

• 临床检验研究论著 •

急性冠脉综合征患者血清 MMP-2 与 Hcy 检测临床意义分析

李志¹, 王青¹, 王美玲², 徐维家¹

(1. 大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033; 2 大连医科大学检验医学院, 辽宁大连 116044)

摘要:目的 探讨基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及同型半胱氨酸(Hcy)在急性冠脉综合征(ACS)中的临床价值。方法 选取 ACS 确诊患者 72 例,其中急性心肌梗死(AMI)37 例、不稳定型心绞痛(UA)35 例,以 28 例健康者作为对照。分别采用酶联免疫吸附法和循环酶法检测血清 MMP-2 和 Hcy 水平。结果 AMI 组和 UA 组 MMP-2 和 Hcy 浓度均高于对照组,且 AMI 组高于 UA 组($P < 0.05$)。AMI 组急性期及恢复期 MMP-2、Hcy 水平也存在统计学差异($P < 0.05$)。结论 ACS 患者血清 MMP-2 和 Hcy 水平与冠脉损伤有一定相关性,可作为 ACS 诊断和预后判断的指标。

关键词:急性冠状动脉综合征; 基质金属蛋白酶-2; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.18.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)18-2198-02

Clinical significance of serum MMP-2 and Hcy in patients with acute coronary syndrome

Li Zhi¹, Wang Qing¹, Wang Meiling², Xu Weijia¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance matrix metalloproteinase-2(MMP-2) and homocysteine(Hcy) in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** 72 cases of patients with ACS, including 37 cases with acute myocardial infarction (AMI) and 35 cases with unstable angina(UA), and 28 cases of healthy subjects(control group) were enrolled and detected for serum levels of MMP-2 and Hcy. **Results** MMP-2 and Hcy levels in AMI group and UA group were higher than control group, and those of AMI group were higher in UA group($P < 0.05$). MMP-2 and Hcy levels in AMI patients at acute stage and remission stage were with significant difference($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of MMP-2 and Hcy might be correlated with the coronary damage in patients with ACS, which could be used for the diagnosis and prognosis of ACS.

Key words: acute coronary syndrome; matrix metalloproteinase-2; homocysteine

急性冠脉综合征(ACS)是严重威胁人类生命健康的疾病,且发病率较高^[1]。ACS 可分为不稳定型心绞痛(UA)、急性心肌梗死(AMI)和心源性猝死,病理改变为冠状动脉硬化斑块破裂引起出血或血栓,造成冠脉阻塞从而引起心肌缺血、损伤甚至梗死。ACS 传统诊断主要依赖患者临床症状、体征,心电图检查及相关血液学指标。研究显示基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和同型半胱氨酸(Hcy)与 ACS 关系密切。MMP-2 属于炎症介质,可能参与 ACS 的炎症发生过程。Hcy 则可通过多种途径引起血管壁增厚和粥样硬化斑块形成,还可通过诱导血小板聚集从而促进动脉粥样硬化进展^[2-3]。本研究探讨了 MMP-2 和 Hcy 在 ACS 预测、诊断和预后判断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 大连市中心医院收治的 ACS 患者 72 例,平均年龄 69 岁,均符合 2000 年美国心脏病学会和美国心脏学会(ACC/AHA)制订的诊断标准;根据患者病史、体征、症状、冠状动脉造影结果分为 UA 组(35 例)和 AMI 组(37 例)。同期体检健康者 28 例纳入对照组,平均年龄 57 岁。ACS 组与对照组在年龄、性别等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 ACS 患者入院后第 2 天清晨、健康者于体检时、AMI 患者于急性期及恢复期分别采集空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 6 min 后分离血清,采用酶联免疫吸附法检测 MMP-2(上海森雄科技实业公司试剂及瑞典 SUNRISE 酶标仪),循环酶法检测 Hcy(北京九强生物技术有限公司试剂及西门子 ADVIA2400 全自动生化仪)。测定步骤均参照试剂盒说明书。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 软件进行数据分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,组间比较采用 t 检验,显著性检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

AMI 组血清 MMP-2、Hcy 水平高于 UA 组,UA 组水平则高于对照组($P < 0.05$),见表 1。AMI 患者急性期 MMP-2、Hcy 检测结果分别为 (396.41 ± 80.54) ng/mL 和 (25.41 ± 7.23) mg/L,均高于恢复期检测结果 (180.13 ± 38.43) ng/mL 和 (13.54 ± 2.51) mg/L($P < 0.05$)。

表 1 各研究组血清 MMP-2、Hcy 水平比较

组别	n	MMP-2(ng/mL)	Hcy(mg/L)
AMI 组	37	396.41±80.54	25.41±7.23
UA 组	35	307.52±54.21	17.56±3.01
对照组	28	175.48±45.72	11.45±2.78

3 讨论

基质金属蛋白酶(MMPs)属于降解细胞外基质所必需的锌离子依赖性蛋白酶家族,在基质成分合成和分解过程中起着重要作用。MMP-2 是 MMPs 家族成员之一,由中性粒细胞、单核细胞等多种细胞以无活性酶形式分泌,可特异性分解 IV 型胶原。IV 型胶原是内皮细胞特异性细胞外基质。正常血管内皮细胞不分泌 MMPs,当动脉粥样硬化发生时,局部缺氧及氧化低密度脂蛋白可诱导斑块内表面及斑块内新生血管内皮细胞分泌 MMP-2,而在易发生破裂的斑块肩部区域及脂核边缘, MMP-2 含量较高、活性较强,是诱发 ACS 的主要降解酶。本研究结果显示 ACS 患者血清 MMP-2 水平高于健康者,且 AMI 患者水平高于 UA 患者,表明 ACS 发生后,外周血 MMP-2 水平相应升高,且升高程度与病情严重程度密切相关,这与唐其东等^[4]的报道一致,提示 MMP-2 在冠状动脉粥样硬化进展中起重要作用。粥样斑块形成早期即可黏附并诱导细胞释放大量细胞因子和生长因子,刺激内皮细胞合成 MMP-2,

同时还可激活无活性的 MMP-2 前体。合成的 MMP-2 多于降解细胞外基质消耗的 MMP-2, 导致其水平增高, 基质降解失衡, 最终导致血管平滑肌细胞增生而分泌大量细胞外基质, 细胞增生和细胞外基质沉积与由 MMP-2 引起基质降解失衡共同作用导致斑块形成^[5]。MMP-2 也参与血管再生、炎症等病理过程, 与动脉粥样硬化关系密切^[6]。Kai 等^[7]研究发现, ACS 患者在发病时 MMP-2 含量明显升高, 发病几天后达到峰值, 然后缓慢下降, 可见 MMP-2 与动脉粥样斑块形成有关。AMI 患者恢复期 MMP-2 浓度较急性期明显降低, 提示 MMP-2 可反映 AMI 危险程度, 可能是由于 AMI 导致的微循环损伤较 UA 更严重, 合成 MMP-2 更多, 引发全身炎症反应更强烈。

Hcy 作为炎症反应标志物, 也是心血管事件的独立预测因子^[8]。高同型半胱氨酸血症可损伤血管内皮, 促进血管平滑肌增生, 且 Hcy 可增加血小板黏附性, 促进心肌缺血的发生和发展^[9]。研究表明 Hcy 可损伤内皮细胞, 使其修复延迟, 激活炎症因子, 同时通过氧化应激作用促进动脉粥样硬化的发生和发展^[10]。本研究结果显示, ACS 患者 Hcy 水平高于健康者, 且 AMI 患者水平高于 UA 患者, 说明 Hcy 与 ACS 病情严重程度存在一定相关性, 与类似研究结果一致^[11]。Hcy 能加强低密度脂蛋白的自身氧化修饰, 而氧化的低密度脂蛋白能影响 NO 合成和凝血酶调节蛋白活性, 从而导致内皮功能进一步受损。氧化的低密度脂蛋白被巨噬细胞吞噬, 使泡沫细胞增多, 脂肪核变大, 最终导致粥样斑块的形成, 更增加了斑块易破裂性^[12]。AMI 患者急性期 Hcy 水平高于恢复期, 说明 Hcy 与 AMI 炎症反应有一定相关性, 可用于预后评估, 可能是由于 ACS 患者蛋氨酸代谢增加, Hcy 合成增多, 刺激单核细胞释放白细胞介素-6, 介导粥样斑块内的炎症反应, 而治疗后炎症反应减轻, 蛋氨酸代谢减少, Hcy 水平下降。

以上研究显示, MMP-2 虽然对 ACS 诊断不具有特异性, 但其血清浓度可反映患者病情进展程度, 在 ACS 诊断、病情监测、预后评估及调整治疗方案等方面具有重要意义。Hcy 作为心脑血管疾病的独立危险因素, 不仅促进血管内皮功能损伤, 而且在 ACS 患者早期动脉硬化形成方面发挥重要作用, 有可能是预测 ACS 发生的有效指标。监测 ACS 高发人群 Hcy 水平, 及时采取预防性干预治疗, 对降低心血管疾病发病率, 提高

一级预防效果具有重要意义。

参考文献

[1] Layd-Janes D, Adains RJ, Bmun TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update a report from the American HR association[J]. *Circulation*, 2010, 19(2): 213-215.

[2] 刘颖, 李永杰, 高旭光. 急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平及相关因素分析[J]. *中国全科医学*, 2006, 9(19): 1611-1613.

[3] 江守洪, 张明哲, 刘传木, 等. 血清同型半胱氨酸水平与冠脉病变的关系[J]. *山东医药*, 2011, 51(5): 39-40.

[4] 唐其东, 吴平生, 侯玉清, 等. 血清基质金属蛋白酶-2 和组织型基质金属蛋白酶抑制剂-2 水平变化与急性冠脉综合征的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(5): 391-394.

[5] 梁晓萍, 戴勇, 石丹, 等. 血清基质金属蛋白酶-9 与冠心病相关性的临床研究[J]. *中国心血管杂志*, 2002, 7(2): 94-95.

[6] 李秀昌, 胡燕燕, 张运, 等. 血清同型半胱氨酸水平与冠心病严重程度相关性的探讨[J]. *山东医科大学学报*, 2001, 39(4): 301-301.

[7] Kai H, Jccda H, Yasnkawa H, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(2): 368-372.

[8] Ridker PM. Creative protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus[J]. *J AM Coll Cardiol*, 2007, 49(21): 2129-2138.

[9] 李林. Hcy 与 Hs-CRP 测定在 CHD 诊断中的价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(6): 6411.

[10] Atlen P, Burke V, Fonsea FK, et al. Increased serum homocysteine and sudden death resulting from coronary atherosclerosis with fibronspiaques[J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2002, 22(11): 1936-1941.

[11] 赵然尊, 石蓓. 基质金属蛋白酶与冠心病研究新进展[J]. *心血管病学进展*, 2005, 26(5): 501-504.

[12] 李春香, 郭宏昌. 同型半胱氨酸在急性冠脉综合征患者中检测价值[J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(3): 320-327.

(收稿日期: 2012-02-22)

(上接第 2197 页)

in inflammation and human diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(4): 232-241.

[10] Tuttolomondo A, La Placa S, Di Raimondo D, et al. Adiponectin, resistin and IL-6 plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlations with clinical variables and cardiovascular comorbidity[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 50(9): 2-7.

[11] Sigal LH. Basic science for the clinician 52: adipokines[J]. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17(3): 157-161.

[12] Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 β in type 2 diabetes[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2010, 17(4): 314-321.

[13] Kolb H, Eizirik DL. Resistance to type 2 diabetes mellitus: a matter of hormesis[J]. *Nature Rev Endocrinol*, 2012, 8(3): 183-192.

[14] Lorenzo C, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, et al. Insulin resistance, β -Cell dysfunction, and conversion to type 2 diabetes in a multiethnic population[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1): 67-72.

[15] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.

[16] Hung YJ, Lee CH, Chu NF, et al. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation and endothelial dysfunction[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1840-1844.

[17] Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, et al. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(5): 832-840.

[18] Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2010-02-16[2012-07-21], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182627>.

[19] Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, et al. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation[J]. *Diabetes*, 2008, 57(12): 3090-3098.

[20] Tabet F, Lambert G, Cuesta Torres LF, et al. Lipid-free apolipoprotein A-I and discoidal reconstituted high-density lipoproteins differentially inhibit glucose-induced oxidative stress in human macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2011, 31(5): 1192-1200.

[21] Bauer S, Neumeier M, Wanner J, et al. Systemic resistance is increased in type 2 diabetic patients treated with loop diuretics[J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25(6): 377-381.

[22] Hulsmans M, Geeraert B, De Keyser D, et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase-3 is a key inhibitor of inflammation in obesity and metabolic syndrome[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): 30411-30414.

(收稿日期: 2012-02-12)