

# 基质金属蛋白酶 8 在动脉粥样硬化中的研究进展

张 锋, 任景怡, 陈 红

(北京大学人民医院, 北京市 100044)

[关键词] 基质金属蛋白酶 8; 动脉粥样硬化; 冠心病

[摘要] 基质金属蛋白酶 8(matrix metalloproteinase-8, MMP-8)是基质金属蛋白酶家族的重要成员之一。最新研究发现, MMP-8 通过降解胶原蛋白及其他活性物质, 调节内皮细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞及干细胞的功能, 促进了动脉粥样硬化斑块的发生发展及不稳定性。MMP-8 与冠心病的发生及预后密切相关, 其基因多态性与动脉粥样硬化的发生和发展紧密联系。本文就 MMP-8 与动脉粥样硬化疾病相关的最新研究进展进行综述, 讨论 MMP-8 在动脉粥样硬化中的作用机制, 为动脉粥样硬化寻找生物标志物及潜在治疗靶点提供思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Research Progress of Matrix Metalloproteinase-8 in Atherosclerosis

ZHANG Feng, REN Jing-Yi, and CHEN Hong

(People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

[KEY WORDS] Matrix Metalloproteinase-8; Atherosclerosis; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is one of the most important members of matrix metalloproteinase family. Recent studies have shown that MMP-8 plays a vital role in the development of atherosclerosis. MMP-8 induces the formation and instability of atherosclerotic plaque via degrading collagens and other bioactive substance, and regulating the function of endothelial cells, smooth muscle cells, neutrophils and stem cells. In addition, MMP-8 is related with the occurrence and prognosis of coronary heart disease, and MMP-8 gene polymorphism is associated with the progression of atherosclerosis. In this review, we summarized the recent findings concerning the bioactivities of MMP-8 in atherosclerosis and the related mechanism of MMP-8 during atherosclerosis development, in order to find the biomarker and novel therapeutic target for atherosclerosis.

动脉粥样硬化是冠心病的重要病理基础, 具有很高的发病率和死亡率。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)通过降解细胞外基质, 促进了动脉粥样硬化斑块的破裂。最近研究发现, 基质金属蛋白酶 8(MMP-8)是 MMP 家族的一个重要成员, 除了能降解胶原蛋白, 还能通过剪切其他活性物质、调节相关细胞功能, 促进动脉粥样硬化的发生和发展。越来越多研究表明, MMP-8 与心血管事件的发生有着紧密联系, 其基因多态性影响冠心病的易感性。随着研究深入, MMP-8 可能成为动脉粥样硬化相关的标志物及治疗的潜在目标靶点。

## 1 MMP-8 的结构及生物活性

基质金属蛋白酶家族是一类锌离子依赖的蛋白水解酶, 其中 MMP-8 是 MMPs 家族最受关注的成员之一<sup>[1]</sup>。MMP-8 最初从一位慢性粒细胞白血病患者的外周血白细胞 RNA 中克隆得到, 因此长期以来 MMP-8 被认为仅由原始粒细胞分泌, MMP-8 也被称中性粒细胞胶原酶<sup>[2]</sup>。2001 年, Herman 等<sup>[3-4]</sup>第一次发现 MMP-8 也表达于人体动脉粥样硬化斑块内的内皮细胞、平滑肌细胞以及巨噬细胞中。这些细胞在动脉粥样硬化斑块中长期受到包括 IL- $\beta$ 、CD40L、TGF- $\beta$  在内的炎症因子的刺激, 从而合成并分泌 MMP-8, MMP-8 继而在斑块中被释放并激活,

[收稿日期] 2014-10-14

[修回日期] 2014-12-25

[基金项目] 国家自然科学基金(81400265, 81270274), 北京大学人民医院研究与发展基金(RDB2014-16)

[作者简介] 张锋, 博士, 医师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail 为 merryfly2002@163.com。通讯作者陈红, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病、动脉粥样硬化的机制与防治, E-mail 为 chen hongbj@medmail.com.cn。

参与了动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[5-6]</sup>。

MMP-8 以无活性的酶原形式存在,需要通过激活后才能发挥相应作用,激活过程与其结构密切联系。MMP-8 酶原的前肽区包含一条保守的半胱氨酸残基的 PRCGXPD 序列,该序列与催化区的锌离子相结合,从而阻碍了 MMP-8 酶活性中心的暴露。只有当 MMP-8 的前肽区被去掉,前肽区的半胱氨酸残基与催化区的锌离子分离,酶活性中心暴露, MMP-8 才能成为有活性的蛋白酶,这种激活的机制称为 MMP-8 的“半胱氨酸控制开关”<sup>[7]</sup>。“半胱氨酸控制开关”能在多种情况下启动,包括受到活性氧自由基以及多种蛋白酶的作用,例如组织蛋白酶 G、糜蛋白酶、细菌蛋白酶、其他的 MMP (MMP-3、MMP-7、MMP-10、MMP-14)。由于这些物质亦存在于动脉粥样硬化斑块中,因此在动脉粥样硬化斑块中容易促发“半胱氨酸控制开关”,导致 MMP-8 的激活<sup>[8]</sup>。

MMP-8 被激活后,能剪切一系列底物,其中最常见的是胶原蛋白,可以产生 3/4 和 1/4 的两个片段,剪切位置为 Gly(775)-Ile(776)<sup>[9-10]</sup>。胶原蛋白占动脉粥样硬化斑块中总蛋白的 60%, I 型胶原蛋白占斑块中胶原蛋白的 2/3,因此 I 型胶原蛋白是动脉粥样硬化斑块的重要组成部分。MMP-8 对不同种类胶原蛋白的剪切活性为: I 型胶原蛋白 > III 型胶原蛋白 > II 型胶原蛋白,其降解 I 型胶原蛋白的能力是其他 MMP 的十几倍,因此, MMP-8 通过有效降解 I 型胶原蛋白,导致了动脉粥样硬化斑块的不稳定性<sup>[11]</sup>。既往研究中对动脉粥样硬化斑块进行免疫组化染色,结果发现 MMP-8 所在位置存在大量剪切后的 I 型胶原蛋白,进一步证实了 MMP-8 有效地降解了斑块中的 I 型胶原蛋白<sup>[12]</sup>。

## 2 MMP-8 促进动脉粥样硬化斑块的发生和发展

目前研究发现, MMP-8 除了通过剪切胶原蛋白,还能通过剪切其他活性物质,调节与动脉粥样硬化相关的内皮细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞及干细胞的功能,从而促进动脉粥样硬化斑块的发展。

### 2.1 MMP-8 与动脉粥样硬化斑块

在人体动脉粥样硬化标本及动脉粥样硬化动物模型中, MMP-8 的作用均被证实。Dollery 等<sup>[13]</sup>对人体动脉粥样硬化标本分析发现, MMP-8 在易损斑块中的含量是正常血管的 8 倍,在纤维斑块中的含量是正常血管的 3 倍。在易损斑块中, MMP-8 主

要存在于斑块的巨噬细胞中<sup>[14]</sup>;而在相对稳定的纤维斑块中, MMP-8 主要存在于纤维斑块丰富的平滑肌细胞及内皮细胞中。MMP-8 在动脉粥样硬化斑块相关细胞中分布丰富,说明其在血管重构及斑块的形成和破裂中发挥着重要作用。Laxton 等<sup>[12]</sup>建立了 MMP-8 基因敲除的动脉粥样硬化小鼠模型,予该小鼠 12 周的高脂饮食后,与对照组相比,主动脉的动脉粥样硬化斑块明显减少,斑块中的内皮细胞黏附分子、平滑肌细胞、巨噬细胞成分减少, I 型胶原蛋白成分明显增加,说明了 MMP-8 与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关。

### 2.2 MMP-8 与血管内皮功能

内皮细胞的功能障碍是动脉粥样硬化发展的使动因素, MMP-8 促进了内皮细胞的功能紊乱。研究发现, MMP-8 可以剪切血管紧张素 I (Ang I), 产生更多的血管紧张素 II (Ang II), Ang II 促进了内皮细胞上的血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 的表达, VCAM-1 增加了单核细胞向血管内皮细胞的黏附,通过血管内皮层进入内皮下间隙形成泡沫细胞,从而促进了动脉粥样硬化斑块的发生。研究发现, MMP-8 基因敲除的动脉粥样硬化小鼠较对照小鼠,血浆中的 Ang II 浓度明显降低, VCAM-1 的表达减少,单核细胞对血管内皮细胞的黏附减少,单核细胞转化为斑块中的巨噬细胞数量减少<sup>[12]</sup>。

内皮细胞的血管新生能促进动脉粥样硬化的发展,诱发斑块内出血及斑块破裂, MMP-8 能有效促进血管新生。Fang 等<sup>[15]</sup>研究发现,在人体动脉粥样硬化斑块中, MMP-8 亦表达于斑块中的新生血管上。动物实验进一步证实, MMP-8 基因敲除小鼠的内皮细胞的血管新生明显减少。究其机制, MMP-8 通过剪切 Ang I, 产生更多的 Ang II, 促进了内皮细胞上的血小板内皮细胞黏附分子 1 (PECAM-1) 的表达, PECAM-1 介导了内皮细胞间的黏附作用,从而促进了新生血管的形成。

### 2.3 MMP-8 与血管平滑肌细胞功能

平滑肌细胞的迁移和增殖是动脉粥样硬化发展的重要步骤之一, MMP-8 参与了其中的调节过程。首先, MMP-8 能降解细胞外基质,使中膜层平滑肌细胞突破物理屏障,进入内膜层及斑块中,大量增殖促进了斑块纤维帽的形成。另一方面, MMP-8 通过剪切平滑肌细胞膜上的解整合素金属蛋白酶 10 (A disintegrin and metalloprotease-10, ADAM-10), 形成活性 ADAM-10, ADAM-10 进一步剪切细胞膜上的上皮型 N-钙粘蛋白 (N-cadherin), 从而激活 Wnt 通路, 导致  $\beta$ -catenin 由细胞膜向细胞核内转

移,从而上调了包括 cyclinD1 在内的与平滑肌细胞增殖和迁移相关的多种基因的转录和表达,促进了动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[16]</sup>。

#### 2.4 MMP-8 与中性粒细胞

近年越来越多的研究发现,中性粒细胞在动脉粥样硬化的发展中亦发挥着重要作用,其数量在易损斑块中增多。中性粒细胞通过诱导内皮细胞及自身的凋亡,促进了斑块的不稳定性,MMP-8 能有效调节中性粒细胞的功能<sup>[17]</sup>。最近一项研究通过建立动脉粥样硬化新生内膜模型,发现经过 LDL 刺激后,中性粒细胞向内膜层的黏附、跨膜及浸润增加,释放大量的 MMP-8,从而促进内皮细胞的凋亡,最终导致血管新生内膜的变薄及破裂,促进了斑块由稳定状态向不稳定状态转变<sup>[18]</sup>。另一项研究发现,MMP-8 能促进中性粒细胞 caspase 11 的表达,直接诱导斑块中的中性粒细胞的凋亡,从而增加了斑块中脂质坏死核心的面积,促进了斑块的不稳定状态<sup>[19]</sup>。

#### 2.5 MMP-8 与干细胞

血液循环中的干细胞可以迁移至动脉粥样硬化斑块中,促进斑块的形成和发展<sup>[20]</sup>,MMP-8 在这一过程中发挥着重要的作用。最新研究发现,MMP-8 能有效地促进干细胞穿过内皮细胞层、细胞外基质及胶原蛋白,从血管腔进入斑块中,在斑块中转化为成熟的内皮细胞和平滑肌细胞,促进动脉粥样硬化的发展。其作用机制是 MMP-8 能剪切干细胞的细胞膜上的 ADMA-10,形成活性 ADMA-10,ADAM-10 进一步剪切细胞膜上的 E-钙粘蛋白(E-cadherin),由于 E-cadherin 可以介导细胞与细胞间的相互作用,因此干细胞与其他细胞间的相互作用减弱,更易突破屏障迁移进入斑块中。在 MMP-8 基因敲除的动脉粥样硬化小鼠中,斑块中的干细胞数量明显减少,这都说明了 MMP-8 有效地促进干细胞的迁移及在斑块中的聚集<sup>[21]</sup>。

### 3 斑块及血浆中 MMP-8 水平与动脉粥样硬化

由于 MMP-8 对动脉粥样硬化的发生发展的促进作用,越来越多研究关注于 MMP-8 是否能成为生物标志物,来提示患者动脉粥样硬化疾病的发生、发展及预后<sup>[22-23]</sup>。最近一项研究发现,斑块中的 MMP-8 水平与心血管事件的风险密切相关,该研究对 543 名颈动脉剥脱术患者的动脉粥样硬化斑块进行分析,并进行 3 年的随访,发现斑块中的 MMP-8

的水平与 3 年内的心血管事件相关,MMP-8 升高的患者发生心血管事件的风险增加了 1.76 倍<sup>[24]</sup>。

动脉粥样硬化是一种全身炎症反应状态,目前更多研究集中于通过血液循环中的 MMP-8 来指导动脉粥样硬化疾病的临床诊断及治疗。血浆中的 MMP-8 对斑块的有无、斑块的稳定及不稳定、冠心病及非冠心病,均有很好的提示作用。最近一项研究纳入了 63 名颈动脉粥样硬化患者及 12 名对照,发现 MMP-8 在颈动脉粥样硬化患者中的血浆浓度是对照的 2 倍<sup>[25]</sup>。另一项研究检测了 84 名颈动脉剥脱术患者的血浆 MMP-8 水平,结果显示 MMP-8 在超声所见斑块稳定的患者中的血浆浓度较低,相比之下,MMP-8 在斑块不稳定患者中的血浆浓度较高,且 MMP-8 的血浆浓度随着脑卒中发生时间的推移而降低<sup>[26]</sup>。另一项研究中纳入了 250 名冠脉造影的患者,MMP-8 的血浆浓度在冠心病患者明显高于非冠心病患者,且 MMP-8 水平随着狭窄冠状动脉的数量增多而增加<sup>[27]</sup>。另一项研究对比了 45 名不稳定型心绞痛患者及 175 名稳定型心绞痛患者的 MMP-8 水平,发现 MMP-8 在不稳定型心绞痛患者的血浆浓度明显高于稳定型心绞痛患者的血浆浓度<sup>[28]</sup>。国内的一项研究纳入了 30 例主动脉夹层患者及 30 例对照,结果显示主动脉夹层患者血浆中 MMP-8 的浓度是对照组的 4 倍<sup>[29]</sup>。

研究发现血浆中的 MMP-8 水平也可以作为冠心病的心血管事件的预测因素。在一项对 141 名急性非 Q 波心肌梗死及不稳定型心绞痛患者的随访研究中,MMP-8 血浆浓度的升高提示患者在 1 周内急性冠脉综合征的再发生率增加了 3.23 倍<sup>[30]</sup>。在一项纳入 1 018 人的 10 年随访研究中,也进一步证明了 MMP-8 对于正常人有冠心病及心血管风险的早期预警作用。该研究发现,正常人基础 MMP-8 血浆水平的升高与随后发生的急性心肌梗死、冠心病死亡、全因死亡紧密相关,具有很好的预测价值;对于具有亚临床动脉粥样硬化疾病的人,MMP-8 浓度的升高提示冠心病死亡风险增加 3 倍<sup>[31]</sup>。此外,MMP-8 与心肌梗死后心肌重塑也密切相关,一项研究对 246 名心肌梗死后冠心病患者进行 3 年的随访,发病时基线的 MMP-8 水平与随访的左室舒张末容积的变化密切相关,校正其他因素后,MMP-8 是左室重构的独立预测因子,发病时的基线 MMP-8 水平也与心血管病死亡及心衰再住院治疗成正相关<sup>[32]</sup>。

## 4 MMP-8 基因多态性与动脉粥样硬化的关系

除了表达及循环标志物的研究,近年对 MMP-8 的基因多态性的研究,进一步证实了 MMP-8 与冠心病的相关性<sup>[33-34]</sup>。

MMP-8 基因位于染色体 11q22.2-q22.3, 包含 12 个外显子<sup>[35]</sup>。Laxton 等<sup>[12]</sup> 在 2 000 名冠心病患者中对 MMP-8 基因近端启动子、编码区、内含子单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)、5' 端上游序列、3' 端非编码序列进行测序, 结果发现 MMP-8 的 SNP rs19440475 与冠心病患者的动脉粥样硬化的严重程度密切相关, 携带 T 等位基因患者具有狭窄冠状动脉的数量明显减少。更进一步, 在一项随访 10 年的前瞻性研究中, SNP rs19440475 的 T 等位基因显示出对冠状动脉粥样硬化的保护作用, 在携带 T 等位基因的患者中, 冠状动脉斑块新发或体积增大的风险降低了 26%。究其机制, rs19440475 中的 C 等位基因变为 T 等位基因后, MMP-8 酶原前肽区中的 Glu87 转变为 Lys87, 导致 MMP-8 的前肽区不易被剪切去掉, 因此 MMP-8 酶原较难激活, MMP-8 的活性下降, 其致动脉粥样硬化的作用也相应降低<sup>[12]</sup>。

此外, MMP-8 其他两个 SNP rs1320632 (-381A/G)、rs1125395 (-799C/T) 也发现与动脉粥样硬化紧密联系。一项研究纳入了 489 名接受内膜剥脱术的颈动脉粥样硬化的患者及 277 名对照, 结果发现颈动脉粥样硬化的患者与对照相比, rs1320632 的 G 等位基因出现频率明显增高, 且颈动脉斑块中的 MMP-8 的含量明显升高。进一步研究发现, -381G/-799T 基因型的患者斑块组织中的 MMP-8 含量明显高于 -381A/-799C 基因型的患者<sup>[36]</sup>。在中国一项纳入 152 名主动脉夹层患者及 147 名对照的研究中, MMP-8 血浆浓度在主动脉夹层患者中明显增高, 且携带 -799T 的患者发生胸主动脉夹层的风险更大, 病程进展更快<sup>[37]</sup>。这都说明了 MMP-8 的基因多态性可能与冠心病的遗传易感性相关, 还需更多研究进一步证实。

## 5 展望

基质金属蛋白酶在动脉粥样硬化发生和发展中发挥着重要的作用<sup>[38]</sup>。随着研究的深入, MMP-8 致动脉粥样硬化的作用已越来越受到人们的关注,

目前 MMP-8 的抑制剂也在生产研发阶段<sup>[39]</sup>。越来越多的证据表明, MMP-8 是动脉粥样硬化的炎症标志物, 可能用于预测动脉粥样硬化的严重程度和冠心病的发病风险。检测血浆 MMP-8 水平可能为诊断和预防冠心病提供一定的依据, 控制 MMP-8 水平可能为冠心病治疗提供新的策略。

## [参考文献]

- [1] Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, et al. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(8): H919-930.
- [2] Knauper V, Murphy G, Tschesche H. Activation of human neutrophil procollagenase by stromelysin 2 [J]. *Eur J Biochem*, 1996, 235(1-2): 187-191.
- [3] Herman MP, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling [J]. *Circulation*, 2001, 104(16): 1 899-904.
- [4] Mallat Z. Matrix metalloproteinase-8 and the regulation of blood pressure, vascular inflammation, and atherosclerotic lesion growth [J]. *Circ Res*, 2009, 105(9): 827-829.
- [5] Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 659 282.
- [6] Krstic J, Santibanez JF. Transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases: functional interactions in tumor stroma-infiltrating myeloid cells [J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 521 754.
- [7] Dejonckheere E, Vandenbroucke RE, Libert C. Matrix metalloproteinase 8 has a central role in inflammatory disorders and cancer progression [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(2): 73-81.
- [8] Van Lint P, Libert C. Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(4): 217-223.
- [9] Chernov AV, Strongin AY. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinases and their collagen substrates in cancer [J]. *Biomol Concepts*, 2011, 2(3): 135-147.
- [10] Lin M, Jackson P, Tester AM, et al. Matrix metalloproteinase-8 facilitates neutrophil migration through the corneal stromal matrix by collagen degradation and production of the chemotactic peptide Pro-Gly-Pro [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(1): 144-153.
- [11] Hastly KA, Jeffrey JJ, Hibbs MS, et al. The collagen substrate specificity of human neutrophil collagenase [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(21): 10 048-052.
- [12] Laxton RC, Hu Y, Duchene J, et al. A role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2009, 105(9): 921-929.
- [13] Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, et al. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages [J]. *Circulation*, 2003, 107(22): 2 829-836.
- [14] 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.
- [15] Fang C, Wen G, Zhang L, et al. An important role of matrix metalloproteinase-8 in angiogenesis in vitro and in vivo [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 146-155.
- [16] Xiao Q, Zhang F, Grassia G, et al. Matrix metalloproteinase-8 promotes vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(1): 90-98.
- [17] Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 875-888.
- [18] Dorweiler B, Torzewski M, Dahm M, et al. Subendothelial infiltration of neutrophil granulocytes and liberation of matrix-destabilizing enzymes in an experimental model of human neo-intima [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(2): 373-381.
- [19] Cox JH, Starr AE, Kappelhoff R, et al. Matrix metalloproteinase 8 deficiency in mice exacerbates inflammatory arthritis through delayed neutrophil apoptosis and reduced caspase 11 expression [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(12): 3645-655.
- [20] Campagnolo P, Wong MM, Xu Q. Progenitor cells in atherosclerosis; good or bad guys? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(4): 1013-027.
- [21] Xiao Q, Zhang F, Lin L, et al. Functional role of matrix metalloproteinase-8 in stem/progenitor cell migration and their recruitment into atherosclerotic lesions [J]. *Circ Res*, 2013, 112(1): 35-47.
- [22] Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti J, et al. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(2): 108-113.
- [23] Tsaknis G, Tsangaris I, Ikonomidis I, et al. Clinical usefulness of novel serum and imaging biomarkers in risk stratification of patients with stable angina [J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 831-364.
- [24] Peeters W, Moll FL, Vink A, et al. Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques is associated with systemic cardiovascular outcome [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(18): 2314-325.
- [25] Djuric T, Zivkovic M, Stankovic A, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-8 in patients with carotid atherosclerosis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(4): 246-251.
- [26] Turu MM, Krupinski J, Catena E, et al. Intraplaque MMP-8 levels are increased in asymptomatic patients with carotid plaque progression on ultrasound [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187(1): 161-169.
- [27] 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]. *Circ J*, 2005, 69(9): 1035-040.
- [28] 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.
- [29] 王 栎, 严中亚, 章庆春, 等. 基质金属蛋白酶-8 在急性 Stanford A 型主动脉夹层中的表达及临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(3): 330-333.
- [30] Alfakry H, Sinisalo J, Paju S, et al. The association of serum neutrophil markers and acute coronary syndrome [J]. *Scand J Immunol*, 2012, 76(2): 181-187.
- [31] Tuomainen AM, Nyyssonen 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): 2722-728.
- [32] Fertin M, Lemesle G, Turkieh A, et al. Serum MMP-8; a novel indicator of left ventricular remodeling and cardiac outcome in patients after acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71280.
- [33] Wang J, Xu D, Wu X, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Heart*, 2011, 97(19): 1542-546.
- [34] Niu W, Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease; systematic review and meta-analysis [J]. *Heart*, 2012, 98(20): 1483-491.
- [35] Pendas AM, Santamaria I, Alvarez MV, et al. Fine physical mapping of the human matrix metalloproteinase genes clustered on chromosome 11q22. 3 [J]. *Genomics*, 1996, 37(2): 266-268.
- [36] Djuric T, Stankovic A, Koncar I, et al. Association of MMP-8 promoter gene polymorphisms with carotid atherosclerosis; preliminary study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 673-678.
- [37] Wang XZ, Du XM, Jing QM, et al. Impact of matrix metalloproteinase-8 gene variations on the risk of thoracic aortic dissection in a Chinese Han population [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(10): 5953-958.
- [38] 丛晓强, 孟晓萍, 李颖. 基质金属蛋白酶在动脉粥样硬化中的作用研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(5): 397-400.
- [39] Krarup PM, Eld M, Heinemeier K, et al. Expression and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9 and MMP-12 in early colonic anastomotic repair [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(8): 1151-159.