

·综述·

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

郭俊林¹, 张 立²

(1.四川省广安市人民医院心内科/四川大学华西广安医院,四川 广安 638000;

2.四川大学华西医院心内科,四川 成都 610041)

摘 要:基质金属蛋白酶-2 是基质金属蛋白酶家族中的一个重要成员,在生理情况下参与人体的正常发育,病理状态下潜在基质金属蛋白酶-2 被激活,通过削减斑块纤维帽参与心室重构在多种心血管疾病的发生、发展中起重要作用,并且有望成为反映心血管疾病的一种生物标志物,而对基质金属蛋白酶-2 的调节将是一个可能的治疗靶点。现就基质金属蛋白酶-2 的基因、蛋白、活性调节、信号转导及其在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展予以综述。

关键词:基质金属蛋白酶-2;心血管疾病;冠状动脉粥样硬化

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.04.010

文章编号:1006-1959(2018)04-0027-04

Progress of the Research on Matrix Metalloproteinase-2 and Coronary Atherosclerotic Disease

GUO Jun-lin¹, ZHANG Li²

(1.Department of Cardiology, Guang'an People's Hospital/Huaxi Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan, China;

2.Department of Cardiology, Huaxi Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: Matrix metalloproteinase -2 is an important member of matrix metalloprotein family, it is involved in the normal development of human body under physiological conditions. And activated in pathological state, by reducing plaque fibrous cap and ventricular remodeling plays an important role in the development of various cardiovascular diseases, and is expected to become a biomarker reflecting cardiovascular disease. The regulation of matrix metalloproteinase-2 may be a possible therapeutic target. Now the gene, protein, regulation of its activity and signal transduction of matrix metalloproteinase-2 and its application in coronary atherosclerotic heart disease are reviewed.

Key words: Matrix metalloproteinase-2; Cardiovascular disease; Coronary atherosclerosis

炎症反应是引发心血管疾病的重要因素之一,炎症反应可能参与了冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 的发生发展过程。基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 是一种具有多种生物效应的细胞因子,在一系列炎症反应中都扮演了重要角色,在动脉粥样斑块由稳定向不稳定过程转变以及斑块破裂过程中扮演了重要角色。因此,本文将对 MMP-2 与 CHD 的研究现状作一综述。

1 MMP-2 的结构与功能

研究发现,能够在细胞外的基质中具有降解作用的酶类主要包括3大类:分别是半胱氨酸蛋白酶类、丝氨酸蛋白酶类以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)类,其中 MMPs 在降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过程中发挥了重要作用,其降解功能超过 ECM 降解酶活性 70%,MMPs 是 ECM 降解过程的重要限速酶^[1]。MMP-2 也

称作明胶酶A,是当前 MMPs 家庭成员中研究的较多之一,在 ECM 合成及降解代谢的整个过程中扮演了重要角色。MMP-2 可由体内多种细胞合成和分泌,包括成纤维细胞、内皮细胞、浆细胞、星形细胞、小胶质细胞、神经细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞等^[2]。MMP-2 分布于人体或动物的多种组织或器官中,发挥着不同的生理功能。

人类 MMP-2 基因编码分子量大小约为 72 ku 酶原,通过活化后能够水解成 65 ku 的活性形, MMP-2 酶原的组成包含信号肽区、前肽区、催化区、铰链区和羧基末端区这5个部分:①信号肽区,是 N-末端的信号序列,引导此酶经细胞分泌后的准确定位;②前肽区,包含高度保守的 PRGVPDV 序列,其序列包含半胱氨酸残基,其主要功能是维持酶原的稳定作用,此残基在酶活化后将被进行水解;③催化区,在这区域大都包括类似 HEXGHXXGXXH 的氨基酸序列,其中的3个组氨酸残基组成了3个锌离子的配基,除此之外还包含了1个谷氨酸残基,酶的活性中心由此构成。催化区含有3个纤维蛋白重复区,此区域能够加强两个明胶酶跟底物明胶的

基金项目:四川省医学会科研课题计划(编号:S15031)

作者简介:郭俊林(1981.12-),男,四川广安人,硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病介入治疗

组合^[3]。其空间结构主导 MMP-2 与底物的连接方式。MMP-2 首先必须与底物进行连接,其后才能够发挥酶的重要活性作用;④含有大量脯氨酸的铰链区;⑤羧基末端区,其能够介导 MMPs 与 ECM 成分或与 MMP 抑制剂的有机结合,并且与酶的特异性有重要关系。

MMP-2 能够切割变性的 I, II, III 胶原,也具有降解天然 IV, V, VII, XI 型胶原的能力,对层黏连蛋白,弹性蛋白和纤连蛋白都具有一定的降解能力^[4]。除此之外, MMP-2 还能分别作用于单核细胞化学吸引蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP)-3、白介素 (interleukin, IL)-1 β 基质细胞衍生因子 (stromal cell-derived factor, SDF)-1 等^[5]。

正常状态下,成人的机体中 MMP-2 的表达水平并不很高,通常在在机体接受刺激后或在病理状态下,才会促使其表达水平上调。MMP-2 在调节 ECM 的合成及降解过程中发挥了重要作用,进而影响细胞之间、细胞跟细胞基质之间的有效信息表达,从而对细胞的生长、分化、黏附、迁移、损伤修复及组织重塑产生了重要影响。除此之外, MMP-2 参与排卵、新生血管的形成、组织重建和损伤修复,恶性肿瘤转移、急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)、类风湿关节炎等多种病理及生理过程。

2 MMP-2 与动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化是在多因素影响下的长期慢性的病变过程,在其发生发展的过程中,脂质物质在内膜的沉积、血管内膜的损伤、单核细胞被激活并释放大量的生长因子及细胞活性因子,细胞外基质 (ECM) 代谢失调等一系列的变化,导致动脉管壁中膜血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 大量增殖,并向内膜下迁移,形成了动脉粥样斑块。

MMPs 与斑块不稳定性有着密切联系。其机制可能是 MMP 降解大量的细胞外基质,同时使其它的 MMP 从没有活性的酶原转变成具有活性 MMP。当单核细胞和血管内皮的功能发生改变时, MMPs 活性表达会产生异常,促使基底膜发生降解,进而导致脂质和单核细胞逐步向内皮下进行浸润,单核细胞通过在内皮下转化为巨噬细胞吞噬脂质,进而形成泡沫细胞。激活后的内皮细胞、单核-巨噬细胞都可产生许多生长因子,这些产物可激发 VSMC 并导致其逐渐增殖。泡沫细胞与 VSMC 及其分泌的产物不停的参与斑块的形成过程,周而复始,其后逐步累积成动脉粥样硬化斑块。ECM 降解与重建过程最关键的酶是 MMP-2,其在 AS 形成及发展过程中起着

重要作用^[6]。正常情况下,动脉组织中只有少量的表达^[7],而其在发生动脉粥样硬化的斑块中、脂质条纹中的表达量却增高^[8]。通过研究发现动脉粥样硬化斑块分泌的组织浸出物在在没有添加任何激活剂的情况下都具有较高的降解 W 型 胶原酶和明胶的功效率,当把 MMPs 的特异性抑制剂例如 EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid) 加入到浸出物当中时,浸出物能够降解 W 型 胶原酶及明胶的作用则丧失,然而在正常动脉壁组织分泌的浸出物则不具备这种功效,其进一步表明了动脉粥样硬化斑块内的 MMP-2 和 MMP-9 均具有酶的活性状态^[9]。研究认为动脉粥样硬化发生发展及不稳定斑块形成导致破裂与基质金属蛋白酶 MMPs 和组织型基质金属蛋白酶抑制物 (matrix metalloproteinase tissue inhibitor, TIMPs) 平衡失调有关^[10]。ECM 成分的变化也与 AS 的形成过程密不可分,而降解 ECM 的酶主要是 MMPs^[11]。

ECM 的合成与降解的平衡被打破进而引起 VSMC 增殖并从动脉中膜向内膜逐步迁移,因此,如何保持 ECM 合成及降解的动态平衡将会是对脉粥样硬化进行防治的关键环节。在正常生理状态下,血管的内皮细胞仅分泌微量的 MMPs,因此在血管组织中很难检测出其生物活性,然而在动脉粥样硬化形成的整个进程中,在各种病理进程中,例如脂质沉积,巨噬细胞的聚集与活化、局部组织在缺血缺氧等各种病理因素的引导下,受损的内皮细胞和浸润的炎细胞均可产生丰富的 MMPs,这其中与动脉粥样硬化发生相关性最高的是 MMP-2,能够对基底膜、明胶及各种胶原成分进行有效降解,显著提升平滑肌细胞的增殖,平滑肌细胞向泡沫细胞转化的整个过程中又大量分泌 MMP-2,有效的降解 ECM,促进动脉粥样硬化的形成。

MMP-2 通过过度降解细胞外基质进而打破了 ECM 的动态平衡,组织型基质金属蛋白酶抑制-2 (TIMP-2) 具有抑制 MMP-2 的过度降解效能;在动脉粥样硬化逐步形成的过程中,动脉粥样硬化斑块的肩部区域对 MMP-2 表达明显增强, MMP-2/ TIMP-2 均与调节了 ECM 的合成及降解过程,因而, MMP-2 对动脉粥样硬化斑块的稳定性有着非常重要的影响^[12]。除此之外, MMP-2 还可对血管平滑肌细胞的迁移及内膜的增殖也具有重要的作用^[13]。

3 MMP-2 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的表达

MMPs 是能够对细胞的外基质进行有效降解的一组蛋白酶,在对细胞外基质进行调节的动态平衡的过程中占据关键性位置。研究发现在易损斑块中

MMPs 表达和分泌增加,通过直接降解基质成分而削弱纤维帽的强度和破坏纤维帽结构,在动脉粥样硬化斑块不稳定的发生过程中发挥重要的作用。MMP-2 是该家族中的重要成员之一,主要由单核/巨噬细胞分泌合成。正常动脉壁组织中只存在少量明胶酶(MMP-2 的表达,而在动脉粥样硬化斑块内则可检出大量 MMP-2 表达^[14]。不稳定斑块,其实是指易损斑块(软斑及混合斑)含脂质较高,易破裂、出血及形成血栓,成为栓塞过程中栓子的重要来源。动脉粥样硬化也是慢性炎症逐步导致的结果,粥样硬化斑块中含有大量的炎性细胞及其表达产物。人的动脉斑块损伤部位均有 MMPs (MMP-1, 2, 3, 7, 8,9, 12,14)的表达,活化状态下的 MMPs 促进纤维帽的降解,其结构基质成分含有胶原纤维跟弹力纤维,纤维帽的削弱,最终导致斑块的稳定性发生破坏。当受到外在触发条件下,斑块破裂,释放大量组织因子、激活血小板和凝血系统,形成血栓,导致心血管疾病^[15]。

4 MMP-2 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的基础研究

研究表明,在动物模型中,大鼠心肌梗死发生之后其心肌间质之中 MMP-2 含量显著提升,这是导致发生心肌细胞重构及心功能不全的重要机制之一^[16]。当动脉粥样硬化发生的时候,其 MMP-2 表达显著上调,并且原发性高血压也可导致血浆中 MMP-2 表达的提高^[17]。通常 MMP-2 是通过酶原的形式位于动脉内-中膜之间,并且表达水平较低,血压高于正常时,有可能引起某个靶点激活,导致了 MMP-2 表达上调,从而导致部分携带某一种特定基因序列的原发性高血压患者出现 AS。董超^[8]等通过大鼠模型的研究显示,血府逐瘀方能抑制动脉粥样硬化的形成,其机制可能与其能下调动脉粥样硬化大鼠动脉粥样硬化组织内的 MMP-2 的表达及升高 TIMP-2 表达有关。

5 MMP-2 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床研究

唐其东^[10]等以 E LISA 法分析了 ACS 患者 动脉血浆中 MMP-2 的浓度水平。最终提示 ACS 患者血浆 MMP-2 水平较 正常对照组明显升高,并且 MMP-2 与 TIMP-2 比值较正常对照组也明显升高。研究提示在 ACS 患者机体中,动脉粥样硬化斑块的演变进程跟血浆中 MMP-2, TIMP-2 的水平及 MMP-2/TIMP-2 比值高低程度及失衡程度有着密切

关系;当 MMP-2 表达水平提高时,它对动脉 ECM 的降解有促进作用,进而致使动脉粥样硬化斑块当中的纤维帽逐渐变薄,引起斑块的稳定性降低而随之发生破裂;MMP-2 水平,MMP-2/TIMP-2 比值有可能将作为潜在的 ACS 患者早期 进行有效诊断的生物学指标。

王淑华^[20]等通过研究指出,幽门螺杆菌感染可能通过炎性细胞的浸润分泌多种炎性因子和脂质过氧化物,诱导内皮细胞大量分泌 MMP-2 和 MMP-9,从而加速动脉粥样硬化斑块的形成和发展,幽门螺杆菌 感染阳性患者发生冠状动脉粥样硬化性心脏病的几率可能增高。白图雅^[21]等对 123 例患者研究显示,稳定斑块患者和不稳定斑块患者血清 MMP-2 水平较无 斑块患者显著升高,并且血清 MMP-2 水平与斑块易损程度呈正相关。他汀可改善动脉粥样硬化患者的动脉内粥样斑块的稳定性,促进斑块由稳定性斑块向不稳定性斑块的发展,研究显示,通过使用他汀类药物治疗之后,血中 MMP-2 的表达水平明显下调^[22]。

6展望

近年来,MMP-2 的结构和功能得到了广泛、深入的研究。很多研究结果表明 MMP-2 在诸多的疾病的发展过程中扮演了重要的角色^[23-25]。部分研究显示,通过对血浆中 MMP-2 的检测可以初步评估某些疾病的发展阶段,作为其预后的评估参考指标之一。但纵观大量研究结果,MMP-2 表达水平的影响因子不只是某一种疾病,在以血浆 MMP-2 含量作为这些疾病的预后指标时,对同时患有多种疾病的患者进行预后评估将会更加困难。这就需要我们不仅仅从分子水平上证明 MMP-2 表达水平与跟某种疾病的相关性,而且也需要使用统计学方法去分析整体水平上 MMP-2 表示高低跟某 种疾病的相关性,进而能够准确反应被监测到的 MMP-2 表达水平与该疾病的病理进程。但在正常生理状态下 MMP-2 也发挥着重要的作用,在以 MMP-2 为治疗靶标时,既要考虑通过调节 MMP-2 来改善疾病症状,又要考虑不能影响正常部位 MMP-2 的正常生理功能。因此,靶向调节 MMP-2 就尤为重要,这还需要进一步研究。

参考文献:

- [1]Alfakry H,Malle E,Koyani CN,et al.Neutrophil proteolytic activation cascades:a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease [J].Innate Immun,

2016,22(1):85-99.

[2]Ali S,Driscoll HE,Newton VL,et al.Matrix metalloproteinase-2 is downregulated in sciatic nerve by streptozotocin induced diabetes and/or treatment with minocycline:Implications for nerve regeneration[J].Exp Neurol,2014,11(261):654-665.

[3]Mahecha AM,Wang H.The influence of vascular endothelial growth factor- α and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis,metastasis,and prognosis of endometrial cancer [J].Onco Targets Ther,2017(10):4617-4624.

[4]Adhikari N,Mukherjee A,Saha A,et al.Arylsulfonamides and selectivity of matrix metalloproteinase-2:An overview [J].Eur J Med Chem,2017,3(129):72-109.

[5]Fukai F.New Type of Antitumor Agent Targeting the Cell Adhesion Molecule,Integrin [J].Yakugaku Zasshi,2017,137 (2): 137-139.

[6]Shon SM,Jang HJ,Schellingerhout D,et al.Cytokine Response to Diet and Exercise Affects Atheromatous Matrix Metalloproteinase-2/9 Activity in Mice[J].Circ J.2017,81(10):1528-1536.

[7]Dong M,Zhou C,Ji L,et al.AG1296 enhances plaque stability via inhibiting inflammatory responses and decreasing MMP-2 and MMP-9 expression in ApoE mice[J].Biochem Biophys Res Commun,2017,489(4):426-431.

[8]Lekic A,Brekalo Z,Kvesic A,et al.Crosstalk Between Enzyme Matrix Metalloproteinases 2 and 9 and Regulatory T Cell Immunity in the Global Burden of Atherosclerosis [J].Scand J Immunol,2017,86(1):65-71.

[9]Moura MF,Navarro TP,Silva TA,et al.Periodontitis and Endothelial Dysfunction:Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2,Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex,and Nitric Oxide [J].J Periodontol,2017,88 (8):778-787.

[10]Liu N,Cao Y,Zhu G.Expression of matrix metalloproteinases-2, -9 and reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in gingiva in periodontal health and disease[J].Arch Oral Biol,2017,75:62-67.

[11]Wu H,Shou X,Liang L,et al.Correlation between plasma angiopoietin-1,angiopoietin-2 and matrix metalloproteinase-2 in coronary heart disease[J].Arch Med Sci,2016,12(6):1214-1219.

[12]Chen X,Qian S,Hoggatt A,et al.Endothelial Cell-Specific Deletion of P2Y₂ Receptor Promotes Plaque Stability in Atherosclerosis-Susceptible ApoE-Null Mice [J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2017,37(1):75-83.

[13]Kang H,Ahn DH,Pak JH,et al.Magnobovitol inhibits smooth muscle cell migration by suppressing PDGF-R β phos-

phorylation and inhibiting matrix metalloproteinase-2 expression [J].Int J Mol Med,2016,37(5):1239-1246.

[14]Fernandez Machulsky N,Gagliardi J,Fabre B,et al.Matrix metalloproteinases and psychosocial factors in acute coronary syndrome patients[J].Psychoneuroendocrinology,2016,1(63):102-108.

[15]Kusnierova P,Vsiansky F,Pleva L,et al.Reference intervals of plasma matrix metalloproteinases 2,3,and 9 and serum asymmetric dimethylarginine levels[J].Scand J Clin Lab Invest,2015,75(6): 508-513.

[16]Moustardas P,Kadoglou NP,Katsimpoulas M,et al.The complementary effects of atorvastatin and exercise treatment on the composition and stability of the atherosclerotic plaques in ApoE knockout mice[J].PLoS One.2014,9(9):e108240.

[17]Zhai X,Chi J,Tang W,et al.Yellow wine polyphenolic compounds inhibit matrix metalloproteinase-2, -9 expression and improve atherosclerotic plaque in LDL-receptor-knockout mice[J].J Pharmacol Sci,2014,125(2):132-141.

[18]董超,马新乔,高军秒,等.血府逐瘀方对动脉粥样硬化大鼠 MMP-2 及 TIMP-2 的影响[J].医学研究与教育,2014,31(3): 1-5.

[19]唐其东,吴平生,侯玉清,等.血浆基质金属蛋白酶 2 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂 2 水平变化与急性冠状动脉综合征的关系[J].中国动脉硬化杂志,2009,17(5):391-394.

[20]王淑华.幽门螺杆菌感染对冠心病患者血清 MMP-2 和 MMP-9 的影响[J].医学检验与临床,2013,24(5):29-31.

[21]白图雅.血清 MMP-2 和 IL-6 及 TNF- α 在动脉粥样硬化患者中的表达水平及其与疾病相关性研究[J].内蒙古医学杂志,2013,45(7):776-778.

[22]胡晓雁,肖志杰,申亚巍,等.辛伐他汀对脑动脉粥样硬化患者 MMP-2、MMP-9 和血脂影响的多中心研究[J].中国生化药物杂志,2014,34(8):159-161.

[23]Buraczynska M,Dragan M,Buraczynska K,et al.Matrix metalloproteinase-2(MMP-2)gene polymorphism and cardiovascular comorbidity in type 2 diabetes patients[J].J Diabetes Complications,2015,29(6):829-833.

[24]Bakar F.Cucurbitacin B Enhances the Anticancer Effect of Imatinib Mesylate Through Inhibition of MMP-2 Expression in MCF-7 and SW480 Tumor Cell Lines [J].Anticancer Agents Med Chem,2016,16(6):747-754.

[25]Li Z,Takino T,Endo Y,et al.Activation of MMP-9 by membrane type-1 MMP/MMP-2 axis stimulates tumor metastasis[J].Cancer Sci,2017,108(3):347-353.

收稿日期:2017-10-11;修回日期:2017-10-23

编辑/李桦