

基质金属蛋白酶和动脉粥样硬化相关性研究进展

胡扬扬, 李燕, 陈鹏*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明
Email: *13908713337@qq.com

收稿日期: 2020年10月5日; 录用日期: 2020年10月20日; 发布日期: 2020年10月27日

摘要

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组锌离子和钙离子依赖性的蛋白水解酶, 通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、引发炎症反应和调控相关因子, 参与动脉粥样硬化的全过程。本文就相关基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化的相关性研究进展作一综述。

关键词

基质金属蛋白酶, 动脉粥样硬化, 研究进展

Research Progress of Correlation between Matrix Metalloproteinases and Atherosclerosis

Yangyang Hu, Yan Li, Peng Chen*

Pharmaceutical College & Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products of Yunnan Province, Kunming Medical University, Kunming Yunnan
Email: *13908713337@qq.com

Received: Oct. 5th, 2020; accepted: Oct. 20th, 2020; published: Oct. 27th, 2020

Abstract

Matrix metalloproteinases (MMPs), a group of zinc ion dependent proteolytic enzymes, participate

*通讯作者。

in the whole process of atherosclerosis by degrading extracellular matrix (ECM), triggering inflammatory response and regulating related factors. In this paper, the effect of matrix metalloproteinases on atherosclerosis was reviewed.

Keywords

Matrix Metalloproteinases, Atherosclerosis, The Research Progress

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是临床心脑血管疾病的主要病理基础,其特点为积聚在动脉内膜上的脂质在外观上呈黄色粥样状,它是一种慢性的炎症疾病[1]。AS 首先从内膜开始,随着内皮细胞的损伤、糖类和脂质的沉积、血栓的形成以及炎症细胞的浸润等因素,从而引起动脉逐渐钙化和纤维组织的不断增生,导致动脉管壁增厚、变窄,最终使得动脉管腔阻塞并造成器官、组织缺血坏死,是一类严重危害人类心血管健康的疾病[2]。近年研究显示[3],基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)具有强大的降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力,并能调控相关因子增强自身活性、引发系列炎症反应及其他作用,是引起动脉粥样病理及生理过程的主要原因之一。多种基质金属蛋白酶的表达与 AS 的发生发展密切相关,本文通过对相关基质金属蛋白酶对动脉粥样硬化的作用进行综述,以为动脉粥样硬化研究的学习、探讨提供借鉴。

2. MMPs 的概述

MMPs 是一组依赖锌离子和钙离子发挥活性,具有水解作用的蛋白酶类。现今发现[4],人体内共有 20 多种 MMPs,根据其结构和作用底物的不同,常分为五大类:① I 型胶原酶(MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18),主要对间质胶原蛋白进行降解;② 明胶酶(MMP-2, MMP-9),又称 IV 型胶原酶,主要对 IV 型胶原进行降解;③ 基质降解酶(MMP-3, MMP-10, MMP-11),主要对蛋白多糖和糖蛋白进行降解;④ 膜型基质金属蛋白酶(MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25),主要对部分细胞外基质(ECM)进行降解;⑤ 其他基质金属蛋白酶(MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-12, MMP-19)。MMPs 能对细胞外基质几乎所有的成分进行降解,包括胶原、纤维蛋白、间质胶原蛋白、层黏连蛋白和聚糖等;MMPs 也能对内皮细胞基底膜进行降解,进而引起其他细胞(如平滑肌细胞、巨噬细胞)的迁移、增殖、黏附和侵袭;此外, MMPs 还可调控相关因子,如促进巨噬细胞释放单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、白细胞介素(IL)和 TNF- α 等,以及上调血管内皮生长因子和表皮生长因子等[5]。MMPs 的这些作用,最终可导致人体内血管内皮细胞发生损伤、平滑肌细胞迁移和增值、血脂代谢出现异常、ECM 重构以及炎症反应的发生。研究证明,这些结果的产生与动脉粥样硬化的形成过程密切相关。

3. MMPs 与 AS

3.1. MMP-1

作为 I 型胶原酶类代表, MMP-1 是对胶原产生降解作用的主要酶类,其蛋白结构由 4 个部分组成:

信号肽,主要起到转移多肽的作用;前肽结构域,该部分包含的半胱氨酸残基与组成此酶的活性中心 Zn^{2+} 结合,使得酶通常情况下处于无活性状态;催化结构域,是该酶的活性中心;羧端结构域,该部分含有相当数量的残基结构,决定了酶的特异性,组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)的作用发挥则与此有关。

人体类大部分细胞如巨噬细胞、上皮细胞和血管内皮细胞等均可以合成产生 MMP-1,而 MMP-1 与 AS 的发生发展密切相关。有研究显示[6],病理状态下的动脉粥样硬化的斑块表面有一层致密的纤维帽结构,其成分主要是 I 型和 III 型的胶原蛋白结构,可由 MMP-1 降解使得纤维帽结构变薄,从而导致斑块结构不稳定,引发相关临床病症。并且,激活的 MMP-1 可促进血小板的聚集,诱发血栓性血管,明显增加 AS 的风险。研究证明[6],MMP-1 可通过降解胶原蛋白引起动脉粥样硬化斑块的纤维帽结构变薄,最终导致斑块的不稳定性。因此,MMP-1 作为引发急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)病症的高危因素之一,临床上已用其在血清及斑块中的活动水平来检测斑块不稳定性的危险程度[7]。此外,MMP-1 与 TIMP-1 的相互作用也与 AS 有关。人体内的 TIMP-1 是一种糖基化蛋白,与 MMP-1 结合从而抑制其活性,可减少基质胶原的降解,对斑块起到稳定、保护作用。正常生理状态下人体内 MMPs/TIMPs 相互作用形成一种良好的动态平衡,此平衡决定了动脉粥样硬化斑块的发展[8]。

3.2. MMP-2 和 MMP-9

MMP-2 又称作明胶酶 A,可由人体内多种细胞合成产生,如中性粒细胞、内皮细胞、小胶质细胞、巨噬细胞、浆细胞和嗜酸粒细胞等。其酶原结构由信号肽区、前肽区、催化区、铰链区和羧基末端区 5 部分组成,MMP-2 在对 ECM 的合成及降解过程具有重要的调节作用,使得 MMP-2 在细胞之间以及细胞跟其基质之间进行相关有效信息的表达与传递过程中具有重要作用,故此,MMP-2 对细胞的生长和分化、黏附和迁移、损伤和修复以及组织的重塑具有极其重要的影响。MMP-2 不仅能降解 I、II 和 III 胶原,同时也能降解 IV、V、VII 和 XI 型胶原。此外,MMP-2 对纤连蛋白、弹性蛋白和层黏连蛋白也都具有一定的降解作用,MMP-2 还与 MCP、IL 等多种因子的作用相关联,这些作用均与动脉粥样硬化的形成与发展有关[9][10]。

动脉粥样硬化的形成过程中,在各种病理因素如组织缺血缺氧、脂质沉积和巨噬细胞的聚集与活化等诱导下,组织受损的内皮细胞和侵袭、浸润的炎症细胞将产生大量的 MMPs,而其中 MMP-2 与动脉粥样硬化的发生相关性最高,对 AS 斑块的稳定性具有重要影响[11]。MMP-2 能有效降解细胞基底膜、明胶和各类胶原成分,减少 ECM,打破 ECM 的合成与降解平衡,从而引起血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)大量增殖,并从中膜向内膜迁移,形成动脉粥样斑块,而增殖的 VSMC 在向泡沫细胞转化的过程中又会分泌大量 MMP-2,造成一个恶性循环。此外,MMP-2 也能降解动脉粥样硬化斑块的纤维帽结构,使其变脆、变薄,增加斑块的不稳定性,使其更容易破裂[12],加剧 AS 病症。已有研究证实[13],与对照组相比,冠心病组患者血清中的 MMP-2 水平明显升高(P 均 <0.05),随着病情加剧,患者血清中的 MMP-2 水平显著上升,并且不稳定斑块患者中的 MMP-2 水平同样明显高于稳定型斑块患者。钟丽华[14]等的研究也证实,在正常对照组人体中可以检测到 MMP-2,而冠心病组的 MMP-2 水平明显增高,随病变加剧数值进一步升高。AS 斑块形成过程中,炎症刺激后由巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞等产生的最重要的单核细胞趋化因子 MCP-1,可选择性地促进单核/巨噬细胞定向迁移、趋化和激活,不断摄取脂质,形成泡沫细胞及脂质池,最终导致斑块的不稳定性,同时 MCP-1 还可促进 IL-6 和 MMPs 等细胞因子释放,进一步加剧斑块的不稳定性[15]。另一方面,趋化、激活后的单核/巨噬细胞、泡沫细胞等,可使得 MMP-2 释放增加而加剧机体炎性[16],产生 MCP-1。Woods 等[17]发现,促炎因子 IL-6 可通过促进 MMP-2、MCP-1 等炎性因子的表达而增加 AS 斑块的不稳定性。由此可知,MMP-2 与

MCP-1、IL-6 等炎性因子之间可形成一个恶性循环, 造成 AS 病症发展。

MMP-9 又称作明胶酶 B, 由 5 个部分组成: N-端的信号肽、前肽结构域、催化结构域、铰链区及 C-端血色素结合蛋白样结构域, 主要对 IV 型胶原蛋白、弹性蛋白和层粘连蛋白进行降解。与 MMP-2 相似, 在 AS 的形成发展过程中, MMP-9 主要通过降解 ECM, 从而损伤血管内皮细胞、引发斑块破裂和促进 VSMC 的迁移和增殖[18]。炎性因子也与 MMP-9 之间存在着一个双向促进作用, 二者相互作用形成恶性循环加重 AS 病症。MMP-9 的分泌释放可使血管内皮通透增加, 有利于脂质、炎症细胞浸润, 分泌产生炎症因子而加剧炎症反应[19]。炎症因子也调控 MMP-9 的表达, Ma 等[20]发现, TNF- α 可通过激活 NF- κ B, 上调 MMP-9 的表达, 而 NO、TG- β 、IL-1 等均可下调 MMP-9 表达[18], 现今汀类药物则可通过 PGE2 途径下调 MMP-9 的表达[21]。

3.3. MMP-3 和 MMP-12

作为 MMPs 的家族重要成员, MMP-3 可对 II、IV 和 IX 型胶原蛋白、蛋白聚糖、弹性蛋白活性、胶质、纤维结合蛋白和板层等进行降解, 还可以激活其他的 MMPs [22]。近些年关于 MMP-3 与 AS 的相关最新研究主要着眼于启动子基因 5A/6A 的多态性。杜纪兵等[22]通过研究表明, MMP-3 基因启动子区域的 5A/6A 多态性使基因转录的活性发生差异, 5A 等位基因转录表达增加, 从而使得 MMP-3 在 AS 斑块中大量表达, 降解 ECM, 最终促成急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)。陆蕙[23]等和李永芳[24]等研究都证实了 MMP-3 基因启动子区域的 5A/6A 多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病存在相关性, 患者体内均表达有高水平的 MMP-3。在国外, BETON 等[25]和 FLEX A 等[26]的研究显示, MMP-3 启动子区域的 5A/6A 多态性与动脉粥样硬化关系密切, 均使 MMP-3 的表达增加, 加速动脉粥样硬化进程。总的来说, 人体内 MMP-3 的高表达, 就会引起 AS 病发展、加剧, 但具体的作用机制尚不明确。

MMP-12 能对 I 型明胶蛋白、IV 型胶原蛋白进行降解, 还对弹性蛋白、层粘连蛋白、硫酸软骨素、 α 1 抗胰蛋白酶及纤溶酶原等多种 ECM 成分具有降解作用。MMP-12 能通过活化肿瘤坏死因子 α 引发炎症反应, 促进中性粒细胞聚集、细胞因子和趋化因子的产生参与炎症过程[27]。已有研究显示[28], MMP-12 与动脉粥样硬化斑块的进展和不稳定性具有相关性。这与 MMP-12 具有降解 ECM 的能力相对应。MMP-12 也与细胞凋亡有关, 但具体的关联仍不明确, Kolodgie [29]等与李学会[30]等的研究仅发现细胞凋亡可促进动脉粥样硬化斑块的破裂, 对其发展进程有推动作用。此外, 还有研究发现[31], 血小板表达的 MMP-12 可介导癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 而活化血小板, 引起血小板的黏附、聚集而加重 AS 病状。

4. 展望

随着时代科学技术的不断进步, 越来越多 MMPs 与 AS 的相关病理基础、调控、机制和临床治疗技术被不断发现和掌握。但对 MMPs 调控相关因子影响 AS 的分子机制仍有大量未明确部分, 在相关 MMPs 基因层面的研究和所获也甚少, 并且 MMPs 中还有大量未研究掌握的成员, 种种问题亟待我们进一步研究。

参考文献

- [1] Shi, X., Wei, Y.T., Li, H., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA H19 in Atherosclerosis: What Role? *Molecular Medicine*, **26**, 72. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00196-w>
- [2] 周刚, 于吉星. 冠状动脉病变与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(9): 30-31.
- [3] Brown, B.A., Williams, H. and George, S.J. (2017) Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis. *Progress in Molecular Biology & Translational Science*, **147**, 197. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.01.004>

- [4] 陈建雅, 钟望涛. 基质金属蛋白酶-9 与脑血管动脉粥样硬化的相关性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2015(5): 530-532.
- [5] 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 基质金属蛋白酶的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(10): 1914-1920.
- [6] 严菲, 孟照辉. 基质金属蛋白酶-1 与急性冠状动脉综合征[J]. 临床医学, 2016(8): 126.
- [7] Lenglet, S., Thomas, A., Chaurand, P., *et al.* (2012) Molecular Imaging of Matrix Metalloproteinases in Atherosclerotic Plaques. *Thrombosis and Haemostasis*, **107**, 409-416. <https://doi.org/10.1160/TH11-10-0717>
- [8] Xing, Y., Shepherd, N., Lan, J., *et al.* (2017) MMPs/TIMPs Imbalances in the Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Are Associated with the Pathogenesis of HIV-1-Associated Neurocognitive Disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, **65**, 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.024>
- [9] 宋南, 杨林. 基质金属蛋白酶-2 的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(6): 152-153.
- [10] 郭俊林, 张立. 基质金属蛋白酶-2 与冠状动脉粥样硬化性疾病的研究进展[J]. 医学信息, 2018, 31(4): 27-30.
- [11] Chen, X., Qian, S., Hoggatt, A., *et al.* (2017) Endothelial Cell-Specific Deletion of P2Y2 Receptor Promotes Plaque Stability in Atherosclerosis-Susceptible ApoE-Null Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 75-83. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308561>
- [12] 马小欣, 彭萍, 徐光泽, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平变化的临床观察[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(5): 353-355.
- [13] 郝星, 龙仙萍, 王正龙, 刘西平, 石蓓, 陈文明. 心外膜脂肪体积及血清基质金属蛋白酶-2 与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(33): 47-49.
- [14] 钟丽华, 孙超宇, 曹雪, 李馨, 白秀萍, 李学奇. 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶-2 检测的临床意义[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(8): 729-731.
- [15] 刘聪辉, 戈艳蕾, 朱晓颖, 解宝泉, 付爱双, 王红阳, 李洪力, 张盼盼, 张嘉宾. 血清 MCP-1、SAA 对于 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者认知功能损伤的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2096-2098.
- [16] Ito, Y., Ishiguro, H., Kobayashi, N., *et al.* (2015) Adipocyte-Derived Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) Promotes Prostate Cancer Progression through the Induction of MMP-2 Activity. *Prostate*, **75**, 1009-1019. <https://doi.org/10.1002/pros.22972>
- [17] Woods, A., Brull, D.J., Humphries, S.E., *et al.* (2000) Genetics of Inflammation and Risk of Coronary Artery Disease: The Central Role of Interleukin-6. *European Heart Journal*, **21**, 1574-1583. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.2207>
- [18] 童辉煜. 基质金属蛋白酶 9 在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 855-859.
- [19] 安登坤, 梁浩, 宋淑亮, 等. MMPs 在动脉粥样硬化中的作用及其抑制剂的研究进展[J]. 生命科学, 2015, 27(10): 1274-1279.
- [20] Ma, L., Guan, Y. and Du, Z. (2015) Salvianolic Acid B Down-Regulates Matrix Metalloproteinase-9 Activity and Expression in Tumor Necrosis Factor- α -Induced Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Chinese Medical Journal*, **128**, 2658-2663. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.166037>
- [21] Egerai, S., Alessia, N., Marika, M., *et al.* (2014) Hydroxytyrosol Suppresses MMP-9 and COX-2 Activity and Expression Inactivated Human Monocytes via PKC α and PKC β 1 Inhibition. *Atherosclerosis*, **232**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.017>
- [22] 杜纪兵, 刘寅, 高静, 等. MMP3 基因启动子区多态性与动脉粥样硬化斑块细胞外基质稳定性的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(6): 645-648.
- [23] 陆蕙, 胡东南, 王蓉, 等. 基质金属蛋白酶 3 基因多态性与老年冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11): 1200-1203.
- [24] 李永芳, 李艾帆, 张玉超, 等. 基质金属蛋白酶 3-1612 基因多态性与急性缺血性脑卒中的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(31): 19-24.
- [25] Beton, O., Arslan, S., Acar, B., *et al.* (2016) Association between MMP-3 and MMP-9 Polymorphisms and Coronary Artery Disease. *Biomedical Reports*, **5**, 709-714. <https://doi.org/10.3892/br.2016.782>
- [26] Flex, A., Gaetani, E., Papaleo, P., *et al.* (2004) Proinflammatory Genetic Profiles in Subjects with History of Ischemic Stroke. *Stroke*, **35**, 2270-2275. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000140740.19421.fe>
- [27] 刘爽, 赵冬雪. 基质金属蛋白酶 12 的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(14): 2781-2786.
- [28] Johnson, J.L., Devel, L., Czarny, B., *et al.* (2011) A Selective Matrix Metalloproteinase-12 Inhibitor Retards Atherosclerotic Plaque Development in Apo Lipoprotein E-Knockout Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 528-535. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.219147>

- [29] Kolodgie, F.D., Narula, J., Burke, A.P., Haider, N., Farb, A., Smialek, J., Virmani, R., *et al.* (2000) Localization of Apoptotic Macrophages at the Site of Plaque Rupture in Sudden Coronary Death. *The American Journal of Pathology*, **157**, 1259-1268. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64641-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64641-X)
- [30] 李学会, 苏建芬, 蒋小亚, 等. 经腹三维超声建立正常胎儿小脑蚓部参考值研究[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(11): 762.
- [31] Reddy, R.H., Prashanth, K. and Ajit, M. (2017) Significance of Foetal Transcerebellar Diameter in Foetal Biometry: A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **11**, TC01-TC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23583.9968>