

基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化相关性疾病

蒙航娟 丛树艳

【中图分类号】 R743.3 R543.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)03-0409-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.032

动脉粥样硬化(AS)是冠心病、缺血性脑卒中和外周血管疾病的病理基础,也是成人发病和死亡的主要原因。基质金属蛋白酶(MMP)通过降解细胞外基质(ECM)来参与 AS 的发生发展,进而引起血管重构,斑块破裂、出血,形成血栓,引起急性冠脉综合征或脑卒中。越来越多的研究表明,MMPs 在心脑血管疾病的诊断和预后评估方面具有重要价值,同时也成为治疗心脑血管疾病的潜在靶点。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的病理基础,也是成人发病和死亡的主要原因。目前普遍认为,AS 是一种多因素参与的炎性过程,其中血管内皮损伤是 AS 发生发展的关键环节之一。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是保护血管内皮的主要物质之一,ECM 的合成与降解失调是引起血管重构的基础,也是 AS 的基础。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)可以降解 ECM 的几乎所有成分,从而在 AS 过程中起到重要作用。

MMPs 是一类依赖于锌离子的内肽酶超家族,目前已知至少有 23 种 MMPs 在人体组织中表达^[1]。MMPs 可以降解 ECM 的 1 个或多个组分,部分 MMPs 影响细胞表面的生物活性分子,调节信号通路^[2]。基于这些生物特性,MMPs 在 AS 进程中的作用引起广泛关注。本研究将对几种 MMPs 与 AS 及其相关性疾病的进展进行综述。

1 MMPs 的来源与结构

MMPs 由结缔组织、促炎细胞和子宫胎盘细胞分泌,包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等^[3]。MMPs 的大多数成员含有 3 个基本的、保守的结构域,即氨基末端前肽、催化域以及羧基末端的血红蛋白样结构域^[4]。不同类型的 MMP 具有与典型 MMPs 结构不同的特定结构特征。例如 MMP-2 和-9 将与纤维连接蛋白 II 型模块同源 3 个重复序列整合到催化域中,被称为明胶结合结构域^[5]。MMP-14、-15 和-16 在羧基末端加入 1 个疏水基团,代表 1 个假定的跨膜结构域^[6]。MMP-11 氨基末端具有吡啶识别基序^[7]。MMP-7 缺乏血红蛋白样结构域,是 MMPs 中最小的成员。

2 MMPs 的功能和调控

MMPs 是一组多效性酶。根据 MMPs 的底物和结构域

分为胶原酶、明胶酶、基质溶解素、间质酶、膜型基质金属蛋白酶和其他基质金属蛋白酶^[8-9]。胶原酶如 MMP-1、-8、-13 能够裂解纤维状胶原(I、II 和 III 型)^[10];明胶酶如 MMP-2、-9 可降解明胶;间质酶如 MMP-3 可以分解多种底物如明胶、纤维连接蛋白、层粘连蛋白等^[11];膜型基质金属蛋白酶如 MMP-14、-15、-16 可以裂解 IV 型胶原、明胶、纤维连接蛋白和层粘连蛋白等^[12]。MMPs 对于这些成分的蛋白水解活性有助于调节组织结构,从而在不同的生理和病理过程中发挥重要作用。

MMPs 的催化活性在转录、分泌、活化和抑制等多个水平受到调控。在转录水平上 MMPs 的产生受到多种物质包括生长因子、细胞因子、趋化因子、激素、肿瘤启动子等的调节^[13]。通常 MMPs 以酶原的形式被合成和分泌,酶原被活化后 MMPs 活性可被金属蛋白酶组织抑制剂(Metalloproteinase tissue inhibitors, TIMPs)抑制。MMPs 和 TIMPs 的动态平衡与细胞增殖、凋亡、血管生成等重要生物学功能有关。

3 MMPs 与动脉粥样硬化性疾病

3.1 胶原酶

3.1.1 MMP-1

MMP-1 又称间质胶原酶或胶原酶-1,可以降解胶原和明胶。ECM 是由胶原等大分子物质组成的结构,位于细胞间。动脉粥样硬化斑块(atherosclerotic plaques, ASP)的纤维帽结构主要由血管平滑肌细胞和 ECM 组成,MMP-1 可以直接降解其中的胶原蛋白使斑块不稳定。Lee 等^[14]对未破裂的人动脉粥样硬化冠状动脉病变进行研究,发现 MMP-1 的过度表达可以增加纤维斑块中的周向应力,使斑块易破裂。ASP 破裂是心血管疾病发展的 1 个关键事件。Tanindi 等^[15]通过测定 134 例观察对象的血清 MMP-1 水平,发现冠心病(coronary artery disease, CAD)患者血清 MMP-1 水平升高,其中急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的水平升高更加明显。Kondapalli 等^[16]对 300 例 CAD 患者的数据进行统计学分析,发现 MMP-1 血清水平可能是心血管事件的独立预后指标,并提出可以通过测定血清 MMP-1 水平在无症状的一级亲属中确定 CAD 的易感性。

在脑血管疾病方面 Hu 等^[17]测定 200 例颈动脉硬化患者血清 MMP-1 水平,得出血清 MMP-1 水平与颈动脉硬化患者的脑血管事件呈正相关的结论,并认为 MMP-1 可以作为临床诊断和预后判断的指标。但是尚无其他研究证实这一结论,关于 MMP-1 与缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)

的相关性仍需要更多的实验来验证。

3.1.2 MMP-8

MMP-8 也称为中性粒细胞胶原酶或胶原酶-2,可裂解间质胶原 I、II、III。在 ASP 中纤维帽起到保护斑块不破裂,维持血管壁完整性的作用,纤维帽的主要成分为 I 型胶原。Laxton 等^[18]发现在载脂蛋白 E(ApoE)缺陷小鼠中灭活 MMP-8 可显著减少动脉粥样硬化病变的形成。还有研究表明 ASP 内识别并产生 MMP-8^[19],MMP-8 的释放以及随后内皮细胞的凋亡可能与纤维帽变薄和斑块破裂有关^[20],从而促进心血管疾病稳定病变向不稳定病变转化。Kato 等^[21]将 250 例行冠脉造影的患者分为 CAD 组和非 CAD 组,发现 CAD 患者血浆 MMP-8 水平明显高于非 CAD 患者。Moriyama 等^[22]的研究表明不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者的 MMP-8 水平远高于稳定 CAD 患者。Tuomainen 等^[23]对 1018 例 CAD 患者进行了长达 10 年的随访,发现与其他已知心血管疾病的危险因素比较,高血清 MMP-8 水平增加了 3 倍的死亡风险,由此可以推测 MMP-8 可以作为 CAD 的潜在预后预测指标。

MMP-8 与脑血管疾病的相关性也得到了证实。Sluijter 等^[24]对 150 例观察对象颈动脉斑块中 MMP-8 活性进行测定,结果表明在不稳定斑块中 MMP-8 活性水平升高,可以推断 MMP-8 活性水平升高提示颈动脉斑块不稳定。Palm 等^[25]对 470 例首诊 IS 的病例组与 809 例随机挑选的健康对照组进行研究,发现 IS 后血清 MMP-8 水平升高,且与 IS 的严重程度呈正相关。MMP-8 可能与 IS 的发生有关,提示病情严重。

3.1.3 MMP-13

MMP-13 也称为胶原酶-3,对 II 型胶原有很好的降解作用。与 MMP-1、-8 一样,MMP-13 为斑块中胶原蛋白破坏起始所需要的胶原酶^[26]。Deguchi 等^[27]通过研究敲除型 MMP-13(-/-)或野生型 MMP-13(+ / +)的 ApoE 缺陷小鼠,发现 MMP-13(-/-)小鼠斑块间质胶原水平明显高于 MMP-13(+ / +)小鼠,进一步证实 MMP-13 在 ASP 中的胶原调控作用。Cuadrado 等^[28]通过观察脑缺血大鼠模型,发现 MMPs 在缺血损伤 30 min 后就开始活化,缺血 90 min 后 MMP-13 活性明显上调,表明 MMP-13 的激活是缺血刺激的早期结果。Ma 等^[29]以 MMP-13 敲除型和野生型小鼠为实验对象,建立了皮质的脑缺血模型,研究发现在急性期 MMP-13 缺乏可减少梗死组织的面积,减少出血事件;在 2 周时 MMP-13 缺乏显著减少了脑梗死周围皮层新生神经细胞的数量。由此表明 MMP-13 是 IS 后神经修复过程中梗死发展和皮质重塑的重要蛋白酶。但是由于相关报道相对较少,MMP-13 与心脑血管疾病的相关性仍缺乏临床研究的证据。

3.2 明胶酶

3.2.1 MMP-2

MMP-2 也称为明胶酶 A 或 IV 型胶原酶,分解胶原蛋白,但作用比胶原酶弱。MMP-2 是 ECM 的降解与重建的关键酶。Wagsäter 等^[30]利用小鼠模型研究 AS 中 MMPs 的表达,发现 MMP-2 在进展期 AS 病变中的表达和活性均增

加,表明 MMP-2 是 AS 形成的主要蛋白酶。Guo 等^[31]从颈动脉内膜剥脱术中获得颈动脉斑块,分为稳定组和易损组,发现易损斑块中 MMP-2 mRNA 及蛋白水平均升高,提示 MMP-2 可能与斑块不稳定相关。Tanana 等^[32]将 152 例 ACS 患者分为心肌梗死(myocardial infarction, MI)组和 UA 组,发现 MI 和 UA 患者 MMP-2 水平高于对照组,MI 患者的 MMP-2 水平明显高于 UA 患者,表明 MMP-2 可作为心肌损伤的标志物。Sun 等^[33]将 94 例观察对象分为 ACS 组、UA 组和健康对照组,并测定其血清 MMP-2 水平,发现与 UA 组 and 对照组比较,ACS 组 MMP-2 水平明显升高,尤其是 MMP-2 在 ST 段抬高型 MI 患者中表达水平较高。统计学分析表明,MMP-2 水平的升高可能是 ACS 的 1 个预测因子。血清 MMP-2 水平的变化可能有助于 ACS 的诊断和预测预后。

Jeon 等^[34]将观察对象分为颅内动脉粥样硬化组和颅外动脉粥样硬化组,经过统计学分析发现血浆中 MMP-2 水平变化与颅内动脉粥样硬化的关系比与颅外动脉粥样硬化的关系更密切,因此推测 MMP-2 可能在颅内动脉硬化中起作用。Chen 等^[35]收集 56 例 IS 患者的数据,经过统计学分析发现血清 MMP-2 水平对 IS 的发生风险具有预测价值。

3.2.2 MMP-9

MMP-9 也称明胶酶 B,也是一种 IV 型胶原酶。与 MMP-2 作用相似,MMP-9 也是 AS 形成的主要蛋白酶^[30]。动脉粥样硬化小鼠模型相关研究表明,在 AS 晚期病变中 MMP-9 可显著增强弹性蛋白的降解,并可诱导斑块破坏^[36]。Volkov 等^[37]探讨 MMP-9 的活性对 ASP 的诊断意义,发现在 3 种不稳定的 ASP 中脂质型斑块、坏死型斑块和炎性侵蚀型斑块 MMP-9 水平均显著增高。MMP-9 与 ASP 破裂关系密切。Hamed 等^[38]测量 75 例 ACS 患者 MMP-9 的水平,结果显示 MMP-9 水平在预后不良的 ACS 患者(包括复发性缺血发作、充血性心力衰竭或死亡)中显著升高,表明 MMP-9 水平升高提示较差的预后。Lahdentausta 等^[39]对 669 例 ACS 患者进行 6 年的随访,动态检测 MMP-9 血清水平,经过统计学分析发现 MMP-9 可作为 ACS 诊断的标志物。另外,恢复期 MMP-9 水平的下降表明 MMP-9 对 ACS 的预后具有重要价值。

MMP-9 对 IS 患者的预后同样有预测作用。Yuan 等^[40]将 168 例 IS 患者和 40 例健康对照组纳入研究显示,血浆 MMP-9 水平可以独立预测 IS 患者的出血性转化。Zhong 等^[41]为了探讨 IS 患者 MMP-9 水平与预后的关系,测量了 3186 例 IS 患者的血清 MMP-9 水平,并进行了 3 个月的随访,统计学分析显示血清 MMP-9 水平升高与死亡和严重残疾风险增加有关。血清 MMP-9 可能是 IS 的重要预后因素。

3.3 间质酶

MMP-3 也称间质酶-1,降解 IV 型胶原、IX 型胶原以及多种蛋白聚糖、弹性蛋白、纤维连接蛋白和层粘连蛋白等。Johnson 等^[42]利用小鼠头臂动脉斑块不稳定性模型,将 ApoE/MMP-3 双敲除与 ApoE 单敲除组对照,发现 ApoE/MMP-3 双敲除组头臂动脉斑块明显大于对照组,而且表现

出斑块表型不稳定,提示 MMP-3 在抑制斑块生长、促进斑块稳定中起重要作用。Samnegard 等^[43]纳入 164 例接受溶栓治疗的 ST 段抬高型 MI 患者,分别测定入院时、入院后 48 h 后、3 个月时血清 MMP-3 水平,结果 3 个月时血清 MMP-3 水平较入院时及入院 48 h 后明显升高;MI 急性期血清 MMP-3 水平明显低于恢复期,结合 Johnson JL 等的研究结果,可能提示 MMP-3 在 AS 进展中起作用,而不是促进斑块破裂。Guizani 等^[44]的前瞻性研究对 218 例 CAD 患者进行了为期 5 年的随访,通过统计学分析发现 MMP-3 水平 < 9.3 ng/mL 的患者生存率升高,提示 MMP-3 是心血管预后的独立预测因子。MMP-3 在心血管事件中的预测作用已被多个研究证实,是评价心血管疾病预后的重要因素。

Hafez 等^[45]在小鼠实验中证实高血糖显著增加 IS 后的 MMP-3 活性,MMP-3 活化与 IS 出血转化有关。Lien 等^[46]在中国台湾地区对 433 例受试者血液中 MMP-3 活性水平、颈动脉斑块评分进行统计学分析,发现血中 MMP-3 活性水平与颈动脉粥样硬化程度呈正相关。在此基础上 Hu 等^[17]的临床实验表明 MMP-3 水平与颈动脉硬化患者的脑血管事件呈正相关。但 MMP-3 水平在脑血管疾病的临床诊断和预后判断中的价值有待进一步评估。

3.4 其他基质金属蛋白酶

MMP-12 或称巨噬细胞金属弹力酶,降解弹性蛋白。Yamada 等^[47]建立了 AS 家兔模型,比较 MMP-12 转基因家兔与野生型家兔的脂纹,发现转基因家兔中 AS 病变明显加重,内部弹性层明显溶解,说明 MMP-12 可能通过降解弹性层对 AS 的发生和发展起关键作用。此外,Johnson 等^[42]在小鼠实验中发现 MMP-12 促进 ASP 扩大和破裂。ASP 破裂是 ACS 重要发病机制之一。Jguirim-Souissi 等^[48]研究 MMP-12 水平与 CAD 的关系,与对照组比较 CAD 患者 MMP-12 血浆水平更高,证明血浆 MMP-12 水平与 CAD 的发生有关,但未发现其与 CAD 严重程度及预后相关。

MMP-12 在 IS 后脑组织损伤中发挥重要作用。Chelluboina 等^[49]利用大鼠大脑中动脉闭塞再灌注模型,发现损伤脑组织中 MMP-12mRNA 和蛋白水平在大鼠脑组织缺血及再灌注后均明显上调,抑制 MMP-12 可以减少血脑屏障的损伤,证实了 MMP-12 在 IS 后发生的急性脑损伤的发病机制中起重要作用。随后 Chelluboina 等^[50]在相同的大鼠模型中发现将 MMP-12 基因敲除后脑梗死面积明显下降,同时发现缺血大鼠脑髓鞘碱性蛋白表达增加,MMP-9 活性降低,细胞凋亡程度显著降低。由此说明 MMP-12 的特异性下调可通过降低 MMP-9 的激活和髓鞘降解以及抑制细胞凋亡来介导神经保护,提示抑制 MMP-12 可能是 1 个脑缺血的治疗靶点。

4 展望

MMPs 在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用。随着研究的深入,MMPs 在动脉粥样硬化相关性疾病中的致病作用越来越明确,部分 MMPs 对心脑血管疾病的诊断和预后的指示作用已经在基础实验及临床实验中得到证实。有学者试图通过抑制 MMPs 来延缓动脉粥样硬化进展或减

轻疾病不良后果,并取得了一定进展。MMPs 作用广泛而机制复杂,靶向抑制 MMPs 治疗疾病的同时是否会影响其他病理生理过程尚不得而知,仍需要不断探索。

参 考 文 献

- [1] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases[J]. *Circ Res*, 2003, 92(8): 827-839.
- [2] Raffetto JD, Barros YV, Wells AK. MMP-2 induced vein relaxation via inhibition $[Ca^{2+}]_e$ -Dependent mechanisms of venous smooth muscle contraction. role of RGD peptides[J]. *Journal of Surgical Research*, 2010, 159(2): 755-764.
- [3] Ning Cui, Min Hu, Raouf AK. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [4] Massova I, Lakshmi PK, Fridman R, et al. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and Diversification[J]. *FASEB J*, 1998, 12(12): 1075-1095.
- [5] Murphy G, Nguyen Q, Cockett M, et al. Assessment of the role of the fibronectin-like domain of gelatinase A by analysis of a deletion mutant[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(9): 6632-6636.
- [6] Sato H, Kinoshita T, Takino T, et al. Activation of a recombinant membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) by furin and its interaction with tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2[J]. *FEBS Lett*, 1996, 393(1): 101-104.
- [7] Santavica M, Noel A, Angliker H, et al. Characterization of structural determinants and molecular mechanisms involved in pro-stromelysin-3 activation by 4-aminophenylmercuric acetate and furin-type convertases[J]. *Biochem J*, 1996, 315 (Pt 3): 953-958.
- [8] Kucukguven A, Khalil RA. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(3): 287-324.
- [9] Pei D, Kang T, Qi H. Cysteine array matrix metalloproteinase (CA-MMP)/MMP-23 is a type II transmembrane matrix metalloproteinase regulated by a single cleavage for both secretion and activation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43): 33988-33997.
- [10] Mitchell PG, Magna HA, Reeves LM, et al. Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(3): 761-768.
- [11] Lu PF, Takai K, Weaver VM, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12): a005058.
- [12] Nissinen L, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(8): 2571-2580.
- [13] Mancini A, Di Battista JA. Transcriptional regulation of matrix metalloprotease gene expression in health and disease[J]. *Front Biosci*, 2006, 11(11): 423-446.
- [14] Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, et al. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis[J]. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(8): 1070-1073.
- [15] Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, et al. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary ar-

- tery disease[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2011, 5; 110-116.
- [16] Kondapalli MS, Galimudi RK, Gundapaneni KK, et al. MMP 1 circulating levels and promoter polymorphism in risk prediction of coronary artery disease in asymptomatic first degree relatives[J]. *Gene*, 2016, 595(1); 115-120.
 - [17] Hu W, Wei R, Wang LY, et al. Correlations of MMP-1, MMP-3, and MMP-12 with the degree of atherosclerosis, plaque stability and cardiovascular and cerebrovascular events[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2); 1994-1998.
 - [18] Laxton RC, Hu YH, Duchene J, et al. A role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2009, 105(9); 921-U231.
 - [19] Okada Y, Nakanishi I. Activation of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) and matrix metalloproteinase 2 ('gelatinase') by human neutrophil elastase and cathepsin G[J]. *FEBS Lett*, 1989, 249(2); 353-356.
 - [20] Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2002, 106(23); 2894-2900.
 - [21] Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, et al. Plasma matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Circulation Journal*, 2005, 69(9); 1035-1040.
 - [22] Momiyama Y, Ohmori R, Tanaka N, et al. High plasma levels of matrix metalloproteinase-8 in patients with unstable angina[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1); 206-210.
 - [23] Tuomainen AM, Nyssönen K, Laukkanen JA, et al. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12); 2722-2728.
 - [24] Sluijter JP, Pulskens WP, Schoneveld AH, et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions- A study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms[J]. *Stroke*, 2006, 37(1); 235-239.
 - [25] Palm F, Pussinen PJ, Safer A, et al. Serum matrix metalloproteinase-8, tissue inhibitor of metalloproteinase and myeloperoxidase in ischemic stroke[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271; 9-14.
 - [26] Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis[Z], 2013; 659282.
 - [27] Deguchi JO, Aikawa E, Libby P, et al. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques[J]. *Circulation*, 2005, 112(17); 2708-2715.
 - [28] Cuadrado E, Rosell A, Borrell-Pages MA, et al. Matrix metalloproteinase-13 is activated and is found in the nucleus of neural cells after cerebral ischemia[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2009, 29(2); 398-410.
 - [29] Ma F, Martínez-San Segundo P, Barceló V, et al. Matrix metalloproteinase-13 participates in neuroprotection and neurorepair after cerebral ischemia in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91; 236-246.
 - [30] Wagsater D, Zhu CY, Björkegren J, et al. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the LdlrApob100/100 moused[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(2); 247-253.
 - [31] Guo ZY, Zhang B, Yan YH, et al. Specific matrix metalloproteinases and calcification factors are associated with the vulnerability of human carotid plaque[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3); 2071-2079.
 - [32] Tanana OS, Sukmanova IA, Ponomarenko IV. The clinical significance of copeptin and matrix metalloproteinases in men with acute coronary syndrome[J]. *Kardiologiia*, 2017, 57(S3); 32-39.
 - [33] Sun H, Zhang J, Zheng Y, et al. Expressions and clinical significance of factors related to acute coronary syndrome[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(2); 299-305.
 - [34] Jeon SB, Chun S, Choi-Kwon S, et al. Biomarkers and location of atherosclerosis: Matrix metalloproteinase-2 May be related to intracranial atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2); 442-447.
 - [35] Chen LL, Yang QH, Ding R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6); 5253-5257.
 - [36] Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, et al. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(1); 59-69.
 - [37] Volkov AM, Murashov IS, Polonskaya VY, et al. Changes of content of matrix metalloproteinases and their tissue expression in various types of atherosclerotic plaques[J]. *Kardiologiia*, 2018, 58(10); 12-18.
 - [38] Hamed GM, Fattah MF. Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(8); 705-711.
 - [39] Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary syndrome and its recurrence[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(3); 210-220.
 - [40] Yuan RZ, Tan S, Wang D, et al. Predictive value of plasma matrix metalloproteinase-9 concentrations for spontaneous haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke: A cohort study in Chinese patients[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2018, 58; 108-112.
 - [41] Zhong C, Yang J, Xu T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2017, 89(8); 805-812.
 - [42] Johnson JL, George SJ, Newby AC, et al. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(43); 15575-15580.
 - [43] Samnegård A, Silveira A, Tornvall P, et al. Lower serum concentration of matrix metalloproteinase-3 in the acute stage of myocardial infarction[J]. *J Intern Med*, 2006, 259(5); 530-536.
 - [44] Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase-3 predicts clinical cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: a 5 years cohort study[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5); 4699-4707.
 - [45] Hafez S, Abdelsaid M, El-Shafey S, et al. Matrix metalloproteinase 3 exacerbates hemorrhagic transformation and worsens

functional outcomes in hyperglycemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(3):843-851.

- [46] Lien LM, Hsieh YC, Bai CH, et al. Association of blood active matrix metalloproteinase-3 with carotid plaque score from a community population in Taiwan[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(2):595-600.
- [47] Yamada S, Wang KY, Tanimoto A, et al. Matrix metalloproteinase 12 accelerates the initiation of atherosclerosis and stimulates the progression of fatty streaks to fibrous plaques in transgenic rabbits[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(5):1419-1429.
- [48] Jguirim-Souissi I, Jelassi A, Addad F, et al. Plasma metallopro-

teinase-12 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels and presence, severity, and outcome of coronary artery disease [J]. *American Journal of Cardiology*, 2007, 100(1):23-27.

- [49] Chelluboina B, Klopstein JD, Pinson DM, et al. Matrix metalloproteinase-12 induces Blood-Brain barrier damage after focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2015, 46(12):3523-3531.
- [50] Chelluboina B, Warhekar A, Dillard M, et al. Post-transcriptional inactivation of matrix metalloproteinase-12 after focal cerebral ischemia attenuates brain damage[Z], 2015:9504. (2019-11-01 收稿)

(上接第 398 页)

- [47] Stannard AK. Cell-derived Apolipoprotein E (ApoE) Particles Inhibit Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) Expression in Human Endothelial Cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(49):46011-46016.
- [48] Cao F, Jiang Y, Wu YE, et al. Apolipoprotein E-Mimetic COG1410 reduces acute vasogenic edema following traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(2):175-182.
- [49] Laskowitz DT, Lei BL, Dawson HN, et al. The apoE-mimetic Peptide, COG1410, Improves Functional Recovery in a Murine Model of Intracerebral Hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16(2):316-326.
- [50] Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(15):5644-5651.
- [51] Cui X, Chopp M, Zhang ZG, et al. ABCA1/ApoE/HDL path-

way mediates GW3965-Induced neurorestoration after stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(2):459-467.

- [52] Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, et al. ApoE-Directed therapeutics rapidly clear beta-Amyloid and reverse deficits in AD mouse models[J]. *Science*, 2012, 335(675):1503-1506.
- [53] Boehm-Cagan A, Michaelson DM. Reversal of apoE4-Driven brain pathology and behavioral deficits by bexarotene[J]. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(21):7293-7301.
- [54] Zhao J, Fu Y, Liu CC, et al. Retinoic acid isomers facilitate apolipoprotein E production and lipidation in astrocytes through the retinoid X receptor/retinoic acid receptor pathway[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(16):11282-11292.
- [55] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A[J]. *Nature*, 2012, 485(7399):512-516.

(2019-10-31 收稿)

(上接第 401 页)

- [24] Rosenberg J, Aamodt W, Takvorian S, et al. Clinical reasoning: a young Woman with symmetric weakness and behavioral disturbance[J]. *Neurology*, 2018, 90(16):e1442-e1447.
- [25] Lai CH, Chang SL, Lin WW, et al. Atypical presentation of intracardiac floating thrombi in hypereosinophilic syndrome complicated with stroke and systemic embolization a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43):e1844.
- [26] Kaiafa G, Savopoulos C, Kanellos I, et al. Anemia and stroke: Where do we stand? [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(6):596-602.
- [27] Milonis H, Papavasileiou V, Eskandari A, et al. Anemia on admission predicts short- and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(2):224-230.
- [28] Li ZZ, Zhou T, Li YY, et al. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies

[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):26636.

- [29] Kellert L, Kloss M, Pezzini A, et al. Anemia in young patients with ischaemic stroke [J]. *European Journal of Neurology*, 2015, 22(6):948-953.
- [30] Bellwald S, Balasubramaniam R, Nagler M, et al. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0203535.
- [31] Barlas RS, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, et al. Impact of anaemia on acute stroke outcomes depends on the type of anaemia: Evidence from a UK stroke register[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 383:26-30.
- [32] Wei CC, Zhang ST, Tan G, et al. Impact of anemia on in-hospital complications after ischemic stroke[J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(5):768-774.

(2019-10-07 收稿)