

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.18.046

• 专论与综述 •

MMP-2 及 MMP-9 与主动脉疾病相关性的研究进展

李 飞^{1,2} 牛 田^{1,2} 刘志刚^{1,2} 王正清^{1,2} 刘晓程^{1,2,△}

(1 中国医学科学院 北京协和医学院 研究生院 北京 100730; 2 泰达国际心血管病医院 天津 300457)

摘要: 基质金属蛋白酶是一类可降解细胞外基质的蛋白酶,基质金属蛋白酶-2 和 -9 为明胶酶,可降解细胞外基质中的胶原蛋白及弹性蛋白,其动态平衡对维持细胞外基质的稳定具有重要意义。主动脉的细胞外基质是主动脉中层重要的组成部分,细胞外基质成分的改变可导致主动脉中层结构的损伤,在主动脉疾病的发生、发展过程中起着重要作用。主动脉基质金属蛋白酶-2 和 -9 的表达失衡可引起主动脉中层细胞外基质的降解,导致主动脉中层结构的损伤,从而促进主动脉疾病的发生。同时,主动脉疾病也可导致血浆中 MMP-2、MMP-9 浓度的升高。本文对近年来基质金属蛋白酶与主动脉疾病相关性的研究及进展作一综述,为心血管病发生机制的研究和治疗提供文献依据。

关键词: 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶-9; 主动脉疾病

中图分类号: R543.1; R654.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)18-3577-04

Research Progress of the Relationship of MMP-2 and MMP-9 with the Aorta-related Disease

LI Fei^{1,2}, NIU Tian^{1,2}, LIU Zhi-gang^{1,2}, WANG Zheng-qing^{1,2}, LIU Xiao-cheng^{1,2,△}

(1 Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China; 2 TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin, 300457, China)

ABSTRACT: Matrix metalloproteinases can degrade extracellular matrix. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are the gelatinases that can degrade collagen and elastin. The balance of matrix metalloproteinase-2 and -9 plays the pivotal role in the stability of extracellular matrix. Extracellular matrix is one of the important components in the aortic media. The changing of extracellular matrix can result in the injury of aortic media, which can lead to aortic disease. The overexpression of matrix metalloproteinase-2 and -9 can degrade extracellular matrix excessively, which is related to the aortic diseases. What's more, the aortic diseases can also lead to the higher level of MMP-2 and MMP-9. This paper reviewed the researches and progress of the relationship of the matrix metalloproteinase and the aortic disease so as to provide a reference for the clinical treatment.

Key words: Matrix metalloproteinase-2; Matrix metalloproteinase-9; Aortic disease

Chinese Library Classification(CLC): R543.1; R654.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)18-3577-04

前言

MMP(matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶)是一组具有类似生物学作用,可降解细胞外基质的蛋白酶,其对组织、血管的重构及维持 ECM(extracellular matrix, 细胞外基质)的动态平衡有重要作用。MMP-2 和 MMP-9 属于明胶酶,主要降解明胶以及胶原蛋白。而明胶及胶原蛋白对主动脉中层结构的维持有重要的作用。因此,MMP-2 和 MMP-9 的表达异常可引

起主动脉中层损伤,导致主动脉疾病的发生。本文就主动脉壁 MMP-2、MMP-9 表达与主动脉损伤程度相关性的研究进展予以综述。

1 基质金属蛋白酶(MMPs)概述

MMPs 是一类锌依赖肽链内切酶,人体中存在 24 种 MMP 同工酶^[1]。其主要由平滑肌细胞及巨噬细胞以酶原形式分泌到细胞外基质中。经蛋白水解酶水解后可表现出降解细胞外基质和组织连接蛋白的活性,并可激活某些重要的生物因子。正常情况下,它参与组织损伤后的生理性修复。但是,如果出现基质金属蛋白酶的表达异常会对机体产生不利影响。

1.1 MMPs 的结构及生物学特性

MMPs 主要由 N- 前肽区、催化区和 C- 结构域组成。N- 前肽区含有半胱氨酸调控结构,其可调控 MMPs 的活性;催化区由含有 3 个保守组氨酸残基的锌结合序列构成,其融合了锌离子和钙离子,这些离子是维持 MMPs 三维结构的稳定性和酶活

作者简介:李飞(1988-),男,硕士研究生,主要研究方向:复杂先天性心脏病及大血管疾病的基础及临床研究,

E-mail: 736853201@qq.com, 电话: 18590921698

△通讯作者:刘晓程(1949-),男,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向:心脏外科工作及医院管理,主持的科研项目:机械钻孔心肌血运重建,第三代心室辅助装置-磁液双悬浮血泵的开发及临床引用, E-mail: xcliu0727@sina.com

(收稿日期:2015-03-13 接受日期:2015-04-04)

性所必需的^[2]。C-结构域是一个螺旋桨样的椭球形,其可介导细胞表面蛋白-蛋白间的接触。MMPs由细胞合成后,与信号肽结合,不表现出水解酶活性,以酶原的形式存在。在信号肽的介导下,分泌至细胞外基质或锚定至细胞质膜。

1.2 MMPs 的分类

根据MMPs结构域的不同,可将MMPs分为六类^[3,4]: (1)胶原酶包括MMP-1、MMP-8和MMP-13(胶原酶-1、2和3)。(2)间质溶解素包括MMP-3和MMP-10(间质溶解素-1、2)两种。(3)基质溶解因子包括MMP-7(基质溶解因子-1)和MMP-26(基质溶解因子-2)。(4)明胶酶包括MMP-2(明胶酶-A)及MMP-9(明胶酶-B)两种。(5)膜相关性MMPs:a.I型跨膜MMPs包括MMP-14、-15、-16和-24。b.糖基磷脂酰肌醇型MMPs包括MMP-17和-25。c.II型跨膜MMPs:包括MMP-23A及MMP-23B。(6)未分类MMPs包括MMP-11、-12、-19、-20、-21和-28。

1.3 MMP-2 和 MMP-9 的生物学特性

1.3.1 MMP-2 MMP-2(明胶酶-A)由纤维母细胞、角质细胞、内皮细胞、软骨细胞、单核细胞等细胞分泌。MMP-2可降解I型胶原^[5],并可与胶原蛋白结合防止其发生自溶性激活。

1.3.2 MMP-9 MMP-9(明胶酶-B)由中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、破骨细胞等细胞分泌。可降解多种细胞外基质,例如:胶原蛋白I、IV、V、VII、X、IX、弹性蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖、玻连蛋白、层粘连蛋白等^[6]。此外,明胶酶还可以降解某些生物活性蛋白,例如:前肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子、前白细胞介素-1 β 、前白细胞介素-8 β 、单核细胞化学诱导物蛋白-3。其与动脉粥样硬化^[7]、主动脉夹层动脉瘤^[8]、心肌梗死^[9]等多种心血管疾病相关。

2 主动脉细胞外基质

主动脉细胞外基质是主动脉中层的重要组成部分,其在维持主动脉形态、结构及功能等方面起着重要的作用。主要包括:(1)胶原:血管细胞外基质中的胶原含量可决定血管壁的硬度,并可防止血管过度扩张^[10]。(2)弹性纤维:弹性纤维是大动脉中层含量最多的一种基质蛋白,弹性蛋白分子间通过交联形成网状结构,其网状结构的完整性对维持血管壁弹力、防止血管过度扩张有重要作用^[11]。(3)其它血管细胞外基质:微胶原纤维相关性糖蛋白及原纤蛋白等糖蛋白,也是血管细胞外基质的重要成分。整合素对调节血管细胞与基质环境之间的分子对话具有重要作用^[12]。纤连蛋白、玻连蛋白、层粘连蛋白、巢蛋白、蛋白等成分对维持血管壁的功能有重要作用。

3 MMP-2 和 MMP-9 表达及其水解活性的调控

3.1 转录起始水平的调控

MMP-2和MMP-9基因表达的调控起始于转录水平,其调控的方式主要有:(1)顺式作用元件及转录激活因子的调节^[13]。(2)MMPs基因的组织特异性表达^[14]。(3)基因启动子的多样性调节,其主要涉及核苷酸的插入、替换及序列的不稳定^[15]。

3.2 表观遗传学调控

MMP-2和MMP-9的表观遗传学调控主要包括:DNA的甲基化和组蛋白的乙酰化。MMP-2、MMP-9基因启动子区域的

DNA甲基化可以抑制基因的转录。阿糖胞苷可以降低MMP-9基因的甲基化水平,促进MMP-9基因的转录,从而使MMP-9表达增强,引起急性髓性白血病复发^[16]。癌细胞中MMP-2基因启动子区域的甲基化也可降低其表达^[17]。组蛋白的乙酰化修饰也对抑制MMP-9基因的转录有重要的作用,干扰素- β 可增加脱乙酰化酶的活性抑制MMP-9基因的转录,减少MMP-9的表达^[18]。此外,核染色质的重构及修饰也可以抑制MMPs的表达^[19]。

3.3 转录后水平的调控

MMPs基因的转录后水平调控对其表达也有重要的影响。(1)mRNA稳定性与MMPs的表达密切相关。在嗜酸性粒细胞中,TNF和IL-3协同作用激活多个MMP-9转录因子并且可以提高MMP-9 mRNAs的稳定性,增加MMP-9的表达^[20]。(2)微小RNA也参与MMPs的转录后表达^[21]。此外,弹性蛋白衍生肽可在转录后水平上调MMP-2的表达,其与肺肿瘤细胞侵袭性密切相关^[22]。

3.4 MMPs 的内源性抑制

a2-巨球蛋白和金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs)是MMPs的组织内源性抑制物。(1)a2-巨球蛋白是血浆中的一种糖蛋白,其可与MMPs结合,通过介导巨噬细胞的内吞作用使MMPs的降解^[23]。但是,Barcelona^[24]等的研究发现a2-巨球蛋白可以通过激活前MMP-2酶原,增强MMP-2的表达,促进神经细胞瘤的转移。(2)组织中TIMPs可抑制MMP-2和MMP-9的活性,从而抑制组织基质的降解。TIMPs表达于多种组织中^[25],MMP-2和MMP-9与TIMPs之间的平衡对于维持基质的稳定性有至关重要的作用^[26,27]。

4 血浆 MMP-2 及 MMP-9 与主动脉疾病

主动脉瘤、主动脉夹层等主动脉疾病的发生可导致血浆中MMP-2、MMP-9的浓度升高。进展性升主动脉瘤患者血浆中MMP-2、MMP-9浓度均升高,并且其在主动脉瘤的进展中扮演着重要的作用^[28]。慢性主动脉夹层病人血浆中激活的MMP-9与总MMP-9之比显著高于正常,MMP-9有可能成为预测主动脉夹层发生的指标,并且MMP-9的浓度升高与年龄及高血压有正相关^[29]。同样,在腹主动脉瘤患者血浆MMP-9的随机对照研究中也发现,腹主动脉瘤患者血浆MMP-9浓度显著高于对照组^[30]。Takagi^[31]等的meta分析也进一步证实主动脉瘤患者血浆的MMP-9浓度显著增高,说明了主动脉瘤患者不仅在瘤壁组织中的MMP-9表达增加,血浆中MMP-9的也增加。de Franciscis^[32]等对于多发性腹主动脉瘤的研究发现,多发性腹主动脉瘤患者的血浆MMP-9浓度和瘤壁组织的MMP-9浓度均增高。

5 动脉壁组织中 MMP-2 及 MMP-9 表达与主动脉疾病

主动脉中层结构损伤是主动脉瘤、主动脉夹层等主动脉疾病发生的主要原因^[33]。主动脉瘤、主动脉夹层及主动脉呈扩张表现的疾病,主动脉壁组织中MMP-2、MMP-9的表达呈增高趋势。

5.1 主动脉瘤动脉壁组织中 MMP-2、MMP-9 的表达

主动脉瘤是因各种原因使主动脉壁发生退行性变化,导致

主动脉全层组织变薄成瘤样扩张性病变。弹性纤维是主动脉中层的主要成分之一,其结构的完整性对维持血管壁张力和弹性有重要作用^[34,35]。主动脉瘤的主要病理改变为弹性纤维层及细胞外基质的慢性炎症、酶促降解以及胶原纤维的增生。最终导致主动脉瘤及其周围区域弹性纤维/胶原纤维比下降^[36-39],主动脉弹性降低、硬度增高,其对血压负荷的承受能力下降,出现瘤样扩张。在主动脉瘤细胞外基质改变发生、发展的病理过程中,MMP-2、MMP-9 扮演着重要的作用。

5.1.1 主动脉瘤动脉壁组织中 MMP-2 的表达 主动脉组织中,MMP-2 主要由血管平滑肌细胞分泌,其可降解动脉中层及外膜的弹性纤维及胶原纤维。MMP-2 在动脉瘤组织的动脉壁中表达明显高于正常主动脉组织,动脉瘤组织血管平滑肌细胞体外培养时,也可持续表达 MMP-2^[40]。马凡综合征小鼠模型中,MMP-2 的表达明显增高,其是导致主动脉瘤的主要因素。MMP-2 基因敲除的小鼠,可避免主动脉瘤的发生。研究也发现,多西环素通过降低转化生长因子- β 活性以及非经典转化生长因子- β 下游级联激活通路,抑制 MMP-2 的表达,避免主动脉瘤的发生^[41]。血管平滑肌细胞也可通过旁分泌的形式合成胶原蛋白对主动脉基质的损伤进行修复,以代偿因 MMP-2 表达增高导致的基质降解。基于上述两种机制,主动脉壁中层不断的发生细胞外基质的降解与合成,并伴随着血管平滑肌细胞的凋亡,从而导致弹性纤维/胶原纤维比下降,动脉硬化,弹性降低,主动脉中层结构破坏,导致主动脉瘤的发生^[42]。

5.1.2 主动脉瘤动脉壁组织中 MMP-9 的表达 MMP-9 有胶原酶及明胶酶活性,主要由巨噬细胞分泌于主动脉瘤组织的外膜及外膜新生血管周围,在主动脉瘤组织中的活性明显高于正常组织,其表达增高促进主动脉中层基质的降解,引起主动脉中层结构的损伤,导致主动脉瘤的发生^[43]。在马凡综合征的小鼠模型中,IL-6 能够通过 IL-6-STAT-3 信号系统,增强 MMP-9 的表达,促进主动脉壁基质的降解,导致主动脉瘤的发生^[44]。Pyo 等研究发现^[45],小鼠 MMP-9 基因的破坏可使小鼠主动脉壁的 MMP-9 表达量明显降低,主动脉瘤发生率显著低于非基因敲除组。研究中发现,基因敲除小鼠的主动脉壁虽然与非敲除组均有炎性改变,但其弹性纤维的含量及层状结构完整性,显著高于非基因敲除组。并且多西环素可抑制 MMP-9 的活性,降低 MMP-9 对主动脉中层基质的降解作用。上述研究可直接证明 MMP-9 与主动脉瘤发生的相关性。此外,MMP-2 与 MMP-9 之间的相互作用也对主动脉瘤的发生有重要影响。MMP-2 及 MMP-9 均为主动脉瘤发生过程中,细胞外基质降解所必须的蛋白酶。MMP-2 是 MMP-9 发挥水解酶活性的先决条件,其可增强 MMP-9 的活性。两者共同促进主动脉瘤的发生^[46]。

5.2 主动夹层动脉壁组织中 MMP-2、MMP-9 的表达

主动脉夹层是因主动脉内膜撕裂,血液经裂口进入中层,使内膜与中层间形成假腔。中层细胞外基质的降解及囊性中央坏死为主动脉夹层的主要病理改变。主动脉夹层的发生与年龄、高血压及主动脉瘤均密切相关。 β -氨基丙腈单延胡索酸应用于野生型小鼠建立的主动脉夹层动脉瘤模型的主动脉中发现,主动脉内膜中有中性粒细胞渗透,并且主动脉组织中 MMP-9 的表达明显高于正常组织,从而直接导致主动脉夹层的发生^[47]。马凡综合征可导致主动脉夹层的发生,马凡综合征

患者主动脉壁囊性中央坏死区域周围组织的 MMPs 表达较正常部位增高,表明 MMPs 可导致马凡综合征患者的主动脉壁基质的降解及破坏,引起主动脉中层结构的损伤,促进主动脉夹层的发生^[48]。

5.3 其它主动脉疾病主动壁组织中 MMP-2、MMP-9 的表达

还与其它主动脉疾病有密切的关系。尸检病理检查中发现腹主动脉粥样硬化斑块处 MMP-2 和 MMP-9 的表达增加,MMP-2 和 MMP-9 与炎症因子相互作用导致粥样硬化斑块的不稳定^[49]。法洛四联症根治术后动脉硬化及主动脉扩张患者的 MMP-9 表达量上调,也说明 MMP-9 可能通过降解主动脉基质中的胶原蛋白及弹性纤维导致法洛四联症术后主动脉扩张^[50]。

6 小结与展望

综上可知,MMP-2 和 MMP-9 的动态平衡对主动脉基质完整性维持起重要作用。生理状态下,MMP-2 和 MMP-9 可以调节主动脉壁基质的新陈代谢及参与血管损伤的修复。但是在病理状态下 MMP-2 和 MMP-9 的过度表达可能导致主动脉疾病的发生。主动脉疾病发生时,血浆中 MMP 及动脉壁组织中 MMP 表达均增高。但血浆中 MMP-2、MMP-9 浓度与主动脉壁 MMP-2、MMP-9 表达的相关性以及血浆中与主动脉壁中 MMP-2 和 MMP-9 表达增高的先后顺序目前研究均相对较少。对于 MMP-2、MMP-9 是否能够作为预测主动脉疾病发生及诊断主动脉疾病的生物标记物尚需进一步探索。

参考文献(References)

- [1] Puente XS, Sanchez LM, Overall CM, et al. Human and mouse proteases: A comparative genomic approach[J]. Nat Rev Genet, 2003, 4(7): 544-558
- [2] Khrenova MG, Savitsky AP, Topol IA, et al. Exploration of the zinc finger motif in controlling activity of matrix metalloproteinases [J]. J Phys Chem B, 2014, 118(47): 13505-13512
- [3] Fanjul-Fernández M, Folgueras AR, Cabrera S, et al. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(1): 3-19
- [4] Nardo LG, Nikas G, Makrigiannakis A. Molecules in blastocyst implantation. Role of matrix metalloproteinases, cytokines and growth factors[J]. J Reprod Med, 2003, 48(3): 137-147
- [5] Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase - inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type-I collagen generating the specific 3/4-length and 1/4-length fragments [J]. J Biol Chem, 1995, 270(11): 5872-5876
- [6] St-Pierre Y, Van Themsche C, Estève PO. Emerging features in the regulation of MMP-9 gene expression for the development of novel molecular targets and therapeutic strategies [J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2003, 2(3): 206-215
- [7] 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
- [8] Nagasawa A, Yoshimura K, Suzuki R, et al. Important role of the angiotensin II pathway in producing matrix metalloproteinase-9 in

- human thoracic aortic aneurysms [J]. *J Surg Res*, 2013, 183 (1): 472-477
- [9] Wang L, Ma YT, Xie X, et al. Interaction between MMP-9 gene polymorphisms and smoking in relation to myocardial infarction in a Uighur population[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(1): 72-78
- [10] Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, et al. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2001, 49(4): 326-332
- [11] Arribas SM, Hinek A, González MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 111(3): 771-791
- [12] Heerkens EH, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, vascular remodeling, and hypertension[J]. *Hypertension*, 2007, 49(1): 1-4
- [13] Yoshimoto T, Takino T, Li Z, et al. Vinculin negatively regulates transcription of MT1-MMP through MEK/ERK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 455(3-4): 251-255
- [14] Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression[J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(1): 19-26
- [15] Duellman T, Warren C, Yang J. nucleotide polymorphism-specific regulation of matrix metalloproteinase-9 by multiple miRNAs targeting the coding exon[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(9): 5518-5531
- [16] Bernal T, Moncada-Pazos A, Soria-Valles C, et al. Effects of azacitidine on matrix metalloproteinase-9 in acute myeloid leukemia and myelodysplasia[J]. *Exp Hematol*, 2013, 41(2): 172-179
- [17] Choi IS, Yu K, Kim J, et al. Alterations in Deoxyribonucleic Acid (DNA) Methylation Patterns of Calca, Timp3, Mmp2, and Igf2r Are Associated With Chronic Cystitis in a Cyclophosphamide-induced Mouse Model[J]. *Urology*, 2013, 82(1): 253.e9-15
- [18] Mittelstadt ML, Patel RC. AP-1 mediated transcriptional repression of matrix metalloproteinase-9 by recruitment of histone deacetylase 1 in response to interferon β [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42152
- [19] Yan C, Wang H, Toh Y, et al. Repression of 92-kDa type IV collagenase expression by MTA1 is mediated through direct interactions with the promoter via a mechanism, which is both dependent on and independent of histone deacetylation [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 2309-2316
- [20] Kelly EA, Liu LY, Esnault S, et al. Potent synergistic effect of IL-3 and TNF on matrix metalloproteinase 9 generation by human eosinophils[J]. *Cytokine*, 2012, 58(2): 199-206
- [21] Asuthkar S, Velpula KK, Chetty C, et al. Epigenetic regulation of miRNA-211 by MMP-9 governs glioma cell apoptosis, chemosensitivity and radiosensitivity[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(11): 1439-1454
- [22] Toupance S, Brassart B, Rabenoelina F, et al. Elastin-derived peptides increase invasive capacities of lung cancer cells by post-transcriptional regulation of MMP-2 and uPA [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(5): 511-522
- [23] Strickland DK, Ashcom JD, Williams S, et al. Sequence identity between the α 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265: 17401-17404
- [24] Barcelona PF, Jald n-Fincati JR, Sánchez MC, et al. Activated α 2-macroglobulin induces M ller glial cell migration by regulating MT1-MMP activity through LRP1 [J]. *FASEB J*, 2013, 27 (8): 3181-3197
- [25] Peng JY, Han P, Xin HY, et al. Molecular characterization and hormonal regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in goat ovarian granulosa cells[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2015, 52C: 1-10
- [26] Babichenko II, Andriukhin MI, Pulbere S, et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-9 and inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in prostate adenocarcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 9090-9098
- [27] Cummins PM, von Offenbergsweeney N, Killeen MT, et al. Cyclic strain-mediated matrix metalloproteinase regulation within the vascular endothelium: a force to be reckoned with [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H28-42
- [28] Huusko T, Salonen T, Taskinen P, et al. Elevated messenger RNA expression and plasma protein levels of osteopontin and matrix metalloproteinase types 2 and 9 in patients with ascending aortic aneurysms[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(4): 1117-1123
- [29] Zhang X, Wu D, Choi JC, et al. Matrix metalloproteinase levels in chronic thoracic aortic dissection[J]. *J Surg Res*, 2014, 189(2): 348-358
- [30] Affrill CA, Azim IM, Hanafiah H, et al. MMP-9: biomarker for abdominal aneurysm[J]. *Clin Ter*, 2013, 164(6): e479-483
- [31] Takagi H, Manabe H, Kawai N, et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 concentrations and abdominal aortic aneurysm presence: a meta-analysis [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 9 (3): 437-440
- [32] De Franciscis S, Mastroberto P, Gallelli L, et al. Increased plasma levels of metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in a rare case of multiple artery aneurysm [J]. *Ann Vasc Surg*, 2013, 27(8): 1185.e5-7
- [33] Krishnamurthy VK, Evans AN, Wansapura JP, et al. Asymmetric cell-matrix and biomechanical abnormalities in elastin insufficiency induced aortopathy[J]. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(10): 2014-2028
- [34] Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals[J]. *Circ Res*, 1967, 20(1): 99-111
- [35] Clark JN, Glagov S. Transmural organisation of the arterial media. The lamellar unit revisited[J]. *Arteriosclerosis*, 1985, 5: 19-34
- [36] Wang Q, Liu Z, Ren J, et al. Receptor-Interacting Protein Kinase 3 Contributes to Abdominal Aortic Aneurysms via Smooth Muscle Cell Necrosis and Inflammation[J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 600-611
- [37] He CM, Roach MR. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 1994, 20: 6-13
- [38] Sun W, Pang Y, Liu Z, et al. Macrophage Inflammasome Mediates Hyperhomocysteinemia-aggravated Abdominal Aortic Aneurysm[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 81: 96-106
- [39] Urabe G, Hoshina K, Shimanuki T, et al. Structural analysis of adventitial collagen to feature aging and aneurysm formation in human aorta[J]. *J Vasc Surg*, 2015, pii:S0741-5214(15)00029-4
- [40] McMillan WD, Patterson BK, Keen RR, et al. In situ localization and quantification of seventy-two-kilodalton typeIV collagenase in aneurismal, occlusive and normal aorta [J]. *J Vasc Surg*, 1995, 22(3): 295-305
- [41] Xiong WF, Meisinger Trevor, Knispel Rebecca, et al. MMP-2 regulates Erk1/2 phosphorylation and aortic dilatation in Marfan syndrome[J]. *Circ Res*, 2012, 110(12): 92-101

- mRNA Regulation-A Structural and Functional Perspective [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14(8): 754-756
- [10] Mian G, Liu W, Meng Q, et al. Identification of microRNAs in six solanaceous plants and their potential link with phosphate and mycorrhizal signalings[J]. Plant Acta(English edition), 2014, 14(12): 1164-1178
- [11] Li WY, Chen XM, Xiong W, et al. Detection of Microvesicle miRNA Expression in ALL Subtypes and Analysis of Their Functional Roles [J]. Acta of Huazhong University of Science and Technology(English edition), 2014, 34(5): 640-645.
- [12] Pedro MC, Maria CP. MicroRNAs as Molecular Targets for Cancer Therapy: On the Modulation of MicroRNA Expression [J]. Pharmaceuticals, 2013, 6(10): 134-135
- [13] Chen JP, Qin ZZ, Pan SD, et al. Genetic variants in RAN, DICER and HIWI of microRNA biogenesis genes and risk of cervical carcinoma in a Chinese population[J]. China cancer research, 2013, 25(5): 565-571
- [14] Li Pei-pei, Wang Xin. Role of signaling pathways and miRNAs in chronic lymphocytic leukemia[J]. Chinese Journal of Medicine, 2013, 126(21): 4175-4182
- [15] Li Wen-bin, Chen Hui-yuan, Zhang Wei, et al. Relationship between magnetic resonance imaging features and miRNA gene expression in patients with glioblastoma multiforme [J]. Chinese Journal of Medicine, 2013, 126(15): 2881-2885
- [16] Wei J, Gao W, Zhu CJ, et al. Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer[J]. Cancer(English edition), 2011, 30(6): 407-414
- [17] Berghauer Pont LM, Spoor JK, Venkatesan S, et al. The Bcl-2 inhibitor Obatoclax overcomes resistance to histone deacetylase inhibitors SAHA and LBH589 as radiosensitizers in patient-derived glioblastoma stem-like cells[J]. Genes Cancer, 2014, 5(11-12): 445-459
- [18] Benavides-Serrato A, Anderson L, Holmes B, et al. mTORC2 modulates feedback regulation of p38 MAPK activity via DUSP10/MKP5 to confer differential responses to PP242 in glioblastoma[J]. Genes Cancer, 2014, 5(11-12): 393-406
- [19] Kuo YC, Chen YC. Targeting delivery of etoposide to inhibit the growth of human glioblastoma multiforme using lactoferrin and folic acid-grafted poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles[J]. Int J Pharm, 2015, 479(1): 138-149
- [20] Sun Y, Guo F, Bagnoli M, et al. Key nodes of a microRNA network associated with the integrated mesenchymal subtype of high-grade serous ovarian cancer[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(1): 28-40

(上接第 3580 页)

- [42] Allaire E, Muscatelli-Groux B, Mandet C, et al. Paracrine effect of vascular smooth muscle cells in the prevention of aortic aneurysm formation[J]. J Vasc Surg, 2002, 36(5): 1018-1026
- [43] McMillan WD, Patterson BK, Keen RR, et al. In situ localization and quantification of mRNA for 92-kD type IV collagenase and its inhibitor in aneurysmal, occlusive and normal aorta [J]. Arterioscler Thromb Vasc, Biol, 1995, 15(8): 1139-1144
- [44] Ju X, Ijaz T, Sun H, et al. IL-6 Regulates Extracellular Matrix Remodeling Associated With Aortic Dilation in a Fibrillin-1 Hypomorphic mgR/mgR Mouse Model of Severe Marfan Syndrome [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(1): e000476
- [45] Pyo R, Lee JK, Shipley JM, et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms[J]. J Clin Invest, 2000, 105(11): 1641-1649
- [46] Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms [J]. J Clin Invest, 2002, 110(5): 625-632
- [47] Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, et al. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection [J]. Circulation, 2012, 126(25): 3070-3080
- [48] Segura AM, Luna RE, Horiba K, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome[J]. Circulation, 1998, 98 (19Suppl): 331-338
- [49] Grigoryan A, Dimitrova A, Betova T, et al. P473 Expressional changes of matrix metalloproteinases-2 and -9 in abdominal aorta in patients with atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2014, 103: 86-87
- [50] Cheung YF, Hong WJ, Chan KW, et al. Modulating effects of matrix metalloproteinase-3 and -9 polymorphisms on aortic stiffness and aortic root dilation in patients after tetralogy of Fallot repair [J]. Int J Cardiol, 2011, 151(2): 214-217