

血脂康对急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 2 和 9 的影响

张 静¹, 邢 玥¹, 徐晓非², 孟晓萍¹

(吉林大学第二医院 1. 心内科, 2. 放射线科, 吉林省长春市 130041)

[关键词] 内科学; 血脂康; 急性冠状动脉综合征; 基质金属蛋白酶; 动脉粥样硬化; 血清标志物

[摘要] 目的 探讨血脂康对急性冠状动脉综合征患者基质金属蛋白酶 2 和 9 的影响。方法 30 例急性冠状动脉综合征患者住院后服用血脂康, 在服药前、服药后 7 天和 30 天分别收集静脉血 1 mL, 以检测基质金属蛋白酶 2 和 9 及相应酶原。正常对照组为 25 例健康自愿者。结果 与正常对照组相比, 急性冠状动脉综合征患者基质金属蛋白酶 2 及酶原明显增高 ($P < 0.01$)。与服药前相比, 服用血脂康后 7 天基质金属蛋白酶 2 和 9 及相应酶原无明显变化, 服药 30 天后基质金属蛋白酶 2 下降 ($P < 0.05$), 基质金属蛋白酶 2 酶原、基质金属蛋白酶 9 及酶原无明显变化 ($P > 0.05$)。结论 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 2 及酶原明显增高, 血脂康可以降低基质金属蛋白酶 2。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Xuezhikang on Matrix Metalloproteinase-2, 9 in Acute Coronary Syndromes Patients

ZHANG Jing¹, XING Yue¹, XU Xiao-Fei², and MENG Xiao-Ping¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Radiology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

[KEY WORDS] Xuezhikang; Acute Coronary Syndromes; Matrix Metalloproteinases; Atherosclerosis; Serum Marker

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of Xuezhikang on matrix metalloproteinase-2, 9 (MMP-2, 9) in acute coronary syndromes (ACS) patients. **Methods** Xuezhikang were administered in thirty ACS patients. MMP-2, 9 and pro MMP-2, 9 were evaluated before administration, after 7 days and 30 days by SDS-PAGE enzymograph. The normal control group included twenty-five volunteers. **Results** Serum MMP-2 and pro MMP-2 elevated significantly in ACS group compared with control group ($P < 0.01$). No differences in MMP-2, 9 and pro MMP-2, 9 existed before administration and after 7 days in patients with ACS. Serum MMP-2 after 30 days in ACS patients elevated significantly than that before administration ($P < 0.05$).

Conclusions Serum MMP-2 and pro MMP-2 elevated significantly in ACS patients and Xuezhikang could decrease the levels of serum MMP-2 and pro MMP-2.

冠状动脉粥样硬化斑块破裂与血栓形成是导致急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的一个重要机制。导致斑块破裂有几种因素如血压增高、血管痉挛、斑块内脂质成分增多而形成纤维帽区组织薄弱。血清基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是引起斑块破裂的主要内在因素, 它能特异性地与细胞外基质相结合, 降解细胞外基质。经循证医学证明血脂康可以用于冠心病的二级预防, 它能否通过调节血清 MMP 来发挥其稳定斑块功能, 本文对此进行了初步研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

30 例 ACS 患者, 男 21 例, 女 9 例, 年龄 63.0 ± 8.9 岁。均经冠状动脉造影证实存在 30%~70% 狭窄, 其中 5 例为支架置入术后, 30 例患者在胸痛发作 2~16 h 急诊入院治疗。住院后服用血脂康(每次 2 片, 每天 2 次)(北大维信公司), 在服药前、服药后 7 天和 30 天分别收集静脉血 1 mL, 离心后提取血清储存在 -20°C 冰箱。正常对照组血样来源于 25 例健康自愿者, 年龄 57.0 ± 11.3 岁, 性别构成与 ACS 组无统计学差异, 无糖尿病、肝肾病史。

1.2 酶图(SDS-PAGE enzymography)

10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳胶中含 1 g/L 明胶, 应用同等量蛋白(40 μg), 蛋白电泳运行后, 25% 三硝基甲苯 X-100 清洗 20 min, 然后把胶放入含 50 mmol/L Tris-HCl(pH 值 7.4)、10 mmol/L

[收稿日期] 2005-09-26 [修回日期] 2006-07-15

[基金项目] 吉林省科技厅资助课题(20050408-5)

[作者简介] 张静, 硕士, 主治医师, 主要从事冠心病的诊断与治疗研究。邢玥, 博士, 主治医师, 主要从事冠心病的诊断与治疗研究。通讯作者孟晓萍, 留美博士后, 教授, 主要从事基质金属蛋白酶的研究, E-mail 为 xiopingmeng@yahoo.com。

CaCl₂ 和 0.05% Brij30 溶液中, 37℃ 孵育箱中过夜。再用胶质亮兰 G-250 染色。根据相对分子质量可判定酶原和酶。计算机扫描白色区带, 用 NIH Image 1.57 软件计算密度。

1.2 Western 印迹法

20 μg 蛋白在 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺胶中, 电泳分离蛋白后, 把胶中蛋白转印到硝酸纤维素膜, 1% PBS 无脂奶粉封闭膜蛋白非特异性位点。抗 MMP-2 单克隆抗体 1:500 稀释。应用化学发光反应(ECC)试剂盒显示特异性抗原。

1.3 统计学处理

数据用 Excel 软件处理, 组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 2 和 9 的表达

急性冠状动脉综合征患者 MMP-2 明显增高, 与正常对照组比酶活性增高近 2 倍 ($P < 0.01$)。MMP-9 表达有增高趋势, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。与正常对照组比, ACS 患者 MMP-2 酶原增高 ($P < 0.01$), MMP-9 酶原差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 血脂康对急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 2 和 9 的影响

与服药前相比, ACS 患者服药后 7 天 MMP-2、MMP-9 及相应酶原无明显变化 ($P > 0.05$)。服药后 30 天 MMP-2 较服药前下降 ($P < 0.05$), MMP-2 酶原有下降趋势, 但无统计学差异 ($P > 0.05$); MMP-9 及酶原的下降无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1. 急性冠状动脉综合征患者服药前后血清基质金属蛋白酶 2 和 9 的表达 (int. mm²)

指 标	正常对照组	急性冠状动脉综合征组		
		服药前	服药后 7 天	服药后 30 天
MMP-2	16 128 ± 1 562	21 568 ± 2 219 ^b	22 063 ± 1 694	18 961 ± 2 384 ^a
MMP-2 酶原	18 413 ± 2 156	23 649 ± 1 894 ^b	23 598 ± 1 395	22 069 ± 1 697
MMP-9	8 519 ± 2 167	8 674 ± 1 429	8 893 ± 1 365	8 543 ± 1 262
MMP-9 酶原	10 333 ± 1 846	11 025 ± 2 136	10 973 ± 1 687	10 676 ± 1 259

a 为 $P < 0.05$, 与服药前比较; b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

3 讨论

基质金属蛋白酶(MMP)已被证明在肿瘤的侵袭中发挥作用^[1-3]。MMP-2 在动脉粥样硬化斑块形成过程中发挥重要作用, 在这个过程中细胞外基质的重建是斑块发展的主要病理改变。粒细胞浸润血管平滑肌及细胞的游走都促使细胞外基质的结构发生

变化。而 MMP-2 在斑块中的过度表达破坏细胞外基质的结构, 引起斑块破裂而导致 ACS^[4,5]。

本研究发现 ACS 患者血清 MMP-2 活性增高, 与孟晓萍等^[6] 研究相符, 正常人 MMP-2 大部分以酶原形式存在, 仅少量 MMP-2 激活, 而 ACS 时大量酶原被激活成 MMP-2。所有 MMP 都是以酶原形式分泌的, 只有激活后才能发挥作用。在某些病理情况, 多种因素参与酶原的激活, 但目前认为一些细胞因子是促进酶原激活的主要原因^[7]。文献[8,9] 报道, ACS 患者外周血中 MMP-2 和 MMP-9 水平(包括酶原和酶)增加。本研究结果未发现 MMP-9 及酶原增高。血脂康和其他种类的他汀一样可以稳定动脉粥样硬化斑块, 防治其破裂。但是, 它是通过抑制低密度脂蛋白氧化以及影响斑块内泡沫细胞胆固醇代谢, 甚或降低血脂而实现的。正常动脉血管平滑肌表达 MMP-2, 动脉粥样硬化平滑肌细胞中 MMP-2 过度表达。血脂康可能干扰了斑块中巨噬细胞诱导的泡沫细胞大量分泌 MMP-2, 阻碍 MMP-2 特异性地降解胶原蛋白和基底膜, 改变斑块的结构和自身组织成分, 延缓斑块破裂^[10]。本实验初步表明血脂康可能仅干预 MMP-2 的生成和表达, 对 MMP-9 影响不大, 也有可能因为病例甚少而未观察到 MMP-9 的显著变化, 有待进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] 孙亚欣, 张志超, 孙立群, 高洪文. 基质金属蛋白酶含量及表达与膀胱癌侵袭转移的关系[J]. 吉林大学学报(医学版), 2005, 31(1): 127-129
- [2] 王璐, 李玉林, 张丽红, 李一雷, 何旭, 刘湛. 基质金属蛋白酶 9 蛋白及其 mRNA 在胃癌组织与胃癌细胞中的表达与意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2005, 31(2): 201-205
- [3] 何旭, 李玉林, 张丽红. 基质金属蛋白酶-2 的表达与乳腺癌生物学行为及肿瘤转移的关系[J]. 吉林大学学报(医学版), 2002, 28(3): 235-237
- [4] Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly [J]. *Circ Res*, 2002, 90: 251-262
- [5] Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection [J]. *Cardiol Rev*, 2000, 8(1): 31-39
- [6] 孟晓萍, 王超, 孙健, 费瑜, 崔燕, 王莉. 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶 2 水平的检测[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(4): 339-342
- [7] Hojo Y, Shimada K. Role of cytokines in acute coronary syndrome [J]. *Nippon Rinsho*, 1998, 56(10): 2 500-503
- [8] Zeng B, Prasan A, Fung KC, Solanki V, Bruce D, Freedman SB, et al. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease [J]. *Intern Med J*, 2005, 35(6): 331-335
- [9] Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am Heart J*, 2001, 141(2): 211-217
- [10] Libby P. Act local, act global: inflammation and the multiplicity of "vulnerable" coronary plaques [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10): 1 600-602

(此文编辑 许雪梅)