

基质金属蛋白酶与脑血管急性损伤

王继超¹ 刘绍明²

(1 石河子大学 2004 级研究生 新疆 石河子 832000) 2 兰州军区乌鲁木齐总医院神经外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 基质金属蛋白酶是一组金属依赖性的蛋白内切酶家族, 可对细胞外基质进行特异的降解, 在生理和病理过程中都发挥着重要作用。已有许多有关基质金属蛋白酶在中枢神经系统的作用的研究报道, 本文对基质金属蛋白酶在脑缺血和脑出血等脑血管的急性损伤作用进行了综述, 并对进一步研究方向作出展望。

关键词: 基质金属蛋白酶; 基质金属蛋白酶组织抑制剂; 血脑屏障

中图分类号: R651.1 文献标识码: A

Matrix metalloproteinases(MMPs) and Cerebral vessels acute injury: a review

WANG Ji- chao, LIU Shao- ming

(Shihezi University, shihezi 832000, Xinjiang, China)

(Department of Neurosurgery, Urumqi General Hospital of Lanzhou Command Area of PLA, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

ABSTRACT: Matrix metalloproteinases is a albumen incision enzyme family. The role of matrix metalloproteinases in the pathophysiology of central nervous system has been extensively investigated. This paper reviews the effects of MMPs on cerebral vessels acute injury after cerebrovascular diseases, and opens up prospects for further study.

Key words: Matrix metalloproteinases; Tissue inhibitor of metalloproteinases; Blood- Brain Barrier

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类 Zn^{2+} 依赖的金属蛋白内切酶家族, 与人类有关的目前发现 17 个成员^[1], 分为 4 组^[2]: ①胶原酶(collagenase): MMP-1, MMP-8, MMP-13; ②明胶酶(gelatinase): MMP-2, MMP-9, 又分别称明胶酶 A、B, 主要消化 IV、V、VII、X 型胶原和弹性纤维; ③基质溶解素(stromelysin): MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11; ④膜型金属蛋白酶(membrane-type matrix proteinase): MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP。

MMPs 几乎能降解所有细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。在胚胎发育、组织塑形、瘢痕改造和血管发生等生理过程中起着重要作用; 在病理条件下, MMPs 参与炎症、肿瘤等病理过程。研究还发现, MMPs 家族还参与了神经系统疾外伤、脑血管病、脑动脉瘤、脑动静脉畸形等病理过程^[3-5]。MMPs 在中枢神经系统的作用正在日益受到重视。

1 MMPs 的在神经系统内生物学特征

在中枢神经系统, MMPs 来自中性粒细胞、胶质细胞和神经元以及脑血管内皮细胞; 以无活性的酶原形式分泌, 在体内经水解而活化, 一种 MMPs 可以降解一种或多种细胞外基质成分。在体内 MMPs 的表达和激活受到严格调控, 其活性调节分为基因转录、酶原活化激活和抑制剂调控 3 个水平^[6]。

研究资料表明, 白介素-1(IL-1)、表皮生长因子(EGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血小板衍生生长因子(PDGF)等可以通过 MAPK、PKC、JNK 等信号转导途径最后作用于激活蛋白(activator protein, AP)或 NF- κ B, 再与 MMPs 的 mRNA 调控位点结合而调节 MMPs 的表达^[7,8]。

研究表明, 纤溶酶系统在 MMPs 的激活过程中起着决定性

的作用^[9]。纤溶酶可以水解 MMPs 酶原成为具有活性 MMPs, 活性 MMPs 又可以激活其他的 MMPs 酶原, 形成正反馈加速 MMPs 的激活。此外, 细胞因子、蛋白水解酶、自由基等也可能参与 MMPs 的激活。NO 可以直接活化 MMP-9, 凝血酶和活化蛋白 C 可以直接活化 MMP-2。

MMPs 抑制剂包括特异性和非特异性两类。基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)为 MMPs 的特异性抑制因子, 现已发现 4 种, 分别命名为 TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4。其中 TIMP-1 对 MMP-9 具有特异性抑制作用; 而 TIMP-2 是 MMP-2 的特异性抑制物。TIMPs 一般与 MMPs 酶原按 1:1 比例以非共价键形式形成复合体, 从而阻断 MMPs 的激活; 也可与已激活的 MMPs 结合而抑制其活性。正常情况下, 体内 MMPs 与 TIMPs 分泌保持平衡, 维持 MMPs 的生理功能。

2 MMPs 与脑血管损伤

血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)由中枢神经系统血管内皮细胞、内皮细胞的紧密连接、基底膜以及毛细血管基底膜外的星形胶质细胞终足构成, 对维持中枢神经系统内环境的稳定具有重要意义。目前大量的研究表明 MMPs 家族, 尤其是 MMP-9 通过降解细胞外基质可以导致脑微血管结构完整性破坏和血脑屏障损坏, 造成继发性脑损伤。

2.1 MMPs 与微血管

脑微血管 ECM 由 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白、类肝素硫酸蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)以及其他糖蛋白构成。基底膜是包绕微血管内皮细胞的一种特殊形式的 ECM, 主要由 IV 型胶原、层粘连蛋白和纤粘连蛋白等构成, 这三者都是 MMP-9 的作用底物, 这些基底膜成分的蛋白水解就可以导致血脑屏障完整性破坏^[10]。

HSPG 参与微血管 ECM 结构, 位于血管外支持细胞功能的部位, 也是 MMP-9 的主要底物^[11,12]。此外 HSPG 可以蓄积血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和转化

作者简介: 王继超, (1974-), 男, 主治医师, 硕士研究生
研究方向: 颅底外科学。

E-mail: wjchao1998@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2006-05-21 接受日期: 2006-06-30)

生长因子- β (TGF- β)等细胞因子,在微血管的生理功能中发挥重要作用。因此,对这种 HSPG 的快速降解能引起大范围的微血管完整性改变和微血管基质中其他成分的解离,发生继发性转化。有研究表明 HSPG 的减少与早期神经元损害密切相关,表明这些细胞基质成分的丢失有可能导致神经元损伤^[13]。

Fukuda 等^[14]利用受缺血刺激后的脑组织产物转移到正常微血管系统中,对脑缺血后多种蛋白酶诱导微血管基质降解进行了研究,提供了这些酶的活性形式与脑血管 ECM 降解有关的直接依据。证实缺血脑组织可以直接产生具有活性的 MMPs,使得微血管基底膜显著降解。

血脑屏障的功能实现不仅需要基底膜参与,血管内皮细胞及其紧密连接也具有决定性作用。构成紧密连接的蛋白质分子,包括膜周蛋白(ZO-1、ZO-2、ZO-3)、跨膜蛋白等。目前有研究表明 ZO-1 也是 MMP-9 的底物。Asahi 研究表明,脑缺血 24 小时,ZO-1 减少了 30%;而在 MMP-9 基因敲除组,ZO-1 没有明显的减少^[6]。过量表达的 MMP-9 可能是通过作用于血脑屏障内皮细胞之间的紧密连接和基底膜等而导致血脑屏障受损。

2.2 MMPs 与脑缺血

研究发现在正常大鼠脑组织 MMP-9 不表达,或可有极低表达^[15,16]。大鼠脑缺血时 MMP-9 主要出现在血管的内皮细胞中,同时在脑实质中也发现 MMP-9 的表达^[9]。Maier 等的实验研究也发现 MMP-9 在缺血脑组织梗死灶周围的血管表达显著,同时小胶质细胞、星形胶质细胞及中性粒细胞也有表达^[17]。这些表明脑组织缺血时,MMP-9 主要表达于缺血组织的血管内皮细胞或者是说血管内皮细胞的 MMP-9 上调显著,提示 MMP-9 与脑缺血具有相关性。

在动物实验和临床研究中发现脑缺血及再灌注可诱导 MMPs 的表达,尤其是 MMP-2 和 MMP-9 活性增加^[18]。Romanic 等^[19]结合运用多种方法观察了大鼠 MCAO 后 6 小时到 30 天内 MMP-9 在脑内的表达与活性。发现梗塞后 24 小时内 MMP-9 出现在缺血区及附近区域的内皮细胞、中性粒细胞和巨噬细胞。提示早期 MMP-9 表达的增加与脑缺血损伤有强相关性。给予 MMP-9 抗体干预可以明显减少梗塞体积达 30%。MMP-9 的活性在缺血后 24h 达到高峰。然后持续数天,到第 15 天下降到零水平。

Asahi 等^[6]发现 MMP-9 基因剔除大鼠能免受脑缺血和创伤性脑损伤。与正常大鼠相比,MMP-9 基因剔除大鼠脑缺血后,BBB 的破裂和白质成分的降解都少于对照组,脑损伤体积也相应减小。还有文献^[20]报道在 MCAO 脑缺血再灌注损伤中检测到 MMP-2、MMP-9 明显升高的同时伴有 IV 型胶原、层粘蛋白等 ECM 含量的下降。数据表明,MMP-9 通过降解 BBB 和白质的重要成分引起脑缺血的病理生理过程。

Horstmann 等^[21]对 50 例脑梗死患者的血清 MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13、TIMP-1、TIMP-2 和层粘蛋白水平进行了检测,同时结合 CT 检查测定梗死体积。结果显示在脑梗死过程中 MMP-2 和 MMP-9 水平明显增高,而 TIMP-2 和层粘蛋白水平则明显降低,其中 MMP-9 水平与梗死体积相关。

2.3 MMPs 与脑出血

Castellanos 等^[22]分析了 250 例发病 24h 内的脑梗死患者的血浆 MMP-9 水平。认为急性期 MMP-9 血浆水平的升高是脑梗死后出血的独立危险因子,在出血形成中起了关键作用。

Alvarez-Sabin 等^[23]对深部脑出血患者血清 MMPs 进一步

研究发现,出血后 24 小时 MMP-9 和 TIMP-1 达高峰。基线 MMP-9 含量与血肿周围水肿体积呈正相关($r=0.67, P=0.004$),而其抑制剂 TIMP-1 的含量则与血肿周围水肿体积呈负相关($r=-0.51, P=0.04$)此外有人^[24,25]研究也发现血肿周围 MMPs 的 mRNA 水平可以明显增高,其中 MMP-12 转录上调最为显著。免疫组化染色分析证实,MMP-12 表达位于血肿周围活化的单核细胞样细胞。体外研究证实脑出血后释放的凝血酶可诱导单核细胞样细胞表达 MMP-12。MMP-12 基因缺陷小鼠脑出血后,运动感觉缺损程度和功能恢复均优于野生型小鼠,提示 MMP-12 在脑出血继发性损伤中起重要作用,阻断脑出血后 MMPs 的激活将是防治继发性脑损伤的一种可能途径。

3 问题与展望

人们对 MMPs 在神经系统作用机制的认识正日益拓展,但仍有诸多问题还不十分明确。如不同 MMPs 在损伤脑组织表达的时程不一致,它们在损伤过程中发挥着怎样的不同作用。MMPs 相互之间作用机制尚未清楚。在脑组织内 MMPs 与 TIMP 的分泌平衡如何被破坏,人工合成的抑制剂如何发挥作用需要进一步研究。有人^[6]还发现 MMP-9 可以降解脑白质的髓磷脂碱性蛋白而致缺血后脑白质损害,提示 MMP-9 还具有其他的生物作用需要探讨。

总之,MMPs 在神经系统的作用机理还需要进一步研究阐明,毫无疑问,MMPs 为神经系统疾病的治疗提供了新靶标,其在临床的实际意义与应用价值有着广阔的研究前景。

参考文献

- [1] Westermarck J, Kahari VM. Regulation of matrix metalloproteinases expression in tumor invasion[J]. FASEB J, 1999, 13(8): 781-792
- [2] Marti HP. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions[J]. Presse Med, 2000, 29(14): 811-817
- [3] Shigemori Y, Katayama Y, Mori T, Maeda T, Kavamata T, et al. Matrix metalloproteinase-9 is associated with blood-brain barrier opening and brain edema formation after cortical contusion in rats[J]. Acta Neurochir Suppl. 2006, 96: 130-133
- [4] Malesmud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview[J]. Front Biosci, 2006, 11(1): l696-1701
- [5] Selha FA, Mostafa G, Knopman J, et al. Acute alterations in microvascular basal lamina after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2004, 101(4): 633-640
- [6] Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2001, 21(19): 7724-7732
- [7] Kato Y, Lambert CA, Colige AC, et al. Acidic extracellular pH induces matrix metalloproteinase-9 expression in mouse metastatic melanoma cells through the phospholipase D- mitogen-activated protein kinase signaling[J]. J Biol Chem, 2005, 280(12): 10938-10944
- [8] Woo JH, Lin JH, Kim YH, et al. Resveratrol inhibits phorbolmyristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC delta signal transduction[J]. Oncogene, 2004, 23(10): 1845-1853
- [9] Celentano DC, Frishman WH. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease: a novel therapeutic target[J]. J Clin Pharmacol, 1997, 37(11): 991-1000

(下转第 72 页)

地是经常变换的,随意性大,全程接种、按期接种的坚持性差。儿童中接种率低,超期接种、免疫空白等现象较严重,由于其抗体水平低,易造成易感人群的累积,不能形成有效的免疫屏障,一旦发病,极易导致相应传染病的传播甚至流行。留守儿童家长或抚养人的文化程度低,缺乏卫生保健知识,预防意识薄弱,主动参与性也差。他们认为只要能维持三餐温饱即可,特别是隔代抚养家庭,有病不能及时就医,拒绝体检的现象时有发生。尽管外出打工人群月均收入较流出地高,但多数流动人口的收入不稳定,经济状况不好,而且居无定所,在城市各方面所承受的压力大,家长没有时间精力关心留守在农村家中孩子的卫生保健,经济上也不允许再为之投入^[8]。

处于生命准备期的青少年在儿童早期形成的卫生习惯和生活方式,对他们一生中其他发展阶段的行为方式产生深远的影响。“留守儿童”是中国农村特有的群体。人口流动在一定程度上改善了留守儿童生活的农村大环境,但更多的是破坏了留守儿童固有的社区、家庭、学校等微观环境,并由此衍生出一系列不利于儿童健康成长的消极因素,使得留守儿童在家庭教育、学校教育、身心健康等诸多方面与父母没有外出的农村儿童、与城市同龄儿童均对客观事物极为敏感,易产生抵触、不满和敌对情绪有关。父母采用过多保护教养方式易形成子女情绪不稳定人格特征,这可能与父母过度保护,使子女产生对成人依恋和对陌生环境的恐怖,影响他们的社会适应有关^[9]。

儿童的卫生保健是人类健康的基础性工作。留守儿童作为整体儿童的一部分,其素质优劣不但关系到未来农村的建设和发展,也关系到我国国民经济发展快慢和国力的强弱。

显然从社会可持续发展的战略高度出发,应该充分重视这部分儿童的卫生健康状况的改善。

世界卫生组织一再强调 21 世纪卫生服务的公平、团结和尊重等价值观,那么只有建立健全有效的农村健康保障制度才能保证这一价值观的实现,农村儿童健康保障制度也就必然成为初级卫生保健的必要和基本内容之一,这也是解决农村儿童卫生保健的根本途径。

参考文献

- [1] 胡志,张黎明,秦侠,等. 21 世纪初期我国农村初级卫生保健发展的指导思想与目标要求[J]. 中国农村卫生事业管理, 2001, 21(10): 9- 11
- [2] 张冬昌. 农村贫困地区儿童健康状况调查[J]. 中国卫生工程学, 2004, 3(4): 219- 220
- [3] 农村儿童维生素 A 缺乏的调查与分析[J]. 中国妇幼保健, 2004, 19(9): 101- 102
- [4] 徐柏荣. 江苏省 5 岁以下儿童血浆维生素 A 水平及影响因素的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2001, 9(2): 83
- [5] 刘湘云. 儿童保健学[M]. 北京: 科学技术出版社, 1999: 386
- [6] 厉玉霞. 农村学龄前儿童龋齿现状分析[J]. 临沂医学专科学校学报, 2004, 26(1): 56- 57
- [7] 朱文昊, 王伟健, 卞金有. 农村儿童乳牙龋与部分危险因素的相关分析[J]. 现代口腔医学杂志, 2004, 18(6): 564- 566
- [8] 王阳亮. 农村留守核心心理健康的家庭因素研究[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(3): 69- 71
- [9] 黄小娜, 吴静, 彭安娜. 农村“留守儿童”- 社会不可忽视的弱势群体[J]. 医学与社会, 2005, 18(2): 5- 7

(上接第 70 页)

- [10] Mun- Bryce S, Rosenberg GA. Gelatinase B modulates selective opening of the blood- brain barrier during inflammation[J]. Am J Physiol, 1998, 274(5 Pt 2): R1203- 1211
- [11] Olson BR. Life without perlecan has its problems[J]. J Cell Biol, 1999, 147(5): 909- 912
- [12] Forsberg E, Kjellen L. Heparan sulfate: lessons from knockout mice[J]. J Clin Invest, 2001, 108(2): 175- 180
- [13] Tagaya M, Haring HP, Stuver I, et al. Rapid loss of microvascul integrin expression during focal brain ischemia reflects neuron injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab. 2001, 21(7): 835- 846
- [14] Fukuda S, Fini CA, Mabuchi T, et al. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascul matrix[J]. Stroke, 2004, 35(4): 998- 1004
- [15] Wagner S, Nagel S, Kluge B, et al. Topographically graded postischemic presence of metalloproteinases is inhibited by hypothermia[J]. Brain Res, 2003, 984(1- 2): 63- 75
- [16] Dzwonek J, Rylski M, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain[J]. FEBS Lett, 2004, 567(1): 129- 135
- [17] Maier CM, Hsieh L, Yu F, et al. Matrix metalloproteinase- 9 and myeloperoxidase expression: quantitative analysis by antigen immunohistochemistry in a model of transient focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2004, 35(5): 1169- 1174
- [18] Pfefferkorn T, Rosenberg GA. Closure of the blood- brain barrier by matrix metalloproteinase inhibition reduces rtPA- mediated mortality in cerebral ischemia with delayed reperfusion[J]. Stroke, 2003, 34(8): 2025- 2030
- [19] Romanic AM, White RF, Arleth AJ, et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase- 9 reduces infarct size[J]. Stroke, 1998, 29(5): 1020- 1030
- [20] Shunichi F, Catherine AF, Takuma M. et al Focal Cerebral Ischemia Induces Active Proteases. That Degrade Microvascular Matrix[J]. Stroke 2004, 35(4): 998- 1004
- [21] Horstmann S, Kalb P, Koziol J, et al. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies[J]. Stroke, 2003, 34(9): 2165- 2170
- [22] Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma cellular- fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2004, 35(7): 1671- 1676
- [23] Alvarez- Sabin J, Delgado P, Abilleira S, et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome[J]. Stroke, 2004, 35(6): 1316- 1322
- [24] Power C, Henry S, Del Bigio M R, et al. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases[J]. Ann Neurol, 2003, 53(6): 731- 742
- [25] Wells JE, Biernaskie J, Szymanska A, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)- 12 expression has a negative impact on sensorimotor function following intracerebral haemorrhage in mice[J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(1): 187- 196