

# 基质金属蛋白酶 9 在动脉粥样硬化中的研究进展

童辉煜 综述, 黄裕立, 胡允兆 审校

(广东医学院, 广东省湛江市 524023)

[关键词] 基质金属蛋白酶 9; 细胞外基质; 动脉粥样硬化; 急性心肌梗死; 心脏重塑

[摘要] 基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是一种主要表达于巨噬细胞的含锌离子的蛋白酶,参与了细胞外基质的合成与降解、炎症介质的调控,可促进动脉粥样硬化的发生及进展、血管壁的重构,导致严重的心血管事件发生。本文将重点讨论 MMP-9 在动脉粥样硬化中的研究进展,并就其在急性心肌梗死的预测价值和心肌梗死后心脏重塑方面加以探讨。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## The Research Progress of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerosis

TONG Hui-Yu, HUANG Yu-Li, and HU Yun-Zhao

(Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524023, China)

[KEY WORDS] Matrix Metalloproteinase-9; Extracellular Matrix; Atherosclerosis; Acute Myocardial Infarction; Cardiac Remodeling

[ABSTRACT] Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), a proteinase containing  $Zn^{2+}$  mostly expressed in macrophages, has involved in synthesis and degradation of extracellular matrix, as well as regulation of inflammatory mediators, which facilitated the initiation and exacerbation of atherosclerosis and vascular wall remodeling, leading to the occurrence of cardiovascular events. In this review, we focused on the research progress of MMP-9 in atherosclerosis and introduced the predicting value of MMP-9 for acute myocardial infarction and cardiac remodeling of post-myocardial infarction.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。内皮细胞的损伤、脂质沉积、炎症细胞的浸润参与 As 的发生、发展。纤维细胞、平滑肌细胞增殖,可导致大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成,后者是构成纤维斑块主要成分之一。随着炎症反应发展,可加速 ECM 降解,使粥样斑块的纤维帽变薄,成为易损斑块。易损斑块极不稳定,容易破裂,继发血栓形成,从而导致急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发生,给人类带来了沉重的医疗负担。基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是一种主要表达于巨噬细胞的蛋白酶,主要作用是降解纤维帽的 ECM,例如,胶原蛋白、弹力蛋白、酪蛋白等,使粥样斑块不稳定及破裂<sup>[2]</sup>。有研究证明,AMI 病人的 MMP-9 浓度明显升高,检测血浆 MMP-9 的浓度可

预测 AMI 发生,有望成为预测心血管事件的血浆标志物<sup>[3]</sup>。然而,越来越多的证据表明,MMP-9 不仅参与 ECM 的降解,而且参与了 ECM 合成、血管壁重构及心肌梗死后心脏重构<sup>[4]</sup>,具体机制尚未明确。本文将重点对 MMP-9 在 As 中的研究进展做一综述,并就其在 AMI 的预测价值、心肌梗死后心脏重塑方面加以探讨。

## 1 MMP-9 的特性

### 1.1 来源

MMP-9 主要表达于单核-巨噬细胞系统。目前认为,根据巨噬细胞(macrophages, M)表面受体、表达炎症因子差异及作用不同,可分为 M1、M2 巨噬细胞,即促炎巨噬细胞、抗炎巨噬细胞,前者为表达

[收稿日期] 2015-11-02

[修回日期] 2015-12-30

[基金项目] 广东省佛山市科技发展专项(2009025,2011AA100473)

[作者简介] 童辉煜,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化与冠心病基础与临床, E-mail 为 412229538@qq.com。黄裕立,副主任医师,博士,研究方向为冠心病综合诊治和干细胞在心血管疾病中的应用基础研究, E-mail 为 hyuli821@163.com。通讯作者胡允兆,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病的介入治疗, E-mail 为 hyz.4406@medmail.com.cn。

MMP-9 的主要细胞<sup>[5]</sup>。一般情况下,血液中单核细胞低水平表达 MMP-9;而在氧化应激刺激下,单核巨噬细胞浸润血管壁衍变为巨噬细胞,产生大量的炎症介质,其中前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)起到重要作用,其作用于前列腺素 E 受体 4 (prostaglandin E receptor 4, EP4),活化腺苷酸环化酶,产生 cAMP,从转录水平上调 MMP-9 表达,导致自身产生大量 MMP-9<sup>[6]</sup>。此外,正常情况下,血管内皮细胞、平滑肌细胞、T 淋巴细胞中 MMP-9 表达量极少,而在炎症因子、生长因子和氧化应激作用下其表达量上升。

## 1.2 分子结构

根据基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的基本结构及对底物的特异性,MMP 超家族可分为五类:胶原蛋白酶类、明胶酶类、基质降解酶类、基质溶解素、膜型基质金属蛋白酶以其他类 MMP<sup>[7]</sup>。所有的 MMP 都有下列功能特征:(1)以酶原形式分泌;(2)激活位点含  $Zn^{2+}$ ;(3)需要  $Ca^{2+}$  维持其稳定性;(4)活化后能降解一种或数种 ECM 成分;(5)能被内源性金属蛋白酶组织抑制因子抑制。

MMP-9 又称明胶酶 B,相对分子量为 92 kDa,由 N-端的信号肽、前肽结构域、催化结构域、铰链区及 C-端的血色素结合蛋白样结构域组成;经蛋白水解酶水解前肽结构中含半胱氨酸的保守序列后,成为活化的 MMP-9,其主要降解底物为 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、弹性蛋白。

MMP-9 的基因转录过程受到促炎因子和抗炎因子的双重调控,如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、LPS 等促炎因子可上调 MMP-9 表达;IL-4、IL-10、IFN- $\gamma$  等抗炎因子可抑制 MMP-9 表达<sup>[8]</sup>。

## 2 MMP-9 在 As 中作用

### 2.1 MMP-9 与 As 发生

血管内皮细胞损伤是引起 As 的发生的重要始动环节,损伤包括形态的改变及功能的失调。吸烟、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、氧化应激、感染等因素可引起内皮细胞损伤。正常情况下,血管内皮细胞与基底膜结合紧密,构成血管壁的机械屏障。然而,MMP-9 具有很强降解基底膜成分的活性,可以使血管内皮的通透性增加,有利于脂质、炎症细胞等分子进入血管壁。低密度脂蛋白进入内皮下间隙,经氧化作用生成 ox-LDL,一方面可进一步增加血管壁的通透

性,有利于血小板与血管壁的糖蛋白 IIb/IIIa 受体结合,使血管内皮活化并产生黏附因子及趋化因子,另一方面可诱导内皮细胞分泌 MMP-9;血管内皮的活化及其通透性增加,有利于炎症细胞浸润,分泌炎症介质,加重炎症反应,进一步损伤血管内皮细胞<sup>[9]</sup>。

TNF- $\alpha$  作为一种重要的炎症介质,参与了 As 发生。Ma 等<sup>[10]</sup>研究发现,TNF- $\alpha$  可通过 ERK1/2、JNK 信号途径,活化 NF- $\kappa$ B,上调冠状动脉内皮细胞 MMP-9 表达,而丹酚酸 B,具有抗氧化、抗 As 作用,可降低 ERK1/2、JNK 磷酸化水平,下调 MMP-9 表达。此外,一氧化氮可通过减少超氧化物的产生来抑制 MMP-9 表达及其活性。内皮细胞受损后,合成一氧化氮的能力下降,不利于抑制 MMP-9 的活性。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的迁移、增殖是早期 As 特征之一,在纤维帽形成中起到重要作用。正常动脉内膜不存在 VSMC,其位于血管中膜,周围被 ECM 包围,ECM 与 VSMC 接触,可使 VSMC 处于收缩型,限制其活动,使 VSMC 处于静止状态。ECM 尤其是基底膜是 VSMC 迁移必须克服的机械屏障。MMP-9 可以降解 VSMC 周围的基底膜,使收缩型 VSMC 转变为具有迁移和增殖能力的合成型 VSMC。在 As 早期,血管受损后,内皮细胞、VSMC、巨噬细胞等合成、分泌 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、IL-1 等因子,这些因子一方面可刺激 VSMC 表达 MMP-9,降解 ECM,以利于 VSMC 向内膜迁移和增殖,另一方面,随着 As 发展,可刺激合成型 VSMC 合成和释放大量 ECM。

Grigoryan 等<sup>[11]</sup>发现 MMP-9 在腹主动脉粥样斑块中表达明显增加。Zorina 等<sup>[12]</sup>发现缺乏 MMP-9 表达的小鼠的 VSMC 迁移能力下降,提示 MMP-9 的活性是 VSMC 迁移的必要条件。研究发现,MMP-9 启动子区有多种转录因子的结合位点,其中 NF- $\kappa$ B、AP-1 对 MMP-9 转录活性尤为重要<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  可通过 NF- $\kappa$ B/AP-1 信号途径上调 VSMC 表达 MMP-9;然而,沉默信息调节因子 1(silence information regulator 1, Sirt1),是一种依赖烟酰胺腺嘌呤的组蛋白去乙酰化酶,可被 TNF- $\alpha$  诱导产生,Sirt1 可通过与 c-Jun/c-Fos 相互作用,降低其乙酰化水平,抑制 AP-1 的转录活性,从而抑制 VSMC 中 MMP-9 表达与活性,最终抑制 VSMC 的迁移<sup>[14]</sup>。此外,TGF- $\beta$  是调节纤维化的关键因子,具有调控 VSMC 增殖及表型转化的作用<sup>[15]</sup>。Lemaitre 等<sup>[16]</sup>发现转 MMP-9 基因的小鼠血管壁胶原含量较对照组明显增加,而且其 TGF- $\beta$  含量明显增加,推断 MMP-9 可能通过

活化 TGF-β 来增加 ECM 的沉积。

上述研究提示,在 As 发生的早期,MMP-9 主要通过降解基底膜周围的 ECM 及活化 TGF-β,促进 VSMC 迁移和增殖,而 VSMC 中 MMP-9 的表达受到多种因子调控。然而,随着 As 的发展,VSMC 可合成和分泌大量的 ECM,后者构成了粥样斑块纤维帽的主要成分,具有稳定斑块的作用。

2.2 MMP-9 与不稳定粥样斑块形成

MMP 与不稳定粥样斑块形成密切相关<sup>[17]</sup>。MMP 介导的 ECM 重塑可促使 As 进展。Wagsater 等<sup>[18]</sup>通过构建与人类 As 相似的 Ldlr<sup>-/-</sup> Apob<sup>100/100</sup> 大鼠动脉模型观察粥样斑块内 MMP 表达变化,他们发现动脉斑块内主要表达 MMP-2、MMP-9,而且随斑块的进展,其含量逐渐增加。然而,随着 As 的进展,MMP-9 降解纤维帽 ECM,使纤维帽变薄,导致不稳定斑块形成、斑块破裂。研究发现,急性冠脉综合征患者的血浆 MMP-9 水平显著高于稳定型心绞痛以及正常对照组,而在急性冠状动脉综合征亚组中,ST 段抬高型心肌梗死患者的血浆 MMP-9 水平最高,非 ST 段抬高型心肌梗死次之,不稳定型心绞痛最低<sup>[19]</sup>。众所周知,他汀类药可稳定斑块,有研究提示他汀类药可使巨噬细胞表达 MMP-9 减少,可能通过 PGE2 途径介导下调 MMP-9 的表达<sup>[20]</sup>。此外,Egerai 等<sup>[21]</sup>也验证了 PGE2 介导 MMP-9 表达的信号通路。

近年来,研究发现细胞凋亡可能参与不稳定斑块形成以及斑块破裂,特别是 VSMC 的凋亡<sup>[22]</sup>。破裂斑块中 VSMC 较稳定斑块中 VSMC 的凋亡数量多,提示 VSMC 的凋亡可能促进斑块不稳定、破裂<sup>[23]</sup>。Stintzing 等<sup>[24]</sup>发现细胞凋亡与颈动脉不稳定斑块过度表达 MMP-9 有关。虽然 MMP-9 可以下调 VSMC 表面 TNF 受体表达,但是晚期斑块 MMP-9 与金属蛋白酶组织抑制因子 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase -3, TIMP-3) 失衡,后者可以抑制 MMP-9 介导下调 TNF 受体表达途径,使 TNF 受体表达增加,该过程可能通过 TNF 超家族中的 Fas-FasL 途径介导 VSMC 凋亡<sup>[25-26]</sup>。

越来越多的证据表明,MMP-9 在 As 发生发展、血管重构中扮演双重角色<sup>[27]</sup>。MMP-9 主要通过降解 ECM,增加血管内皮通透性,刺激 VSMC 迁移和增殖,VSMC 产生和分泌大量 ECM,形成纤维帽;随着 As 发展,MMP-9 的表达明显增加,降解大量 ECM,并影响 VSMC 凋亡,使斑块不稳定及破裂(见图 1)。ECM 的合成与降解平衡受周围微环境、炎

症介质调控,并与 MMP-9 基因多态性有关<sup>[6, 28-29]</sup>。

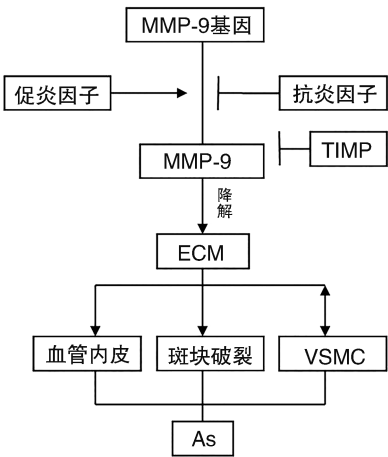


图 1. MMP-9 在 As 中的作用机制  
Figure 1. Mechanism of action of MMP-9 in atherosclerosis

3 MMP-9 在 AMI 中作用

3.1 MMP-9 与 AMI 的发生

研究表明,超过 50% 的急性冠状动脉综合征患者的冠脉狭窄程度<50%,其发生的共同病理生理基础为不稳定斑块形成、斑块破裂及继发血栓形成<sup>[30]</sup>。MMP-9 既可以刺激 VSMC 增殖,合成 ECM,又可以降解纤维帽的 ECM,因此,ECM 的合成与降解平衡与斑块稳定性密切相关。AMI 患者血浆 MMP-9 浓度较非冠心病组明显升高,血浆 MMP-9 浓度升高有助于判断斑块的稳定性<sup>[19]</sup>。Tan 等<sup>[31]</sup>研究发现 MMP-9、MCP-1 与颈动脉粥样硬化严重程度相关,他们通过使用多项逻辑回归模型分析血浆 MMP-9、MCP-1 浓度与颈动脉斑块积分、斑块稳定性及内膜中层厚度关系,表明了 MMP-9 以浓度依赖方式与斑块积分、斑块不稳定性正相关,然而,MCP-1 与内膜中层厚度有关,与斑块积分、斑块稳定性无关,提示 MMP-9 有助于辨别斑块的稳定性及预测心血管事件的发生,有望成为预测心血管事件的血浆标志物。

然而,MMP-9 的表达无组织器官特异性,急慢性感染、恶性肿瘤、自身免疫病等可导致血浆 MMP-9 升高<sup>[32-34]</sup>。因此,MMP-9 的临床预测价值仍需前瞻性研究进一步证实。

3.2 MMP-9 与心肌梗死后心脏重塑

心肌梗死后心脏重塑是慢性心力衰竭重要发病机制之一,严重影响病人日常生活。研究表明,MMP-9 与心肌梗死后心脏重塑密切相关,可能通过



介导 ECM 合成与降解导致心脏重塑。Ducharme 等<sup>[35]</sup>发现 AMI 大鼠模型的 MMP-9 表达明显增加,并持续到梗死后 15 天,同时发现剔除 MMP-9 基因的心肌梗死大鼠组的 MMP-9 表达较野生组明显减少,胶原含量较低,并且通过二维超声心动图分别评估两组大鼠心肌梗死后 4 天、8 天、15 天后的心脏收缩末、舒张末内径,发现剔除 MMP-9 基因组的收缩末、舒张末内径均较野生组小,差异有统计学意义,提示 MMP-9 与心肌梗死后早期心室重塑、心力衰竭有关,但与心肌梗死晚期心室重构尚未明确。然而,近来有一项研究发现,与野生组对比,转人 MMP-9 基因小鼠过度表达 MMP-9 可减少小鼠心肌梗死后 5 天梗死区域炎症介质表达,限制 ECM 的合成,提高心肌梗死后左心室射血分数<sup>[36]</sup>。虽然上述两项研究结果有所冲突,但都提示了 MMP-9 参与心肌梗死后心脏重塑,具体分子机制仍需进一步研究。

MMP-9 作为判断心肌梗死后心室重构、心力衰竭的近期标志物,目前改善心力衰竭预后的药物,如醛固酮拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ -受体阻断剂均可降低 MMP-9 水平<sup>[37]</sup>。

#### 4 小结与展望

目前,无论动物实验还是临床研究都充分证实了 MMP-9 在 As 的发生发展中扮演着双重作用。MMP-9 通过介导 ECM 的合成与降解,参与心肌梗死后心脏重塑,有望成为预测斑块稳定性、心脏重塑血清标志物。但是,仍尚存在下列问题有待进一步的探索:①需要大规模前瞻性研究证实 MMP-9 具有预测心血管事件价值;②MMP-9 介导 As 进展、心肌梗死后心脏重塑分子机制尚未完全明确;总之, MMP-9 在 As 中的研究取得了长足进步,可能成为 As 防治的新靶点。

#### [参考文献]

- [1] Lina B, Robert F, Gemma V. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(Suppl1): S34-S42.
- [2] Ketelhuth DF, Back M. The role of matrix metalloproteinases in atherothrombosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2011, 13(2): 162-169.
- [3] Yonggang M, Andriy Y, Michael E, et al. Using plasma matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 to predict future cardiovascular events in subjects with carotid atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 231-233.
- [4] Deleon-Pennell KY, Altara R, Yabluchanskiy A, et al. The circular relationship between matrix metalloproteinase-9 and inflammation following myocardial infarction [J]. *IUBMB Life*, 2015, 67(8): 611-618.
- [5] Sharon D, Harry VG, Allison AE. Macrophage diversity in renal injury and repair [J]. *Clin Invest*, 2008(11), 118: 3 522-530.
- [6] Newby AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12): 2 108-114.
- [7] Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of matrix metalloproteinases on atherosclerosis [J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(4): 442-453.
- [8] 石健, 候静波. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化关系研究新进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(1): 25-27.
- [9] 丛晓强, 猛晓萍, 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.
- [10] Ma L, Guan Y, Du Z. Salvianolic acid B down-regulates matrix metalloproteinase-9 activity and expression in tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced human coronary artery endothelial cells [J]. *Chinese Medical Journal*, 2015, 128(19): 2 658-663.
- [11] Grigoryan A, Dimitrova A, Betova T, et al. Expressional changes of matrix metalloproteinases -2 and -9 in abdominal aorta in patients with atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(Suppl1): S86-S87.
- [12] Zorina S, Chad J, Denis G, et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling [J]. *Circulation Research*, 2002, 91(9): 852-859.
- [13] Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(1): 19-26.
- [14] 张慧娜. Sirt1 对血管平滑肌细胞迁移的影响及分子机制研究 [D]. 中国北京: 中国协和医科大学, 2008; 9-69.
- [15] 胡艺琼, 刘先哲. 转化生长因子  $\beta$  对动脉粥样硬化中血管平滑肌细胞的作用及其影响 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(1): 167-169.
- [16] Lemaitre V, Kim HE, Forney-Prescott M, et al. Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 modulates collagen deposition in a mouse model of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(1): 107-112.
- [17] Toutouzas K, Synetos A, Nikolaou C, et al. Matrix metalloproteinases and vulnerable atheromatous plaque [J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(10): 1 166-180.

- [18] Wagsater D, Zhu C, Björkegren J, et al. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the Ldlr(-/-) Apob(100/100) mouse[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(2): 247-253.
- [19] 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.
- [20] Gomez-Hernandez A, Sanchez-Galan E, Ortego M, et al. Effect of intensive atorvastatin therapy on prostaglandin E2 levels and metalloproteinase-9 activity in the plasma of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(1): 12-18.
- [21] Egerai S, Alessia N, Marika M, et al. Hydroxytyrosol suppresses MMP-9 and COX-2 activity and expression in activated human monocytes via PKC $\alpha$  and PKC $\beta$ 1 inhibition[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 17-24.
- [22] Van Vré EA, Ait-Oufella H, Tedgui A, et al. Apoptotic cell death and efferocytosis in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 887-893.
- [23] Martin RB, Gerard IE, Stephen MS, et al. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques[J]. *Clin Invest*, 1995, 95(5): 2 266-274.
- [24] Stintzing S, Heuschmann P, Barbera L, et al. Overexpression of MMP9 and tissue factor in unstable carotid plaques associated with Chlamydia pneumoniae, inflammation, and apoptosis[J]. *Ann Vasc Surg*, 2005, 19(3): 310-319.
- [25] Toutouzas K, Synetos A, Nikolaou C, et al. Matrix metalloproteinases and vulnerable atheromatous plaque[J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(10): 1 166-180.
- [26] Boyle JJ, Bowyer DE, Weissberg PL, et al. Human blood-derived macrophages induce apoptosis in human plaque-derived vascular smooth muscle cells by Fas-ligand/Fas interactions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(9): 1 402-407.
- [27] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 1-31.
- [28] Wu H, Bai X, Chen D, et al. Association of Genetic Polymorphisms in Matrix Metalloproteinase-9 and Coronary Artery Disease[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(9): 707-712.
- [29] Silvello D, Narvaes LB, Albuquerque LC, et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability[J]. *Biomarkers*, 2014, 19(1): 49-55.
- [30] Domenico C, Francesco C, Antonino B, et al. Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris, and in acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76(4): 215-219.
- [31] Tan C, Liu Y, Li W, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 199-203.
- [32] Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Batzios S, et al. Acute exacerbations of COPD are associated with significant activation of matrix metalloproteinase 9 irrespectively of airway obstruction, emphysema and infection[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 1-12.
- [33] Liu N, Huang J, Sun S, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor are increased in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 6 495-501.
- [34] Pasquale A, M, Hamed A, Laura R, et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(1): 62-71.
- [35] Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(1): 55-62.
- [36] Zamilpa R, Ibarra J, de Castro Bras LE, et al. Transgenic overexpression of matrix metalloproteinase-9 in macrophages attenuates the inflammatory response and improves left ventricular function post-myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(5): 599-608.
- [37] Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(1): 32-40.

(此文编辑 李小玲)