

Research Progress on the Relationship Between Matrix Metalloproteinases and Cardiovascular Diseases

Xiaojie Wang Chuzhong Tang* Zengbin Feng

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a class of endopeptidases that can decompose Extracellular matrix (ECM) and deposit structural proteins in the extracellular matrix. In the study of cardiovascular diseases, MMPs are closely related to the occurrence and development of hypertension, atherosclerosis, aneurysm, and vascular wall remodeling. This paper focuses a review on the relevance of the occurrence and development of MMPs and the clinical value of the mechanism of action and their inhibitors to provide a basis for the prevention and treatment of cardiovascular disease.

Keywords

matrix metalloproteinases (MMPs); tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs); coronary heart disease; atherosclerosis; aneurysm

基质金属蛋白酶与心血管疾病相关性研究进展

王晓杰 汤楚中* 冯增斌

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类可以分解细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 和沉积细胞外基质中的结构蛋白的内肽酶。在心血管疾病的研究中发现MMPs与高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤、血管壁重构等疾病的发生、发展密切相关。论文围绕MMPs与心血管疾病的发生、发展相关性以及作用机制和其抑制剂的临床价值作一综述, 为心血管疾病的预防和治疗提供依据。

关键词

基质金属蛋白酶 (MMPs); 基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs); 冠心病; 动脉粥样硬化; 动脉瘤

1 背景介绍

MMPs 被认为是许多疾病的治疗靶点, 研究发现在病理条件下, MMPs 的过度表达或 TIMPs 控制不足会造成组织重塑的失调, 导致脑脊髓炎、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病和肿瘤、心血管病等多种疾病。MMPs 的研究主要集中在肿瘤转移等方面, 在心血管方面研究报道较少。论文检索近 10 年相关文献, 从结构、分类、功能及与心血管疾病相关性方面介绍 MMPs 的研究现状。

2 基质金属蛋白酶 (MMPS) 发现、发展

基质金属蛋白酶于 1962 年被发现, 是一种有胶原蛋白

【作者简介】王晓杰 (1993-), 男, 中国河北邯郸人, 硕士, 医师, 从事心脏外科研究。

【通讯作者】汤楚中 (1967-), 男, 中国湖南平江人, 硕士, 主任医师, 从事心脏外科研究。

水解活性并可以降解 ECM 的酶。它是一个锌钙依赖的内肽酶多基因家族, 具有广泛的序列同源性。在人体共发现 23 个 MMPs, 有 14 个在心血管中表达^[1]。

3 基质金属蛋白酶结构、分类

MMPs 由一个铰链区或连接肽、一个金属蛋白酶催化结构域、一个前肽序列以及一个血凝素结构域组成。根据底物和结构域分为明胶酶类、胶原酶类、基质蛋白酶 (MMP-3/基质分解素 -1、MMP-10/基质分解酶 -2 和 MMP-11/基质蛋白酶 -3)、基质蛋白酶 (MMP-23 和 MMP-28)、膜型基质金属蛋白酶、膜锚定的 MMP-17 和 MMP-25 六大类。

4 基质金属蛋白酶表达

MMPs 基因表达可以被多种炎症介质激活, 包括肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 等。MMPs 的调控在 mRNA 表达水平上实现, 激活潜在酶原调节, 以非活性前 MMPs 分泌, 被各种蛋白酶切割进激活。

5 基质金属蛋白酶功能（作用于心血管）

5.1 基质金属蛋白酶参与心血管重塑

动脉重塑是血管疾病的重要决定因素，导致狭窄的主要因素是血管新生内膜、外膜增厚及纤维化。血管组织 ECM 包围嵌插于血管平滑肌之间限制血管平滑肌迁移和聚集，阻止血管壁组织重构。MMPs 降解 ECM 可能是血管重塑的致病因素，研究发现基质金属蛋白酶抑制剂 Batimastat 减少新生血管内膜增生抑制血管重塑。药物己酮可可碱（Ptx）和依那西普（Etanercept）也被发现可以钝化过度的氧化应激形成，减少肾血管性高血压引起的 MMP-2 上调改善血管重构^[2]，在胚胎发育过程中 ECM 合成和分泌促进大血管的生长和重塑是支持和塑造组织和器官细胞外微环境的重要组成部分^[3]。不同的是，其他研究发现亚硝酸盐扭转高血压导致的血管重构过程 MMP-2 的表达和活性没有改变。这并不否认 MMPs 在血管重构中的作用，亚硝酸作用是抑制氧化应激，而氧化应激增加 MMP-2 活性。总之，MMPs-ECM-平滑肌细胞之间的相互作用关系表明 MMPs 与血管损伤及重塑相关。MMPs 特异性和弹性蛋白与平滑肌细胞之间确切相互作用尚不明确，仍需要进一步研究来论证。

5.2 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化过程包括脂质堆积、平滑肌细胞增殖、细胞凋亡、坏死和纤维化，免疫反应驱动的血管壁慢性炎症性疾病是动脉粥样硬化发生的机制。研究发现血管壁处于炎症状态产生的炎症介质导致 MMPs 活性升高，TIMP-2 抑制依赖 MMP-14 的单核/巨噬细胞聚集到斑块中起到保护动脉粥样硬化发病作用。此外，2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块形成（T2 DM+AS）组 CEACAM1、TIMP-1 含量降低，MMP-9 含量升高，在动脉粥样硬化形成过程中 CEACAM1 降低，MMP-9 的分泌增加^[4]。CEACAM1 通过调节 MMP-9/TIMP-1 的表达减轻炎症反应影响 2 型糖尿病患者的动脉粥样硬化。此外 MMPs 调控 ECM 降解，而 ECM 降解是动脉粥样硬化的另一特征。其他研究还发现 MMP-2 通过促进平滑肌细胞钙化参与血管钙化病变的形成，血浆 MMP-7 水平与颈动脉钙化程度呈正相关，对亚临床动脉粥样硬化受试者的研究发现 MMP-10 血清活性与冠状动脉钙化程度相关。除参与动脉粥样硬化斑块形成外，MMPs 还被发现与动脉斑块失稳相关，MMP-2、MMP-8 和 MMP-9 异常表达促进动脉粥样硬化斑块的破裂^[5]。综上所述，MMPs 不仅作为炎症因子在与动脉粥样硬化相关的血管炎症中发挥作用，还通过导致内皮功能障碍、影响平滑肌细胞迁移、促进斑块新生血管形成、导致斑块钙化和破裂及失稳参与动脉粥样硬化整个过程。

5.3 基质金属蛋白酶与高血压病

高血压病的发生发展与肾、血管、神经调节机制改变相关，涉及激素分泌、外周循环阻力改变，研究发现 MMPs 异常分泌导致血管重塑和血管壁 ECM 成分改变是造成外周

循环阻力升高的主要原因。研究还发现 MMP-2、MMP-7、MMP-9 和 MMP-12 可以降解血管中的弹性纤维，MMP-1、MMP-8、MMP-13 和 MMP-18 降解胶原，表明 MMPs 参与高血压发病机制。此外炎症血管细胞功能障碍和动脉损伤的原因，MMPs 通过降解 ECM 参与炎症过程^[6]。高血压发病机制还包括氧化应激，氧化物的过量产生增高 MMPs 活性，亚硝酸盐可以抑制氧化应激减少 MMPs 的表达扭转高血压导致的血管重构。尽管人和动物实验结果均表明血管细胞外基质重塑促进高血压病的形成，但目前仍无法明确解释两者的关系，可以确定的是 MMPs 引起动脉血管重塑、血管壁 ECM 成分重新排列，导致动脉扩张、顺应性下降，还通过肾上腺素 $\alpha 1$ 受体通路促进血管收缩，通过抑制血压相关 MMPs 的表达治疗高血压是可行的。

5.4 基质金属蛋白酶与动脉瘤（Aortic aneurysm TAA）

动脉瘤（TAA、AAA）是动脉局部永久性的扩张，特点是主动脉壁 ECM 降解导致动脉壁重构并破裂。研究发现在 TAA 中 MMP-1、MMP-2、MMP-9 的表达升高而 MMPs 抑制剂 TIMP-1、TIMP-2 表达下降，在 AAA 中也发现 MMP-1 酶原水平、蛋白水解活性及 MMP-9、MMP-12 和 MMP-13 活性升高。MMPs 和 MMP/TIMP 比值在动脉瘤中表达变化支持 MMPs 的过度表达导致动脉瘤的观点。与此相一致，MMPs 降解 ECM 降低主动脉抵抗压力扩张能力。最近研究发现 BM-MSK 来源的 EVS 具有降低蛋白水解活性和赋予弹性基质再生功效，EVS 在动脉瘤蛋白水解性损伤培养模型中显示出良好的再生和抗蛋白水解效果^[7]，EVS 还参与 MMPs 向细胞间隙的分泌，可以作为 MMPs、细胞外 MMPs 诱导因子和 TIMP 载体，还可以影响细胞间基质重建导致动脉粥样硬化斑块失稳^[8]。EVS 不仅参与 MMPs 转运，还与 MMPs 的分泌激活相关，EVS 的研究为动脉瘤治疗提供了新的思路。

5.5 基质金属蛋白酶与静脉曲张

静脉曲张（Varicose veins vv）表现为静脉组织重塑和 ECM 蛋白降解、平滑肌细胞生长、迁移和收缩功能改变。静脉压升高导致 MMPs 过度表达降解 ECM，导致管壁结构改变，还干扰平滑肌细胞收缩功能，阻碍静脉收缩，导致静脉扩张、静脉曲张。研究发现雌二醇影响平滑肌细胞迁移导致下肢静脉曲张，与雌激素受体经典通路促进 MMP2、MMP9 表达相关。研究还发现 MMP2、MMP9 改变平滑肌细胞迁移运动促进下肢静脉曲张发生。此外药物舒洛地特诱导静脉收缩和静脉功能恢复可能与 MMP-2 和 MMP-9 减少有关。但并非所有学者观点都相同，有研究显示 MMP-2 和 MMP-9 在慢性静脉曲张中的表达均无意义。对静脉曲张血管壁不同节段 MMPs 和 TIMPs 的检测解释了观点相左的原因，研究发现静脉曲张组织上、中、下节段 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 阳性表达率及 mRNA 表达高于正常组。由于血管重塑是一个动态的过程，曲张的静脉在结构上同时有肥大区域和萎缩区域，

萎缩区和肥大区 MMPs 表达及 MMP/TIMP 比值不同。此外,新的研究发现 ESLCG 肽可作为 MMP-2 和 MMP-9 抑制剂应用于静脉曲张患者^[9],这一结果肯定了 MMPs 参与静脉曲张形成,同时也表明 TIMPs 治疗静脉曲张的可能。

6 基质金属蛋白酶抑制剂

1971 年研究人员在血清和组织培养中发现 TIMPs,目前 TIMPs 被分为内源性 TIMPs 和合成型 TIMPs,合成 TIMPs 的研究集中在抗体、蛋白质工程方面,抗体包括 DX-2400、GS-5745 等,GS-5745 (Andecaliximab)是唯一经过临床试验的单抗抑制剂,GS-5745 联合改良 FOLFOX6 治疗晚期胃/胃食管交界腺癌使 MMP-9 表达降低同样表现出肯定效果。临床试验上,短期服用多西环素下调 MMPs 的表达减少左心室异常重构、改善心肌收缩特性。他汀类药物也被发现可以降低 MMPs 活性而用于心血管病,瑞舒伐他汀和依折麦布联合应用治疗冠心病患者斑块不稳定和心血管炎同时伴随着 MMP-9 血浆浓度的显著降低^[10]。更深入的实验还在进行中,需要克服的是合成 TIMPs 缺乏抑制选择性而产生了副作用,后续的研究将集中在提高抑制剂的选择性。

7 展望

综上所述,MMPs 参与心血管重塑、动脉粥样硬化、高血压、动脉瘤、静脉疾病等心血管疾病。TIMPs 的研究(小分子、抗体、蛋白质工程等)成果逐步摆脱了传统抑制剂缺乏选择性弊端,一些药物得到了临床试验许可并取得了良好效果。在未来,可以通过酶降解学对蛋白酶底物进行更全面的分析来获得确切的临床疗效,同时 TIMPs 介入时期、剂量应得到重视。同时,MMPs 表现出协同作用或相反作用,内源性 TIMPs 调控机制难以复制,或许应该更改研究策略侧重于抑制某种相对主要的 MMP,这对发病机制研究提出了新的要求。

参考文献

[1] Cabral-Pacheco G A, Garza-Veloz I, Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human

Diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020,21(24):9739.

- [2] Mattos B R, Bonacio G F, Vitorino T R, et al. TNF- α inhibition decreases MMP-2 activity, reactive oxygen species formation and improves hypertensive vascular hypertrophy independent of its effects on blood pressure[J]. Biochem Pharmacol, 2020(180): 114-121.
- [3] Yanagisawa H, Yokoyama U. Extracellular matrix-mediated remodeling and mechanotransduction in large vessels during development and disease[J]. Cellular Signalling, 2021(4):110104.
- [4] Yu J, Sun G, Chen Y, et al. CEACAM1 inhibited I κ B- α /NF- κ B signal pathway via targeting MMP-9/TIMP-1 axis in diabetic atherosclerosis[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2020.
- [5] Wang Juan, Tan Guo-Juan, Han Li-Na, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction[J]. J Geriatr Cardiol, 2017(14): 135-150.
- [6] Wang Mingyi, Kim Soo Hyuk, Monticone Robert E, et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis[J]. Hypertension, 2015(65): 698-703.
- [7] Sajeesh S, Broekelman T, Mechem R P, et al. Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Vascular Elastic Matrix Regenerative Repair[J]. Acta Biomaterialia, 2020,113(3):267-278.
- [8] Nawaz Muhammad, Shah Neelam, Zanetti Bruna Riedo, et al. Extracellular Vesicles and Matrix Remodeling Enzymes: The Emerging Roles in Extracellular Matrix Remodeling, Progression of Diseases and Tissue Repair[J]. Cells, 2018(7):167.
- [9] Esfandiari Golnaz, Biranvand Azim S, Poursaleh Adeleh, et al. Effect of a Peptide Construct on Differentiated Macrophage MMP-2 and MMP-9 Levels of Varicose Patients[J]. Curr Pharm Des, 2019(25):4303-4309.
- [10] Wang X, Zhao X, Ling L, et al. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease[J]. Heart Lung & Circulation, 2016,25(5):459-465.