

# 基质金属蛋白酶3在骨骼系统中双重调控作用 机制的最新研究进展

刘 仪, 赵和平, 齐 茜, 于 燕 (西安交通大学附属红会医院检验科, 西安 710054)

**摘 要:** 随着人口老龄化问题日益严重, 类风湿关节炎(RA)、骨关节炎(OA)、强直性脊柱炎(AS)以及骨质疏松症(OP)等骨关节疾病的发病率正在逐步上升。基质金属蛋白酶3(MMP-3)作为基质金属蛋白酶(MMPs)家族中的重要成员, 具有双重调控作用。一方面, 它参与了软骨损伤和关节功能障碍等病理过程, 在多种骨关节疾病的发生和进展中发挥负向调控作用; 另一方面, MMP-3也在早期胚层分化、颌面部骨骼形成、神经元轴突再生、软骨骨化和脂肪细胞分化等方面具有正向调控作用。该文综述了MMP-3的结构和功能, 以及其在RA, OA, AS和OP等疾病中的负调控作用, 同时探讨了其在生长发育和创伤愈合中的正调控作用。该文还分析了MMP-3在骨关节疾病中双重调控作用的机制, 并总结了MMP-3抑制剂的研究进展, 以期对相关临床研究提供新的思路和见解。

**关键词:** 基质金属蛋白酶3; 双重调控作用; 骨关节疾病; 创伤愈合

**中图分类号:** R684; R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-208-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.039

## Latest Research Progress on Dual Regulatory Mechanisms of Matrix Metalloproteinase 3 in Skeletal System

LIU Yi, ZHAO Heping, QI Xi, YU Yan (Department of Clinical Laboratory, Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China)

**Abstract:** With the increasing problem of an aging population, the incidence of osteoarticular diseases such as rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), ankylosing spondylitis (AS) and osteoporosis (OP) is gradually rising. Matrix metalloproteinase 3 (MMP-3), as an important member of the matrix metalloproteinases (MMPs) family, plays a dual regulatory role. On one hand, it is involved in pathological processes such as cartilage damage and joint dysfunction, exerting a negative regulatory effect in the occurrence and progression of various osteoarticular diseases. On the other hand, MMP-3 has positive regulatory effects in early embryonic layer differentiation, craniofacial bone formation, neuronal axon regeneration, cartilage ossification, and adipocyte differentiation. This article reviewed the structure and function of MMP-3 as well as its negative regulatory roles in diseases such as in RA, OA, AS and OP, while exploring its positive regulatory roles in growth, development and wound healing. The article also analyzed the dual regulatory mechanisms of MMP-3 in bone and joint diseases, and summarized the research progress of MMP-3 inhibitors, in order to provide new ideas and insights for related clinical research.

**Keywords:** matrix metalloproteinase 3; dual regulatory; osteoarticular diseases; wound healing

基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase 3, MMP-3), 也被称为基质溶解素-1, 能够降解多种类型的胶原(如II型, III型, IV型, IX型和X型胶原)、蛋白多糖、纤维连接蛋白、层黏连蛋白和弹性蛋白等, 同时也能激活其他MMPs亚型。此外, MMP-3在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑和细胞迁移中起着关键作用<sup>[1-3]</sup>。近年来, 越来越多的研究表明, MMP-3在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、骨关节炎(osteoarthritis, OA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)以及骨质疏松症(osteoporosis, OP)等多种骨关节疾病的发生和发展中具有重要作用, 并在胚胎发育、器官形成和伤口愈合等过程中, 对细胞外基质的正常更

新起到促进作用<sup>[3]</sup>。同时, 研究人员也不断深入研究MMP-3的双重调控机制及其与组织金属蛋白酶抑制剂的关系<sup>[4]</sup>。然而, 目前关于MMP-3在骨骼系统中双重调控机制的系统性综述仍然较为缺乏。因此, 本文将对MMP-3在多种骨关节疾病、细胞分化及创伤愈合中的作用进行综述, 并探讨其双重调控机制, 以期为未来的研究提供新的视角和启示。

### 1 MMP-3的结构与功能

**1.1 MMP-3的结构** 1962年, GROSS和LAPIERE在研究蝌蚪尾巴从幼体到成体的转变过程中首次观察到了MMPs。此后, MMPs被广泛应用于研究各种生理和病理过程。目前MMPs家族有23个成员<sup>[5]</sup>。MMP-3是一种在哺乳动物体内普遍存在的酶类, 人

**作者简介:** 刘仪(1991-), 男, 硕士, 主管检验师, 研究方向: 感染免疫, E-mail: 1084241765@qq.com。

**通讯作者:** 于燕(1974-), 女, 硕士, 主任技师, 主要从事病原微生物学研究, E-mail: 732867304@qq.com。

类的 MMP-3 基因位于 11 号染色体的 q22.3 位置, 由 477 个氨基酸 (AA) 组成, 其 AA 序列在不同种属间高度保守<sup>[4]</sup>。MMP-3 的结构由四个特有的区域构成: ①第一个区域为大约 80 个 AA 构成的前肽区, 与含有硫醇基团的锌离子活性位点结合, 使 MMPs 保持在前体状态; ②第二个区域含有大约 170 个 AA 的催化域, 包含能与锌离子结合的活性位点, 其主要作用是结合底物并促进催化反应; ③第三个区域为大约 200 个 AA 构成的血红素蛋白域, 它调控 MMPs 与组织抑制剂、细胞表面分子及蛋白质水解底物之间的相互作用; ④第四个区域为铰链区, 连接催化域与血红素蛋白域并起到桥梁的作用<sup>[4]</sup>。

**1.2 MMP-3 的功能** MMP-3 主要由关节滑膜成纤维细胞和软骨细胞合成和分泌, 并在正常生理条件下与其特异性的组织酶抑制剂相互作用, 以维持细胞外基质的稳态<sup>[6]</sup>。MMP-3 表达受到多种细胞因子和生长因子的调控, 这些分子在细胞间通信和调节生理过程方面发挥重要作用。其中, 白细胞介素-6 (IL-6), IL-10, IL-17 及干扰素- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) 等均可诱导 MMP-3 的表达, 而 IL-4, IL-11, IL-13 和肿瘤生长因子 (TGF) 则可抑制 MMP-3 的表达<sup>[7]</sup>。MMP-3 不仅可以分解胶原蛋白、纤连蛋白及聚集的核蛋白等多种 ECM 成分<sup>[5-6,8]</sup>, 还可以激活 MMP-7, MMP-8 (中性粒细胞胶原酶), MMP-9 (明胶酶 B) 和 MMP-13 (胶原酶 3) 等其他 MMPs 亚型, 以及细胞因子和生长因子<sup>[6,9]</sup>。因此, MMP-3 的合成和激活被认为是多种 MMPs 介导的降解过程的起始步骤, 也是参与多种病理、生理过程的最重要 MMPs 亚型之一<sup>[10]</sup>。近年来也有研究指出, MMP-3 在早期胚层和颌面部骨骼形成中有利于 ECM 的重塑和细胞迁移, 同时在成年人中参与了神经元轴突生长、软骨骨化和脂肪细胞分化等过程, 提示其在部分骨关节疾病中也可发挥正向调控作用<sup>[3]</sup>。

## 2 MMP-3 在骨骼系统中的双重调控作用

### 2.1 MMP-3 在骨关节疾病中的负向调控作用

**2.1.1 MMP-3 与 RA:** RA 是一种影响全身的自身免疫性疾病, 主要表现为关节炎和软骨损<sup>[11-12]</sup>。研究显示, 在 RA 患者的血清、关节滑膜及滑液中 MMPs 的含量普遍偏高, 其中 MMP-3 尤为显著<sup>[13]</sup>。深入研究发现, 血清中 MMP-3 的含量不仅与 RA 的活动度、骨损伤程度密切相关, 还与 C-反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR) 等炎症标志物呈正相关, 与外周血 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群的水平呈负相关<sup>[14]</sup>。在疾病发展初期 (不超过 6 个月) 的 RA 患者中, MMP-3 的阳性率高于 CRP, 即使当疾病进入稳定期, CRP 和 / 或 ESR 水平恢复至正常范围, 患者的 MMP-3 水平依旧偏高<sup>[13]</sup>。研究发现, MMP-3

表达水平与滑膜炎的严重程度呈正相关, 可能通过降解滑膜组织的基质分子、增加炎症介质的释放等途径, 加剧滑膜炎的病理过程, 并促进滑膜炎的发生和发展<sup>[15]</sup>。另有研究发现, MMP-3 水平与 28 个关节疾病活动度评分 (衡量 RA 活动性的关键指标之一) 呈正相关, 尤其与肿胀关节数目显著关联<sup>[9]</sup>, 进一步证实了 MMP-3 水平与 RA 患者的病情严重程度密切相关<sup>[8,16]</sup>。血清中 MMP-3 的水平随着 RA 严重程度上升<sup>[17]</sup>, 因此, 监测其变化可及时评估 RA 的活动程度<sup>[18-19]</sup> 及预测骨关节的影像学变化<sup>[20]</sup>。对于血清 MMP-3 水平正常的 RA 患者, 结合 CRP 水平或疾病活动度评估可以有效预测临床缓解和身体功能恢复情况<sup>[21]</sup>。此外, 血清 MMP-3 水平还可作为已接受治疗 RA 患者的关节骨损害程度和滑膜炎症严重性的关键标志物, 提示 MMP-3 在评估 RA 患者的疗效和预后中扮演着重要角色<sup>[15]</sup>。

**2.1.2 MMP-3 与 OA:** OA 主要表现为关节疼痛、僵硬和活动限制, 是一种以关节软骨退行性变化为核心特征的关节疾病<sup>[22]</sup>。这种退化可能导致关节间隙缩小、关节软骨结构紊乱、关节液黏稠度下降、软骨下骨质破坏、骨刺生成和滑膜变厚等病理变化<sup>[23-24]</sup>。既往研究认为, MMP-3 作为最重要的软骨降解因子之一, 通过降解 II 型胶原和聚集蛋白聚糖参与 OA 的发生、发展过程<sup>[25]</sup>。研究指出, OA 患者血清和关节滑液中的 MMP-3 表达水平较高, 并且会随着疾病进展而逐步升高<sup>[26-27]</sup>。此外, MMP-3 在 OA 患者关节软骨<sup>[28]</sup> 和滑膜细胞中高度表达<sup>[22]</sup>, 通过分解软骨基质诱导炎症细胞在局部募集并加重关节滑膜炎。局部加重的关节滑膜炎又会进一步刺激 MMP-3 的表达及滑膜纤维化程度加重, 进而形成恶性循环并加速患者关节运动功能损伤及 OA 进展<sup>[4]</sup>。MMP-3 基因的遗传变异可能使某些人群更容易患上 OA, 例如 MMP-3-1171 5A 等位基因可能通过影响 MMP-3 的表达及功能, 进而增加维吾尔族人群罹患 OA 的风险<sup>[4,29]</sup>。相反, 在胶原蛋白酶诱导的 OA 模型中, MMP-3 基因敲除的小鼠表现出软骨损伤和 MMP-3 诱导的分解代谢明显减少<sup>[30]</sup>。与 RA 不同, OA 患者在疾病进程中始终表现出 MMP-3 的高水平表达, 因此, 监测血清和关节液中 MMP-3 的表达水平变化趋势及磁共振成像特征可辅助鉴别 RA 和 OA<sup>[31]</sup>。

**2.1.3 MMP-3 与 AS:** AS 是一种主要累及脊椎和骶髋关节等中轴骨关节的慢性自身免疫性疾病<sup>[32]</sup>。MMP-3 可通过降解多种 ECM 导致关节软骨破坏, 进而参与 AS 病理过程<sup>[33-34]</sup>。多项研究表明, 血清 MMP-3 在 AS 患者中显著升高, 且其在晚期患者较早期患者的表达水平降低, 提示 MMP-3 水平与 AS

疾病进展密切相关<sup>[22-23,25,35]</sup>。另有研究发现, AS 患者血清 MMP-3 水平与肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-15, CRP 等炎症因子水平呈正相关<sup>[36]</sup>, 与骶髂关节磁共振成像表现也具有一致性, 可用于反映 AS 患者骶髂关节炎症程度<sup>[37-38]</sup>。研究表明, MMP-3 基因的遗传变异对于 AS 的发病和进展具有决定性影响<sup>[39]</sup>。其中 rs522616 多态性与易患 AS 密切相关<sup>[32]</sup>。综上所述, 血清 MMP-3 水平可作为评估 AS 疾病活动度和预测结构损害进展的重要生物标志物<sup>[40-41]</sup>。

**2.1.4 MMP-3 与 OP:** OP 是一种严重的骨骼疾病, 其主要特征是骨量减少和骨组织微观结构损伤。这些变化共同导致骨骼脆弱性增加和骨折风险升高, 尤其在绝经后女性中较为常见<sup>[42]</sup>。MMP-3 在 OP 的发生和发展中具有重要作用。在一项针对日本普通人口的流行病学研究中, 发现 OP 患者的血清 MMP-3 水平显著升高, 且 MMP-3 水平与骨密度呈反比, 这意味着 MMP-3 水平越高, 骨密度越低<sup>[43]</sup>。研究人员发现, MMP-3 基因敲除小鼠的骨小梁质量和数量显著增加, 而皮质骨(骨骼外层致密部分)厚度未发生变化。MMP-3 敲除通过抑制骨再吸收(即骨组织的分解过程), 减少了与卵巢切除(通常用于模拟绝经后女性的激素变化)相关的骨质流失。MMP-3 可能是骨组织中性激素作用的重要调节因子, 其活性可能对骨质疏松症的治疗具有潜在价值<sup>[2]</sup>。研究还发现, MMP-3 在女性 OP 中的作用更突出, 提示其对 OP 的影响可能存在性别差异<sup>[44]</sup>。考虑到血清 MMP-3 水平与 OA 之间也存在联系, 表明 MMP-3 可能作为 OP 和 OA 之间的共有因素在这两种疾病的发病机制中扮演关键角色<sup>[45]</sup>。

**2.1.5 MMP-3 与其他骨关节疾病:** 除了常见的骨关节疾病外, MMP-3 与其他如半月板损伤、大骨节病和软骨钙化症等也密切相关, 这可能是由于 MMP-3 异常高表达引起的关节软骨损害。半月板损伤常见于运动创伤、扭伤或关节退行性病变(如骨关节炎)。有研究表明, MMP-3, MMP-9 和 MMP-13 在半月板损伤后高表达。在半月板损伤后的 24h 内, 关节液中 MMP-3 水平升高了 30 到 40 倍<sup>[4]</sup>。此外, MMP-3 与大骨节病的易感性有关, 在大骨节病患者中 MMP-3 可能更容易被激活或表达水平升高, 从而导致与软骨降解有关的 MMPs 与组织抑制剂表达失衡, 表明 MMP-3 可能在大骨节病的软骨降解和骨关节炎形成中起重要作用<sup>[46]</sup>。另有研究发现, 血清 MMP-3 浓度与日本人群中膝关节软骨钙化症的患病率呈正相关<sup>[47]</sup>。总之, MMP-3 在多种骨关节疾病的发生发展中均发挥负向调控作用, 其表达水平升高是这些疾病的危险因

素, 同时也具有成为预测和治疗这些疾病的潜在靶点的价值。

## 2.2 MMP-3 在生长发育和创伤愈合中的正向调控作用

**2.2.1 MMP-3 与生长发育:** MMP-3 的正向调控作用主要体现在胚胎发育和器官形态发生等方面。研究表明, MMP-3 的前体和活性形式在早孕绒毛滋养细胞、分化的侵袭性滋养细胞和滋养层细胞中均有表达。此外, 研究显示, MMP-3 在大鼠颌面骨骼中的表达具有组织特异性, 增强其转录水平可以抑制成骨细胞分化并促进破骨细胞的成熟, 导致骨量减少, 最终引起下颌骨发育不良, 如结构异常和功能受限等。这表明 MMP-3 在生长发育中, 特别是在早期胚层和颌面部骨骼等细微结构的形成中发挥重要作用。进一步的研究发现, 大多数干细胞持续表达 MMP-3, 但脱落乳牙髓干细胞和骨髓间充质干细胞中的表达水平存在差异。MMP-3 通过破坏神经元周围的基质层和胶质瘢痕, 解除对轴突的抑制, 从而促进神经再生。此外, MMP-3 不仅能够抑制干细胞向脂肪细胞的分化, 还参与了脂肪细胞的增殖和肥大过程。这些研究表明, MMP-3 在维持干细胞分化、促进轴突生长和脂肪分化中起关键作用<sup>[4]</sup>。

**2.2.2 MMP-3 与创伤愈合:** MMP-3 在创伤愈合过程中也发挥着正向调控作用。它通过释放附着在细胞膜上的生长因子前体、调节生长因子的生物利用度以及调控细胞增殖信号来促进细胞生长<sup>[48]</sup>。HUTH 等<sup>[49]</sup>研究者发现, 在接受泛酸钙后期处理的激光照射皮肤模型中, MMP-3 的表达上调, 敲低 MMP-3 的皮肤模型在激光治疗后伤口愈合较对照慢, 这表明 MMP-3 的表达水平对于伤口的快速愈合至关重要。同样, BLUMENFELD 等<sup>[50]</sup>研究者在动物模型中发现, MMP-2 和 MMP-3 在老年(20个月)雌性大鼠的骨缺损愈合过程中发挥了重要作用。特别是在转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的诱导下, 这些酶通过参与 ECM 的降解和重塑, 促进了骨组织的修复和再生。此外, MMP-3 可以激活 MMP-9 与 MMP-13, 其中 MMP-9 缺陷的动物在软骨内骨化过程中存在异常的骨形成, 而 MMP-13 通过改变伤口基质和促进细胞迁移参与每个伤口愈合阶段, 对骨骼愈合过程至关重要<sup>[51]</sup>。

## 3 MMP-3 在骨骼系统中双重调控作用的机制

**3.1 MMP-3 与炎症细胞因子** 多项研究已证实 MMP-3 在 RA 和 OA 等疾病中主要通过调控炎症细胞因子参与疾病发生发展。例如, MMP-3 降解 ECM 成分并释放炎症介质是加重滑膜炎的主要机制<sup>[52]</sup>。此外, MMP-3 还可剪切细胞因子前体, 如 IL-1 $\beta$  等, 进而释放出具有活性的成熟炎症因子, 促进炎症级



联反应的发生<sup>[53]</sup>。但MMP-3对炎症的调控也具有双向性,例如MMP-3一方面可通过水解IL-1 $\beta$ 受体拮抗剂,削弱其对IL-1信号的抑制能力并加重炎症<sup>[54]</sup>。另一方面,MMP-3也可通过剪切IL-1 $\beta$ 诱导的IL-6和IL-8前体,抑制成熟IL-6和IL-8的产生,进而减轻炎症反应<sup>[55]</sup>。这提示MMP-3对炎症调控的双重性可能与底物特异性和细胞类型等因素有关,但具体机制仍有待进一步阐明。

**3.2 MMP-3与微环境因素** MMP-3在重塑ECM微环境的过程中参与调控骨代谢平衡,因此微环境改变可能也是MMP-3参与骨关节疾病进展的重要机制。与MMP-3调控炎症因子类似,其对ECM的重塑作用同样存在双向性。动物实验发现,敲除MMP-3基因后小鼠骨量减少,成骨细胞功能受损,提示MMP-3适度表达有利于维持骨代谢平衡<sup>[56]</sup>。进一步的研究发现,MMP-3能够通过剪切骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein, BMP-2)的前体,释放出活性的BMP-2,从而促进成骨细胞的分化和骨骼的形成<sup>[57]</sup>。MMP-3还可通过降解纤连蛋白,促进成骨细胞迁移并加速骨折愈合。此外,HU等研究发现,MMP-3可通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,促进间充质干细胞增殖和成软骨分化,利于软骨修复<sup>[58]</sup>。

#### 4 MMP-3抑制剂的研 究进展

目前,MMP-3抑制剂主要有小分子化合物、抗体和天然产物等类型,其作用机制主要是通过阻断MMP-3与底物结合、螯合活性位点锌离子、诱导MMP-3构象改变等发挥作用<sup>[59]</sup>。一些选择性MMP-3抑制剂如西马司他,N-异丁基-N-(4-甲氧基苯基磺酰基)甘氨酸羟肟酸等均表现出良好的抑制活性和选择性。西马司他是一种广谱MMPs抑制剂,曾开展过用于治疗RA的II期临床试验,但因严重不良反应而终止<sup>[60]</sup>。PG-116800是一种选择性MMPs抑制剂,在OA患者的临床试验中表现出一定疗效和安全性,但尚未开展大规模临床研究<sup>[61]</sup>。此外,鉴于口服给药的生物利用度较低,未来研究的重点应该是开发既具有高度选择性又低毒性的MMP-3抑制剂,同时优化给药策略,并通过大型临床试验全面评价其效果和安全性,从而推动其应用于临床治疗。

#### 5 结 论 及 展 望

MMP-3是MMPs家族中最重要的成员之一,其在骨关节疾病的发展中扮演着复杂的双向调节角色。一方面,MMP-3的过度表达促进了炎症反应和ECM分解,参与了RA,OA,AS和OP等多种骨关节疾病的发生与进展。因此,MMP-3有望成为这些疾病早期诊断和预后判断的重要生物标志物。另一方面,MMP-3的适度表达又可以通过剪切细胞因子和基质成分,促进细胞分化和组织

再生,提示MMP-3可能在生长发育和创伤愈合过程中发挥重要作用。MMP-3的这种双重调控作用机制可能涉及炎症细胞因子的调控和微环境因素的变化,但仍需进一步深入探究,特别是其在不同疾病阶段和组织修复过程中的双重调控机制尚需阐明。鉴于MMP-3在骨关节疾病中的关键作用,针对MMP-3的治疗策略有望阻断疾病进程,减轻软骨破坏,改善患者预后。而研发高选择性和特异性的MMP-3抑制剂,促进其在骨关节疾病治疗中的精准应用则是未来研究的重点。总之,随着对MMP-3在骨关节疾病中作用机制认识的不断深入,将为这些疾病的早期诊断、风险预测和个体化治疗等提供新的思路和方法。

#### 参 考 文 献:

- [1] JEHAN F, ZARKA M, DE LA HOUSSEY G, et al. New insights into the role of matrix metalloproteinase 3 (MMP3) in bone[J]. FASEB BioAdvances, 2022, 4(8): 524-538.
- [2] MANKA S W, BIHAN D, FARNDAL R W. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling[J]. Scientific reports, 2019, 9(1): 18785.
- [3] NAGASE H, WOESSNER J F. Matrix metalloproteinases[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(31): 21491-21494.
- [4] WAN Jiangtao, ZHANG Guowei, LI Xin, et al. Matrix metalloproteinase 3: a promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation[J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 663978.
- [5] ALMUTAIRI S, KALLOUSH H M, MANOON N A, et al. Matrix metalloproteinases inhibitors in cancer treatment: an updated review (2013-2023)[J]. Molecules, 2023, 28(14): 5567.
- [6] LERNER A, NEIDHÖFER S, REUTER S, et al. MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis[J]. Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, 2018, 32(4): 550-562.
- [7] 陈红, 王小超, 陶丽菊. 基质金属蛋白酶3在风湿免疫性疾病诊断、疗效评估中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(12): 2565-2567.  
CHEN Hong, WANG Xiaochao, TAO Liju. The value of matrix metalloproteinase 3 in the diagnosis and efficacy evaluation of rheumatic immune diseases[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(12): 2565-2567.
- [8] TUNCER T, KAYA A, GULKESEN A, et al. Matrix metalloproteinase-3 levels in relation to disease activity and radiological progression in rheumatoid arthritis[J]. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2019, 28(5): 665-670.
- [9] 王鑫. MMP-3对类风湿关节炎患者的诊断效能及疾病活动度的评估[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.  
Wang Xin. Evaluation of diagnostic efficacy and disease activity of MMP-3 in patients with rheumatoid arthritis [D]. Shenyang: China Medical University, 2021.

- [10] 王晓亮, 郑伟, 赵娜, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及其与免疫功能指标的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 71-75. WANG Xiaoliang, ZHENG Wei, ZHAO Na, et al. Study on the changes of serum IL-35, MMP-3, Gal-1 levels and their correlation with immune function indexes in patients with rheumatoid arthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2): 71-75.
- [11] 朱玉光, 方丽佳, 黄素玲. 类风湿关节炎患者关节滑液及滑膜组织中 CCP/AST 表达水平及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 162-165, 174. ZHU Yuguang, FANG Lijia, HUANG Suling. Expression level of CCP/AST in synovial fluid and synovial tissue of rheumatoid arthritis patients and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 162-165, 174.
- [12] LIANG Zhaojun, WANG Nan, SHANG Lili, et al. Evaluation of the immune feature of ACPA-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3 [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 939265.
- [13] LIU M K, WANG L C, HU F L. Value of serum matrix metalloproteinase 3 in the assessment of early rheumatoid arthritis [J]. Journal of Peking University. Health Sciences, 2018, 50(6): 981-985.
- [14] 林薇. 血清 MMP-3 在类风湿关节炎中的临床意义及尪痹片对血清 MMP-3 的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022. LIN Wei. The Clinical significance of serum MMP-3 in rheumatoid arthritis and the effect of Wangbi tablet on serum MMP-3 [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2022.
- [15] 李恭鹏, 李朋, 张先锋. 血清 MMP-3 水平在类风湿性关节炎滑膜炎诊断及疾病严重程度预测中的应用价值分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(6): 982-985. LI Gongpeng, LI Peng, ZHANG Xianfeng. The value of serum MMP-3 level in the diagnosis of rheumatic diseases synovitis and the prediction of disease severity [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019, 26(6): 982-985.
- [16] 李佳芯. 血清 APN, MMP-1, MMP-3 水平检测在类风湿性关节炎患者病情评估中的价值 [J]. 中国民康医学, 2021, 33(16): 92-94. LI Jiaxin. The value of serum APN, MMP-1 and MMP-3 levels in the assessment of disease status in patients with rheumatoid arthritis [J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2021, 33(16): 92-94.
- [17] 杨勇, 陆静芬, 徐军, 等. 基质金属蛋白酶 3 在类风湿关节炎不同活动状态中的临床意义 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(4): 463-467. YANG Yong, LU Jingfen, XU Jun, et al. Clinical significance of matrix metalloproteinase 3 in different active states of rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43(4): 463-467.
- [18] 戴许阳. 血清 25(OH)D<sub>3</sub>, MMP-3 水平及自身抗体与类风湿关节炎活动性相关性研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2020. DAI Xuyang. Correlation between serum 25(OH) D<sub>3</sub>, MMP-3 levels and autoantibodies and rheumatoid arthritis activity [D]. Xinxiang: Xinxiang Medical University, 2020.
- [19] 杨平, 张孝山, 陶月, 等. 基质金属蛋白酶 3 在类风湿关节炎疗效观察中的临床价值 [J]. 临床检验杂志, 2022, 40(3): 209-212. YANG Ping, ZHANG Xiaoshan, TAO Yue, et al. The clinical value of matrix metalloproteinase 3 in the observation of therapeutic effects in rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2022, 40(3): 209-212.
- [20] 朱柏林, 梁丽婷. 血清 MMP-3 水平预测类风湿性关节炎 MRI 影像学变化的研究 [J]. 实验与检验医学, 2020, 38(6): 1085-1088. ZHU Bailin, LIANG Liting. An experimental study on the detection and evaluation of serum MMP-3 in predicting the progress of MR imaging in rheumatoid arthritis [J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2020, 38(6): 1085-1088.
- [21] HATTORI Y, KIDA D, KANEKO A. Normal serum matrix metalloproteinase-3 levels can be used to predict clinical remission and normal physical function in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clinical Rheumatology, 2019, 38(1): 181-187.
- [22] ZENG Jianjun, WANG Haidong, SHEN Zhongwei, et al. Curcumin inhibits proliferation of synovial cells by downregulating expression of matrix metalloproteinase-3 in osteoarthritis [J]. Orthopaedic Surgery, 2019, 11(1): 117-125.
- [23] 白亚平, 王倩, 严亚玲, 等. 原发性膝骨关节炎患者血浆 cf-DNA/NETs 的检测水平及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 100-104. BAI Yaping, WANG Qian, YAN Yaling, et al. Detection level and clinical significance of plasma cf-DNA/NETs in patients with primary knee osteoarthritis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 100-104.
- [24] HAO H Q, ZHANG J F, HE Q Q, et al. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2019, 27(5): 726-736.
- [25] LI Yishuo, ZHAO Min, XIAO Weiguo. KLF15 regulates the expression of MMP-3 in human chondrocytes [J]. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2018, 38(8): 356-362.
- [26] 宋飞, 赵方, 郝峻烽, 等. HIF-2 $\alpha$  和 MMP3 在膝骨性关节炎患者血清及滑膜液中的表达及意义 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2021, 30(10): 110-112, 115. SONG Fei, ZHAO Fang, HAO Junfeng, et al. Expression and significance of HIF-2 $\alpha$  and MMP3 in serum and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis [J]. Journal of Logistics University of PAP (Medical Sciences), 2021, 30(10): 110-112, 115.
- [27] 羊鹏飞. MMP-3 和 Galectin-3 在骨性关节炎患者滑膜组织中的表达及临床意义 [D]. 石河子: 石河子大学, 2019. YANG Pengfei. Expression and Clinical significance of matrix metalloproteinase-3 and galectin-3 in synovial tissue of osteoarthritis [D]. Shihezi: Shihezi University, 2019.

- [28] 菅永志, 叶林, 李跃军, 等.  $\beta$ -catenin 和 MMP-3 在骨性关节炎软骨组织中的表达及临床意义 [J]. 石河子大学学报 (自然科学版), 2019, 37(6): 770-779.  
JIAN Yongzhi, YE Lin, LI Yuejun, et al. The expression and clinical significance of  $\beta$ -catenin and MMP-3 in cartilage tissue of osteoarthritis [J]. Journal of Shihezi University (Natural Science), 2019, 37(6): 770-779.
- [29] 陈家瀚, 李彦奇, 王鑫, 等. MMP-3-1171 基因多态性与新疆地区汉族和维吾尔族骨关节炎的关系 [J]. 石河子大学学报 (自然科学版), 2022, 40(1): 121-126.  
CHEN Jiahao, LI Yanqi, WANG Xin, et al. Study on relationship between MMP3-1171 polymorphism and osteoarthritis in Han and Uygur nationality in Xinjiang [J]. Journal of Shihezi University (Natural Science), 2022, 40(1): 121-126.
- [30] KROON F, BAY-JENSEN A C, WITTOEK R, et al. Etanercept therapy leads to reductions in matrix metalloproteinase-3 in patients with erosive hand osteoarthritis [J]. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2020, 49(2): 167-168.
- [31] 彭力阳, 陈荣彬, 李勇. MRI 结合血清、关节液中 NO, MMP3 水平在膝关节类风湿与骨性关节炎的诊断价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(2): 138-141.  
PENG Liyang, CHEN Rongbin, LI Yong. The diagnostic value of MRI combined with serum and fluid levels of NO and MMP3 in the diagnosis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2020, 18(2): 138-141.
- [32] ZHU Yong, LI Shunan, HUANG Zhi, et al. Association study between matrix metalloproteinase-3 gene (MMP3) polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility [J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2019, 7(7): e00752.
- [33] 马小娟, 冯振宇, 孟霜, 等. 风湿宁胶囊对 RA 兔关节滑膜组织 MMP-3, MMP-9 表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(7): 941-945, 982.  
MA Xiaojuan, FENG Zhenyu, MENG Shuang, et al. Effect of fengshining capsules on the expressions of MMP-3 and MMP-9 in joint synovial tissue of the rabbits with rheumatoid arthritis [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 14(7): 941-945, 982.
- [34] YU Zeyun, WANG Yingni, LI Yuan, et al. Effect of moxibustion on the serum levels of MMP-1, MMP-3, and VEGF in patients with rheumatoid arthritis [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: 7150605.
- [35] SOLIMAN E, LABIB W, EL-TANTAWI G, et al. Role of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and magnetic resonance imaging of sacroiliitis in assessing disease activity in ankylosing spondylitis [J]. Rheumatology International, 2012, 32(6): 1711-1720.
- [36] 刘小莉, 张红梅, 唐敏, 等. 不同疾病分期强直性脊柱炎患者外周血 DKK-1, MMP-3, TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达及治疗前后水平变化 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(4): 300-305.  
LIU Xiaoli, ZHANG Hong-mei, TANG Min, et al. The expression of DKK-1, MMP-3, TNF- $\alpha$  and IL-6 in peripheral blood of ankylosing spondylitis patients with different disease stages and the changes before and after treatment [J]. Current Immunology, 2020, 40(4): 300-305.
- [37] 周锐志, 李彦磊, 钟鑫, 等. 强直性脊柱炎患者 MRI 表现与血清 MMP-3, TNF- $\alpha$  水平的关系 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(3): 168-170.  
ZHOU Ruizhi, LI Yanlei, ZHONG Xin, et al. Relationship between MRI findings of sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and serum MMP-3 and TNF- $\alpha$  levels [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2022, 20(3): 168-170.
- [38] 曹俊杰, 罗改莹, 王瑞. 外周血 C-反应蛋白与清蛋白比值及红细胞分布宽度检测对强直性脊柱炎的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 136-138, 196.  
CAO Junjie, LUO Gaiying, WANG Rui. Clinical value of peripheral blood c-reactive protein to albumin ratio and red blood cell distribution width in diagnosis of ankylosing spondylitis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 136-138, 196.
- [39] WEI J C C, LEE H S, CHEN W C, et al. Genetic polymorphisms of the matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) modulate the development of ankylosing spondylitis [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2009, 68(11): 1781-1786.
- [40] 林宁, 林新, 邓之奎. 强直性脊柱炎患者血清基质金属蛋白酶-3, TNF- $\alpha$ , IL-15, CRP 水平及意义的研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(5): 55-57.  
LIN Ning, LIN Xin, DENG Zhikui. Significance of serum matrix metalloproteinase-3, TNF- $\alpha$ , IL-15 and CRP level in patients with ankylosing spondylitis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007, 22(5): 55-57.
- [41] 许苏琴, 金月丹, 王智敏, 等. MMP-3 和 SAA 联合检测在强直性脊柱炎患者疾病活动度中的应用 [J]. 现代实用医学, 2021, 33(3): 361-362.  
XU Suqin, JIN Yuedan, WANG Zhimin, et al. The combined detection of MMP-3 and SAA in the assessment of disease activity in patients with ankylosing spondylitis [J]. Modern Practical Medicine, 2021, 33(3): 361-362.
- [42] XIE Yangzhouyun, LIN Tonghui, JIN Ying, et al. Smooth muscle cell-specific matrix metalloproteinase-3 deletion reduces osteogenic transformation and medial artery calcification [J]. Cardiovascular Research, 2024, 120(6): 658-670.
- [43] WANG Yong, LI Hongbin, WANG Jing, et al. Associations of changes in serum inflammatory factors, MMP-3, 25(OH)D and intestinal flora with osteoporosis and disease activity in rheumatoid arthritis patients [J]. Clinical Laboratory, 2020, 66(12): 200242.
- [44] KODAMA R, MURAKI S, IIDAKA T, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study [J]. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2018, 36(2): 246-253.
- [45] MALAISE O, RELIC B, QUESADA-CALVO F, et al. Selective glucocorticoid receptor modulator compound A, in



- 素变化和细菌类型及病情的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(4): 487-491.
- PENG Tingting, LIU Yunhong, XUAN Kai. Relationship between inflammatory factors, endotoxin changes and bacterial type and condition in sepsis patients[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(4): 487-491.
- [53] NAQVI I H, MAHMOOD K, ZIAULLAHA S, et al. Better prognostic marker in ICU-APACHE II, SOFA or SAP II?[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2016, 32(5): 1146-1151.
- [54] FREUND Y, LEMACHATTI N, KRASTINOVA E, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department[J]. JAMA: 2017, 317(3): 301-308.
- [55] LAKHANI J D. SOFA vs APACHE II as ICU scoring system for sepsis: a dilemma[J]. Journal of Integrated Health Science, 2015, 3(2): 3.
- [56] 王丹丹, 张丽中, 李筱妍. ICU重症患者脓毒症发生风险预测模型的构建与验证[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(5): 695-701.
- WANG Dandan, ZHANG Lizhong, LI Xiaoyan. Construction and validation of sepsis risk prediction model for severe patients in ICU[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2023, 54(5): 695-701.
- [57] 范昊, 邵韩, 臧宝赫. 细胞因子联合急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ及多器官功能障碍综合征评分对脓毒症患者短期预后的评价[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(4): 496-499.
- FAN Hao, SHAO Han, ZANG Baohe. Evaluation of short-term outcomes in septic patients by cytokines combined with acute physiology and chronic health status score and multiple organ dysfunction syndrome score[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2023, 51(4): 496-499.
- 收稿日期: 2024-05-29  
修回日期: 2024-07-04
- 
- (上接第213页)
- contrast to prednisolone, does not induce leptin or the leptin receptor in human osteoarthritis synovial fibroblasts[J]. Rheumatology (Oxford, England), 2015, 54(6): 1087-1092.
- [46] SHI Bohui, GUO Xiong, IV Aili, et al. Correction to: Polymorphism of MMP-3 gene and imbalance expression of MMP-3 / TIMP-1 in articular cartilage are associated with an endemic osteochondropathy, Kashin-Beck disease[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2022, 23(1): 148.
- [47] CHIBA D, TSUDA E, SASAKI E, et al. Low prevalence of knee chondrocalcinosis and its catabolic association with serum matrix metalloproteinase 3: A rural Japanese population study[J]. International Journal of Rheumatic Diseases, 2018, 21(11): 2011-2018.
- [48] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(24): 9739.
- [49] HUTH S, HUTH L, MARQUARDT Y, et al. MMP-3 plays a major role in calcium pantothenate-promoted wound healing after fractional ablative laser treatment[J]. Lasers in Medical Science, 2022, 37(2): 887-894.
- [50] BLUMENFELD I, SROUJI S, PELED M, et al. Metalloproteinases (MMPs -2, -3) are involved in TGF-beta and IGF-1-induced bone defect healing in 20-month-old female rats[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2002, 35(1): 59-69.
- [51] KHOSWANTO C. Role of matrix metalloproteinases in bone regeneration: narrative review[J]. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 2023, 13(5): 539-543.
- [52] FERNANDES J C, MARTEL-PELLETIER J, PELLETIER J P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology[J]. Biorheology, 2002, 39(1/2): 237-246.
- [53] WANG Qin, DELCORDE J, TANG T, et al. Regulation of IL-1 signaling through control of focal adhesion assembly[J]. FASEB Journal, 2018, 32(6): 3119-3132.
- [54] HOSAKA K, RYU J, SAITOH S, et al. The combined effects of anti-TNF alpha antibody and IL-1 receptor antagonist in human rheumatoid arthritis synovial membrane[J]. Cytokine, 2005, 32(6): 263-269.
- [55] LIU Yu, LIN Jiayi, WU Xiexing, et al. Aspirin-mediated attenuation of intervertebral disc degeneration by ameliorating reactive oxygen species in vivo and in vitro[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 7189854.
- [56] CHANG Shunfu, YEH C C, CHEN P J, et al. The impact of lipid types and liposomal formulations on osteoblast adiposity and mineralization[J]. Molecules, 2018, 23(1): 95.
- [57] MACIAS D, GAÑAN Y, SAMPATH T K, et al. Role of BMP-2 and OP-1 (BMP-7) in programmed cell death and skeletogenesis during chick limb development[J]. Development, 1997, 124(6): 1109-1117.
- [58] GAO J B, LIN L, MEN X Q, et al. Fibulin-5 protects the extracellular matrix of chondrocytes by inhibiting the Wnt/β-catenin signaling pathway and relieves osteoarthritis[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020, 24(10): 5249-5258.
- [59] KATO N, KOBAYASHI T, HONDA H. Screening of stress enhancer based on analysis of gene expression profiles: enhancement of hyperthermia-induced tumor necrosis by an MMP-3 inhibitor[J]. Cancer Science, 2003, 94(7): 644-649.
- [60] CLOSE D R. Matrix metalloproteinase inhibitors in rheumatic diseases[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2001, 60 (Suppl 3): iii62-iii67.
- [61] KRZESKI P, BUCKLAND-WRIGHT C, BÁLINT G, et al. Development of musculoskeletal toxicity without clear benefit after administration of PG-116800, a matrix metalloproteinase inhibitor, to patients with knee osteoarthritis: a randomized, 12-month, double-blind, placebo-controlled study[J]. Arthritis Research and Therapy, 2007, 9(5): R109.
- 收稿日期: 2024-02-04  
修回日期: 2024-06-13