

[文章编号] 1007-3949(2007)15-09-0711-03

•临床研究•

吡格列酮对老年急性心肌梗死伴 2 型糖尿病患者血清基质金属蛋白酶 9 的影响

王浩¹, 叶平¹, 朱智明²

(1. 中国人民解放军总医院南楼心血管二科, 北京市 100853; 2. 中国人民解放军海军总医院心内科, 北京市 100037)

[关键词] 内科学; 吡格列酮; 2 型糖尿病; 急性心肌梗死; 基质金属蛋白酶 9; C 反应蛋白

[摘要] 目的 探讨老年 2 型糖尿病患者口服吡格列酮对发生急性心肌梗死时血清基质金属蛋白酶 9 和 C 反应蛋白浓度的影响。方法 选择合并 2 型糖尿病的老年急性心肌梗死患者 37 例, 按发病前有无口服吡格列酮分为吡格列酮组(17 例)和急性心肌梗死组(20 例), 另选择老年健康体检者 23 例作为对照组, 抽血测定三组血清基质金属蛋白酶 9 和 C 反应蛋白的浓度, 并进行比较。结果 与对照组相比, 急性心肌梗死组血清基质金属蛋白酶 9 (396.5 ± 67.3 μg/L 比 290.8 ± 75.5 μg/L) 和 C 反应蛋白浓度(8.73 ± 2.59 mg/L 比 3.21 ± 1.11 mg/L) 明显升高, 吡格列酮可降低血清基质金属蛋白酶 9 浓度(339.2 ± 79.8 μg/L) 和 C 反应蛋白浓度(6.33 ± 2.25 mg/L)。结论 吡格列酮可降低老年急性心肌梗死患者血清基质金属蛋白酶 9 和 C 反应蛋白水平, 提示吡格列酮在改善胰岛素敏感性之外还对心血管系统有益。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Pioglitazone on Serum Matrix Metalloproteinase-9 Concentration in the Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction and Type-2 Diabetic Mellitus

WANG Hao, YE Ping, and Zhu Zhi-Ming

(Second Department of Geriatric Cardiology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Pioglitazone; Type-2 Diabetic Mellitus; Acute Myocardial Infarction; Matrix-Metalloproteinase-9; C-Reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of pioglitazone on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and C-reactive protein (CRP) concentration in the elderly patients with acute myocardial infarction (AMI) and type-2 diabetic mellitus.

Methods 37 cases of AMI patients accompanied with type-2 diabetic mellitus were divided into two groups according to the administration of pioglitazone previously: pioglitazone group (17 cases) and AMI group (20 cases). 23 aged people of health physical examination were enrolled as health control group. The concentrations of serum MMP-9 and CRP were measured in all of the patients.

Results The concentration of serum MMP-9 and CRP in AMI group were higher than those in health control group (396.5 ± 67.3 μg/L vs 290.8 ± 75.5 μg/L, 8.73 ± 2.59 mg/L vs 3.21 ± 1.11 mg/L). The concentration of serum MMP-9 (339.2 ± 79.8 μg/L) and CRP (6.33 ± 2.25 mg/L) in pioglitazone group were lower than those in AMI group.

Conclusion Pioglitazone can lower the concentration of serum MMP-9 and CRP level. Pioglitazone has additional cardiovascular effects beside the improvement of insulin resistance.

吡格列酮属于噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZD)化合物, 是一种人工合成的过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 激动剂, 作为胰岛素增敏剂临床上用于治疗 2 型糖尿病。基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞分泌的主要基质金属蛋白酶, 可以降解粥样硬化斑

块内细胞外各型胶原及明胶, 是动脉粥样硬化形成和粥样斑块破裂的重要促进因素, 在诱发急性冠状动脉综合征的发生中有重要作用。既往研究发现同属于 TZD 类化合物的罗格列酮可以降低胰岛素抵抗大鼠血清 MMP-9 浓度^[1]。还有研究发现, 吡格列酮可以降低不伴糖尿病的心血管病患者的 MMP-9 和高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平^[2]。本研究针对老年人这一冠心病高发人群, 探讨发病前使用吡格列酮对 2 型糖尿病患者发生急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 时血清 MMP-9 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的影响。

[收稿日期] 2007-03-06 [修回日期] 2007-06-12

[作者简介] 王浩, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为格列酮类药物对心血管疾病的作用, E-mail 为 wanghao2003@sina.com。通讯作者 叶平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血脂代谢异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 yeping@sina.com。朱智明, 硕士, 主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择我院 2004 年 9 月~ 2006 年 6 月心内科住院的老年 AMI 伴 2 型糖尿病患者 37 例, 其中入院前应用吡格列酮(商品名: 艾汀, 15~ 30 mg/d) 至少 2 周以上者 17 例(吡格列酮组), 男性 10 例, 女性 7 例, 年龄 63~ 78(69.65±5.37) 岁; 入院前未应用吡格列酮者 20 例(急性心肌梗死组), 男性 12 例, 女性 8 例, 年龄 63~ 80(71.39±5.66) 岁。另选择老年健康体检者 23 例作为对照组, 男性 14 例, 女性 9 例, 年龄 61~ 78(70.58±6.87) 岁。AMI 的诊断标准参照世界卫生组织 1979 年的诊断标准即必须至少具备下列 3 条标准中的 2 条: 缺血性胸痛的临床病史; ④心电图的动态演变; ④心肌坏死的血清心肌标志物浓度的动态改变。糖尿病的诊断标准参照世界卫生组织 1999 年的诊断标准即符合下述标准之一的患者, 在次日复诊仍符合三条标准之一者即诊断为糖尿病: 有糖尿病症状, 并且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L。随机血糖是指餐后任意时间的血糖值, 典型的糖尿病症状包括多尿、烦渴和无其它诱因的体重下降。④空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 空腹状态定义为至少 8 h 内无热量摄入。④口服葡萄糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。所有患者排除活动性炎症、创伤、手术、恶性肿瘤及肝肾功能异常等疾病。

1.2 血清基质金属蛋白酶 9 和 C 反应蛋白的测定

吡格列酮组和急性心肌梗死组患者在急诊入院即刻抽静脉血, 对照组在来院体检时抽空腹静脉血, 血标本均在取血后 2 h 内离心, 分离血清, -70℃ 冰冻保存。采用双抗体夹心 ELISA 法测定血清 MMP-9 浓度, 试剂盒购自北京中山公司。酶标仪: ASYS Hitech GmbH Austria。应用日立自动生化仪, 采用免疫比浊法测定血清 CRP 浓度。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 统计软件分析(2004 版), 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料多组间比较采用方差分析, 两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

各组性别、年龄和血压差异无显著性, 血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯水平吡格列酮组

和急性心肌梗死组明显高于对照组(表 1)。

表 1. 各组基线资料比较

基线资料	对照组	吡格列酮组	急性心肌梗死组
例数	23	17	20
男/女(例)	9/14	7/10	8/12
年龄(岁)	70.58±6.87	69.65±5.37	71.39±5.66
血糖(mmHg)	4.57±0.88	6.76±1.08 ^a	6.57±0.84 ^a
收缩压(mmHg)	136.0±15.5	140.5±13.8	142.5±10.3
舒张压(mmHg)	4.4±8.6	89.8±9.68	6.0±8.48
总胆固醇(mmHg)	5.26±0.97	5.65±1.76 ^a	5.48±1.35 ^a
低密度脂蛋白(mmHg)	2.75±0.66	3.18±0.87 ^a	3.27±0.94 ^a
甘油三酯(mmHg)	1.65±0.47	2.02±0.38 ^a	2.19±0.58 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 血清基质金属蛋白酶 9 浓度和 C 反应蛋白的水平

血清 MMP-9 浓度急性心肌梗死组和吡格列酮组均明显高于对照组, 而吡格列酮组较急性心肌梗死组下降($P < 0.05$ 或 0.01)。血清 CRP 浓度: 急性心肌梗死组和吡格列酮组均明显高于对照组, 而吡格列酮组较急性心肌梗死组下降($P < 0.01$, 表 2)。

表 2. 各组血清基质金属蛋白酶 9 和 C 反应蛋白浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	CRP (mg/L)
对照组	290.8±75.5	3.21±1.11
吡格列酮组	339.2±79.8 ^{ac}	6.33±2.25 ^{bd}
急性心肌梗死组	396.5±67.3 ^b	8.73±2.59 ^b
<i>F</i> 值	10.88	39.89

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与急性心肌梗死组比。

3 讨论

基质金属蛋白酶(MMP)是酶活性依赖锌离子的蛋白酶超家族, MMP-9 是动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞分泌的主要基质金属蛋白酶, 可以降解粥样硬化斑块内细胞外各型胶原及明胶, 是动脉粥样硬化形成和粥样斑块破裂的重要促进因素, 在诱发急性冠状动脉综合征的发生中起重要作用^[3]。本研究发发现老年 AMI 患者血清 MMP-9 浓度升高, 考虑原因为粥样斑块局部过多分泌 MMP-9 释放入血引起。冠状动脉内罪犯斑块的破裂与血清 MMP-9 水平呈正相关, MMP-9 是斑块破裂唯一独立预测因素^[4]。本研究中吡格列酮组与急性心肌梗死组的血清 MMP-9 浓度高于对照组, 可能与此两组发生 AMI 以及平均

血糖高于对照组有关。有研究发现 2 型糖尿病患者血清 MMP-9 浓度较健康人群升高,升高的原因考虑为 2 型糖尿病时所伴发的高血糖可增强血管基质金属蛋白酶活性^[5]。与对照组相比,糖尿病大鼠主动脉匀浆及血浆 MMP-9 活性明显增加,将内皮细胞孵育在高糖溶液内 2 周明显增加 MMP-9 的表达^[3]。老年急性心肌梗死合并糖尿病的患者血清 MMP-9 和 CRP 浓度高于不合并糖尿病患者^[6]。

吡格列酮是一种人工合成的 PPAR γ 激动剂,与 PPAR γ 结合后活化该受体,起到调节转录的作用,包括诸多炎症因子的表达等有关。本研究发现在糖尿病患者发生急性心肌梗死前应用吡格列酮可以降低血清 MMP-9 和 CRP 水平,提示吡格列酮有可能通过降低 MMP-9 水平发挥稳定斑块的作用,但长期应用吡格列酮是否可以降低心肌梗死的发生率还需要大样本研究来予以证实。研究发现,给予低密度脂蛋白受体缺陷小鼠口服吡格列酮 3 个月,可以下调动脉粥样斑块内 MMP 的表达,斑块内胶原含量增加,斑块稳定性增加,提示应用吡格列酮可增加斑块的稳定性,减少心血管事件的发生^[7]。PPAR γ 配体降低是由佛波酯(phorbol-12-Myristate-13-Acetate, PMA)诱导的人类单核细胞释放 MMP-9,这种调控发生在 mRNA 水平^[8]。

血管炎症反应是动脉粥样硬化的主要特征。CRP 是一种可与肺炎球菌荚膜的 C 多糖物质起沉淀反应的血清因子,是一种非特异性炎症标志物,对心血管事件有良好的预测价值^[9]。AMI 患者 CRP 升高,且增高的程度和持续的时间与心肌损伤密切相关。同时,因为 CRP 激活了补体反应,增加缺血时心肌梗死面积,所以针对 CRP 的治疗可以起到心肌

保护的作用^[10]。

综上所述,吡格列酮对心血管疾病患者可能通过对 MMP-9 和 CRP 等因子的调控发挥一定保护作用。

[参考文献]

- [1] 王浩,杨晔,丁青艾,王志国,王兆君,张宇坤,等. 罗格列酮对胰岛素抵抗大鼠血清基质金属蛋白酶 9 和血压的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (6): 690.
- [2] Hanefeld M, Marx N, Pfutzner A, Baurecht W, Lubben G, Karagiannis E, et al. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIO-STAT study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (3): 290-297.
- [3] Uemura S, Matsushita H, Li W, Glassford AJ, Asagami T, Lee KH, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2001, 88: 1291-298.
- [4] Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kusuyama T, Yamashita H, Ehara S, et al. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 175-180.
- [5] Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A, et al. Antidiabetic PPAR gamma activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 283-288.
- [6] 王浩,刘英明,王志国,曹毅. 老年急性心肌梗死患者血清基质金属蛋白酶 9 和 C 反应蛋白的变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8: 678-680.
- [7] He L, Game BA, Nareika A, Garvey WT, Huang Y. Administration of pioglitazone in low-density lipoprotein receptor-deficient mice inhibits lesion progression and matrix metalloproteinase expression in advanced atherosclerotic plaques [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48 (5): 212-222.
- [8] Worley JR, Baugh MD, Hughes DA, Edwards DR, Hogan A, Sampson MJ, et al. Metalloproteinase expression in PMA-stimulated THP-1 cells [J]. *Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) agonists and 9-cis-retinoic acid* [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (51): 51340-346.
- [9] Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow C, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications [J]. *Clin Chem*, 2001, 47: 418-425.
- [10] Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Callimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2006, 440: 217-221.

(此文编辑 许雪梅)