

慢性充血性心力衰竭患者基质金属蛋白酶 2 与 N 末端脑钠肽变化的相关性

王 涛, 刘玉胜, 贾如意, 殷 洁, 柳翠霞

(济南市第四人民医院心内科, 山东省济南市 250031)

[关键词] 内科学; 慢性充血性心力衰竭; 基质金属蛋白酶 2; 心功能

[摘 要] 目的 探讨慢性充血性心力衰竭患者血清基质金属蛋白酶 2 水平变化及临床意义。方法 测定慢性充血性心力衰竭组和对照组血清基质金属蛋白酶 2 和血浆 N 末端脑钠肽浓度、左心功能参数, 并分析其相关性。结果 慢性充血性心力衰竭组血清基质金属蛋白酶 2 浓度显著高于对照组, 且随着心力衰竭程度的加重而显著增加 ($P < 0.01$); 基质金属蛋白酶 2 与 N 末端脑钠肽、左心室舒张末期容积和左心室射血分数具有良好的相关性 ($r = 0.78, P < 0.01$; $r = 0.33, P = 0.04$ 及 $r = 0.34, P = 0.03$)。结论 基质金属蛋白酶 2 参与慢性充血性心力衰竭的左心室重塑, 其水平检测有助于动态判断慢性充血性心力衰竭病情的严重程度及预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

慢性充血性心力衰竭 (chronic congestive heart failure, CHF) 是各种心血管疾病的终末阶段, 表现为心室扩张伴收缩功能降低, 发生心室重塑, 有赖于细胞外基质重塑相关蛋白酶, 其中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是细胞外基质成分降解的主要酶, 本文旨在探讨 CHF 患者 MMP-2 水平变化及其与反映心力衰竭严重程度指标 N 末端脑钠肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 的相关关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

98 例 CHF 患者, 男 54 例, 女 44 例, 年龄 43~81 岁, 平均 61.5 岁, 符合中华医学会心血管病分会推荐的心力衰竭的临床评定标准^[1]。按 NYHA 分级标准分级: 心功能 Ⅲ级 49 例, Ⅱ级 32 例, Ⅰ级 17 例。选取同期体格检查正常者 50 名为对照组, 男 31, 女 19, 42~71 岁, 平均 61.3 岁。两组年龄、性别等具有可比性。

1.2 血液指标测定

空腹抽肘静脉血 5 mL, 加入抗凝管中, 分离血清, 用酶标多克隆抗体夹心法测定 MMP-2; 用美国 DPC 公司免疫化学发光仪及试剂测定血浆 NT-proBNP

NP 浓度。

1.3 心脏结构和功能测定

使用美国惠普公司 5500 型彩色心脏超声诊断仪。由专人进行 UCG 检查, 测定左心功能参数, 经胸测定左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、收缩末期内径 (left ventricular end systolic dimension, LVESD), 通过 Teichotz 修正公式获得左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF), 并于治疗 12 周后复查。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。组间比较采用方差分析和 F 检验。相关性分析采用多因素偏相关分析, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 基质金属蛋白酶 2 和 N 末端脑钠肽浓度变化

MMP-2 和 NT-proBNP 的浓度随着心力衰竭严重程度的加重而增高 (表 1)。

表 1. 基质金属蛋白酶 2 和 N 末端脑钠肽浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	MMP-2 (μg/L)	NT-proBNP (pmol/L)
对照组	50	533.68 ± 158.47	186.5 ± 52.6
CHF 组			
心功能 Ⅲ级	49	692.31 ± 210.23 ^a	534.2 ± 163.7 ^a
心功能 Ⅱ级	32	812.20 ± 266.84 ^b	691.8 ± 230.2 ^b
心功能 Ⅰ级	17	928.41 ± 296.15 ^c	978.7 ± 321.9 ^c

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 Ⅲ级组比较; c 为 $P < 0.01$, 与 Ⅱ级组比较。

[收稿日期] 2006-04-24

[修回日期] 2006-10-08

[作者简介] 王涛, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事心力衰竭的基础与临床干预研究以及心脏病的介入诊断与治疗, E-mail 为 wt128@Yahoo.com.cn。

2.2 超声心动图参数比较

LVEDD、LVESD、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV) 和左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) 随心力衰竭严重程度的加重而增大(表 2)。

表 2. 左心室超声心动图参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LVESV (mm)	LVEDV (mm)	LVEF
对照组	45.5 ± 4.1	34.1 ± 4.1	45.6 ± 16.6	108.8 ± 24.4	60% ± 11%
CHF 组					
心功能 Ⅲ级	50.7 ± 6.1	37.4 ± 7.7	57.5 ± 17.6	114.1 ± 36.9	55% ± 14%
心功能 Ⅱ级	55.9 ± 8.7 ^b	42.5 ± 10.9 ^c	84.7 ± 27.4 ^b	151.2 ± 49.6 ^b	45% ± 13% ^c
心功能 Ⅰ级	68.1 ± 14.3 ^c	57.4 ± 13.1 ^b	171.7 ± 56.5 ^a	251.6 ± 81.8 ^b	31% ± 7% ^c

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.001$, 与 Ⅲ级组比较。

2.3 相关性分析

MMP-2 与 LVEDV ($r = 0.33$, $P = 0.04$)、LVEF ($r = 0.34$, $P = 0.03$) 及 NT-proBNP ($r = 0.78$, $P < 0.01$) 呈正相关, 与 LVEDD ($r = 0.06$, $P > 0.05$)、LVESD ($r = 0.007$, $P > 0.05$)、LVESV ($r = 0.009$, $P > 0.05$) 无相关性。

3 讨论

慢性充血性心力衰竭 (CHF) 发生发展的病理生理学基础是心肌细胞外基质重塑, MMP 是细胞外基质成分特异降解的蛋白水解酶, 可直接降解细胞外基质成分, 参与心室重塑和心肌纤维化过程。CHF 患者左心室重塑越严重, 心腔扩大越明显。本研究发现 LVEDD、LVESD 随心衰严重程度的加重而增大, 提示心衰越严重, 心室重塑越明显, 心功能越差。

N 末端脑钠肽 (NT-proBNP) 是反应 CHF 较重要的血流动力学指标, 在左心室压力超负荷的情况下明显增加, 其升高的水平与心衰的严重程度等密切相关, 对心功能衰竭患者具有重要的诊断和预后价值^[2]。本研究发现 CHF 患者血 NT-proBNP 水平随心衰严重程度的加重而升高。CHF 患者 MMP-2 血清浓度显著升高, 且随心衰程度的加重而升高, 且与 LVEF 及 NT-proBNP 之间有良好的相关性, 考虑与以下因素有关: 衰竭心肌存在着 MMP 和其组织抑制剂平衡失调, 而 MMP 保持持续活性; 衰竭心脏中 MMP 诱导剂水平显著高^[3], 可诱导 MMP 基因表达,

从而衰竭心脏 MMP 浓度和活性显著升高。心肌 MMP 活性升高与心衰有相关性, 在快速起搏所致心功能衰竭模型中, 伴随着左心室扩大和功能下降, MMP 活性显著升高^[4]。提示血清 MMP-2 可能参与 CHF 的左心室重塑, 且其浓度有助于判断 CHF 的病情。

抑制 MMP 酶活性理论上可逆转左心室重塑, 治疗心功能衰竭, 基础试验证实 MMP 抑制剂可减轻左心室扩张, 改善心功能, MMP-2 参与左心室重塑以及与心功能衰竭血流动力学指标 NT-proBNP 密切相关, BNP 已经作为抗心功能衰竭药物应用于临床, 抑制 MMP-2 活性仍将是预防心室重塑, 改善心功能衰竭有前景的治疗方式。

[参考文献]

- [1] 医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30 (1): 7-23
- [2] Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacs P, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6 (3): 343-350
- [3] Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, 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): 1944-949
- [4] Peterson JT, Hallak H, Johnson L, Li H, O'Brien PM, Sliskovic DR, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure[J]. Circulation, 2001, 103 (18): 2303-309

(此文编辑 文玉珊)