

本文引用: 施凯佳, 阮班展, 赵 鋈, 等. Furin 在心血管系统发育和心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 731-736. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.014.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0731-06

· 文献综述 ·

Furin 在心血管系统发育和心血管疾病中的研究进展

施凯佳¹, 阮班展¹, 赵 鋈¹, 揭 伟^{1,2}, 郭峻莉^{1,2}

(1. 海南医学院第一附属医院海南省热带心血管病研究重点实验室, 2. 海南医学院急救与创伤研究教育部重点实验室
中国医学科学院海岛急救医学创新单元(2019RU013), 海南省海口市 571199)

[关键词] Furin; 心血管系统发育; 心血管疾病

[摘要] 心血管系统发育与心血管疾病是极其复杂的过程。Furin 是一种内切蛋白酶, 参与心血管系统发育及心血管疾病的发生和发展过程, 具有重要的生物学功能。本文主要综述了 Furin 在心血管系统发育中的作用, 并探讨了 Furin 与心血管疾病的关系, 为预防和治疗各种心血管疾病提供了新的靶点。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Research progress of Furin in cardiovascular system development and cardiovascular diseases

SHI Kaijia¹, RUAN Banzhan¹, ZHAO Yun¹, JIE Wei^{1,2}, GUO Junli^{1,2}

(1. Hainan Provincial Key Laboratory for Tropical Cardiovascular Diseases Research, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China; 2. Key Laboratory of Emergency and Trauma of Ministry of Education Hainan Medical University & Research Unit of Island Emergency Medicine (2019RU013), Chinese Academy of Medical Sciences, Haikou, Hainan 571199, China)

[KEY WORDS] Furin; cardiovascular system development; cardiovascular diseases

[ABSTRACT] Cardiovascular system development and cardiovascular disease are extremely complex process. Furin is an endonuclease and plays an important role in the development of cardiovascular system and the occurrence and progression of cardiovascular diseases. In this paper, the role of Furin in cardiovascular system development and cardiovascular diseases was reviewed, and the relationship between Furin and cardiovascular diseases was explored, which provides a new target for the prevention and treatment of various cardiovascular diseases.

在胚胎发育过程中,心脏是第一个形成并发挥功能的器官。血管输送血液为全身组织器官提供营养并处理代谢产物,对机体发育及正常生理功能的维持有重要的作用。当前,心血管疾病已成为威胁全球公共卫生的主要因素之一。尽管对心血管疾病的防治方法已有很大进步,但仍然存在许多不足,有必要寻找新的策略来进行治疗或预防。Furin 是一种内切蛋白酶,不仅在心脏发育过程中起到关键作用,同时也参与了心血管疾病发生发展过程。本文综述了 Furin 在心脏发育和心血管疾病病理生理中的功能及作用机制,旨在为心血管疾病的防治提供新的思路。

1 Furin 蛋白的结构与活化

Furin 是哺乳动物体内一种蛋白水解酶,于 1989 年由 Fuller 等^[1]首次报道,其广泛表达于细胞膜至胞核等细胞器结构。Furin 可以裂解无活性的下游靶蛋白前体,进而生成有活性的蛋白产物,因位于猫科肉瘤癌基因(feline sarcoma oncogene, FES)的上游区域,其编码基因被称为 FURIN^[2]。另外, Furin 又称配对碱性氨基酸裂解酶(paired basic amino acid-cleaving enzyme, PACE),是一种类似枯草素的肽酶^[1]。Furin 是一种 I 型跨膜丝氨酸蛋白

[收稿日期] 2021-06-01

[修回日期] 2021-12-09

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-I2M-5-023)

[作者简介] 施凯佳,硕士研究生,研究方向为心血管疾病基础与转化,E-mail: KaijiaShi824@126.com。通信作者揭伟,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病基础与转化,E-mail: wei_jie@hainamc.edu.cn。

酶,为前蛋白转化酶(proprotein convertase,PC)家族的成员之一,由 794 个氨基酸组成,包括 N-端信号肽、前结构域、催化结构域、P-结构域及 C-端的跨膜结构域。Furin 优先识别下游靶蛋白的 R-X-K/R-R

基序进而进行切割,这种高度序列特异性切割对于激活许多 PC 底物是必需的^[3]。因此,Furin 蛋白酶作为药物靶标被广泛研究。有关人 Furin 基因的转录本及蛋白质基本信息见表 1。

表 1. 人 Furin 基因的转录本及蛋白质基本信息
Table 1. Basic information of human Furin gene's transcripts and proteins

Name	Transcript ID	bp	aa	Biotype	UniProt ID
FURIN-201	ENST00000268171. 8	4 247	794aa	Protein coding	A0A024RC70/P09958
FURIN-202	ENST00000558794. 1	844	216aa	Nonsense mediated decay	H0YNB5
FURIN-203	ENST00000560018. 1	421	—	Retained intron	—
FURIN-204	ENST00000610579. 4	4 191	794aa	Protein coding	A0A024RC70/P09958
FURIN-205	ENST00000618099. 4	4 345	794aa	Protein coding	A0A024RC70/P09958
FURIN-206	ENST00000680053. 1	4 287	794aa	Protein coding	A0A024RC70
FURIN-207	ENST00000680086. 1	1 378	—	Processed transcript	—
FURIN-208	ENST00000680687. 1	4 069	228aa	Nonsense mediated decay	—
FURIN-209	ENST00000681804. 1	4 189	234aa	Nonsense mediated decay	—
FURIN-210	ENST00000681865. 1	4 118	792aa	Protein coding	—

注:本表根据 Ensembl 网站内容整理。“—”表示数据未获得。

Furin 基因编码的前体蛋白由前肽和成熟的 Furin 组成,其活化依赖于前肽与成熟 Furin 的完全分离。并且此活化过程依赖于前肽的两次自剪切。第一次自剪切发生在内质网,被剪切下来的前肽与 Furin 结合成复合体,抑制 Furin 对内质网中其他前体蛋白的剪切作用^[4]。第二次剪切发生在高尔基体中,即复合体中前肽的内切割序列被识别并剪切。经两次自剪切后,前肽与 Furin 彻底分离,Furin 被活化,进而开始激活其他前体蛋白。

2 Furin 与心血管系统发育

Furin 作为一种分泌型 PC,将前体蛋白激活为生物活性形式,负责各种蛋白质前体的成熟,包括生长因子、转录因子、跨膜受体、内分泌激素和黏附分子。而这些潜在的底物分子多与心脏分化和发育有关。心脏祖细胞中 Furin 的缺失会导致胚胎死亡、主动脉和肺动脉的瓣口以及房室交界处发育异常^[5]。这些发育异常与心脏祖细胞增殖减少和过早分化有关。在大鼠胚胎第 10 天时心脏中的 Furin 具有高水平的表达^[6]。小鼠 Furin 基因敲除后第 11 天,因心脏腹壁关闭缺陷和血流动力学不足而导致小鼠胚胎死亡^[4]。心房钠尿肽前体(pro-atrial natriuretic peptide, pro-ANF)基因在小鼠胚胎第 8 天的心肌细胞中就已经开始表达,第 9 天达到高峰,随后逐渐下降^[7]。这种表

达的时序关系提示 Furin 可能剪切 pro-ANF。进一步研究证实 Furin 通过剪切 pro-ANF 的位点(RXXR)而产生成熟的 ANF^[8],而 ANF 缺陷将导致先天性心脏血管发育畸形。Nkx2.5 是心脏正常发育和心脏功能正常发挥必不可少的因子。在分化的心肌细胞中,缺失 Furin 会导致存活的成年突变小鼠的 PR 间期延长,这一表型与缺失 Nkx2.5 的小鼠和人类 Nkx2.5 突变体的表型是一致的^[5],从而间接证明了 Furin 在心血管发育过程中发挥了重要作用。此外,Furin 活化骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4)使其成熟对于主动脉、肺动脉的瓣口和房室间隔的形成是必需的^[9],反之,BMP4 不能被活化,则表现出小鼠心脏发育异常^[10]。非活性的骨形态发生蛋白 10 前体 (pro-bone morphogenetic protein 10, pro-BMP10)也需要 Furin 剪切来激活^[11],并且在胚胎发育 8.5 ~9.0 天时心脏中的 Furin 和 BMP10 mRNA 就已开始表达^[12]。无论是 Furin 敲除或者是 BMP10 缺陷均导致室壁发育不良、心室小梁缺失、心率显著降低和心脏环路形成失败,导致胚胎在发育 10.5 天时死亡^[12]。现将 Furin 剪切的参与心脏发育的关键因子总结于表 2。

3 Furin 与心血管系统疾病

3.1 Furin 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病变的形成

表 2. Furin 剪切参与心脏发育的关键因子

Table 2. Key factors involved in cardiac development that cleaved by Furin

Target molecule	References
ANF	[7]
NPs	[8]
chondromodulin-1	[13]
BMP2	[10]
BMP4	[14]
BMP7	[10]
BMP10	[11]
endothelin-1	[14]
daermomdeulni	[14]
TGF- β	[15]

注: BMP: 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein); TGF- β : 转化生长因子 β (transforming growth factor- β); NP: 钠尿肽 (natriuretic peptides); ANF: 心房钠尿肽 (atrial natriuretic factor); daermomdeulni: 肾上腺髓质素。

与动脉壁中细胞外基质、血管平滑肌细胞、脂质、巨噬细胞的积累等因素有关^[16]。在人类 As 病灶中, 血管平滑肌细胞、内皮细胞和单核细胞的 Furin 表达均增加^[17], 初步提示 Furin 是 As 病变形成的关键因子。基于功能实验发现, 无论是敲除还是过表达 Furin 均直接影响 As 小鼠的病情进展^[18]。机制上, 无论是 LDLR^{-/-} 高脂血症并发 As 小鼠模型还是颈动脉导管损伤重塑模型, Furin 的水平都与病变程度呈正相关, 并且在 LDLR^{-/-} 小鼠中, 当抑制 Furin 表达后能显著改善血管内皮细胞的晚期损伤^[19]。另外, 抑制 Furin 表达可抑制缺氧诱导的内皮细胞迁移, 并阻断 TGF- β 活化进而保护内皮不受损害^[20]。将内皮细胞中的 Furin 敲除可降低内皮素 1 (endothelin-1) 的分泌、核因子 κ B 活性、VCAM-1 和 MCP-1 的表达以及单核细胞内皮黏附和迁移^[21], 这些都表明减少或抑制 Furin 具有延缓 As 病程进展的作用。已知基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 表达升高易诱导 As 斑块破裂, 而 MMP-2 恰好是 Furin 的底物^[22]。因此, 抑制 Furin/MMP-2 轴可能是减缓 As 病变的潜在治疗策略。

3.2 Furin 与高血压病

一项全基因组关联研究中发现, 人 Furin 水平的降低与收缩压和舒张压的升高有关^[23], 初步从遗传学角度提示了 Furin 与高血压之间的关系。进一步的研究也发现了 Furin 基因多态性与血压之间有着密切关联, 且这种关联无人种间差异^[24]。Furin 调节的众多下游底物分子中, 有一些具有调节血管

平滑肌细胞的增殖和迁移、血管重塑、维持水钠电解质平衡和激活前肾素受体的作用, 而这些功能都与血压的维持密切相关。此外, Furin 蛋白的表达水平与高血压病相关的各种器官和组织如心脏、动脉、神经系统、肾脏和血液细胞的变化存在一致性^[25], 以上研究均表明 Furin 在高血压病中发挥重要作用。

分子机制上, Furin 通过影响如下分子的表达或活性参与高血压病进展: ①Furin 增强肾素活性^[26]; ②Furin 裂解上皮 Na⁺ 通道蛋白 (epithelial sodium channel, ENaC) α - γ -亚基而激活 ENaC^[27], ENaC 通过在远端肾单位建立 Na⁺ 重吸收的限速步骤来维持 Na⁺ 和 K⁺ 的稳态及调节血压^[28]; ③激活 TGF- β 可降低血压^[29], 但当 Emily 1 特异性地与 TGF- β 前体结合后, 胞外的 Furin 不能有效识别 TGF- β 的切割位点, 使 TGF- β 不能被活化, 从而抑制 TGF- β 信号通路对血压的调节^[30]; ④血管紧张素 II 能够促进大鼠血管平滑肌细胞中 Furin 的表达, 使活性的 TGF- β 产生增加从而促进纤维化病变的形成, 介导血管阻力增加^[31]; ⑤Furin 激活脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP), 有助于血压降低, 并且与低血压的发生也有关^[32], 反之, Furin 表达减少后导致了 BNP 前体不能加工, 且生物利用度降低^[33]。综上, 在高血压病中, Furin 起着复杂的双相调节作用。

3.3 Furin 与心力衰竭

心力衰竭的一个标志是心肌细胞来源的 ANP 和 BNP 合成增加。它们与鸟苷酸环化酶 A 受体结合后, 通过与心肌细胞和成纤维细胞的直接作用而影响心肌的结构和功能。C 型钠尿肽 (C-type natriuretic peptide, CNP) 主要来源于内皮细胞, 通过一种鸟苷酸环化酶 B 受体在血管和内皮功能中发挥重要作用。Furin 可将前体 CNP、BNP 转化为有活性的 CNP 和 BNP, 而在 Furin 缺乏的细胞中则不能产生有活性的 CNP 和 BNP^[34]。研究发现, 在大鼠心肌梗死后引起心力衰竭的心房和心室的组织中 Furin 和 BNP mRNA 表达均增加, 且两者表达的变化趋势是一致的^[35]。事实上, Furin 的升高可能除了对钠尿肽产生影响以外, 还对 TGF- β 、endothelin-1 和 I 类膜型基质金属蛋白酶 1 (membrane-type I matrix metalloproteinase-1, MT1-MMP-1) 的前体的活化有关, 而这些分子均与心力衰竭的发生发展有关。TGF- β 1 的活化需要 Furin 的参与, 而 TGF- β 1 在活化 MMP-1 同时又正反馈于 Furin, 增加其活化前体蛋白的能力, 这些均是体外激活 MT1-MMP/

MMP-2 所必需^[36], 因此, 提示 Furin 可能在 TGF- β 1/MMP 相关重塑中起中心作用。另有报道 miR-24 调节了 Furin 的蛋白和 mRNA 水平, 并通过 Furin-TGF- β 途径在心肌梗死后的心功能和心肌纤维化中起关键作用^[37]。

3.4 Furin 与体位直立性心动过速综合征

体位直立性心动过速综合征 (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS) 是一种以立位耐受为特征的心血管自主神经紊乱^[38]。其病因尚不清楚, 可能与自身免疫异常和炎症反应有关。临床研究表明, POTS 组血浆 Furin 水平显著低于正常对照组^[39]。鉴于抑制 Furin 可能会导致全身性自身免疫性疾病如类风湿性关节炎的发展^[40], 推测 Furin 可能通过免疫调节机制参与 POTS 的发病过程。但在 396 名 POTS 患者中只有 1 例确诊为自身免疫性疾病^[39]。因此, 尽管 POTS 中 Furin 表达是降低的, 但其确切的发病机制还需进一步研究。

3.5 Furin 与其他心血管疾病

一项新的临床研究调查发现, Furin 与急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者的全因死亡率和复发性心血管事件相关, 即 Furin 水平的升高可预测急性心肌梗死患者的死亡率和心血管事件, 并独立于常规危险因素和血清标志物^[41]。研究发现, 发生主动脉瓣狭窄后, Furin 在主动脉瓣的表达降低^[42], 且抑制 Furin 的表达后钙化聚集物的形成和骨相关转录本和蛋白表达增加, 主动脉瓣狭窄程度加重^[43]。此外, Furin 通过催化 γ BNP 转化为 BNP-45, 诱导心肌细胞的肥大生长^[44]。在 2 型糖尿病患者中, Furin 水平与心血管并发症相关^[27], 而糖尿病性心脏病是糖尿病心血管病中较为严重的并发症, 具有较高的致死率, 这提示 Furin 与糖尿病性心脏病有着某种关联, 但有关 Furin 在糖尿病性心脏病的研究还未见报道。

4 结论与展望

现有研究揭示了 Furin 在心血管发育和多种心血管系统疾病的发生、发展中具有重要作用 (图 1), 但相关机制尚不完全明确, 并且有关 Furin 和心血管相关的分子靶向研究才刚起步。因此, 今后需要就如下方面对 Furin 进行深化研究: ①鉴于 Furin 是一种蛋白内切酶, 有必要深化其酶学特征的认识; ②有关 Furin 与心血管发育的研究需要进一步探索, 特别是明确 Furin 在心血管系统表达的时空特性; ③目前有关 Furin 与心血管系统疾病研究较为

局限, 需完善 Furin 在整个心血管疾病谱中表达的检测及功能研究; ④充分挖掘 Furin 参与剪切活化的下游靶蛋白, 将为心血管疾病的分子机制提供新的证据; ⑤近来文献指出, Furin 可以增加新冠病毒感染者心血管不良事件的概率, 机制上可能与新冠病毒 Spike 蛋白/宿主 Furin/ACE2 信号轴有关^[45], 由此提示 Furin 可能在新冠病毒的心血管病并发症防治中有潜在的作用; ⑥高效且特异的 Furin 抑制剂的开发值得期待。当前, Furin 在肿瘤研究领域受到较多的关注, 但在心血管领域中的作用仍十分有限, 靶向 Furin 及其信号通路将为心血管疾病的预防和治疗提供新的思路。

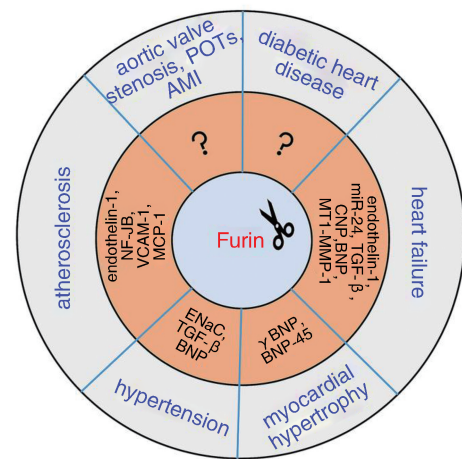


图 1. Furin 与心血管系统疾病的关系示意图

Figure 1. Schematic diagram of the relationship between Furin and cardiovascular system diseases

[参考文献]

- [1] FULLER R S, BRAKE A J, THORNER J. Intracellular targeting and structural conservation of a prohormone-processing endoprotease[J]. Science, 1989, 246(4929): 482-486.
- [2] TIMMERS P R, MOUNIER N, LALL K, et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances[J]. Elife, 2019, 8: e39856.
- [3] BOON L, UGARTE-BERZAL E, VANDOOREN J, et al. Protease propeptide structures, mechanisms of activation, and functions[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2020, 55 (2): 111-165.
- [4] ZHAO G, YANG W, WU J, et al. Influence of a coronary artery disease-associated genetic variant on FURIN expression and effect of furin on macrophage behavior[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(8): 1837-1844.
- [5] DUPAYS L, TOWERS N, WOOD S, et al. Furin, a transcriptional target of NKX2-5, has an essential role in heart de-

- velopment and function[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0212992.
- [6] ZHENG M, STRECK R D, SCOTT R E, et al. The developmental expression in rat of proteases furin, PC1, PC2, and carboxypeptidase E: implications for early maturation of proteolytic processing capacity[J]. *J Neurosci*, 1994, 14(8): 4656-4673.
- [7] ZELLER R, BLOCH K D, WILLIAMS B S, et al. Localized expression of the atrial natriuretic factor gene during cardiac embryogenesis [J]. *Genes Dev*, 1987, 1(7): 693-698.
- [8] KAWAKOSHI A, HYODO S, NOZAKI M, et al. Identification of a natriuretic peptide (NP) in cyclostomes (lamprey and hagfish): CNP-4 is the ancestral gene of the NP family [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2006, 148(1): 41-47.
- [9] CHANG H M, CHENG J C, KLAUSEN C, et al. Recombinant BMP4 and BMP7 increase activin A production by up-regulating inhibin β A subunit and furin expression in human granulosa-lutein cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): E375-E386.
- [10] KIM H S, NEUGEBAUER J, MCKNITE A, et al. BMP7 functions predominantly as a heterodimer with BMP2 or BMP4 during mammalian embryogenesis [J]. *Elife*, 2019, 8: e48872.
- [11] QU X, LIU Y, CAO D, et al. BMP10 preserves cardiac function through its dual activation of SMAD-mediated and STAT3-mediated pathways[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(52): 19877-19888.
- [12] CHEN H, SHI S, ACOSTA L, et al. BMP10 is essential for maintaining cardiac growth during murine cardiogenesis [J]. *Development*, 2004, 131(9): 2219-2231.
- [13] ZHU S, QIU H, BENNETT S, et al. Chondromodulin-1 in health, osteoarthritis, cancer, and heart disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(22): 4493-4502.
- [14] KIM W, ESSALMANI R, SZUMSKA D, et al. Loss of endothelial furin leads to cardiac malformation and early postnatal death [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(17): 3382-3391.
- [15] MURATA K, KINOSHITA M. Establishment of proprotein convertase, furin A knocked-out lines in medaka, *oryzias latipes*, and unique form of medaka furin-like proprotein convertase (mFPC) [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2015, 178: 169-180.
- [16] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80.
- CHEN Y F, SHEN W, SHI H M. Advances in studies on macrophage immunometabolism and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 74-80.
- [17] STAWOWY P, KALLISCH H, BORGES P N, et al. Immunohistochemical localization of subtilisin/kexin-like proprotein convertases in human atherosclerosis[J]. *Virchows Arch*, 2005, 446(4): 351-359.
- [18] PESU M, MUUL L, KANNO Y, et al. Proprotein convertase furin is preferentially expressed in T helper 1 cells and regulates interferon gamma [J]. *Blood*, 2006, 108(3): 983-985.
- [19] YAKALA G K, CABRERA-FUENTES H, CRESPO-AVILAN G E, et al. FURIN inhibition reduces vascular remodeling and atherosclerotic lesion progression in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(3): 387-401.
- [20] BAUMANN J, HUANG S F, GASSMANN M, et al. Furin inhibition prevents hypoxic and TGF β -mediated blood-brain barrier disruption[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111503.
- [21] YANG X, YANG W, MCVEY D G, et al. FURIN expression in vascular endothelial cells is modulated by a coronary artery disease-associated genetic variant and influences monocyte transendothelial migration[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(4): e014333.
- [22] RICCI C, RUSCICA M, CAMERA M, et al. PCSK9 induces a pro-inflammatory response in macrophages [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2267.
- [23] TURPEINEN H, SEPPÄLÄ I, LYYTIKÄINEN L P, et al. A genome-wide expression quantitative trait loci analysis of proprotein convertase subtilisin/kexin enzymes identifies a novel regulatory gene variant for FURIN expression and blood pressure[J]. *Hum Genet*, 2015, 134(6): 627-636.
- [24] INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR BLOOD PRESSURE GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES, EHRET G B, MUNROE P B, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 103-109.
- [25] NAKAYAMA K. Furin: a mammalian subtilisin/Kex2p-like endoprotease involved in processing of a wide variety of precursor proteins[J]. *Biochem J*, 1997, 327(Pt 3): 625-635.
- [26] GONZALEZ A A, PRIETO M C. Renin and the (pro)renin receptor in the renal collecting duct: role in the pathogenesis of hypertension[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(1): 14-21.
- [27] FATHY S A, ABDEL HAMID F F, ZABUT B M, et al. Diagnostic utility of BNP, corin and furin as biomarkers for cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(6/7): 460-469.
- [28] ZACHAR R, MIKKELSEN M K, SKJØDT K, et al. The epithelial Na⁺ channel α - and γ -subunits are cleaved at

- predicted furin-cleavage sites, glycosylated and membrane associated in human kidney [J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(11/12): 1383-1396.
- [29] LI Y, SHEN X Z, LI L, et al. Brain transforming growth factor- β resists hypertension via regulating microglial activation[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2557-2564.
- [30] RANDELL A, DANESHTALAB N. Elastin microfibril interface-located protein 1, transforming growth factor beta, and implications on cardiovascular complications [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(7): 437-448.
- [31] 岑畅飞, 竹淑芳, 陈凤仪, 等. 血管紧张素 II 对大鼠血管平滑肌细胞弗林蛋白酶表达的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(10): 922-924.
- CEN C F, ZHU S F, CHEN F Y, et al. Effects of angiotensin II on furin expression in cultured rat vascular smooth muscle cells [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2011, 13(10): 922-924.
- [32] NISHIKIMI T, NAKAGAWA Y, MINAMINO N, et al. Pro-B-type natriuretic peptide is cleaved intracellularly: impact of distance between O-glycosylation and cleavage sites [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(6): R639-R649.
- [33] POLLOK N E, RABIN C, WALGAMA C T, et al. Electrochemical detection of NT-proBNP using a metalloimmunoassay on a paper electrode platform [J]. *ACS Sens*, 2020, 5(3): 853-860.
- [34] WU C, WU F, PAN J, et al. Furin-mediated processing of pro-C-type natriuretic peptide [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(28): 25847-25852.
- [35] SAWADA Y, INOUE M, KANDA T, et al. Co-elevation of brain natriuretic peptide and proprotein-processing endoprotease furin after myocardial infarction in rats [J]. *FEBS Lett*, 1997, 400(2): 177-182.
- [36] WU J, JACKSON-WEAVER O, XU J. The TGF β superfamily in cardiac dysfunction [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(4): 323-335.
- [37] WANG J, HUANG W, XU R, et al. MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9): 2150-2160.
- [38] BRYARLY M, PHILLIPS L T, FU Q, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1207-1228.
- [39] SPAHIC J M, RICCI F, AUNG N, et al. Proconvertase furin is downregulated in postural orthostatic tachycardia syndrome [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 301.
- [40] CAO R, ZHANG Y, DU J, et al. Increased FURIN expression in rheumatoid arthritis patients and its anti-inflammatory effect [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12): e23530.
- [41] WANG Y K, TANG J N, HAN L, et al. Elevated FURIN levels in predicting mortality and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154323.
- [42] PELTONEN T O, TASKINEN P, SOINI Y, et al. Distinct downregulation of C-type natriuretic peptide system in human aortic valve stenosis [J]. *Circulation*, 2007, 116(11): 1283-1289.
- [43] GALLO G, PRESTA V, VOLPE M, et al. Molecular and clinical implications of natriuretic peptides in aortic valve stenosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 129: 266-271.
- [44] SAWADA Y, SUDA M, YOKOYAMA H, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(33): 20545-20554.
- [45] MING Y, QIANG L. Involvement of spike protein, furin, and ACE2 in SARS-CoV-2-Related cardiovascular complications [J]. *SN Compr Clin Med*, 2020: 1-6.
- (此文编辑 秦旭平)