

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.08.0876

· 综述 ·

基质金属蛋白酶在脑血管疾病中的研究进展

唐海双, 骆银, 左乔, 张洪剑, 黄清海, 刘建民*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经外科, 上海 200433

[摘要] 脑血管疾病如颅内动脉粥样硬化、颅内动脉瘤、缺血性脑卒中等已成为人类致死、致残的重要原因, 在多种致病因素共同作用下脑血管结构和功能改变是脑血管疾病共同的病理生理基础。目前, 脑血管疾病的病因尚未得到阐明, 有越来越多的证据表明基质金属蛋白酶在其发生、发展中发挥重要作用, 阻断或抑制基质金属蛋白酶的表达为脑血管疾病的无创治疗提供了新理论依据。本文综述基质金属蛋白酶与脑血管疾病的相关关系。

[关键词] 基质金属蛋白酶类; 脑血管障碍; 动脉粥样硬化; 颅内动脉瘤; 卒中

[中图分类号] R 743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)08-0876-04

Research progress of matrix metalloproteinases in cerebrovascular diseases

TANG Hai-shuang, LUO Yin, ZUO Qiao, ZHANG Hong-jian, HUANG Qing-hai, LIU Jian-min*

Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Cerebrovascular diseases such as intracranial atherosclerosis, intracranial aneurysm and ischemic stroke have become the important causes of death and disability. The structural and functional changes of cerebrovascular, which are caused by various pathogenic factors, are the common pathophysiological basis of cerebrovascular diseases. At present, the etiology of cerebrovascular diseases has not been clarified. Growing evidence suggests that matrix metalloproteinases play an important role in the occurrence and development of cerebrovascular diseases. Blocking or inhibiting the expression of matrix metalloproteinases provides a new theoretical basis for non-invasive treatment of cerebrovascular diseases. This review discusses the relationship between matrix metalloproteinases and cerebrovascular diseases.

[Key words] matrix metalloproteinases; cerebrovascular disorders; atherosclerosis; intracranial aneurysm; stroke

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(8): 876-879]

在生理状态下脑血管维持脑组织正常代谢。当脑血管周围环境改变时, 脑血管结构和功能发生变化, 包括内膜增厚、管腔直径改变、血管中层结构重塑等。在病理因素破坏初期, 脑血管产生一系列变化以维持血管正常的生理代谢功能, 而当异常刺激持续存在或超过脑血管承受范围时, 脑血管将形成动脉粥样硬化、颅内动脉瘤及缺血性脑卒中等一系列脑血管疾病, 严重威胁人类的健康, 为社会带来沉重的经济负担。

发生脑血管疾病时, 血管壁常伴随结构破坏和炎症反应, 其中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)破坏细胞外基质

(extracellular matrix, ECM)是这一病理生理过程的关键^[1]。近年来越来越多的证据表明, MMP在调节血管内膜和平滑肌细胞功能方面发挥重要作用。本文从MMP的作用机制出发, 综述MMP在脑血管粥样硬化、颅内动脉瘤、出血性脑卒中和缺血性脑卒中方面的研究进展, 旨在为脑血管疾病的诊治提供新的思路。

1 MMP功能的概述

MMP是一类钙离子依赖的肽链内切酶, 其结构中含有保守的锌离子结合结构域^[2]。正常情况下MMP以失活的状态存在于体内, 当受到内外环

[收稿日期] 2019-12-20 [接受日期] 2020-03-31

[基金项目] 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控重点专项资助项目(2016YFC1300703), 国家自然科学基金(81701136). Supported by Key Project of Prevention and Control of Major Chronic Non-communicable Diseases of National Key Research and Development Plan (2016YFC1300703) and National Natural Science Foundation of China (81701136).

[作者简介] 唐海双, 硕士生, 住院医师. E-mail: tanghaishuang5755@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873453, E-mail: chstroke@163.com

境刺激时, MMP 前肽结构域被切除, 半胱氨酸从 MMP 复合体中解离, MMP 被激活。MMP 最早由 Gross 和 Lapiere 在蝌蚪中鉴定并被命名为 MMP-1。在人体, MMP 最早是在皮肤组织中被发现。迄今为止, 在人体已陆续发现 24 种 MMP, 这些 MMP 被分为 6 个亚类: 胶原酶类 (MMP-1、MMP-8、MMP-13)、明胶酶类 (MMP-2、MMP-9)、间质溶解素类 (MMP-3、MMP-10、MMP-11)、基质溶解素类 (MMP-7、MMP-26)、膜型金属蛋白酶类 (MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17、MMP-24、MMP-25) 及其他类别 MMP^[3]。

生理状态下, MMP 在血管新生、细胞分化迁移、组织重塑等方面发挥重要作用; 病理状态下, MMP 广泛参与炎症反应、伤口愈合及癌症转移、发展。MMP 降解 ECM 促进炎症细胞的浸润、迁移, 然后通过炎症因子共同作用破坏组织正常结构。MMP 的功能受基质金属蛋白酶组织抑制物 (tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP) 调节。生理状态下, MMP 含量很低, TIMP 通过与其结合抑制损伤组织的激活, 而在病理条件下 MMP 受体内炎症因子及氧化应激因子刺激而激活, 且含量增加, 导致 MMP 与 TIMP 之间的平衡被打破, 从而发挥作用^[4]。此外, MMP 在机体内的表达还受炎症因子及炎症信号通路的调控。例如, TNF- α 及 IL-17 可通过上调 NF- κ B 表达刺激 MMP-9 的转录^[5], 内毒素脂多糖可通过促进激活活性氧类物质的表达上调 MMP-9 的转录^[6], MAPK 及 TNF- α 可通过 NF- κ B 信号通路上调 MMP-2 表达^[5]。

2 MMP 与脑血管粥样硬化

脑血管粥样硬化是机体内血脂代谢紊乱的结果, 尤其以低密度脂蛋白代谢障碍为特征, 与血管慢性炎症关系密切。血管粥样硬化过程涉及单核细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞, 血管平滑肌细胞在炎症因子刺激下发生迁移, 吞噬脂质形成粥样硬化斑块典型的泡沫细胞。脑血管粥样硬化是缺血性脑血管疾病、脑血管动脉瘤及脑血管冗扩等疾病的病理基础。目前脑血管粥样硬化的成因尚未阐明, 研究表明 MMP 在促进粥样硬化斑块形成、血小板聚集及斑块脱落等方面发挥重要作用^[7]。Kadoglou 等^[8]研究发现, MMP-2 具有促进动脉粥样硬化斑块破裂的作用。Abdelnaseer 等^[9]发现颈动脉内膜增厚部位 MMP-9 表达增加, 局部表达增加的 MMP 与颈动脉狭窄关系密切, 也在疾病进展

过程中为缺血性脑卒中创造了条件。也有研究表明, MMP 具有促进血管平滑肌细胞增殖和迁移的能力, 提示 MMP 与动脉粥样硬化斑块的生长和稳定性密切相关^[10]。Johnson 等^[11]在动物实验中证实, MMP-3、MMP-9 具有促进粥样斑块增生及增加斑块稳定性的作用, 而 MMP-12 高表达则会增加斑块的不稳定性。总结以上结果, MMP 广泛地参与了脑血管粥样硬化的发生过程, 但不同亚类 MMP 在动脉粥样硬化斑块的形成过程中可能发挥了不同的作用, 但具体机制仍需进一步探索。

3 MMP 与颅内动脉瘤

颅内动脉瘤是脑血管扩张性疾病, 其最严重的并发症蛛网膜下腔出血常伴随高致死率和致残率。目前关于颅内动脉瘤的成因尚未明确, 环境和血流动力学因素均是颅内动脉瘤形成的重要危险因素。慢性炎症反应也是造成颅内动脉瘤形成、发展的重要因素, 炎症细胞在异常血流动力学冲击下分泌大量细胞因子, 后者与炎症细胞呈现级联放大作用, 颅内血管壁弹力层断裂, ECM 降解, 最终共同导致蛛网膜下腔出血等不良事件。在这一过程中 MMP 发挥了重要作用, 也已有越来越多的研究聚焦于 MMP 参与颅内动脉瘤发生、发展的机制方面^[12]。

Rojas 等^[13]发现与正常血管相比, 人脑动脉瘤标本中 MMP-9 表达增加, 且其表达水平与颅内动脉瘤的大小有关。Bhatia 等^[14]研究发现, 颅内未破裂动脉瘤中常存在血管壁钙化现象, 动脉瘤壁钙化与动脉瘤不良事件的发生显著相关。MMP 与血管壁钙化关系密切, 这也是 MMP 促进颅内动脉瘤发生、发展的方式之一^[15], 其机制可能是通过介导蛋白酶激活受体 (protease-activated receptor, PAR) 激活阻断平滑肌细胞的钙离子通道^[16]。因此, 抑制或阻断 MMP 的表达可能是颅内动脉瘤无创治疗的理论基础。Nuki 等^[17]在小鼠动脉瘤模型证实降低 MMP 表达能显著抑制颅内动脉瘤进展, 并发现 MMP-2 敲除小鼠颅内动脉瘤发生率降低了 60%, MMP-9 敲除小鼠颅内动脉瘤发生率降低了 40%。Xiong 等^[18]在小鼠马凡综合征伴动脉瘤模型中发现, 抑制 MMP-2、MMP-9 表达有效阻断了 ECM 的降解, 并可显著降低动脉瘤的破裂风险。Feng 等^[19]比较了颅内未破裂动脉瘤与破裂动脉瘤患者血清中 MMP-9 的表达差异, 认为血清中 MMP-9 高表达与动脉瘤破裂有关。Aoki 等^[20]在血流动力学诱导的大鼠动脉瘤模型中发现, 他汀类

药物可减小30%~40%颅内动脉瘤的体积,机制可能是抑制MMP表达所致。Yoshimura等^[21]在一项回顾性调查中发现,服用他汀类药物的动脉瘤患者动脉瘤破裂率显著低于未服药组,这进一步证实了MMP在颅内动脉瘤进展方面发挥了重要作用。现阶段,颅内动脉瘤的发生与MMP的关系已得到诸多研究的证实,对两者关系的深入研究将为颅内动脉瘤的治疗带来新的契机。

4 MMP与出血性脑卒中

自发性蛛网膜下腔出血是严重的脑血管事件,约50%的蛛网膜下腔出血患者在发病后1个月内死亡^[22]。脑出血导致的脑水肿和血脑屏障破坏是造成脑组织二次损伤的重要原因。多项研究显示MMP通过介导神经炎症反应、神经细胞损伤、破坏血脑屏障等多种途径在出血性脑卒中中发挥重要作用^[23-24]。Abilleira等^[25]发现与正常人相比,蛛网膜下腔出血患者中MMP-9表达水平显著增高。Wu等^[26]研究发现,在脑出血后5d内,患者血浆MMP-9保持高水平状态,并且血浆巨噬细胞等增加,表明脑出血与炎症反应存在紧密关系。Alvarez-sabin等^[27]发现脑出血患者中MMP-2、MMP-9、MMP-3及TIMP-1和TIMP-2表达均上调,进一步证实MMP与脑出血的关系。目前使用MMP抑制剂治疗脑出血已在动物实验研究中取得一定的效果^[28],这也为脑出血的药物治疗提供新的角度。

5 MMP与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是脑血管急性栓塞导致的不良事件,在脑卒中疾病中,缺血性脑卒中占80%。研究表明,MMP与缺血性脑卒中关系密切^[29]。MMP通过降解ECM破坏血脑屏障参与缺血性卒中的发生。Zhong等^[30]发现急性缺血性脑卒中患者MMP-9表达增加。焦海霞等^[31]发现在脑缺血再灌注大鼠模型,MMP-2和MMP-9降解ECM与术后血管源性脑水肿相关。在缺血性脑卒中急性期后数天血液MMP-2表达水平增加^[32]。除MMP-2、MMP-9外,还有研究在小鼠大脑中动脉栓塞模型发现,组织纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)治疗后出血性事件增加,同时血液MMP-3表达水平增加,并认为这与MMP-3破坏血管内皮屏障有关^[33]。Zhang等^[34]通过meta分析发现,编码MMP-1、MMP-12的基因在缺血性脑卒中患者表达增加。在缺血性脑卒中后

期,MMP降解陈旧ECM的同时也为新生血管外基质的产生创造了条件;MMP在消化ECM时也激活了神经生长因子和血管生长因子。总之,MMP通过不同机制在缺血性脑卒中的急性期和恢复期发挥不同作用,而对MMP的进一步研究也为缺血性脑卒中的治疗带来新的方向。

6 小结和展望

MMP通过不同的机制广泛参与了脑血管粥样硬化、脑动脉瘤、缺血性脑卒中等脑血管疾病的发生、发展。MMP降解ECM、破坏血脑屏障可能是MMP作用的共同病理生理基础,阻断MMP这一作用机制或许是诸多疾病药物治疗的理论基石。与此同时,MMP家族成员众多,不同MMP在不同的脑血管疾病中作用有所不同,进一步研究和明确MMP的功能和作用机制为阐明脑血管疾病的发病机制和提出新的干预措施提供了潜在可能。

[参考文献]

- [1] CHEN Q, JIN M, YANG F, ZHU J, XIAO Q, ZHANG L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 928315. doi: 10.1155/2013/928315.
- [2] REMPE R G, HARTZ A M S, BAUER B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: versatile breakers and makers[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36: 1481-1507.
- [3] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [4] YOUNG D A, BARTER M J, WILKINSON D J. Recent advances in understanding the regulation of metalloproteinases[J/OL]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-195. doi: 10.12688/f1000research.17471.1.
- [5] GAO C, LIU W, WANG X, LIU X, ZHAO S, FU S. IL-17 Stimulates migration of carotid artery vascular smooth muscle cells in an MMP-9 dependent manner via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF- κ B and AP-1 activation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29: 1161-1168.
- [6] WOO C H, LIM J H, KIM J H. Lipopolysaccharide induces matrix metalloproteinase-9 expression via a mitochondrial reactive oxygen species-p38 kinase-activator protein-1 pathway in RAW 264.7 cells[J]. *J Immunol*, 2004, 173: 6973-6980.
- [7] JOHNSON J L. Metalloproteinases in atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 93-106.
- [8] KADOGLOU N P, DASKALOPOULOU S S, PERREA D, LIAPIS C D. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications[J]. *Angiology*, 2005, 56: 173-189.
- [9] ABDELNASEER M, ELFAYOMI N, ESMAIL E H, KAMAL M M, HAMDY A, SAMIE R M A, et al. Relationship between matrix metalloproteinase-9 and

- common carotid artery intima media thickness[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37: 117-122.
- [10] 王静华, 丁素菊, 邓本强, 吴涛, 陈欢, 张生生, 等. 颈动脉粥样硬化斑块CD40、MMP9的表达及意义[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29: 1065-1068.
WANG J H, DING S J, DENG B Q, WU T, CHEN H, ZHANG S S, et al. Expression of CD40 and matrix metalloproteinase 9 in carotid atherosclerotic plaques and its significance[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29: 1065-1068.
- [11] JOHNSON J L, GEORGE S J, NEWBY A C, JACKSON C L. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 15575-15580.
- [12] LI T, LV Z, JING J J, YANG J, YUAN Y. Matrix metalloproteinase family polymorphisms and the risk of aortic aneurysmal diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Genet*, 2018, 93: 15-32.
- [13] ROJAS H A, FERNANDES K S D S, OTTONE M R, MAGALHÃES K C S F, ALBUQUERQUE L A F, PEREIRA J L B, et al. Levels of MMP-9 in patients with intracranial aneurysm: relation with risk factors, size and clinical presentation[J]. *Clin Biochem*, 2018, 55: 63-68.
- [14] BHATIA S, SEKULA R F, QUIGLEY M R, WILLIAMS R, KU A. Role of calcification in the outcomes of treated, unruptured, intracerebral aneurysms[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153: 905-911.
- [15] CHISTIakov D A, SOBENIN I A, OREKHOV A N. Vascular extracellular matrix in atherosclerosis[J]. *Cardiol Rev*, 2013, 21: 270-288.
- [16] NUGENT W H, MISHRA N, STRAUSS J F 3rd, WALSH S W. Matrix metalloproteinase 1 causes vasoconstriction and enhances vessel reactivity to angiotensin II via protease-activated receptor 1[J]. *Reprod Sci*, 2015, 23: 542-548.
- [17] NUKI Y, TSOU T L, KURIHARA C, KANEMATSU M, KANEMATSU Y, HASHIMOTO T. Elastase-induced intracranial aneurysms in hypertensive mice[J]. *Hypertension*, 2009, 54: 1337-1344.
- [18] XIONG W, KNISPEL R A, DIETZ H C, RAMIREZ F, BAXTER B T. Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47: 166-172.
- [19] FENG X, PENG F, ZHANG B, WANG L, GUO E, LI Y, et al. Lower miR-143/145 and higher matrix metalloproteinase-9 levels in circulation may be associated with intracranial aneurysm formation and rupture: a pilot study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 173: 124-129.
- [20] AOKI T, KATAOKA H, ISHIBASHI R, NAKAGAMI H, NOZAKI K, MORISHITA R, et al. Pitavastatin suppresses formation and progression of cerebral aneurysms through inhibition of the nuclear factor κB pathway[J]. *Neurosurgery*, 2009, 64: 357-365.
- [21] YOSHIMURA Y, MURAKAMI Y, SAITOH M, YOKOI T, AOKI T, MIURA K, et al. Statin use and risk of cerebral aneurysm rupture: a hospital-based case-control study in Japan[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 343-348.
- [22] SERRONE J C, MAEKAWA H, TJAHHADI M, HERNESNIEMI J. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pathobiology, current treatment and future directions[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15: 367-380.
- [23] CASTELLAZZI M, TAMBORINO C, DE SANTIS G, GAROFANO F, LUPATO A, RAMPONI V, ET AL. TIMING of serum active MMP-9 and MMP-2 levels in acute and subacute phases after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 2010, 106: 137-140.
- [24] DANG B, DUAN X, WANG Z, HE W, CHEN G. A therapeutic target of cerebral hemorrhagic stroke: matrix metalloproteinase-9[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18: 1358-1366.
- [25] ABILLEIRA S, MONTANER J, MOLINA C A, MONASTERIO J, CASTILLO J, ALVAREZ-SABÍN J. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2003, 99: 65-70.
- [26] WU H, ZHANG Z, HU X, ZHAO R, SONG Y, BAN X, et al. Dynamic changes of inflammatory markers in brain after hemorrhagic stroke in humans: a postmortem study[J]. *Brain Res*, 2010, 1342: 111-117.
- [27] ALVAREZ-SABÍN J, DELGADO P, ABILLEIRA S, MOLINA C A, ARENILLAS J, RIBÓ M, et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome[J]. *Stroke*, 2004, 35: 1316-1322.
- [28] LEE C Z, XUE Z, ZHU Y, YANG G Y, YOUNG W L. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2007, 38: 2563-2568.
- [29] WEN D, DU X, NIE S P, DONG J Z, MA C S. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50: 979-985.
- [30] ZHONG C, BU X, XU T, GUO L, WANG X, ZHANG J, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and cognitive impairment after acute ischemic stroke[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7: e007776. doi: 10.1161/jaha.117.007776.
- [31] 焦海霞, 王萍, 马腾, 薛一雪. 缺血再灌注损伤大鼠脑组织MMP-2、MMP-9动态变化与脑水肿改变[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31: 1193-1197.
JIAO H X, WANG P, MA T, XUE Y X. Changes of MMP-2, MMP-9 contents in cerebral tissues and cerebral edema in cerebral ischemia-reperfusion rats[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2010, 31: 1193-1197.
- [32] KURZEPA J, KURZEPA J, GOLAB P, CZERSKA S, BIELEWICZ J. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124: 707-716.
- [33] SUZUKI Y, NAGAI N, YAMAKAWA K, KAWAKAMI J, LIJNEN HR, UMEMURA K. Tissue-type plasminogen activator (t-PA) induces stromelysin-1 (MMP-3) in endothelial cells through activation of lipoprotein receptor-related protein[J]. *Blood*, 2009, 114: 3352-3358.
- [34] ZHANG G, LI W, GUO Y, LI D, LIU Y, XU S. MMP gene polymorphisms, MMP-1 -1607 1G/2G, -519 A/G, and MMP-12 -82 A/G, and ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 140-152.