

辛伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 1、9 及其组织抑制因子 1 的作用

杨永健, 张鑫, 孙梅芹

(中国人民解放军成都军区总医院心血管内科, 成都 610083)

[关键词] 内科学; 心血管疾病; 急性冠状动脉综合征; 基质金属蛋白酶; 组织抑制因子; 辛伐他汀

研究认为, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)与其组织抑制因子(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMP)失平衡是造成斑块不稳定的重要原因之一, 明胶酶(MMP-1 和 MMP-9)是 MMP 家族中的一个重要成员, TIMP-1 主要抑制 MMP-1 及 MMP-9 的活性, 从而阻止纤维帽的降解。本研究观察辛伐他汀对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者血清 MMP-1、MMP-9 和 TIMP-1 水平的影响, 探讨他汀类对稳定斑块的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选择我院 2001 年 1 月~2003 年 12 月入院的冠心病患者 90 例, 其中稳定型心绞痛(SAP)患者 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 平均年龄 62.4 ± 7.5 (年龄范围为 55~70) 岁; ACS 患者 60 例[急性心肌梗死(AMI) 30 例, 不稳定型心绞痛(UAP) 30 例], 男 40 例, 女 20 例, 平均年龄 61.2 ± 6.9 (年龄范围为 55~69) 岁。将 ACS 患者随机分成辛伐他汀治疗组(30 例)及常规治疗组(30 例)。两组在平均年龄、性别、冠心病发病主要危险因素方面差异无统计学意义。选择健康正常人 30 例作为对照, 其中男 15 例, 女 15 例, 平均年龄 53.3 岁。AMI 参照 WHO 1979 年的诊断标准。

1.2 资料收集

所有患者均于入院第一天采集空腹静脉血 3 mL, 离心取得血浆, 置 -70℃ 冰箱保存待测。辛伐他汀治疗组患者除抗凝、溶栓、扩冠等常规治疗外, 采血后立即服用辛伐他汀(商品名舒降之, 默沙东公司提供) 20 mg/d, 顿服。所有 ACS 患者治疗 2 周时再次采集空腹静脉血 3 mL, 离心取血浆, 置 -70℃ 冰箱保存待测。

1.3 生物化学指标测定

血清 MMP-1、MMP-9 和 TIMP-1 浓度测定采用定量夹心酶免疫分析技术。试剂盒购自晶美生物工程有限公司, 美国 Orion Diagnostica 公司生产。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析(F 检验)。多组内两两比较采用 q 检验。两组间差异比较采用非配对的 t 检验, 组内差异采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 血清基质金属蛋白酶 1、9 及其组织抑制因子 1 水平

生物化学指标测定结果见表 1。可见 SAP 组、ACS 组血清 MMP-1 和 MMP-9 水平均显著高于对照组, ACS 组显著高于 SAP 组, 组间比较有统计学意义($P < 0.01$)。SAP 组、ACS

血清 TIMP-1 水平均显著低于对照组, ACS 组血清 TIMP-1 水平显著低于 SAP 组, 组间比较有统计学意义($P < 0.01$)。AMI 组血清 MMP-1 和 MMP-9 水平稍高于 UAP 组, 血清 TIMP-1 水平稍低于 UAP 组, 但两组比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1. 各组血清基质金属蛋白酶(MMP) 1、9 及其组织抑制因子(TIMP) 1 水平($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	MMP-1	MMP-9	TIMP1
对照组	30	272 ± 21	455 ± 102	158 ± 15
SAP 组	30	275 ± 19 ^a	613 ± 118 ^a	126 ± 12 ^a
ACS 组	60	311 ± 20 ^{ab}	950 ± 132 ^{ab}	63 ± 11 ^{ab}
AMI 组	30	309 ± 23	975 ± 118	61 ± 8
UAP 组	30	299 ± 30	947 ± 111	64 ± 7

a: $P < 0.01$, 与对照组相比; b: $P < 0.01$ 与 SAP 组相比

2.2 急性冠状动脉综合征患者两组血清基质金属蛋白酶 1、基质金属蛋白酶 9 和组织抑制因子 1 水平

辛伐他汀组治疗前后 MMP-1 差值为 $87 \pm 9 \mu\text{g/L}$, 常规治疗组 MMP-1 差值为 $48 \pm 8 \mu\text{g/L}$; 辛伐他汀组治疗前后 MMP-9 差值为 $293 \pm 61 \mu\text{g/L}$, 常规治疗组 MMP-9 差值为 $185 \pm 56 \mu\text{g/L}$; 两组间相比, 差异有显著性($P < 0.01$)。辛伐他汀组治疗前后 TIMP-1 差值为 $-61 \pm 7 \mu\text{g/L}$, 常规治疗组 TIMP-1 差值为 $-35 \pm 6 \mu\text{g/L}$, 两组间相比, 差异有显著性($P < 0.01$)。

3 讨论

冠状动脉综合征(ACS)的病理基础是不稳定性动脉粥样硬化斑块, 或称软斑块。近年来人们认为 MMP 是造成斑块不稳定的重要原因之一。TIMP 是活性 MMP 特异性抑制物, TIMP 与活性 MMP 以 1:1 比例共价结合形成不可逆复合物, 阻断 MMP 与底物的结合, 从而减少基质胶原的降解。本研究结果发现: ACS 组血清 MMP1、MMP9 浓度明显高于 SAP 组与正常对照组, 血清 TIMP1 浓度低于 SAP 组与正常对照组, 说明血清 MMP1、MMP9 及 TIMP1 水平变化与斑块不稳定性密切相关。提示 ACS 患者存在着细胞外基质降解的增加和斑块的不稳定。

稳定斑块和减少炎症反应是他汀类药物对冠状动脉粥样硬化的非降脂作用之一。本研究结果发现: ACS 患者早期应用辛伐他汀治疗 15 d 后血清 MMP1、MMP9 水平明显下降, 血清 TIMP1 水平明显升高, 并且与常规治疗组相比差异有统计学意义。提示辛伐他汀也可通过降低血清 MMP1、MMP9, 升高 TIMP1 水平而起到稳定斑块的作用。ACS 患者存在动脉粥样硬化斑块的降解增加和炎症反应, 辛伐他汀类药物可减少斑块基质成分的降解和炎症反应, 具有稳定斑块的作用。

(此文编辑 胡必利)

[收稿日期] 2004-12-06

[修回日期] 2005-09-06

[作者简介] 杨永健, 医学博士, 副主任医师, 从事心脑血管重构及有关信号转导的研究。张鑫, 副主任医师, 从事心脑血管重构的临床研究。