DOI:10.16016/j.1000-5404.1

组织非特异性碱性磷酸酶与心肌梗死后心肌纤维化的相关性研究

王立友[1],雷韵祎[1],高　磊[1],程小成[1],蒋　丹[1],郭羽倩[1],覃　数[1],常广磊[1],张冬颖[1]　[1]实验研究中心 2;[2]Chongqing 400016

［摘要］ 目的 探讨组织非特异性碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,Akp2)与心肌梗死(myocardial infraction,MI)后心肌纤维化的关系。方法 收集2019年3—11月本院收治的46例急性心肌梗死患者为MI患者组,同期41例冠脉造影检查阴性患者为对照组,Akp2试剂盒测定血清Akp2活性,酶联免疫法测定血清I型前胶原羧基端肽(procollagen type I C-peptide,PICP)和III型前胶原氨基端肽(procollagen III N-terminal peptide,PIIINP)的含量。收集5例陈旧性心肌梗死患者的心肌样本,天狼星红染色检测心脏纤维化水平,免疫组化方法检测Akp2表达情况。10只8周龄C57BL/6J雄性小鼠随机分为假手术组和心肌梗死组,每组5只,心梗术后2周取心脏标本,Masson染色检测其胶原面积,免疫组化方法检测Akp2表达情况。结果 与对照组比较,MI患者组血清Akp2活性[(8.49±3.30)金氏单位/100 mL]显著增加($P<0.01$),血清PICP和PIIINP浓度均显著增加($P<0.01$);血清Akp2活性与PICP和PIIINP水平呈正相关($r=0.38$,$P<0.01$;$r=0.40$,$P<0.01$)。与MI患者心肌梗死远端比较,梗死边界区胶原沉积和Akp2表达均显著上调($P<0.01$)。与假手术组比较,心肌梗死组小鼠心脏胶原沉积显著增多($P<0.01$),Akp2表达增加($P<0.01$),且Akp2的表达与纤维分布区域一致。结论 Akp2与心肌梗死后心肌纤维化病理生理过程相关。

［关键词］ 组织非特异性碱性磷酸酶;心肌梗死;I型前胶原羧基端肽;III型前胶原氨基端肽
［中图法分类号］ R542　［文献标志码］ A

Correlation between Akp2 and myocardial fibrosis post myocardial infarction

[1]Chongqing 400016

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the relationship between alkaline phosphatase (Akp2) and myocardial fibrosis post myocardial infarction (MI). **Methods** Forty-six patients with acute MI were enrolled as the study group and forty-one patients with negative findings in coronary angiograms during the same period were collected as the control group. The serum Akp2 activity was detected by alkaline phosphatase kit. The concentration of PICP and PIIINP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Myocardial tissues were collected from five patients who died of myocardial infarction. Collagen fiber area of heart was detected by Sirius red staining and the expression of Akp2 was detected by immunohistochemistry. Ten 8-week-old male C57BL/6J mice were randomly divided into sham group and MI group with five mice in each group. Mice were sacrificed two weeks post MI, Collagen fiber area of heart was detected by Masson staining and the expression of Akp2 was detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with the control group, the serum Akp2 activity was increased in patients with myocardial infarction ($P<0.01$), the concentration of serum PICP and PIIINP in patients with myocardial infarction increased significantly ($P<0.01$, $P<0.01$). Moreover, the serum Akp2 activity was significantly correlated with the concentration of serum PICP and PIIINP (r=0.38, $P<0.01$, r=0.40, $P<0.01$). There was more collagen

［基金项目］ 国家自然科学基金面上项目(31800976,81970203);中国心血管健康联盟心血管健康研究院“进阶”研究基金项目(2018-CCA-AF-034, ky-2017-07-08)

［通信作者］ 张冬颖,E-mail:zhangdongying@hospital.cqmu.edu.cn

deposition in the infarct border area of remote myocardial infarction than in the distal infarct (*P<0.01*). The expression of Akp2 was increased in patients with myocardial infarction (*P<0.01*). Compared with the sham group, the expression of Akp2 and Collagen fiber area in MI group increased significantly (*P<0.01*, *P<0.01*). The expression of Akp2 was consistent with the distribution of fibroscar in MI group. **Conclusion** Akp2 is related to the pathophysiological process of myocardial fibrosis after myocardial infarction.

[**Key words**] Akp2; myocardial infarction; procollagen type I C-peptide; procollagen III N-terminal peptide

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (. 81970203, 31800976) and ACCESS Fund of China Heart House - China Cardiovascular Association (2018-CCA-AF-034, ky-2017-07-08) Corresponding author: ZHANG Dongying, E-mail: zhangdongying@hospital.cqmu.edu.cn

OI:10.16016/j.1000-5404.201912297

心肌纤维化(myocardial fibrosis,MF)是众多心血管疾病发生和发展的共同病理基础,与高血压性心脏病、冠心病、糖尿病心肌病等疾病密切相关,可导致心力衰竭、心律失常和心源性猝死等严重并发症,其本质是心脏细胞外基质重塑[1]。心肌梗死(myocardial infraction,MI)是导致心肌纤维化常见原因之一[2]。心内膜心肌活检组织病理学分析是目前用于评估心脏纤维化的金标准,因有创而较少开展[3]。血清I型前胶原羧基端肽(procollagen type I C-peptide, PICP)和III型前胶原氨基端肽(procollagen III N-terminal peptide, PIIINP)浓度与心内膜活检测定胶原体积分数关系密切,常作为心肌胶原代谢的循环分子标志物[4],目前多用于基础研究。寻找与心肌纤维化有关的其他生物标志物,对于评估心梗后心肌纤维化程度及预后具有积极意义。

组织非特异性碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, tissue non-specific,Akp2)是磷酸酶家族成员,广泛分布于机体各组织并发挥多种生物学作用[5]。Akp2通过水解焦磷酸盐至游离磷酸根,发挥骨质矿化作用[6]。近年来有研究证实,Akp2不仅促进成骨矿化[6]和血管病理性钙化[7],还可促进脂肪细胞[8]、神经元细胞[9]、血管平滑肌细胞[10]分化和代谢,但Akp2在心脏的作用目前并不清楚。有研究报道:血清Akp2升高与急性心梗患者远期死亡率相关,且增加新发心力衰竭风险,有学者认为这可能与Akp2加重血管钙化有关[11-12],而Akp2在心肌纤维化中的作用未见报道。本研究旨在探讨Akp2与心梗后心肌纤维化的关系,明确Akp2是否与心梗后心肌纤维化程度有关,探讨Akp2是否参与心梗后心肌病理重塑过程。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 收集2019年3—11月本院心血管内科收治的经冠状动脉造影证实的急性心肌梗死患者46例,其中男性39例,女性7例。对照组选择同期冠状动脉造影完全阴性患者41例,其中男性23例,女性18例。入选病例均获得患者及家属的知情同意;收集陈旧性心肌梗死死亡患者心肌样本5例。本研究所有内容均通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的审查批准。排除标准:严重肝/肾功能不全、慢性阻塞性肺病、恶性肿瘤、重度感染、房颤、瓣膜疾病、先天性心脏病等其他心脏疾病。记录所有患者的临床资料,包括一般情况和人口统计学指标如姓名、性别、年龄、体质量指数(body mass index,BMI)、血压,疾病史(高血压史、糖尿病史),烟酒史,肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白I(Hs-cTnt),左室射血分数(EF%),冠状动脉造影结果,生化指标包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Crea)等。

1.1.2 实验动物及分组 10只8周龄健康SPF级C57BL/6J雄性小鼠,质量(24±1)g,购自重庆医科大学实验动物中心[动物合格证号:SCXK(渝)2018—0003],随机分为假手术组和心肌梗死组,每组5只,假手术组只穿针不结扎冠状动脉,心肌梗死组结扎冠状动脉前降支。

1.1.3 器材与试剂 酶标仪(芬兰Thermo公司),高速离心机(美国Sigma公司),碱性磷酸酶测定试剂盒(A059-2,南京建成生物工程研究所有限公司)。人I型前胶原羧基端肽(PICP)和人III型前胶原肽N端肽(PIIINP)酶联免疫分析试剂盒(MB-4130A, MB-4123A,江苏酶标生物科技有限公司)。Akp2抗体(Abcam公司,ab108337)。天狼星红染色液(G1470,索

莱宝),Masson染色试剂(武汉塞维尔生物公司)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者在心肌梗死后第7天留取外周静脉血,促凝管分离血清(1500×g,离心10 min),样本冻存于-80℃超低温冰箱。

1.2.2 血清Akp2活性测定 操作步骤按碱性磷酸酶试剂盒说明进行。

1.2.3 PICP和PIIINP测定 采用酶联免疫法(ELISA)定量血清PICP和PIIINP浓度,操作步骤按试剂盒说明进行。

1.2.4 小鼠心肌梗死模型构建 参考已建立的方法[13]稍作改进。小鼠以1%戊巴比妥钠50 mg/kg经腹腔注射麻醉,固定后局部备皮消毒,经口无创气管插管,连接小动物呼吸机,呼吸稳定后打开胸腔暴露心脏,以左心耳下缘水平线为标志,在线下2 mm处用8-0 Prolene缝线从右向左缓慢结扎小鼠冠状动脉前降支,结扎后可见左心室前壁颜色由鲜红变为暗紫至苍白色,活动减弱且心电图ST段明显抬高提示建模成功,然后逐层缝合胸部皮下组织和皮肤,待小鼠恢复自主呼吸后撤除呼吸机,拔除气管插管。心梗术后2周处死小鼠,留取心肌组织标本。

1.2.5 免疫组织化学 心肌梗死患者和小鼠心脏标本石蜡包埋后切片,切片常规脱蜡至水,余操作步骤按中山金桥(PV-9000)试剂盒说明进行。

1.2.6 天狼星红染色 人心脏组织切片脱蜡至水,天狼星红染色液滴染1 h,稍冲洗后苏木精染核1 min,流水冲洗10 min,常规脱水、透明、封片,择期拍照。

1.2.7 Masson染色 小鼠心脏组织切片脱蜡至水,重铬酸钾染色,铁苏木素染色,丽春红酸性品红染色,磷钼酸染色,苯胺蓝染色,1%冰醋酸分化,常规脱水、透明、封片,择期拍照。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件。计量资料正态分布时数据以x±s表示;偏态分布时以中位数(Q1-Q3)表示;两组比较采用t检验(正态分布)或*Mann-Whitney U*检验(非正态分布);计数资料以例(%)表示,两组间比较采用$\chi 2$检验。相关性使用Spearman相关分析。双侧检验,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与心肌梗死组患者基线资料比较

两组年龄、BMI、高血压史、EF、HDL-C、TC及Crea差异无统计学意义($P>0.05$),MI组男性及吸烟比例更高。与对照组比较,MI组TG和LDL-C差异均有统计学意义($P<0.05$),MI组Hs-cTnt、CK-MB、ALT及AST差异均有统计学意义($P<0.01$),具体见表1。

2.2 心肌梗死患者血清Akp2、PICP和PIIINP表达水平

MI组患者血清Akp2活性为(8.49±3.30)金氏单位/100 mL,显著高于对照组的(6.20±2.95)金氏单位/100 mL($P<0.01$,图1A)。MI组血清PICP浓度为63.86(42.07~87.68) g/L,对照组为31.75(26.41~46.49) g/L;MI组血清PIIINP浓度为1.75(1.35~2.27) g/L,对照组为1.37(1.13~1.72) g/L,MI组血清PICP和PIIINP浓度均较对照组显著增加($P<0.01$,图1B、C)。

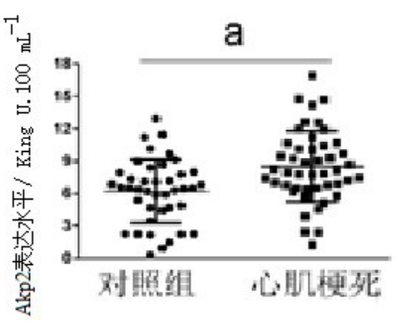


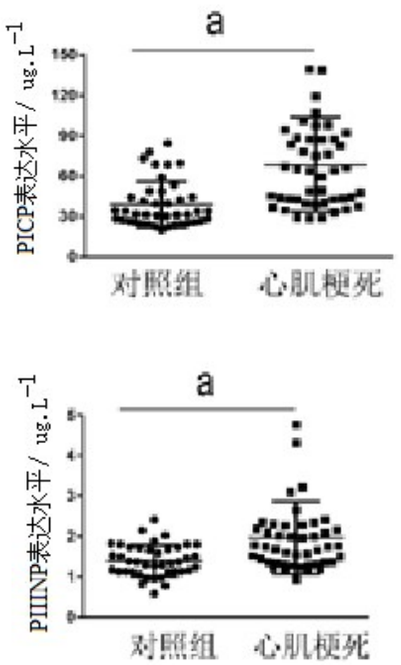
表1 试验对象的基线临床资料对比

分组	n	男性/女性	年龄/岁	BMI/Kg.m^{-2})	吸烟史/例(%)	高血压史/例(%)	2型糖尿病/例(%)
对照组	41	23/18	66±12	23.50±2.87	20(48.8%)	23(56.1%)	8(19.5%)
心梗组	46	39/7 [a]	63±12	23.47±3.07	34(73.9%) [a]	24(52.2%)	18(39.1%) [a]

EF(%)	HDL-C/mmol.L^{-1}	LDL-C/mmol.L^{-1}	TC/mmol.L^{-1}	TG/mmol.L^{-1}
57.00±10.63	1.24(1.00-1.40)	2.29±0.90	3.82±0.99	1.00(0.80-1.24)
54.52±7.56	1.03(0.92-1.24)	2.74±0.84 [a]	4.22±1.01	1.63(0.99-2.10) [a]

CK-MB/ng.mL^{-1}	Hs-cTnt/ng.mL^{-1}	ALT/U.L^{-1}	AST/U.L^{-1}	Crea/ mol.L^{-1}
3.66±0.97	0.04(0.02-0.07)	19(14-24)	20(16-23)	78.51±25.43
7.15±2.09 [b]	0.16(0.13-0.22) [b]	28(19-41) [b]	25(18-46) [b]	79.06±20.7

ABC

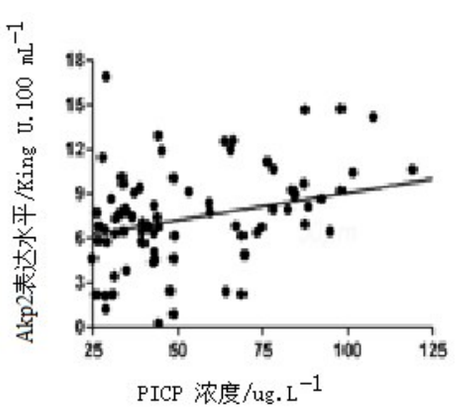


A：Akp2表达水平；B：PICP表达水平；C：PIIINP表达水平；a：*P*< 0.01，与对照组相比

图1心肌梗死患者血清Akp2、PICP以及PIIINP浓度差异

2.3 血清Akp2水平与PICP及PIIINP的相关性分析

根据相关性分析显示，血清中Akp2活性水平与PICP浓度呈正相关（r=0.38，*P<0.01*，图2A），血清中Akp2活性水平与PIIINP呈正相关（r=0.40，*P<0.01*，图2B）。



A B

A：血清Akp2与PICP的相关性；B：血清Akp2与PIIINP的相关性

图2 血清Akp2活性水平与PICP及PIIINP的相关性分析

2.4 心肌梗死患者心肌组织中胶原沉积和Akp2表达水平

陈旧性心肌梗死患者心肌梗死边界区较梗死远端胶原沉积更多（*P*<0.01，图3），心肌组织边界区Akp2表达增加（*P*<0.01，图3），Akp2的表达与纤维分布区域一致。

2.5 小鼠心肌组织中胶原沉积和Akp2表达水平

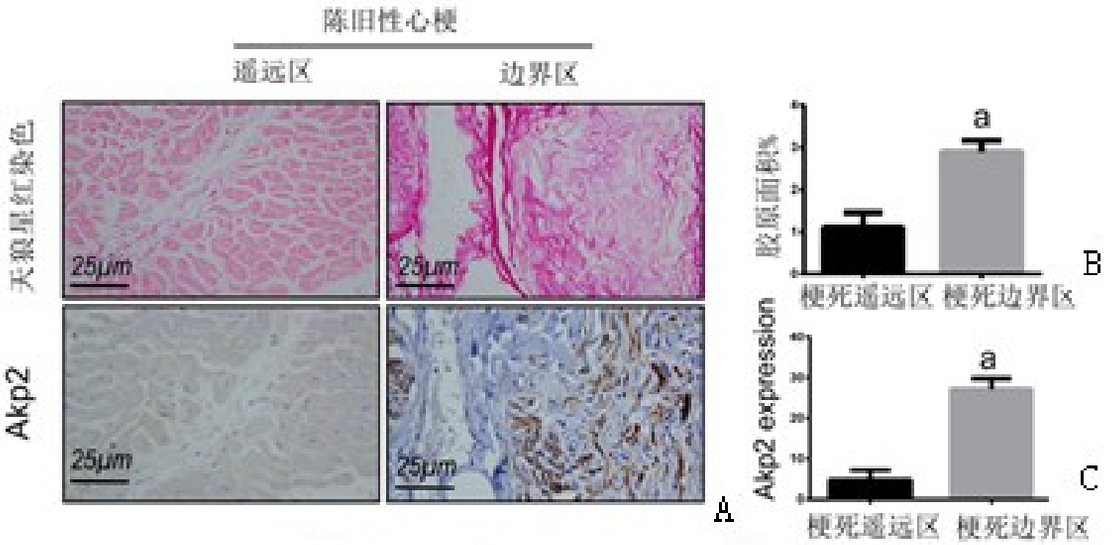
小鼠心肌梗死组较假手术组胶原显著增多（*P*<0.01，图4），心肌梗死组Akp2表达增加（*P*<0.01，图4），Akp2的表达与纤维分布区域一致。

3 讨论

Akp2是一组具有底物特异性的水解同工酶，在碱性环境中能水解众多磷酸单酯化合物，其酶学性质已经得到广泛研究[5,14]。近期有研究发现Akp2在动脉粥样硬化、心肌肥大及血管钙化等病理生理过程中发挥作用[15-16]，但Akp2是否参与心梗后心肌纤维化未见报道。本研究旨在探讨Akp2与心肌梗死后心肌纤维化的关系。

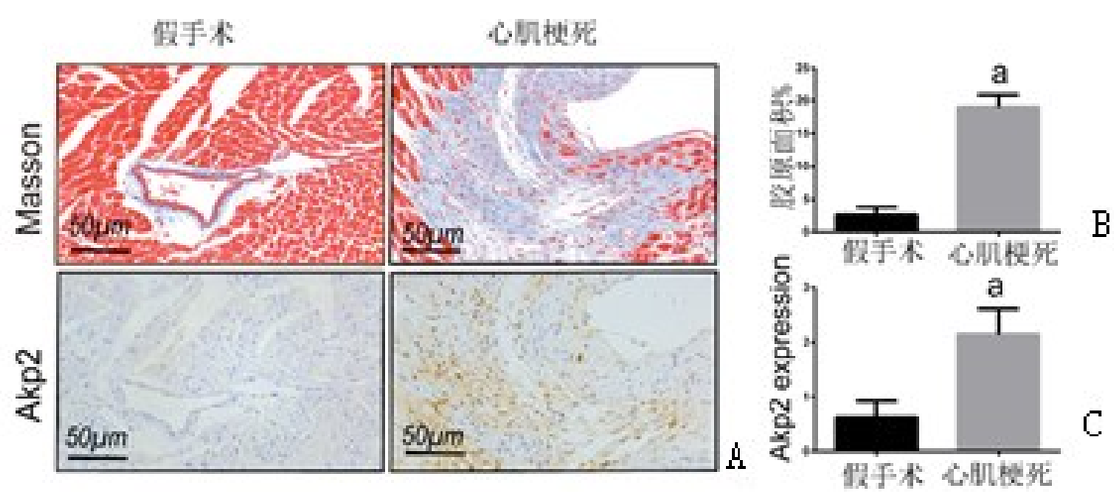
为了明确心肌梗死患者心梗后Akp2变化情况，本研究对比心肌梗死患者及冠脉阴性患者血清中Akp2活性水平，结果显示MI组患者血清中Akp2水平高于对照组。

胶原蛋白在心肌组织的表达主要由I型、III型胶原组成，并分别来源于各自的前胶原，在前胶原向胶原转化的过程中各自释放出特异的PICP和PIIINP[17]。心肌梗死后，局部缺血缺氧导致大量心肌细胞死亡，伴随心脏成纤维细胞活化增殖，表型转变形成肌成纤维细胞，后者首先在细胞内合成前胶原，再分泌到细胞外转换为胶原纤维，最初为III型胶原，梗死后愈合过程中逐渐被I型胶原代替[18]。研究表明，PICP和PIIINP常分别作为I型胶原和III型胶原代谢生物标志物[3][4][19]。我们发现心梗一周后循环PICP及PIIINP显著升高，这与



A:天狼星红及免疫组化染色的心肌梗死患者心肌组织病理表现,B:胶原面积比较,C: Akp2表达水平比较;a:*P*<0.01,与梗死遥远区比较

图3 心肌梗死患者心肌组织胶原沉积和Akp2表达水平



A:Masson及免疫组化染色的心肌梗死小鼠类心肌组织病理表现,B:胶原面积比较,C: Akp2表达水平比较;a:*P*<0.01,与假手术组比较

图4 心肌梗死后小鼠心肌组织中胶原沉积和Akp2表达水平

前人报道结果一致[20]。目前尚无关于MI患者血清Akp2水平与心肌胶原代谢之间相关性的研究。我们对心梗组患者血清Akp2活性水平与PICP及PIIINP浓度进行相关性分析,结果显示心梗后血清Akp2活性与胶原代谢标志物PICP和PIIINP呈显著正相关,提示在心肌纤维化形成早期,Akp2可能参与心梗后胶原合成。

为进一步验证Akp2是否参与心肌纤维化胶原合成过程,我们收集了5例陈旧性心肌梗死患者心肌样本,分别检测其心肌梗死边界区和梗死远端胶原沉积情况以及Akp2表达情况。免疫组化结果显示:陈旧性心肌梗死患者心肌梗死边界区较梗死远端胶原沉积更多(*P*<0.01),心肌组织Akp2表达增加(*P*<0.01),Akp2的表达与陈旧性心梗的纤维瘢痕分布区域一致。我们发现心肌梗死患者心肌组织中Akp2表达增加,其组织分布与心梗后心肌纤维组织重叠,提示Akp2可能参与急性心梗后心肌纤维化过程。

为进一步深入探讨Akp2与心梗后心肌纤维化的关系,我们建立小鼠MI模型,结果显示心肌梗死组小鼠较假手术组小鼠心脏胶原显著增加(*P*<0.01),心肌

组织Akp2表达增加($P<0.01$),且Akp2的表达与心梗的纤维瘢痕分布区域一致,这与临床心梗患者心肌标本结果一致。至此,我们推断Akp2可能参与急性心梗后心肌纤维化过程,但Akp2参与心梗后心肌纤维化具体机制有待进一步研究。

综上所述,本研究发现心肌梗死患者血清Akp2水平高于对照组,且心肌梗死患者血清Akp2水平与PICP和PIIINP浓度呈正相关,提示Akp2可能与心梗后I型和III型胶原代谢有关,通过免疫组化及胶原沉积检测我们发现在人体和小鼠心梗后心脏组织中Akp2表达均增加,且其组织分布与心梗后心肌纤维组织重叠,因此,我们考虑Akp2可能与急性心梗后心肌纤维化的形成有关,但具体机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] WRITING GROUP MEMBERS, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4): e38-e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.

[2] Li X, Zhu L, Wang B, *et al*. Drugs and Targets in Fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2017, 8(11): 855. DOI: 10.3389/fphar.2017.00855.

[3] RICHARDS A M. Circulating biomarkers of cardiac fibrosis: do we have any and what use are they?[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(3): e003936. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003936.

[4] LÓPEZ B, GONZÁLEZ A, RAVASSA S, *et al*. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65 (22): 2449-2456. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.

[5] SHARMA U, PAL D, PRASAD R. Alkaline phosphatase: an overview[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(3): 269-278. DOI:10.1007/s12291-013-0408-y.

[6] MILLÁN J L. The role of phosphatases in the initiation of skeletal mineralization[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(4): 299-306. DOI:10.1007/s00223-012-9672-8.

[7] SHEEN C R, KUSS P, NARISAWA S, *et al*. Pathophysiological role of vascular smooth muscle alkaline phosphatase in medial artery calcification[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(5): 824-836. DOI:10.1002/jbmr.2420.

[8] HERNÁNDEZ-MOSQUEIRA C, VELEZ-DELVALLE C, KURI-HARCUCH W. Tissue alkaline phosphatase is involved in lipid metabolism and gene expression and secretion of adipokines in adipocytes [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850 (12): 2485-2496. DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.09.014.

[9] ARUN P, OGUNTAYO S, ALBERT S V, *et al*. Acute decrease in alkaline phosphatase after brain injury: a potential mechanism for tauopathy [J]. Neurosci Lett, 2015, 609: 152-158. DOI:10.1016/j.neulet.2015.10.036.

[10] FAKHRY M, ROSZKOWSKA M, BRIOLAY A, *et al*. TNAP stimulates vascular smooth muscle cell trans-differentiation into chondrocytes through calcium deposition and BMP-2 activation: Possible implication in atherosclerotic plaque stability[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863 (3): 643-653. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.12.003.

[11] OH P C, LEE K, KIM T H, *et al*. Prognostic impact of alkaline phosphatase measured at time of presentation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. PLoS One, 2017, 12 (2): e0171914. DOI: 10.1371/journal.pone.0171914.

[12] HAARHAUS M, BRANDENBURG V, KALANTAR-ZADEH K, *et al*. Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(7): 429-442. DOI:10.1038/nrneph.2017.60.

[13] UNSÖLD B, KAUL A, SBROGGIÒ M, *et al*. Melusin protects from cardiac rupture and improves functional remodelling after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2014, 101(1): 97-107. DOI:10.1093/cvr/cvt235.

[14] 曹宇, 王莉莉. 血管内皮细胞生长因子与碱性成纤维细胞生长因子联合应用对鼠牙周膜成纤维细胞增殖与碱性磷酸酶活性的影响[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(4): 580-585. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.04.015.
CAO Y, WANG L L. Effects of vascular endothelial growth factor combined with basic fibroblast growth factor on periodontal ligament fibroblast proliferation and alkaline phosphatase activity in rats[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2017, 21 (4): 580-585. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.04.015.[万方]

[15] RODIONOV R N, BEGMATOV H, JARZEBSKA N, *et al*. Homoarginine supplementation prevents left ventricular dilatation and preserves systolic function in a model of coronary artery disease [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8 (14): e012486. DOI:10.1161/JAHA.119.012486.

[16] YU T T, JIAO Y D, SONG J, *et al*. Prognostic impact of alkaline phosphatase for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome: a prospective cohort study in China[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e025648. DOI:10.1136/bmjopen-2018-025648.

[17] GYÖNGYÖSI M, WINKLER J, RAMOS I, *et al*. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside[J].

Eur J Heart Fail, 2017, 19(2): 177-191. DOI:10.1002/ejhf.696.

[18] BHATT A S, AMBROSY A P, VELAZQUEZ E J. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(8): 71. DOI:10.1007/s11886-017-0876-4.

[19] WANG F F, CHEN B X, YU H Y, *et al*. Correlation between growth differentiation factor-15 and collagen metabolism indicators in patients with myocardial infarction and heart failure[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(1): 88-93. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.002.

[20] RADOVAN J, VACLAV P, PETR W, *et al*. Changes of collagen metabolism predict the left ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2006, 293(1/2): 71-78. DOI:10.1007/s11010-006-2955-5.

(**收稿**:2019-12-31;**修回**:2020-03-09)

(编辑　邓强庭)