

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.044

基质金属蛋白酶基因多态性与主动脉夹层的研究进展*

都晓沫^{1,2} 王 娇^{1,2} 张效林¹ 王效增^{1△} 韩雅玲^{1△}

(1 沈阳军区总医院心血管内科 辽宁 沈阳 110016; 2 辽宁医学院 辽宁 锦州 121000)

摘要: 主动脉夹层(Aortic dissection, AD)为最危险的主动脉疾病之一,病死率较高,且发病率呈逐年上升的趋势。越来越多的证据表明遗传因素影响该疾病的发生及发展,基因多态性为该疾病的遗传易感因素之一。主动脉夹层患者可观察到主动脉中膜的退化,当主动脉结构发生改变时,必然导致一系列的病理生理反应,进而影响其功能。细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)是由弹性纤维和胶原纤维组成的,可以保持主动脉管壁的稳定。主动脉夹层的发生与 ECM 的代谢平衡有关,降解 ECM 的酶为基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs),这种酶在主动脉的重塑过程中也发挥作用,与夹层的发生密切相关。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为遗传学标记,可以预测该疾病的发生,指导该疾病的临床研究方向,对于易感性较高的患者可进行早期的预防及监测,在 AD 的预防及治疗方面发挥重大作用。本文对基质金属蛋白酶基因多态性与主动脉夹层之间的关系做一综述。

关键词: 主动脉夹层;基质金属蛋白酶;基因多态性

中图分类号: R543.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)02-364-04

The Polymorphism of the Matrix Metalloproteinases in Aortic Dissection*

DU Xiao-mo^{1,2}, WANG Jiao^{1,2}, ZHANG Xiao-lin¹, WANG Xiao-zeng^{1△}, HAN Ya-ling^{1△}

(1 The Department of Cardiology of Shenyang Northern Hospital, Shenyang, Liaoning, 110016, China;

2 Liaoning Medical University, Jinzhou, Liaoning, 121000, China)

ABSTRACT: Aortic dissection is one of the most dangerous diseases in the aorta lesion, which has high fatality, and shows an increasing trend in the incidence of the disease. Growing number of evidence indicate that genetic factors influence the development of aortic dissection, genetic polymorphisms becomes one of the genetic susceptibility factors. Medium degradation was observed in patients with aortic dissection, when the structure of aortic was changed, it will inevitably lead to a series of pathophysiological responses, thereby affecting the function of aortic. The extracellular matrix is composed of elastic and collagen fibers, which can maintain the stability of the aortic wall. The incidence of aortic dissection is related to the balance of extracellular matrix metabolic, Enzymes which can degradate of the extracellular matrix is matrix metalloproteinase, which closely related with the occurrence of dissection, is also play a role in aortic remodeling process. Single nucleotide polymorphisms as genetic markers play a major role in the prevention and treatment of AD and that can predict the occurrence of this disease, guiding the direction of the clinical studies, early preventing and monitoring patients with higher susceptibility. In this paper, we discuss the relationship between matrix metalloproteinase and genetic polymorphism in aortic dissection.

Key words: Aortic Dissection; Matrix Metalloproteinase; Gene Polymorphism

Chinese Library Classification(CLC): R543.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-364-04

前言

主动脉夹层(Aortic dissection, AD)是心血管疾病的危重急症,具有较高发病率及死亡率,是导致死亡的主要因素。人口学研究表明,每年每 100 万人约有 50-100 例 AD 的发生。近年来,随着人口老龄化及高血压等夹层危险因素的发生,AD 的发病率及病死率呈逐年上升趋势。AD 在男性及老年人中罹患率较高,动脉粥样硬化及心血管疾病等危险因素(如高血压、吸烟)也与 AD 的发生有关。其他相关危险因素包括:解剖及血流动力学异常、血管平滑肌细胞的凋亡、慢性炎症、医源性损伤以

及药物的使用。与 AD 有关的遗传因素包括先天性心血管缺陷(例如二叶式主动脉瓣)以及某些遗传综合征(例如马凡氏综合征、Ehlers-Danlos 综合征及 Turner 综合征)。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)指由单个核苷酸变异所引起的 DNA 序列多态性。基因多态性对于医学,特别是对于遗传病学具有重要意义,基因的多态性位点又是很好的遗传学标记,在遗传病的诊断和临床研究中发挥重要作用。在影响 AD 发生的众多因素中,遗传因素可能发挥作用。因此,编码 AD 中关键蛋白质的某些基因的突变,可能会导致该疾病的发生。既往研究证实,与 AD 发生相关的致病基因较多,根据 AD 发展

* 基金项目:辽宁科技攻关课题项目(2012225009)

作者简介:都晓沫(1986-),女,硕士,冠脉与外周动脉介入诊断与治疗,电话:024-28897244, E-mail:duxiaomo123@yahoo.cn

△ 通讯作者:王效增, E-mail:wxiaozen@163.com; 韩雅玲, E-mail:hanyaling.nh@gmail.com

(收稿日期:2013-03-05 接受日期:2013-03-28)

过程中作用机制的不同,可将致病基因分为两大类:①影响细胞外基质代谢的相关基因②与炎症机制相关的基因。本文对基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)基因多态性与主动脉夹层发生与发展的相关性做一综述。

1 主动脉夹层形成的机制

1.1 细胞外基质合成与降解失衡

变性的主动脉中层与 ECM 的代谢失衡是夹层主要的病理改变^[1]。主动脉包括三层结构:内膜,中膜和外膜。中膜是由细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)和血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMC)组成的。ECM 在保持主动脉管壁的稳定性方面发挥作用^[2]。ECM 中最主要的功能结构为胶原蛋白和弹性蛋白,可保持 EMC 及 VSMC 的平衡,维持主动脉功能,特别是维持其机械顺应性。大多数 AD 与主动脉壁的中层退行性改变有关,其特点为平滑肌细胞减少,弹性纤维的断裂、丢失,以及嗜碱性粘多糖的积累^[3]。研究表明胶原蛋白的过度沉积可能导致中层的纤维化,动脉管壁弹性下降,被动脉搏动力量损伤,进而发生夹层^[4]。胶原蛋白还可诱导内皮细胞和血管平滑肌细胞的凋亡,因此,夹层可能是胶原蛋白过度表达的结果,但仍需要进一步的证实。主动脉夹层易发在管壁的中层,这与中层平滑肌细胞分泌较少的弹性蛋白有关。弹性蛋白含量减少也可刺激 VSMC 增殖和纤维化,从而降低主动脉管壁的顺应性并且加速主动脉变性的发展,最终导致主动脉破裂。弹力纤维碎片是夹层组织最早期和最重要的组织学特征之一。弹性纤维碎片和主动脉扩张与局部释放蛋白水解酶(包括丝氨酸蛋白酶,半胱氨酸蛋白酶和 MMPs)有关,这些蛋白水解酶导致 ECM 的变性和血管构架的破坏。许多 MMPs 在主动脉的夹层组织中增多,一些研究报导了 MMPs 水平与病变的严重程度之间的关系。因此,MMPs 通过降解 ECM 与 AD 的形成相关^[5]。

1.2 炎症因素与 AD 发生的关系

近年的临床及基础研究已经证明,炎症机制参与中层变性并与主动脉夹层的临床表现相关联。炎性细胞,如淋巴细胞和巨噬细胞,在变性的中层周围被发现,并存在于外膜滋养血管的管壁,沿着 AD 破裂的中膜边缘遍及整个中膜。动物实验发现在主动脉的逐步扩张进程中,主动脉壁弹性成分的破坏性重排是发生在炎症反应之前的,因此,炎症反应可能起到了破坏弹性层的作用。在主动脉瘤组织中,炎症细胞的浸润,包括单核细胞、淋巴细胞、浆细胞,是最主要的病理学特点^[6]。这些细胞通过血管外膜、受伤的组织或滋养血管的途径到达主动脉管壁^[7],参与破坏血管壁的瘤样组织,最终导致扩张或破裂。在主动脉夹层中细胞黏附蛋白和受体的表达也下降,说明细胞粘附在患者中可能会减少。也有研究证实炎症与主动脉平滑肌细胞的凋亡有关^[8],在主动脉夹层中可以发现明显地凋亡基因的表达,最近的研究表明,细胞凋亡是夹层发生的突出特征。

2 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)基因多态性与主动脉夹层

MMPs 是一个 Zn^{2+} 依赖性蛋白水解酶家族,这种酶在主动脉的重塑过程中发挥了重大作用,与夹层或动脉瘤的发生密切相关^[9]。MMPs 降解 ECM,降低弹力纤维和基底膜中的 IV 型胶

原,破坏主动脉管壁的中膜,产生一个脆弱并扩大的主动脉。MMPs 在血清中主要分为四组:胶原酶(MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18),明胶酶(MMP-2, MMP-9),基质溶素(MMP-3, MMP-10)和膜结合金属蛋白酶(MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25)^[10]。

胶原酶主要由 MMP-1, -8 和 -13 组成,具有独特的裂解胶原蛋白的能力,可在单一位点裂解 I、II 和 III 型胶原,产生胶原碎片。弹性蛋白使主动脉具有可伸展的特性,而 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白传授抗拉强度。腹主动脉瘤(Abdominal aortic aneurysm, AAA)的中 MMP-1 和 MMP-13 呈低表达,并对 III 和 II 型胶原的裂解具有底物特异性,而 MMP-8 主要裂解 I 型胶原,其能力是 MMP-1 和 MMP-13 的 3 倍。在正常的主动脉和 AAA 中 I 型胶原蛋白的数量是 III 型的 3 倍,故 MMP-8 降解主动脉管壁内的胶原蛋白更加有效。MMP-8 被认为在基质降解中发挥重要作用,中性粒细胞保存 MMP-8 酶原颗粒并在受到刺激时释放胶原酶。MMP-1 和 MMP-13 则可通过多种细胞类型表达,如内皮细胞,平滑肌细胞和巨噬细胞。Li 等^[11]的研究发现胸主动脉夹层(Thoracic aortic dissection, TAD)患者急性期血浆中 MMP-8 水平的定量表达与对照组相比明显升高,说明 MMP-8 在 TAD 的发生过程中可能发挥了重要作用,在实验组与对照组之间并没有发现 MMP-1、MMP-13 与急性 TAD 之间有显著的关联。Karapanagiotidis 等^[12]调查了 4 个 MMP 水平变化的模式,发现在急性主动脉夹层术后即刻, MMP-1, MMP-3 和 MMP-9 的水平增加,而 MMP-2 的水平下降。在术后 24 小时, MMP-1, -2 和 -9 的水平几乎与术前相等。Saracini 等^[13]的实验证实 AAA 的发生风险与 MMP-13 启动子区 -77A/G 基因多态性的 GG 基因型有关,并且为 AAA 患者的独立危险因素,其他致病的基因多态性还包括: MMP-2 的 -1306CC 基因型、MMP-3 等位基因 5A 以及弹性蛋白 422GG 基因型。

明胶酶(主要包括 MMP-2 和 MMP-9)由巨噬细胞产生,能切断弹性纤维和基底膜中的 IV 型胶原,破坏主动脉管壁的中膜,导致主动脉脆性增加和扩张。活化的 MMPs 受 TIMP 调节, TIMP 有四种亚型,其中 TIMP-2 特异性抑制 MMP-2 和 MMP-9。以往的研究通过原位杂交方法证实,在主动脉夹层的亚急性期,中膜中只有 MMP-9 mRNA 的表达。但是,通过免疫组织化学方法, MMP-2, MMP-9 和 TIMP-2 在主动脉夹层的急性期也可被观察到。这表明, MMPs 和 TIMPs 在主动脉夹层的发病过程中扮演重要的角色,但确切机制尚未确定。MMP-9 可能与主动脉夹层的破裂有关^[14], MMP-2 在小动脉瘤(直径 4.0~5.5 cm)活性较好的, MMP-9 在直径大于 5.5 cm 的动脉瘤中活性增加。同样,在直径为 5.0cm 至 6.9 cm 的动脉瘤中 MMP-9 mRNA 的表达较高。Manabe 等^[15]提出中膜的脆性可能与 ECM 的降解及慢性损耗有关,并且发现主动脉夹层急性期动脉管壁中 MMP-2 和 TIMP-2 的含量均低于对照组。TIMP-2/MMP-2 比例和 TIMP-2/MMP-9 比例也较低。因此,低 TIMP-2/MMP-2 比率和低的 TIMP-2/MMP-9 比率可能在主动脉夹层的发病中发挥了重要作用。但研究并未发现 MMP-2(-1306C>T; +649 C>T)^[16]、MMP-9(-1562C>T; -1811A>T)^[17]基因多态性与动脉瘤的生长有关联。Karakaya 等^[18]证实了 MMP-9 水平与高血压以

及主动脉瘤患者主动脉根部扩张有关。与外科急腹症患者相比,有腹痛的AAA患者有显著升高的血清MMP-9水平^[19]。Gregory等^[20]研究了MMP-9(-1562T/C)多态性与AAA之间的关系,结果显示T等位基因在AAA的患者中更加常见,并且在男性患者中更加明显。Li Chen等^[21]研究了MMP-9的3个SNPs,即-8202A/G, IVS4+3G/T, 2003A/G与主动脉瘤及AD的关系。研究发现AD及主动脉瘤的患者中MMP-9的-8202位点G等位基因频率明显高于对照组,-8262G等位基因携带者的比例也明显高于对照组,并且发现,患主动脉瘤的患者携带G等位基因为对照组的14倍,AD携带G等位基因为对照组的4倍。但并没有发现IVS4+3G/T或2003A/G与主动脉瘤及AD有明显的关系。Song等^[22]发现启动子区-1562T等位基因可能是高血压病并发主动脉夹层的遗传易感因素之一,高血压病合并主动脉夹层患者中,MMP-9基因-1562T等位基因频率显著高于高血压病患者,但两组之间3种基因型:CC/CT/TT的分布差异无统计学意义;与CC基因型相比,CT/TT基因型的AD患者累及升主动脉更多见。但在研究MMP-2基因多态性与原发性高血压并发AD的相关性时,原发性高血压与高血压伴主动脉夹层组之间-1575A/G基因型分布差异并无统计学意义,但是在≥55岁男性主动脉夹层患者中-1059AG/AA基因型原发性高血压组显著增多,MMP-2启动子区-1059AG/AA基因型可能是≥55岁男性原发性高血压患者并发主动脉夹层的遗传标志物^[23]。

基质溶素(主要包括MMP-3,MMP-10),MMP-3能消化胶原蛋白和其他几种细胞外基质蛋白质,对于维持主动脉壁结构完整性非常重要。它在细胞外周的MMP活化级联反应过程中还起着核心作用,主要通过将其他的MMP酶原裂解为其活性的形式,如肠道胶原酶,基质溶解因子,明胶酶B。研究证实,MMP-3启动子区-1171腺嘌呤(A)的插入/缺失的多态性(5A/6A)能够影响MMP-3启动子的活性及转录因子的结合位点,5A等位基因的增多导致MMP-3的表达上调以及增高血清MMP-3的活性。Barutcu等假设MMP-3水平和高血压引起的主动脉根部扩张之间存在关联性,并通过实验证实了在高血压引起的主动脉根部扩张的患者中其血清的MMPs水平与对照组相比是升高的^[24]。目前研究并没有证实MMP-3基因多态性与AD的发生之间存在明确的关联。曾有研究证实AAA与颅内动脉扩张是有关联的,因此Pico等^[25]通过研究颅内扩张的患者发现,颅内动脉扩张与MMP-3的血清学水平减低有关,还发现,MMP-3启动子区的5A/6A多态性与颅内动脉扩张也有关联。Deguara等^[26]发现与对照组相比,AAA患者中5A等位基因的频率较高,但是并未发现瘤体直径与基因型5A/5A或5A/6A之间有统计学意义。Lesauskaite等^[27]研究了76名升主动脉扩张的患者,结果显示,MMP-3启动子区-1171 5A/6A基因型的频率在升主动脉扩张组和对照组之间并没有显著的统计学差异,但是,与6A/6A基因型相比较,启动子区5A/5A基因型的升主动脉扩张的患者需要主动脉重建术的年龄较年轻。Lesauskaite等^[28]在随后的研究中也证实了MMP-3 5A/6A基因型及5A等位基因的频率在升主动脉扩张组及对照组之间没有差异,但是,研究者发现在升主动脉扩张组的患者中没有患

者表达ACE I/I及MMP-3 6A/6A共同的基因型(P=0.001)。

膜绑定基质金属蛋白酶(Membrane-bound MMPs, MT-MMPs)包括两种类型,I型跨膜蛋白(MMP-14,-15,-16和-24)和糖基锚定蛋白(MMP-17和-25),可能激活细胞表面表达的细胞活性酶。所有MT-MMPs,除了MT4-MMP(MMP-17)均可激活前MMP-2(pro MMP-2)。MT1-MMP(MMP-14)通过三种途径影响夹层动脉瘤的发展:第一,MT1-MMP能够激活MMP-2。第二,MT1-MMP具有溶解明胶及溶解蛋白的活性可以直接降解ECM。第三,MT1-MMP能够释放细胞因子、生长因子等进一步导致主动脉的重塑。Jones等^[29]的动物实验证实,MT1-MMP的蛋白水平在TAA形成过程中是渐进升高的,并且发现MT1-MMP的活性与随时间而改变的主动脉直径是有关系的,提示MT1-MMP在主动脉扩张过程中是必不可少的。Xiong等^[30]的研究还发现MT1-MMP在AAA的发展过程中发挥了重要的作用,与此同时MMP能够直接调节巨噬细胞的促弹性组织解离的活性。Akiyama等发现在AD的患者中有两种类型的MMP表达上调:MMP-9在急性组,MMP-2在亚急性组,后者伴有MT1-MMP、TIMP-2、I型前胶原蛋白表达的上调。MMP-2 mRNA表达最明显的信号在机化的血栓、新生的内膜、增厚血管外膜的纺锤状细胞的细胞质中被发现,在这些组织中MMP-2的溶解明胶的能力也是最强的。在相同部位的纺锤状细胞以同样的方式表达MT1-MMP mRNA和TIMP-2蛋白。此外,MMP-2,TIMP-2,MT1-MMP也伴有I型前胶原蛋白的表达,提示,源于基质降解的组织重塑不仅有助于组织降解而且有助于损伤血管的胶原纤维的沉积。在急性组,研究者观察到MMP-9在中性粒细胞中的表达更加显著,中性粒细胞在组织损伤导致的炎症过程中发挥作用。MMP-9的表达(通过中性粒细胞)参与死亡组织的降解,这一过程成为组织修复过程的一个步骤^[31]。

AD是一种与多种因素有关的疾病,在众多影响因素中,遗传因素起到一部分作用,应引起人们的高度重视。通过研究AD的某些易感基因,探讨其功能变化对AD起病与发展的影响,可为进一步的基因治疗提供理论依据,也可及早发现高危人群,通过去除影响因素,改变个人生活习惯,早期预防并延缓AD的发生。目前已有证据表明MMP等在AD的发生发展过程中起到一定的病理作用。在未来,如果能够进一步证实MMP参与AD的发生,并且证实某一种或几种多态性参与调节了MMP基因的表达甚至是影响了AD的进程,那么这些多态性与MMP水平及AD即存在特异的相关性,有待于深入而有效的研究。为进一步证实这些基因多态性位点与AD的相关性,需要开展更大样本量的相关性研究,以及高质量的荟萃分析对结果进行综合分析。此外,还可以利用全基因组关联分析的方法进一步研究基因型差异与AD严重程度、并发症及预后的关系,从而更紧密地将AD基因多态性研究与临床事件联系起来。

参考文献(References)

- [1] Coady, M.A., Rizzo, J.A., Goldstein, L.J., et al. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. *Cardiol Clin*, 1999, 17(4): 615-635
- [2] Ishii T, Asuwa N. Collagen and elastin degradation by matrix

- metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in aortic dissection[J]. *Hum Pathol*, 2000, 31(6): 640-646
- [3] Luk, A., Leong, S., Soor, G., et al. Histological analysis of aortic dissections following previous cardiovascular surgery [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2008, 17(4): 199-205
- [4] Khalique Z, Lyons OT, Clough RE, et al. Successful endovascular repair of acute type B aortic dissection in undiagnosed Ehlers-Danlos syndrome type[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 38(5): 608-609
- [5] Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, et al. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome [J]. *Circ Res*, 2007, 101(5): 512-522
- [6] Lindholt JS, Shi GP. Chronic inflammation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 31(5): 453-463
- [7] Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5): 987-994
- [8] He R, Guo, DC, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131; (3): 671-678
- [9] Zhang X, Shen YH, LeMaire SA. Thoracic aortic dissection: are matrix metalloproteinases involved?[J] *Vascular*, 2009, 17(3): 147-157
- [10] Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinases research [J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(5): 290-308
- [11] Li Y, Shao A Z, Jiang H T, et al. The Prominent Expression of Plasma Matrix Metalloproteinase-8 in Acute Thoracic Aortic Dissection[J]. *J Surg Res*, 2010, 163(2): e99-e104
- [12] Karapanagiotidis GT, Antonitsis P, Charokopos N, et al. Serum levels of matrix metalloproteinases -1,-2,-3 and -9 in thoracic aortic diseases and acute myocardial ischemia[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2009, 3(4): 59
- [13] Saracini C, Bolli P, Sticchi E, et al. Polymorphisms of genes involved in extracellular matrix remodeling and abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(1): 171-179
- [14] Koullias GJ, Ravichandran P, Korkolis DP, et al. Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissection [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(6): 2106-2111
- [15] Manabe T, Imoto K, Uchida K, et al. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase-2/matrix metalloproteinase ratio in the acute phase of aortic dissection[J]. *Surg Today*, 2004, 34(3): 220-225
- [16] Smallwood L, Warrington N, Allcock R, et al. Matrix metalloproteinase-2 gene variants and abdominal aortic aneurysm[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 38(2): 169-171
- [17] Smallwood L, Allcock R, van Bockxmeer F, et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase 9 gene and abdominal aortic aneurysm [J]. *Br J Surg*, 2008, 95(10): 1239-1244
- [18] Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, et al. Relationship Between Circulating Plasma Matrix Metalloproteinase-9 (gelatinase-B) Concentration and Aortic Root Dilatation [J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(4): 361-365
- [19] T Wen, L Liu, G-Z Xiong. Matrix metalloproteinase levels in acute aortic dissection, acute pancreatitis and other abdominal pain [J]. *Emerg Med J*, 2009, 26(10): 715-718
- [20] Jones GT, Phillips VL, Harris EL, et al. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(6): 1363-1367
- [21] Li Chen, Xinwen Wang, Stacey A, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase 9 gene (-8202A/G) is associated with thoracic aortic aneurysms and thoracic aortic dissection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(5): 1045-1052
- [22] Song WH, Dang AM, Zhu JM, et al. MMP-9 gene-1562C/T polymorphism in aortic dissection in Chinese hypertensive patients[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2006, 45(5): 376-378
- [23] 宋卫华, 朱俊明, 党爱民, 等. 基质金属蛋白酶 2 基因 -1575G/A 和 -1059G/A 多态性与主动脉夹层的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2005, 21(6): 361-363
- Song Wei-hua, Zhu Jun-ming, Dang Ai-min, et al. Relationship between two polymorphisms (-1575G/A and -1059G/A) in matrix metalloproteinase-2 gene promoter region and aortic dissection [J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2005, 21(6): 361-363
- [24] Irfan Barutcu, Osman Karakaya, Ali Metin Esen, et al. Circulating stromelysin concentration is elevated in hypertensive aortic root dilatation[J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(2): 138-141
- [25] Pico F, Jacob MP, Labreuche J, et al. Matrix metalloproteinase-3 and intracranial arterial dolichoectasia[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4): 508-515
- [26] Deguara J, Burnand KG, Berg J, et al. An increased frequency of the 5A allele in the promoter region of the MMP3 gene is associated with abdominal aortic aneurysms[J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(24):3002-3007
- [27] Lesauskaite V, Sinkū naite G, Benetis R, et al. Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism and dilatative pathology of ascending thoracic aorta[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2008, 44(5): 386-391
- [28] Lesauskaite V, Sinkunaite-Marsalkiene G, Tamosiunas A, et al. Protective effects of angiotensin-converting enzyme I/I and matrix metalloproteinase-3 6A/6A polymorphisms on dilatative pathology within the ascending thoracic aorta[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(1):23-27
- [29] Jones JA, Ruddy JM, Bouges S. Alterations in membrane type-1 matrix metalloproteinase abundance after the induction of thoracic aortic aneurysm in a murine model [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(1): H114-H124
- [30] Xiong W, Knispel R, MacTaggart J, et al. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase regulates macrophage-dependent elastolytic activity and aneurysm formation in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2009, 16, 284(3): 1765-1771
- [31] Akiyama M, Ohtani H, Sato E et al. Up-regulation of matrix metalloproteinase-2 and membrane-type 1-matrix metalloproteinase were coupled with that of type I procollagen in granulation tissue response after the onset of aortic dissection [J]. *Virchows Arch*, 2006, 448(6): 811-821