

文章编号: 1004-0374(2010)08-0772-06

松弛素在心血管疾病中的研究进展

高照¹, 李法琦^{2*}

(1 海南省人民医院康复医疗中心, 海口 570311; 2 重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016)

摘要: 松弛素是一类新近发现可作用于心血管的肽类激素, 参与心血管系统的生理和病理过程。大量实验研究显示松弛素有扩血管、改善心血管重塑及调节炎症反应的心血管保护作用, 也有利于改善高凝状态和胰岛素抵抗。松弛素作用广泛, 可与松弛素受体或糖皮质激素受体结合, 但其受体后的确切机制以及不同生理和病理状态对松弛素的调控还需进一步基础研究阐明。在从实验室到临床应用转化的初期临床试验中可观察到, 人重组松弛素治疗急慢性心力衰竭安全性好, 可改善症状、血流动力学指标及近期预后, 为III期临床试验奠定了基础, 其临床应用前景令人期待。

关键词: 松弛素; 心血管系统; 临床试验

中图分类号: Q516; R54

文献标识码: A

Research advances of relaxin and its role in cardiovascular diseases

GAO Zhao¹, LI Fa-qi^{2*}

(Medical Rehabilitation Center, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 2 Department of Gerontology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: It is recently found that relaxin (RLX), a peptide hormone, has an action on heart and vessels, involved in the physiologic and pathological processes of cardiovascular system. Accumulating studies have documented that RLX has cardiovascular protective effects on systematic vasodilation, cardiovascular remodeling and inflammatory reaction, and improves hypercoagulative state and insulin resistance as well. RLX exerts multiple effects, where the exact mechanisms behind the receptor-binding and modulation of RLX under different physiologic or pathologic conditions still need further elucidation. In translation of experimental findings to clinic therapy, the clinical trials on compensatory and acute heart failure in early stages suggest safe administration of recombinant human RLX, improvement of symptoms, hemodynamical indexes and short-term prognosis, which laid a good foundation for the phase III clinical trial with expectation for positive findings.

Key words: relaxin; cardiovascular system; clinical trial

1 松弛素的生物学特征

松弛素(relaxin, RLX)首先在研究妊娠豚鼠的骨盆带变化时被发现, 属于松弛素/胰岛素肽类家族。人类该家族成员包括人松弛素1~3 (human peptide relaxin1~3, H1~H3)、胰岛素、胰岛素样肽类3~6 (insulin-like peptides3-6, INSL3-INSL6)及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor I and II, IGF I and II), 结构与胰岛素相似, 都是由二硫键连接的A、B链组成的双链蛋白。人及高等灵长类动物的RLX由3个基因(*RLN1*~*3*)编码, 而多数啮齿动物的

RLX由2个基因(*RLN1*、*3*)编码。生理功能上, H2等同于啮齿动物的RLX 1, 而H1只在人及高等灵长类动物中表达。循环中的RLX主要来源于黄体分泌的H2, 对其研究较多, H2在全身多个组织器官也有局部表达, 参与调节生殖、心、脑、血管、肾、免疫等多个系统以适应妊娠的需要; 对*RLN1*编码的H1了解甚少, 在部分生殖器官和心脏中有局部表达; *RLN3*编码的RLX 3在人和其他物种中

收稿日期: 2010-01-09; 修回日期: 2010-04-22

*通讯作者: Email: faqili_2006@yahoo.com.cn

相当保守,主要在脑组织和睾丸中高表达,参与调节下丘脑-垂体-性腺轴的分泌及应激反应、促进食欲等过程^[1,2]。细胞内RLX、INSL3可与胰岛素竞争性结合胰岛素降解酶而被降解代谢^[3]。

不同于与胰岛素、IGF结合的酪氨酸激酶受体,松弛素受体属于G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR),包括四种亚型:松弛素家族肽类受体1~4(relaxin family peptide receptor 1~4, RXFP1~4)。RXFP1主要与H2结合,也可以与H1、H3结合,在体内多个组织器官分布广泛,人血管壁、心房和心室肌组织均有表达,不同细胞不同状态下,受体激活后的信号传导通路不同。RXFP1可通过激活蛋白激酶C、蛋白激酶A、丝裂原活化蛋白激酶以及与酪氨酸激酶受体间的对话,产生广泛的细胞效应,可调节一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、金属蛋白酶组织抑制剂、IGF结合蛋白、血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等基因表达,发挥扩张血管、促进胶原降解、抗纤维化、促进血管增生、炎症因子调节等作用。RXFP2主要与INSL3结合,参与睾丸下降至阴囊的过程,也可与H1、H2低亲和力地结合。RXFP3和RXFP4均与H3结合,其中RXFP3的亲合力较高。INSL5可与之竞争该受体,抑制H3的作用^[1,2]。松弛素还能直接与核内糖皮质激素受体(GR)结合,参与对代谢、行为、心血管、炎症和免疫功能的调节,如介导胚胎植入时的免疫耐受过程^[1];激活后的GR与H2共同结合到RLN2基因启动子上的GR结合位点,参与H2的正反馈调节^[4]。研究还发现体内同时存在RLX及其受体的不同转录剪切变体, RXFP1的变体有拮抗RXFP1的作用^[1,5]。

2 松弛素与心血管系统

RLX参与调节受精、子宫内膜蜕膜化、维持妊娠、分娩及泌乳等生理过程,涉及全身多个生殖、非生殖系统(心、血管、肾、肺、中枢神经系统、肝、胰、小肠、皮肤、甲状腺、肾上腺、血液细胞、骨髓、胸腺等),是一类作用广泛的“管家”激素^[1]。近期大量研究认识到RLX在心血管系统维持正常生理及病理发生中扮演了重要角色,RLX干预有扩血管、改善循环、抗病理性纤维化、促进血管增生、修复疤痕、调节炎症反应等多种心血管保护作用。

2.1 血管效应

RLX有血管活性和血管重塑作用。妊娠的头三个月心输出量增多,全身血管阻力减少、顺应性增加。未经治疗的高血压患者血浆RLX水平较正常血压组明显下降($P=0.03$),呈负相关关系^[6]。动物实验观察到RLX在自发性高血压大鼠中呈NO依赖性的扩血管和降血压作用;通过改善血管重塑,提高肺血管顺应性,可降低缺氧诱导的肺动脉高压^[2,7]。

2.2 炎症反应

急性给予RLX干预可减少在体缺血/再灌注猪心肌酶的漏出及氧化应激损伤^[7],明显抑制心肌肥大细胞脱颗粒、减少冠脉血浆组胺含量和减少恶性室性心律失常的发生^[8]。Cosen-Bicnker等^[9]对急性胰腺炎病变的研究发现,RLX通过激活糖皮质激素受体和上调NOS途径改善微循环和减轻炎症反应。

2.3 心脏效应

2.3.1 变力作用

RLX在动物心脏中有正性变频变力作用^[7],研究发现RLX-RXFP1可通过激活PKC δ 途径使肌纤维磷酸化增多,在生理细胞钙浓度下,提高肌纤维收缩力而不增加ATP的消耗^[10]。慢性心衰患者血RLX水平代偿性升高,与心衰程度正相关,这与氮末端脑钠肽前体(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NTproBNP)相似^[11],但与之相比,对心衰1年后的临床结局并无预测价值^[12],内源性RLX升高并不能逆转心功能不全。新近研究显示,缺血性心脏病患者运动负荷试验达最大运动负荷量时,NTproBNP升高,血浆RLX减少。心脏最大输出功(反映心肺功能)越低的患者,RLX越低,RLX并不能反应心衰程度^[13];另外急性心梗早期(3d)也未见血浆RLX变化^[14],可能与心衰病程较短、程度较轻、心脏代偿性局部RLX表达不及时,或急性病理状态下表达受损有关。

2.3.2 心肌重塑

RLX基因敲除(*RLX*^{-/-})小鼠的研究显示,内源性RLX缺失可逐渐出现年龄相关性心脏纤维化^[15]。RLX通过下调Wnt/ β -连环蛋白信号通路(拮抗该通路有抗心肌肥大作用)及上调MMP-2干扰出生2d乳猪的心脏重构^[16]。RLX可直接拮抗H₂O₂诱导的新生小鼠心肌细胞凋亡,抑制成纤维细胞培养液诱导的心肌细胞肥大,但不能抑制苯福林(α 1受体激动剂)诱导的心肌肥大,提示其抗心肌肥大的作用是间接的,可能与其抑制成纤维细胞释放的促肥大因子、

抗纤维化作用相关^[17]；但内源性RLX的抗纤维化作用并不能阻止慢性容量负荷病态下小鼠的心肌肥厚及纤维化^[18]。对梗塞后心肌重塑的干细胞治疗研究显示，携带RLX基因的成肌细胞移植更有效地定植于血管周缺血性疤痕组织，通过分泌MMP改善细胞外基质重构，上调血管内皮生长因子增加毛细血管密度，较对照组可明显增加心脏收缩功能^[19]。结合基因治疗技术，静脉注射转RLX基因的腺病毒干预过表达 $\beta 2$ 受体诱导的纤维化心肌病小鼠，可见RLX在肝脏中表达，血浆RLX增多，逆转了该模型左室的胶原含量^[20]。糖尿病心肌病大鼠，经超声及心肌胶原含量检测，明确存在心肌顺应性减退、心肌纤维化病理改变，经皮下持续RLX用药2周，上述指标明显改善，提示RLX对糖尿病心肌病大鼠有改善心肌纤维化和舒张功能的心脏保护作用^[21]。

2.4 其他

RLX有改善凝血状态，提高胰岛素敏感性的作用。RLX通过促进NOS-NO合成，呈剂量依赖性抑制离体血小板的聚集^[22]。孕妇血RLX水平过低会出现胰岛素抵抗^[23]。近期发现RLX-RXFP1还可进一步激活过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)，但不能激活PPAR α 、 δ ^[24]。糖尿病伴有凝血功能紊乱，糖尿病患者口服降糖治疗前后的血RLX与纤维蛋白原的变化密切相关，治疗后RLX升高伴纤维蛋白原的减少，RLX可能在高糖病理性纤维蛋白原升高状态下发挥保护作用，但高糖状态下内源性RLX的保护作用受限，亚组分析显示，两者的相关性只在女性中有统计学差异，提示女性的RLX功能异常可能会增加心血管风险^[25]。

病理状态下受体变化的报道较少，Moore等^[26]的体外实验提示 $\alpha 1$ 受体激动剂(去氧肾上腺素)共孵育可上调大鼠心肌细胞RXFP1表达， $\beta 1$ 受体激动剂(多巴酚丁胺)下调心肌细胞RXFP1表达，交感神经系统与RLX受体表达在生理或病理生理中的意义尚需深入研究。

3 松弛素在心血管疾病中的临床应用研究

有关人重组松弛素(recombinant human relaxin, rhRLX)在心血管疾病治疗中的临床试验已相继开展，但都还处于I、II期临床阶段。在一项以观察安全性、耐受性及血流动力学反应为主要目的，16位代偿性心衰患者(EF<35%，NYHA分级II~III)

参与的RLX I期临床试验中，按剂量递增方案分A、B、C三组持续24 h输注rhRLX，观察到RLX依赖于心搏量增加的指数增加(心率没有显著性变化)、体循环血管阻力减少、肺动脉楔压下降，在低剂量范围内有量效依赖关系，RLX治疗还伴有NTproBNP、Cr、BUN减少^[27]。另一项旨在寻找最佳剂量、为III期临床做准备，治疗急性心力衰竭的多中心、随机双盲、平行对照II b期临床试验(Pre-RELAX-AHF)^[28]已完成。234名发病16 h内、NTproBNP升高伴轻中度肾功能不全、血压正常或轻度升高的患者入选，按常规治疗+ rhRLX不同剂量或安慰剂48 h输注干预分为5组，随访180 d，结果显示：(1) RLX急性期用药治疗急性心衰对缓解呼吸困难、改善心衰体征、减少住院时间、改善出院后临床结局均有获益的趋势。30 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 组显著改善呼吸困难症状($P=0.044$)、起效快($< 6 \text{ h}$)，维持至14 d，降低180 d时的心血管死亡率($P=0.048$)将作为III期临床试验(RELAX-AHF-1)的用药剂量。(2) 该试验虽然观察到RLX组利尿药用量减少、体重减轻，但并未改善肾功能。而一项有关系统性硬化皮下用药24周的III期临床试验观察到与妊娠时相似的肌酐清除率改善，考虑可能与用药时间长短不同有关。短期用药扩张出球小动脉可能多于入球小动脉，肾小球滤过压下降(类似血管紧张素II拮抗剂的作用，短期用药改善肾功能不全效果不明显)，而长期用药或妊娠状态下，出入球小动脉的扩张程度相似，肾小球滤过压改变不大^[29]；长期用药还可通过改善肾间质重构，提高小球滤过膜的超滤系数^[30]；又或者在急性心衰病理状态下，RLX对肾血管影响不大。从已有的临床试验可总结出rhRLX在治疗中有以下特点。

3.1 存在量效关系

RLX与症状改善、受体的结合、信号传导及全身血管、肾脏的血流动力学效应间存在U型曲线关系^[27, 28]。许多扩血管药物在达到最佳剂量后也都存在逐渐失效的现象。大多数GPCR在激动剂的长期或强刺激下会出现反应性降低，且随着作用时间的延长受体会经历不同的变化过程使受体失敏，包括受体磷酸化后与G蛋白失偶联，受体内吞化、受体mRNA和蛋白合成减少以及受体降解增多等。GPCR存在二聚体或多聚体形式，研究发现RXFR1同源或与RXFP2的异源二聚化对受体可产生负性调节作用^[31]。

3.2 安全性好

RLX 是人体的天然激素, rhRLX 未见过敏症状, 静脉推注后的半衰期约为 2 h^[2], 在动物及健康志愿者中有轻度利尿钠保钾的作用, 但对电解质无影响^[29]。多项临床试验提示持续静脉 24~48 h 浓度分别为 100 μg/(kg·d)^[27], 75 μg/(kg·d) 血浓度为妊娠生理量 30 倍^[32] 或皮下用药 24 周 [25 μg/(kg·d)^[33], 血浓度为妊娠生理量 60 倍] 未见电解质、肝功能异常, 用药过程中未见低血压发生, 可降低高血压, 但对正常血压无降压效应^[28, 29], 可能与 RLX 除了直接扩血管、改善血管重塑作用外, 还通过中枢机制调节水的摄入和通过对肾功能的影响调节血容量有关, 这些作用对妊娠后期内环境稳态的维持很重要^[2, 7]。另以下几方面需特别注意: (1) 贫血: 由于扩管作用, 血容比值在 RLX 组中均有一过性下降, 未绝经妇女由于 RLX 引起月经过多, 贫血发生率较高, 但停药后均可自行恢复^[2, 28, 33]; (2) 反跳现象: 上述心衰的 I、II 期临床试验在停药后观察到血 Cr、BUN、肺动脉楔压有反弹升高的趋势^[27, 28]。系统性硬化治疗 24 周停药后部分患者出现严重的肾脏事件(包括 Cr 升高 1 倍以上, 肾衰、需用药的高血压或高血压危象), 但后续参与者经加强血压监测及逐渐减量停药的预防性措施后发生率明显减少^[33], 可能与扩管后激活缩血管拮抗机制有关; (3) 肿瘤: 实验研究提示, RLX 促进血管增生及诱导单核细胞向巨噬细胞或破骨细胞分化、降解胶原的作用, 在子宫内膜癌、甲状腺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的进展、转移过程中扮演了促肿瘤扩散的角色, 高松弛素血症的癌症患者临床结局差^[34-37]。虽目前尚没有在合并肿瘤患者中 rhRLX 用药安全性的报道, 但该类患者应慎用。

3.3 对正常组织无影响

RLX 对体外正常状态下成纤维细胞的增殖和胶原分泌没有影响, 但对转化生长因子-β、血管紧张素 II 和高糖培养液诱导的成纤维细胞有抑制作用^[38, 39]。在纤维化心肌病鼠进行 RLX 转基因腺病毒的基因治疗中, 观察到过表达的 RLX 逆转左室胶原含量的同时并不影响其他正常心腔或肺、肾的胶原含量^[31]。可能与细胞病态下受体活性及之后的信号传导效应不同有关。

3.4 受性激素影响

雌激素与 RLX 有协同效应, 可使人宫颈细胞 RXFP1 受体表达增多^[40]。在减少 RLX 基因敲除

(RLX^{-/-}) 和双卵巢切除(雌激素缺失)并老龄化雌鼠的肺胶原含量、气道平滑肌增生和心肌肥厚^[41], 以及减轻佐剂诱导的大鼠类风湿性关节炎的关节病变、抗慢性炎症、升高白介素-10 和减少肿瘤坏死因子 α 表达中均观察到两者的协同作用^[42]。RLX 的异常可能与绝经后妇女心血管疾病发生率增高有关。雄激素可下调前列腺 RLX 表达, 前列腺癌患者雄激素剥夺治疗伴有前列腺 RLX 表达增多, 与治疗后期抗癌失效、癌症进展、骨转移发生率增高有关^[43]。

4 展望

实验研究已观察到 RLX 在心血管疾病治疗中的显著保护作用, 其应用前景令人期待。已完成的心衰临床试验显示, rhRLX 治疗首先是安全的, 短期用药对症状、血流动力学指标及预后均有改善作用, 进一步 III 期临床试验实施结果值得期待。RLX 作用广泛而多样, 但对正常组织无影响, 在不同细胞、不同状态下由于 RLX 受体状态及受体后激活的传导通路不同, 可发挥或不能发挥扩血管、调节炎症细胞及因子、抗纤维化等作用。从实验室到临床, 生理与病理状态下局部 RLX 及受体的变化、受体后的不同信号通路、对 RLX 疗效的影响等还需进行深入的基础研究。RLX 的扩血管/改善微循环、抗纤维化/改善间质重塑、抗炎反应的机制在各种心血管疾病临床治疗中的效果有多少, 短期和长期用药在症状改善与预后改善方面有无差别, 用药疗程的摸索及疾病状态下的安全性等问题也都还需进一步进行大型临床循证的试验研究。

[参 考 文 献]

- [1] van Der Westhuizen ET, Summers RJ, Halls ML, et al. Relaxin receptors-new drug targets for multiple disease states. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(1): 91-104
- [2] Nistri S, Bigazzi M, Bani D. Relaxin as a cardiovascular hormone: physiology, pathophysiology and therapeutic promises. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2007, 5(2): 101-8
- [3] Bennett RG, Heimann DG, Hamel FG. Degradation of relaxin family peptides by insulin-degrading enzyme. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1160: 38-41
- [4] Dschietzig T, Bartsch C, Wessler S, et al. Autoregulation of human relaxin-2 gene expression critically involves relaxin and glucocorticoid receptor binding to glucocorticoid response half-sites in the relaxin-2 promoter. *Regul Pept*, 2009, 155(1-3): 163-73
- [5] Kern A, Hubbard D, Amano A, et al. Cloning, expression, and functional characterization of relaxin receptor (leucine-

- rich repeat-containing G protein-coupled receptor 7) splice variants from human fetal membranes. *Endocrinology*, 2008, 149(3): 1277-94
- [6] Gedikli O, Yilmaz H, Kiris A, et al. Circulating levels of relaxin and its relation to cardiovascular function in patients with hypertension. *Blood Press*, 2009, 18(1-2): 68-73
- [7] 杜晓军, 周娟. 松弛素在心血管疾病中的作用及临床治疗展望. *西安交通大学学报: 医学版*, 2007, 28(2): 117-25
- [8] 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. *Pharmacol Res*, 2008, 57(1): 43-8
- [9] Cosen-Binker LI, Binker MG, Cosen R, et al. Relaxin prevents the development of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(10): 1558-68
- [10] Shaw EE, Wood P, Kulpa J, et al. Relaxin alters cardiac myofilament function through a PKC-dependent pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1): H29-36
- [11] Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J*, 2001, 15(12): 2187-95
- [12] Fisher C, Berry C, Blue L, et al. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart*, 2003, 89(8): 879-81
- [13] Heringlake M, Kox T, Poeling J, et al. The effects of physical exercise on plasma levels of relaxin, NTproANP, and NTproBNP in patients with ischemic heart disease. *Eur J Med Res*, 2009, 14(3): 106-12
- [14] 王萍, 李虹伟, 贾三庆, 等. 急性心肌梗死后早期血浆心肌纤维化相关指标的变化. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(3): 472-5
- [15] Du XJ, Samuel CS, Gao XM, et al. Increased myocardial collagen and ventricular diastolic dysfunction in relaxin deficient mice: a gender-specific phenotype. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(2): 395-404
- [16] Ho TY, Dilts MA, Bartol FF, et al. Relaxin promotes matrix metalloproteinase-2 and decreases Wnt/ β -catenin expression in the neonatal porcine heart. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 287-8
- [17] Moore XL, Tan SL, Lo CY, et al. Relaxin antagonizes hypertrophy and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology*, 2007, 148(4): 1582-9
- [18] Xu Q, Lekgabe ED, Gao XM, et al. Endogenous relaxin does not affect chronic pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Endocrinology*, 2008, 149(2): 476-82
- [19] Bani D, Nistri S, Formigli L, et al. Prominent role of relaxin in improving post infarction heart remodeling. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 269-77
- [20] Bathgate RA, Lekgabe ED, McGuane JT, et al. Adenovirus-mediated delivery of relaxin reverses cardiac fibrosis. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 280(1-2): 30-8
- [21] Samuel CS, Hewitson TD, Zhang Y, et al. Relaxin ameliorates fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Endocrinology*, 2008, 149(7): 3286-93
- [22] Bani D, Bigazzi M, Masini E, et al. Relaxin depresses platelet aggregation: in vitro studies on isolated human and rabbit platelets. *Lab Invest*, 1995, 73(5): 709-16
- [23] Szepletowska B, Gorska M, Szlachowska M. Plasma relaxin concentration is related to beta-cell function and insulin sensitivity in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(3): e1-3
- [24] Singh S, Bennett RG. Relaxin family peptide receptor 1 activation stimulates peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 112-6
- [25] Schöndorf T, Lübber G, Hoopmann M, et al. Relaxin expression correlates significantly with serum fibrinogen variation in response to antidiabetic treatment in women with type 2 diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(6): 356-60
- [26] Moore XL, Hong A, Du XJ. α -adrenergic activation upregulates expression of relaxin receptor RXFP1 in cardiomyocytes. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 285-6
- [27] Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. *J Card Fail*, 2009, 15(3): 182-90
- [28] 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. *Lancet*, 2009, 373(9673): 1429-39
- [29] Smith MC, Danielson LA, Conrad KP, et al. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(11): 3192-7
- [30] Danielson LA, Welford A, Harris A. Relaxin improves renal function and histology in aging Munich Wistar rats. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1325-33
- [31] Svendsen AM, Zalesko A, König J, et al. Negative cooperativity in H2 relaxin binding to a dimeric relaxin family peptide receptor 1. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 296(1-2): 10-7
- [32] Weiss G, Teichman S, Stewart D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of relaxin for cervical ripening in post-delivery date pregnancies. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 385-6
- [33] Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1102-11
- [34] Feng S, Agoulnik IU, Li Z, et al. Relaxin/RXFP1 signaling in prostate cancer progression. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 379-80
- [35] Hombach-Klonisch S, Bialek J, Trojanowicz B, et al. Relaxin enhances the oncogenic potential of human thyroid carcinoma cells. *Am J Pathol*, 2006, 169(2): 617-32
- [36] Kamat AA, Feng S, Agoulnik IU, et al. The role of relaxin in endometrial cancer. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(1): 71-7
- [37] Faccioli A, Ferlin A, Gianesello L, et al. Role of relaxin in human osteoclastogenesis. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 221-5
- [38] Samuel CS, Unemori EN, Mookerjee I, et al. Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation, and collagen production and reverses cardiac fibrosis *in vivo*. *Endocrinology*, 2004, 145(9): 4125-33

- [39] 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 Endocrinol Invest*, 2009, 32(3): 242-7
- [40] MaseelallP, Gardner J, Wojtczuk A, et al. Relaxin receptor LGR7 (RXFP1) is regulated by estrogen. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1160: 91-2
- [41] Lekgabe ED, Royce SG, Hewitson TD, et al. The effects of relaxin and estrogen deficiency on collagen deposition and hypertrophy of nonreproductive organs. *Endocrinology*, 2006, 147(12): 5575-83
- [42] Santora K, Rasa C, Visco D, et al. Antiarthritic effects of relaxin, in combination with estrogen, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(2): 887-93
- [43] Thompson VC, Morris TG, Cochrane DR, et al. Relaxin becomes upregulated during prostate cancer progression to androgen independence and is negatively regulated by androgens. *Prostate*, 2006, 66(16): 1698-709