

基质金属蛋白酶-9及其抑制剂在中枢神经系统免疫性疾病中的研究进展

周伶俐¹, 蒋莉^{2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

²重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年3月5日; 录用日期: 2023年3月29日; 发布日期: 2023年4月7日

摘要

中枢神经系统免疫性疾病泛指一类由免疫机制介导的神经系统疾病, 其发病机制十分复杂, 血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏在其中起着重要的作用。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)家族可通过降解基底膜及紧密连接等成分而破坏BBB, 近年来研究发现MMP-9及抑制剂组织金属蛋白酶抑制因子-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)可通过破坏BBB而参与多种中枢神经系统免疫性疾病的疾病进程, 并与疾病的严重程度与预后等相关。本文就MMP-9及TIMP-1在几种中枢神经系统免疫性疾病的研究进展做一综述。

关键词

基质金属蛋白酶-9, 组织金属蛋白酶抑制因子-1, 中枢神经系统免疫性疾病

Recent Research on Matrix Metalloproteinase-9 and Its Inhibitors in Central Nervous System Immune Diseases

Lvli Zhou¹, Li Jiang^{2*}

¹Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

²Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 周伶俐, 蒋莉. 基质金属蛋白酶-9及其抑制剂在中枢神经系统免疫性疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5165-5169. DOI: 10.12677/acm.2023.134732

Abstract

Central nervous system immune diseases generally refer to kinds of nervous system diseases mediated by immune mechanism. Their pathogenesis is very complex, and the destruction of blood-brain barrier (BBB) plays an important role in it. The matrix metalloproteinases (MMPs) family can destroy BBB by degrading basement membrane and tight junctions and other components. In recent years, it has been found that MMP-9 and its inhibitor tissue metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) take participate in disease process of various central nervous system immune diseases by destroying BBB. MMP-9 and TIMP-1 are related to the severity and prognosis of the disease. This article reviews research progress of MMP-9 and TIMP-1 in several central nervous system immune diseases.

Keywords

Matrix Metalloproteinases-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, Central Nervous System Immune Diseases

Copyright © 2023 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

中枢神经系统免疫性疾病泛指一类由免疫机制介导的神经系统疾病, 包括多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病等, 其发病机制复杂, 可能与 BBB 遭到破坏, 暴露中枢神经系统抗原及外周免疫细胞及免疫因子进入中枢等相关。MMPs 可通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、紧密连接蛋白等破坏 BBB, 近年来研究发现 MMPs 参与了多种中枢神经系统免疫性疾病的发生发展进程[1]。其中 MMP-9 及其特异性抑制剂 TIMP-1 是研究热点。笔者现对 MMP-9 和 TIMP-1 结构、功能及其在几种中枢神经系统免疫性疾病的研究进展做一综述。

2. MMP-9 的结构

MMPs 家族属锌依赖性内肽酶家族, 是一类高度保守的蛋白酶, 通常以酶原形式存在, 活化后几乎能降解 ECM 的所有成分[2]。现已发现至少 24 种人 MMPS, 根据特性将其分为 6 类: 胶原酶、明胶酶、基质降解素、膜型基质金属蛋白酶、基质溶解酶及其他类型[3]。MMP-9 又称明胶酶 B, 是明胶酶主要成分之一。MMP-9 由信号肽结构域、氨基端前肽结构域、锌催化结构域、铰链结构域和类血红素蛋白结构域组成, 其锌催化结构域内有一特殊的胶原结合域, 这与其可以降解 ECM 的胶原蛋白相关。

3. MMP-9 的生理功能与调节

MMPs 广泛分布于大脑及其它组织中, 生理条件下, MMP-9 以酶原形式存在, 需活化后才能发挥生理作用。MMP-9 主要由中性粒细胞、胶质细胞、发育过程中的小脑星形细胞和神经元等产生[4], 细胞因子、氧化应激、生长因子等可使其活化[1]。活化后的 MMP-9 的底物主要是 IV 型胶原、层粘连蛋白、弹

性纤维等[3], 进而破坏 BBB 的基本结构, 促进细胞在组织和 BBB 中迁移, 调节包括炎症、BBB 破坏、小胶质细胞活化等多种病理过程[5]。

TIMPs 是一类 MMPs 蛋白酶抑制剂, 目前分为 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4 四种, 其中 TIMP-1 是 MMP-9 的特异性抑制剂[6]。TIMP-1 有两个功能区, N 端功能区的半胱氨酸残基与 MMP-9 的锌离子活性中心结合; C 端功能区可能与明胶酶原的蛋白定位或复合物的形成有关。TIMP-1 对 MMP-9 活性的抑制体现在两个层面: 在酶原活化水平, TIMP-1 与 Pro-MMP-9 羧基端的类血红素蛋白结构域结合形成 Pro-MMP-9-TIMP-1 复合物, 从而抑制其活化; 在酶原活化后水平, TIMP-1 与激活后的 MMP-9 以 1:1 的比例非共价键结合, 通过与催化结构域的锌离子结合部位相互作用而使酶失活[7]。

BBB 主要由内皮细胞、星形胶质细胞和由 IV 型胶原蛋白构成的基底膜等组成, 其中最重要的是内皮细胞以及内皮细胞之间的紧密连接蛋白, 而紧密连接蛋白主要由跨膜蛋白 Occludin、ZO-1 和 Claudin-5 构成[8], 其损伤会引起 BBB 通透性的增加。MMP-9 可通过降解 BBB 的 IV 型胶原蛋白、紧密连接蛋白等成分而破坏 BBB 的完整性, 参与到中枢神经系统疾病的进程中。

4. MMP-9 和 TIMP-1 与中枢神经系统免疫性疾病

4.1. MMP-9 和 TIMP-1 与 MS

MS 是一种以慢性炎症髓鞘脱失和神经变性为主的中枢神经系统炎症脱髓鞘疾病, 实验性自身反应性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)是研究 MS 常用的动物模型[9]。MS 的病理特征为 BBB 的破坏、中枢外周免疫细胞的浸润、脱髓鞘斑块的形成等[10], 其中 BBB 完整性的破坏被认为是 MS 的最重要病理特征[11]。多项研究表明 MS 的 BBB 破坏与 MMP-9 和 TIMP-1 相关: 1) 有研究发现 MS 患者血清和脑脊液中 MMP-9 水平明显升高, TIMP-1 水平明显降低, 表明 MS 患者体内中 MMP-9、TIMP-1 水平及二者的免疫平衡发生了较大变化[12][13]。2) 在载脂蛋白 E 缺失的小鼠 EAE 模型中发现了过度表达的 MMP-9, 并证明其表达上调会减少内皮细胞紧密连接蛋白 Occludin 和 Claudin-5 表达, 从而破坏 BBB 的完整性[14]; 3) 郭等[15]研究中也证实在 EAE 组大鼠的小脑白质组织同样存在 Occludin、ZO-1 和 Claudin-5 表达缺失, 并证实 EAE 发病过程中有星形胶质细胞的活化及 MMP-9 表达的增加, 推测 MMP-9 可通过降解紧密连接蛋白 Occludin、ZO-1、Claudin-5 而破坏 BBB, 加剧炎性细胞浸润和脱髓鞘。

综前所述, 虽 MS 确切的发病机制尚不清楚, 但离不开 BBB 的破坏。目前认为 MS 是 T 淋巴细胞介导的免疫性疾病, T 淋巴细胞可使人星形胶质细胞活化[16], 活化的星形胶质细胞通过分泌 MMP-9 等因子[15], 破坏 MMP-9、TIMP-1 二者的免疫平衡, 从而导致 BBB 的细胞外基质、紧密连接蛋白等成分的降解, 从而促使多种炎性因子及炎性细胞浸润到中枢神经系统, 引发脱髓鞘事件。并有研究表明, 不同类型 MS 患者的血清 MMP-9 水平和 MMP-9/TIMP-1 比值均显著升高, 并且这种变化还与疾病的致死性和严重程度相关, 提示 MMP-9 和 TIMP-1 与 MS 患者的残疾和严重程度相关[13]。

4.2. MMP-9 和 TIMP-1 与自身免疫性脑炎

AE 泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎, 主要症状包括精神行为异常、认知障碍、近事记忆下降、癫痫发作及各种综合征等。AE 包括边缘性脑炎、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎、急性播散性脑脊髓炎、基底神经节脑炎等[17]。AE 的发病机制可能与 BBB 遭到破坏, 暴露神经系统的隐匿抗原等有关[18]。近年来研究发现 MMP-9 及 TIMP-1 可能与参与 AE 的发病机制并与其预后相关: 1) 一项纳入 23 例边缘性脑炎患者的研究发现, 患者急性期血清 MMP-9 浓度和 MMP-9/TIMP-1 比值显著高于恢复期[19]; 2) 一项纳入 13 例儿童自身免疫性脑炎的研究表明, 处于亚急性期的有后遗症的患者其血清 MMP-9 水平及 MMP-9/TIMP-1 比值均显著升高, 提示 MMP-9/TIMP-1 比

值升高可能是 AE 合并后遗症的预测因子[20]。AE 的发病机制可能与 MMP-9/TIMP 免疫失衡, 从而降解 IV 胶原纤维、紧密连接, 破坏 BBB 而暴露中枢神经系统隐匿抗原相关。

目前有多项研究表明, 乙型病毒、单疱病毒、EBV 等病毒性脑炎可继发自身免疫性脑炎[21] [22] [23]。有研究发现, 乙型病毒性脑炎患者其 MMP-9 和 TIMP-1 等因子显著增加, 并与疾病的严重程度有关[24]。单疱病毒性脑炎中 MMP-9 的水平显著升高, 抑制脑脊液中 MMP-9 表达可以减少神经细胞的凋亡[25]。但目前暂无相关研究显示 MMP-9 和 TIMP-1 是否与病毒性脑炎继发自身免疫性脑炎相关, 有待进一步的研究。

4.3. MMP-9 和 TIMP-1 与 NMOSD

NMOSD 是一组以中枢神经系统脱髓鞘为特征的自身免疫性疾病, 其发病与抗水通道蛋白 4 (autoantibody against aquaporin 4, AQP4)抗体有关[26]。其确切的发病机制尚不清楚, 目前研究认为 BBB 的病理破坏是 NMOSD 疾病过程的始动环节[27]。多项研究表明 NMOSD 患者血清和脑脊液 MMP-9 和粘附分子浓度明显高于 MS 患者和健康对照组, 且与疾病的临床和放射学严重程度相关[28] [29]。NMOSD 患者血清中的各种体液因子(而非抗体)诱导 MMP-9 的分泌, MMP-9 经过降解基底膜等成分而破坏 BBB, 促使 AQP4 抗体进入中枢而引发脱髓鞘等事件[29] [30]。

5. 总结与展望

MMP-9 及其抑制剂参与多种中枢神经系统免疫性疾病的疾病进程, 与其可导致 BBB 损伤、促使多种免疫细胞及因子进入中枢等相关。目前研究显示, MS、AE 及 NMOSD 等中枢神经系统免疫性疾病中均有 MMP-9 和/或 TIMP-1 水平的改变, MMP-9 和/或 TIMP-1 水平与疾病的严重程度、预后等相关。但尚需更进一步的研究揭示 MMP-9 和 TIMP-1 之间的失衡机制, 有助于开发新的 MMPs 靶向药物, 成为疾病治疗新方案之一。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Butler, G.S. and Overall, C.M. (2009) Updated Biological Roles for Matrix Metalloproteinases and New "Intracellular" Substrates Revealed by Degradomics. *Biochemistry*, **48**, 10830-10845. <https://doi.org/10.1021/bi901656f>
- [3] Sbardella, D., Fasciglione, G.F., Gioia, M., et al. (2012) Human Matrix Metalloproteinases: An Ubiquitarian Class of Enzymes Involved in Several Pathological Processes. *Molecular Aspects of Medicine*, **33**, 119-208. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.015>
- [4] Candelario-Ialil, E., Yang, Y. and Rosenberg, G.A. (2009) Diverse Roles of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Neuroinflammation and Cerebral Ischemia. *Neuroscience*, **158**, 983-994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.06.025>
- [5] Singh, D., Srivastava, S.K., Chaudhuri, T.K. and Upadhyay, G. (2015) Multifaceted Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs). *Frontiers in Molecular Biosciences*, **2**, Article 19. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00019>
- [6] Nagase, H., Visse, R. and Murphy, G. (2006) Structure and Function of Matrix Metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research*, **69**, 562-573. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>
- [7] 张晓蕴, 李小刚. 基质金属蛋白酶-9 与神经系统疾病[J]. 中国临床神经科学, 2008, 16(3): 312-317.
- [8] Galea, I. (2021) The Blood-Brain Barrier in Systemic Infection and Inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 2489-2501. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00757-x>
- [9] Constantinescu, C.S., Farooqi, N., O'Brien, K. and Gran, B. (2011) Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) as a Model for Multiple Sclerosis (MS). *British Journal of Pharmacology*, **164**, 1079-1106. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x>
- [10] Dobson, R. and Giovannoni, G. (2019) Multiple Sclerosis: A Review. *European Journal of Neurology*, **26**, 27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>

- [11] Bennett, J., Basivireddy, J., Kollar, A., *et al.* (2010) Blood-Brain Barrier Disruption and Enhanced Vascular Permeability in the Multiple Sclerosis Model EAE. *Journal of Neuroimmunology*, **229**, 180-191. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.08.011>
- [12] 耿会娟, 王雅杰, 伊正君, 等. MMP-9 及其抑制剂 TIMP-1 与多发性硬化活动相关性研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(11): 4816-4819.
- [13] Benesová, Y., Vasku, A., Novotná, H., *et al.* (2009) Matrix Metalloproteinase-9 and Matrix Metalloproteinase-2 as Biomarkers of Various Courses in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **15**, 316-322. <https://doi.org/10.1177/1352458508099482>
- [14] Kim, J.Y., Ko, A.R., Hyun, H.W. and Kang, T.C. (2015) ET_B Receptor-Mediated MMP-9 Activation Induces Vasogenic Edema via ZO-1 Protein Degradation Following Status Epilepticus. *Neuroscience*, **304**, 355-367. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.065>
- [15] 郭秀丽, 王传宝, 郭蕾. 实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠紧密连接蛋白表达的变化研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(8): 772-777.
- [16] Thompson, K.K. and Tsirka, S.E. (2017) The Diverse Roles of Microglia in the Neurodegenerative Aspects of Central Nervous System (CNS) Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 504. <https://doi.org/10.3390/ijms18030504>
- [17] 关鸿志, 王佳伟. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.
- [18] 马建南, 蒋莉. 自身免疫性脑炎相关病因与致病机制[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(24): 1841-1845.
- [19] Ichiyama, T., Takahashi, Y., Matsushige, T., *et al.* (2009) Serum Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Levels in Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis. *Journal of Neurology*, **256**, 1846-1850. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5207-2>
- [20] Matsuura, R., Hamano, S.I., Daida, A., *et al.* (2020) Serum Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Levels in Autoimmune Encephalitis. *Brain and Development*, **42**, 264-269. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.11.010>
- [21] 刘奔科. 儿童流行性乙型脑炎后继发自身免疫性脑炎的前瞻性研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [22] Gelfand, J.M. (2018) Autoimmune Encephalitis after Herpes Simplex Encephalitis: Insights into Pathogenesis. *The Lancet Neurology*, **17**, 733-735. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30279-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30279-5)
- [23] Danieli, D., Moraes, A.C.M., Alves, M.P., *et al.* (2017) Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Epstein-Barr Virus: Another Tale on Autoimmunity? *European Journal of Neurology*, **24**, e46-e47. <https://doi.org/10.1111/ene.13332>
- [24] Liu, B., Liu, J., Sun, H., *et al.* (2021) Autoimmune Encephalitis after Japanese Encephalitis in Children: A Prospective study. *Journal of the Neurological Sciences*, **424**, Article ID: 117394. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117394>
- [25] 周瑜, 曾艳平, 罗瑛, 等. MMP-9 及 MCP-1 在单纯疱疹病毒性脑炎患者脑脊液中的表达及意义[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(3): 188-191.
- [26] Asgari, N., Berg, C.T., Mørch, M.T., Khorrooshi, R. and Owens, T. (2015) Cerebrospinal Fluid Aquaporin-4-Immunoglobulin G Disrupts Blood Brain Barrier. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **2**, 857-863. <https://doi.org/10.1002/acn3.221>
- [27] Spencer, J.I., Bell, J.S. and Deluca G.C. (2018) Vascular Pathology in Multiple Sclerosis: Reframing Pathogenesis around the Blood-Brain Barrier. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **89**, 42-52. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316011>
- [28] Hosokawa, T., Nakajima, H., Doi, Y., *et al.* (2011) Increased Serum Matrix Metalloproteinase-9 in Neuromyelitis Optica: Implication of Disruption of Blood-Brain Barrier. *Journal of Neuroimmunology*, **236**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.04.009>
- [29] Tasaki, A., Shimizu, F., Sano, Y., *et al.* (2014) Autocrine MMP-2/9 Secretion Increases the BBB Permeability in Neuromyelitis Optica. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **85**, 419-430. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305907>
- [30] Uchida, T., Mori, M., Uzawa, A., *et al.* (2017) Increased Cerebrospinal Fluid Metalloproteinase-2 and Interleukin-6 Are Associated with Albumin Quotient in Neuromyelitis Optica: Their Possible Role on Blood-Brain Barrier Disruption. *Multiple Sclerosis Journal*, **23**, 1072-1084. <https://doi.org/10.1177/1352458516672015>