基质金属蛋白酶 -9 与全身炎症反应综合征研究进展 *

王 鹏[1] 余 旻[1△] 王嘉军[2]

(1 三峡大学人民医院 湖北 宜昌 443000；2 三峡大学医学院 湖北 宜昌 443000)

摘要：全身炎症反应综合征是引发多器官功能障碍综合征的主要原因，而其发生的关键环节是血管内皮细胞的损伤。内皮细胞外基质是内皮细胞生存的依托，其主要成分为 Ⅳ 型胶原。基质金属蛋白酶 -9 可以降解 Ⅳ 型胶原，破坏内皮细胞外基膜。本文综述了基质金属蛋白酶 -9 与全身炎症反应的关系。

关键词：基质金属蛋白酶 -9；全身炎症反应综合征；多器官功能障碍综合征；细胞外基质

中图分类号： **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2012)05-998-03

Progress in Correlation between Matrix Metalloproteinase - 9 and Systemic Inflammation Response Syndrome*

WANG Peng[1], YU Min[1△], WANG Jia-jun[2]

(1 Pepole's Hospital of Three gorges university, 443000, Yichang Hubei, China;

2 Medical School, Three gorges university, 443002, Yichang Hubei, China)

ABSTRACT: Systemic inflammation response syndrome (SIRS) is the leading cause of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). The normal function of the endothelial cells depend on extracellular matrix(ECM) whose important component is the collagen Ⅳ (Ⅳ-C). ECM could be damaged by Matrix metalloproteinase - 9 (MMP-9) for inducing the degradation of Ⅳ-C. This paper briefly review relative reports on the correlation between MMP-9 and SIRS.

Key words: Matrix metalloproteinase - 9; Systemic inflammation response syndrome; Multiple organ dysfunction syndrome; Extracellular matrix

Chinese Library Classification(CLC): R Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)05-998-03

全身炎症反应综合征(systemic inflammation response syndrome，SIRS)是微生物感染、创伤等因素作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应。它是机体修复和生存而出现过度应激反应、免疫功能失调的一种临床过程，易引起器官功能的紊乱而发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome，MODS)。SIRS 的主要特点是血浆中炎症介质增多。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases，MMPs) 主要功能是破坏细胞外基质(extracellular matrix，ECM)，并参与伤口愈合、组织再生、血管形成、细胞的迁移、肿瘤转移、动脉粥样硬化、结缔组织疾病的发生等多种生理病理过程，尤其与炎症反应及炎症反应引起的组织损伤关系密切。MMP-9 是 MMPs 家族中的一员，是近年研究的热点。

1 概述

MMP-9 即明胶酶 B，其化学本质是糖蛋白，以明胶、粘连蛋白、弹性蛋白和 Ⅳ 型胶原等 ECM 成分为底物，可由中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞等多种细胞分泌。MMP-9 功能区包括：信号肽区、N 端前导肽区、催化域、锌离子结合位点、纤维粘连蛋白样结构域(可结合明胶)、V 型胶原样结构域(有高度糖基化作用，影响底物特异性)。前导肽区主要作用是保持酶原的稳定，其中的半胱氨酸巯基掩盖锌离子结合位点，使 MMP-9 处于无活性状态，当该区被 MMP-3、胰酶、纤溶酶等[1] 特异性酶切断后，活性中心的锌离子结合位点暴露，MMP-9 酶原被激活，发挥生物学功能。MMP-9 主要是降解细胞外基质膜成分而发挥相应的生物学功能。

2 MMP-9 与 SIRS

MMP-9 的浓度在脓毒症患者的血浆[2]中可达 1164 ng/ml (平均 676 ng/ml)，而同期健康对照组平均浓度仅为 498 ng/ml；其阳性表达量在酵母多糖诱发大鼠腹膜炎模型[3]的多种组织中显著增多。近年越来越多的研究表明，MMP-9 与急性炎症反应、恶性肿瘤的浸润和转移有着密切关系。在 SIRS 发生发展过程中，MMP-9 主要通过与细胞因子的相互作用从而损伤血管内皮进而促进炎症细胞的迁移和局部浸润加剧炎症反应，可造成器官功能的损伤，严重时导致 MODS。

* 基金项目：湖北省自然基金资助项目(2009CDZ029)

作者简介：王鹏(1984)，男，硕士研究生，电话：13972606956，E-mail:chris8402@163.com，

主要研究方向：脓毒症、多器官功能障碍综合征发病机制

△通讯作者：余旻，三峡大学人民医院重症医学科 E-mail:grace913@sina.com

(收稿日期：2011-09-06 接受日期：2011-09-30)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.1 MMP-9 与炎症细胞因子

SIRS 发生发展过程中，激活的中性粒细胞、单核细胞、组织巨噬细胞等合成释放 MMP-9 和以 TNF-α 为代表的炎症细胞因子增加，MMP-9 与炎症细胞因子相互作用，调节炎症网络。

肿瘤坏死因子 -α (tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素 -1、6、8 (interleukin -1、6、8，IL-1、6、8) 等多种细胞因子可调节 MMP-9 的表达及活化。目前研究者已在中性粒细胞[4]、血管内皮细胞[5]、肾小球足突状细胞[6]、表皮细胞[7]、CaCO - 2 肠上皮细胞[8]、腹膜间皮细胞[9]等多种细胞中发现 TNF-α、IL-1β、血小板活化因子 (Platelet-activating factor，PAF) 等炎症细胞因子可上调 MMP-9 的表达：1 μg/L 浓度的 TNF-α 或 IL-1β 即可使其基因表达显著增加。现已证明，MMP-9 的基因启动子位置存在 NF - κ B、AP - 1、SP- 1 等多种核因子结合位点，炎症细胞因子可通过这些位点使多种细胞 MMP-9 的表达增加。当抑制 NF-κ B [10]或这些核因子的结合位点被修饰[11]后，相关炎症细胞因子上调 MMP-9 表达的作用消失。而炎症细胞因子诱导 MMP-9 表达增加的信号转导途径较为复杂，是 MMP-9 与炎症反应相关领域研究的一个重要问题。

SIRS 发生发展过程中，MMP-9 不仅接受炎症细胞因子的调节，它可以协助相应转化酶，转化前体 TNF-α 为活性的 TNF-α[12]，转化前体 IL-1β 为活性的 IL-1β[13]，并且可在氨基末端的特异性位点裂解趋化因子 IL-8 使其趋化能力增强为原来的 27 倍，同时合成释放 MMP-9 的能力增强[14]。MMP-9 与炎症细胞因子相互促进，形成正反馈效应，进一步促进炎症反应过程。

2.2 MMP-9 与内皮损伤

血管内皮的损伤和激活，是启动急性炎症的关键环节。血管内皮包括内皮细胞和细胞外基膜，后者的主要成分为 Ⅳ 型胶原 (collagen Ⅳ，Ⅳ-C)，可被 MMP-9 降解。

失血和酵母多糖[15] (或脂多糖[16]) 二次打击诱发 MODS 大鼠模型的血清和多种组织中可检测到不同时相 MMP-9 与内皮损伤标志物血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM)的表达增加是同步的，二者在造模后 6 小时表达即已增加，并且血清 MMP-9 浓度与反应各器官功能的血生化指标有明显的相关关系；临床研究[17]表明脓毒症患者血浆 MMP-9 和 TM 浓度均高于同期健康体检者，二者存在正相关关系，并且二者与脓毒症预后有关，发生 MODS 的患者血浆中有较高水平的 MMP-9 和 TM，提出内皮损伤是启动和放大炎症反应，促使 SIRS 导致 MODS 的原因，而 MMP-9 正是导致内皮损伤的重要原因。应用 MMP-9 的非特异性抑制剂如米诺环素[18]、强力霉素[19]、促红细胞生成素[20]等可减少炎症细胞因子的释放，有效地降低微血管的通透性，减轻微血管的渗出，减轻组织水肿。

上述研究为 MMP-9 损伤血管内皮的提供了有力的实验证据，损伤或激活的内皮将启动和放大炎症反应及凝血过程，促进 SIRS 的进一步发展。

2.3 MMP-9 与炎症细胞

损伤的内皮可合成和释放趋化因子、粘附因子等活性物质，募集中性粒细胞、单核细胞以及淋巴细胞等炎症细胞向炎症局部迁移、集聚，并诱导其穿过血管壁，在炎症区发挥生物学效应。

酵母多糖诱发急性腹膜炎小鼠模型[21]内源性 MMP-9 活性增加的同时，腹腔渗出液中中性粒细胞、单核细胞及多形核细胞的数量均明显增多；正常 Balb/c 小鼠在腹腔注射重组 MMP-9 蛋白后，其腹腔渗出液中白细胞数量也明显增多，以单核细胞最为明显。现已证明[22] MMP-9 有助于多种炎症细胞向炎症区迁移和粘附。

IL-8 对中性粒细胞有较强的趋化作用，如上文所述，它可以激活中性粒细胞释放 MMP-9，后者又可使其趋化活性增强，二者形成正反馈效应，因此 MMP-9 可通过 IL-8 趋化中性粒细胞向炎症区集聚；MMP-9 降解 Ⅳ-C，破坏血管内皮基膜结构，而基膜的破坏将会使内皮细胞失去依托，发生脱落、凋亡，血管壁完整性受损，微循环通透性增加，在粘附因子的协助下，集聚在炎症区的炎症细胞穿过毛细血管，浸润于炎症组织或渗出到胸、腹腔中。这些被激活的炎症细胞合成和释放氧自由基、溶酶体酶、血栓素、白三烯、MMPs 等生物活性物质，一方面杀灭病原微生物，另一方面导致组织细胞结构和功能损伤，加重 SIRS 的组织损伤效应。

3 结语

随着对 MMP-9 生物学功能的深入研究，它在 SIRS 中所发挥的作用也逐步被揭示。但 MMPs 成员众多，其功能绝不仅仅局限于降解 ECM，其成员之间还存在复杂的相互作用，另外，MMPs 的内源性抑制物在 SIRS 病程中的变化也较为复杂，而 SIRS 本身又是一个复杂的网络系统，需要不断探索。目前我们对 MMP-9 在 SIRS 病程中的激活过程、确切作用以及作用机制的许多细节问题还不了解，因此还需要更广泛、更深入的研究工作，为临床预防和治疗 SIRS 找到新的突破口。

参考文献 (References)

[1] Hyun-Jeong Ra ,William C. Parks. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity[J]. Matrix biology,2007, 26(8): 587-596

[2] Lorente L, Martin MM, Labarta L, et al. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis [J]. Crit Care 2009; 13 (5): R158

[3] Volman TJ, Goris PO, 10fllnle RM, et a1. Increased expression of matrix metallopmteinases in the murine zymosan-induced multiple organ dysfunction syndrome [J]. Pathol, 2004, 203(4) :968-975

[4] Jialiang Hu, Philippe E, Chris Dillen, et al. Targeting neutrophil collagenase/ matrix metallopmteinase -8 and gelatinase B/ matrix metallopmteinase-9 with a peptidominetic inhibitor protects against endotoxin shock [J]. Biochemichal pharmacology, 2005, 70(4):535-544

[5] Hyun-Mi Ko, Jee-Hae Kang , Jung-Hwa Choi, et al. Platelet-activating factor induces matrix me tallopmteinase-9 exprssion through Ca2+ -orPI3K-dependent signaling pathway in a human vascular endothelial cell line[J]. FEBS Letters, 2005 , 579 (28) : 6451- 6458

[6] Mudge SJ, Paizis K, Auwardt RB, et al. Activation of nuclear factor-kappa B by podocytes in the autologous phase of passive heymann nephritis [J]. Kidney Int , 2001 , 59 (3):923-931

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[7] Mun Kyung Hwang , Nu Ry Song, Nam Joo Kang, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase is required for tumor necrosis factor-α-induced upregulation of matrix metalloproteinase - 9 :its direct inhibition by quercetin[J]. J Biochemistry & cell biology, 2009, 41 (7) : 1592 - 1600

[8] Gan X, Wong B , Wright SD, et al. Production of matrix metalloproteinase - 9 in CaCO - 2 cells in response to inflammatory stimuli [J] . J Interferom Cytokine Res, 2001, 21 (2) : 93-98

[9] Martin J , Yung S, Robson RL. Production and regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by human peritoneal mesothelial cells [J]. Perit Dial Int, 2000, 20 (5) :524 - 533

[10] Wei Li, Han Li, Alan D Bocking , et al. Tumor necrosis factor stimulates matrix metalloproteinase 9 secretion from cultured human chrorionic trophoblast cells through tnf receptor 1 signaling to IKB-KB-NFKB and MAPK1/3 pathway [J]. Biol Reprod, 2010 , 83 (3) : 481-487

[11] Yung-Chen Chou, Joen-Rong Sheu, Chi-Li Chung et al. Nuclear-targeted inhibition of nf-kb on MMP-9 production by N-2- (4-bromophenyl) ethyl caffeamide in human monocytic cells [J]. Chem Biol Interact, 2010 , 184(3):403-412

[12] Siye Wang, Trong Le, Junji Chida, et al. Mechanisms of matrix metallopmteinase-9 upregulation and tissue destruction in various organs in influenza A virus infection [J]J Med Invest. 2010,57(1-2): 26-34

[13] Uwe Schonbeck, Francois Mach, Peter Libby. Generation of biologically active IL - 1β by matrix metalloproteinases: A novel caspase - 1 - independent pathway of IL - 1β processing [J]. J Immunol , 1998 , 161 (7) : 3340 - 3346

[14] Philippe E, Van den Steen, Paul Proost, et al. Neutrophil gelatinase B potentiates interleukin - 8 tenfold by aminoterminal processing, whereas it degrades CTAP - III , PF - 4 ,and GRO -αand RANTES and MCP - 2 intact [J]. . Blood ,2000 , 96 (8) : 2673 - 2681

[15] 余旻,李冠兰,刘先哲等.基质金属蛋白酶 -9 在多器官功能障碍综合征中的变化[J]. 中华急诊医学杂志 2009,18(2) :165-169
Yu Min, Li Guan-lan, Liu Xian-zhe , et al. Change of matrix metallopmteinase-9 in rats with multiple organ dysfunction syndrome [J].Emerg Med,2009,18(2):165-169

[16] 滕林,余旻 ,李俊明,等.MODS 大鼠肺组织 TM 和 MMP-9 的表达 [J].中华急诊医学杂志 2009,18(10) :1031-1036
Teng Lin, Yu Min, Li Jun-ming, et al. Expression of thrombomodulin (TM)and matrix metalloproteinase-9(MMP-9)in the lung of rats with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Emerg Med,2009,18(10): 1031-1036

[17] 余旻,刘先哲,邓群,等. 血栓调节蛋白和基质金属蛋白酶在脓毒症及多器官功能障碍综合征中的意义 [J]. 中华急诊医学杂志, 2006,15(6) :558-561
Yu Min, Liu Xian-zhe, Deng Qun, et al.Significance of thrombomodulin and matrix metalloproteinase-9 in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome[J]. Emerg Med,2006,15(6):1031-1036

[18] Timothy A. Sutton, K. J. Kelly, Henry E. Mang, et al. Minocycline reduces renal microvascular leakage in a rat model of ischemic renal injury [J].Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 288 (1) :91-97

[19] Ihtiyar E,Yasar NF,Erkasap N, et al. Effects of Doxycycline on Renal Ischemia Reperfusion Injury Induced by Abdominal Compartment Syndrome [J]. Surg Res,2011,167(1):113-120

[20] Haiwei Wu, Guohua Dong, Hua Jing, et al. Erythropoietin attenuates ischemia-reperfusion induced lung injury by inhibiting tumor necrosis factor-α and matrix metalloproteinase-9 expression [J]. European Journal of Pharmacology, 2009,602(2-3):406-412

[21] Elzbieta Kolaczkowska, Magdalena Chadzinska , Anna Scislowska-Czarnecka, et al.Gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 contributes to cellular infiltration in a murine model of zymosan peritonitis[J]. Immunobiology, 2006, 211(3):137-148

[22] Christoph A. Reichel, Markus Rehberg, Peter Bihariet, et al. Gelatinases mediate neutrophil recruitment in vivo: evidence for stimulus specificity and a critical role in collagen IV remodeling [J]. J Leukoc Biol,2008,83(4):864-874

(上接第 974 页)

[28] Rodriguez MO, Rivero TC, del Castillo Bahi R, et al. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9:343-349

[29] Chan AT, Ma BB, Hui EP, et al. Phase II study of gefitinib in metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma (NPC) [C]. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2006

[30] Chen E, Winquist E, Agulnik M. A phase II study of Sorafenib (BAY 43-9006) in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and nasopharyngeal cancer (NPC) [J]. Eur J Cancer supplement, 2005, 3(2): 297-305

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net