

## 心肌重构水平监测在慢性心衰患者病情评估中的临床意义

贺光林<sup>1)</sup>, 叶吉云<sup>2)</sup>

(1) 石嘴山市第二人民医院重症医学科, 宁夏石嘴山 753000; 2) 昆明医科大学, 云南昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 探讨 MMP-9、TIMP-1 检测对评估慢性心衰发生及发展的意义. **方法** 观察组为慢性心衰患者 127 例, 对照组选自社区健康人群 40 例研究对象, 分别检测血 MMP-9、TIMP-1 并进行超声心动图检查明确 LVEF 及 E/E' . **结果** 观察组患者 MMP-9 显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), TIMP-1 较对照组有显著性下降 ( $P < 0.05$ ), MMP-9/TIMP-1 较对照组存在显著性升高 ( $P < 0.05$ ) . 观察组 LVEF、E/E' 较对照组差异具有显著统计学意义 ( $P < 0.05$ ) . 观察组心功能 III 级 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 较心功能 II 级者出现显著性升高 ( $P < 0.05$ ), TIMP-1 较心功能 II 级者出现极显著性下降 ( $P < 0.05$ ) . LVEF、E/E' 较心功能 II 级者有显著性升高 ( $P < 0.05$ ) . 心功能 IV 级患者 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 均较心功能 II、III 级患者显著差异 ( $P < 0.05$ ), LVEF、E/E' 较心功能 II 级者有显著性升高 ( $P < 0.05$ ), 但较 III 级患者并无显著性差异 ( $P > 0.05$ ) . MMP-9+TIMP-1+MMP-9/TIMP-1 较 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 单一指标具有更高的灵敏度及特异度, 而 LVEF+E/E' 联合诊断价值较 IL-18+NT-ProBNP 为差. **结论** MMP-9、TIMP-1 及其比值测定有助于慢性心衰早期发现与诊断, 并有助于判断病情进展.

**[关键词]** MMP-9; TIMP-1; 慢性心衰; 超声心动图

**[中图分类号]** R614.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 11-0072-04

## Assessment of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure Condition and the Clinical Significance

HE Guang - lin<sup>1)</sup>, YE Ji - yun<sup>2)</sup>

(1) Dept. of ICU, The Second People's Hospital of Shizuishan City, Shizuishan Ningxia 753000; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the significance of MMP-9 and TIMP-1 test for assessing the occurrence and development of chronic heart failure. **Methods** One hundred and twenty-seven patients with chronic heart failure were enrolled in the observation group, and 40 cases community health people were selected for the control group. The levels of serum MMP-9 and TIMP-1 were detected and the LVEF and E/E' were evaluated using endocardiography. **Results** Compared with the control group, the level of MMP-9 was significantly higher ( $P < 0.01$ ) but the level of TIMP-1 had significantly decreased ( $P < 0.05$ ) in the observation group. And the ratio of MMP-9 and TIMP-1 had significantly increased compared with the control group ( $P < 0.05$ ) . There were statistically difference significant of LVEF and E/E' between the observation group and control group ( $P < 0.05$ ) . In the observation group, the level of MMP-9, MMP-9/TIMP-1, LVEF and E/E' were increased but the level of TIMP-1 decreased significantly in cases with cardiac functional class III compared with cardiac function class II ( $P < 0.05$ ) . There were significant difference between the cases with class IV heart function and class II, III in the levels of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ( $P < 0.05$ ) . In the cases of class IV heart function, the LVEF and E/E' have significantly increased compared with the cases of class II ( $P < 0.05$ ) . MMP-9 + TIMP-1 + MMP-9/TIMP-1 combination has higher sensitivity and specificity than the MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1

**[基金项目]** 云南省应用基础研究计划基金资助项目 (2011FB150)

**[作者简介]** 贺光林 (1972~), 男, 宁夏石嘴山市人, 大学本科, 副主任医师, 主要从事心血管病诊治工作.

**[通讯作者]** 叶吉云. E-mail:enjunye@126.com

single indicator, and the joint diagnostic value of LVEF + E/E' was less than that of IL-18+ NT-ProBNP.

**Conclusion** The levels of MMP-9 and TIMP-1 and their ratio may have contributed to the early detection and diagnosis for chronic heart failure, and help to determine the disease progression.

[**Key words**] MMP-9; TIMP-1; Chronic heart failure; Echocardiography

随着我国高血压发病率增高及社会老龄化加剧, 由高血压等导致的慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHD) 成为心内科常见疾病之一, 轻者可无显著表现, 但随着心脏功能的衰退, 患者常出现肾脏、肝脏等多脏器功能的损害<sup>[1]</sup>, 因此早期的发现并进行针对性的治疗有助于阻断疾病的进展. 但由于慢性心衰早期症状不典型且无明显的阳性体征辅以鉴别, 因此有必要采用敏感的检验学指标来评估心功能<sup>[2]</sup>. 近年的研究发现, MMP-9 (基质金属蛋白酶-9) 水平的升高与心室扩张和重构密切相关, MMP-9 与 TIMP-1 (组织金属蛋白酶抑制剂) 之间的比例失衡也成为心肌重构的高危因素<sup>[3]</sup>. 笔者对自 2011 年 1 月至 2013 年 1 月就诊于石嘴山市第二人民医院的 127 例慢性心衰患者检测了 MMP-9、TIMP-1 及其他血清学指标水平的变化, 明确了其在不同心衰分级患者诊断上的意义, 现报告如下.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

观察组选择自 2011 年 1 月至 2013 年 1 月就诊的慢性心衰患者 127 例, 均符合 NYHA 心功能分级标准, 其中男性患者 64 例, 女性患者 63 例, 年龄 59~78 岁, 平均 (69.5±10.3) 岁, 心力衰竭平均病程 (6.5±3.2) 月. 其中心功能 II 级 38 例, 心功能 III 级 44 例, 心功能 IV 级 45 例. 对照组选择社区健康人群 40 例, 经检查无心肝肾疾病临床表现及相关高危因素, 其中男性 18 例, 女性 22 例, 年龄 58~77 岁, 平均年龄 (66.9±11.4) 岁. 两组入选研究对象在年龄、体重、性别等方面具有可比性 ( $P>0.05$ ).

### 1.2 检测方法与观察指标

**1.2.1 MMP-9 与 TIMP-1 测定** 观察组和对照组均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 注入含 EDTA-Na<sub>2</sub> 试管中室温静止 30 min 后离心, 取血清留存待检. 检验由检验科完成, 采用 ELISA 法测定 IL-18 和 NT-ProBNP, 试剂盒由晶美科技生物有限公司提供. 以上检验严格遵守操作规程, 并保证在试剂有效期内使用.

**1.2.2 超声心动图检查** 观察组和对照组入选后

采用 HP5500 超声心动仪测定对患者进行左心射血分数 (LVEF) 测定以及二尖瓣尖处舒张早期血流速度 (E) 与组织多普勒测定二尖瓣环处舒张早期心肌运动速度 (E') 的比值 (E/E').

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 观察组与对照组 MMP-9、TIMP-1 和 LVEF、E/E' 比较

对照组研究对象 MMP-9、TIMP-1 和 LVEF、E/E' 检测结果均在参考值范围内, 观察组患者 MMP-9 高于对照组 ( $P<0.05$ ), TIMP-1 较对照组有显著性下降 ( $P<0.05$ ), MMP-9/TIMP-1 较对照组存在显著性升高 ( $P<0.05$ ). 观察组 LVEF、E/E' 较对照组差异具有显著统计学意义 ( $P<0.05$ ). 见表 1.

### 2.2 观察组内 MMP-9、TIMP-1 和 LVEF、E/E' 比较

观察组心功能 III 级 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 较心功能 II 级者出现极显著性升高 ( $P<0.05$ ), TIMP-1 较心功能 II 级者出现显著性下降 ( $P<0.05$ ). LVEF、E/E' 较心功能 II 级者有显著性升高 ( $P<0.05$ ). 心功能 IV 级患者 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 均较心功能 II、III 级患者显著差异 ( $P<0.05$ ), LVEF、E/E' 较心功能 II 级者有显著性升高 ( $P<0.05$ ), 但较 III 级患者并无显著性差异 ( $P>0.05$ ), 见表 2.

### 2.3 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 和 LVEF、E/E' 效果评价

分别以各项指标的 85% 百分位数作为截断值, 对各项检测指标的灵敏度、特异度及准确性进行评估. MMP-9+TIMP-1+MMP-9/TIMP-1 较 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 单一指标具有更高的灵敏度及特异度, 而 LVEF+E/E' 联合诊断价值较 IL-18+NT-ProBNP 为差. 因此早期采用 MMP-9+TIMP-1+MMP-9/TIMP-1 检测的可以极大提高早期诊断的准确率, 见表 3.

表 1 观察组与对照组 MMP-9、TIMP-1 和 LVEF、E/E' 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 1 Comparison of MMP-9, TIMP-1, LVEF and E/E' between the observation group and control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-9 (ng/mL)	TIMP-1 (ng/mL)	MMP-9/TIMP-1	LVEF (%)	E/E'
观察组	127	784.27 ± 125.31**	183.24 ± 36.28*	4.31 ± 0.94*	38.15 ± 7.60*	16.03 ± 3.95*
对照组	40	429.61 ± 97.23	369.14 ± 27.62	1.12 ± 0.17	53.47 ± 8.48	6.71 ± 1.39

与对照组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

表 2 观察组内 MMP-9、TIMP-1 和 LVEF、E/E' 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of MMP-9, TIMP-1, LVEF and E/E' within the observation group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-9 (ng/mL)	TIMP-1 (ng/mL)	MMP-9/TIMP-1	LVEF (%)	E/E'
II 级	38	569.81 ± 86.43	265.17 ± 43.96	2.21 ± 0.18	44.37 ± 5.26	9.71 ± 2.96
III 级	44	713.28 ± 104.25*	194.89 ± 54.27*	3.67 ± 0.24*	38.15 ± 4.93*	13.94 ± 3.52*
IV 级	45	872.36 ± 132.94**	127.64 ± 30.86**	6.68 ± 0.87**	36.26 ± 5.92*	17.58 ± 2.48*

与心功能 II 级患者相比, \* $P < 0.05$ ; 与心功能 III 级患者相比, # $P < 0.05$ .

表 3 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 和 LVEF、E/E' 效果评价

Tab. 3 The effect evaluations of MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, LVEF and E/E'

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确性 (%)
MMP-9	90.31	82.68	86.53
TIMP-1	91.62	85.94	88.76
MMP-9/TIMP-1	90.46	81.78	85.35
MMP-9+TIMP-1+MMP-9/TIMP-1	95.73	87.42	91.86
LVEF+E/E'	75.84	79.57	77.61

### 3 讨论

慢性心衰 (chronic heart failure, CHF) 的发生是由于高血压等基础疾病的存在导致心肌重构, 心功能下降进而出现的一系列临床综合征<sup>[4]</sup>。近年来患病率有增高趋势, 且由于该疾病早期无显著症状, 猝死的发生率较正常人高 6 倍以上。因此, 采用敏感指标对慢性心衰及其进展早期作出诊断并行检测有助于降低该类患者死亡率并提高患者生活质量<sup>[5]</sup>。同时早期心衰的患者多存在缺乏典型症状以及特异性体征, 因此探寻可早期诊断慢性心衰并明确心功能状态的检验学指标具有重要意义。MMP-9 与 TIMP-1 是近年来发现的与心肌重构密切相关的因子<sup>[6]</sup>, 但针对该指标在慢性心衰不同分级患者中的诊断意义尚未完全明确, 因此有必要对该类型患者进行进一步的研究。

MMP 在心肌重构过程中发挥极其重要作用, 其抑制剂 TIMP 分泌的水平有助于减缓心室重构<sup>[7]</sup>。因此, MMP 及 TIMP 水平的动态变化决定了心衰患者心肌的病理生理变化。本研究发现, 观察

组患者 MMP-9 显著高于对照组, TIMP-1 较对照组有显著性下降, MMP-9/TIMP-1 较对照组存在显著性升高。观察组心功能 III 级 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 较心功能 II 级者出现极显著性升高, TIMP-1 较心功能 II 级者出现极显著性下降。LVEF、E/E' 较心功能 II 级者有显著性升高。心功能 IV 级患者 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 均较心功能 II、III 级患者显著差异, LVEF、E/E' 较心功能 II 级者有显著性升高, 但较 III 级患者并无显著性差异。近年的研究表明, 心肌中 MMPs/TIMPs 主要是由心肌成纤维细胞分泌, 比值平衡的维持有助于缓解心肌重构。在心肌重构的过程中, 胶原纤维网的破坏导致 I、III 型胶原释放<sup>[8]</sup>, MMP 在该过程中主要起到特异性降解此类心肌细胞外机制的作用。同时有研究发现, MMP-9 较脑钠肽可更好的对心力衰竭进行预测。TIMP-1 是目前了解最多的 TIMPs 成员之一<sup>[9]</sup>, 对 MMP-9 具有强有力的抑制作用, 其保持着合适的水平, 对于心肌重构过程中出现的心肌间质蛋白降解具有很好的抑制作用, 进而有助于缓解慢性心衰的进展<sup>[10]</sup>。分

别以各项指标的 85%百分位数作为截断值,对各项检测指标的灵敏度、特异度及准确性进行评估。MMP-9+TIMP-1+MMP-9/TIMP-1 较 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 单一指标具有更高的灵敏度及特异度,而 LVEF+E/E' 联合诊断价值较 IL-18+NT-ProBNP 为差。因此早期采用 MMP-9+TIMP-1+MMP-9/TIMP-1 检测的可以极大提高早期诊断的准确率。

综上所述, MMP-9、TIMP-1 水平检测及 MMP-9/TIMP-1 比值的测定作为国内新开展的检验项目,在反映心衰患者心功能变化及心肌早期损伤、心肌重构等病理生理过程方面,具有发现早、灵敏度及特异度高等优点,具备心脏超声等指标不具备的优势,在判断慢性心衰进展及转归方面,具有广阔的前景。

#### [参考文献]

- [1] NENSETER M S, NARVERUD I, GRAESDAL A, et al. Elevated serum MMP-9/TIMP-1 ratio in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: effects of LDL-apheresis [J]. *Cytokine*, 2013, 61(1):194 - 198.
- [2] 德央, 康龙丽. 锌平衡和用于心衰处理的某些药物 [J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2007, 28(4):177 - 179.
- [3] ZWIERZCHOWSKI T J, STASIKOWSKA - KANICKA O, JANUS J, et al. Evidence for apoptosis, MMP-1, MMP-3 and TIMP-2 expression and their effect on the mechanical and biochemical properties of fresh viable knee medial meniscal allografts and autografts in the rabbit [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(4):724 - 732.
- [4] YAN Q, SUI W, WANG B, et al. Expression of MMP-2 and TIMP-1 in renal tissue of patients with chronic active antibody-mediated renal graft rejection [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7(4):141.
- [5] 张典, 袁秉祥. 严重心衰患者联合用药时血清钾与肌酐的变化 [J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2002, 23(4):169 - 170.
- [6] WANG N, ZHU M, TSAO S W, et al. Up-regulation of TIMP-1 by genipin inhibits MMP-2 activities and suppresses the metastatic potential of human hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e46318.
- [7] TANG H, MAO J, GAO L, et al. Effect of antisense TIMP-1 cDNA on the expression of TIMP-1 and MMP-2 in lung tissue with pulmonary fibrosis induced by bleomycin [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 7(1):149 - 153.
- [8] SYMEONIDIS C, PAPAKONSTANTINO E, GALLI A, et al. Matrix metalloproteinase (MMP-2, -9) and tissue inhibitor (TIMP-1, -2) activity in tear samples of pediatric type 1 diabetic patients: MMPs in tear samples from type 1 diabetes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 25(3):741 - 749.
- [9] BLAHA K, BORSKY J, KASPAROVA M, et al. Concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in lip tissue and their impact on cleft lip surgery healing [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2013, 77(4):283 - 289.
- [10] KOVATSI L, BATZIOS S, NIKOLAOU K, et al. Alterations in serum MMP and TIMP concentrations following chronic heroin abuse [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2013, 23(5):377 - 381.

(2013 - 01 - 15 收稿)