

# 急性心肌梗死患者血清白三烯 B<sub>4</sub> 和基质金属蛋白酶-9 表达的变化及其意义<sup>\*</sup>

徐晨凯<sup>1</sup> 刘小伟<sup>2</sup> 唐礼江<sup>1,2,3</sup> 林峰<sup>2</sup> 陈建明<sup>2</sup> 金红锋<sup>2</sup> 曾广忠<sup>2</sup>  
米亚飞<sup>3</sup> 杨海华<sup>3</sup> 陈晓锋<sup>3</sup> 王琳<sup>3</sup> 许莎莎<sup>3</sup> 朱敏<sup>4</sup>

**【摘要】 目的:**探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者血清白三烯 B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达的动态变化及其临床意义。**方法:**采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 40 例 STEMI 患者入院 48 h 及出院后第 3 个月、6 个月血清中 LTB<sub>4</sub> 及 MMP-9 的表达;全自动生化分析仪测定脂蛋白(a)。**结果:**与入院水平相比,STEMI 患者血清 LTB<sub>4</sub> 的表达水平在出院后第 3 个月及第 6 个月呈持续性下降,结果有统计学意义 ( $P < 0.05$ );出院后第 3 个月 MMP-9 的表达显著低于入院时水平 ( $P < 0.05$ ),而与第 6 个月相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在脂蛋白(a)总体较高 25% 水平与总体较低 25% 水平的患者血清中 MMP-9 的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:**STEMI 患者院外 3~6 个月随访发现其血清中 LTB<sub>4</sub> 和 MMP-9 的表达呈动态变化,其中 LTB<sub>4</sub> 血清水平呈进行性降低,脂蛋白(a)显著增高人群在发生心肌梗死时其 MMP-9 水平较高。

**【关键词】** 急性 ST 段抬高型心肌梗死;白三烯 B<sub>4</sub>;基质金属蛋白酶-9;脂蛋白(a)

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.018

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A

## Dynamic observation on leukotriene B<sub>4</sub> and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with acute myocardial infarction

XU Chenkai<sup>1</sup> LIU Xiaowei<sup>2</sup> TANG Lijiang<sup>1,2,3</sup> LIN Feng<sup>2</sup> CHEN Jianming<sup>2</sup>  
JIN Hongfeng<sup>2</sup> ZENG Guangzhong<sup>2</sup> MI Yafei<sup>3</sup> YANG Haihua<sup>3</sup>  
CHEN Xiaofeng<sup>3</sup> WANG Lin<sup>3</sup> XU Shasha<sup>3</sup> ZHU Min<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325000, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Zhejiang Hospital; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Taizhou Hospital; <sup>4</sup>Department of public Lab, Taizhou Hospital)

Corresponding author: TANG Lijiang, Email: taizhoutang@hotmail.com

**Abstract Objective:** To investigate the changes of Leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) and Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with acute myocardial infarction (AMI) in a six months follow-up study and to explore its potential clinical significance. **Method:** LTB<sub>4</sub> and MMP-9 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in 40 AMI patients when patients were enrolled in hospital during 48 hours, three months and six months. **Result:** LTB<sub>4</sub> level was significant lower in blood of AMI patients 6th month than blood of patients 3rd month after leaving the hospital and patients who had been hospitalized within 48 hours ( $P < 0.05$ ), MMP-9 level was significant higher in blood of patients 48 hours after enrolling the hospital than 3rd month and 6th month after leaving the hospital ( $P < 0.05$ ), with no significant difference between 6th month and 3rd month ( $P > 0.05$ ). The concentration of MMP-9 in the top 25 percent of Lp(a) level is significant higher than the last 25 percent ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The serum level of LTB<sub>4</sub> and MMP-9 decline after AMI, What's more the level of LTB<sub>4</sub> proceeded to decline after AMI. Significant high concentration of Lp(a) may effect the level of MMP-9 in AMI patients.

**Key words** ST-elevated Myocardial Infarction; Leukotriene B<sub>4</sub>; Matrix Metalloproteinase-9; Lipoprotein(a)

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 是降解细胞外基质最主要的蛋白酶之一, 它通过降解斑块内的细胞外基质, 使动脉粥样硬化

斑块更容易破裂, 从而导致急性冠脉血栓事件 (急性心肌梗死、不稳定心绞痛、心脏性猝死等) 的发生。白三烯 B<sub>4</sub> (Leukotriene B<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>) 是花生四烯酸经脂氧化酶代谢途径所合成的活性产物, 其介导的炎性通路贯穿整个冠状动脉粥样硬化的发生与发展。相关研究表明, LTB<sub>4</sub> 通过上调斑块内 MMPs 的表达, 导致细胞外基质降解及斑块破裂<sup>[1]</sup>。LTB<sub>4</sub> 及 MMPs 在冠状动脉粥样硬化中的

<sup>\*</sup> 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (No: 2011ZDA028)

<sup>1</sup> 温州医科大学附属第一医院 (浙江温州, 325000)

<sup>2</sup> 浙江医院心内科

<sup>3</sup> 浙江省台州医院心内科

<sup>4</sup> 浙江省台州医院公共实验室

通信作者: 唐礼江, E-mail: taizhoutang@hotmail.com

作用机制是研究热点,但急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者血清中 LTB<sub>4</sub> 及 MMPs 的长期动态变化国内外少有报道。本文进行 3~6 个月的随访,着力于观察 STEMI 患者血清中 LTB<sub>4</sub> 及 MMPs 的动态变化,并探讨其临床意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2011-03—2012-05 于温州医科大学附属台州医院心内科住院的 STEMI 患者 40 例。所有患者根据我国 2010 年急性心肌梗死指南诊断 STEMI,并行冠脉造影证实。其中男 32 例,女 8 例;年龄 33~90 岁,平均(64.98±13.89)岁。排除标准:STEMI 合并活动性创伤、严重感染、恶性肿瘤、哮喘、严重肝肾功能不全、有临床表现的心力衰竭及住院期间使用炎症抑制性药物(如糖皮质激素)。

### 1.2 方法

入院第 2 天清晨空腹取患者肘静脉血约 5 ml 入促凝管,离心后提取血清存入-80℃超低温冰箱,出院后第 3 个月、6 个月复查时同前留取空腹肘静脉血并提取血清置-80℃超低温冰箱待测。采用 ELISA 法测定标本血清中 LTB<sub>4</sub> 和 MMP-9 的表达,试剂盒 Human MMP-9 Immunoassay

(Quantikine DMP900) 及 LTB<sub>4</sub> Immunoassay (KGE006B)均来自美国 R & D SYSTEMS 公司, MMP-9 的浓度单位为 ng/ml,检测灵敏度为 0.156 ng/ml;LTB<sub>4</sub> 浓度单位为 pg/ml,检测灵敏度 8.2 pg/ml。血清中 TG、TC、LDL-C、脂蛋白(a)[Lp(a)]等的生化指标采用日本奥林巴斯全自动生化仪检测。

### 1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS18.0 统计软件处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,均数比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

所有入选的 STEMI 患者均行冠脉造影术,植入支架者 36 例(90%),冠脉再通未行支架者 4 例(10%);合并高血压者 23 例(57.5%)、糖尿病者 4 例(10%),吸烟者 29 例(72.5%),饮酒者 7 例(17.5%),入院后均给予标准化治疗。

STEMI 患者出院后血清 LTB<sub>4</sub>、MMP-9 的动态变化:患者出院 3 个月时血清 LTB<sub>4</sub> 及 MMP-9 显著低于入院时水平;出院 6 个月时患者血清 LTB<sub>4</sub> 水平显著低于出院 3 个月时 LTB<sub>4</sub> 测定水平,而出院后 6 个月与 3 个月相比,MMP-9 水平的变化没有统计学意义(表 1)。

表 1 LTB<sub>4</sub> 及 MMP-9 水平变化  
Table 1 Levels of LTB<sub>4</sub> and MMP-9

项目	$\bar{x} \pm s$		
	入院 48 h 内(40 例)	出院 3 个月时随访(40 例)	出院 6 个月后随访(40 例)
LTB <sub>4</sub> /(pg·ml <sup>-1</sup> )	31 224.50±2 537.81	26 091.46±5 430.07 <sup>1)</sup>	20 097.07±7 490.63 <sup>1)2)</sup>
MMP-9/(ng·ml <sup>-1</sup> )	17.88±4.17	13.26±3.73 <sup>1)</sup>	13.55±2.60 <sup>1)</sup>

与入院 48 h 内比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与出院 3 个月时比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

MMP-9 与 Lp(a)的相关性:将 Lp(a)根据四分位数分组,Lp(a)>459 mg/L(大于总体中的 75%)与 Lp(a)<77.25 mg/L(小于总体中的 25%)比较。两组患者的各项危险因素,年龄、性别、高血压比例、糖尿病患者比例、吸烟、饮酒、Genisi 评分及 LDL 浓度均无统计学差异(表 2)。入院时 Lp(a)>459.50 mg/L 组 MMP-9 水平显著高于 Lp(a)<77.25 mg/L 组,而两组出院后 3 个月及 6 个月时 MMP-9 水平差异亦无统计学意义(表 3)。

## 3 讨论

冠心病是一种多因素疾病,病因包括内皮损伤反应、炎症反应、脂质浸润等,血管内膜炎症反应是近期国内外研究的热点。多种炎性因子及炎性细胞在冠心病的发生发展中均起到重要作用。LTB<sub>4</sub> 是花生四烯酸经脂氧化酶代谢途径合成的活性物质,参与冠状动脉粥样硬化发生发展的各个阶段,与斑块的稳定性及急性冠脉综合征(acute coronary

syndrome, ACS)的发生密切相关。MMPs 是细胞外基质主要的生理性调节物质,能分解动脉斑块纤维帽,与斑块易损性相关。

表 2 不同浓度 Lp(a)分组临床特征、危险因素

Table 2 General data between Lp(a) of different concentration

项目	例(%), $\bar{x} \pm s$	
	Lp(a)<77.25 mg/L 组(10 例)	Lp(a)>459.50 mg/L 组(10 例)
年龄/岁	64.70±9.44	72.30±9.03 <sup>1)</sup>
男性	7(70)	8(80) <sup>1)</sup>
高血压	6(60)	5(50) <sup>1)</sup>
糖尿病	2(20)	2(20)
吸烟	6(60)	8(80) <sup>1)</sup>
饮酒	1(10)	3(30) <sup>1)</sup>
Genisi 评分	33.70±22.33	28.00±13.86 <sup>1)</sup>
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.42±0.71	2.69±1.30 <sup>1)</sup>

与 Lp(a)<77.25 mg/L 组比较,<sup>1)</sup>  $P > 0.05$ 。

表 3 MMP-9 与 Lp(a) 的关系

Table 3 Relationship Between MMP-9 and Lp(a)

项目	ng · ml <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$	
	Lp(a) > 459.50 mg/L 组 (10 例)	Lp(a) < 77.25 mg/L 组 (10 例)
入院时 MMP-9	19.86 ± 3.73	15.86 ± 3.96 <sup>1)</sup>
出院 3 个月后随访	13.13 ± 4.66	14.17 ± 4.02
出院 6 个月后随访	13.97 ± 3.22	11.94 ± 2.70

与 Lp(a) > 459.50 mg/L 组比较, <sup>1)</sup> P < 0.05。

Xu 等<sup>[2]</sup>发现急性心肌梗死患者外周血 LTB<sub>4</sub> 的水平要显著高于不稳定心绞痛及稳定心绞痛患者,而且体外细胞实验证实 LTB<sub>4</sub> 可刺激巨噬细胞 MMP-9 的表达。

目前国内外对 LTB<sub>4</sub> 及 MMP-9 在 ACS 发病中的作用机理有较多研究,患者血清中 MMP-9 及 LTB<sub>4</sub> 的升高可导致斑块不稳定及再狭窄的发生,但 STEMI 发生后患者血清 LTB<sub>4</sub> 及 MMP-9 水平的动态变化却尚无报道,而且很多实验尚处于动物模型阶段。本实验旨在了解心肌梗死发生后一段时间内患者血清中 LTB<sub>4</sub> 及 MMP-9 水平的变化。我们对 STEMI 患者外周血 MMP-9 及 LTB<sub>4</sub> 的随访观察,结果表明出院 3 个月后患者血清中 mmp-9 较入院时有显著下降 (P < 0.01),而之后的 3 个月患者血中 MMP-9 水平并没有明显的变化,一直维持在出院 3 个月时的水平。心肌梗死发生半年内患者外周血 LTB<sub>4</sub> 水平呈持续性下降,出院 3 个月后仍持续性降低。所有患者在随访中均无心衰、再发心梗等不良事件发生。本文通过监测院内及院外 STEMI 患者 LTB<sub>4</sub> 及 MMP-9 的动态变化,发现 MMP-9 较 LTB<sub>4</sub> 更快的降到最低水平,而 LTB<sub>4</sub> 在心梗发生的 3 个月并没有降到最低水平,在其后的 3 个月仍呈现持续性下降。目前越来越多的研究指出 LTB<sub>4</sub> 与动脉粥样硬化密切相关。Hlawaty 等<sup>[3]</sup>在新西兰白兔模型中发现阻断白三烯受体,颈动脉支架内膜增生减少,血管内 MMP-9 表达降低,而植入支架的离体血管在 LTB<sub>4</sub> 诱导下,内膜增生及 MMP-9 表达增加,得出 LTB<sub>4</sub> 与支架内膜增生及再狭窄密切相关的结论。本实验在发生急性心肌梗死人群中检测血 LTB<sub>4</sub> 的变化,发现在心肌梗死发生后一段时间内外周血 LTB<sub>4</sub> 均处于较高水平,血清高水平 LTB<sub>4</sub> 对患者来说有可能导致冠脉内支架再狭窄的发生,也提示 LTB<sub>4</sub> 可能在支架内膜增生及再狭窄发生的机制中起到一定的作用,而白三烯受体拮抗剂或许可作为心梗患者药物治疗的新选择。

Lp(a) 是心血管事件发生的独立危险因素<sup>[4]</sup>,目前研究表明 Lp(a) 的水平从斑块最初形成到破

裂呈持续性的增加,并且其可能通过 CD36/TLR2 通路促进巨噬细胞凋亡从而导致斑块破裂<sup>[5]</sup>。最近相关文献报道 Lp(a) 通过氧化磷酸化能增强细胞外基质与血管壁的作用,或许与动脉粥样硬化形成相关<sup>[6]</sup>。Huang 等<sup>[7]</sup>发现 Lp(a) 在转基因小鼠模型中能活化 MMP-9 及趋化巨噬细胞,本实验探讨在急性心肌梗死发生时,高水平 Lp(a) 能否使 MMP-9 的表达增加,虽然 MMP-9 与 Lp(a) 并没有相关性 (P > 0.05)。但入选人群中 Lp(a) 浓度最高的 25% 与 Lp(a) 浓度最低的 25% 相比较,其入院时血清中 MMP-9 的水平有差异性 (P < 0.05)。总之急性心肌梗死发生时患者 MMP-9 处于较高水平,随访过程中,其 3 个月时的水平与 6 个月没有差异性,而 LTB<sub>4</sub> 在心梗发生后、3 个月及 6 个月呈现持续性下降。本实验发现纳入人群 Lp(a) 水平的差异或许可影响急性心肌梗死发生时 MMP-9 的水平,而更进一步的研究需要纳入更大的样本量。

#### 参考文献

- [1] ZHOU G, GE S, LIU D, et al. Atorvastatin reduces plaque vulnerability in an atherosclerotic rabbit model by altering the 5-lipoxygenase pathway[J]. *Cardiology*, 2010, 115: 221-228.
- [2] XU S, TANG L, MI Y, et al. Clinical significance of leukotriene b4 and extracellular matrix metalloproteinase inducer in acute coronary syndrome[J]. *Clin Invest Med*, 2013, 36: E282-E289.
- [3] HLAWATY H, JACOB M P, LOUEDEC L, et al. Leukotriene receptor antagonism and the prevention of extracellular matrix degradation during atherosclerosis and in-stent stenosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 518-524.
- [4] EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY P L, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. *JAMA*, 2009, 302: 412-423.
- [5] SEIMON T A, NADOLSKI M J, LIAO X, et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Metab*, 2010, 12: 467-482.
- [6] TSIMIKAS S, BRILAKIS E S, MILLER E R, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 46-57.
- [7] HUANG M, GONG Y, GRONDOLSKY J, et al. Lp(a)/apo(a) modulate MMP-9 activation and neutrophil cytokines in vivo in inflammation to regulate leukocyte recruitment[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184: 1503-1517.

(收稿日期: 2014-07-30)