临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0439-03

基质金属蛋白酶 -2 及其抑制因子与心房颤动的相关性研究

李树民[1],孙艳霞[2],冉华全[3],孙玉鸿[1],王泽宇[1]
(1. 佳木斯大学临床医学院医学检验系,佳木斯 154002;2. 鸡西矿业总医院医疗集团内二科,鸡西 158100;3. 重庆医科大学现代教育技术中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨血清中基质金属蛋白酶 -2(Matrix Metalloproteinases-2,MMP-2)及其抑制因子(Tissue inhibitor of metalloproteinase 2,TIMP-2)与心房颤动(房颤)患者心功能、左房内径的关系。方法:选择 49 例持续性(持续时间大于 7d)房颤患者和 47 例窦性心律患者,分为房颤组和窦律组。采用 ELISA 测定两组血清 MMP-2、TIMP-2 水平,并用彩超测量两组患者左房内径的大小。结果:(1)房颤组血清 MMP-2 水平明显高于窦律组($P<0.05$),且与左房内径大小呈直线正相关关系($r=0.345$,$P<0.05$)。TIMP-2 水平在房颤组与窦律组间无差异($P>0.05$)。(2)房颤组患者左房内径水平明显高于窦律组($P<0.01$)。结论:房颤组患者的 MMP-2 水平较窦律组高,且随心功能恶化而升高,可能是导致持续性房颤患者左心房内径扩大的原因之一。

【关键词】心房颤动;基质金属蛋白酶
【中国图书分类法分类号】R541.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-09-03

Relationship between matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and atrial fibrillation

LI Shu-min, et al
(*Faculty of Laboratory Medicine, Clinical Medical College of Jiamusi University*)

【Abstract】*Objiective*: To investigate the relationship between matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and atrial fibrillation, also to investigate the relationship between MMP-2, cardiac function and left atria diameter of patients with atrial fibrillation. *Methods*: 49 patients with persistent atrial fibrillation were included in the atrial fibrillation groups, and 47 patients with sinus rhythm were selected in the control group, the serum concentration of MMP-2 and TIMP-2 were measured with ELISA. The size of left atria diameter were detected with Doppler Ultrasonic cardiogram. *Results*: (1) The level of MMP-2 in atrial fibrillation group was significantly higher than that in control group($P<0.05$), there was a positive correlation between left atria diameter and serum MMP-2 levels in the atrial fibrillation group($r=0.345$, $P<0.05$). The level of the serum TIMP-2 showed no difference between the atrial fibrillation group and the control group ($P>0.05$). (2) The size of left atria diameter in atrial fibrillation group was significant higher than that in the control group ($P<0.01$). *Conclusions*: The levels of serum MMP-2 increased in patients with persistent atrial fibrillation, both rose with severity of chronic heart failure. Rising of MMP-2 levels is one of the reason that left atria enlarged in persistent atrial fibrillation.

【Key words】Atrial fibrillation; Matrix metalloproteinase

作者介绍:李树民(1975-),男,
研究方向:医学检验诊断学。

国癌症杂志,2008,18(10):913-918.

[4] 杨 琼,江志敏,郭双双,等.吉西他滨固定剂量率输注一线治疗晚期胰腺癌随机对照试验的 Meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(1):57-61.

[5] Prost P, Ychou M, Azria D. Gemcitabine et cancer du pancreas[J]. Bull Cancer, 2002, 89: 91-95.

[6] Reni M, Cereda S, Aprile G, et al. Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine in pancreatic cancer: a randomized phase II trial[J]. European Journal of Cancer Supplements, 2009, 7(2): 390.

[7] Kiani A, Kohnc C H, Franz T, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 51(3): 266-270.

[8] Grnncwald R, Ahhruzzcs, Tarassoff P, et al. Satnration of 2'nm Ia-Tion 2'-diflnorodcoxycytidinc 5'-triphosphatc by mononuclear cells Burin a phase I trial of gemcitabine[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1991, 27(4): 258-2562.

[9] Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Comparison of standard-dose and low-dose gemcitabine regimens in pancreatic adeno carcinoma patients: A prospective randomized trial[J]. J Gastroen Terol, 2006, 41(1): 70-76.

(责任编辑:冉明会)

房颤是最常见的心律失常之一，现在多数学者认为心房扩大及纤维化等心房结构性重构，为房颤的发生与维持提供了病理基础。MMP-2 是参与心血管基质降解的关键酶之一，研究发现伴房颤的扩张型心肌病（Dilated cardiomyopathy，DCM）患者的心房组织 MMP-2 蛋白表达量及 I 型胶原容积分数明显增高。但 MMP-2 与左房内径的关系鲜有报道。本文降探讨 MMP-2 与房颤的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

房颤组：随机选择 2008 年 3 月 ~2008 年 8 月在佳木斯大学附属第一医院心内科住院的持续性房颤（持续时间大于 7 d）患者 49 例，其中男 25 例，女 24 例，年龄 31 ~ 74（52.17 ± 10.91）岁。心功能分级按照美国纽约心脏病学会的分级标准，Ⅰ级 10 例，Ⅱ级 13 例，Ⅲ级 12 例，Ⅳ级 14 例。其中，风湿性心脏病（Rheumatic heart disease，RHD）10 例，冠状动脉粥样硬化性心脏病（Coronary heart disease，CHD）13 例，扩张型心肌病（Dilated cardiomyopathy，DCM）12 例，高血压 14 例。患者均应用彩色多普勒超声心动图测定了左心房内径大小。窦律组：选择性别、年龄与房颤组相匹配同期住院的窦性心律患者 47 例，其中男 24 例，女 23 例，年龄 31 ~ 72（53.86 ± 12.46）岁。其中心功能分级Ⅰ级 10 例，Ⅱ级 12 例，Ⅲ级 15 例，Ⅳ级 10 例。患者均进行了左房内径大小的测定。所有研究对象年龄小于 75 岁，血压平稳、冠心病稳定、无脑梗死、无脑出血、恶性肿瘤等，所有研究对象 15 d 内未服用 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂（Angiotension converting enzyme inhibitors，ACEI）。

所有对象于清晨、空腹、安静平卧位采肘静脉血 5 ml，3 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清 3 ml 置 -20℃冰箱保存待测 MMP-2 与 TIMP-2。应用酶联免疫吸附试验（ELISA）测定 MMP-2、TIMP-2。试剂盒有武汉博士德生物有限公司提供试剂盒。严格按照试剂盒说明书要求进行操作。

1.2 统计学处理

计量资料采用独立样本 t 检验：均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，计量资料组内比较采用方差分析，组间比较采用独立样本 t 检验，以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义，统计分析采用SPSS 13.0 统计软件。

2 结 果

房颤组血清 MMP-2 水平（8 468.53 ± 1 326.29）pg/ml 明显高于窦性心律组（7 840.94 ± 1 277.88）pg/ml（$P<0.05$），房颤组中心功能Ⅰ级亚组（7 098.48 ± 447.07）pg/ml、心功能Ⅱ级亚组（7 860.23 ± 1 048.44）pg/ml、心功能Ⅲ级亚组（8 781.54 ± 1 262.84）pg/ml 及心功能Ⅳ级亚组（9 749.39 ± 551.74）pg/ml 的血清 MMP-2 水平逐渐增加（$P<0.05$）；房颤组中 RHD 亚组（8 541.10 ± 1 425.42）pg/ml、DCM 亚组（8 670.53 ± 1 296.98）pg/ml、高血压病亚组（8 272.31 ± 1 453.35）pg/ml 及 CHD 亚组（8 460.65 ± 1 259.29）pg/ml 的血清 MMP-2 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；TIMP-2 水平在房颤组（8 917.44 ± 1 052.44）pg/ml 与窦性心律组（8 847.73 ± 922.17）pg/ml 间差异无统计学意义（$P>0.05$）；房颤组血清 MMP-2 水平与左房内径具有相关性，呈正相关（$r=0.345$，$P<0.05$）。

3 讨 论

本实验结果显示，持续性房颤患者血清 MMP-2 水平明显高于窦律组，说明房颤患者 MMP-2 分泌增多，这与文献报道一致。血清 TIMP-2 水平在房颤组与窦性心律组差异无统计学意义，与 Xu 的心房组织研究结果不一致[1]。原因可能有：血 TIMP-2 受影响的因素比较多，不能完全代表组织表达水平；因 TIMP-2 除不影响 MMP-9 的活性外，对其余 MMPs 均有抑制作用，而 TIMP-3 亦能抑制 MMP-2 的活性，实验中可能出现交叉反应现象。但 Hernandez 等[2]研究却发现 TIMP-2/MT1-MMP 复合物刺激后增强 MMP-2 的活性，因此房颤组 TIMP-2 水平与窦律者无差异亦可能与此因素有关。新近研究证实房颤时心房肌 MMPs 表达增加、活性升高，使正常的 ECM 成分降解，同时通过调节基质素的形成及 ECM 释放各种生物活性因子，合成异常的胶原蛋白及结缔组织，参与引起房颤心房结构重构。MMPs 活性增高将过度降解 ECM，正常的胶原蛋白降解并被缺乏接结构的纤维性间质所取代，增加心房壁僵硬度，降低心房壁顺应性，对机械牵张抵抗力下降，在心房压力升高的情况下心房肌细胞过度拉长，心房壁变薄及心腔扩张。扩大的心房能够容纳更多的折返子波数，使房颤更易发作和持续。

Xu 等[1]观察心脏移植患者心房肌发现，伴房颤者较窦性心律者心房肌Ⅰ型胶原容积分数明显增加，左房明显增大；同时 MMP-2 活性显著增高，永久性房颤者表现更为明显；房颤者 TIMP-2 蛋白水平明显下调；且心房 MMP-2/TIMP-2 比值与Ⅰ型胶原容积分数呈正相关，Ⅰ、Ⅲ型胶原容积分数之比与房颤时限及房颤发作频率明显相关。MMP-2 表达活性在无房颤、持续性房颤、永久性房颤患者心房肌中递增，表明这两种明胶酶在房颤持续进展中起重要作用。MMP-2/TIMP-2 比值与Ⅰ型胶原容积分数的相关性提示了一个阻止并逆转心房纤维化，从而减少房颤发生的治疗途径。

Ke 等[3,4]观察到，风湿性心脏病伴房颤者心房组织MMP-2 基因表达水平、蛋白表达水平及Ⅰ型胶原基因表达水平均较窦性心律者明显增高，且 MMP-2 的基因表达水平和蛋白表达水平及Ⅰ型胶原基因表达水平与左房的内径、房颤持续时间呈显著正相关。TIMP-2 基因及蛋白表达水平在持续性房颤患者心房组织中明显下调，TIMP-2、表达水平分别与 MMP-2 的表达水平呈显著负相关。表明房颤患者心房组织中 MMP-2/TIMP-2 基因表达的调控失衡以及 MMP-2 活性的

增高可能是影响胶原代谢、造成房颤时心房结构重构的分子机制之一，与房颤的发生和维持有关。

本研究结果显示，在心功能相同级别的房颤组患者的 MMP-2 水平高于窦律组并与原发病无关，左室容量负荷过度时，心肌纤维化过程开始。随着心肌胶原的进一步增加，其收缩功能受到损害。进一步的实验研究还发现，心室功能的损害不仅与心肌胶原总含量增加有关，而且受心肌胶原Ⅰ、Ⅲ型比值的影响更为明显。心脏负荷增加，心功能失代偿期，心肌Ⅲ型胶原增加为主，Ⅰ、Ⅲ型比值下降。由于Ⅰ型胶原构成较粗的结缔组织纤维，具有良好的韧性，主要维持压力负荷增高时心腔结构和功能的完整性，而Ⅲ型胶原纤维细小，抗拉力差，易于伸展，其比例升高时易导致心腔的扩展。因此可以推测，房颤所导致的心房容量负荷增加可能会增强Ⅲ型胶原 mRNA 表达增加，Ⅲ/Ⅰ型胶原比例增高，从而导致心房在房内压力升高的情况下易于扩张。房颤患者心房组织因胶原积聚而正反馈引起 MMP-2 蛋白表达增多，因而 MMP-2 水平增高。房颤患者心力衰竭加重，心房负荷进一步加重，因心房胶原积聚正反馈引起 MMP-2 蛋白表达亦会更多，血 MMP-2 水平亦会更高。因此，房颤患者心房组织胶原积聚是始动因素，而 MMP-2 增高是结果。

上述研究结果提示我们阻止 MMP-2 的表达增加或过度激活可能会延缓或阻碍房颤的进程。限于时间和条件，本研究未能对 MMP-2 进行药物干预研究。根据现有的资料表明，相应的 MMP 阻滞剂正在实验研究中。由于 TIMPs 在人体内的半衰期短，不适合作为一种药物用于治疗，合成的 MMP 抑制剂比较适合应用于机体，能改善心脏泵功能和延缓心衰的进展。Li 等[5]用广谱 MMP 抑制剂 PD166793 治疗自发性高血压心力衰竭大鼠，发现胶原容积分数下降，MMP/TIMP 表达正常化，左室内径缩小，收缩功能得以维持，并认为 MMPi 的治疗机制是不依赖 Ang Ⅱ 的抑制 MMPs。另一动物实验也表明[6]PD166793 可减轻快速起搏引起的 CHF 猪心衰后左室扩张和后壁变薄的程度，并改善左室功能。但在这过程正中又出现新的问题，虽然早期应用 MMP 抑制剂可以减轻左室扩张并改善左室功能。但大剂量非选择性 MMP 抑制剂可引起心肌硬化及心脏顺应性下降，可能与 MMP 抑制剂引起心肌胶原含量增加有关。已有体外细胞研究发现卡托普利不仅能抑制明胶酶的合成，还可以通过其自由巯基与 Zn^{2+} 依赖的 MMP 活性中心结合而抑制其活性，更为重要的是，在 CHF 中联合应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 MMP 抑制剂可减轻左室扩张程度而不引起心肌僵硬度增加，并能提高左室泵功能。这些研究成果给了我们新的启示，在房颤病人中联合应用 ACEI 和 MMP 抑制剂可能会延缓心肌纤维化进程同时改善心肌间质胶原组成，阻止心腔继续扩大。这一点有待于今后的进一步研究。

本研究发现房颤组患者血清 MMP-2 与左房内径成正相关关系，提示血清 MMP-2 水平增高是可能导致房颤患者左房内径增大的原因。因此，持续性房颤导致心房扩大，是心房结构重构的表现，而血清 MMP-2 水平的升高，是导致持续性房颤左房内径扩大的原因之一。心房越大可容纳的折返子波数目越多，就越易发生房颤。研究还表明心房容积的大小与房颤的稳定性呈显著正相关，心房扩大容易导致复律后房颤复发[7]。因此，本研究中房颤患者心房内径显著扩大客观上有助于房颤的发生和维持。

参 考 文 献

[1] Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellularmatrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation[J]. Circulation, 2004, 109(3): 363-368.

[2] Hemandez-Barrantes S, Toth M, Bemardo M M, et al. Binding of active(57 kD) membrane type 1-matrix metalloproteinase (MTl-MMP) to tissue inhibitor of metalloptroteinase (TIMP)-2 regulates MTI-MMP processing and pro-MMP-2 activation[J]. Biol Chem, 2000, 12080-12089.

[3] Ke D, Xu C X, Zhang J C, et al. Changes in gelatinases expression and activity in human atrial during atrial fibrillation[J]. Chin J Cardiol, 2005, 33(2): 137-142.

[4] Ke D, Xu C X, Zhang J C, et al. Clinical on molecular basis of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation investigation[J]. Chin J Cardiol, 2005, 33(4): 459-462.

[5] Li H, Sinon H, Bocan T M, et al. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE-and MMP-inhibition[J]. Cardiovasc RES, 2000, 46: 298-306.

[6] Spinale F G, Coker M L, Heung L J, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure[J]. Circulation, 2000, 102(16): 1944-1949.

[7] Yanfen S, Anique D, Danshi L, et, al. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation[J]. Cardiovascular Research, 2001, 52: 217-225.

(责任编辑：冉明会)