

## • 研究报告 •

## 急性冠状动脉综合征患者血清基质金属蛋白酶-2 的水平变化及其意义

黄为民 刘丰 钟志敏

【关键词】急性冠状动脉综合征；基质金属蛋白酶-2；心绞痛，稳定型；粥样硬化斑块

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 包括不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA)、非 ST 段抬高或 ST 段抬高的急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 和心源性猝死 (sudden cardiogenic death, SCD), 其发生机制是由于易损的冠状动脉 (冠脉) 粥样硬化斑块出现裂缝、溃疡或破裂并触发血栓形成所致<sup>[1]</sup>。目前, 有效可行的识别易损斑块的方法不多, 寻找与易损粥样硬化斑块相关的化学标志物更有临床应用价值。本研究中采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 ACS、稳定型心绞痛 (stable angina, SA) 患者和健康体检者血清基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 水平变化, 探讨其在 ACS 发病中的作用及其意义。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象: 2003 年 5—7 月就诊于本院心内科, 排除感染、全身免疫性疾病, 恶性肿瘤, 肝、肾功能不全, 外周血管疾病和既往有冠脉介入手术史患者。其中 ACS 40 例 (ACS 组; 其中包括 AMI 30 例, UA 10 例); SA 16 例 (SA 组); 对照组 20 名为同期我院健康体检者, 均经血生化、心电图、腹部 B 超、胸部 X 线透视等检查, 除外心、脑、肾、甲状腺疾患及糖尿病, 无高脂血症、高血压、外周血管疾病, 近 4 周无感染史。SA、UA 和 AMI 诊断均符合文献 [2-4] 标准。3 组一般情况比较见表 1。

## 1.2 检测指标

1.2.1 MMP-2: ACS 组和 SA 组在入院即刻和距胸痛发作时间 12 h 内取静脉血 3 ml, 对照组在任意时间取静脉血 3 ml, 置于干净的空白试管中, 于 0.5 h

基金项目: 广东省广州市重点科技攻关项目 (JB0299-Z-102-06)

作者单位: 510180 广州市第一人民医院老年病科 (黄为民, 刘丰), 免疫实验室 (钟志敏)

作者简介: 黄为民 (1967-), 男 (汉族), 广东新兴人, 医学硕士, 副主任医师。

表 1 3 组一般资料及血脂水平比较

组别	例数 (例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (例)		高血压 (例)	糖尿病 (例)	吸烟 (例)	体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )
			男	女				
对照组	20	70.45 ± 8.63	12	8	0	0	4	23.18 ± 3.45
ACS 组	40	68.15 ± 8.91	21	19	25	11	17	24.47 ± 3.15
AMI 组	30	68.75 ± 8.51	16	14	19	8	15	24.17 ± 3.01
UA 组	10	67.25 ± 9.12	5	5	6	3	2	24.02 ± 3.60
SA 组	16	69.31 ± 9.34	10	6	10	5	6	24.24 ± 3.09

内 1 500 r/min (离心半径 3.5 cm) 离心 10 min, 血清于 -70 °C 冰箱保存待测。MMP-2 采用 ELISA 法测定, 试剂盒由美国 BioSource 公司生产, 检测灵敏度为 0.1 μg/L, 操作严格按说明书进行。

1.2.2 总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C): 取晨起空腹静脉血 3 ml, 采用终点酶法, 日本 Olympus AU 2700 型全自动生化分析仪测定。

1.3 统计学方法: 采用 SPSS 12.0 统计软件处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。3 组间均数比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 3 组间均数两两比较采用 Games-Howell 法 (方差不齐) 或 LSD 法 (方差齐); 3 组间计数资料比较采用  $\chi^2$  检验; 相关性检验用 Spearman 等级相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 TC 和 LDL-C 比较 (表 2): 各组间 TC 和 LDL-C 水平比较差异均有显著性 (P 均 < 0.01)。

表 2 各组 TC 和 LDL-C 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) mmol/L

组别	例数 (例)	TC	LDL-C
对照组	20	4.82 ± 0.67	2.75 ± 0.59
ACS 组	40	6.18 ± 0.85*	3.58 ± 0.71*
AMI 组	30	6.15 ± 0.89	3.61 ± 0.74
UA 组	10	6.21 ± 0.82	3.56 ± 0.80
SA 组	16	5.49 ± 0.72* <sup>△</sup>	3.18 ± 0.58* <sup>△</sup>

注: 与对照组比较: \*P < 0.01; 与 ACS 组比较: <sup>△</sup>P < 0.01

2.2 MMP-2 水平变化 (表 3): ACS 组 MMP-2 浓度明显高于 SA 组和对照组 (P 均 < 0.01), 而 SA 组和对照组间差异无显著性 (P = 0.922)。AMI、UA 和

SA 组间两两比较, MMP-2 浓度差异均有显著性 (P < 0.01), 由高至低依次为 AMI 组、UA 组和 SA 组。

表 3 各组 MMP-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	MMP-2 (μg/L)
对照组	20	56.59 ± 15.95
ACS 组	40	98.07 ± 33.01* <sup>#</sup>
AMI 组	30	104.95 ± 33.81* <sup>#</sup> <sup>▲</sup>
UA 组	10	77.43 ± 20.21* <sup>#</sup>
SA 组	16	54.82 ± 11.80

注: 与对照组比较: \*P < 0.01; 与 SA 组比较: <sup>#</sup>P < 0.01; 与 UA 组比较: <sup>▲</sup>P < 0.01

2.3 按 SA、UA、AMI 病情由轻到重的等级排列, 采用 Spearman 等级相关分析发现, MMP-2 呈由低到高的顺序排列, 提示 MMP-2 水平与冠心病事件严重程度呈正相关 (r = 0.762, P < 0.001)。

## 3 讨论

典型的冠脉粥样硬化斑块是在厚偏心性内膜中央有富含脂质的核。核管腔端是纤维帽, 主要由结缔组织构成。脂质核心有非常强的促血栓形成作用。斑块纤维帽将脂质核心与循环血液隔开, 它是决定斑块稳定与否的重要因素<sup>[5]</sup>。斑块破裂后, 脂质核心与血液接触, 触发血栓形成是导致管腔闭塞的重要原因。基础实验证明: 不稳定或破裂斑块的特征是有较大的脂质核心, 平滑肌细胞数量少, 纤维帽薄弱, 有大量单核/巨噬细胞及巨噬细胞源性泡沫细胞等炎性细胞浸润<sup>[6]</sup>。纤维帽中由胶原蛋白构成的胶原纤维是承受外力的最主要成分, 因此, 胶原蛋白合成与降解在斑块稳定中居中心地位。胶原蛋白由平滑肌细胞合成, 被一些蛋白酶降解, 其中最重要的是 MMPs。

MMPs 可消化细胞外基质,通过消化纤维帽成分而破坏其结构,加速斑块破裂<sup>(7,8)</sup>,其中单核/巨噬细胞及其合成的明胶酶 A、B(MMP-2、MMP-9)是决定斑块稳定性的关键因素<sup>(9)</sup>。

本研究中,ACS 早期血清 MMP-2 水平明显高于 SA 组和对照组近 2 倍,而 SA 患者 MMP-2 水平接近健康人群,提示 ACS 和 SA 两者的发病机制有所不同。ACS 是由于不稳定的冠脉粥样硬化斑块出现裂缝、溃疡或破裂并触发血栓形成所致。MMP-2 特异性地降解胶原蛋白和基底膜,改变斑块结构和自身组织成分,加速斑块破裂,从而导致 ACS 的发生和发展<sup>(10)</sup>。SA 主要发生在冠脉粥样硬化病变基础上,当体力活动达一定程度时心肌耗氧量增加,冠脉狭窄远端得不到足够的血流灌注而发生缺血<sup>(2)</sup>,多数无斑块破裂,因此 MMP-2 只是正常生理水平表达。这一结果还提示,ACS 患者血中 MMP-2 大量增加主要由于粥样硬化斑块中的单核/巨噬细胞或泡沫细胞分泌增加,而不是来源于缺血的血管壁和心肌细胞。Kai 等<sup>(9)</sup>发现 ACS 患者血 MMP-2 水平与血清肌酸激酶(creatinase,CK)及其同工酶 MB 型(creatinase-MB,CK-MB)水平并不相关,也提示 MMPs 可能来源于破裂斑块释放或外周血中已被激活的单核/巨噬细胞分泌,而由坏死心肌细胞中漏出所致可能性较少。

本研究中还发现,ACS 组 MMP-2 水平为 45.98~210.40 μg/L,变化差异较大,但绝大多数都在 80 μg/L,即 UA 组在均数水平以上,提示绝大多数 ACS 发病机制相同。其中 3 例患者 MMP-2 水平为 45.98~59.30 μg/L,相当于 SA 组和对照组水平。这可能是由于 ACS 的

发病机制除了主要是由纤维帽崩解从而使易损斑块破裂而触发血栓形成外,血流动力学、血液流变学因素的变化以及冠脉痉挛等均有可能导致粥样硬化斑块突然破裂而触发血栓形成,导致 ACS。

MMP-2 水平与冠心病事件严重程度呈正相关关系,提示粥样硬化斑块越不稳定,血清 MMP-2 水平就越高。冠心病患者血清 MMP-2 水平增高可作为发生 ACS 的危险信号,也可作为冠心病患者危险分层的一个重要监测指标。但本研究中 UA 组病例数较少,可能影响到对结果的判断。

既然 ACS 大多是由于冠脉粥样硬化斑块出现裂缝、溃疡或破裂并触发血栓形成所致,而 MMPs 在其发生、发展过程中扮演重要角色,理论上 ACS 患者在出现胸痛症状前血液中 MMP-2 就已经明显升高。而血清中 CK-MB 和肌钙蛋白-T(cTnT)或肌钙蛋白-I(cTnI)均由坏死心肌细胞中漏出,分别要在发病后 6~8 h 或 3~6 h 才有临床检测意义<sup>(11)</sup>,所以 MMP-2 对 ACS 患者的早期诊断更有意义。此外,MMP-2 还能鉴别 CK-MB 和 cTnT/cTnI 阴性的 UA 患者,所以在 ACS 早期诊断和危险分层中比 CK-MB 和 cTnT/cTnI 更早、更全面。

#### 参考文献:

- 1 Rabbani R, Topol E J. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization [J]. Cardiovasc Res, 1999, 41: 402-417.
- 2 陈明哲. 缺血性心脏病[M]//陈明哲. 心脏病学. 北京:北京医科大学出版社, 1999:1046-1111.
- 3 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].

- 4 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28:409-412.
- 5 夏小杰,黄元铸. 斑块破裂的病理和解剖学原因[M]//胡大一,黄元铸. 急性冠状动脉综合征. 北京:人民卫生出版社, 2001: 16-24.
- 6 Davies M J, Richardson P D, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content [J]. Br Heart J, 1993, 69: 377-381.
- 7 Galis Z S, Sukhova G K, Lark M W, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques [J]. J Clin Invest, 1994, 94:2493-2503.
- 8 高波,李忠诚. 基质金属蛋白酶-3 血浆水平及其启动子基因 5A/6A 多态性与冠心病关系的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16:536-539.
- 9 Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases - 2 and - 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32: 368-372.
- 10 Creemers E E, Cleutjens J P, Daemen M J, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction; a new approach to prevent heart failure [J]. Circ Res, 2001, 89:201-210.
- 11 黄峻. 急性冠状动脉综合症的急诊室评估 [M]//胡大一,黄元铸. 急性冠状动脉综合征. 北京:人民卫生出版社, 2001:73-88.

(收稿日期:2005-12-02)

修回日期:2006-03-20)

(本文编辑:郭方)

#### • 启事 •

### 2006 年《血液净化治疗新进展》学习班招生

广东省人民医院肾内科将于 2006 年 6 月 13—27 日在广州市举办国家级继续医学教育项目《血液净化治疗新进展》学习班(项目编号 2006-3-5005)。本次学习班以理论讲授为主,专题讨论为辅,安排相关新技术护理示教,透析器复用示教。届时将邀请国内著名专家(中华肾脏病学会主委、副主委)授课。学习结束授予国家级继续教育 I 类学分 16 分。欢迎全国各地医院肾内科、血液净化中心及监护室的医生及专业护士参加。欲参加者请速来函或来电索取报名表。联系人:广州市中山二路 106 号广东省人民医院血液净化中心 何朝生或马建超 收,邮编:510080。联系电话:020-83827812 转 62010、62011;传真:020-83850849。

(广东省人民医院)