

基质金属蛋白酶及与心肌缺血再灌注损伤

范林¹综述, 吴黎明²审校

(福建医科大学附属协和医院 1. 心内科, 2. 急诊科; 福建省福州市)

[关键词] 病理学与病理生理学; 基质金属蛋白酶的作用; 综述; 心肌缺血再灌注损伤

[摘要] 基质金属蛋白酶是一类结构同源, 以酶原形式分泌并具降解细胞外基质功能的酶家族。近年来研究表明, 其在心肌缺血再灌注损伤过程中发挥重要的作用。给予基质金属蛋白酶抑制物可减轻心肌缺血再灌注损伤, 因此, 对其进一步的研究, 可能为临床治疗心肌梗死后溶栓、PTCA 术后、心脏移植等造成的缺血再灌注损伤提供新的思路。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是一类含锌的可降解细胞外基质中多种蛋白成份的内肽酶家族, 其细胞来源极其丰富, 可由正常组织细胞、炎症细胞及肿瘤细胞产生, 并且在许多生物活性物质, 如细胞因子、自由基和氧化型低密度脂蛋白等刺激下可异常表达, 参与多种病理生理过程, 如肿瘤的侵袭与转移、炎症、胚胎发育及心力衰竭^[1-5]等。近年来研究表明, MMP 与心肌缺血再灌注损伤有着密切关系, 本文就 MMP 及其与心肌缺血再灌注损伤的关系作一综述。

1 基质金属蛋白酶的结构、特点和分类

基质金属蛋白酶(MMP)是一个大家族, 尽管其在结构上具有同源性, 但其作用底物、细胞来源不尽相同, 它们均具有以下特点: ①能降解细胞外基质成份; ②以酶原形式分泌, 需激活才具备降解活性; ③均含有 Zn^{2+} 活化位点; ④需依赖 Ca^{2+} 来维持其稳定性; ⑤属于中性蛋白酶; ⑥能被内源性特异性组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)所抑制。其基本结构包括信号肽区, N-末端前肽区, 催化区, C-末端血红素蛋白结合样区以及铰链区。前肽区含有一 17-29 个氨基酸组成的疏水单序列区和一约 77-87 个氨基酸的序列, 在酶激活时被裂解。催化区含 Zn^{2+} 结合位点及至少一个 Ca^{2+} 结合位点。所有 MMP 均含有一个半胱氨酸开关, 可封闭或暴露活性中心 2 价金属阳离子, 并维持酶蛋白的稳定性。

目前根据底物和组织特异性不同, MMP 分为以下几类: ①胶原酶; ②明胶酶; ③间质溶素; ④膜型基质金属蛋白酶(Membrane Type-MMP, MT-MMP), 这类成员 C-末端有一穿膜结构域; ⑤其他类: 如基质裂素/MMP-7、金属弹力蛋白酶/

MMP-12 等, 有关此类成员的研究甚少。MMP 家族成员发展迅速, 迄今为止已有 20 多种被克隆出来或已被证实, 其中与心肌缺血再灌注损伤有关的主要有 MMP-1、MMP-2、MMP-9。MMP-1 主要降解 I、III 型胶原等, MMP-2 和-9 主要降解明胶和 IV 型胶原等。

2 基质金属蛋白酶的活性的调节

由于 MMP 一旦被激活, 就能够发挥降解细胞外基质成份的生物学作用, 从而引起疾病的发生与发展, 因此将其活性严格地控制在一定的程度下, 对维持机体的正常稳定状态具有重要的意义, 其调节分为 3 个水平: ①转录水平的调节; ②酶原活化的调节; ③内源性抑制剂 TIMP 的调节。

2.1 基质金属蛋白酶转录水平的调节

大多数 MMP 在正常的机体组织表达水平极低, 但在一定因素的刺激下, 可使其迅速上调, 现已证实多种细胞因子为 IL-1、IL-6、IL-8、INF α 、INF- γ 、G-CSF、EGF、PDGF、TGF- β 等^[6-8]均能在转录水平上调 MMP 的表达, 但这种调节会因许多因素的不同而异, 并且细胞因子对 MMP 的调节存在着协同作用^[9]。而同一种细胞因子对不同 MMP 的表达也可表现为不同的效应, 如 TGF- β 提高 MMP-2 和-9 的活性, 但却抑制 MMP-1 和-3 的合成。另外同一种细胞因子对不同细胞产生的同一种 MMP 的调节亦不同, INF- γ 增加角质细胞 MMP-1 的表达, 但降低巨噬细胞和成纤维细胞 MMP-1 的表达^[10]。然而, 目前细胞因子调节 MMP 表达的机制仍不清, 可能与某些信号传导途径有关, 如 MAPK 酪氨酸激酶途径^[11]、PI-3 激酶途径^[12]、ERK 信号途径^[13]等。

2.2 基质金属蛋白酶原(Pro-MMP)活化的调节

绝大多数 MMP mRNA 经翻译、修饰后以酶原形式分泌入细胞外基质中, 必须裂解去除前肽区才能被激活而具备生物学功能, 现已证实, 对纤溶酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶、舒血管素等, 均能使 Pro-MMP 活化, 其机制可能是通过水解 N-末端前肽区使催化区 Zn^{2+} 活化位点暴露。而且某些 MMP 可以激活另外一些 MMP, 这主要是 MT-MMP, 如 MT1-MMP 能激活 pro-MMP-2、pro-MMP-13。但 MT-MMP 激活 pro-

[收稿日期] 2003-09-29 [修回日期] 2004-02-25

[基金项目] 福建省医学创新基金(2003-CX-18)资助

[作者简介] 范林, 硕士研究生。吴黎明, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 急诊科主任, 主要从事冠心病和心律失常的临床与基础研究。

MMP 的机制至今知之甚少。

2.3 组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 对基质金属蛋白酶活性的调节

活化的 MMP 能被其天然抑制物 TIMP 所抑制, TIMP 广泛分布于组织和体液中, 现已发现 TIMP 家族成员有四种, 即 TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4。而且它们对 MMP 家族的某一成员具有一定程度的特异性。如: TIMP-1 几乎抑制所有的 MMP, 尤其是 MMP-9 的活性; TIMP-2 主要抑制 MMP-2 的活性; 而目前有关 TIMP-3 和 TIMP-4 的研究极少。TIMP 对 MMP 活性的调节主要在两个方面, 其一与 proMMP 共价结合直接抑制 MMP 的活化, 其二是与活化的 MMP 结合形成 1:1 复合体, 进而抑制其活性。并且 MMP/TIMP 之间存在一种微妙的平衡, 它们相互作用, 调节着细胞外基质成份的转化, 若 MMP/TIMP 比值升高, 导致 MMP 总体活性净增, 促使细胞外基质过度降解, 从而促进病变的发生发展^[14]。

3 基质金属蛋白酶与心肌缺血再灌注损伤

3.1 基质金属蛋白酶在心肌缺血再灌注损伤中的作用

心肌缺血再灌注损伤的作用机制极其复杂, 至今仍未完全明了, 主要是钙超载学说、自由基学说和中性粒细胞浸润学说占主导。近年来研究表明 MMP 参与了心肌缺血再灌注损伤, 从而使人们对心肌缺血再灌注损伤的机制在分子水平上有了更深的了解。而且也使得近年来对 MMP 在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究成为又一个新的热点。Cheung 等^[15]建立大鼠离体心脏缺血再灌注模型(全缺血 25 min, 复灌 30 min), 运用酶谱分析法分别在复灌 1、2、5、10、20 和 30 min 时检测冠状动脉漏出液中 MMP-2 的活性, 发现再灌注时冠状动脉漏出液中 pro-MMP-2 的释放明显增加, 于复灌 1 min 达到高峰, 并且 pro-MMP-2 的释放量与心功能之间呈明显的负相关 ($r = 0.99, P < 0.01$); 在灌流液中加入纯化的 MMP-2 可使缺血再灌注后心功能恶化, 而用含 MMP-2 抗体的灌流液灌注可对缺血再灌注心肌起保护作用; 用 MMP-2 特异性抑制剂菲洛林后可降低 MMP-2 的释放及改善心功能, 并呈浓度依赖性。这种 MMP-2 造成的缺血再灌注后急性心肌功能的损害可能与其降解了细肌丝中肌钙蛋白 I (TnI) 有关^[16]。然而 Carl 等^[17]通过结扎猪左前降支 6 h 并再灌注 3 h 进行研究时发现, 缺血区心肌 MMP-2 活性没有改变, 且用免疫组织化学法亦未检测到其阳性表达, 其原因可能与动物模型和/或缺血再灌注的时间长短的不同有关, 但缺血区心肌 MMP-1 和-9 的活性(酶谱分析法)和表达(免疫组织化学法)较非缺血区心肌明显增加。另有发现异种移植心脏中 MMP-2 活性明显增高并伴有层粘连蛋白、IV 型胶原的降解增加, 但 pro-MMP-2 的表达水平并没有明显改变, 而同种移植心脏中 MMP-2 明显低于异种移植心脏, 层粘连蛋白和 IV 型胶原的降解也比较少, 以 MMP 抑制剂巴司司他处理异种移植心脏后, MMP-2 和层粘连蛋白、IV 型胶原的降解均显著减少^[18]。认为异种移植心脏 MMP-2 的活性明显增高, 使得心肌细胞外基质中的层粘连蛋白、IV 型胶原降解增加, 从而导致缺血再灌注损伤, 其机制可能是异种移植心脏

的宿主排斥反应引起 Pro-MMP 的激活。Chen 等^[19]对大鼠在体心脏进行缺血再灌注处理(缺血 1 h, 再灌注 1 h)后, 血清 MMP-1 的含量明显增高, 但用重组 TGF- β 1 预处理后, 大鼠心功能明显好转, 心梗面积减小, 同时降低了 MMP-1 含量。Wang 等^[20]用过氧亚硝酸盐 (ONOO-) 注入 SD 大鼠离体缺血再灌注心脏, 结果发现 10 min 后 ProMMP-2 的释放量迅速增加, 并伴有心功能的持续恶化, 而用 MMP 抑制剂 PD-166793 注入心脏后, 明显改善了由于 ONOO- 造成的心功能损害, 而且 MMP-2 的活性也显著降低, 说明自由基对缺血再灌注心肌的损伤至少部分是通过激活 MMP 来介导的。同样中性粒细胞也可以介导心肌缺血再灌注过程中 MMP 的释放与激活。Lindsey 等^[21]建立犬在体缺血再灌注模型(缺血 1 h, 再灌注 5 天)并收集心脏淋巴液, 用免疫细胞化学法检测淋巴液中 MMP-9 和中性粒细胞的阳性率发现在整个实验过程中 MMP-9 的变化趋势和中性粒细胞几乎一致, 两者之间呈明显正相关 ($r = 0.81, P < 0.001$), 并用明胶酶谱分析法测定淋巴液中 MMP-9 的变化, 结果发现心肌缺血再灌注后 pro-MMP-9 的水平明显增高, 说明 MMP-9 可能是心脏淋巴液中的中性粒细胞所分泌; 为证实 MMP-9 是被中性粒细胞所激活, 将心肌组织冰冻切片用荧光素标记的明胶孵育后以双重免疫荧光组织化学法检测发现缺血再灌注心肌 MMP-9 的阳性细胞明显多于假手术组和非缺血对照组, 并主要位于中性粒细胞聚集的部位, 提示 MMP-9 可能是在心肌组织中被中性粒细胞激活, 但中性粒细胞是如何激活 MMP-9 目前尚不清楚。

不仅如此, 众多的临床研究也发现 MMP 与心肌缺血再灌注损伤有着密切的关系。Hojo 等^[22]对 47 名左冠状动脉狭窄并行经皮冠状动脉成形术 (PTCA) 的病人进行了研究, 发现行 PTCA 术后, 病人血浆 MMP-1、-2 的水平显著升高, TIMP-1 也升高, 但 TIMP-2 无明显改变, 而且 MMP-2/TIMP-2 的以及 MMP-2 活性显著增高, 认为由于 MMP-1、-2 活性和 MMP-2/TIMP-2 比值的增加造成 PTCA 术后的缺血再灌注损伤。1997 年 Hirohata 等^[23]研究了 13 名首次发生急性心肌梗死并使冠状动脉成功再通的病人血清 MMP-1 水平不同时间的改变, 结果发现冠状动脉再通后血清 MMP-1 的水平前 4 天较冠状动脉再通前低, 第 5 天开始升高并于第 14 天达到高峰; Shibata 等^[24]发现心肌梗死后冠状动脉再通的病人血清 MMP-1 水平显著增高, 并伴有再灌注损伤(如心律失常、胸痛、ST 段抬高), 提示 MMP-1 可能与再灌注损伤有关。上述研究结果提示: ①无论是动物实验(尽管 MMP 在不同动物实验中的表达时程不尽相同)抑或临床人体研究都说明 MMP 和/活 MMP/TIMPs 比值升高可能是心肌缺血再灌注损伤机制之一; ②中性粒细胞、自由基不仅可以直接造成缺血再灌注损伤, 而且分别能够通过分泌和/或激活 MMP 来介导; ③ MMP 参与这一过程可能受某些细胞因子的调节, 这有待于进一步的研究。

3.2 缺血再灌注损伤心肌中基质金属蛋白酶的分布与来源

心肌缺血再灌注损伤时 MMP 表达的位置尚不确定。文献^[17]报道, MMP-1 主要存在于正常心肌组织和非缺血区心肌的心内膜、心外膜、冠状动脉及其周围基质, 但心肌细胞没

有表达,而缺血区心肌 MMP-1 广泛分布于心肌细胞胞浆,且主要位于中三分之一的心肌层;然而非缺血区心肌 MMP-9 的阳性表达只存在于少数细胞,如心内膜、内皮下组织的细胞,这些细胞位于心肌细胞外间质中,可能是基质细胞或白细胞,在缺血区心肌中 MMP-9 的阳性表达明显增强,呈灶性分布于整个心肌组织,并位于心肌细胞之间的间质中,如血管外膜连接组织、血管内膜和小血管壁。Wang 等^[16]采用电镜免疫金标技术观察到大鼠离体心脏缺血再灌注处理后, MMP-2 主要表达于心肌细胞胞浆,并且其阳性免疫反应主要存在于心肌纤维的细肌丝和部分线粒体中,进一步用双重免疫荧光标记法研究发现, MMP-2 与 TnI 紧密结合并位于心肌细胞中,提示心肌缺血再灌注损伤过程中 MMP-2 的最终靶点可能是 TnI。然而心肌缺血再灌注损伤后 MMP 究竟来源何处,目前尚无定论,既往研究表明可能来源于三个方面:第一,可能是冠状动脉及其周围基质等部位纤维样细胞,再灌注后刺激血管内纤维细胞分泌或合成 MMP,并通过受损的血管壁浸入心肌细胞^[19,25];第二,可能是来自炎症细胞^[21,26],心肌缺血再灌注后刺激大量炎症细胞产生并浸润心肌组织,从而分泌并激活 MMP;第三,可能与某些细胞因子有关,现已证实心肌缺血再灌注早期可产生大量的细胞因子如 IL-1、TNF- α 等,这些细胞因子可诱导大量 MMP 的表达^[27]。

4 基质金属蛋白酶抑制性药物的研究

近年来众多研究表明,许多临床药物对 MMP 均有抑制作用。强力霉素是一种四环素类抗生素,可抑制心肌缺血再灌注时 MMP-2 的活性,同时改善心功能,并且强力霉素的浓度与心功能的改善呈正相关,即呈量效关系^[15],其机制可能是:①与 MMP 的活性中心结合,导致其构象改变,从而非选择性地阻断其活性;②通过干扰 MMP 活性必需的 Zn^{2+} 来发挥作用^[24]。ACE-I 类药物也可干扰 MMP 活性必需的 Zn^{2+} 或通过直接与 MMP 结合而抑制其活性。Reinhardt 等^[28]发现卡托普利、雷米普利在体外抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性,而赖诺普利在体外只抑制 MMP-9 的活性,对 MMP-2 无影响。Hayashidani 等^[30]通过结扎小鼠左冠状动脉造成心梗模型,观察 28 天发现氟伐他汀预处理组生存率明显高于对照组,且左室重构明显减轻,同时 MMP-2 和活性亦显著降低,认为氟伐他汀增加心梗后心力衰竭小鼠的生存率可能与其降低左室 MMP-2 和 13 的活性有关,因而推测长期应用氟伐他汀可能增加心衰病人远期生存率。尽管上述研究结果令人鼓舞,但仍有待人的在体研究加以证实。

5 小结

综上所述, MMP 家族种类繁多,其在各种病理生理过程中的调节机制极其复杂,与众多因素有关,并且这些因素对 MMP 的调节不是孤立的而是相互联系的。同时,由于心肌缺血再灌注损伤的机制也较为复杂,不同类型的 MMP 和 TIMP 在缺血再灌注心肌的表达存在着差异,因此,有关 MMP 与心肌缺血再灌注损伤基础方面的研究仍需作大量的工作。

另一方面,有关 MMP 抑制性药物的研究大多局限于体外或动物模型,而且目前有关 MMP 抑制性药物在心肌缺血再灌注损伤中的研究极少,因此,对心肌缺血再灌注损伤安全、有效、特异性和选择性 MMP 抑制性药物的研究也势在必行。相信随着研究的深入,可能为临床治疗心肌梗死后溶栓、PT-CA 术后,心脏移植等造成的心肌缺血再灌注损伤开辟广阔的前景。

【参考文献】

- [1] 刘虹彬,温进坤,韩梅. 氧化型低密度脂蛋白对大鼠血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 2 和 9 表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (1): 10-13
- [2] 周秀霞,温进坤,韩梅. 白细胞介素 1β 和肿瘤坏死因子 α 对血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 2 及骨桥蛋白基因表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7 (4): 292-295
- [3] 李飞雪,黄体钢,周丽娟. 活化淋巴细胞诱导人血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶表达. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (4): 300-303
- [4] 王长谦,黄定九,丁弘毅,谢秀兰,徐依敏,陈润芬. 肥厚心肌胶原及基质金属蛋白酶的活性变化. 基础医学与临床, 2000, 20 (2): 22-25
- [5] Bradham WS, Buzkurt B, Gurusalinghe H, Mann D, Spinale FG. TNF- α and myo-cardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. Am J Physiol, 2002, 282 (4): H1288-295
- [6] Carstensen D, Ulbricht N, Iacone A, Regenfus M, Salama A. Matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) is elevated during mobilization of peripheral blood progenitor cells by G-CSF. Transfusion, 2002, 42 (5): 588-596
- [7] Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. Exp Eye Res, 2001, 73(4): 449-459
- [8] Eichler W, Friedrichs U, Thies A, Tratz C, Wiedemann P. Modulation of matrix metalloproteinase and TIMP-1 expression by cytokines in human RPE cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43 (8): 2767-773
- [9] Corps AN, Harrall RL, Curry VA, Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1 β in human tendon-derived cells. Arthritis Rheum, 2002, 46 (11): 3034-040
- [10] Makela M, Salo T, Larjava H. MMP-9 from TNF- α -stimulated keratinocytes binds to cell membranes and type I collagen: a cause for extended matrix degradation in inflammation. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 253 (2): 325-335
- [11] Domeij H, Yucel-Lindberg T, Modeer T. Signal pathways involved in the production of MMP-1 and MMP-3 in human gingival fibroblasts. Eur J Oral Sci, 2002, 110 (4): 302-306
- [12] Esteve PO, Robledo O, Potworowski EFS, Pierre Y. Induced expression of MMP-9 in C6 glioma cells is inhibited by PDGF via a PI3-kinase-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296 (4): 864-869
- [13] Song L, Xu M, Lopes-Virella MF, Huang Y. Quercetin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells through extracellular signal-regulated kinase. Arch Biochem Biophys, 2001, 391 (1): 72-78
- [14] Schulze CJ, Wang W, Suarez-Pinzon WL, Sawicki J, Sawicki G, Schulz R. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial [correction of myocardial] ischemia-reperfusion injury. Circulation, 2003, 107(19): 2487-492
- [15] Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radomski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia reperfusion injury in heart. Circulation, 2000, 101 (15): 1833-839
- [16] Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, Dyck JR, Sawicki G, Schulz R. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. Circulation, 2002, 106 (12): 1543-549
- [17] Carl CD, Henrik W, Henning RA. Increased amounts of collagenase and gelatinase porcine myocardium following ischemia and reperfusion. Circulation, 1998, 7 (11): 1431-442

(下转第 366 页)

- [18] Falk V, Socol PM, Grunenfelder J, Hoyt G, Walther T, Robbins RC. Regulation of matrix metalloproteinases and effect of MMP-inhibition in heart transplant related reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, **22**(1): 53-58
- [19] Chen H, Li D, Saldeen T, Mehta JL. TGF-beta 1 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via inhibition of upregulation of MMP-1. *Am J Physiol*, 2003, **284** (5): H1612-617
- [20] Wang W, Sawicki G, Schulz R. Peroxynitrite-induced myocardial injury is mediated through matrix metalloproteinase-2. *Cardiovasc Res*, 2002, **53** (1): 165-174
- [21] Lindsey M, Wedin K, Brown MD, Keller C, Evans AJ, Smolen J, et al. Matrix-dependent mechanism of neutrophil mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation*, 2001, **103** (17): 2 181-187
- [22] Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Mizuno O, Fujikawa H, Shimada K. Matrix metalloproteinase expression in the coronary circulation induced by coronary angioplasty. *Athero- sclerosis*, 2002, **161** (1): 185-192
- [23] Hirohata S, Kusachi S, Murakami M, Murakami T, Sano I, Watanabe T, et al. Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of acute myocardial infarction. *Heart*, 1997, **78** (3): 278-284
- [24] Shibata M, Ueshima K, Harada M, Nakamura M, Hiramori K, Endo S, et al. Effect of magnesium sulfate pretreatment and significance of matrix metalloproteinase-1 and interleukin-6 levels in coronary reperfusion therapy for patients with myocardial infarction. *Angiology*, 1999, **50** (7): 573-582
- [25] Casscells W, Kimura H, Sanchez JA, Yu ZX, Ferrans VJ. Immunochemical study of fibronectin in experimental myocardial infarction. *Am J Pathol*, 1990, **137**: 801-810
- [26] Romanic AM, Harrison SM, Bao W, Burns-Kurtis CL, Pickering S, Gu J, et al. Myocardial protection from ischemic/reperfusion injury by targeted deletion of MMP-9. *Cardiovasc Res*, 2002, **54** (3): 495-498
- [27] Cawston W. Metalloproteinase inhibitors and the prevention of connective tissue breakdown. *Pharmacol Ther*, 1996, **70**: 163-182
- [28] Petrinec D, Liao S, Holmes DR, Reilly JM, Parks WC, Thompson RW. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vasc Surg*, 1996, **23** (2): 336-346
- [29] Reinhardt D, Sigusch HH, Hense J, Tyagi SC, Korfer R, Figulla HR. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart*, 2002, **88** (5): 525-530
- [30] Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*, 2002, **105** (7): 868-873