

血清基质金属蛋白酶-9水平对急性非ST段抬高型心肌梗死合并糖尿病患者心功能及预后的评估作用研究

刘紫东, 付伟

【摘要】 目的 探讨老年急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)合并糖尿病且成功行经皮冠状动脉介入术(PCI)患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平与心功能及预后的相关性。**方法** 连续入选2009年12月—2012年3月在我院CCU住院并成功接受PCI治疗的老年NSTEMI患者108例,分为糖尿病组(44例)和非糖尿病组(64例),于PCI术后即刻检测血清MMP-9水平,4周做心脏超声比较心脏功能,随访6个月记录主要不良心脏事件(MACE)的发生情况。对照组为同期冠脉造影正常患者(20例)。**结果** 糖尿病组[(673±153) μg/L]和非糖尿病组[(466±138) μg/L]血清MMP-9水平高于对照组[(116±42) μg/L],差异均有统计学意义($P<0.05$),糖尿病组MMP-9高于非糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$);心脏超声糖尿病组左室舒张末直径高于非糖尿病组[(56±5) mm比(50±5) mm],左室射血分数低于非糖尿病组[(0.45±0.07)%比(0.57±0.07)%],差异均有统计学意义($P<0.01$)。MACE的发生率糖尿病组高于非糖尿病组(糖尿病组心源性死亡2人,急性心力衰竭入院5人,再发心肌梗死2人;非糖尿病组心源性死亡1人,急性心力衰竭入院4人,再发心肌梗死2人),差异有统计学意义($P<0.05$)。MMP-9与左室舒张末期直径呈正相关($r=0.54$, $P<0.01$),与左室射血分数呈负相关($r=-0.63$, $P<0.01$)。**结论** 老年NSTEMI合并糖尿病患者血清MMP-9水平增高,提示心功能不良、预后差。

【关键词】 冠状动脉疾病;糖尿病;基质金属蛋白酶-9;心功能;预后

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.07.013

刘紫东, 付伟. 血清基质金属蛋白酶-9水平对急性非ST段抬高型心肌梗死合并糖尿病患者心功能及预后的评估作用研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(7): 2233-2235. [www.chinagp.net]

Assessment Value of Plasma MMP-9 Level for Cardiac Function and Prognosis in Patients with Acute Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus LIU Zi-dong, FU Wei. Department of Cardiology of the Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of the level of plasma matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) with cardiac function and prognosis in elderly patients with acute non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) complicated with diabetes mellitus. **Methods** Totally 108 elderly patients with NSTEMI and successfully underwent percutaneous coronary intervention (PCI) were divided as diabetic group ($n=44$) and non-diabetic group ($n=64$), with 20 concurrent healthy persons with normal coronary arteriograph as the control group. The plasma MMP-9 was detected immediately after successful PCI operation, and cardiac ultrasonography was performed 4 week after the operation. The cardiac function was compared, and 6-month follow-up was conducted to record the major adverse cardiac events (MACE). **Results** The plasma levels of MMP-9 of the diabetic group [(673±153) μg/L] and the non-diabetic group [(466±138) μg/L] were significantly higher than that of the control group [(116±42) μg/L] ($P<0.05$), and the plasma level of MMP-9 of the diabetic group was significantly higher than that of the non-diabetic group ($P<0.05$). The left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) of the diabetic group [(56±5) mm] was higher than that [(50±5) mm] of the non-diabetic group, while the left ventricular ejection fraction (LVEF) [(0.45±0.07)%] was less than the non-diabetic group [(0.57±0.07)%], with statistically significant differences ($P<0.01$). The incidence of MACE in the diabetic group was significantly higher than that in the non-diabetic group (2 vs. 1 for cardiac death, 5 vs. 4 for hospitalization with acute heart failure and 2 vs. 2 for recurrent myocardial infarction), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The level of MMP-9 showed a positive correlation with LVEDD ($r=0.54$, $P<0.01$) and a negative correlation with LVEF ($r=-0.63$, $P<0.01$). **Conclusion** The increase of plasma MMP-9 level in elderly patients with NSTEMI complicated with diabetes mellitus indicates a worse heart function and poor prognosis.

【Key words】 Coronary artery disease; Diabetes mellitus; Matrix metalloproteinase 9; Heart function; Prognosis

作者单位: 121000 辽宁省锦州市, 辽宁医学院附属第三医院心内科

通讯作者: 刘紫东, 121000 辽宁省锦州市, 辽宁医学院附属第三医院心内科; E-mail: liuzidong1969@163.com

急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者多为冠状动脉多支病变, 且大多数都合并有血糖代谢的紊乱, 病死率高, 常死于心力衰竭。缬沙坦在急性心肌梗死 (AMI) 中的应用试验 (VALIANT) 亚组中糖尿病患者 AMI 后有心衰症状患者的 1 年病死率较非糖尿病患者增加 40% ~ 50%^[1]。心室重构是决定心肌梗死患者心功能及其预后的主要因素之一^[2-3], 心室重构是多因素参与的动态反应过程。心肌细胞外基质的变化是心室重构的重要原因, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 为参与心室重构发病机制的重要递质^[4], 但其对 NSTEMI 合并糖尿病患者心室重构有何种作用的相关研究较少。本研究通过测定 NSTEMI 合并糖尿病且成功行经皮冠状动脉介入术 (PCI) 患者血清 MMP-9 浓度, 探究 MMP-9 在心室重构中的作用, 分析其与心功能的相关性及对预后的影响, 为有效治疗糖尿病合并心肌梗死提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 连续入选 2009 年 12 月—2012 年 3 月在我院 CCU 住院并成功接受 PCI 治疗的老年 NSTEMI 患者 108 例, 诊断标准依据 2011 年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会 (ACCF/AHA) 非 ST 段抬高急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 的诊疗指南^[5]: 患者表现为急性胸痛不伴有持续心电图的 ST 段抬高, 而伴有持续或一过性 ST 段压低或 T 波倒置、低平或假性 T 波正常化, 或当时没有心电图改变; 伴有心肌损伤标志物水平升高。术后即刻造影残余狭窄 < 10%, 视为手术成功。其中合并糖尿病患者 44 例 (糖尿病病史 ≥ 5 年) 为糖尿病组, 平均年龄为 (71 ± 9) 岁; 非糖尿病组 64 例, 平均年龄为 (72 ± 8) 岁。另选同期因胸痛入院冠脉造影正常患者 20 例为对照组, 平均年龄为 (70 ± 10) 岁。所选病例均排除未控制的原发性高血压病、外周动脉粥样硬化性疾病、脑卒中、严重

肝肾疾病、感染性疾病、肿瘤、近期严重创伤、甲状腺疾患。记录所有患者的临床资料。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 患者入院后均服肠溶阿司匹林、阿托伐他汀钙、氯吡格雷以及血管紧张素转换酶抑制剂或受体拮抗剂、β-受体阻滞剂、硝酸酯类。

1.2.2 血清 MMP-9 检测 患者于 PCI 术后即刻采静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清 -20 °C 保存, 采用上海迅达 XD711L 酶标仪使用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 MMP-9 水平。试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。对照组晨起空腹采静脉血检测血清 MMP-9 水平, 方法同前, 由相同人员操作。

1.2.3 超声心动图检查 术后 4 周应用美国 GELOGIQ-7 彩色多普勒超声心动仪测定左室舒张和收缩末期容积、左室舒张末直径 (LVEDD)、左室射血分数 (LVEF)。

1.2.4 随访 通过门诊及电话随访术后 6 个月主要不良心脏事件 (MACE) 的发生情况, MACE 包括: 心源性死亡、再发心肌梗死、急性心力衰竭。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较应用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析和 *q* 检验; 计数资料以频数及构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 对有相关趋势的变量进行相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 糖尿病组和非糖尿病组在心律失常、性别比例、预先 PCI 治疗、吸烟、高血压、左主干病变、高脂血症、心肌梗死病史、心衰病史、心功能 Killip 分级 ≥ 2 级方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患者的一般临床资料比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of the clinical data between two groups

组别	例数	男	心律失常	预先 PCI 治疗	吸烟	高血压	左主干病变	高脂血症	心肌梗死病史	心衰病史	术前 Killip 分级 ≥ 2 级
糖尿病组	44	25 (56.8)	10 (22.7)	3 (6.8)	21 (47.7)	30 (68.2)	7 (15.9)	32 (72.7)	10 (22.7)	13 (29.5)	29 (65.9)
非糖尿病组	64	35 (54.7)	15 (23.4)	5 (7.8)	33 (51.6)	41 (64.1)	9 (14.1)	44 (68.9)	12 (18.8)	17 (26.6)	44 (68.8)
χ^2 值		0.048	0.007	0.038	0.153	0.198	0.070	0.198	0.254	0.116	0.096
<i>P</i> 值		0.827	0.931	0.846	0.695	0.656	0.791	0.656	0.614	0.734	0.757

注: PCI = 经皮冠状动脉介入术

2.2 血清 MMP-9 比较 患者术后及对照组 MMP-9 水平比较差异有统计学意义 ($F = 4.43$, $P = 0.000$)。糖尿病组、非糖尿病组与对照组比较差异均有统计学意义 (q 值分别为 3.54、3.01, $P < 0.05$); 糖尿病组与非糖尿病组比较差异亦有统计学意义 ($q = 2.89$, $P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 心脏功能、预后比较 糖尿病组与非糖尿病组 LVEDD、LVEF 间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。6 个月电话或门诊随访 MACE 的发生情况: 糖尿病组心源性死亡 2 人, 急性心力衰竭入院 5 人, 再发心肌梗死 2 人; 非糖尿病组心源性死亡 1 人, 急性心力衰竭入院 4 人, 再发心肌梗死 2 人, 糖尿病组 MACE 发生率与非糖尿病组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 2 3 组患者血清 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)

Table 2 Comparison of the level of MMP-9 in three groups

组别	例数	MMP-9
对照组	20	116 ± 42
非糖尿病组	64	466 ± 138
糖尿病组	44	673 ± 153

注: MMP-9 = 基质金属蛋白酶-9

2.4 MMP-9 与心功能相关性分析 相关分析显示, 糖尿病组 MMP-9 与 LVEDD 呈正相关 ($r = 0.54$, $P < 0.01$), 与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.63$, $P < 0.01$)。

表3 术后4周两组患者心功能及预后比较

Table 3 Comparison of cardiac function and prognosis in two groups after 4 weeks

组别	例数	LVEDD(mm)	LVEF(%)	MACE[n(%)]
非糖尿病组	64	50 ± 5	0.57 ± 0.07	7(10.9)
糖尿病组	44	56 ± 5	0.45 ± 0.07	9(20.5)
检验统计量值		6.12	8.75	1.95*
P值		0.00	0.00	0.04

注: LVEDD = 左室舒张末直径, LVEF = 左室射血分数, MACE = 不良心脏事件; *为 χ^2 值, 余检验统计量值为t值

3 讨论

基质金属蛋白酶(MMPs)是一族对细胞外基质成分有特异降解作用的锌依赖性蛋白水解酶。Fiotti等^[6]观察PCI术后的急性冠脉综合征与稳定型冠心病患者发现,冠脉斑块内MMP-9表达增多,急性冠脉综合征患者血清MMP-9水平高于稳定型冠心病及正常人群,且与高敏C反应蛋白呈正相关,主要与炎症反应有关^[7],本研究中心心肌梗死患者血清MMP-9水平高于对照组也证实了这一点。糖尿病组血清MMP-9水平高于非糖尿病组,说明糖尿病患者冠状动脉炎症反应强,内皮功能紊乱。

NSTEMI患者冠状动脉病变严重而广泛,广泛心肌缺血是引起心力衰竭的最主要原因,其中的机制包括通过诱导心肌细胞坏死、肥大、凋亡,致心肌重构以及细胞外基质沉积^[8-10],但是左心室功能在严重冠脉病变的人群中却各不相同,原因值得探讨。

心室重构是心力衰竭发生、发展的基本机制,心肌细胞外基质的变化是心室重构的重要原因。心肌中的MMPs可特异、高效地降解细胞外基质影响心室重塑。Kelly等^[11]研究发现,AMI患者早期较高水平的MMP-9可表明在心肌梗死后的数周和数月可能出现较广泛的左室重构。本研究糖尿病组、非糖尿病组血清MMP-9增高,糖尿病组MMP-9高于非糖尿病组,MMP-9高的原因与糖尿病心肌病变有关,近年来动物及临床试验证实心肌间质纤维化是糖尿病心肌病变的特征性病理改变。糖尿病心肌MMP-9表达及活性增高,降解细胞外基质增强,导致心肌细胞排列紊乱、纤维增粗,间质胶原沉积增多,各型胶原比例失调、排列紊乱,间质纤维化明显,心肌僵硬增加,心室顺应性下降,使心室重构,心功能差^[12]。糖尿病患者合并冠心病往往具有弥漫、多支、多处病变的特点,导致AMI后侧支循环不佳,代偿能力下降。Prasad等^[13]发现糖尿病患者再灌注治疗后微循环灌注明显减低,可能与易发心衰有关。相关分析表明,糖尿病组血清MMP-9水平与LVEDD呈正相关,与LVEF呈负相关,6个月随访MACE糖尿病组明显高于非糖尿病组,提示AMI合并糖尿病患者血清MMP-9水平不仅可反映心衰患者心脏细胞外基质重塑,评价心功能,还可判断预后。

本研究结果表明:(1)AMI患者PCI术早期MMP-9表达增加。(2)合并糖尿病患者血清MMP-9水平更高,对预测心力衰竭可能具有重要价值。(3)MMP-9水平越高,心室重构越严重,心功能越差,预后不良。抑制肾素-血管紧张素

系统可有效控制左室重构已经被业界认可,但治疗效果仍不尽如人意。本研究提示可以尝试用MMPs抑制剂减轻心肌梗死后左心室重构,改善心功能及预后,尤其是在合并糖尿病患者中,但这还需要更多动物及临床实验支持。

参考文献

- Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: The valsartan in acute myocardial infarction (VALIANT) trial [J]. *Circulation*, 2004, 110 (12): 1572-1578.
- Nishiya D, Enomoto S, Omura T, et al. The long-acting Ca^{2+} -channel blocker azelnidipine prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 103 (4): 391-397.
- Xiaozhou H, Jie Z, Li Z, et al. Predictive value of the serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *J Clin Lab Anal*, 2006, 20 (1): 19-22.
- 邓玮, 陈庆伟. 心血管重塑及其血浆胶原标志物 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 31 (4): 552-555.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 123 (18): 2022-2060.
- Fiotti N, Altamura N, Orlando C, et al. Metalloproteinases-2, -9 and TIMP-1 expression in stable and unstable coronary plaques undergoing PCI [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127 (3): 350-357.
- 张美燕, 郑兴, 秦永文, 等. 急性冠脉综合征血浆基质金属蛋白酶9水平及介入治疗对其的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27 (10): 1105-1109.
- Krum H, Abraham WT. Heart failure [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9667): 941-955.
- Weir RA, Mc Murray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: Prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 22 (97): 13-25.
- Rahimtoola SH, La Canna G, Ferrari R, et al. Hibernating myocardium another piece of the puzzle falls into place [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (5): 978-980.
- Kelly D, Cockerill G, Ng U, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: A prospective cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28 (6): 711-718.
- Tang M, Zhong M, Shang Y, et al. Differential regulation of collagen types I and III expression in cardiac fibroblasts by AGEs through TRB3/MAPK signaling pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65 (18): 2924-2932.
- Prasad A, Stone CW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (4): 508-514.

(收稿日期: 2013-03-03; 修回日期: 2013-06-25)

(本文编辑: 邢煜)