

• 论 著 •

# 老年冠心病患者胱抑素 C、巨噬细胞移动抑制因子及基质金属蛋白酶-1 在血清中的表达分析

郭溉宗, 王益俊, 何慧君

(东莞市人民医院检验科, 广东东莞 523000)

**摘要:**目的 探讨老年冠心病患者血清胱抑素 C、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)在不同病变程度中的表达差异。方法 选取心血管内科 2012 年 7 月至 2014 年 8 月收治的老年冠心病患者 120 例,根据冠状动脉造影结果并结合心电图、心肌酶谱等检查将其分为对照组(30 例)、稳定型心绞痛组(SAP 组,34 例)、不稳定型心绞痛组(UA 组,28 例)、急性心肌梗死组(AMI 组,28 例)。比较 4 组患者血清胱抑素 C、MIF、MMP-1 及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,并进行 4 项指标间的相关性分析。结果 4 组患者血清胱抑素 C、MIF、MMP-1 及 hs-CRP 水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );血清胱抑素 C、MIF、MMP-1 水平均随病情进展逐渐增加,且组间两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );AMI 组患者血清 hs-CRP 水平与其余 3 组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组、SPA 组和 UA 组患者血清 hs-CRP 水平两两比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。胱抑素 C、MIF、MMP-1 三者间呈明显正相关。结论 冠心病患者血清胱抑素 C、MIF 和 MMP-1 水平,随着病情的加重有逐渐升高的趋势,可作为病情评估的重要指标。

**关键词:**冠心病; 老年患者; 胱抑素 C; 巨噬细胞移动抑制因子; 基质金属蛋白酶-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1864-03

## Analysis of serum expression of cystatin C, macrophage migration inhibitory factor and matrix metalloproteinase-1 in elderly patients with coronary heart disease

Guo Gaizong, Wang Yijun, He Huijun

(Department of Clinical Laboratory, the People Hospital of Dongguan City, Dongguan, Guangdong 523000, China)

**Abstract:** Objective To explore the differences of serum expression of cystatin C, macrophage migration inhibitory factor (MIF) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) in elderly patients with coronary artery disease. **Methods** 120 cases of senile coronary heart disease patients in the department of cardiovascular medicine from July 2010 to August 2012 were selected and divided into the control group ( $n=30$ ), stable angina pectoris group (SAP group,  $n=34$ ), unstable angina group (UA group,  $n=28$ ) and acute myocardial infarction group (AMI group,  $n=28$ ) according to the results of coronary arteriography combined with the electrocardiogram and myocardial enzyme spectrum test. The serum levels of cystatin C, MIF, MMP-1 and C reactive protein (hs-CRP) were compared among the four groups, and correlations of the four indicators were analysed as well. **Results** There were significant differences in the serum levels of cystatin C, MIF, MMP-1 and hs-CRP among the four groups ( $P < 0.05$ ). The serum levels of cystatin C, MIF and MMP-1 were gradually increased with the progression of disease, and significant differences were found between any two groups ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the levels of hs-CRP between the AIM group and the other three groups ( $P < 0.05$ ). While among the control group, SPA group and UA group, no significant differences were found in the levels of hs-CRP between any two groups ( $P > 0.05$ ). The significant positive correlations were observed among cystatin C, MIF and MMP-1. **Conclusion** The serum levels of cystatin C, MIF and MMP-1 have a gradually increasing trend with disease progression in patients with coronary heart disease, which could be important indicators of disease evaluation.

**Key words:** coronary heart disease; elderly patients; cystatin C; macrophage migration inhibitory factor; matrix metalloproteinase-1

冠心病是临床上常见的一种心血管疾病,是心血管疾病中导致患者死亡的最主要因素。近年来,随着社会的发展及人们生活方式的改变,冠心病的发病率呈逐年上升趋势。因此,对冠心病的及早诊断和治疗显得尤为重要<sup>[1]</sup>。高血压、血脂升高、糖尿病等传统危险因素只能解释 80% 的冠心病事件,临床上急需寻找新的标记物以预测冠心病的风险发生率。本研究主要以本院心血管内科收治的 120 例老年冠心病患者为研究对象,分析了老年冠心病患者血清中胱抑素 C、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)及基质金属蛋白酶-1(MMP-1)在不同病变程度中的表达差异。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 7 月至 2014 年 8 月本院心血管内科收治的 120 例老年冠心病患者。纳入标准<sup>[2]</sup>: (1) 根据患者的临床症状及心肌酶学、冠脉造影、心电图检查结果进行确诊的冠心病患者; (2) 患者年龄均不低于 60 岁; (3) 近 2 周内未采用降血脂或者相关治疗药物。排除标准<sup>[3]</sup>: 患者伴有肝、肾功能不全,心功能大于 III 级,伴有肺源性心脏病、瓣膜性心脏病、恶性肿瘤、结缔组织疾病等。根据患者的临床表现、心肌酶谱检查、冠状动脉造影检查及心电图检查结果对所纳入的 120 例研究对象进行分组,对照组 30 例,男 18 例、女 12 例,年龄 61~80

岁,平均(69.5±8.6)岁,其中合并高血压 16 例、糖尿病 13 例、高脂血症 21 例;稳定型心绞痛(SPA)组 34 例,男 19 例、女 15 例,年龄 60~84 岁,平均(71.4±8.9)岁,其中合并高血压 14 例、糖尿病 11 例、高脂血症 23 例;不稳定型心绞痛(UA)组 28 例,男 14 例、女 14 例,年龄 61~85 岁,平均(70.8±7.4)岁,其中合并高血压 13 例、糖尿病 15 例、高脂血症 20 例;急性心肌梗死(AMI)组 28 例,男 15 例、女 13 例,年龄 60~82 岁,平均(68.9±8.4)岁,其中合并高血压 15 例、糖尿病 10 例、高脂血症 18 例。4 组患者年龄、性别、合并疾病等一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 分组标准** 对照组:临床表现为胸痛或胸闷,心肌酶谱检查在正常范围,冠状动脉造影检查正常或有一条心外膜血管直径低于 30%。SPA 组:临床表现为患者 1~3 个月相对稳定的疼痛发作,诱发阈值基本相同,疼痛部位和性质基本相似,疼痛时限一般 3~5 min,心肌酶谱检查正常,心电图检查可发现 ST 段压低。UA 组:原有 SPA 发作的患者,近期突然出现发作时间及频率均突然增加、持续时间延长,硝酸甘油不能完全缓解疼痛,心电图检查出现 ST 段明显压低与 T 波倒置,心肌酶谱检查可在正常范围。AMI 组:患者表现为 12 h 内急性发病、持续 30 min 以上、心前区持续疼痛,心电图检查提示心肌缺血、

损伤、坏死表现,心肌酶学检查偏离正常范围。

**1.3 观察指标及检测方法** 观察 4 组患者的胱抑素 C、MIF、MMP-1 和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。抽取患者晨起空腹静脉血 5 mL,存于冰箱中待检,MIF、MMP-1、hs-CRP 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测方法,胱抑素 C 采用免疫透射比浊法,均按照试剂盒步骤和要求操作。

**1.4 统计学处理** 收集的所有数据录入 Excel 2003,采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性分析;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 4 组患者各项观察指标水平比较** 对照组、SPA 组、UA 组、AMI 组患者的胱抑素 C、MIF、MMP-1 和 hs-CRP 水平比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。血清胱抑素 C、MIF 及 MMP-1 水平均随病情的进展逐渐增加,且组间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );AMI 组患者 hs-CRP 水平与其余各组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );对照组、SPA 组、UA 组患者 hs-CRP 水平两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 4 组患者的各项观察指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	MMP-1(pg/mL)	MIF(pg/mL)	胱抑素 C(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
对照组	30	7.42±2.14	90.47±23.64	1.31±0.26	2.24±1.88
SPA 组	34	8.44±2.27*	133.46±31.55*	2.64±0.56*	2.36±2.01
UA 组	28	11.58±2.36*#	151.47±35.81*#	4.57±1.05*#	2.69±1.98
AMI 组	28	14.62±2.87*#Δ	181.34±38.92*#Δ	6.33±1.67*#Δ	5.71±3.82*#Δ
<i>F</i>		10.88	10.829	16.262	4.435
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

\*:  $P<0.05$ ,与对照组比较;#:  $P<0.05$ ,与 SPA 组比较;Δ:  $P<0.05$ ,与 UA 组比较。

**2.2 冠心病患者各项观察指标的相关性** MMP-1 与 MIF、胱抑素 C 均呈正相关( $r=0.46, P=0.011; r=0.50, P=0.014$ ),MIF 与胱抑素 C 呈正相关( $r=0.48, P=0.024$ ),即胱抑素 C、MIF、MMP-1 三者间有明显正相关关系;而 hs-CRP 与 MMP-1、MIF 和胱抑素 C 均无明显相关性。

3 讨 论

冠心病的主要病理表现为动脉粥样硬化,可引起退行性、增生性和非炎性病变,会导致管腔狭窄、管壁增厚与变硬,降低动脉血流,从而引发病变。其中,巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞是导致动脉粥样硬化的主要因素<sup>[4]</sup>。近年来,随着临床上对冠心病患病因素研究的逐渐深入,有大量实践研究表明血清胱抑素 C、MIF 及 MMP-1 水平和冠心病的发生、发展关系密切。

胱抑素 C 是一种非糖基化碱性蛋白质,相对分子质量低,在人体核细胞中可以持续、恒定地表达和转录,能较好地调控细胞内蛋白质的水解,使细胞免受不适当的外源性或内源性水解<sup>[5]</sup>。此外,胱抑素 C 是一种典型的分泌型蛋白,在脑脊液、尿液、唾液、血液等体液中广泛存在,是细胞外内源性半胱氨酸蛋白酶的最主要抑制剂之一<sup>[6]</sup>。正常生理条件下,胱抑素 C 可以有效抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的释放和活性,在动脉粥样硬化和炎症反应中均有重要的参与作用,和心血管疾病的发生和临床预后息息相关。有研究表明,血清胱抑素 C 水平会随着心血管疾病严重程度的加深而升高<sup>[7]</sup>。

基质金属蛋白酶(MMPs)是一种内肽酶,主要依赖钙离子和锌离子发挥作用。MMPs 能和细胞外基质(ECM)特异性结合,对其发挥降解作用,参与缺氧、血压损伤、炎症反应、癌症及心血管疾病等病理过程<sup>[8]</sup>。正常情况下,在动脉组织中不能检测到 MMPs 的活性,但是在不稳定斑块内,其活性会明显升高。临床研究表明,在各种炎症因子的刺激下,泡沫细胞和局部巨噬细胞会大量合成 MMPs,以降解斑块内多种明胶和胶原,是造成动脉粥样硬化斑块破裂的最主要因素。因此,MMPs 被认为是预测动脉粥样硬化的一个重要血清生化指标,在冠心病的病情评估中具有重要作用。

MIF 是一种独特的细胞因子,在免疫应答和炎症反应中均起着重要的调节作用。Okura 等<sup>[3]</sup>研究发现,MIF 对基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达具有调节作用,而 MMP-9 会导致纤维帽和斑块的基质降解,从而破坏斑块,引发心脑血管事件的发生。通常情况下,平滑肌细胞和血管内皮细胞在炎症刺激下会产生 MIF,且在不同时期、不同阶段 MIF 和 MIF-mRNA 蛋白均有不同程度的表达,从而引发 MIF 相关免疫反应<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,各组患者血清胱抑素 C、MIF、MMP-1 和 hs-CRP 水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组、SPA 组、UA 组、AMI 组患者血清胱抑素 C、MIF 及 MMP-1 水平均逐渐增加,且组间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );AMI 组患者 hs-CRP 水平与对照组、SPA 组和 UA 组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而对照(下转第 1867 页)

### 3 讨 论

本研究 T2DM 组检查结果显示,超过 70% 的患者伴有血脂浓度异常,表明糖尿病患者常伴有高脂血症。随着病情变化血脂水平有一定程度的改变,可见高脂血症伴随糖尿病的发生、发展,糖尿病患者存在脂质代谢异常,其特点为 TG 增高和 HDL-C 降低, TG 增高同时伴有 TC、LDL-C 增高, HDL-C 减低。本研究显示, T2DM 组患者血清 Hcy 水平高于健康对照组 ( $P<0.05$ )。Hcy 水平可随着糖尿病病程进展呈现一定程度增高,应用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 干预治疗, Hcy 水平可在一定程度下降,停药后出现缓慢回升。此外,糖尿病患者应用胰岛素降糖治疗后 Hcy 水平明显降低,停用胰岛素后 Hcy 回升到原来水平,可见胰岛素对 Hcy 代谢具有重要的调节作用。Hcy 是人体内含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物。B 族维生素、叶酸摄入量不足可影响 Hcy 水平。

本文研究结果表明, T2DM 患者的血糖、Hcy 水平明显高于正常水平,血脂检查结果异常,可见 T2DM 患者的血糖、Hcy、血脂代谢变化存在一定相关性。通过定期监测可以发现不同病程测定血糖、Hcy、血脂结果存在明显差异,因此定期监测分析 Hcy 等各项指标在 T2DM 的诊治中有重要的临床指导意义。T2DM 患者肥胖、吸烟、缺少体力活动时可使 HDL-C 下降,也可导致抗动脉粥样硬化作用能力减弱。由于高血糖的作用,使黏多糖合成增多,黏多糖浓度升高在主动脉和较小血管中沉积增加,使 Hcy 明显升高,加上高脂蛋白血症易形成动脉粥样硬化的病变,也容易引起心、脑血管出现并发症<sup>[2]</sup>。糖尿病患者高脂血症、高血压、肥胖和高血糖是参与糖尿病神经病变的危险因素和条件。导致 T2DM 患者增多的原因之一是进食量增多或运动量不足,促使体内脂类合成增多,这也是导致高脂蛋白血症的重要原因。而 T2DM 肥胖伴高脂者,由于胰岛素受体数相对减少,从而产生胰岛素抵抗,也容易

诱发糖尿病。糖尿病大多与高脂蛋白血症有关。肥胖由遗传因素与自然环境的恶劣因素共同作用所致,也是引起 T2DM、血脂代谢异常和心血管疾病的常见高危因素<sup>[3-4]</sup>。Hcy 的应用对早期诊断与监控 T2DM 与脂代谢异常所产生的合并症起着重要的作用<sup>[5]</sup>。糖尿病患者应重视 Hcy 代谢异常的辅助治疗, Hcy 水平超标患者应加强降糖治疗,适当应用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 进行干预治疗,降低血糖是 T2DM 治疗的主要任务。同时,在一定程度上使 Hcy 及血脂得到有效控制,以使用降低血脂的药物干预达到血脂控制目标为主要策略<sup>[4]</sup>。因此,应积极控制血糖,纠正血脂代谢紊乱,降低 LDL-C、TG 水平和(或)升高 HDL-C 水平<sup>[6]</sup>,且降低 Hcy 水平可明显减少心血管疾病的发生<sup>[7]</sup>。

### 参考文献

- [1] 唐文佳,彭颖斐,吴炯,等. 血脂检测结果一致性比较及其对临床诊断决策的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(9): 832-835.
- [2] 王占胜,宋占春,齐霁,等. 中老年 2 型糖尿病女性患者大血管病变相关危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(11): 984-986.
- [3] 郭艺芳. 心血管病患者的血糖管理策略[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 702-703.
- [4] 蒋菲,胡承,贾伟平. 生活方式与 2 型糖尿病心血管疾病[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(5): 438-441.
- [5] 鄢盛恺. 应进一步加强血脂检验与临床的联系[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(4): 243-245.
- [6] 林旻洁,赵水平. 高甘油三脂血症的防治进展[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(3): 232-235.
- [7] 孙艺红. 餐后糖代谢异常与心血管疾病的进展[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 789-790.

(收稿日期: 2015-05-18)

(上接第 1865 页)

组、SPA 组、UA 组患者 hs-CRP 水平两两比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),表明随着病情严重程度的增加,冠心病患者的胱抑素 C、MIF、MMP-1、hs-CRP 各项指标会逐渐升高,与相关文献报道相同<sup>[10]</sup>。另外, 120 例冠心病患者的胱抑素 C、MIF、MMP-1 相关性分析结果显示,胱抑素 C、MIF 和 MMP-1 三者间有明显正相关关系。因此,笔者认为胱抑素 C、MIF 和 MMP-1 可以作为诊断冠心病严重程度的重要参考指标。

综上所述,随着冠心病患者病情的加重,其血清胱抑素 C、MIF、MMP-1 和 hs-CRP 水平有逐渐升高的趋势,临床诊治时应重视对患者血清胱抑素 C、MIF、MMP-1 和 hs-CRP 水平的检测,以提高诊断正确率,为疾病的进一步治疗提供重要参考。

### 参考文献

- [1] Nurkic J, Ljuca F, Nurkic M, et al. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients[J]. Med Arh, 2010, 64(2): 103-106.
- [2] 焦彦华,李以慎,王秀艳,等. 冠心病老年患者血清中基质金属蛋白酶-1、巨噬细胞移动抑制因子及胱抑素 C 表达及其意义[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 554-556.
- [3] Okura T, Jotoku M, Irita J, et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension[J]. Clin

Exp Nephrol, 2010, 14(6): 584-588.

- [4] 王洪巨,汤阳,王本芳,等. 冠心病患者血清胱抑素 C 水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(10): 729-731.
- [5] 吴世陶,刘恒方,王建平,等. 激活蛋白-1、巨噬细胞游走抑制因子与人颈动脉粥样硬化斑块的关系研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(9): 772-774.
- [6] 李国栋,李凌,赵晓燕. 冠心病患者血清胱抑素 C、尿酸、血浆脂蛋白(a)水平的变化及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 615-617.
- [7] 方永祥,林应标,匡泽民. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者血清 MIF、MMP-1 及 hs-CRP 的影响[J]. 实用预防医学, 2011, 18(2): 219-221.
- [8] 孙敏,刘莹莹,王晓彤. 巨噬细胞移动抑制因子与冠心病合并糖尿病的关系[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3): 46-48.
- [9] 马旭,袁慧,刘荣凤. 冠心病患者血清胆固醇对脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性水平的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(2): 635-636.
- [10] 杨堂,李全民,高青. 巨噬细胞移动抑制因子和基质金属蛋白酶 9 与 2 型糖尿病合并冠心病的关系研究[J]. 中国医药, 2013, 8(1): 54-56.

(收稿日期: 2015-02-18)