

冠心病患者动脉弹性与血清高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的相关性

万招飞, 张 娇, 薛嘉虹, 刘小军, 王新宏, 赵 艳, 吴 岳, 袁祖贻

(西安交通大学医学院第一附属医院心内科, 陕西省西安市 710061)

[关键词] 冠心病; 动脉弹性; 高敏 C 反应蛋白; 基质金属蛋白酶 9

[摘要] 目的 探讨冠心病患者动脉弹性与高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的关系。方法 运用动脉弹性功能测定仪检测大动脉弹性指数(C1)和小动脉弹性指数(C2);采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测血清高敏 C 反应蛋白及基质金属蛋白酶 9。结果 C1、C2、基质金属蛋白酶 9 及高敏 C 反应蛋白在冠心病组与对照组之间存在差异,且有统计学意义。Logistic 逐步回归分析显示:男性、吸烟、低密度脂蛋白、C2、高血压史、高敏 C 反应蛋白是冠心病的独立危险因素。冠心病患者 C1 与高敏 C 反应蛋白及基质金属蛋白酶 9 相关系数分别为 $-0.51 (P < 0.01)$ 和 $-0.49 (P < 0.01)$; C2 与高敏 C 反应蛋白及基质金属蛋白酶 9 相关系数分别为 $-0.69 (P < 0.01)$ 和 $-0.55 (P < 0.01)$ 。冠心病患者动脉弹性影响因素多元逐步回归分析显示, C1 独立影响因素为年龄、脉压、收缩压、高敏 C 反应蛋白、低密度脂蛋白、基质金属蛋白酶 9, C2 独立影响因素为年龄、脉压、空腹血糖、高敏 C 反应蛋白、低密度脂蛋白。结论 冠心病患者动脉弹性与血清炎症因子高敏 C 反应蛋白及基质金属蛋白酶 9 均呈明显负相关,炎症反应可能是冠心病患者动脉弹性的重要影响因素之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Arterial Elasticity with Serum High Sensitivity C-reactive Protein and Matrix Metalloproteinase-9 in Patients with Coronary Heart Disease

WAN Zhao-Fei, ZHANG Jiao, XUE Jia-Hong, LIU Xiao-Jun, WANG Xin-Hong, ZHAO Yan, WU Yue, and YUAN Zu-Yi
(Department of Cardiovascular Disease, First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Arterial Elasticity; High Sensitivity C-reactive Protein; Matrix Metalloproteinase-9

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between arterial elasticity indexes and serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with coronary heart disease. **Methods**

Large arterial elasticity index (C1) and small arterial elasticity index (C2) were measured with CVProfilor DO-2020. Serum hs-CRP and MMP-9 were measured with ABC-double-antibody sandwich ELISA. **Results** There was significant

difference between coronary heart disease group and control group in C1, C2, MMP-9 and hs-CRP. Logistic regression analysis showed that male, smoking, low density lipoprotein cholesterol, C2, history of hypertension, hs-CRP were independent risk factors for coronary heart disease. Significant inverse correlation was noted between C1 and hs-CRP ($r = -0.51$), MMP-9 ($r = -0.49$), and between C2 and hs-CRP ($r = -0.69$), MMP-9 ($r = -0.55$) (all $P < 0.01$) in

patients with coronary heart disease. Multiple linear regression analysis showed that independent risk factors for C1 included age, pulse pressure, systolic blood pressure, hs-CRP, low density lipoprotein cholesterol and MMP-9, and independent risk factors for C2 were age, pulse pressure, fasting blood sugar, hs-CRP and low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease. **Conclusions** The present study showed that there was significantly negative correlation between arterial elasticity indexes and serum MMP-9 and hs-CRP in patients with coronary heart disease. The in-

[收稿日期] 2012-04-27

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81025002;81100209)

[作者简介] 万招飞, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化发生与发展机制, E-mail 为 wanzhaof2008@yahoo.com.cn. 张娇, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化发生与发展机制. 通讯作者袁祖贻, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发生与发展机制, E-mail 为 zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn.

flammation may have important impact on arterial elasticity.

动脉系统作为一个整体,其结构和功能改变在心血管疾病发生发展中极其关键。近年研究发现动脉弹性可以反映动脉系统整体结构与功能变化,是早期血管病变的特异性和敏感性指标^[1,2]。它的改变早于疾病临床症状和体征出现并且是预测未来心血管事件的敏感指标^[1,3]。动脉弹性减退是多种危险因素对血管壁损害的综合反映^[4],其中慢性系统性炎症反应是动脉结构与功能的重要影响因素^[5,6]。同时动脉粥样硬化被广泛地认为是一种慢性炎症性疾病^[7,8]。高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是重要的炎症标记物。在糖尿病患者^[9]、高血压患者^[10]等人群中二者与动脉弹性呈显著负相关。本研究旨在探讨冠心病患者 hs-CRP 和 MMP-9 与动脉弹性的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

研究对象为我院心内科因诊断或治疗目的行冠状动脉造影的住院患者,同意动脉弹性功能测定,共收集 301 例。年龄 27~84 岁,平均 59.87 ± 11.44 岁。冠心病组:结合冠心病易患因素、临床表现、心电图变化及生物化学指标,并经冠状动脉造影确诊的冠心病患者 199 例,其中男性 162 例,女性 37 例;对照组 102 例,男性 62 例,女性 40 例。排除标准:继发性高血压、先天性心脑血管畸形、心脏瓣膜病、心肌疾病、心包疾病、甲状腺功能亢进症、贫血、感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重慢性疾病、脑卒中、脑血管畸形等。

1.2 临床资料收集

详细记录年龄、性别、身高、体重,并计算体质指数。详细询问高血压史、糖尿病史、吸烟等。所有入选病例均在清晨空腹时静脉取血,检查血浆总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、脂蛋白(a)、肌酐、空腹血糖、白细胞总数等。

1.3 冠状动脉造影及冠心病确定

按照美国心脏学会、美国心脏协会冠状动脉造影指南,采用 PHILLIP 公司大型 C 臂心血管 X 光机进行造影。采用 Judkins 法取多部位造影。经 2 位冠状动脉介入专家评阅,主要冠状动脉管腔狭窄大于 50% 确定为冠心病^[11]。

1.4 大小动脉弹性功能指数测定

采用动脉弹性功能测定仪(CVProfilorDO-2020, HDI 公司,美国)检测所有研究对象大动脉弹性指数(large arterial elasticity index, C1)和小动脉弹性指数(small arterial elasticity index, C2)。要求室温 18~21℃、灯光柔和、环境安静、被检测者清醒。受试者仰卧,以腕部固定装置缚住右手前臂及腕部,带有支架的探头置于右侧桡动脉搏动最强处。仪器内的软件系统自动识别、计算并显示出压力波形和动脉弹性功能数据,包括 C1、C2、收缩压、舒张压、脉压、脉率等。每例受试者连续测量 3 次,每次间隔 4 min,取其平均值作为最后的统计值。

1.5 双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测 MMP-9 及 hs-CRP

所有入选对象行冠状动脉造影穿刺成功时,收集血液约 10 mL,室温凝固,3 000 g 离心力离心 10 min,收集血清。分装后 -80℃ 冷冻保存待检。采用双抗体夹心亲和素生物素化酶复合物酶联免疫吸附测定(avidin biotin complex enzyme-linked immunosorbent assay, ABC-ELISA)法检测所有血清标本 MMP-9 及 hs-CRP。MMP-9 及 hs-CRP 试剂盒购自 R&D 公司。

1.6 统计分析方法

计数资料以例数或相对比表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组间计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用卡方检验;多组均数间比较采用方差分析;相关关系采用直线相关分析;Logistic 分析用于冠心病危险因素分析,多元逐步线性回归分析用于分析动脉弹性改变与多个变量之间的独立线性关系;均以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料分析

性别、体质指数、高血压史、糖尿病史、吸烟、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)、白细胞总数、收缩压、舒张压、脉压、C1、C2、hs-CRP 和 MMP-9 在冠心病组与对照组之间差异具有统计学意义(表 1)。

2.2 冠心病危险因素 Logistic 分析

以冠心病为应变量,以性别、体质指数、高血压史、糖尿病史、吸烟、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)、白细胞总数、收缩压、舒张压、脉压、C1、C2、MMP-9、hs-CRP 作为自变量,运用 Logistic 逐步回归分析。回归结果显示:性别、吸烟、低密度脂蛋白、C2、高血压史、hs-CRP 是冠心病的独立影响因素(表 2)。

表 1. 冠心病组与对照组临床基线资料比较

Table 1. Baseline characteristics of patient and control groups

项 目	对照组 (n = 102)	冠心病组 (n = 199)	P 值
女/男(例)	40/62	37/162	<0.01
年龄(岁)	58.72 ± 11.19	60.46 ± 11.54	>0.05
体质指数(kg/m ²)	23.39 ± 3.11	25.21 ± 2.85	<0.01
吸烟(例,有/无)	40/62	110/89	<0.05
高血压史(例,有/无)	30/72	129/70	<0.01
糖尿病史(例,有/无)	8/94	87/112	<0.05
收缩压(mmHg)	119.14 ± 13.52	138.51 ± 15.23	<0.05
舒张压(mmHg)	70.50 ± 11.34	96.29 ± 12.83	<0.05
脉压(mmHg)	42.59 ± 9.51	56.27 ± 11.25	<0.05
空腹血糖(mmol/L)	5.27 ± 2.07	5.64 ± 2.14	>0.05
甘油三酯(mmol/L)	1.50 ± 0.93	1.54 ± 0.84	>0.05
总胆固醇(mmol/L)	3.73 ± 1.08	4.03 ± 1.51	>0.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.63 ± 0.41	1.56 ± 0.46	>0.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.60 ± 0.85	2.86 ± 1.04	<0.05
载脂蛋白 A(g/L)	1.25 ± 0.27	1.20 ± 0.27	>0.05
载脂蛋白 B(g/L)	0.81 ± 0.24	0.97 ± 0.31	>0.05
脂蛋白(a)(mg/L)	147.16 ± 137.73	228.75 ± 226.24	<0.05
白细胞(×10 ⁹ /L)	6.27 ± 2.32	7.05 ± 2.84	<0.01
C1(mL/mmHg×10)	16.42 ± 8.43	12.31 ± 5.80	<0.05
C2(mL/mmHg×100)	5.20 ± 1.91	4.01 ± 1.40	<0.01
hs-CRP(mg/L)	1.42 ± 0.55	2.05 ± 0.68	<0.01
MMP-9(μg/L)	2.56 ± 1.03	3.41 ± 1.25	<0.05

表 2. 冠心病危险因素的 Logistic 分析

Table 2. Logistic regression analysis for independent risk factors of coronary heart disease

选入变量	OR	95% CI	P 值
性别	4.564	1.165 ~ 18.234	0.032
吸烟	4.563	0.984 ~ 21.782	0.025
低密度脂蛋白	4.532	1.354 ~ 22.112	0.022
C2	2.214	1.036 ~ 21.335	0.013
高血压史	2.023	0.845 ~ 22.674	0.005
hs-CRP	1.563	1.023 ~ 18.653	0.035

2.3 冠心病患者动脉弹性与血清 hs-CRP 和 MMP-9 相关性分析

将冠心病患者 C1、C2 与血清 hs-CRP 及 MMP-9 分别进行直线相关分析。分析结果显示: C1 与 hs-CRP 相关系数 r 为 -0.51 ($P < 0.01$); C2 与 hs-CRP 相关系数 r 为 -0.69 ($P < 0.01$)。C1 与 MMP-9 相关系数 r 为 -0.49 ($P < 0.01$); C2 与 MMP-9 相关系数 r 为 -0.55 ($P < 0.01$)。

2.4 冠心病患者动脉弹性影响因素多元逐步回归分析

分别以 C1、C2 为应变量,以性别、年龄、体质指数、高血压史、糖尿病史、吸烟、空腹血糖、高密度脂蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)、白细胞总数、收缩压、舒张压、脉压、尿素氮、肌酐、hs-CRP 和 MMP-9 为自变量,采用多元逐步回归分析。以 C1 为应变量的回归结果显示:进入回归方程的大动

脉弹性影响因素依次为年龄、脉压、收缩压、hs-CRP、低密度脂蛋白、MMP-9(表 3)。以 C2 为应变量的回归结果显示:进入回归方程的小动脉弹性影响因素依次为年龄、脉压、空腹血糖、hs-CRP、低密度脂蛋白(表 4)。

表 3. 大动脉弹性影响因素的多元回归分析

Table 3. Multiple linear regression analysis for independent determinants of C1

选入变量	回归系数	标准回归系数	P 值
年龄	-0.61	-0.52	0.000
脉压	-0.30	-0.43	0.000
收缩压	-0.02	-0.32	0.006
hs-CRP	-0.21	-0.31	0.012
低密度脂蛋白	-0.59	-0.25	0.018
MMP-9	-0.41	-0.17	0.029

表 4. 小动脉弹性影响因素的多元回归分析

Table 4. Multiple linear regression analysis for independent determinants of C2

选入变量	回归系数	标准回归系数	P 值
年龄	-0.67	-0.36	0.000
脉压	-0.14	-0.33	0.000
空腹血糖	-0.34	-0.28	0.010
hs-CRP	-0.01	-0.12	0.018
低密度脂蛋白	-0.04	-0.09	0.023

3 讨 论

大动脉弹性指数是指舒张期血流容积减少与压力下降之间的比值,又称容量顺应性;小动脉弹性指数是指舒张期血流容积振荡变化与振荡压力变化之间的比值,又称振荡顺应性。C1 和 C2 分别反映大动脉与小动脉弹性功能,数值越小表示大动脉与小动脉弹性越差。

多种心血管危险因素可致动脉弹性尤其是 C2 下降^[12],并且动脉弹性指数与包括冠状动脉在内的多处动脉粥样硬化严重程度相关^[13]。而且,多项前瞻性队列研究显示动脉弹性指数可以预测未来较长时间的恶性心脑血管事件^[1,3]。本研究结果显示,分别代表大小动脉弹性的 C1 和 C2 在冠心病组均明显下降,并且 C2 是冠心病的独立相关因子。所以,目前多数学者认为动脉弹性指数尤其 C2 是预测心血管风险的良好非创伤性预测指标。

冠心病的病理基础是动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病^[7,8]。炎症在动脉粥样硬化的发生、发展中起着重要作用。越来越多的研究结果证实,局部和全身炎症贯穿动脉粥样硬化

病变发生、发展的全过程。本研究发 现,与冠心病组比较,冠心病组 hs-CRP、MMP-9 和白细胞计数明显增高。进一步对冠心病危险因素 Logistic 分析发现,hs-CRP 是冠心病的独立危险因素。这与之前国内外多数研究结果相似。

那么动脉弹性与炎症的关系如何呢?近年来研究发现炎症反应是动脉结构与功能的重要影响因素,各种炎症反应与动脉弹性功能有着重要联系^[14]。本实验评估了冠心病患者动脉弹性与血清炎症因子 hs-CRP 及 MMP-9 之间的关系。相关分析显示 C1 与 hs-CRP 及 MMP-9 分别呈明显负相关,C2 与 hs-CRP 及 MMP-9 也分别呈明显负相关,并且均有统计学意义。而且多元逐步回归分析显示 hs-CRP 分别是 C1、C2 的独立危险因素;与国内外其他研究结果相近^[15,16]。由此可见机体炎症反应是动脉弹性的危险因子,随着机体炎症水平升高动脉弹性功能逐渐下降。

炎症致动脉功能异常的机制是复杂而多方面的。简而言之,炎症因子诱导内皮活化导致一氧化氮生物利用度下降。一氧化氮是动脉内皮功能标志性介质,在调节动脉弹性功能方面发挥着重要的作用。细胞外基质的稳态影响着血管壁的内在特性,进而影响动脉弹性功能^[17]。基质金属蛋白酶是内源性蛋白水解酶,这些酶蛋白调节血管壁细胞外基质的胶原、弹力蛋白及其他物质含量。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的主要成员之一,可以降解血管壁细胞外基质的胶原、弹力蛋白及其他物质,进而影响动脉弹性^[18]。

总之,本实验研究结果提示炎症是动脉弹性的重要影响因素,临床上应针对机体炎症反应改善动脉弹性进而防治心血管疾病。

[参考文献]

[1] Wang KL, Cheng HM, Sung SH, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study [J]. *Hypertension*, 2010, 55(3): 799-805.

[2] 胡小亮,路方红,刘振东,等. 血压正常高值者动脉僵硬与动态血压参数的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(2): 145-148.

[3] Charalambos V, Konstantinos A, Christodoulos S. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13): 1 318-327.

[4] Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: Is it an immutable cardiovascular risk factor? [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3): 454-462.

[5] Tuttolomondo A, Diraimondo D, Pecoraro R, et al. Immune-inflammatory markers and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 311-318.

[6] van Bussel BC, Schouten F, Henry RM, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period [J]. *Hypertension*, 2011, 58(4): 588-595.

[7] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.

[8] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1 685-695.

[9] Wakabayashi I, Masuda H. Association of acute-phase reactants with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 365(1-2): 230-235.

[10] Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension [J]. *Hypertension*, 2005, 46(5): 1 118-122.

[11] Amit VK, Marina C. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 127-135.

[12] Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(13): 1 413-426.

[13] Fazlioglu M, Senturk T, Kumbay E, et al. Small arterial elasticity predicts the extent of coronary artery disease: relationship with serum uric acid [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 200-204.

[14] Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness [J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(2): 258-261.

[15] 宝辉,孙宁玲,苗懿德,等. 老年高血压患者高敏 C 反应蛋白与动脉弹性指数的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(11): 810-813.

[16] Celik T, Yuksel UC, Demirkol S, et al. Relationship between increased systemic inflammation and impaired aortic elasticity in young patients with prehypertension [J]. *Blood Press Monit*, 2011, 16(2): 55-61.

[17] Pla-Rodriguez A, Bosch-Gil JA, Rossello-Urgell J, et al. Metalloproteinase-2 and-9 in giant cell arteritis involvement in vascular remodeling [J]. *Circulation*, 2005, 112(2): 264-269.

[18] Smith ER, Tomlinson LA, Ford ML, et al. Elastin degradation is associated with progressive aortic stiffening and all-cause mortality in predialysis chronic kidney disease [J]. *Hypertension*, 2012, 59(5): 973-978.