

基质金属蛋白酶及抑制剂影响细胞外基质代谢参与慢性鼻-鼻窦炎组织重塑的机制研究

周梦夏, 孙作珩, 查旭东, 刘环海

(第二军医大学长征医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200003)

摘要: 组织重塑是慢性鼻-鼻窦炎(CRS)发病机制的主要因素,细胞外基质(ECM)生成与降解紊乱是组织重塑的重要特征。在两种不同表型CRS伴息肉(CRSwNP)和不伴息肉(CRSsNP)中,组织重塑所涉及的病理生理机制并不相同。基质金属蛋白酶(MMPs)可降解ECM大部分成分,其与内源性组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的平衡是ECM代谢的主要决定因素,二者的比例失衡将通过影响ECM代谢参与CRS组织重塑过程,促进CRS疾病进展,为CRS预后评估及药物治疗靶点提供理论基础。

关键词:慢性鼻-鼻窦炎;基质金属蛋白酶;组织重塑;细胞外基质
中图分类号:R765.4

Advances in the mechanism of matrix metalloproteinases and inhibitors affecting extracellular matrix metabolism and participating in CRS tissue remodeling

ZHOU Mengxia, SUN Zuoheng, CHA Xudong, LIU Huanhai

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Abstract: Tissue remodeling is a major factor in the pathogenesis of CRS (Chronic Rhinosinusitis, CRS). The generation and degradation disorder of extracellular matrix (ECM) is an important feature of CRS tissue remodeling. The pathophysiological mechanisms involved in tissue remodeling were different between the two phenotypic CRS with and without polyps (CRSwNP) and CRSsNP. Matrix metalloproteinases (MMPs) can degrade most components of ECM. MMPs. And the balance between MMPs and TIMPs (tissue metalloproteinase inhibitors, TIMPs) of endogenous inhibitors is a major determinant of ECM metabolism. Their imbalance will be involved in the mechanism of CRS tissue remodeling by influencing ECM metabolism, which will promote the progression of CRS disease. It will provide a theoretical basis for CRS prognosis evaluation and drug therapeutic targets.

Keywords: CRS; MMPs; Tissue remodeling; Extracellular matrix

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻咽喉科常见疾病之一,鼻腔和鼻窦黏膜的慢性炎症会引起患者鼻塞、黏液或黏脓性鼻涕、嗅觉减退或丧失及头痛等症状^[1],影响人群超过15%,给社会经济带来较大负担^[2]。CRS致病因素多、异质性强,信号通路涉及广、基因调控复杂^[3]。近年研究发现,鼻腔黏膜组织重塑对CRS疾病发生及病理进展发挥重要作用^[4]。上皮损伤、基底膜增厚、细胞外基质代谢异常、杯状细胞化生及新生血管形成是气道黏膜组织重塑的特征性表现。基于是否伴发鼻息肉,其被分为伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)及不伴鼻息肉鼻窦炎(CRS without nasal polyps, CRSsNP)两个表型。其中CRSwNP以白蛋白沉积、组织水肿、假性囊肿形成等为特征^[3];CRSsNP

基金项目:国家自然科学基金(81870702)。
第一作者简介:周梦夏,男,在读硕士研究生,主治医师。
通信作者:刘环海,Email:liuhuanhaiok@sina.com

以基底膜增厚、纤维化严重、杯状细胞增生等为特征。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成与降解紊乱与上述两种表型的差异密切相关,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是降解ECM的主要内源性蛋白,其与组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)可通过影响ECM异常代谢参与CRS组织重塑过程^[5]。本文将对机体内MMPs及TIMPs表达异常影响ECM生成与降解平衡参与CRS组织重塑的机制研究进行综述。

1 MMPs与TIMPs的生物学结构与功能

1.1 MMPs的生物结构

人体内,MMPs家族由23种结构相关的锌依赖性内肽酶组成,可降解细胞外基质和基底膜的大多成分^[6]。其通常由前域、催化域、铰链域与凝血蛋白域组成。根据底物特异性、序列相似性及区域组织分为6个主要亚科:胶原酶、明胶酶、基质蛋白酶、膜型基质金属蛋白酶、母系蛋白酶和其他MMPs。其中,MMP-1(胶原酶)是于1962年由Gross等^[7]在蝌蚪尾巴自动吸收实验中最早发现的MMPs家族之一。除MMP-23外^[8],其余MMPs皆依靠前肽中半胱氨酸开关序列(PRCGXPD)维持其非活性酶原形式。

1.2 MMPs的激活与生物学功能

MMPs可被体内蛋白酶激活,也可在体外被化学试剂激活,低pH及热处理都会促进其活化。其中细胞内激活途径与部分MMPs的前肽C端中附有弗林蛋白酶识别序列KX(R/K)R相关^[9];此外,当其以非活性酶原形式从胞内分泌出后,可在细胞膜或胞体外失去10-kDa前肽后被激活^[6],这种激活是由蛋白酶或活性氧通过不同的途径介导的,但半胱氨酸残基与锌离子的相互作用,使前肽被去除是MMPs在胞体外被激活的共同特征。ECM不仅起到细胞外支架作用,其内含许多生物活性因子,尚可作为细胞间信息传递及生物反应的主要场所^[10]。因此MMPs降解ECM不仅可改变组织结构,更可影响到细胞间的生物学行为,从而对疾病进展起到相应作用。

1.3 TIMPs对MMPs的抑制作用

TIMPs是组织内主要的内源性MMPs抑制剂,主要有4种亚型(TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4)并与MMPs以1:1的比例发挥作用。TIMPs整体呈楔形存在,可直接与MMPs的活性间隙结合发挥效应,其N端和C端结构域分别由125和65个氨基酸构成,每个氨基酸都包含3个保守的二硫键,其中

N端结构域单独单元折叠是发挥抑制MMPs效应的主要结构^[11]。当组织内TIMPs与MMPs含量比例失衡后,可导致ECM中胶原蛋白过度沉积加重组织纤维化进展或使ECM中胶原蛋白溶解过多促进组织水肿形成^[5]。此外,TIMPs对促凋亡或抗凋亡活性、促进细胞生长、降低肿瘤细胞生长中都可发挥一定作用^[6]。

2 MMPs对CRS组织重塑的影响

MMPs除可降解ECM外,在呼吸道疾病中还承担抗炎作用,并已得到证实^[12]。基于MMPs功能的多样性及CRS组织重塑过程的差异性,不同种类的MMPs在CRS两种亚型中所发挥的作用并不一致。随着MMPs的表达,MMPs/TIMPs摩尔比是评估MMPs功能的重要标准,二者的平衡对调节结缔组织破坏和免疫反应至关重要。

2.1 MMPs/TIMPs升高促进ECM降解参与CRSwNP组织重塑过程

CRSwNP患者的组织重塑过程以假性囊肿形成、ECM降解明显,白蛋白沉积、组织水肿为主要特征。MMP-1在鼻息肉中显著表达,超过TIMP-1水平^[13],使MMPs/TIMPs摩尔比升高,包括存在于基质疏松区域周围的浆细胞、成纤维细胞和内皮细胞在内的免疫细胞中,表明MMP-1促进了细胞外基质的降解;同时MMP-1的升高还可能与鼻息肉形成有关^[14]。而MMPs/TIMPs比例的失衡很可能与IL-33蛋白的表达相关,IL-33的过表达可显著抑制TIMP-1而增加MMP-2和MMP-9的浓度^[15]。在Wang等^[16]研究中认为MMP-9基因多态性在增加中国人患CRSwNP的风险方面起到重要作用。相比之下,在台湾人群中,MMP-2基因多态性与CRSwNP的易感性无显著相关^[17]。此外,有研究表明MMP-9不仅影响着黏膜的组织重塑,更参与了嗜酸性CRSwNP骨质的重塑,促进骨炎的形成^[18]。但在CRSwNP患者组织重塑过程中,MMPs并不是全程发挥着促进CRS疾病进展的作用。在Watelet等^[19]研究中发现,鼻息肉患者中假性囊肿内可见较为集中的MMP-9阳性炎性细胞,但这一现象只被观察于创面前缘细胞内,因此在鼻息肉上皮中MMP-9很可能发挥的是正常的修复功能,而不是病理过程。

2.2 MMPs/TIMPs降低导致ECM沉淀参与CRSSNP组织重塑过程

CRSSNP患者的组织重塑以胶原蛋白过度沉

积、纤维化严重为特征。CRSsNP 中 TIMP-1 上调, MMP-9 表达无变化,导致 MMP-9/TIMP-1 下降,可解释该亚群患者鼻腔黏膜显著纤维化的特点^[19]。TIMP-1 在 CRSsNP 中的显著升高在伯铭羽等^[20]研究中也提出,但其并未探讨 MMP-9/TIMP-1 的比例变化。此外,在 Li 等^[21]研究中发现,CRSwNP 和 CRSsNP 患者中的 MMP-7 和 MMP-9 的浓度没有显著性差异,两者均较健康组对照组显著升高,但 CRSsNP 患者中 TIMP-1、TIMP-4 及胶原蛋白的浓度显著升高,这亦可解释 CRSsNP 患者纤维化严重的原因。

3 MMPs 与 CRS 临床表现及治疗和预后的相关性

虽然 MMPs 与 TIMPs 的表达失衡对 ECM 的生成与降解存在一定作用,并影响着 CRS 组织重塑过程,但尚不能证实 MMPs 的异常表达可对患者临床表现产生直接影响。在 CRSwNP 和对照组的组织样本研究^[22]中,发现 CRSwNP 组的 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 的转录表达水平明显高于对照组,但与其与患者鼻窦部 CT 中窦腔扩张程度无显著相关性。这亦证实了先前关于 MMP-2 和 MMP-9 表达强度与 CRSwNP 患者内镜学及放射学下组织改变严重程度无关的报道^[23]。此外,MMPs 亦有望成为 CRS 临床预后相关的预测因素。Muluk 等^[24]研究发现,鼻窦手术后 ECM 中 MMP-9 的升高与患者较差的预后质量相关。这一类似结论在后续 Van 等^[25]研究中也提出,多西环素等四环素衍生物是 MMPs 的抑制剂,在常规剂量是可发挥全身抗炎作用,其在双盲随机安慰剂对照试验中发现,多西环素可显著降低鼻腔内 MMP-9 的水平,并减少息肉的大小,但甲泼尼龙治疗方法未改变 MMP-9 的水平。此外,在另一组多西环素干扰实验中发现,MMP-5 稍有下降,但并不显著^[26]。在使用聚乙双胍治疗干扰实验中,通过嗜酸细胞活化趋化因子-3 影响嗜酸性粒细胞的趋化过程,但似乎并不能使升高的 MMP-9 水平恢复至正常化^[27],但可使 MMP-1 及 MMP-2 的表达降低^[13]。所以有望将 MMPs 相关指标与 CRS 临床预后情况相关联,但还需不断证实补充。在疾病复发方面,与对照组相比,复发性鼻息肉和非复发性鼻息肉的腺体中 MMP-9 的表达均显著增强。此外,仅复发性鼻息肉与健康对照组相比,表面上皮 MMP-2 的阳性表达明显增加,但复发性鼻息肉与非复发性鼻息肉间 MMP-9 和 MMP-2 的表达无明显差异^[28],即

暂时无法根据 MMPs 来评判病情的复发情况。

4 结语

目前,关于上气道组织重塑机制研究对 CRS 临床治疗方面并无显著贡献,但基于对哮喘组织重塑机制研究的经验,部分学者认为应根据 CRS 组织重塑模式的不同改进对 CRS 的临床分级分类,更有利于 CRS 的疾病认知和临床治疗。MMPs 与 TIMPs 在息肉样和非息肉样 CRS 中的表达存在差异,但也正和 CRS 两种类型的组织重塑过程中病理生理机制不同相对应。MMPs 在慢性呼吸道疾病中发挥重要作用,但其在疾病发病机制中的具体功能尚不清楚,且当前对 CRS 中 MMPs 的了解较为有限,还需要更多的研究证明其在 CRS 组织重塑中发挥的具体作用,以便后续将 MMPs 作为评估预后的临床工具及为新的治疗方法提供参考方向。

参考文献:

[1] Bhandarkar ND, Sautter NB, Kennedy DW, et al. Osteitis in chronic rhinosinusitis: a review of the literature[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2013, 3(5): 355 - 363.

[2] Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Laryngoscope, 2013, 123(1): 57 - 63.

[3] Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol. 2011, 128(4): 728 - 732.

[4] Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling[J]. Allergy, 2012, 67(10): 1193 - 1202.

[5] Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011, 11(1): 8 - 11.

[6] Todd JL, Vinisko R, Liu Y, et al. Circulating matrix metalloproteinases and tissue metalloproteinase inhibitors in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the multicenter IPF-PRO Registry cohort[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 64.

[7] Buckley JJ, Jessen JR. Matrix metalloproteinase function in non-mammalian model organisms[J]. Front Biosci (Schol Ed), 2015, 7: 168 - 183.

[8] Preshaw PM, Taylor JJ, Jaedicke KM, et al. Treatment of periodontitis reduces systemic inflammation in type 2 diabetes[J]. J Clin Periodontol, 2020, 47(6): 737 - 746.

[9] Lohi J, Wilson CL, Roby JD, et al. Epilysin, a novel human matrix metalloproteinase (MMP-28) expressed in testis and keratinocytes and in response to injury[J]. J Biol Chem, 2001, 276

- (13): 10134 – 10144.
- [10] de Jong JM, Wang P, Oomkens M et al. Remodeling of the interstitial extracellular matrix in white matter multiple sclerosis lesions: Implications for remyelination (failure) [J]. J Neurosci Res, 2020, undefined(undefined): undefined.
- [11] Islam S, Chuensirikulchai K, Khummuang S, et al. Accumulation of versican facilitates wound healing: Implication of its initial ADAMTS-cleavage site[J]. Matrix Biol, 2020, 87: 77 – 93.
- [12] Geng L, Chen Z, Ren H, et al. Effects of an early intervention using human amniotic epithelial cells in a COPD rat model [J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(11): 1027 – 1033.
- [13] Um JY, Lee SA, Park JH, et al. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase on cell migration, matrix contraction, and matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-2 production in nasal polyp-derived fibroblasts [J]. Am J Rhinol Allergy, 2017, 31(6): 357 – 363.
- [14] Homma T, Kato A, Sakashita M, et al. Potential Involvement of the Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Epiregulin and Matrix Metalloproteinase-1 in Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 57(3): 334 – 345.
- [15] Kim DK, Jin HR, Eun KM, et al. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis [J]. Thorax, 2017, 72(7): 635 – 645.
- [16] Wang LF, Chien CY, Tai CF, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis [J]. BMC Med Genet. 2010, 11(1): 85 – 85.
- [17] Park SK, Jin SY, Yeon SH, et al. Role of Toll-like receptor 9 signaling on activation of nasal polyp-derived fibroblasts and its association with nasal polygenesis [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(9): 1001 – 1012.
- [18] de Borja Callejas F, Picado C, Martínez-Antón A, et al. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis [J]. Am J Rhinol Allergy, 2013, 27(3): 69 – 74.
- [19] Watelet JB, Bachert C, Claeys C, et al. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis [J]. Allergy, 2004, 59(1): 54 – 60.
- [20] 伯铭羽, 王向东, 王鸿, 等. 重塑相关因子在慢性鼻窦炎的表达 [J]. 首都医科大学学报. 2013, 34(6): 785 – 789.
- [21] Li X, Meng J, Qiao X, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(5): 1061 – 1068.
- [22] Malinsky RR, Valera FC, Cavallari FE, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinusal extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(4): 1345 – 1348.
- [23] Wang LF, Chien CY, Chiang FY, et al. Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. Am J Rhinol Allergy, 2012, 26(1): 1 – 4.
- [24] Muluk NB, Arikan OK, Atasoy P et al. The role of MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in the pathogenesis of nasal polyps: Immunohistochemical assessment at eight different levels in the epithelial, subepithelial, and deep layers of the mucosa [J]. Ear Nose Throat J, 2015, 94(4 – 5): E1 – 13.
- [25] Van ZT, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline; two different approaches to treat nasal polyps [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(5): 1069 – 1076.
- [26] Sommer JU, Schultz JD, Grossbaier J, et al. In vitro effects of doxycycline on inflammatory cytokines and gelatinases in chronic rhinosinusitis [J]. In Vivo, 2012, 26(3): 369 – 374.
- [27] Birk R, Grossbaier J, Aderhold C, et al. Anti-inflammatory effects of polihexanide and polyethylene glycol in an in vitro study in chronic rhinosinusitis [J]. In Vivo, 2014, 28(4): 489 – 494.
- [28] Wang LF, Chien CY, Chiang FY, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(1): 26 – 31.

(收稿日期:2020 – 02 – 12)

本文引用格式:周梦夏,孙作珩,查旭东,等. 基质金属蛋白酶及抑制剂影响细胞外基质代谢参与慢性鼻-鼻窦炎组织重塑的机制研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(6): 717 – 720. DOI: 10.11798/j. issn. 1007 – 1520. 202006025

Cite this article as:ZHOU Mengxia, SUN Zuoheng, CHA Xudong, et al. Advances in the mechanism of matrix metalloproteinases and inhibitors affecting extracellular matrix metabolism and participating in CRS tissue remodeling [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020, 26(6): 717 – 720. DOI:10.11798/j. issn. 1007 – 1520. 202006025