

核素标记基质金属蛋白酶抑制剂在动脉粥样硬化斑块显像中的研究进展

呼岩 程登峰 石洪成

复旦大学附属中山医院核医学科、上海市影像医学研究所、复旦大学核医学研究所
200032

通信作者:石洪成, Email: shi.hongcheng@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 动脉粥样硬化(AS)易损斑块破裂可导致急性心血管病事件。基质金属蛋白酶(MMP)在AS斑块破裂的病理过程中有重要作用,MMP通过降解AS斑块的细胞外基质,使纤维帽变薄,导致斑块破裂,引发心肌缺血或梗死。基质金属蛋白酶抑制剂(MMPI)可特异性结合MMP,抑制MMP活性。核医学分子影像可通过构建靶向MMP的分子探针从分子水平对不稳定性斑块进行检测和评价,研究斑块的生物学特性和监测药物疗效。笔者就核素标记MMPI在AS斑块显像中的研究进展进行综述。

【关键词】 动脉粥样硬化性;放射性核素显像;基质金属蛋白酶类;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(8167070139)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.014

Development of nuclide targeted matrix metalloproteinase inhibitors in atherosclerotic plaque imaging

Hu Yan, Cheng Dengfeng, Shi Hongcheng

Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Institute of Medical Imaging; Institute of Nuclear Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shi Hongcheng, Email: shi.hongcheng@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Atherosclerotic vulnerable plaques may cause acute cardiovascular events. Matrix metalloproteinase (MMP) plays an important role in the pathological process of high-risk plaques. It degrades the extracellular matrix of atherosclerotic plaque, thus making the fibrous cap thinner and the plaque more vulnerable, which lead to rupture. MMP inhibitors (MMPI) can specially bind MMP and inhibit its activity. Taking MMP as the target, nuclear medical imaging can identify and evaluate the unstable plaque in molecular level, and can also be used to explore the biological characteristics of plaque, as well as to monitor drug efficiency. This review summarizes the development of nuclide targeted MMPI in atherosclerotic plaque imaging.

【Key words】 Plaque, atherosclerotic; Radionuclide imaging; Matrix metalloproteinases; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (8167070139)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.014

冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病最重要的诱发因素,其中易损斑块破裂可导致急性心血管病事件^[1]。随着人们对AS认识的不断深入,越来越多的研究以基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)作为AS模型的研究靶点,采用不同核素(如¹¹¹In、⁹⁹Tc^m、¹²³I、¹²⁴I、¹⁸F等)标记其抑制剂进行显像^[2-5]。MMP是由巨噬细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等分泌的锌离子依赖性肽链内切酶,能够降解细胞外基质^[6],参与机体内许多病理生理学过程,如胚胎发育、血管新生、骨重塑、伤口愈合、细胞凋亡、关节炎、纤维化、肿瘤生长及转移、AS等^[7-8]。根据酶的初级结构、在细胞中的分布及底物不同,可将MMP分为胶原酶(MMP-1, MMP-8, MMP-13)、明胶酶(MMP-2, MMP-9)、间质溶解素(MMP-3, MMP-10, MMP-11)、基质溶解素(MMP-7, MMP-26)、膜型MMP(membrane-type MMP, MT-MMP)和其他^[9-10]。MMP通过促进基质降解、血管生成、白细胞浸润和凋亡增加

斑块破裂风险^[10-11]。1项对8090名健康人的队列研究显示,在10年的随访期内,发生心血管病事件者血清MMP-7和MMP-8浓度明显升高^[12];Pussinen等^[13]发现血浆MMP-8水平的升高与斑块的不稳定性有关;Müller等^[14]则发现MMP-1、MMP-9、MMP-12和MMP-14在不稳定斑块中表达增高。因此,基于以MMP为靶点的分子影像可对斑块进行早期评估和筛选易损斑块人群,进而指导和评价药物治疗。

基质金属蛋白酶抑制剂(matrix metalloproteinase inhibitors, MMPI)可与MMP特异性结合,抑制MMP活性,阻断其表达,因此可用放射性核素标记MMPI制备分子探针靶向MMP进行斑块显像。MMPI一般分为3类:天然产物抑制剂、MMP组织抑制剂(tissue inhibitors of MMP, TIMP)和化学合成抑制剂。天然产物抑制剂如来源于鲨鱼软骨组织的尼华斯他(Neovastat, AE-941)和来源于大豆制品的染料木黄酮(genistein)等通过抑制MMP酶活性减少MMP的表达,毒性

和不良反应较少,但提炼费时费力^[15]。TIMP 属广谱 MMPI,对 MMP 分类无选择性。关于化学合成 MMPI 的研究最多,基于与锌离子结合区的不同,合成 MMPI 可分为:异羟肟酸类、羧酸盐类和巴比妥酸盐类^[16]。

一、异羟肟酸类 MMPI

异羟肟酸可与锌离子发生双齿配位,络合能力较强,可分为拟肽类和非肽类 2 种亚型。

1. 拟肽类异羟肟酸 MMPI。该类 MMPI 主要通过模拟 MMP 水解位点胶原蛋白结构,与 MMP 活性位点锌离子螯合发挥竞争性抑制作用^[17]。最早的肽类异羟肟酸 MMPI 是 Marimastat (BB-2516) 和 Batimastat (BB-94), Marimastat 已用于前列腺癌的临床研究中,可有效延缓前列腺癌进展,但有一定毒性。早期的 MMPI 对 MMP 的选择性较差,在病变组织中靶/非靶组织比值较小,生物利用度低、不良反应多^[18],现已较少应用。

RP805 和 RP782 是应用最广的肽类异羟肟酸类 MMPI。Tekabe 等^[4]对 ApoE^{-/-}小鼠分别用⁹⁹Tc^m-RP805 和⁹⁹Tc^m-annexin V 评价 MMP 和细胞凋亡在 AS 进展中的作用,发现高脂饲养 40 周时 ApoE^{-/-}小鼠动脉斑块对两者的摄取均明显高于高脂饲养 20 周时的斑块摄取;且斑块对⁹⁹Tc^m-RP805 的摄取更高,提示与细胞凋亡相比,MMP 表达上调在 AS 斑块进展中起了更为重要的作用。MMP 的表达不仅可用于预测血管重塑,还可反映饮食变化对斑块发展的影响^[19]。Razavian 等^[5]通过¹¹¹In-RP782 microSPECT/CT 显像评价斑块中 MMP 活性,发现其不仅可检测斑块的生物学特性,还可评价高脂饮食在斑块进展中的作用。Ohshima 等^[20]发现高脂饲养 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠动脉斑块对⁹⁹Tc^m-RP805 的摄取高于正常饲料饲养 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠,表明⁹⁹Tc^m-RP805 可用于评估 AS 斑块中 MMP 的活性。此外,⁹⁹Tc^m-RP805 microSPECT/CT 显像还可用于药物疗效评价。Ohshima 等^[21]对 38 只 AS 小鼠进行研究,高剂量米诺环素组与氟伐他汀组中⁹⁹Tc^m-RP805 的摄取较非治疗组均明显降低,表明⁹⁹Tc^m-RP805 microSPECT/CT 显像可评估两者治疗 AS 后斑块中 MMP 的活性变化。Razavian 等^[22]也发现通过⁹⁹Tc^m-RP805 对 MMP 进行靶向显像可用于监测 AS 药物治疗的疗效。目前暂缺二者的有效性、安全性和图像质量等综合比较的研究,因此缺乏临床应用的指导性。

2. 非肽类异羟肟酸 MMPI。此类 MMPI 主要是模拟 MMP 活性位点的三维构型,较肽类异羟肟酸 MMPI 更具选择性^[16]。CGS-27023A 和 CGS-25966 是 2 种典型的非肽类异羟肟酸 MMPI^[23]。2004 年, Schäfers 等^[24]指出可利用 CGS-27023A 的放射性配体 [¹²⁵I]I-HO-CGS-27023A 对粥样硬化斑块 MMP 活性进行体内成像;Wagner 等^[25]也成功利用 [¹²⁵I]I-HO-CGS-27023A 对 MMP 活性进行了体内和体外评估。而¹⁸F 标记的 CGS-27023A 类似物(用-OCH₂CH₂¹⁸F 替代 CGS-27023A 结构中的-OCH₃) 在 C57BL/6 小鼠心脏及血液中的放射性摄取低;¹⁸F 标记的 CGS-27023A 另一类似物 [(R)-2-(N-(6-氟代吡啶-3-基化)甲基)-4-甲基苯基-硫磺氨)-N-羟基-3-甲基丁酰胺] 在 C57BL/6 小鼠心脏及颈动脉区未观察到明显的放射性浓聚^[2]。这些都支持了¹⁸F 标记的 CGS-27023A 类似物用于 AS 斑块显像的可行性。CGS-25966 为小分子广谱 MMPI,通过与酶活性区域的锌离子结合抑制

MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9。Zheng 等^[26]认为¹¹C-CGS-25966 对乳腺癌模型显影不佳,并不是合适的肿瘤显像剂。由于临床前研究结果不理想,并无后续研究对其进行活体内的进一步评价。

Prinomastat (AG-3340) 是一种合成的小分子非肽类 MMPI,可抑制 MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13 和 MMP-14 的生物活性^[27],多用于肿瘤侵袭与转移研究。但临床研究显示其毒性较强,可致关节疼痛、僵硬、关节肿胀等;联合非小细胞肺癌化疗药与单纯行非小细胞肺癌化疗相比并不能明显改善预后^[28]。

早期用于临床研究的 MMPI 效果不佳,原因如下:动物实验与临床研究受试对象分层不同,MMPI 用于动物研究中的肿瘤早期阶段,而临床试验中多用于晚期肿瘤患者,MMPI 在肿瘤早期可能更为有效;MMPI 的广谱特点使其会无选择性地抑制其他相关酶,这可能促进了肿瘤的生长;骨骼肌肉系统不良反应较多。

二、羧酸盐类 MMPI

异羟肟酸类 MMPI 体内不稳定,水解成的羟胺有毒性,且半衰期短,加之异羟肟酸的杂原子与酶的活性区域有较强的螯合作用,使其选择性较低,因此非异羟肟酸类 MMPI 更具优势。羧酸与锌离子结合较弱,选择性优于异羟肟酸,理论上可用于构建新型的锌离子结合基团(Zinc binding group, ZBG)。但合成的羧酸盐类 MMPI 成像效果不佳^[29]。其他系列羧酸盐类 MMPI 仅处于合成研究阶段,并没有进行活体动物显像实验^[30-31]。目前关于羧酸盐类 MMPI 的报道较少,多集中于肿瘤模型的应用,关于放射性核素标记的此类抑制剂在体内的生物分布、清除率及体外稳定性等方面的研究较缺乏。

三、巴比妥酸盐类 MMPI

巴比妥酸盐类 MMPI 是另一种典型的非异羟肟酸类 MMPI, 嘧啶-2,4,6-三酮与 MMP 活性区域的锌离子区形成三齿配位,可抑制 MMP-2、MMP-8 和 MMP-9 的活性^[16]。Hugenberg 等^[32]用 1,2,3-苯三唑取代异羟肟酸,用¹⁸F 标记后合成分子探针,研究发现其具有良好的体外稳定性,体内生物分布与 [¹⁸F]FETC-CGS-25966 相当,说明¹⁸F 标记的巴比妥酸盐类 MMPI 可作为 PET 显像剂用于体内显像评估 MMP 活性。另外,研究发现合成的巴比妥酸盐类 MMPI,即 [¹⁸F]-氟代乙酯放射性配体,在 C57BL/6 小鼠心脏、肺和骨骼中的放射性浓聚较低,在血液中的清除较快,提示此类放射性显像剂在评估 MMP 活性异常升高的疾病时具有良好的低背景信号基础^[33]。Schrigten 等^[34]对 BALB/c 小鼠进行¹⁸F 标记的嘧啶-2,4,6-三酮 PET 显像发现,该标记化合物在小鼠体内无特异性积聚,在脑、肺、心脏、肌肉中的放射性摄取较低;该研究还对 2-[¹⁸F]氟代乙基叠氮化合物共轭嘧啶-2,4,6-三酮用人血清进行体外稳定性实验,发现 37 °C 温育 120 min 后其稳定性仍较高,与¹⁸F 标记的嘧啶-2,4,6-三酮体内生物分布情况相当,但血液清除率要高于后者。

理论上,巴比妥酸盐类 MMPI 亦可用于 AS 斑块分子影像研究,但该类 MMPI 目前仍处于正常小鼠模型体内放射分布、生物代谢及稳定性研究的实验阶段,较少有研究用于疾病模型,尤其是 MMP 活性升高的 AS 小鼠模型。因此,此类显像剂在 AS 小鼠模型中的应用价值尚不明确。

不论是异羟肟酸类、羧酸盐类还是巴比妥酸盐类 MMPI, 其作用都是通过抑制 MMP 的活性而发挥生物学效应。尽管 AS 不稳定斑块中 MMP 活性增高的观点已被大多数学者认同, 但对致斑块破裂的 MMP 表型却存在争议。有研究发现高脂饲养 ApoE/MMP-3 和 ApoE/MMP-9 双基因敲除小鼠 AS 斑块进展较快, 提示 MMP-3 和 MMP-9 可延缓斑块的进展过程, 抑制斑块破裂; 该研究认为斑块破裂时激活 MMP 依赖过程, 启动对损伤的愈合反应, 因而血浆中 MMP-9 的增加是愈合反应而不是斑块破裂的结果^[35]。但更多学者认为 MMP 作为一种始动因素通过降解细胞外基质促使斑块发生破裂。研究显示不稳定斑块中 MMP-9 的活性水平较高, 而 MMP-2 在稳定性斑块中的水平较高^[36-37]。但是有研究认为, MMP-2 可对 AS 斑块纤维帽和基底膜产生裂解作用, 影响斑块稳定性并最终导致斑块破裂^[38-39]。此外, 还有研究显示 MMP-13 在 I 型胶原的降解中起主要作用, 而 MMP-8 和 MMP-14 的作用较弱^[40]。Liu 等^[41]对经球囊拉伤并高脂饲养构建的新西兰兔 AS 模型进行研究, 发现 MMP-1、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 表达水平随着斑块进展不断增加, 而 MMP-14 的表达却逐渐下调。由于斑块进展的不同阶段所参与的细胞及细胞因子不同, 对斑块评价时机选择的不同或 AS 模型建立方式的不同都可能造成各研究间的差异。

四、总结

综上, 核素标记的 MMPI 可对 AS 不稳定性斑块进行早期识别和药物疗效评价。目前, 核素标记的 MMPI 国外研究多处于动物实验阶段, 国内研究多将 MMPI 作为抗肿瘤药物行基础研究。早期的 MMPI 生物利用度低, 临床研究中发现毒性及不良反应较多, 临床有效性较差, 因此目前研究多致力于理想显像剂的筛选、制备和修饰。异羟肟酸类 MMPI 属于广谱抑制剂, 动物显像效果较佳但对 MMP 无特异选择性。羧酸盐类 MMPI 虽选择性较强但动物显像效果不佳。基于结构设计的巴比妥酸盐类 MMPI 选择性较强、血液清除快、无特异性积聚、背景信号低等均提示其良好的应用前景, 但此类显像剂尚处于临床前研究阶段, 有待于进一步验证。尽管 MMPI 与 MMP 有高度的结合力, 但用放射性核素标记的 MMPI 在体内的药代动力学不稳定, 另外在肝脏中的背景较高, 导致真正的病灶部位结合量偏低, 加之血液中也存在 MMP, 致使病灶组织显像时靶/非靶比值较差, 因此还需不断探索新型 ZBG, 以期对不稳定斑块进行更为确切的评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 李莉, 王慧峰, 李思进. 冠状 AS 不稳定斑块的分子影像学进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(6): 565-567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.023.

Li L, Wang HF, Li SJ. Recent advances in identifying vulnerable atherosclerotic plaque with noninvasive molecular imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(6): 565-567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.06.023.

[2] Wagner S, Breyholz HJ, Hölte C, et al. A new ¹⁸F-labelled derivative of the MMP inhibitor CGS 27023A for PET: radiosynthesis and initial small-animal PET studies[J]. Appl Radiat Isot, 2009, 67(4): 606-610. DOI: 10.1016/j.apradiso.2008.12.009.

[3] Wagner S, Faust A, Breyholz HJ, et al. The MMP inhibitor (R)-2-(N-benzyl-4-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)phenylsulphonamido)-N-hydroxy-3-methylbutanamide: improved precursor synthesis and fully automated radiosynthesis[J]. Appl Radiat Isot, 2011, 69(6): 862-868. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.02.038.

[4] Tekabe Y, Li Q, Luma J, et al. Noninvasive monitoring the biology of atherosclerotic plaque development with radiolabeled annexin V and matrix metalloproteinase inhibitor in spontaneous atherosclerotic mice[J]. J Nucl Cardiol, 2010, 17(6): 1073-1081. DOI: 10.1007/s12350-010-9276-5.

[5] Razavian M, Tavakoli S, Zhang J, et al. Atherosclerosis plaque heterogeneity and response to therapy detected by *in vivo* molecular imaging of matrix metalloproteinase activation[J]. J Nucl Med, 2011, 52(11): 1795-1802. DOI: 10.2967/jnumed.111.092379.

[6] 谭辉, 程登峰, 石洪成. 核医学显像在 AS 易损斑块中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(4): 367-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.022.

Tan H, Cheng DF, Shi HC. Research progress of nuclear medicine imaging in detection of vulnerable atherosclerotic plaques[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(4): 367-370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.022.

[7] Toczek J, Ye Y, Gona K, et al. Preclinical evaluation of RYMI, a novel MMP-targeted tracer for imaging aneurysm[J]. J Nucl Med, 2017, 58(8): 1318-1323. DOI: 10.2967/jnumed.116.188656.

[8] Jung JJ, Razavian M, Challa AA, et al. Multimodality and molecular imaging of matrix metalloproteinase activation in calcific aortic valve disease[J]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 933-938. DOI: 10.2967/jnumed.114.152355.

[9] Azevedo A, Prado AF, Antonio RC, et al. Matrix metalloproteinases are involved in cardiovascular diseases[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 115(4): 301-314. DOI: 10.1111/bcpt.12282.

[10] Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN. Vascular extracellular matrix in atherosclerosis[J]. Cardiol Rev, 2013, 21(6): 270-288. DOI: 10.1097/CRD.0b013e31828c5ced.

[11] Temma T, Saji H. Radiolabelled probes for imaging of atherosclerotic plaques[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 2(4): 432-447.

[12] Tuomainen AM, Kormi I, Havulinna AS, et al. Serum tissue-degrading proteinases and incident cardiovascular disease events[J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21(7): 806-812. DOI: 10.1177/2047487312465524.

[13] Pussinen PJ, Sama S, Puolakkainen M, et al. The balance of serum matrix metalloproteinase-8 and its tissue inhibitor in acute coronary syndrome and its recurrence[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(2): 362-368. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.095.

[14] Müller A, Krämer SD, Meletta R, et al. Gene expression levels of matrix metalloproteinases in human atherosclerotic plaques and evaluation of radiolabeled inhibitors as imaging agents for plaque vulnerability[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41(7): 562-569. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.04.085.

[15] Wang L, Li X, Zhang S, et al. Natural products as a gold mine for selective matrix metalloproteinases inhibitors[J]. Bioorg Med Chem, 2012, 20(13): 4164-4171. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.04.063.

[16] Matusiak N, van Waarde A, Bischoff R, et al. Probes for non-invasive matrix metalloproteinase-targeted imaging with PET and SPECT[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(25): 4647-4672. DOI: 10.2174/1381612811319250011.

[17] Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papatouris AG, et al. Matrix

- metalloproteinase inhibitors as anticancer agents[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(6-7): 1156-1168. DOI:10.1016/j.biocel.2007.11.007.
- [18] Rosenbaum E, Zahurak M, Sinibaldi V, et al. Marimastat in the treatment of patients with biochemically relapsed prostate cancer: a prospective randomized, double-blind, phase I/II trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12): 4437-4443. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2252.
- [19] Tavakoli S, Razavian M, Zhang J, et al. Matrix metalloproteinase activation predicts amelioration of remodeling after dietary modification in injured arteries[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 102-109. DOI:10.1161/ATVBAHA.110.216036.
- [20] Ohshima S, Petrov A, Fujimoto S, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase expression in atherosclerotic plaques of mice deficient in apolipoprotein e or low-density-lipoprotein receptor[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(4): 612-617. DOI:10.2967/jnumed.108.055889.
- [21] Ohshima S, Fujimoto S, Petrov A, et al. Effect of an antimicrobial agent on atherosclerotic plaques; assessment of metalloproteinase activity by molecular imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(12): 1240-1249. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.056.
- [22] Razavian M, Nie L, Challa A, et al. Lipid lowering and imaging protease activation in atherosclerosis[J]. *J Nucl Cardiol*, 2014, 21(2): 319-328. DOI:10.1007/s12350-013-9843-7.
- [23] Lebel R, Lepage M. A comprehensive review on controls in molecular imaging: lessons from MMP-2 imaging[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2014, 9(3): 187-210. DOI:10.1002/cmml.1555.
- [24] Schäfers M, Riemann B, Kopka K, et al. Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall *in vivo* [J]. *Circulation*, 2004, 109(21): 2554-2559. DOI:10.1161/01.CIR.0000129088.49276.83.
- [25] Wagner S, Breyholz HJ, Law MP, et al. Novel fluorinated derivatives of the broad-spectrum MMP inhibitors *N*-hydroxy-2-(*R*)-[[4-(4-methoxyphenyl) sulfonyl] (benzyl)- and (3-picolyl)-amino]-3-methyl-butanamide as potential tools for the molecular imaging of activated MMPs with PET[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(23): 5752-5764. DOI:10.1021/jm0708533.
- [26] Zheng QH, Fei X, Liu X, et al. Comparative studies of potential cancer biomarkers carbon-11 labeled MMP inhibitors (S)-2-(4'-[¹¹C] methoxybiphenyl-4-sulfonylamino)-3-methylbutyric acid and *N*-hydroxy-(*R*)-2-[[4'-[¹¹C] methoxyphenyl sulfonyl] benzyl-amino]-3-methylbutanamide[J]. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(1): 77-85. DOI: 10.1016/S0969-8051(03)00111-2.
- [27] Mannello F. Natural bio-drugs as matrix metalloproteinase inhibitors: new perspectives on the horizon? [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2006, 1(1): 91-103. DOI:10.2174/157489206775246421.
- [28] Bissett D, O'Byrne KJ, von Pawel J, et al. Phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 842-849. DOI:10.1200/JCO.2005.03.170.
- [29] Casalini F, Fugazza L, Esposito G, et al. Synthesis and preliminary evaluation in tumor bearing mice of new ¹⁸F-labeled arylsulfone matrix metalloproteinase inhibitors as tracers for positron emission tomography[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(6): 2676-2689. DOI:10.1021/jm4001743.
- [30] Mori M, Massaro A, Calderone V, et al. Discovery of a new class of potent MMP Inhibitors by structure-based optimization of the aryl-sulfonamide scaffold[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(6): 565-569. DOI:10.1021/ml300446a.
- [31] Holmes IP, Gaines S, Watson SP, et al. The identification of beta-hydroxy carboxylic acids as selective MMP-12 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(19): 5760-5763. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.07.155.
- [32] Hugenberg V, Breyholz HJ, Riemann B, et al. A new class of highly potent matrix metalloproteinase inhibitors based on triazole-substituted hydroxamates: (radio)synthesis and *in vitro* and first *in vivo* evaluation[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(10): 4714-4727. DOI:10.1021/jm300199g.
- [33] Breyholz HJ, Wagner S, Faust A, et al. Radiofluorinated pyrimidine-2,4,6-triones as molecular probes for noninvasive MMP-targeted imaging[J]. *Chem Med Chem*, 2010, 5(5): 777-789. DOI: 10.1002/cmcd.201000013.
- [34] Schrigten D, Breyholz HJ, Wagner S, et al. A new generation of radiofluorinated pyrimidine-2,4,6-triones as MMP-targeted radiotracers for positron emission tomography[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(1): 223-232. DOI:10.1021/jm201142w.
- [35] 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. DOI: 10.1073/pnas.0506201102.
- [36] 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): 2314-2325. DOI:10.1093/eurheartj/ehq517.
- [37] 邓远琼,柳超平,易小红,等.急性脑梗死病人颈动脉软斑块与血浆中高敏C反应蛋白、基质金属蛋白酶9有关[J].*中华高血压杂志*, 2008, 16(12): 1125-1128. DOI:10.3969/j.issn.1673-7245.2008.12.018.
- Deng YQ, Liu CP, Yi XH, et al. Association between carotid soft plaque in acute ischemic stroke are associated with increases in serum high-sensitivity C-reactive protein and high matrix metalloproteinases-9[J]. *Chin J Hypertension*, 2008, 16(12): 1125-1128. DOI:10.3969/j.issn.1673-7245.2008.12.018.
- [38] Selivanova SV, Stellfeld T, Heinrich TK, et al. Design, synthesis, and initial evaluation of a high affinity positron emission tomography probe for imaging matrix metalloproteinases 2 and 9[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(12): 4912-4920. DOI:10.1021/jm400156p.
- [39] 邹伟,刘芷好,孙晓伟,等. MMP-2 与 AS、脑梗死的关系浅析[J].*中华中医药学刊*, 2012, 30(3): 457-459. DOI:10.13193/j.archctm.2012.03.11.zouw.077.
- Zou W, Liu ZY, Sun XW, et al. Study on the relationship among MMP-2, atherosclerosis and cerebral infarction[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2012, 30(3): 457-459. DOI:10.13193/j.archctm.2012.03.11.zouw.077.
- [40] Quillard T, Tesmenitsky Y, Croce K, et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase-13 increases collagen content of established mouse atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2464-2472. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.231563.
- [41] Liu XQ, Mao Y, Wang B, et al. Specific matrix metalloproteinases play different roles in intraplaque angiogenesis and plaque instability in rabbits[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107851. DOI:10.1371/journal.pone.0107851.