

血清 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 对支架再狭窄及 ACS 患者预后及心功能预测价值

杨元明 陈 弹

【摘要】 目的 探讨血清基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、CD40 配体(CD40L)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对支架再狭窄及急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者预后及心功能预测价值,为临床的诊断和治疗提供理论基础。方法 选取作者医院 2010-12/2012-12 月收治的支架再狭窄患者 30 例,ACS 患者 30 例作为研究对象,ACS 患者在入院后予行支架置入术,并选择同期健康体检者 30 例作为对照。分别采用酶联免疫吸附法检测 ACS 患者术前术后,以及支架再狭窄患者血清 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 的变化,评价这些检测指标的临床诊断效能。结果 支架再狭窄以及 ACS 患者血清 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 水平值显著高于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);再狭窄患者与 ACS 患者相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);ACS 患者予以行支架手术后与支架再狭窄组的患者各指标相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 有效的联合检测血清中 MMP-9、MPO、CD40L 和 CRP 水平可提高支架再狭窄及 ACS 患者敏感性,对冠心病的诊断和分层有一定的应用价值,值得在临床上推广。

【关键词】 急性冠脉综合征;金属蛋白酶-9;髓过氧化物酶;CD40 配体;C-反应蛋白

【中图分类号】 R 541.4

【文献标识码】 A

doi:10.3969/j.issn.1009-2595.2014.04.009

Evaluation of Diagnostic Value of Multiplex Detection of Serum MMP-9, MPO, CD40L and CRP in Coronary Heart Disease and Restenosis after Coronary Stent Implantation

YANG Yuan-ming, CHEN Dan. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Suzhou University, Suzhou Jiangsu 215325, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of multiplex detection of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), myeloperoxidase (MPO), CD40L and C-reactive protein (CRP) in coronary heart disease and restenosis after coronary stent implantation and provide the better way to detect and treat acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Thirty ACS patients and 30 patients with restenosis after coronary stent implantation from December 2010 to December 2012 in our hospital were studied. Thirty healthy cases were chosen as the control group. The value of serum MMP-9, MPO, CD40L and CRP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The serum MMP-9, MPO, CD40L and CRP of in patients with ACS and restenosis after coronary stent implantation was higher than those in the control group ($P < 0.05$). Serum MMP-9, MPO, CD40L and CRP in ACS and restenosis after coronary stent implantation groups was similar ($P > 0.05$), and the lower in patients after coronary stent implantation than the restenosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Effective joint detection of serum MMP-9, MPO, CD40L and CRP levels can increase the sensitivity for patients with ACS stent restenosis, and have a certain value in the diagnosis and stratification of CAS, which is worth of clinical promotion.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Matrix metalloproteinase-9; Myeloperoxidase; CD40L; C-reactive protein

冠心病(coronary heart disease, CHD)是以动脉粥样硬化病变为基础,因冠状动脉狭窄、血栓形成而导致心肌组织病理改变和功能损害的一组疾病。它是危害人类健康的第一杀手,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)为其主要临床类型^[1]。ACS 是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,包括急性

心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)及不稳定型心绞痛(unstable angina, UA),其中 AMI 又分为 ST 段抬高的心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)及非 ST 段抬高的心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)。其发病机制还不清楚,目前多数学者支持“损伤反应学说”,认为本病是由各种危险因素最终损伤动脉内膜,而粥样斑块的形成是动脉对内膜损伤作出反应的结果^[2]。近年来,ACS 的发病率呈逐年上升趋势,是一种常见的心血管

【作者单位】 215325 江苏苏州 苏州大学附属第一医院心内科(杨元明、陈 弹)

疾病。中国多省市队列研究显示,我国 ACS 发病率,达 114 例/(10 万人·年),即每年新增约 150 万病人^[3]。目前临床上对于急性冠脉综合征无一线治疗药物,只是综合治疗。早期的经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,PT-CA)应用于临床治疗冠心病效果显著,但患者有出现再次狭窄的可能。

许多与动脉粥样硬化和血栓形成相关的心脏标志物,如基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)、CD40 配体(CD40L)和 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)等都参与了 ACS 的形成及导致冠状动脉再狭窄^[4]。本研究就此采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)对冠状动脉再狭窄及 ACS 患者血清中的相关心脏标志物进行检测,并与健康受试者进行对照研究,取得了较好的效果,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取作者医院 2010-12/2012-12 月入院的经入院检查确诊的 ACS 患者 30 例,入院后予行支架置入术,其中 UA 患者 10 例(UA 组),急性非 ST 段抬高性心肌梗死(NSTEMI)组 10 例,急性 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI)组 10 例。30 例患者中,男 18 例,女 12 例,年龄为 38~76(65.3±4.5)岁。支架再狭窄患者 30 例,其中男 17 例,女 13 例,年龄 37~77(64.7±4.3)岁。同期选择健康体检者 30 例作为正常组进行对照。3 组患者年龄、性别、治疗史以及基础疾病情况无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 3 组治疗前临床资料比较

Table 1 Comparison of pre-clinical data among the three groups

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压史 [n(%)]	糖尿病史 [n(%)]	高脂血症 [n(%)]
ACS 组	18/12	65.3±4.5	20(66.7)	3(10.0)	4(13.3)
支架再狭窄组	17/13	64.7±4.3	18(60.0)	4(13.3)	3(10.0)
正常组	18/12	65.2±3.2	18(60.0)	3(10.0)	5(16.7)
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 再狭窄定义

支架内再狭窄(in-stent restenosis,ISR)是复查冠状动脉造影显示支架内狭窄程度 $\geq 50\%$;支架边缘 5 mm 范围内发生上述改变亦定义为 ISR^[5]。

1.3 检测方法

所有受试者均在入院前的次日清晨进行空腹采集

血液标本以检测血清 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 的水平。所有操作按照本实验室的 SOP 及试剂盒的说明书进行测定。

1.4 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 17.0 软件分析。计量资料采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间进行 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。显著性水平 $\alpha < 0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 比较

ACS 组及支架再狭窄组患者血清中 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 的水平显著高于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但 ACS 组及支架再狭窄组各指标无统计学差异($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组患者血清中各标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum markers among the three group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9 (ng/ml)	MPO (U/L)	CD40L (ng/ml)	CRP (mg/L)
ACS 组	30	33.21±1.31*	213.11±3.54*	14.36±5.31*	3.31±1.21*
支架再狭窄组	30	35.13±2.11*	215.57±3.61*	15.62±1.67*	3.57±1.18*
正常组	30	10.22±1.54	124.21±2.21	5.68±0.92	0.86±0.25

注:与正常组相比,* $P < 0.05$

2.2 ACS 不同疾病特征组患者血清相关指标检测

30 例 ACS 患者中,随着病情的加重,MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 水平有显著增加的趋势,两两相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 ACS 不同疾病特征组患者血清相关指标检测 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Related serum indicators in different groups of patients with different ACS disease characteristics ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9 (ng/ml)	MPO (U/L)	CD40L (ng/ml)	CRP (mg/L)
UA 组	10	20.11±1.30 [#]	178.51±6.54 [#]	9.36±3.31 [#]	1.31±0.71 [#]
NSTEMI 组	10	32.03±2.31*	215.57±3.61*	13.32±1.76*	2.57±1.08*
STEMI 组	10	45.27±1.64* [#]	244.41±4.21* [#]	25.68±3.92* [#]	3.86±1.25* [#]

注:与 UA 组相比,* $P < 0.05$;与 NSTEMI 组相比,[#] $P < 0.05$

2.3 支架再狭窄组患者与正常组患者各指标比较

对 30 例支架手术的患者资料进行分析,支架手术后,支架再狭窄组分别与正常组患者相比发现,支架术后 30 例患者血清各标志物水平与正常组相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),但再次狭窄后,各标志物血清水平显著高于正常组患者和手术后,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 4。

3 讨论

ACS 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继

表 4 支架再次狭窄组患者与正常组患者各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of indicators between patients with stent restenosis and normal controls ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9 (ng/ml)	MPO (U/L)	CD40L (ng/ml)	CRP (mg/L)
ACS 支架手术后	30	13.21 \pm 1.31	113.11 \pm 3.54	5.36 \pm 0.71	0.71 \pm 0.21
支架再狭窄组	30	35.13 \pm 2.11*	215.57 \pm 3.61*	15.62 \pm 1.67*	3.57 \pm 1.18*
正常组	30	10.22 \pm 1.54	124.21 \pm 2.21	5.68 \pm 0.92	0.86 \pm 0.25

注:与支架手术后以及正常组相比, * $P < 0.05$

发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征。长期的临床实践中发现,许多患者的临床症状各异,但其冠状动脉却具有非常相似的病理生理改变,即冠状动脉粥样硬化斑块由稳定转为不稳定,继而破裂导致血栓形成^[7]。

而目前临床上的诊断和识别单纯靠临床症状、心电图以及常规的实验室检查,无法很好的预测 ACS 患者的预后,而冠状动脉内造影以及血管镜的检查费用较高,创伤较大,很难达到普及。因此探讨 ACS 患者血清学指标,用于 ACS 的危险分层以及预后的评估,依此制定早期的治疗方案尤为重要。易损斑块的破裂及血栓形成是 ACS 的中心启动环节,血清 MMP-9、MPO、CD 40L 及 CRP 等都与之密切相关^[8],为心功能的早期预测提供了较好的价值。

MMPs 是自然进化中高度保守的一类内源性锌依赖性蛋白酶家族,广泛分布于植物、脊椎动物、无脊椎动物中。其中 MMP-9 属于明胶酶,复杂程度较高,主要参与降解 IV、V、VII、X、XI 型胶原和明胶、纤维连接蛋白、弹性蛋白等。对于血管再生、炎性反应、动脉硬化斑块的形成及其发展进程中起重要作用^[9]。MPO 是一种活化的白细胞酶,研究证实,MPO 有促进动脉粥样硬化形成的作用,并影响斑块的稳定性,已成为预测 ACS 的标志物之一^[8]。CD 40L 是近年发现在慢性炎症中起关键作用的新介质。CD 40L 通过人血管平滑肌内皮细胞免疫介导增加 MMP 的表达,从而导致 ACS 患者中相关炎症介质的级联放大作用。研究表明^[10],CRP 是炎症的一种敏感性反应标志物,是动脉粥样硬化发生发展的独立危险因素,CRP 水平是评估斑块稳定性的重要炎症标志物。

本研究对支架再狭窄以及 ACS 患者血清中的 MMP-9、MPO、CD 40L 及 CRP 进行检测,结果发现,ACS 组及支架再狭窄组患者血清中 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 的水平显著高于正常组,差异具有统计

学意义($P < 0.05$),但 ACS 组及支架再狭窄组各指标无统计学差异($P > 0.05$)。

支架手术是 ACS 早期治疗的最有效的方式,手术成功率较高,且手术后血清相关指标与正常受试者水平相当,但一旦出现再次狭窄,其血清中 MMP-9、MPO、CD40L 及 CRP 的水平会显著上升。从本组研究可以看出,支架术后 30 例患者血清各标志物水平与正常组相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),但再次狭窄后,各标志物血清水平显著高于正常组患者和手术后,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结合患者的 B 超检查结果来看,随着炎症因子指标的增加,心功能越差,说明这些炎症因子的改变对预测心功能有较好的价值,与目前的报道类似^[11]。

综上所述,有效的联合检测血清中 MMP-9、MPO、CD40L 和 CRP 水平可提高支架再狭窄及 ACS 患者敏感性,对冠心病的诊断和分层有一定的应用价值,值得在临床上推广。

参 考 文 献

- [1] 陈刚,徐岩,程自平,等.超敏 C 反应蛋白、脑钠肽与急性冠脉综合征的相关性研究[J].安徽医药,2010,6(8):914-915
- [2] 林锋,丁世芳,蒋桔泉,等.塞来昔布治疗急性冠状动脉综合征的疗效观察[J].华南国防医学杂志,2013,27(1):39-42
- [3] 冯勤颖,黄山,陈艳,等.Hi ELISA 法检测动脉粥样硬化破裂标志物 MMP-9、MPO、CD40L 和 t-PA 对急性冠脉综合征的联合应用诊断价值评价[J].贵州医药,2012,36(2):99-102
- [4] 宋庆桥,胡元会.基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与急性冠脉综合征(ACS)关系研究进展[J].医学信息,2010,23(6):2012-2014
- [5] 卜云涛,边波,万征.非对称性二甲基精氨酸和冠状动脉性心脏病及其危险因素的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2011,3(1):63-65
- [6] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation intravascular ultrasound analysis[J]. Circ Cardiovasc Inter 2011, 4(1):9-14
- [7] 陈多学,吴桥,江荣炎,等.经桡动脉途径介入治疗急性冠脉综合征 256 例[J].安徽医药,2011,15(8):980-982
- [8] 林锋,丁世芳. C 反应蛋白对冠心病预后价值的研究进展[J].华南国防医学杂志,2013,27(10):774-775
- [9] 谢淋,丁世芳,蒋桔泉,等.不同时段 PCI 对 STEMI 患者血清 hs-CRP、IL-6 的影响及临床意义[J].华南国防医学杂志,2011,25(4):76-78
- [10] 韦德宇,丁晓梅,苏浩,等. IL-17、hs-CRP 联合检测在急性冠脉综合征中的意义[J].安徽医药,2011,15(3):338-340
- [11] 毛威,刘强.房颤分型与患者心功能及炎症因子的相关性研究[J].浙江大学学报,2010,12(3):256-259

(2013-10-23 收稿 2014-01-18 修回)