

# 基质金属蛋白酶与 AS 血管重构的关系 及中药逆转作用的研究进展

张娜, 李志勇, 焦慧琳, 李林森\*

(中央民族大学中国少数民族传统医学国家民委-教育部重点实验室, 北京 100081)

**[摘要]** 通过查阅文献,发现多种中药单体和复方均能调节动脉粥样硬化(AS)过程中基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,达到抗 AS 的作用,作者对 MMPs 的生物学特性、致病机制以及中医药的逆转作用进行整理分析,以期为寻找有效的防治 AS 的中药提供帮助。血管重构(VR)的核心病变是平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡以及基质成分的合成、降解及重新排列等过程。从中医辨证角度考虑,中药的多靶点、多作用途径的特点为其开发提供了帮助的同时也为中药的研究带来了困难。针对其特点,具体的、有针对性的 AS 中医模型有待开发,同时,中药单体的提取以及药物药理的作用仍要研究,应充分发挥中医的辨病与辨证相结合进行选药的原则,将中医宏观证型与现代医学的微观辨病有机的结合在一起,充分发挥中医药治疗 AS 的作用。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 基质金属蛋白酶; 血管重构; 中药逆转

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)20-0342-04

**[doi]** 10.11653/syjf2013200342

## Relationship between Matrix Metalloproteinase and AS Vascular Remodeling and Reversal Effect of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Na, LI Zhi-yong, JIAO Hui-lin, LI Lin-sen\*

(Minzu University of China, State Nationalities Affairs Commission and Department of Educational Key Lab of Minority Traditional Medicine, Beijing 100081, China)

**[Abstract]** Atherosclerosis is a common pathological basis of cardiovascular disease. The pathological changes of smooth muscle cell and extracellular matrix metalloproteinases led to vascular remodeling. The key factors of causing and maintaining atherosclerosis plaque vulnerability. Matrix metalloproteinases play an important role. This article reviews the biological characteristics and pathogenic mechanism of matrix metalloproteinases and the reversal effect of traditional Chinese medicine (TCM) in order to provide help to search for effective TCM of atherosclerosis.

**[Key words]** atherosclerosis; matrix metalloproteinases; vascular remodeling; reversal effect of traditional Chinese medicine

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作为一种发

病机制复杂的心血管类疾病,高脂症、高血压、吸烟等多种原因可导致其发生。当血管发生粥样病变时,一般会伴有新生血管的合成,血管组织的重构,血管平滑肌细胞(VSMC)增殖、迁移和凋亡,细胞外基质合成/降解的动态失衡贯穿于血管重构的整个过程。基质金属蛋白酶(MMPs)是参与此过程的主要酶类,了解 MMPs 的结构功能、活性调节及与 AS 血管重构的关系对于防治 AS 有重要作用。通过查阅文献,发现多种中药单体和复方均能调节 AS

**[收稿日期]** 20130302(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金项目(81102663)

**[第一作者]** 张娜,在读硕士,从事动脉粥样硬化基础研究, Tel:18010198195, E-mail:150319nana@sina.com

**[通讯作者]** \*李林森,博士,副教授,硕士生导师,从事民族医药防治动脉粥样硬化的基础研究, Tel: 010-68533254-846, E-mail:lilinsen\_112@163.com

过程中 MMPs 的表达,达到抗 AS 的作用。

## 1 基质金属蛋白酶的生物学特征

**1.1 MMPs 的结构** 一般 MMPs 的氨基酸序列主要包括前肽、信号肽和催化区 3 个重要结构,其中前肽包含 77~87 个氨基酸,当发生酶原激活时此部位会被水解掉,发挥相应的酶活性。信号肽包含 17~29 个氨基酸,主要作用是将新合成的酶分泌到细胞外的空间。催化区中有一个保守序列:HEXGHXXHSXM,存在 3 个催化性锌离子的组氨酸配基(其中的 H 代表)。MMPs 的每个成员活性的发挥都要依赖于催化性锌离子,此区域不但可以和锌离子相连,保证其活性的发挥,而且可以保证锌离子的精确定位。对于模型的基质金属蛋白酶(MT-MMPs),除了上述几部分外,还含有跨膜区,起到将此酶固定于细胞膜上的作用。MMPs 作为超蛋白酶家族的一员,其酶活性的调节主要发生在转录水平,酶原激活水平和特异性抑制物作用的 3 个方面<sup>[1]</sup>。

大部分 MMPs 以转录水平作为主要的调控方式,多种细胞因子可诱导此过程的发生,如白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )等。

**1.2 MMPs 的分类** 1962 年 Cross 和 Lapiere 首先发现了基质金属蛋白酶-1(MMP-1),后被命名为间质明胶酶,随后又从动植物体内发现了几百种 MMPs,其中人源的基质金属蛋白酶共有 23 种<sup>[2-4]</sup>,根据其结构和底物特异性的差异大致可分为 5 大类,分别为间质胶原酶,主要包括 MMP-1,8,13 等几种;明胶酶,主要包括 MMP-2,9 等几种;基质分解素,主要包括 MMP-3,7,10 等几种;膜性金属蛋白酶类主要包括 MMP-14,15,16 等几类;还有一些未分类的基质金属蛋白酶类,主要为 MMP-19,12,20,23,25 等几种。根据发现的先后顺序和其活化方式的不同,将间质胶原酶、明胶酶和基质分解素共同称之为“经典型”MMP,此类基质金属蛋白酶以无活性的酶原形式存在,需经过活化,暴露其活性部位才能发挥生物活性。将 MT-MMP 称为“新型”MMP,此类基质金属蛋白酶则主要是以活性形式存在,除具有降解细胞外基质的作用,还具有辅助活化“经典型”MMP 的作用<sup>[5-6]</sup>。

**1.3 MMPs 的作用方式** 易损斑块是晚期 AS 最重要的病理特点,其主要的结构纤维帽由平滑肌细胞和细胞外基质组成,易损斑块中存在着大量的不稳定纤维帽。研究显示,平滑肌细胞的迁移,凋亡,ECM 的合成/降解失衡与纤维帽的完整程度密不可分。胶原的合成与降解发生紊乱发挥着重要的作

用。MMPs 具有降解旧的胶原,继而干预 ECM 的合成/降解平衡状态的病理作用。至今发现的 MMPs 均具有共同的特点,主要包括:①降解细胞外基质;②具有潜在的酶原作用,需经过活化才能发挥酶类的作用;③其活化需要锌离子和钙离子的共同作用;④主要对中性 pH 敏感;⑤均能被天然的抑制剂(TIMPS)所抑制<sup>[7]</sup>。MMP-1,8,13 等类型的基质酶主要降解 I,II,III,IV,V,X 型胶原,明胶酶 MMP-2,9 等则可降解可降解 V,VI 型胶原,基质分解素 MMP-3,7,10 等主要降解蛋白多糖、层黏连蛋白和 IV 型胶原的非螺旋集团。膜性金属蛋白酶类 MMP-14,15,16 等除可以直接降解 I,II,III 型胶原外,还可以激活 MMP-2 酶原,同时主要分布在细胞的表面,提示其在细胞迁移中可能发挥着重要的作用<sup>[8]</sup>。

## 2 MMPs 在 AS 血管重构中的作用

AS 的血管重构(VR),既是 AS 的重要病理变化,又是维持其病理变化的结构基础。VR 最早由 Baumbach 等<sup>[9]</sup>于 1989 年提出,有狭义和广义之分。广义的 VR 是指血管中膜伴有明显的 VSMC 的增生和肥大,导致 VSMC 的数量和容积的增多,细胞间纤维性和非纤维性基质不同成分的沉积,又称为肥厚性重构;狭义是指原有 VSMC 的重新排列,VSMC 的分层增多,又称为非肥厚性重构<sup>[10]</sup>。由此可知,VR 的核心病变是平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡以及基质<sup>[11]</sup>成分的合成、降解及重新排列等过程。

**2.1 MMPs 与血管平滑肌细胞(VSMC)** VR 是 AS 发生的关键因素,与 VSMC 的病理改变密切相关。正常的 VSMC 位于血管壁中膜层,被基底膜所包绕,基底膜与 VSMC 接触可维持 VSMC 处于收缩表型,限制其移动。当发生 AS 时,VSMC 受到多种细胞因子的刺激,由收缩型转化为合成型,自身发生肥大、增殖和迁移。此过程主要受到细胞自身基因表达的调控和 ECM 的异常代谢影响。MMPs 主要由巨噬细胞,平滑肌细胞(SMCs)与内皮细胞等产生,血管内的前炎症因子,如 TNF- $\alpha$  等,可以刺激其分泌<sup>[12]</sup>,同时,抑制 TIMPS 的分泌,导致 MMPs/TIMPS 的比例失衡,血管中层 SMCs 迁移至内膜,加重 AS 的进程。研究发现<sup>[13]</sup>,血小板源性生长因子(PDGF)诱导 VSMC 增殖作用与 MMP-2 的活性呈现相关性,同时,bFGF 诱导 VSMC 增殖作用与 MMP-2,9 两者均密切相关。提示,MMPs 可以通过与血管平滑肌细胞作用干预血管的重构,加重 AS 的发生。

**2.2 MMPs 与 ECM 合成/降解的动态失衡** ECM

主要由胶原纤维组成,具有维持血管壁的完整性和调控血管细胞的传递增殖、迁移、分化和凋亡等作用。最新研究发现,临床上常把 ECM 作为 AS 的治疗靶点<sup>[14]</sup>。正常情况下,ECM 处于合成/降解的动态平衡状态<sup>[15]</sup>,当发生 AS 时,血管壁机械压力增大,加之血脂的不断沉积,导致血管扩张、变薄,伴随着新的 ECM 的合成,旧的 ECM 不断降解,相邻血管组织不断重塑,纤维帽变薄、破裂。与其他降解 ECM 的酶相比,MMPs 具有广泛性,是调节 ECM 动态平衡的最重要酶类。Galis 等<sup>[16]</sup>研究发现,正常情况下,血管内膜平滑肌细胞中只有少量 MMP-2, TIMP-1, 2 表达,在 AS 斑块内部,则可检测到所有的 MMPs 和 TIMPs,提示,MMPs 和 TIMPs 参与了 ECM 的重建过程。通过无创放射成像模式检测方法和荧光激活检测方法对相关动物模型进行研究显示,多种 MMPs 可以诱导 ECM 合成/降解的动态失衡,刺激新生血管的重构<sup>[17]</sup>。赵华栋等<sup>[18]</sup>研究表明,早期颈动脉斑块新生血管的形成伴随 MMP-9/TIMP-1 比例的升高而增高,说明 MMPs/TIMPs 比例失调是导致颈动脉斑块内基质合成/降解动态失衡,继而导致 VR 的主要原因之一。高爱社等<sup>[19]</sup>通过研究发现,淫羊藿苷在动脉损伤后早期可通过下调 MMP-2 mRNA 的表达,进而减轻 ECM 的合成而达到治疗 AS 的作用。

### 3 中药逆转 AS 血管重构的作用

众所周知,AS 的发病机制相对其他病变较复杂,根据中西医致病原则分析,AS 可以说是多致病因子相互配合的一种病理产物,而易损斑块被认为是一种新近发现的致病因子,斑块的破裂或者脱落所形成的血栓往往危及生命。研究证实,易损斑块形成的主要机制是斑块内部所引发的炎症反应、血管的重塑、脂质核心的增大 3 个重要因素。其中 ECM 降解导致的血管重构现象起到了重要的作用,可以通过调节 MMPs 的活性,同时保持 MMPs 和 TIMPs 的平衡状态达到治疗 AS 的目的。在中医药研究中,辨证分型和对证治疗是其治病的精髓所在。但辨证论治的准确性与医生的认知水平密切相关,存在着一定的主观因素,干扰了疾病的治疗作用。但是,如果能将中医药辨证论治指导下的经典组方理论与针对发病机制的对病治疗有机的结合起来,充分发挥中药的多靶点、多途径的独特优势,可能将为中医药逆转 VR,继而达到稳定斑块、防治冠心病等疾病开辟新的途径。汤凤池等<sup>[20]</sup>研究发现,三七、绞股蓝复方在不同配比下均能降低模型动物的

血脂水平,抑制 VSMC 增殖,不同程度地降低 VSMC 核数密度百分比,导致内膜增厚减轻,内膜面积缩小、管腔面积和狭窄指数均不同程度增大,改善 AS 过程中血管的重构。推测其作用机制可能与减少内皮细胞和巨噬细胞分泌 MMPs 刺激 VSMC,下调主动脉组织中 MMP-1 mRNA 的表达,上调 TIMP-1 mRNA 的表达,减缓 ECM 的降解,抑制 VSMC 向内膜下迁移,从而改善血管重构,改善 AS 的病理现象。胶原是 ECM 的主要组成元素,其中 I, III 型胶原的增多与病变的形成密切相关,是导致 ECM 降解,VSMC 增殖,血管重构的主要因素。AS 斑块中的 III 型胶原增生,表明病变处于不稳定状态,I 型胶原增多,显示病变相对稳定,因此 I/III 胶原比值间接地反映了 AS 的病变状态。文川等<sup>[21]</sup>通过实验研究,发现川芎能显著增多 I 型胶原含量和 I/III 的比例,赤芍、丹参可通过调节 MMP-1 与 TIMP-1 的合成/降解失衡状态诱导斑块趋向稳定。提示,川芎、赤芍和丹参等中药可以通过干预胶原的代谢,MMP-1 与 TIMP-1 之间的相互作用达到阻碍 ECM 的降解的作用。姜萍等<sup>[22]</sup>通过研究中药调心饮(桂枝、白芍、黄连、黄芩、栀子等)对家兔 AS 斑块中 MMP-2 表达的影响,显示调心饮能抑制主动脉弓斑块中 MMP-2 的表达。刘艳等<sup>[23]</sup>的研究证明,中药复方脑心通胶囊(黄芪、水蛭、全蝎、地龙、当归、川芎、丹参等)能下调 MMP-9 在斑块内的表达,从而降低斑块的易损性。同样,研究发现,脉心康(人参总皂苷、银杏叶及绿茶提取物、降脂红曲微粉)也具有可降低模型动物主动脉 MMP-9 mRNA 的表达,发挥抗 AS 的作用<sup>[24]</sup>。

### 4 展望

中医药在 AS 的防治上积累了丰富的经验,但是,由于对 AS 发病机制认识的不够深入,导致治则和方药多种多样,虽然临床和实验研究均报道各自的治疗效果显著,但由于重复性较差,且缺乏科学的数字和对照性研究,方剂的可行度与有效性不能得到广泛的认同。同时,从中医辨证角度考虑,中药的多靶点、多作用途径的特点为其开发提供了帮助的同时也为中药的研究带来了困难。针对中药的上述特点,具体的、有针对性的 AS 中医模型有待开发;同时,中药单体的提取以及药物药理作用的研究仍需研究,应充分发挥中西医的辨病与辨证相结合进行选药的原则,即在中医辨证论治指导下,结合现代中药药理实验结果合理的原则药物组方,将中医宏观证型与现代医学的微观辨病有机的结合在一起,

充分发挥中医药治疗动脉粥样硬化的作用。

## [参考文献]

- [ 1 ] A-Idasooqi N, Gibson R J, Bowen J M, et al. Matrix metalloproteinases key regulators in the pathogenesis of chemotherapy induced mucositis [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(1) :1.
- [ 2 ] Rath T, Roderfeld M, Graf J, et al. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease-from basic research to clinical significance [ J ]. *ZGastroenterol*, 2009, 47(8) :758.
- [ 3 ] Gillian M, Hideaki N. Progress in matrix metalloproteinase research [ J ]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(5) :290.
- [ 4 ] Joseph D Raffetto, Raouf A, Khalil. Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease [ J ]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(2) :346.
- [ 5 ] Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor suppresses accumulation of macrophages expressing matrix metalloproteinase and tissue factor in atheroma of WHHL rabbit [ J ]. *Circulation*, 1998, 98(1) :41.
- [ 6 ] Bellota S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages [ J ]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(11) :1671.
- [ 7 ] 陈东,严激. 动脉粥样硬化中基质金属蛋白酶的研究进展 [ J ]. *安徽医药*, 2010, 14(8) :874.
- [ 8 ] 张永波. 黄芪三七有效成分配伍对动脉粥样硬化模型基质金属蛋白酶及其抑制物表达影响的实验研究 [ D ]. 太原:山西医科大学, 2007.
- [ 9 ] Baumbach G L, Heistad D D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension [ J ]. *Hypertension*, 1989, 13:968.
- [ 10 ] Dunn W R, Wallis S J, Gardiner S M. Remodeling and enhanced myogenic tone in cerebral resistance arteries isolated from genetically hypertensive brattleboro rats [ J ]. *J Vasc Res*, 1998, 35:18.
- [ 11 ] Faries P L, Rohan D I, Wyers M C, et al. Vascular smooth muscle cells derives from atherosclerotic human arteries exhibit greater adhesion, migration, and proliferation than venous cells [ J ]. *J Surg Res*, 2002, 104:22.
- [ 12 ] 石胜伟. 冠脉斑块稳定性与炎症因子及 NF- $\kappa$ B 的相关性研究 [ J ]. 天津:天津医科大学, 2009
- [ 13 ] Kenagy R D, Grant C E, Stetler S W G, et al. Primate smooth muscle cell migration from aortic explants is mediated by endogenous platelet-derived growth factor and basic fibroblast growth factor acting through matrix metalloproteinases 2 and 9 [ J ]. *Circulation*, 1997, 96:3555.
- [ 14 ] Olszynskik, Zimoskam. Structure and function of matrix metalloproteinases [ J ]. *Postepy Biochem*, 2009, 55(1) :76.
- [ 15 ] 任冰稳,马爱群. 动脉粥样硬化与基质金属蛋白酶 [ J ]. *中国循环杂志*, 2002, 17(1) :73.
- [ 16 ] Galis Z S, Khatri J J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly [ J ]. *Circ Res*, 2002, 90(3) :251.
- [ 17 ] Hartung D, Schafers M, Fujimoto S, et al. Targeting of matrix metalloproteinase activation for noninvasive detection of vulnerable atherosclerotic lesions [ J ]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(1) :1.
- [ 18 ] 赵华栋. MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 在兔颈动脉斑块中的表达与新生血管的关系 [ D ]. 长沙:中南大学, 2010.
- [ 19 ] 高爱社,苗莉,沈晓君,等. 淫羊藿苷对大鼠颈总动脉损伤后基质金属蛋白酶-2 表达的影响 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(23) :174.
- [ 20 ] 汤凤池,陈德兴. 三七、绞股蓝对实验性动脉粥样硬化家兔血管重构的影响 [ J ]. *中医药信息*, 2011, 28(1) :14, 550.
- [ 21 ] 文川,徐浩. 6 种活血中药对 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块胶原沉积及代谢的影响 [ J ]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(5) :550.
- [ 22 ] 姜萍,李晓. 调心饮对家兔动脉粥样硬化斑块组织核因子- $\kappa$ B、金属基质蛋白酶-2 表达的抑制作用 [ J ]. *中国中医药科技*, 2006, 13(6) :375.
- [ 23 ] 刘艳,赵玉霞,刘运芳,等. 脑心通调节基质金属蛋白酶及其抑制剂表达的研究 [ J ]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(3) :221.
- [ 24 ] 郑广娟,张文高,刘龙涛,等. 脉心康对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠主动脉核因子  $\kappa$ B 和基质金属蛋白酶 9 表达的调控 [ J ]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(5) :444.

[责任编辑 邹晓翠]