

MMP-9 在心脏移植血管病变中的作用研究进展

王嘉慧¹, 孙博², 王丹³, 刘雪飞³

(1 大连医科大学附属第一医院 辽宁大连 116011; 2 山东省医学影像学研究所;

3 山东大学附属省立医院)

摘要: 心脏移植血管病变(CAV)是影响心脏移植能否长期存活的主要并发症,由于心肌缺血通常为无症状性,因此CAV的早期诊断比较困难。基质金属蛋白酶9(MMP-9)在心脏移植体内明显高表达,且与炎症因子分泌、免疫细胞浸润、纤维化及心脏移植排斥程度呈正相关,因此血清MMP-9可作为CAV早期病理变化及诊断的预测指标。MMP-9参与CAV发生发展的机制包括:促进血管平滑肌细胞形态和功能改变、促进心室及血管重构、加重炎症反应、参与心肌缺血再灌注损伤、诱发心血管意外、促进心脏移植后急性排斥反应的发生。研究证明通过降低MMP-9水平及活性,可抑制心室重构、抗炎、改善心肌缺血再灌注损伤、预防心血管事件发生、抑制心脏移植后排斥反应等,这些作用均有利于心脏移植后防治CAV的发生发展,为该疾病的预防和治疗提供新的靶点。

关键词: 基质金属蛋白酶9; 心脏移植血管病变; 心脏移植

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.22.039

中图分类号: R654.2 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2016)22-0102-03

心脏移植是目前治疗终末期心力衰竭患者最有效的手段。心脏移植血管病变(CAV)是心脏移植的常见并发症,是多种免疫和非免疫因素参与并相互作用的复杂病理过程,其发病机制目前尚未完全阐明。据报道,心脏移植后CAV的5年发病率约为30%,10年发病率约为50%,是导致移植失败和患者死亡的重要原因之一^[1]。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类锌离子依赖性肽链内切酶家族,其主要功能是降解细胞外基质,在CAV的发生、发展过程中起关键作用。基质金属蛋白酶9(MMP-9)是MMPs家族重要成员,心脏移植后移植体内MMP-9表达水平明显升高,并与炎症、纤维化及心脏移植排斥程度呈正相关。血浆(清)MMP-9水平已被证实与多种心血管疾病的发生、发展密切相关^[2]。现将MMP-9在CAV中的作用研究进展综述如下。

1 MMP-9在CAV发生、发展中的作用

CAV的病理特征为反复的血管内皮损伤,内膜增生和血管平滑肌细胞增殖,血管内膜同心圆样增厚,内皮细胞凋亡、炎性细胞浸润、细胞外基质的降解重塑,最终导致血管腔阻塞^[3]。MMP-9参与CAV发生、发展的机制主要涉及到以下几个方面:①促进血管平滑肌细胞形态和功能改变,促进心室及血管重构。MMP-9通过降解和重塑细胞外基质周围细胞,促进血管损伤后平滑肌细胞增殖和迁移^[4];通

过调控细胞外基质中胶原成分的合成与降解,诱导血管平滑肌细胞形态和功能发生改变,继而启动血管重构过程^[5]。有研究显示,MMP-9参与心肌梗死后左室重塑,巨噬细胞中MMP-9缺失或过表达均可抑制心脏重塑过程的进展。②加重炎症反应。MMP-9作为炎性细胞因子,可释放、活化大量的生长因子和细胞因子,激活黏着斑激酶、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等信号转导通路,进而促进血管平滑肌增殖;血管炎症早期释放的TNF- α 、IL-6等炎症因子能促进MMP-9表达,而过表达MMP-9可降解细胞外基质、破坏基膜,肌纤维完整性遭到破坏,炎性细胞浸润到更深层次的组织中,出现肌纤维坏死及吞噬现象等一系列病理改变^[6]。③参与心肌缺血再灌注损伤。心肌缺血再灌注损伤常发生于心脏移植、冠脉搭桥、冠脉腔内成形术后等,是困扰临床的严重并发症。研究证明,在心肌缺血再灌注损伤过程中MMP-9蛋白和mRNA表达明显增强并参与其病理进程。Yamani等^[7]报道,MMP-9在心脏移植后心肌缺血性损伤时被激活,然后参与CAV的发生发展。④诱发心血管意外。MMP-9是影响动脉粥样斑块稳定性的主要基质蛋白酶,MMP-9表达升高可导致斑块纤维帽变薄,引起动脉粥样硬化斑块破裂,且被认为是不稳定型心绞痛及心血管意外的预测指标^[8]。⑤促进心脏移植后急性排斥反应(CAR)的发生。CAR增加了心脏移植向CAV发展的可能^[9]。研究发现,心脏移植后移植体内MMP-9

表达明显增强,且与心脏移植排斥程度、炎症因子(IL-6、TNF- α 等)、免疫细胞浸润程度呈正相关。另有研究证实,移植物中SYND-1和MMP-9表达始终与人心脏移植后炎症、纤维化和CAR程度呈明显正相关^[10]。

2 MMP-9 在 CAV 早期诊断中的价值

CAV的早期诊断比较困难,由于早期心肌缺血通常无明显症状,当心肌缺血症状明显时,CAV可能已经进入晚期。当前常规筛查和诊断CAV的金标准是血管内超声和冠状动脉造影,但这些侵入性检查为有创性的,花费大,造成患者不适,且有血管造影相关并发症发生的可能。所以人们开始研究应用一些血清学指标预测CAV病情的发展,如血清VEGF-C、VEGF-A及血管生成相关因子等。血浆(清)MMP-9也可用于预测CAV相关病理变化,如心血管重塑、冠状动脉疾病、心脏老化、动脉硬化、早期静脉移植物再狭窄、血管炎症等。Marchesi等^[11]对10个研究(共研究了778例高血压患者和669例对照)做出的Meta分析表明,血浆MMP-9水平可作为高血压患者发生心血管重塑的生物标志物。高血压患者血清MMP-9水平增高且MMP-9在高血压疾病进程的早期阶段即被活化,导致胶原蛋白分解及动脉扩张^[12]。血浆MMP-9水平在ST段抬高型心肌梗死的早期诊断和短期预后的价值已被Guo等^[13]研究证实。血清MMP-9、CRP、IL-6可作为心肌梗死发生风险的标志物。研究证实,高水平的MMP-9在急性心肌梗死的早期阶段及心力衰竭发展过程中发挥重要作用,发生心肌梗死后几分钟内MMP-9水平就会提高,并在心肌梗死1周内保持水平增高,这与中性粒细胞增多以及之后2~4d巨噬细胞的浸润相关。Chiao等^[14]认为,MMP-9是心脏老化的一个潜在的血浆标记物。现有研究证明,MMP-9高水平人群患严重动脉粥样硬化的风险增加,MMP-9水平升高与动脉粥样硬化患者心血管病死亡率高度相关。通过研究颈动脉粥样硬化患者血清MMP-9与动脉硬化程度的关系,证明MMP-9与斑块积分与斑块不稳定性高度相关,并且具有浓度依赖性。MMP-9亦被报道参与早期静脉移植物的再狭窄,尽管这些患者之前未发生过心肌梗死及各种心血管疾病的急性并发症^[15]。此外血清MMP-9水平被认为是一个敏感的炎性指标,其表达水平在某些炎症条件(如颞动脉炎、大动脉炎、川崎病)显著升高。以上研究均提示,血清MMP-9可作为CAV早期病理变化及诊断的预测指标。

3 MMP-9 在 CAV 防治中的价值

近年来研究发现,通过抑制MMP-9蛋白活性,可有效抑制心室重构、抗炎、改善心肌缺血再灌注损伤、预防心血管事件的发生、抑制心脏移植后排斥反应,这些作用均有利于延缓心脏移植后CAV的发生发展,达到改善患者预后的目的。

3.1 抑制心室重构 明胶酶谱分析证实,多西环素能在一定程度上抑制心肌细胞MMP-2、MMP-9的活性,减少MMPs对细胞外基质的降解和重塑,减轻心肌纤维化,减小梗死面积,进而改善心肌梗死大鼠的心功能、抑制心室重构^[16]。大剂量瑞舒伐他汀可降低心肌组织MMP-9表达,下调左室舒张期末内径、左室收缩期末内径、左室舒张末期容积、左室收缩末期容积,进而减轻心室重构过程,改善心功能。高血压患者在常规治疗的基础上加用缬沙坦,血清MMP-9、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平与左室质量指数、相对室壁厚度均显著下降且呈明显正相关,提示缬沙坦可能通过降低MMP-9、TIMP-1表达发挥逆转高血压心肌纤维化、改善左室重构的作用。

3.2 抗炎作用 研究证明,IFN- γ 能抑制大鼠心肌组织及血清MMP-9水平,抑制心肌的慢性炎症,改善心功能。急性冠脉综合征患者在应用基础治疗外,加用心脉通胶囊可抑制MMP-9,降低高敏C反应蛋白,从而减少细胞外基质降解,达到减轻炎症细胞浸润及稳定斑块的作用^[17]。

3.3 改善心肌缺血再灌注损伤 乌司他丁可明显减轻体外循环期患者围手术期(主动脉阻断前1min至体外循环后6h)血浆MMP-9的过度释放,减轻心肌缺血再灌注损伤。高剂量抗凝护心II号可有效降低实验性大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中心肌细胞MMP-9的表达与分泌,从而发挥改善心肌缺血再灌注损伤的作用。

3.4 预防心血管事件 早期瑞舒伐他汀治疗可有效下调急性冠脉综合征患者外周血单核细胞MMP-9的表达,且呈剂量依赖性,在稳定斑块、预防冠状动脉粥样硬化斑块基质成分降解和破裂及心血管事件发生方面有十分重要的作用。文献报道,2型糖尿病合并急性心肌梗死患者血清MMP-9和C反应蛋白水平较对照组升高,服用心可舒28d后,心血管事件发生率降低,血清MMP-9和C反应蛋白水平降低。说明长期服用心可舒可抑制MMP-9和C反应蛋白分泌,对2型糖尿病合并急性心肌梗死患者具有心脏保护作用。此外,电针内关穴、心俞穴可有效降低MMP-9 mRNA表达,降低冠心病模型大鼠冠状动脉内壁脂质沉积量,防止不稳定型心绞痛及心

血管意外的发生^[18]。

3.5 抑制心脏移植后排斥反应 应用 MMP/ADAM 抑制剂(GM6001、强力霉素) 可通过调节 T 淋巴细胞活性,显著提高同种异体心脏移植植物生存时间^[19]。伊雪等^[20] 研究证实,摘取供心前 30 min,经供体大鼠腹腔静脉输注 N-乙酰半胱氨酸 300 mg/kg 进行预处理,对供体心脏移植缺血再灌注损伤具有保护作用,可抑制缺血再灌注损伤导致的移植术后急性排斥反应的加重,其机制可能是通过直接抑制 MMP-9 活性发挥作用。

综上所述,MMP-9 表达异常及其对细胞外基质的降解在心脏移植后 CAV 的发生发展中发挥直接或间接作用。血浆(清) MMP-9 可作为 CAV 早期病理变化及诊断的预测指标,有助于尽早发现 CAV 和心力衰竭倾向的高危患者,并及时调整临床治疗方案。通过应用 MMP-9 抑制剂降低 MMP-9 活性,可改善心脏移植的远期疗效。

参考文献:

- [1] Hollis IB, Reed BN, Moranville MP. Medication management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(5) : 489-501.
- [2] Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, et al. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease [J]. Physiology (Bethesda), 2013, 28(6) : 391-403.
- [3] Jansen MA, Otten HG, de Weger RA, et al. Immunological and Fibrotic Mechanisms in Cardiac Allograft Vasculopathy [J]. Transplantation, 2015, 99(12) : 2467-2475.
- [4] Southgate KM, Davies M, Booth RF, et al. Involvement of extracellular-matrix-degrading metalloproteinases in rabbit aortic smooth-muscle cell proliferation [J]. Biochem J, 1992, 288(Pt1) : 93-99.
- [5] Egi K, Conrad NE, Kwan J, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and superoxide production reduces matrix metalloproteinase-9 activity and restores coronary vasomotor function in rat cardiac allografts [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26(2) : 262-269.
- [6] Zamilpa R, Ibarra J, de Castro-Bras LE, et al. Transgenic overexpression of matrix metalloproteinase-9 in macrophages attenuates the inflammatory response and improves left ventricular function post-myocardial infarction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(3) : 599-608.
- [7] Yamani MH, Tuzcu EM, Starling RC, et al. Myocardial ischemic injury after heart transplantation is associated with upregulation of vitronectin receptor (α (v) β 3), activation of the matrix metalloproteinase induction system, and subsequent development of

coronary vasculopathy [J]. Circulation, 2002, 105(16) : 1955-1961.

- [8] 宋月平, 孙菊平, 高娟, 等. 基质金属蛋白酶-9 与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(35) : 1283-1284.
- [9] Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, et al. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy [J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(4) : 420-425.
- [10] Vanhoutte D, van Almen GC, Van Aelst LN, et al. Matricellular proteins and matrix metalloproteinases mark the inflammatory and fibrotic response in human cardiac allograft rejection [J]. Eur Heart J, 2013, 34(25) : 1930-1941.
- [11] Marchesi C, Dentali F, Nicolini E, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. J Hypertens, 2012, 30(1) : 3-16.
- [12] Tan J, Hua Q, Xing X, et al. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension [J]. Hypertens Res, 2007, 30(10) : 959-963.
- [13] Guo JL, Yang YN, Ma YT, et al. Values of matrix metalloproteinase-9 in early diagnosis and short-term prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(38) : 2681-2684.
- [14] Chiao YA, Dai Q, Zhang J, et al. Multi-analyte profiling reveals matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 as plasma biomarkers of cardiac aging [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(4) : 455-462.
- [15] Kalela A, Linnell V, Aittoniemi J, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and venous bypass graft occlusion [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2006, 66(1) : 7-14.
- [16] 郁秀娟, 朱红军, 黄飞燕, 等. 多西环素抑制基质金属蛋白酶对心肌梗死大鼠左室重构和心功能的影响 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(6) : 841-845.
- [17] 李必龙, 汤圣兴, 朱春甲, 等. 基质金属蛋白酶-9 在自发性高血压大鼠心室重构的变化及 γ -干扰素的干预研究 [J]. 心脑血管病杂志, 2013, 32(3) : 361-365.
- [18] 孙旭, 李梦, 沈德凯, 等. 针刺“内关”、“心俞”穴对冠状动脉粥样硬化性心脏病模型大鼠 MMP-9 基因表达的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(2) : 5-9.
- [19] Eaton VL, Lerret NM, Velasquez-Lopera MM, et al. Enhanced allograft survival and modulation of T-cell alloreactivity induced by inhibition of MMP/ADAM enzymatic activity [J]. Am J Transplant, 2008, 8(3) : 507-516.
- [20] 伊雪, 李占清, 杨述亮, 等. N 乙酰半胱氨酸对大鼠心脏移植缺血再灌注损伤时基质金属蛋白酶的影响 [J]. 新医学, 2014, 45(9) : 593-596.

(收稿日期: 2015-12-31)