

# 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 2 的变化

陈样新<sup>1</sup>, 傅国胜<sup>2</sup>, 徐耕<sup>2</sup>, 单江<sup>2</sup>

(1. 温州医学院附属台州医院心内科, 浙江省临海市 317000;

2. 浙江大学医学院附属第二医院心内科, 浙江省杭州市 310009)

[关键词] 内科学; 基质金属蛋白酶与急性冠状动脉综合征的关系; 酶联免疫吸附法; 急性冠状动脉综合征; 基质金属蛋白酶 2; 冠状动脉造影

[摘要] 目的 探讨急性冠状动脉综合征与血清基质金属蛋白酶 2 的关系。方法 经皮腔内冠状动脉造影确诊的冠心病患者 61 例, 其中急性冠状动脉综合征患者 46 例, 包括急性心肌梗死 16 例, 不稳定型心绞痛 30 例, 稳定型心绞痛 15 例; 另设冠状动脉造影排除冠心病但有临床胸闷、胸痛症状的 24 例患者作为对照组。运用酶联免疫吸附法测定造影前后血清基质金属蛋白酶 2 浓度。结果 造影前, 急性冠状动脉综合征组、稳定型心绞痛组及对照组血清基质金属蛋白酶 2 水平分别为  $56.9 \pm 11.9 \mu\text{g/L}$ 、 $48.2 \pm 10.8 \mu\text{g/L}$  和  $46.6 \pm 10.5 \mu\text{g/L}$ , 急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组基质金属蛋白酶 2 水平分别为  $58.6 \pm 14.8 \mu\text{g/L}$  和  $53.4 \pm 9.3 \mu\text{g/L}$ 。急性心肌梗死组及不稳定型心绞痛组与稳定型心绞痛组之间基质金属蛋白酶 2 水平有显著性差异, 稳定型心绞痛组与对照组之间没有统计学差异。血清基质金属蛋白酶 2 水平与 C 反应蛋白、白细胞计数、冠状动脉病变评分和冠状动脉狭窄程度之间呈正相关, 与冠状动脉病变支数、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和血小板计数之间无明显相关性。经皮腔内冠状动脉成形术及支架术患者基质金属蛋白酶 2 水平在术后 1 天均较术前明显升高。结论 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 2 浓度明显升高, 其水平与冠状动脉内粥样硬化斑块的稳定性可能相关, 有助于冠心病的危险分层, 对评价冠状动脉病变严重程度及预后可能有重要意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Clinic Relevance Between Serum Matrix Metalloproteinase-2 Level and Acute Coronary Syndrome

CHEN Yang-Xin<sup>1</sup>, FU Guo-Sheng<sup>2</sup>, XU Geng<sup>2</sup>, SHAN Jiang<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Taizhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Linhai 317000, China; 2. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Matrix Metalloproteinase-2; Coronary Angiography; Coronary Heart Disease; Enzyme Linked Immunosorbent Assay

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical relevance between the matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and acute coronary syndrome (ACS). **Methods** There are 61 coronary heart disease (CHD) patients diagnosed by coronary angiography (CAG) including 46 ACS patients, 15 stable angina pectoris (SAP) patients, and 24 non-CHD patients are excluded by CAG as the control group, and 46 ACS patients are separated into 16 acute myocardial infarction (AMI) and 30 unstable angina pectoris (UAP) patients. Every sample's serum MMP-2 levels are detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Before CAG, the concentration of MMP-2 in ACS, SAP, AMI, UAP and control group was  $56.9 \pm 11.9 \mu\text{g/L}$ ,  $48.2 \pm 10.8 \mu\text{g/L}$ ,  $58.6 \pm 14.8 \mu\text{g/L}$ ,  $53.4 \pm 9.3 \mu\text{g/L}$  and  $46.6 \pm 10.5 \mu\text{g/L}$  respectively. There are remarkable statistic difference among AMI, UAP and SAP group, and so between SAP group and control group. There was obvious correlation among the level of MMP-2 in serum and the C-reactive protein (CRP) level, white blood cell (WBC) number, pathologic coronaries' score and pathologic stenosis' degree, but there was no obvious correlation between the level of MMP-2 and the pathologic coronaries' number, the level of troponin I (Tn I), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL) and the number of platelet. After percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), the level of MMP-2 is higher than that before PTCA. **Conclusions** The concentration of MMP-2 in ACS patients increased obviously, which was related to the stability of coronary plaque; MMP-2 contributes to type the CHD and could be the important monitoring markers for CHD in clinic practices.

[收稿日期] 2004-06-21

[修回日期] 2005-01-17

[作者简介] 陈样新, 硕士, 主要从事心血管病的临床与基础研究, E-mail 为 tjcyx1995@163.com。傅国胜, 留德博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管病的介入治疗与研究。徐耕, 硕士, 主任医师, 主要从事心血管病的介入治疗与研究。

冠心病主要由冠状动脉粥样硬化病变所致, 与传统的冠心病五类分类法不同, 近年来临床专家有将不同临床表现的各型冠心病综合成两大类: 急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS),

包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP),也包括猝死型冠心病;④慢性心肌缺血综合征,包括稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)、无症状性心肌缺血、X综合征和缺血性心肌病。近年来ACS已成为心血管领域的热点,国内外学者对它进行了大量广泛而深入的研究,其起病突然,可无先兆症状,危险性极大,但若尽早发现并及时干预,其可挽救性也极大。20世纪50年代以来,用血清心肌损伤标志物诊断心肌梗死及心肌损伤已日渐成熟并得到广泛应用和推广。从最早的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、谷草转氨酶发展到心脏的特异性蛋白质、肌钙蛋白,已成为跨生物化学和临床心血管病学新的学科分支。本文定量测定AMI、UAP、SAP及非冠心病患者血清MMP-2水平,并与C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肌钙蛋白I(troponin I, Tn I)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、白细胞计数、血小板计数及冠状动脉病变严重程度等的相关性进行研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

通过冠状动脉造影确诊的冠心病患者61例,冠状动脉造影结果显示左冠状动脉主干、左前降支(含主要对角支)、回旋支(含主要钝缘支)或右冠状动脉(含主要后降支或左心室后支)中至少1支血管狭窄程度 $\geq 50\%$ ,同时排除肾功能异常及有明显脑血管或周围血管病变的患者。61例分为两组:ACS组46例,男26例,女20例,年龄 $65.4 \pm 8.7$ 岁,其中AMI患者16例,UAP患者30例;④SAP组15例,男7例,女8例,年龄 $61.3 \pm 9.9$ 岁。另设正常对照组24例,男10例,女14例,年龄 $57.6 \pm 7.7$ 岁,均为临床症状不典型,并除外经心电图(包括Holter检查等)证实的自发或变异型心绞痛以及有明显心肌梗死证据而冠状动脉造影正常者。

### 1.2 冠状动脉造影

冠状动脉造影采用Judkin法,每支血管选择最佳多体位造影。以国际通用的直径法由2名有经验的医师对造影结果进行分析完成。具体方法为冠状动脉造影示腔径狭窄 $\geq 50\%$ 的病变,若左前降支、回旋支或右冠状动脉中1支狭窄者为单支病变组;2支有病变者为双支病变组;3支均有病变者为3支病变组。对于左主干病变者,无论左前降支或回旋支有无病变,均为双支病变组;若同时合并右冠状动

脉病变则为3支病变组。冠状动脉狭窄程度以直径法百分数表示,若同时累及多支血管或一支血管有多处病变,选择狭窄最严重的一支血管。冠状动脉病变评分按造影结果分级计分,狭窄程度 $< 50\%$ 记1分, $50\% \sim 74\%$ 记2分, $75\% \sim 90\%$ 记3分, $> 90\%$ 记4分。若同时累及多支血管,则分别累计相加。

### 1.3 基质金属蛋白酶2的测定

所有对象均静脉采血2~3 mL,尽快分离血清, $-70^\circ\text{C}$ 低温保存待测。标本收集齐后采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定,其试剂盒购自中国生物科技工程有限公司,试剂盒中标准品根据WHO和国内有关参考标准制备。

### 1.4 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,使用SPSS11.0统计软件进行统计分析。分别以冠状动脉狭窄程度、冠状动脉病变积分、冠状动脉病变支数及Tn I、CK-MB、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、CRP、白细胞计数及血小板计数与MMP-2进行相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 不同冠状动脉病变支数组基质金属蛋白酶2水平比较

冠心病各冠状动脉病变支数组基质金属蛋白酶2水平均明显高于正常对照组(表1, Table 1)。

表1. 不同冠状动脉病变支数组基质金属蛋白酶2水平比较  
Table 1. Comparison of MMP-2 levels in the different coronary disease ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

分 组	n	基质金属蛋白酶2
正常对照组	24	$46.6 \pm 10.5$
单支病变组	26	$60.5 \pm 14.9^b$
双支病变组	22	$56.0 \pm 11.7^b$
三支病变组	13	$52.6 \pm 10.4^a$

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较。

### 2.2 各组基质金属蛋白酶2水平比较

急性冠状动脉综合征(ACS)组及其亚组基质金属蛋白酶2水平均明显高于正常对照组和SAP组,而SAP组和正常对照组之间没有统计学差异(表2, Table 2)。

表 2. 各组基质金属蛋白酶 2 水平比较

Table 2. Comparison of MMP-2 levels in the groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

分 组	n	基质金属蛋白酶 2
正常对照组	24	46.6 $\pm$ 10.5
稳定型心绞痛组	15	48.2 $\pm$ 10.8
急性冠状动脉综合征组	46	56.9 $\pm$ 11.9 <sup>bc</sup>
急性心肌梗死组	16	58.6 $\pm$ 14.8 <sup>bd</sup>
不稳定型心绞痛组	30	53.4 $\pm$ 9.3 <sup>ac</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$ , 与稳定型心绞痛组比较。

### 2.3 经皮腔内冠状动脉成形术及支架植入术患者基质金属蛋白酶 2 水平比较

术后基质金属蛋白酶 2 水平较术前明显升高 (表 3, Table 3)。

表 3. 经皮腔内冠状动脉成形术及支架植入术患者基质金属蛋白酶 2 水平比较

Table 3. Comparison of MMP-2 levels in the PTCA patients ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

时 间	n	基质金属蛋白酶 2
术前	53	53.1 $\pm$ 10.6
术后	53	60.9 $\pm$ 11.6 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , 与术前比较。

### 2.4 相关性分析

血清 MMP-2 水平与 CRP ( $r = 0.231$ ,  $P < 0.05$ )、白细胞计数 ( $r = 0.352$ ,  $P < 0.05$ )、冠状动脉病变评分 ( $r = 0.413$ ,  $P < 0.05$ ) 和冠状动脉狭窄程度 ( $r = 0.265$ ,  $P < 0.05$ ) 之间呈明显正相关, 与冠状动脉病变支数、CK-MB、Tn I、TC、TG、HDL、LDL 和血小板计数之间无明显相关性。

## 3 讨 论

目前认为 ACS 的病理生理机制是粥样硬化斑块不稳定, 发生破溃、出血, 斑块破溃后暴露出内皮下的胶原纤维和 vW 因子 (vWF), 诱发血小板粘附和聚集; 此外, 随着斑块纤维帽的破裂, 斑块内容直接与血液接触, 斑块中的组织因子激活血液中因子, 通过外源性凝血系统形成凝血酶, 导致血栓形成, 引起不同程度的冠状动脉管腔堵塞, 造成心肌缺血和氧的供应急剧减少。因此稳定斑块对于防治 ACS 是极其重要的。动脉粥样硬化斑块的结构完整性取决于细胞外基质成分, 包括胶原纤维、层粘连蛋白、

弹性蛋白以及蛋白多糖。不稳定的动脉粥样硬化斑块病理特点是很薄的纤维帽下面覆盖富含脂质和巨噬细胞的脂核, 平滑肌细胞和胶原纤维很少, 很容易破裂。

近来, 人们逐渐认识到可降解细胞外基质的 MMP 在心血管重塑中扮演着非常重要的角色<sup>[1,2]</sup>。MMP 是分解细胞外基质的蛋白酶类的总称, 其活性依赖于  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ , 其中 MMP-2 对细胞外基质具有极强的降解作用。③型胶原是粥样斑块基底膜和纤维帽的重要组成部分, MMP-2 对其降解并促进中膜平滑肌细胞向内膜下迁移<sup>[3,4]</sup>, 加速动脉粥样硬化进程, 并导致不稳定性斑块的形成<sup>[5,6]</sup>。而引起冠状动脉斑块局部 MMP 表达的因素很多, 其中炎性细胞较为重要, 如巨噬细胞是氧自由基的重要来源<sup>[7]</sup>, 而氧自由基具有促进 MMP-2 合成的作用。

本研究结果发现, 单支病变组和双支病变组血清 MMP-2 水平明显高于正常对照组, 三支病变组略高于正常对照组, 但低于单支、双支病变组。仔细分析发现, ACS 患者主要集中在单支、双支病变组 (38 例, 占 82.6%), 而在三支病变组则很少 (8 例, 占 17.4%)。ACS 组血清 MMP-2 水平明显高于 SAP 组和正常对照组, 且 AMI 组明显高于 UAP 组, UAP 组明显高于 SAP 组和正常对照组, 而 SAP 组和正常对照组之间差异无统计学意义, 这与文献<sup>[8,9]</sup>的研究结果是一致的。行 PTCA 及支架植入术患者术后 1 天较术前 MMP-2 水平明显增高, Eckart 等<sup>[10]</sup>的研究结果亦显示在心肌梗死患者行 PTCA 术后其 MMP-2 水平较术前明显升高, 而 MMP-9 水平较术前要低, 对此他认为不同的 MMP 亚型在 ACS 中扮演着不同的角色, 其机制尚不明确。我国学者对兔的股动脉行球囊损伤后运用免疫组织化学法检测 MMP-2 及组织型 MMP-2 抑制剂的表达, 结果发现 MMP-2 水平和对照组没有明显差异<sup>[11]</sup>。而刘虹彬等<sup>[12]</sup>研究认为氧化型低密度脂蛋白作用于血管平滑肌细胞可明显增强 MMP-2 及 MMP-9 的 mRNA 表达、蛋白分泌和酶的活性。本研究显示血清 MMP-2 水平与冠状动脉狭窄程度、冠状动脉病变评分、CRP、白细胞计数之间呈明显正相关, 与冠状动脉病变支数、Tn I、CK-MB、TC、TG、HDL、血小板计数之间无明显相关性。

综上所述, 可初步认为: 血脂对血清 MMP-2 水平可能没有明显影响, CRP 和白细胞计数与 MMP-2 水平明显相关可能是冠心病尤其是 ACS 患者冠状动脉局部炎症反应的表现。④MMP-2 水平在 ACS 组水平明显升高, 这意味着 MMP-2 可能影响着冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性。⑤外源性破坏冠状动

脉粥样硬化斑块的稳定性(如 PTCA)亦可导致 MMP-2 水平升高。由此认为 MMP-2 水平升高和斑块的不稳定性互为因果。MMP-2 水平与冠状动脉病变血管支数无相关性,与 Tn I、CK-MB 亦无相关性,说明其水平升高并非心肌坏死所致,与心肌坏死的严重程度无关,与累及的血管数也无关。近年来已有抗 MMP 抗体运用于缺血后心肌的抗重塑作用研究,取得了一定效果,但尚无定论,该领域相关研究还有待进一步深入。

#### [参考文献]

- [1] Pickering JG, Ford CM, Tang B, Chow LH. Coordinated effects of fibroblast growth factor-2 on expression of fibrillar collagens, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by human vascular smooth muscle cells. Evidence for repressed collagen production and activated degradative capacity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (3): 475-482
- [2] Ye S, Humphries S, Henney A. Matrix metalloproteinases: implication in vascular matrix remodelling during atherogenesis. *Clin Sci (Lond)*, 1998, **94** (2): 103-110
- [3] Foda HD, George S, Rollo E, Drews M, Conner C, Cao J, et al. Regulation of gelatinases in human airway smooth muscle cells: mechanism of progelatinase A activation. *Am J Physiol*, 1999, **277** (1 Pt 1): L174-182
- [4] Uzui H, Lee JD, Shimizu H, Tsutani H, Ueda T. The role of protein tyrosine

- phosphorylation and gelatinase production in the migration and proliferation of smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2000, **149** (1): 51-59
- [5] Rekhter MD. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much and not enough. *Cardiovasc Res*, 1999, **41** (2): 376-384
  - [6] Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol*, 2000, **190** (3): 300-309
  - [7] Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest*, 1996, **98** (11): 2572-579
  - [8] Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, Kushi T, Kanmatsuse K. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol*, 2003, **42** (5): 201-206
  - [9] Tziakas DN, Chalikias GK, Parissis JT, Hatzinikolaou EI, Papadopoulos ED, Tripsiannis GA, et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int J Cardiol*, 2004, **94** (2-3): 269-277
  - [10] Eckart RE, Uyehara CF, Shry EA, Furgerson JL, Krasuski RA. Matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularization. *J Interv Cardiol*, 2004, **17** (1): 27-31
  - [11] 张玉平, 李建军, 刘颖, 王晶. 氯沙坦对球囊成形术后兔血管内膜增生和基质金属蛋白酶 2 及其抑制剂表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (1): 36-40
  - [12] 刘虹彬, 温进坤, 韩梅. 氧化型低密度脂蛋白对大鼠血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 2 和 9 表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (1): 10-13
- (此文编辑 文玉珊)

#### • 读刊参考 •

## 动脉硬化性疾病与饮食

动脉硬化性疾病是发达国家人口死亡的主要原因。我国此病的患病率有增加倾向。在动脉硬化性疾病的病因中,饮食因素是主要的相关因素。流行病学研究表明,居民的饮食组成不同可以影响其发病率。因此,饮食调养是预防动脉硬化的主要措施。

(1) 摄入的热量必须与消耗的能量平衡,最好把这种平衡保持在标准体重范围内。如果超重,就不仅要减少热量摄入,还应该增强体力活动,促进能量消耗。

(2) 减少动物脂肪和蛋白质的摄入,每天进餐时都要严格控制肉类食物,因为即使是最瘦的肉类也含 10%~20% 的脂肪。不要吃鸡皮,因为鸡皮所含脂肪比例高。一星期内吃猪肉与牛肉不超过 3 次,其他时间最好吃鸡肉或鱼肉,因为这两种肉类所含饱和脂肪酸少于猪肉和牛肉。

(3) 对肉类或鱼最好烧、烤或烘,不要用油煎或炸。因为烧、烤、烘能从肉类中清除部分脂肪。

(4) 降低胆固醇摄入量。每日不超过三个蛋黄(包括其他食物),水生贝壳类(龙虾、小虾、牡蛎)每月最好仅吃 2~3 次,少吃肝、肾和其他内脏,因为上述食物含有大量胆固醇和脂肪。

(5) 少用或不用蛋黄酱拌色拉。最好用醋或酱油等,多用植物油烹饪,少用动物油和黄油烹调。

(6) 不食或少食奶油、糖果或酸味饮料,少吃甜食,少吃精制糖,多吃标准粉,少吃精粉。这样可以改善消化能力,降低热量摄入,减少肠道对脂肪和胆固醇吸收。

(7) 限制肉类饮食不会缺乏营养。蔬菜、水果和其它食物中含有大量糖类可以向人体提供热量。也就是说,除肉类食品外的其它食品,包括黑面包、糙米、蚕豆、豌豆、胡萝卜、绿叶蔬菜和新鲜水果、桃子、梨、苹果(最好带皮),含有人体所需要的全部营养成分。在不提高血胆固醇的情况下,能供给人体所需的全部热量。

(8) 吃饭要定时,两顿饭之间不要加小吃,如果非吃不可,可吃些苹果、生胡萝卜、饼干或其他不含脂肪的食品。

(9) 饮咖啡、茶和含咖啡因的饮料要适当。这些饮料刺激大脑、心脏和循环系统,而且刺激胃酸分泌,使人感觉饥饿。口渴时最好喝天然果汁,或喝无咖啡因的咖啡、脱脂牛奶和水。

(胡必利 编译)