholamine release. The novel catecholamine release - inhibitory peptide catestatin (chromogranin a344-364) acts at the receptor to prevent nicotinic cholinergic tolerance[J]. J Biol Chem, 1999,274(5):2920-2928
- 8 Kruger P G, Mahata SK, Helle KB. Catestatin (CgA344-364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides[J]. Regul Pept, 2003,114(1):29-35
- 9 Helle KB, *et al.* The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(22):2863-286
- 10 Theurl M, *et al.* The neuropeptide catestatin acts as a novel angiogenic cytokine via a basic fibroblast growth factor - dependent mechanism. Circ Res, 2010,107(11):1326-1335
- 11 Guo X, Zhou C, Sun N. The neuropeptide catestatin promotes vascular smooth muscle cell proliferation through the Ca^{2+} - calcineurin - NFAT signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 407(4):807-812
- 12 Egger M, *et al.* Monocyte migration: a novel effect and signaling pathways of catestatin[J]. Eur J Pharmacol, 2008,598(1-3):104-111
- 13 Fung MM, *et al.* Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo[J]. Clin Exp Hypertens, 2010,32(5):278-287
- 14 O'Connor DT, *et al.* Early decline in the catecholamine release - inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension [J]. J Hypertens, 2002,20(7):1335-1345
- 15 Mahapatra NR, *et al.* Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog[J]. J Clin Invest, 2005,115(7):1942-1952
- 16 Mahata SK, *et al.* The catecholamine release - inhibitory "catestatin" fragment of chromogranin a: naturally occurring human variants with different potencies for multiple chromaffin cell nicotinic cholinergic responses[J]. Mol Pharmacol, 2004,66(5):1180-1191
- 17 Kennedy BP, *et al.* Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo[J]. Peptides, 1998,19(7):1241-1248
- 18 Angelone T, *et al.* The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism[J]. Endocrinology, 2008,149(10):4780-4793
- 19 Imbrogno S, *et al.* The catecholamine release - inhibitory peptide catestatin (chromogranin A344-363) modulates myocardial function in fish[J]. J Exp Biol, 2010,213(Pt 21):3636-3643
- 20 Penna C, *et al.* Catestatin improves post - ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart[J]. Cell Mol Neurobiol, 2010,30(8):1171-1179
- 21 Gao F, *et al.* Comparison of bisoprolol and carvedilol cardioprotection in a rabbit ischemia and reperfusion model[J]. Eur J Pharmacol, 2000,406(1):109-116
- 22 刘琳,等. 心力衰竭患者血浆儿茶酚胺水平及作用[J]. 放射免疫学杂志, 2009,22(4):393-396
- 23 Gayen JR, *et al.* Global disturbances in autonomic function yield cardiovascular instability and hypertension in the chromogranin a null mouse[J]. Endocrinology, 2009,150(11):5027-5035
- 24 Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010,299(6):R1538-1545

(收稿:2011-05-17)

(修回:2011-05-20)

松弛素对心脏的保护作用

王 萍 王宇朋 李虹伟

松弛素(relaxin,RLX)最初被认为是一种妊娠相关激素。近年来发现,RLX在非生殖系统(心脏、肾脏、神经系统等)发挥作用。RLX的表达在一些心脏病理状态下发生变化:心力衰竭患者血浆和心脏局部松弛素表达增加,并且和心力衰竭的程度呈正相关。

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心(王萍、李虹伟);干部保健中心(王宇朋)

通讯作者:李虹伟,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:mcw19656@yahoo.com.cn

自发性高血压大鼠心脏松弛素 mRNA 和蛋白水平显著升高。高血压患者血浆松弛素水平降低^[1]。在异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌缺血损伤模型中,心脏和血浆中松弛素水平明显升高^[2]。RLX通过拮抗心肌纤维化,改善心室重塑,改善血流动力学状态,降低心脏负荷,促进心肌再生,抑制炎症反应来发挥对心脏的保护作用。

一、松弛素拮抗心肌纤维化

心肌纤维化主要是由于成纤维细胞的增殖、活