

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.015

文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0076-06

血清 MMP-8/TIMP-1 水平与 ACS 患者 心功能及预后的相关性分析

苏佳, 牛小斌, 李永伟

(河南省中医院 检验科, 河南 郑州 450003)

摘要: **目的** 探讨血清基质金属蛋白酶-8 (MMP-8) / 基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 与急性冠状动脉综合征 (ACS) 心功能及其预后的相关性。 **方法** 选取行冠状动脉造影检查者 160 例, 其中 105 例确诊 ACS 患者作为 ACS 组, 其余 55 例健康者作为对照组。比较两组血清 MMP-8、TIMP-1 及左室射血分数 (LVEF)。ACS 组行常规治疗, PCI 术后 7 d 再次检测血清 MMP-8、TIMP-1、MMP-8/TIMP-1 及 LVEF, 出院后随访 ≥ 1 年, 统计 ACS 组支架血栓发生率和生存率。分析 ACS 患者血清 MMP-8/TIMP-1 与 LVEF、支架血栓发生率及 1 年生存率的关系及其预后的价值。 **结果** 与对照组比较, ACS 组 MMP-8、TIMP-1 及 MMP-8/TIMP-1 水平升高, LVEF 降低 ($P < 0.05$)。与术前比较, ACS 组术后 7 d MMP-8、TIMP-1 及 MMP-8/TIMP-1 降低, LVEF 升高 ($P < 0.05$)。ACS 组随访 1 年支架血栓发生率和生存率分别为 8.57% 和 85.71%。与存活患者比较, ACS 组死亡患者围手术期 MMP-8/TIMP-1 升高, LVEF 降低 ($P < 0.05$)。与无支架血栓患者比较, 有支架血栓患者术前血清 MMP-8/TIMP-1 水平升高, LVEF 降低 ($P < 0.05$)。ACS 患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平与 LVEF 和 1 年生存率均呈负相关 ($P < 0.05$), 与其支架血栓发生率则呈正相关 ($P < 0.05$)。 **结论** 血清 MMP-8/TIMP-1 水平与 ACS 患者 LVEF、支架血栓和生存预后均密切相关, 可作为其病情和预后评估的参考指标。

关键词: 急性冠状动脉综合征 / 冠状动脉疾病; 基质金属蛋白酶-8 / 肽水解酶类; 基质金属蛋白酶抑制剂-1 / 酶抑制剂; 心功能; 心室功能; 预后

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Relationships of serum MMP-8/TIMP-1 ratio with cardiac function and prognosis of patients with acute coronary syndrome

Jia Su, Xiao-bin Niu, Yong-wei Li

(Clinical Laboratory, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Zhengzhou, Henan 450003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationships of serum metalloproteinase-8 (MMP-8)/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) with cardiac function and prognosis of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 160 cases having coronary angiography were selected. Among them, 105 patients diagnosed as ACS were enrolled in the ACS group, and 55 healthy subjects were enrolled in control the group. Serum MMP-8 and TIMP-1 levels, MMP-8/TIMP-1 and LVEF of the two groups were detected. The patients in the ACS group had PCI treatment, and serum MMP-8 and TIMP-1 levels, MMP-8/TIMP-1 and LVEF were detected again 7 d after PCI. The 1-year survival rate and stent thrombosis rate of the ACS group were counted. The relationships of serum

收稿日期: 2018-07-02

[通信作者] 李永伟, E-mail: 15937174411@139.com

MMP-8/TIMP-1 with LVEF, stent thrombosis rate and 1-year survival rate in the ACS patients were analyzed, and the value of serum MMP-8/TIMP-1 in predicting the 1-year stent thrombosis rate and survival prognosis was analyzed. **Results** Compared with the control group, serum MMP-8, TIMP-1 levels and MMP-8/TIMP-1 in the ACS group were increased, while LVEF in the ACS group was decreased ($P < 0.05$). Compared with the preoperative values, serum MMP-8, TIMP-1 levels and MMP-8/TIMP-1 were decreased, while LVEF was increased 7 days after PCI in the ACS group ($P < 0.05$). The 1-year follow-up stent thrombosis rate and survival rate in the ACS group were 8.57% and 85.71% respectively. Compared with the survivors, serum MMP-8/TIMP-1 ratio was increased, while LVEF was decreased in the dead patients of the ACS group ($P < 0.05$). Compared with the patients without stent thrombosis, serum MMP-8/TIMP-1 ratio was increased, while LVEF was decreased in the patients with stent thrombosis in the ACS group ($P < 0.05$). In the ACS patients, serum MMP-8/TIMP-1 ratio was negatively correlated with LVEF and 1-year survival rate ($P < 0.05$), while positively correlated with the stent thrombosis rate ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum MMP-8/TIMP-1 ratio in ACS patients is closely related to LVEF, stent thrombosis and 1-year survival rates, which may be used as a reference index for disease severity and prognosis evaluation.

Keywords: acute coronary syndrome; matrix metalloproteinase 8; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; atrial function; ventricular function; prognosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)为临床常见的心脏疾病,而急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的严重类型之一,其起病急,病情发展快,病死率高,预后情况差^[1-2]。改善ACS疗效和预后是目前急需解决的问题。临床已有多个研究证实,基质金属蛋白酶-8(matrix metalloproteinase-8, MMP-8)和基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)与冠心病和ACS密切相关^[3-5]。因此,本研究检测ACS患者的MMP-8、TIMP-1和MMP-8/TIMP-1水平,分析其与患者心功能、支架血栓发生率及1年生存预后的关系,以及早期预测价值,旨在为ACS疗效和预后的改善提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2016年8月于河南省中医院行冠状动脉造影检查者160例。其中105例经临床影像学、实验室指标和冠状动脉造影检查确诊的ACS患者作为ACS组,55例检查结果正常的健康者作为对照组,两组患者无心脏疾病史、无其他严重内、外科疾病,精神正常,非妊娠期或哺乳期。受试者均签署知情同意书,本研究符合伦理学标准。

1.2 方法

ACS组常规行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI),具体操作参照文献[6]。围手术期采用阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素、阿托

伐他汀、血管紧张素转换酶抑制剂及硝酸酯等药物治疗,具体用药方法、剂量和疗程严格按照相关说明书进行,患者均严格按照医嘱要求配合完成相关治疗。出院后患者均门诊或电话随访 ≥ 1 年,随访3个月/次,随访截止日期为2017年8月31日,期间无患者失访,随访率为100.00%。

1.3 观察指标

①两组入组次日取空腹静脉血5 ml进行血清MMP-8/TIMP-1水平检测,将获得的血液标本置于EDTA抗凝管中,上离心机,以3 500 r/min转速、3 cm离心半径离心10 min,待分层后取上层血清冷藏于 -20°C 低温冰箱待测,检测均采用7010型全自动生化分析仪(日本日立公司),相关试剂盒均由上海沪震实业有限公司提供,严格按照仪器和试剂盒说明书进行操作,计算MMP-8/TIMP-1比值。②患者入组后进行左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的检测,检测仪器为HDI 3000彩色超声诊断仪(荷兰飞利浦公司),探头频率2.5 MHz,取平卧位,保持呼吸平静,常规获取各个心脏切面图像,计算LVEF($\text{LVEF} = \text{每搏量} / \text{心室收缩末期容积}$)。③ACS组PCI术后7 d再次取空腹静脉血5 ml检测血清MMP-8、TIMP-1、MMP-8/TIMP-1及LVEF,具体操作同术前。④统计患者术后 ≥ 1 年的支架血栓发生率和预后情况,以及1年生存率。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计学软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数

资料以率(%)或构成比表示,比较用 χ^2 检验。采用Kaplan Meier生存曲线分析ACS组随访1年的生存预后情况,Spearman相关分析法分析ACS患者血清MMP-8/TIMP-1水平与LVEF、支架血栓发生率及1年生存率的关系,采用ROC分析ACS患者血清MMP-8/TIMP-1水平,预测其支架血栓发生率和1年生存预后的价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组性别、年龄及BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

2.2 两组患者MMP-8、TIMP-1、MMP-8/TIMP-1及LVEF比较

ACS组术前与对照组MMP-8、TIMP-1、MMP-

表1 两组一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/ m ² , $\bar{x} \pm s$)
ACS组	105	65/40	63.56 $\pm$ 8.78	21.19 $\pm$ 3.56
对照组	55	39/16	63.41 $\pm$ 9.22	21.42 $\pm$ 3.75
χ^2/t 值		1.385	0.101	0.381
P值		0.386	0.895	0.638

8/TIMP-1及LVEF比较,差异有统计学意义($t = 26.932$ 、 24.204 、 9.930 和 19.415 ,均 $P = 0.000$)。ACS组术后7d与对照组比较,MMP-8、TIMP-1、MMP-8/TIMP-1及LVEF比较,差异有统计学意义($t = 15.056$ 、 19.129 、 4.703 和 5.817 ,均 $P = 0.000$)。ACS组术后7d与术前MMP-8、TIMP-1、MMP-8/TIMP-1及LVEF比较,差异有统计学意义($t = 17.308$ 、 11.031 、 7.190 和 14.714 ,均 $P = 0.000$)。见表2。

表2 两组患者血清MMP-8、TIMP-1、MMP-8/TIMP-1及LVEF比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP-8/(ng/ml)	TIMP-1/(ng/ml)	MMP-8/TIMP-1	LVEF/(%)
ACS组					
术前	105	61.53 $\pm$ 8.66	136.25 $\pm$ 15.78	0.45 $\pm$ 0.09	42.56 $\pm$ 6.55
术后7d	55	42.88 $\pm$ 6.85	115.09 $\pm$ 11.72	0.37 $\pm$ 0.07	58.22 $\pm$ 8.72
对照组					
入组次日	55	26.58 $\pm$ 5.78	80.26 $\pm$ 9.25	0.32 $\pm$ 0.05	65.78 $\pm$ 5.65

2.3 ACS组患者随访1年预后分析

ACS组患者1年随访期间出现9例支架血栓,发生率为8.57%,死亡15例,存活90例,随访1年生存率为85.71%。见图1。

2.4 ACS组不同预后患者的血清MMP-8/TIMP-1、LVEF比较

ACS组死亡和存活患者围手术期MMP-8/

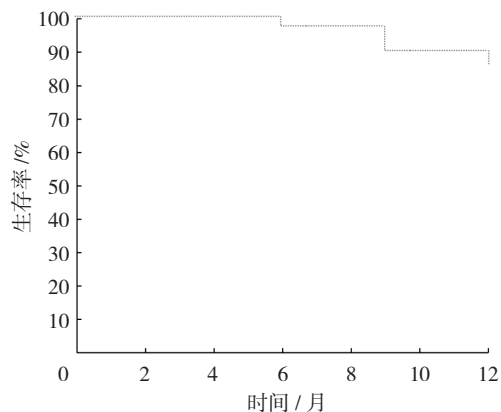


图1 ACS组患者的生存曲线

TIMP-1、LVEF比较,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表3)。ACS组有无支架血栓患者围手术期MMP-8/TIMP-1、LVEF比较,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表4)。

表3 ACS组死亡和存活患者MMP-8/TIMP-1、LVEF比较 ($\bar{x} \pm s$)

预后	n	MMP-8/TIMP-1	LVEF/%
术前			
死亡	15	0.47 $\pm$ 0.06	38.25 $\pm$ 6.16
存活	90	0.45 $\pm$ 0.03	43.28 $\pm$ 6.58
t值		2.015	2.764
P值		0.043	0.017
术后7d			
死亡	15	0.43 $\pm$ 0.05	49.25 $\pm$ 8.22
存活	90	0.36 $\pm$ 0.04	59.72 $\pm$ 6.52
t值		6.048	5.540
P值		0.000	0.000

表 4 ACS 组有无支架血栓患者 MMP-8/TIMP-1、LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

支架血栓	n	MMP-8/TIMP-1	LVEF/%
术前			
有	9	0.48 ± 0.07	37.65 ± 6.36
无	96	0.44 ± 0.02	44.15 ± 7.58
t 值		4.070	2.479
P 值		0.000	0.025
术后 7 d			
有	9	0.44 ± 0.06	49.11 ± 7.22
无	96	0.35 ± 0.03	60.52 ± 9.85
t 值		7.635	3.374
P 值		0.000	0.000

2.5 ACS 组患者 MMP-8/TIMP-1 与 LVEF、支架血栓发生率及 1 年生存率的相关性

Spearman 相关分析显示, ACS 组患者血清 MMP-8/TIMP-1 与 LVEF、1 年生存率呈负相关 ($r = -0.882$ 和 -0.845 , $P = 0.006$ 和 0.012), 与支架血栓发生率呈正相关 ($r = 0.856$, $P = 0.008$)。

2.6 ACS 组患者 MMP-8/TIMP-1 水平预测其预后和支架血栓的价值分析

ROC 曲线分析结果显示, ACS 组患者 MMP-8/TIMP-1 水平预测其 1 年预后和支架血栓的准确性较高, 其中术后 7 d 的准确性最高。见表 5 和图 2、3。

表 5 ACS 患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平预测其预后和支架血栓的价值

因素	生存预后 / 例		敏感性 /%	特异性 /%	准确性 /%	95%CI	
	死亡	存活				下限	上限
术前 MMP-8/TIMP-1 水平							
≥ 0.47	12	5	80.00	94.44	92.38	0.822	0.935
<0.47	3	85					
术后 7 d MMP-8/TIMP-1 水平							
≥ 0.42	14	2	93.33	97.78	97.14	0.897	0.982
<0.42	1	88					

因素	支架血栓 / 例		敏感性 /%	特异性 /%	准确性 /%	95%CI	
	死亡	存活				下限	上限
术前 MMP-8/TIMP-1 水平							
≥ 0.48	8	11	77.78	88.54	87.62	0.775	0.896
<0.48	2	85					
术后 7 d MMP-8/TIMP-1 水平							
≥ 0.43	8	3	88.89	96.88	96.19	0.882	0.971
<0.43	1	93					

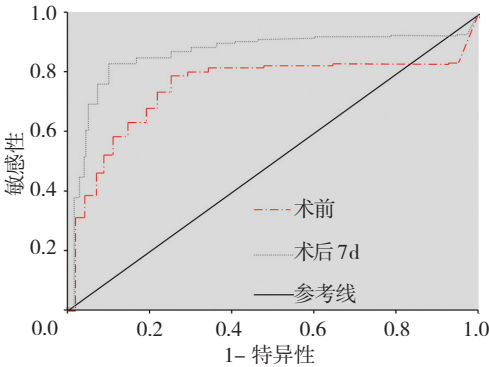


图 2 ACS 组患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平预测其 1 年生存预后的 ROC 曲线

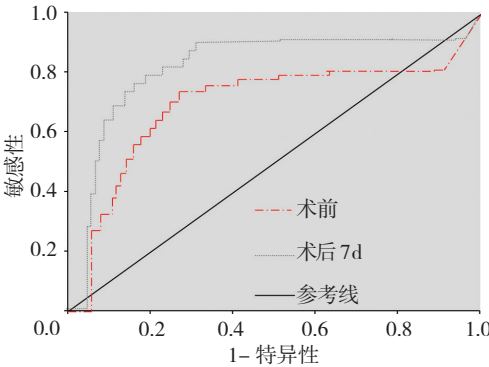


图 3 ACS 组患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平预测其支架血栓的 ROC 曲线

3 讨论

冠心病是目前威胁人类健康和生命安全的重要疾病, ACS 为冠心病严重类型, 患者病情严重, 预后情况差^[7]。本研究结果显示, ACS 患者往往术前 LVEF<45%, 心功能低下, PCI 术后支架血栓发生率较高 (8.57%), 且治疗 1 年后的病死率>10%, 这与 MASAYUKI^[8] 和 OZTURK^[9] 等的研究结果相差不大。近年来, 随着生活方式、饮食结构的改变, 以及人口老龄化的不断发展, ACS 发病率不断增加, 其治疗干预是目前临床医师关注的重点和难点。

ACS 患者病情发生、发展常伴随着多个生物标志物的异常^[10]。其中基质金属蛋白酶被证实与冠心病密切相关, 其中 MMP-8 属间质胶原酶, 与感染具有一定的相关性, 平时储存在中性粒细胞中, 在体内趋化因子刺激和炎症反应情况下可释放, 造成其血液浓度明显升高^[11-13]。因此, MMP-8 可能通过参与炎症反应, 影响冠状动脉综合征的发生、发展, 用于其病情和预后评估。基质金属蛋白酶抑制剂可调节基质金属蛋白酶活性, 且与基质金属蛋白酶的失衡、炎症反应等病理过程密切相关^[14-16]。联合评估基质金属蛋白酶的抑制剂与基质金属蛋白酶平衡状况能更好地评估 ACS 等炎症疾病。目前该方面研究较少, 仍需进一步研究证实。本研究检测 ACS 患者 TIMP-1、MMP-8 及其比值, 结果显示, ACS 患者 TIMP-1、MMP-8 及其比值明显高于健康人群, 进一步证实基质金属蛋白酶抑制剂、基质金属蛋白酶及两者的平衡状况可能与 ACS 相关。

而本研究中随访 1 年死亡患者围手术期血清 MMP-8/TIMP-1 水平均升高, LVEF 降低, 提示围手术期患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平可能与心功能、1 年生存预后相关; 术后出现支架血栓患者围手术期血清 MMP-8/TIMP-1 水平均升高, LVEF 则降低, 提示围手术期患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平亦可能与支架血栓相关。进一步行 Spearman 相关分析结果显示, ACS 患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平与 LVEF、1 年生存率呈负相关, 与支架血栓发生率呈正相关, 可用于病情评估和预后的早期预测。更进一步的 ROC 曲线分析结果显示, ACS 患者血清 MMP-8/TIMP-1 水平预测其 1 年支架血栓发生状况和生存预后的准确性较高, 其中术后 7 d 血清 MMP-8/TIMP-1 水平预测 1 年支架血

栓发生状况和生存预后的准确性最高。对 ACS 患者基质金属蛋白酶抑制剂与基质金属蛋白酶平衡状况进行评估, 有利于指导临床进行早期干预, 以改善患者病情和预后, 而通过开放维持基质金属蛋白酶抑制剂与基质金属蛋白酶平衡状况的药物应用于临床治疗可能为改善 ACS 病情和预后的有效途径之一。

综上所述, 血清 MMP-8/TIMP-1 水平与 ACS 患者 LVEF、支架血栓发生状况、1 年生存预后密切相关, 可用于病情和预后评估。

参考文献:

- [1] WORRALL-CARTER L, MCEVEDY S, WILSON A, et al. Gender differences in presentation, coronary intervention, and outcomes of 28,985 acute coronary syndrome patients in victoria, australia[J]. Womens Health Issues, 2016, 26(1): 14-20.
- [2] 叶丽, 程景林. 血清载脂蛋白 B/载脂蛋白 A 联合非高密度脂蛋白胆固醇检测对急性冠脉综合征事件的预测价值[J]. 安徽医学, 2016, 37(7): 826-829.
- [3] 刘弢, 李阳, 樊泽元, 等. 冠心病患者血清 MMP-8 和 MMP-9 水平与冠脉易损斑块关系的研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(5): 483-487.
- [4] 江琼, 庄和, 郑行春, 等. 原发性高血压不同危险分层患者 RDW-CV、MMP-2、MMP-9、TIMP-1 的观察研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(3): 250-254.
- [5] 何森, 张祎, 修明文, 等. 基质金属蛋白酶 8 与急性心肌梗死及冠脉病变的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(7): 807-809.
- [6] 何伟平. 不同时机给予替罗非班对急性心肌梗死患者介入术后冠脉血流及并发症的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4551-4553.
- [7] LIU H L, WEI Y J, DING P, et al. Antiplatelet effect of different loading doses of ticagrelor in patients with non-st-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: the APELOT trial[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(12): 1675-1682.
- [8] MASAYUKI K, AKIRA S, TOMOYA H, et al. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Journal of Cardiology, 2016, 67(2): 170-176.
- [9] OZTURK M, ASKIN L, IPEK E, et al. The role of serum bilirubin levels in predicting troponin positivity in non-st-segment elevation acute coronary syndrome[J]. Angiology, 2017, 68(5): 414-418.
- [10] VOGIATZIS I, DAPCEVIC I, DATSIOS A, et al. A comparison of prognostic value of the levels of ProBNP and troponin T in patients with acute coronary syndrome(ACS)[J]. Med Arch, 2016, 70(4): 269-273.
- [11] 张锋, 任景怡, 陈红, 等. 基质金属蛋白酶 8 在动脉粥样硬化

- 中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(6): 629-633.
- [12] 许涛, 刘和俊. 血清白介素 -18、基质金属蛋白酶 -9 及血浆纤维蛋白原与急性冠脉综合征冠脉病变程度的相关性研究 [J]. 安徽医药, 2016, 20(2): 308-312.
- [13] PARKKONEN O, NIEMINEN M T, VESTERINEN P, et al. Low MMP-8/TIMP-1 reflects left ventricle impairment in takotsubo cardiomyopathy and high TIMP-1 may help to differentiate it from acute coronary syndrome[J]. PLoS One, 2017, 12(3): DOI: 10.1371/journal.pone.0173371.
- [14] 黄江涛, 王智泉. 替格瑞洛治疗冠心病患者对组织基质金属蛋白酶抑制物 -1 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(14): 1552-1555.
- [15] LI X, HAN D, TIAN Z, et al. Activation of cannabinoid receptor type ii by AM1241 Ameliorates myocardial fibrosis via nrf2-mediated inhibition of TGF- β 1/Smad3 pathway in myocardial infarction mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(4): 1521-1536.
- [16] 王莹威, 张瑶, 魏明慧, 等. 益气降浊汤对冠心病不稳定型心绞痛患者 MMP-3 与 TIMP-1 的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(10): 19-21.

(李科 编辑)