

急性冠状动脉综合征患者 外周血基质金属蛋白酶 3 水平及临床相关性研究

李富军¹, 齐国先²

(1. 北京市延庆县医院心内科, 北京市延庆县 102100; 2. 中国医科大学附属第一医院循环内科, 辽宁省沈阳市 110002)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 基质金属蛋白酶; 动脉粥样硬化斑块

[摘要] 目的 探讨急性冠状动脉综合征患者外周血基质金属蛋白酶 3 水平与冠状动脉狭窄严重程度以及基质金属蛋白酶 3 与心肌酶、肌钙蛋白、血脂等临床指标的关系。方法 比较我院 77 例急性冠状动脉综合征患者与健康对照者外周血基质金属蛋白酶 3 水平差异, 分析急性冠状动脉综合征患者基质金属蛋白酶 3 水平与冠状动脉狭窄严重程度; 以及基质金属蛋白酶 3 与心肌酶、肌钙蛋白、血脂等的相关性。采用酶联免疫吸附法测定血清基质金属蛋白酶 3 水平。结果 基质金属蛋白酶 3 水平在急性心肌梗死组与稳定型心绞痛组、健康对照组差异有显著性 ($P < 0.01$), 在不稳定型心绞痛组与稳定型心绞痛组、健康对照组差异有显著性 ($P < 0.01$), 在急性心肌梗死组与不稳定型心绞痛组差异无显著性 ($P > 0.05$), 在稳定型心绞痛组与健康对照组差异无显著性 ($P > 0.05$)。基质金属蛋白酶 3 与肌钙蛋白 I、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶呈正相关; 基质金属蛋白酶 3 与甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇无相关关系。基质金属蛋白酶 3 水平与冠状动脉造影狭窄严重程度无相关关系 ($r = 0.293, P = 0.053$)。经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者术前及术后基质金属蛋白酶 3 水平差异有显著性。结论 急性冠状动脉综合征患者外周血基质金属蛋白酶 3 水平增高。血清基质金属蛋白酶 3 水平与冠状动脉狭窄严重程度无关。急性心肌梗死患者血清基质金属蛋白酶 3 水平与肌钙蛋白 I、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶呈正相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Study of the Level and Clinical Correlation of Periphery Blood Matrix Metalloproteinase-3 in Patients with Acute Coronary Syndrome

LI Fu-Jun¹, and QI Guo-Xian²

(1. Department of Cardiology, Yanqing County Hospital of BeiJing, Yanqing, BeiJing 102100; 2. Medical Department of Circulation, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110002, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Matrix Metalloproteinase; Atherosclerotic Plaque

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the level of matrix metalloproteinase-3 of peripheral blood from acute coronary syndrome patients and to analyze the relationship among matrix metalloproteinase-3, myocardium enzymes, troponins, blood-fat, and severity of coronary artery disease. **Methods** To contrast matrix metalloproteinase-3 of peripheral blood from 77 acute coronary syndrome patients of our hospital and normal controls, and to analyze relationship among matrix metalloproteinase-3 of peripheral blood, myocardium enzymes, troponins, blood-fat, and severity of coronary artery disease. Serum level of matrix metalloproteinase-3 was measured by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Compared with stable angina pectoris group and control group, the level of matrix metalloproteinase-3 in acute myocardial infarction group had statistically significant difference ($P < 0.01$). Compared with stable angina pectoris group and control group, statistical significance of difference was seen in unstable angina pectoris group ($P < 0.01$). There is no significant difference between acute myocardial infarction and unstable angina pectoris group, as well as stable angina pectoris and control group. Matrix metalloproteinase-3 and troponin I, creatine kinase, MB isoenzymes of creatine kinase had positive correlation, There were no correlation between matrix metalloproteinase-3, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol. Matrix metalloproteinase-3 level and coronary artery radiography pathological change severity were performed by Pe-

[收稿日期] 2010-11-22

[作者简介] 李富军, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为冠心病临床防治, E-mail 为 lfjsy007@163.com。通讯作者齐国先, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 gxqi2002@medmail.com.cn。

arson correlation: there were no correlation ($r=0.293$; $P=0.053$). There were significant difference of matrix metalloproteinase-3 in 10 patients with acute myocardial infarction before and after percutaneous coronary artery interventional therapy ($P<0.01$). **Conclusion** The level of matrix metalloproteinase-3 of peripheral blood in patients with acute coronary syndrome was increased. The level of matrix metalloproteinase-3 and coronary artery radiography severity had no correlation. Matrix metalloproteinase-3 and troponin I, creatine kinase, MB isoenzymes of creatine kinase had positive correlation in patients with acute myocardial infarction.

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破溃, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征。炎症反应贯穿其过程, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 发挥重要作用。本研究旨在探讨急性冠状动脉综合征患者外周血 MMP-3 水平及其与冠状动脉狭窄严重程度、心肌酶、肌钙蛋白、血脂等的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有病例均选自 2009 年 8 月 ~ 2010 年 8 月收住我院心内科的患者, 共 77 例, 其中急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 34 例, 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 25 例, 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 8 例, 健康对照组 (normal control) 10 例, 均符合美国心脏病协会诊断标准, 健康对照组为经体检健康, 与实验组性别、年龄、社会背景相匹配的人群。排除标准: ①感染性疾病; ②高热及使用炎症抑制药物如非类固醇消炎镇痛药、类固醇; ③贫血; ④肿瘤; ⑤甲状腺机能亢进及结缔组织病; ⑥心功能不全; ⑦外周血管疾病或外周动脉硬化。

1.2 标本采集

急性心肌梗死 (发病 ≤ 24 h) 及不稳定型心绞痛患者入院次日清晨抽取空腹静脉血 2 mL, 介入治疗患者术后第一天清晨采集静脉血 2 mL 置一次性采血管内, 室温静置 1 ~ 2 h 后 3 kr/min 离心 15 min, 吸取血清, 置 -70°C 低温冰箱保存待测, 实验前放置室温充分解冻, 测定之前需混合均匀, 同时避免反复冻融。SAP 组及正常对照组在相对应时间按上所述留取标本。同时测定血常规、血清总胆固醇 (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)。测定肌钙蛋白 I (troponin I, TnI)、肌酸激酶 (creatin kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (MB isoenzymes of creatine kinase, CK-MB)。

1.3 对血管狭窄程度进行定量评分

根据冠状动脉造影结果, 采用 Gensini 评分系统对每支血管狭窄程度进行定量评分。

1.4 基质金属蛋白酶 3 水平测定

应用酶联免疫吸附法 (试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司) 测定 MMP-3 水平, 操作步骤严格按照试剂盒说明进行。

1.5 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。MMP-3 水平分别与冠状动脉狭窄程度、TnI、CK-MB、TC、LDLC 进行相关性分析。由统计软件包 SPSS 13.0 进行数据处理。

2 结果

2.1 各组观察指标比较

各组间年龄及总胆固醇差异无显著性 ($P>0.05$); AMI 组、UAP 组及 SAP 组与健康对照组差异有显著性意义 ($P<0.01$); 血清 MMP-3 水平在 AMI 组与 SAP 组、健康对照组差异有显著性意义 ($P<0.01$); 血清 MMP-3 水平在 UAP 组与 SAP 组、健康对照组差异有显著性意义 ($P<0.01$); 血清 MMP-3 水平在 AMI 组与 UAP 组差异无显著性 ($P>0.05$); 血清 MMP-3 水平在 SAP 组与健康对照组差异无显著性意义 ($P>0.05$; 表 1)。

2.2 相关性分析

MMP-3 水平与 TnI、CK、CK-MB、TC、LDLC 经 Pearson 相关性分析, 血清 MMP-3 水平与 TnI 正相关 (图 1); 与 CK、CK-MB 正相关; 与 TC、LDLC 无相关关系 (表 2)。MMP-3 水平与冠状动脉造影狭窄严重程度经 Pearson 相关性分析, 两者无相关关系 ($r=0.293$, $P=0.053$)。

2.3 介入治疗术前及术后基质金属蛋白酶 3 水平比较

10 例行经皮冠状动脉介入治疗的 AMI 患者术前及术后 MMP-3 水平差异存在显著性 ($P<0.01$; 表 3)。

表 1. 各组间年龄、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及基质金属蛋白酶 3 水平比较

Table 1. The relationship among age, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and matrix metalloproteinase-3 of peripheral blood in different groups

分 组	n	年龄(岁)	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	MMP-3 ($\mu\text{g/L}$)
急性心肌梗死组	34	58.1 \pm 10.8	4.99 \pm 1.22	2.79 \pm 0.91 ^a	90.88 \pm 27.70
不稳定型心绞痛组	25	60.1 \pm 10.8	5.24 \pm 1.15	2.93 \pm 0.88 ^a	79.11 \pm 29.56
稳定型心绞痛组	8	58.6 \pm 8.4	5.64 \pm 1.54	2.69 \pm 0.95 ^a	40.99 \pm 8.39 ^b
健康对照组	10	59.3 \pm 7.9	5.50 \pm 1.45	1.60 \pm 0.58	48.08 \pm 6.20 ^b

a 为 $P < 0.01$, 与健康对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与急性心肌梗死组比较。

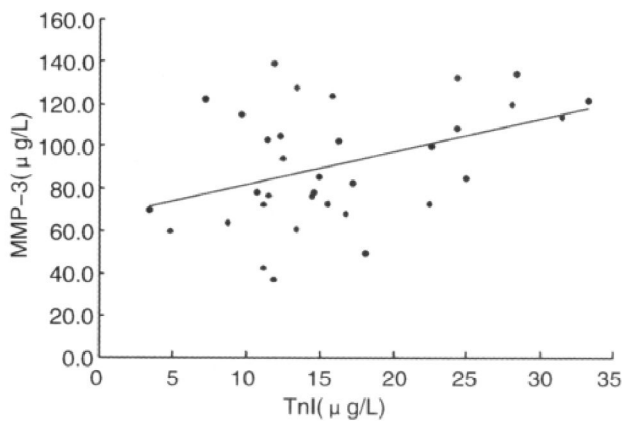


图 1. 血清基质金属蛋白酶 3 水平与肌钙蛋白 I 相关曲线

Figure 1. The correlogram between matrix metalloproteinase-3 and troponin I

表 2. 血清基质金属蛋白酶 3 与肌钙蛋白、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇相关性分析结果

Table 2. The analysis of relationship among matrix metalloproteinase-3, troponin I, creatine kinase, MB isoenzymes of creatine kinase, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol

指标	TnI	CK	CK-MB	TC	LDLC
r 值	0.360	0.819	0.471	0.157	0.033
P 值	0.037	0.000	0.005	0.375	0.854

表 3. 急性心肌梗死病人术前及术后血清基质金属蛋白酶 3 水平比较

Table 3. The relationship of matrix metalloproteinase-3 in patients with acute myocardial infarction before and after percutaneous coronary artery interventional therapy

分组	n	MMP-3 ($\mu\text{g/L}$)
术前	10	71.95 \pm 27.18
术后	10	110.03 \pm 27.43 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与术前比较。

3 讨 论

动脉粥样硬化斑块不稳定是导致 ACS 的根本原因。斑块是否易于破裂主要取决于其本身的结构, 不稳定斑块的特征是含有较大的脂质核心, 纤维帽薄, 有许多炎性细胞 (主要是单核/巨噬细胞及巨噬细胞源性泡沫细胞) 浸润。作为 MMP 重要组成部分的明胶酶 MMP-3, 可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, 从而加速斑块的破裂。Galis 等^[1]用原位酶谱法发现人的粥样斑块肩部 (即斑块纤维帽与基底交界处) 基质降解活性增强, 肩部是斑块最易破裂的部位。本研究中, ACS 组 MMP-3 水平增高与 SAP 组及健康对照组存在显著性差异, 说明基质金属蛋白酶在 ACS 发病过程中起重要作用, 与文献报道相一致^[2]。

本研究中, ACS 组 MMP-3 水平与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇无明显相关性, 说明 MMP-3 是独立于血脂之外的危险因素, 与文献报道相一致^[3]。心肌酶、肌钙蛋白是心肌坏死的标志物, 本研究中 AMI 组 MMP-3 与肌钙蛋白 I、CK 及 CK-MB 明显相关。Mahajan 等^[4]认为 MMP 水平升高与心肌坏死直接相关, 可作为评估疾病严重程度的预测指标。MMP-3 与肌钙蛋白 I、CK 及 CK-MB 在 AMI 患者中升高的先后顺序有待于进一步研究。

本研究中, ACS 组冠状动脉造影积分与 MMP-3 进行相关性分析, 结果发现冠状动脉病变狭窄程度与 MMP 无相关性。说明斑块稳定性与冠状动脉狭窄程度无关。临床研究表明冠状动脉内易损斑块表现为低回声的“软斑块”, 稳定性斑块则表现为高回声的“纤维斑块”和“钙化斑块”^[5]。正性重构的冠状动脉所含的斑块多为“软斑块”, 性质不稳定; 负性重构的冠状动脉所含的斑块则多为“硬斑块”, 性质相对稳定。所以轻中度狭窄病变更易发生斑块破裂^[6]。

本实验选择 10 例行支架植入术患者, 分别在术

前及术后测定 MMP-3 水平,发现经皮冠状动脉介入治疗术后 MMP-3 水平明显高于术前,两者比较统计学有显著性差异。经皮冠状动脉介入治疗术后 MMP-3 明显升高可能由于球囊扩张及支架置入术加重病变血管炎症反应。其相关因素可能有^[7-10] : ①球囊扩张和支架置入损伤斑块后,其促炎因素(炎症递质或细胞因子)暴露出来,这些因素具有较强的形成血栓作用。②炎症反应较强的斑块病变,其中的炎症细胞(如巨噬细胞等)释放某些组织溶解酶(包括金属蛋白酶等)破坏斑块组织,使斑块软化,这种斑块在外力(球囊扩张和支架置入)的作用下易于破裂^[11-14]。故经皮冠状动脉介入治疗术前及术后 MMP-3 的水平变化是否可作为术后发生心血管事件及术后再狭窄的预测指标及预防治疗的新靶点,有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Galis ZS, Sukhova GK, Libby P. Microscopic localization of active proteases by in situ zymography: detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue [J]. *FASEB J*, 1995, 9(10): 974-980.
- [2] 孟晓萍, 王超, 孙健, 等. 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.
- [3] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 29-38.
- [4] Mahajan N, Malik N, Bahl A, et al. Correlation among soluble markers and severity of disease in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 330(1-2): 201-209.
- [5] Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque [J]. *J Interv Cardiol*, 2003, 16(3): 267-272.
- [6] Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(2): 346-359.
- [7] Kawasaki M, Sano K, Okubo M, et al. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated back-scatter intravascular ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(12): 1946-953.
- [8] 徐新生, 沈彦明, 宋建军. 冠状动脉支架术对冠心病患者血小板活化功能的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(11): 45-48.
- [9] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. The role of inflammation and infection in acute coronary syndrome [J]. *Herz*, 2001, 26(suppl): 9-18.
- [10] Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction [J]. *J Exp Med*, 1999, 190(12): 1733-740.
- [11] Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1 042 consecutive patients [J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1412-415.
- [12] 刘海波, 高润霖, 陈纪林, 等. 血清 C-反应蛋白水平对冠心病介入治疗术中及术后并发症发生的预测价值 [J]. *中国循环杂志*, 2000, 15(5): 264-265.
- [13] Nurkic J, Ljuca F, Nurkic M, et al. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients [J]. *Med Arh*, 2010, 64(2): 103-106.
- [14] Suzuki H, Kusuyama T, Sato R, et al. Elevation of matrix metalloproteinases and interleukin-6 in the culprit coronary artery of myocardial infarction [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(3): 166-173.

(此文编辑 李玲玲)